

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 31. szám

2001. augusztus 5.

490 Ft

Androgen insensitivitas syndroma. Klinikai és molekuláris genetikai spektrum1659

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Endotheldysfunctio 1667

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Csírsejt típusú daganatok kezelése a harmadik évezred küszöbén1673

A GYAKORLAT KÉRDÉSEI

Fokozható-e a szteroid és granisetron antiemeticus kombináció hatékonysága anxiolyticus szer hozzáadásával a cisplatin okozta hányás profilaxisában? 1681

KAZUISZTIKA

Súlyos microangiopathiás szövődmények a diabetes mellitus felismerésekor..... 1687



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata



Az intrauterin magzat Szerkesztette: Doszpod József

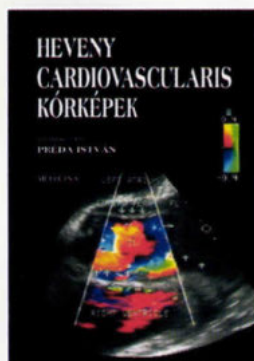
A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhést érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

Formátum: 193 x 250 mm
Terjedelem: 396 oldal
Bolti ár: 2800 Ft

A heveny kardiológiai katasztrófák patogenezisének rövid tárgyalása mellett kiemelten foglalkoznak a szerzők az egyes betegségecsoportok intenzív terápiás, rendelőintézeti vagy eseti szintű ellátásának terápiás kérdéseivel, illetve az ambuláns fázis lezajlása után az egyes kórképek további ellátási szintjének meghatározásával. A fejezetek felölelik a leglényegesebb területeket: a heveny ischaemiás coronaria szindrómák, illetve szívizominfartus témakörét, a hypertóniás krízisállapotokat, a masszív pulmonális embólia, a szívelégtelenség heveny formáinak el látását, a cardiogen shock kezelésének legmodernebb elveit.

Formátum: 168 x 238 mm Terjedelem: 432 oldal Bolti ár: 2700 Ft

Heveny cardiovascularis kórképek Szerkesztette: Préda István



A rehabilitáció gyakorlata Szerkesztette: Huszár Ilona, Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervkészítés módszerével ismerkedhet meg az olvasó az orvosi, a pszichológiai, a pedagógiai, a szociális feladatok megoldásának szemszögéből. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint a gerontopszichiátriai speciális kérdésekkel, melyek az átlagéletkor növekedésével egyre idősebbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismerteti az ún. foglalkoztató terápia és a közösségi (elsősorban pszichiátriai) ellátás legújabb, de a gyakorlatban már eredményesen alkalmazott modelljeivel. A harmadik részben szakmák szerinti bontásban ismerkedhetünk meg az adott terület gyakorlati problémáival.

Formátum: 195 x 255 mm
Terjedelem: 372 oldal
Bolti ár: 3200 Ft

Munkaegészségtan Szerkesztette: Ungváry György

A könyv áttekintést ad a foglalkozás-egészségügy és a munkahigiéné történetéről, feladatairól. Segítséget nyújt az orvosi alkalmassági vizsgálatok elvégzéséhez. Elemzi a munkakörnyezetből a munkát végző embert fenyegető baleseti, valamint a fizikai, kémiai, biológiai, ergonómiai és pszichoszociális kóros tényezők okozta egészségkárosítási kockázatokat, bemutatja e kockázatok becslésének, kezelésének eljárásait. Részletes áttekintést kap az olvasó a legfontosabb foglalkozási megbetegedések és mérgezések etiológiájáról, tüneteiről, diagnosztikájáról, prevenciójáról és kezeléséről. Elsősorban a foglalkozás-egészségügyben dolgozó szakorvosok, munkahigiénikusok számára ajánljuk.

Formátum: 200 x 253 mm Terjedelem: 900 oldal Bolti ár: 6500 Ft



ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 31. szám – 2001. augusztus 5.



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., Oszvách Károly dr.,
Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors
Batkó 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),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),
N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
P. Petrusz dr. (Chapel Hill), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama),
G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft,
negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft.

Subscription with postage and handling:
DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 31. szám – 2001. augusztus 5.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

August 5, 2001. Volume 142. No. 31.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Androgen insensitivitas syndroma.
Klinikai és molekuláris genetikai spektrum
Sólyom János dr., Scheiber Dóra dr., Fekete György dr. 1659

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Endotheldysfunctio
Nagy Judit dr., Csiky Botond dr., Kovács Tibor dr.,
Wittmann István dr. 1667

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Csírsejt típusú daganatok kezelése a harmadik
évezred küszöbén
Géczi Lajos dr., Biron, Pierre dr., Droz, Jean Pierre dr. 1673

A GYAKORLAT KÉRDÉSEI

Fokozható-e a szteroid és a granisetron
antiemeticus kombináció hatékonysága
anxiolyticus szer hozzáadásával
a cisplatin okozta hányás profilaxisában?
Lehoczky Ottó dr., Bagaméri Andrea dr.,
Sárosi Zsuzsanna dr., Kulcsár Tamás dr., Pulay Tamás dr. 1681

KAZUISZTIKA

Súlyos microangiopathiás szövödmények
a diabetes mellitus felismerésekor
Pátkai Gizella dr., Farkas Klára dr.,
Hegedűs Julianna dr., Jermendy György dr. 1687

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1691

HÍREK 1707

PÁLYÁZATI HIRDETMEŒYEK 1709

OH-QUIZ 1710

Androgen insensitivity syndrome.
Clinical and molecular genetic spectrum
Sólyom, J., Scheiber, D., Fekete, Gy. 1659

REVIEW OF LITERATURE

Endothelial dysfunction
Nagy, J., Csiky, B., Kovács, T., Wittmann, I. 1667

REVIEW ARTICLES

Treatment of germ cell tumors at the
threshold of the new millennium
Géczi, L., Biron, P., Droz, J. P. 1673

QUESTIONS OF PRACTICE

Does the addition of an anxiolytic drug
improve the antiemetic effectivity
of the granisetron-steroid combination
in the profilaxis of the cisplatin-induced vomiting?
Lehoczky, O., Bagaméri, A., Sárosi, Zs.,
Kulcsár, T., Pulay, T. 1681

CASE REPORTS

Advanced microangiopathic complications at the
diagnosis of diabetes mellitus
Pátkai, G., Farkas, K., Hegedűs, J., Jermendy, Gy. 1687

FROM THE LITERATURE 1691

NEWS 1707

OH-QUIZ 1710

Androgen insensitivitas syndroma. Klinikai és molekuláris genetikai spektrum

Sólyom János dr., Scheiber Dóra dr. és Fekete György dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika, (igazgató: Fekete György dr.)

Az androgen insensitivitas syndroma (AIS) lényege, hogy a betegekben a férfi hormonok biológiai hatása részben vagy teljesen hiányzik annak ellenére, hogy hormonálisan aktív herékük van. A betegség oka az androgen receptor genetikailag determinált hibája. Az androgen receptor génnek sokféle mutációját azonosították, amik az androgen receptor fehérje különböző mértékű funkcionális elégtelenségét okozzák. A következmény széles klinikai spektrum: enyhe, középsúlyos és súlyos fokú elégtelen intrauterin masculinisatio és pubertalis virilisatio. A betegek azonosítása csak úgy lehetséges, ha a különböző orvosszakmák összefognak, a jelek, tünetek észlelésekor elindul az a racionális vizsgálati sor, aminek végén megtörténik az androgen receptor gén mutációs analízise is. A szerzők bemutatják a magyarországi AIS betegek mutációs vizsgálatának első eredményeit. A módszer magyarországi bevezetése lehetővé teszi nemzeti AIS-adatbázis létrehozását. A betegek és családjuk segítéséhez, életminőségük javításához cselekvési program kidolgozása és országos megvalósítása szükséges.

Kulcsszavak: androgen insensitivitas syndroma, androgen receptor gén, androgen receptor

Androgen insensitivity syndrome. Clinical and molecular genetic spectrum. Androgen insensitivity syndrome (AIS) is an X-linked hereditary disorder caused by the mutation of the androgen receptor gene leading to variable phenotypes according to the depth of the hormonal resistance. There is a lack of knowledge regarding the criteria used to decide the management of infants with partial AIS, particularly with respect to sex of rearing. Therefore a national survey of patients with AIS in Hungary has been decided to compose a database for analyzing current practice. Preliminary results of the analysis for the mutations in the androgen receptor gene of Hungarian patients with AIS has been presented. The authors suggest that guidelines for clinicians on appropriate diagnostic and management strategies for AIS patients, particularly in the case of suspected partial AIS, would be helpful.

Key words: androgen insensitivity syndrome, androgen receptor gene, androgen receptor

Az androgen insensitivitas syndroma (AIS) jellemzői: férfi kromoszomális nem (46,XY karyotypus), férfi gonadalis nem (mindkét oldalon normálisan differenciálódott herék), férfira jellemző hormontermelés (tesztoszteron, T, és Müller-cső-gátló hormon, AMH), megfelelő androgenaktiválódás (normális dihidrotesztoszteron képződés) ellenére elégtelen androgen hatás (elégtelen intrauterin masculinisatio és postnatalis virilisatio).

1817-ben *Steglehner* ismertetett egy nőbeteget méh nélkül, hereszerű gonádokkal. 1947-ben *Reifenstein* írta le a hypospadiasissal, elégtelen pubertalis virilissal és gynaecomastiával járó állapotot. 1953-ban *Morris* használta először a „testicularis feminisatio” kifejezést olyan egyének leírására, akiknél női megjelenés és megfelelő mellfejlődés ellenére hormonálisan aktív here volt kimutatható. 1979-ben *Aiman és mtsai* közleménye tovább bővítette a betegség fenotípusának spektrumát infertilis, de egyébként normális férfiak leírásával.

1974-ben *Keenan és mtsai* mutatták ki, hogy AIS-betegek genitális bőrből nyert fibroblastok lizátumában az androgenek kötődése alacsony fokú. 1982-ben *Migeon és mtsai* lokalizálták az androgen receptor

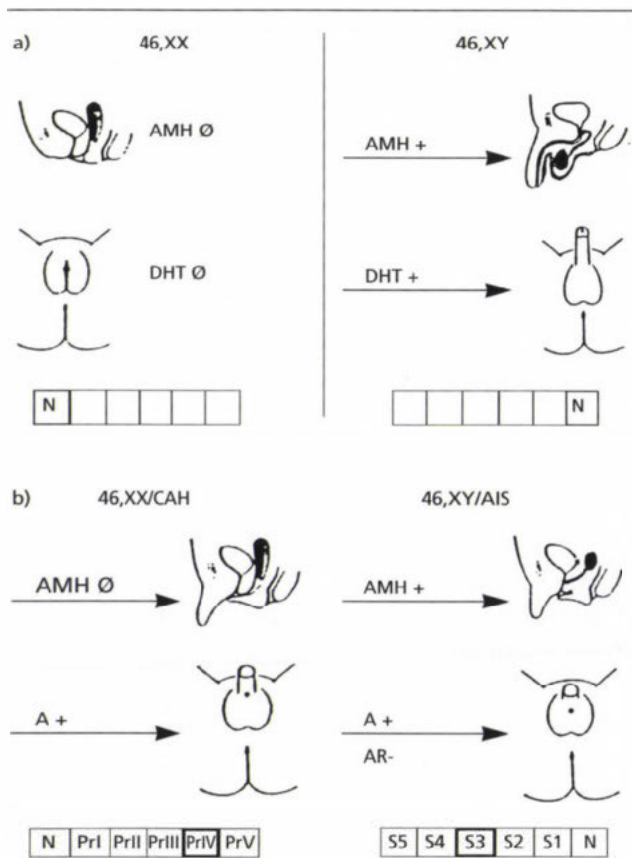
(AR) génjét az X-kromoszóma hosszú karján. 1988-ban *Lubahn és mtsai* határozták meg az AR gén nukleotid bázisszekvenciáját, majd 1989-ben ők azonosították először az AR gén mutációját AIS-betegekben. 1989-ben *Brinkman és mtsai* azonosították az AR-fehérjében a ligandkötő és a DNS-hez kötődő domént (*Brown és mtsai* 1993, *Hiort és mtsai* 1996). 1996-ban már több mint 150 pontmutációt tartottak nyilván az AR gén mutációk adatbázisában (*Gottlieb* 1996), az ismert mutációk száma azóta is növekszik.

Klinikai kép, tüneti spektrum

Az androgen insensitivitas az egy gén egy betegség elve alapján klinikai entitásnak tekinthető, tüneti megjelenése azonban széles spektrumot alkot, ami a mutációk különböző jellegével, az androgen receptor működésének különböző mértékével, azaz az androgen érzékenység, ill. rezisztencia különböző fokozataival magyarázható.

A fiúmagzatok külső nemi szerveinek masculinisatioja szűk időintervallumban (a 8–14. gestációs héten) következik be, de nem ugrásszerűen, hanem többlépcsős folyamat eredményeként (1. ábra a). Így érthető, hogy a genetikailag és gonadalisan fiú magzatok praenatalis masculinisatiójának (és pubertalis

Rövidítések: A = androgen; AR = androgen receptor; AIS = androgen insensitivitas syndroma; CAH = congenitalis adrenalis hyperplasia; AMH = antimüllerian hormon; DHT = dihidrotesztoszteron



1. ábra: A normális (a) és kóros (b) nemi differenciálódás hormonális hátterének sémás ábrázolása
Pr = Prader-féle fokozatok; S = Sinnecker-féle fokozatok; AMH = anti-müllerian hormon; DHT = dihidrotesztoszteron; CAH = congenitalis adrenalis hyperplasia; A = androgen; AR = androgen receptor

virilizációjának) elégtelensége lehet enyhe, közepes és súlyos fokú.

Bár a klinikai prezentáció alapján a betegek folyamatos spektrumot alkotnak a normálisnak látszó férfi megjelenéstől a normálisnak látszó női megjelenésig – ugyanúgy, mint ezen betegség tükörképe, a 21-hidroxiláz defektus miatt virilizálódó leányok (1. ábra b) – praktikusnak látszik a nemzetközileg is használt formák elkülönítése (4, 17).

A szemléletes osztályozás három alapformát különböztet meg:

1. **Döntően férfi fenotípus:** enyhe (mérsékelt, „mild”) AIS (= MAIS). Főbb jelei: nem eléggé férfias megjelenés, gynaecomastia, infertilitas.

2. **Átmeneti fenotípus:** részleges (parciális) AIS (= PAIS). Főbb jelei: a külső nemi szervek a fiúra, ill. leányra jellemző között vannak, serdüléskor gyenge férfiasodás.

3. **Döntően női fenotípus:** súlyos (inkomplett/komplett) AIS (= IAIS/CAIS). Főbb jelei: nő jól fejlett melllel, gyér vagy hiányzó nemi szőrzettel, primer amenorrhoeával.

A folyamatos spektrum – diagnosztikai és prognosztikai megfontolásból – felszabdalható öt vagy akár 10 altípusra is (1. táblázat). Javasoltak 12 fokozatból álló pontrendszert is (1).

Incidencia. Még a jellegzetes klinikai képpel járó komplett AIS gyakoriságára sincsenek megbízható adatok (feltételezett incidencia 1:60 000 fiú újszülött), az enyhébb formák gyakorisága nem ismert, de valószínűleg ez a leggyakoribb oka a genetikailag fiú magzatok elégtelen masculinizációjának és a férfiak elégtelen pubertalis virilizációjának.

Patomechanizmus

Az AIS-ben szenvedő betegek tünetei arra vezethetők vissza, hogy megfelelő, sőt fokozott androgen hormon termelés ellenére az egyébként androgen érzékeny sejtek, szövetek, szervek szerkezete és működése olyan marad, mintha nem lenne jelen elég androgen, azaz többé-kevésbé rezisztensek az androgenekkel szemben. A patomechanizmus tengelyében az AR genetikailag determinált hibája áll.

Hormontermelés AIS-ban

Az LH- és tesztoszteron (T) szint már az érintett újszülöttnél és a fiatal csecsemőben is a normális tartomány felső határán van, ami a feedback elégtelenségével magyarázható (14, 16). AIS-betegek hCG-stimulált szérumszintje csecsemő- és kisgyermekkorban is lényegesen meghaladja az egészségesekét (5). Az AIS-betegek AMH-szintje is magasabb a referenciartományonál (18). Felnőtt AIS-betegek szérumszintje LH- és tesztoszteronszintje jellegzetesen magas (8).

Az androgen hatása a célszervekre

A tesztoszteron hatására következik be a Wolff-cső magzati differenciálódása és fejlődése. A dihidrotesztoszteron hatására fejlődik ki a prostata, és alakulnak át a külső nemi szervek férfi jellegűvé (labioscrotalis redők záródása és a phallus megnagyobbodása).

Az androgen hormonok hatásmechanizmusa

A Leydig-sejtekben szintetizálódott tesztoszteron fehérjéhez (SHBG) kötődve kering a vérrel. A periférián az 5 α -reduktáz enzim hatására dihidrotesztoszteronná (DHT) alakul. A célsejtbe bejutott DHT az AR-hoz kötődik, az így aktiválódott AR fehérje a sejtmagban DNS-hez kötődve transzkripciósfaktorként fejti ki biológiai hatását.

Az androgenhez még nem kapcsolódott AR a citoplazmában van, és komplexet alkot a heat shock protein 90-nel és más chaperone fehérjékkel. Az androgen megkötésekor az AR disszociál a komplexről, konformációs változáson esik át, ami elősegíti dimerizációját, a sejtmagba való jutását és a cél-DNS-szekvenciához való kötődését. Az AR-nak a DNS-hez való kötődése további gének aktiválását váltja ki, ami végül is fehérjék szintézisének provokálásával a biológiai hatás létrejöttéhez vezet (2. ábra).

1. táblázat: Az androgen insensivitas syndroma klinikai spektruma

Forma	Osztály	Típus	Külső nemi szerv	Altípus	Herék	Klinikai jellemzők		Alternatív elnevezés
						újszülött	serdülő	
1.	MAIS	1	férfi	1a	scrotalis	–	mérsékelt pubertalis virilisatio gynaecomastia	elégtelenül virilizált fertilis férfi
				1b		–	fenti + infertilitas	infertilis férfi
2.	PAIS	2	átmeneti (inkább férfi)	2a	inguinoscrotalis	hypospadiasis	későn induló, mérsékelt virilisatio	Reifenstein-syndroma
				2b		hypospadiasis és mikropenis	elégtelen virilisatio: gyér szőrzet, magas hang	
		3	átmeneti (inkább női)	3a	inguinoscrotalis/ intraabdominalis	mikrophallus, perineoscrotalis hypospadiasis	minimális virilisatio	
				3b		fenti + sinus urogenitalisból rövid, szűk vakon végződő hüvely nyílik		
3.	IAIS	4	döntően női	4a	intraabdominalis/ inguinalis sérvben	kifejezett „clitoromegalia” „részleges labialis fúzió”	női serdülési jelek	
				4b		mérsékelt „clitoromegalia” „hátsó labialis fúzió” hügcső és hüvelynyílás elkülönül		
	CAIS	5	női	5a	intraabdominalis/ inguinalis sérvben	„leány” inguinalis sérvvel	normális női emlő fejlődés gyér nemi szőrzettel	inkomplett testicularis feminisatio
				5b		fenti	„primer amenorrhoea” szórtelen nő + primer amenorrhoea	komplett testicularis feminisatio Morris-syndroma

Osztályozás: forma és osztály: Pinsky és mtsai 1996 (17); típus és altípus: Sinnecker és mtsai 1997 (20)
MAIS = mérsékelt AIS; PAIS = parciális AIS; IAIS = inkomplett AIS; CAIS = komplett AIS

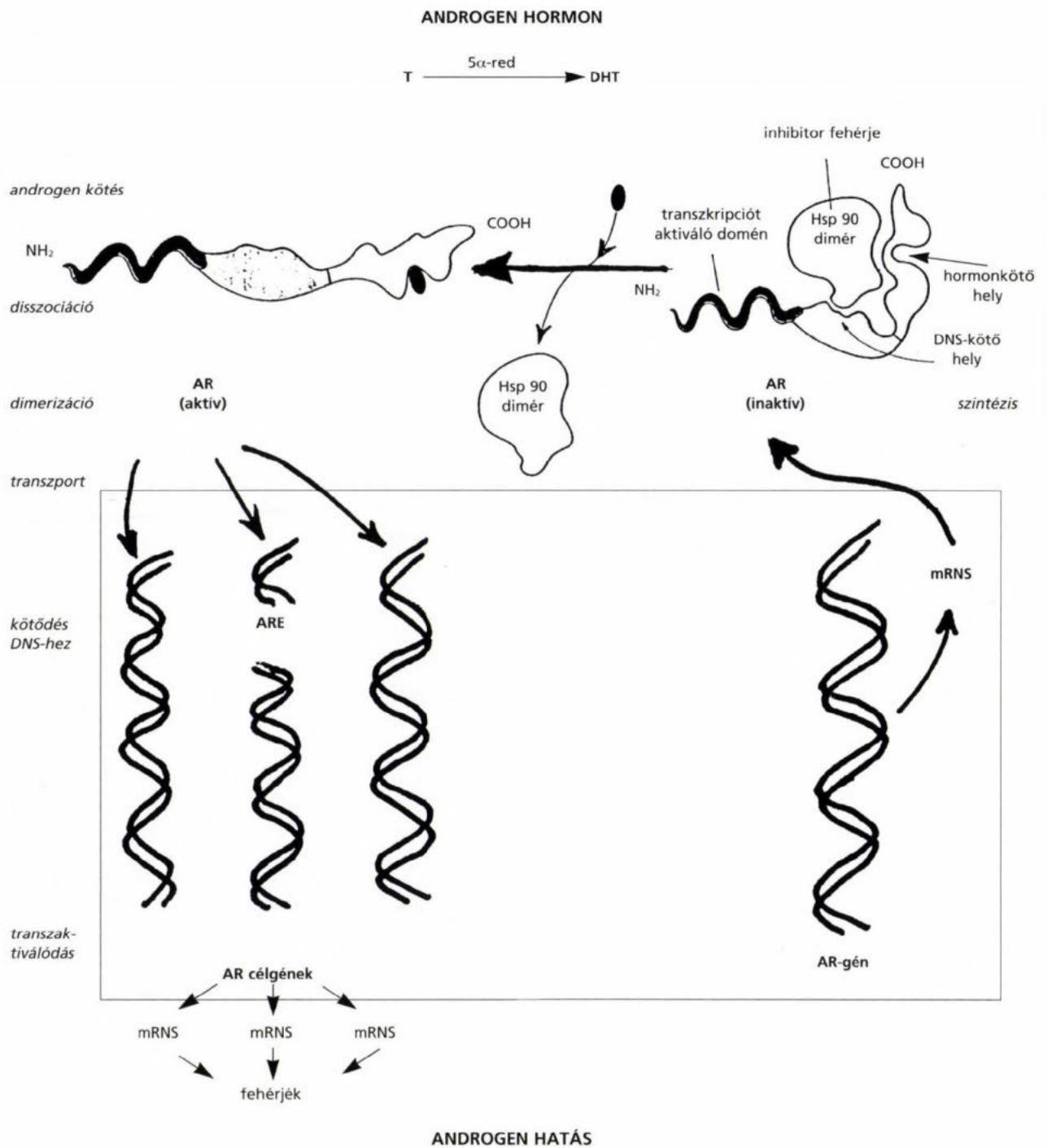
Az AR fehérje 919 aminosavból áll (molekulásúlya 98 500 kD; 2, 10). Sémás szerkezetét a 3. ábra mutatja. Az AR mint androgendependens transzkripció faktor négy fő doménből áll (159). Ezek: 1. az aminoterminalis transzkripció aktivációs domén, 2. a specifikus DNS-szekvenciákhoz való kötődést biztosító domén, 3. a „hinge region”, amely a nukleáris lokalizációs szignált tartalmazza, 4. a karboxiterminalis, ligandot kötő domén.

Az androgen receptor gén és mutációi

Az androgen receptor génje az Xq11-12 régióban helyezkedik el. Ez magyarázza a betegség X-hez kötött öröklődésmenetét. A gén 8 exonból áll. Az 1. exon az androgen receptor modulátor régiójának kialakításáért felelős. A 2. és 3. exon a DNS-kötő, a 4-8. exon pedig az androgenkötő régióért felelős génszakasz (17; 3. ábra).

Az AR gén hibája vezet AIS-ra, vagyis ez az „androgen rezisztencia gén”. A génen eddig több mint 300-féle betegséget okozó mutációt detektáltak. *In*

vitro módszerekkel összehasonlíthatók a vad típusú (normális) és mutáns AR biokémiai tulajdonságai. Ezek a vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy komplett AIS-ben a mutáns receptor nem képes transzaktiválni az androgenresponsive reporter gént. Típusos – bár ritka – ok ilyenkor az AR gén deléciója (21). Részleges AIS-ben viszont a genotípus (mutáció) és a fenotípus kapcsolata nem mindig ilyen szoros (6, 19). Bár alapvetően ilyenkor is a mutáció típusa határozza meg a klinikai képet, kiegészítő faktorok, körülmények is szerephez juthatnak, mint például az androgenek inaktíválásához vezető szteroidmetabolizáció üteme (24). Egy másik lehetséges magyarázat az, hogy az AR kissé csökkent hatását egyes betegekben kompenzálja a gén overexpressziója. Így lehetséges az is, hogy egy adott pontmutáció egyik betegben PAIS-t, a másikban „csak” MAIS-t okoz (23). Leírtak típusos CAIS beteget az AR gén mutációja nélkül is. Ebben az esetben egy koaktivátor hiányát feltételezték.



2. ábra: Az androgének hatásmechanizmusa, az androgen receptor működése
 AR = androgen receptor; T = tesztoszteron; DHT = dihidrotesztoszteron

Az AR gén vizsgálati módszerei

A mutációk nagy száma determinálja a választandó molekuláris genetikai módszereket. A mutációk vizsgálatának alapmódszere a polimeráz láncreakció (PCR) és a single strand conformation polymorphism (SSCP) vizsgálatának egymást követő alkalmazása, majd ezt követően a mutációt tartalmazó régiók szekvenálása (10).

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján bevezettük az AR gén mutációs analízisét. A gén kiterjedése miatt betegenként 14 PCR végzése szükséges. Bizonyos PCR-termékeket restriktív endonukleázokkal további kisebb szakaszokra hasítunk. Az így kapott kétszálú termékeket megfelelő körülmények között denaturáljuk, majd poliakrilamid gélen való futtatás után a migrációs képet ezüstfestés segítségével tesszük láthatóvá (SSCP). Amennyiben a migrációs kép eltér a kontrolltól, az adott

termék direkt szekvenálása igazolhatja a mutációt. A szekvenálást fluoreszcens technikával végezzük.

A magyarországi AIS-betegek AR gén mutációs vizsgálatának előzetes eredményei

Klinikai tünetek alapján 18 intersex betegnél merült fel az AIS diagnózisa. Tizenegy beteg esetében történt molekuláris genetikai vizsgálat. Az SSCP-vel 7 betegben találtunk mutációra gyanús génszakaszt. Direkt szekvenálással mind a 7 betegnél igazolódott az AR gén hibája (4. ábra).

AIS-ra gyanús betegek vizsgálata

Számos jel, tünet keltheti AIS gyanúját (2. táblázat). Ezek a tünetek nem specifikusak, ugyanakkor a széles klinikai spektrumnak megfelelően szerteágazóak. A betegek azonosítása csak úgy lehetséges, ha széles merítés után (3. táblázat) a rendelkezésre álló módszereket racionális, gazdaságos vizsgálati algoritmus szerint alkalmazzuk (20, 22).

2. táblázat: Androgen insensivitas gyanúját keltő jelek

- újszülött átmeneti külső nemi szervekkel, ha a karyotypus 46,XY
- fiúcsesemő hypospadiasissal és/vagy mikropenisissal és/vagy cryptorchismussal
- leánycsesemő inguinalis sérvvel (különösen ha kétoldali)
- nő primer amenorrhoeával (szórtelen vagy gyér nemi szőrzettel)
- leány, akinek a családjában infertilis, primer amenorrhoeás nő van (például apai „nagyénéni“)
- férfi infertilitással és/vagy elégtelen virilisatióval, gynecomastiával

3. táblázat: A legfontosabb üzenetek

Neonatólogusoknak

- minden átmeneti külső nemi szervvel született újszülött esetében (ha 17-OHP méréssel a CAH kizárható) karyotypus készüljön

Sebészeknek

- minden kétoldali inguinalis sérvvel operált leánynál készüljön karyotypus
- minden penis hypospadiasis miatt operált fiúnál készüljön hCG-próba tesztoszteron- és dihidrotesztoszteron-méréssel

Nőgyógyászoknak

- minden primer amenorrhoeás betegnél készüljön karyotypus

Urológusoknak

- minden infertilis és gynaecomastiás férfinél készüljön LH, tesztoszteron- és dihidrotesztoszteron-mérés

Mindenkinek

- androgen insensivitas gyanúja esetén vegye fel a kapcsolatot az AIS-munkacsoporttal

Intersex betegnél az elkülönítendő betegségek gyakorisági sorrendben (13, 20): congenitalis adrenalis hyperplasia, gonadodysgenesis, androgen insensitivitas syndroma, valódi hermaphroditismus, 5 α -reduktáz-defektus, 17 β -HSD-defektus, 3 β -HSD-defektus, Leydig-sejt-hypoplasia.

Javasolt vizsgálati módszerek

1. Klinikai vizsgálat: a családi anamnézis pontosítása (van-e a rokonok között infertilis nő), fizikális vizsgálat (külső nemi szervek morfológiája, a gonadok tapinthatósága).

2. Citogenetikai vizsgálatok: *karyotypus* (klasszikus citogenetikai módszerek, továbbá FISH X és Y specifikus próbákkal).

3. Képkötő eljárások: inguinalis és kismencedei UH (uterus, gonadok), genitographia.

4. Hormonmérések szérumban: *tesztoszteron* (alap és post-hCG), FSH/LH (alap és post-GnRH), kiterjesztett szteroidprofil (17-OHP, DHA, A-dion, T, *dihidrotesztoszteron*, DHT) a szteroid-bioszintézis zavarainak, ill. 5 α -reduktáz-defektus kizárása céljából; 11), továbbá Müller-cső-gátló hormon (AMH; 18).

5. Vizelet szteroidprofil (a szteroid bioszintézis enzimdefektusainak, ill. 5 α -reduktáz-defektus kizárása céljából; 12).

6. SHBG-próba (alap és stanazolol után; 20).

7. Invazív vizsgálatok (sebészeti minták): genitális bőr (fibroblastkultúra, androgenkötés, (1); 5 α -reduktáz-aktivitás). Gonad (makroszkópos morfológia és hisztológia): AIS-ben a herékben Leydig-sejt-hyperplasia látható, a herecsatornában a Sertoli-sejtek között ivarsejtek nem láthatók.

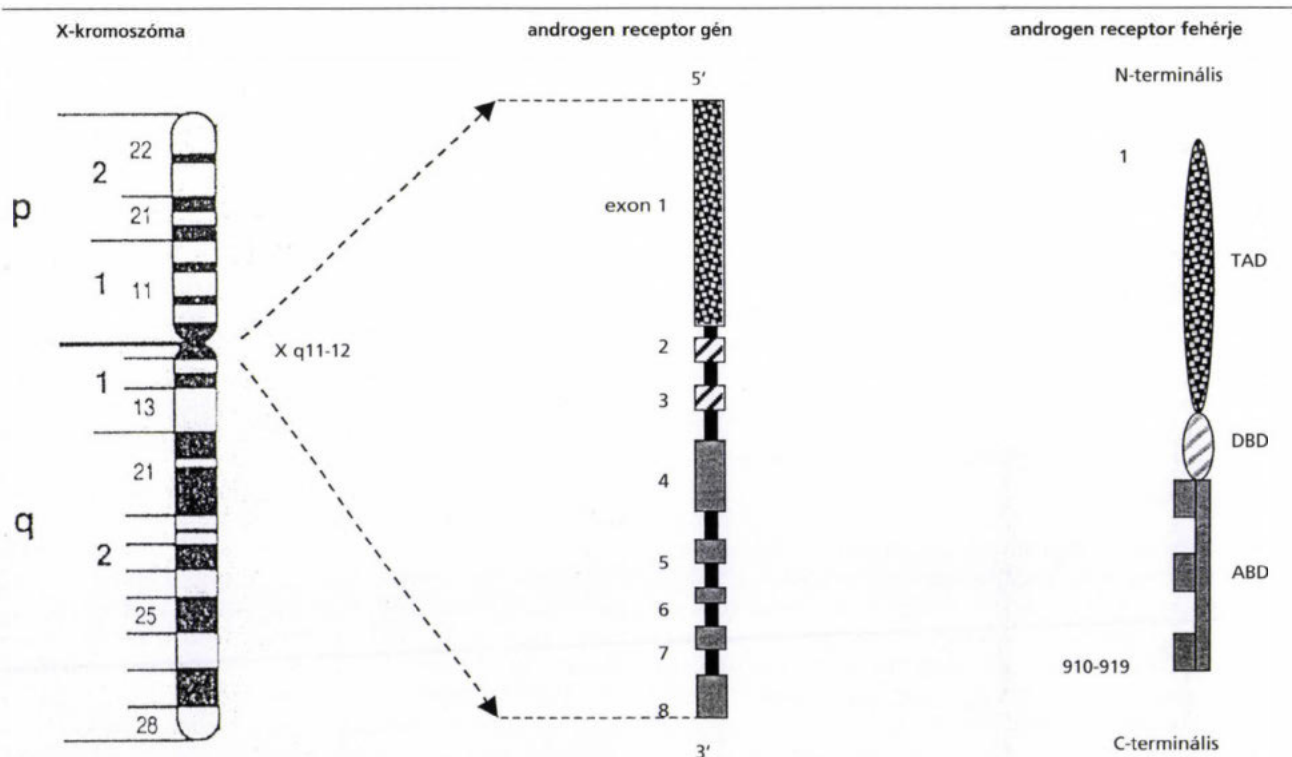
8. Molekuláris genetikai vizsgálatok: DNS-izolálás és az *AR gén mutációs analízise*.

Az átmeneti külső nemi szervekkel született újszülöttek esetében a PAIS diagnózisához vezető út rögzös. Leegyszerűsített vizsgálati protokollt mutatunk be az 5. ábrán. Sokkal egyszerűbb, ha női fenotípusú betegen akarjuk a CAIS diagnózisát felállítani (karyotypus 46,XY; stimulált se-T magas).

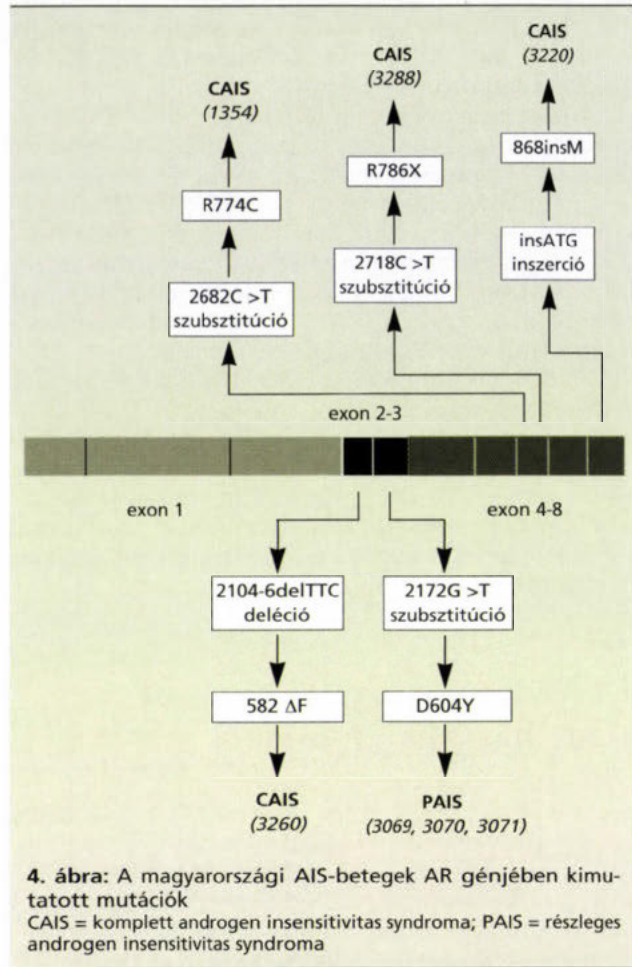
Könnyű elkülöníteni a CAIS-t a CGD-től a se-T alapján. Nehéz elkülöníteni a PAIS-t a PGD-től, ha a se-T közepesen magas. A különbség a se-AMH-szintben, ill. az uterus meglétében vagy hiányában van. Csakhogy az UH gyakran félrevezető, az AMH-mérés pedig nem elérhető. Ilyenkor a belső nemi szervek megtekintése és a gonad szövettani vizsgálata elkerülhetetlen.

Cselekvési program nemzeti adatbázis létrehozására

E közlemény szerzői javaslatot tesznek az AIS-betegek nemzeti adatbázisának létrehozására. Ettől a betegek azonosításának és kezelésének javulása várható ugyanúgy, amint azt a húsz évvel ezelőtt elkezdett másik program, a congenitalis adrenalis hyperplasiában szenvedő betegek ellátását segítő adatbázis lét-



3. ábra: Az androgen receptor gén lokalizációja, szerkezete, valamint az androgen receptor fehérje elemei
TAD =transactivation domain ; DBD = DNA-binding domain ABD = androgen-binding domain

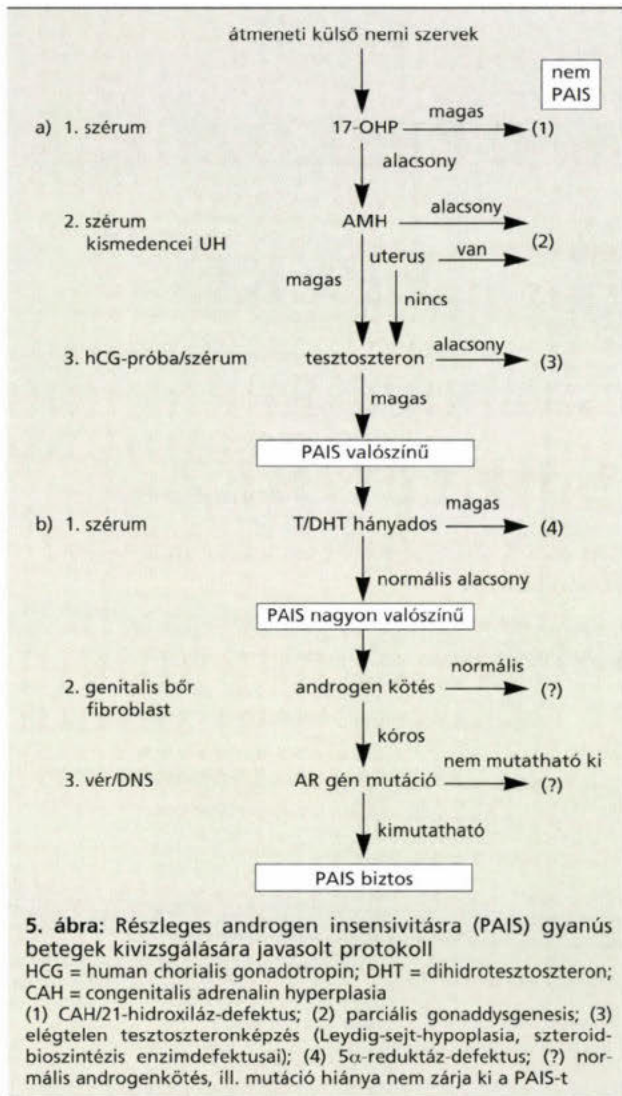


4. ábra: A magyarországi AIS-betegek AR génjében kimutatott mutációk
CAIS = komplett androgen insensitivitas syndroma; PAIS = részleges androgen insensitivitas syndroma

rehozása már megvalósította. Ezúton kérjük azokat az orvoskollégákat, akik munkájuk során AIS-re gyanús betegekkel találkoznak, hogy jelezzék ezt. A kérésre elküldött adatlap kitöltése után segítjük a diagnosztikai és terápiás munkát.

AIS-betegek ellátását támogató ajánlások

1. A felnevelési nem eldöntése. Enyhe (MAIS) esetekben csakis férfiként való felnevelés jön szóba. Súlyos (IAIS ill. CAIS) esetekben a felnevelési nem egyértelműen női. Középsúlyos (PAIS) esetek egyéni mérlegelést igényelnek. A döntést támogató irányelv szerint a 2. típusúak számára a fiúként, a 3. típusúak számára inkább a leányként való felnevelési nem ajánlása célszerű. A szülőkkel való konzultáció elengedhetetlen.
2. Androgen kezelés. PAIS beteg fiúként való felnevelése esetén (részben a prognózis pontosítása céljából, részben a tüneti kezelés részeként) az első életévben tesztoszteron-készítmény adása mérlegelendő.
3. A külső genitáliák plasztikai műtete: vulvovaginoplastica vagy a hypospadiasis zárása.
4. Gonadectomy vagy orchidopexia (gonadoblastoma kialakulásának elkerülése céljából nem maradhat here a hasüregben 15 éves kor felett).
5. Nemihormon-pótló kezelés (gonadectomy után leányként való felnevelés esetén ösztrogén-kezelés indítása a serdülésnek megfelelő életkorban).



6. Genetikai tanácsadás (családfa készítése, érintett családtagok felvilágosítása).

7. Prenatalis diagnosztika.

Feladatunk végül is az AIS-betegek ellátásában is az életminőség lehetőség szerinti javítása. Ehhez több orvosszakma összefogása szükséges (3. táblázat).

Köszönetnyilvánítás: Köszönjük az eddigi vizsgálatokba bevont betegek kezelőorvosainak segítségét: Halász Zita dr., Rácz Károly dr., Rákóczi István dr., Ságodi László dr.

IRODALOM: 1. Ahmed, S. F., Cheng, A., Dovey, L. és mtsai: Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 658-665. – 2. Brinkmann, A. O., Kupier, G. G. J. M., Ris-Stalpers, C. és mtsai: Androgen receptor abnormalities. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1991, 40, 349-352. – 3. Brown, T. R., Scherer, P. A., Chang, Y-T. és mtsai: Molecular genetics of human androgen insensitivity. *Eur. J. Pediatr.*, 1993, 152 (Suppl. 2.), S62-S69. – 4. Conte, F. A., Grumbach, M. M.: The pathophysiology, genetics, nosology, and diagnosis of male pseudohermaphroditism. In *Sex differentiation: clinical and biological aspects*. Frontiers in endocrinology. Szerk. Hughes, I. A., Rome: Sero Symposia, 1996, 20, 153-172. – 5. Costin, G., Roe, T. F., Griffin, J. E.: Prevalence of androgen receptor abnormalities in patients with male pseudohermaphroditism and normal testosterone synthesis. *J. Ped. Endocrinol.*, 1985, 1, 197-202. – 6. Evans, B. A. J., Hughes, I. A., Bevan, C. L. és mtsai: Phenotypic diversity in siblings with partial androgen insensitivity syndrome. *Arch. Dis. Childh.*, 1997, 76, 529-531. – 7. Gottlieb, B., Trifiro, M., Lumbroso, R. és mtsai: The androgen receptor gene mutations database. *Nucleic Acids Res.*, 1996, 24, 151-154. – 8. Griffin, J. E.: Androgen resistance. The clinical and molecular spectrum. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 611-618. – 9. Hiort, O., Wodtke, A., Struve, D. és mtsai: Detection of point mutations in the androgen receptor gene using non-isotopic single strand conformation polymorphism analysis. *Hum. Mol. Genet.*, 1994, 3, 1163-1166. – 10. Hiort, O., Sinnecker, G. H. G., Holterhus, P. M. és mtsai: The clinical and molecular spectrum of androgen insensitivity syndromes. *Am. J. Med. Genetics*, 1996, 63, 218-222. – 11. Hughes, I. A., Evans, B. A. J.: Androgen insensitivity in forty-nine patients: classification based on clinical and androgen receptor phenotypes. *Horm. Res.*, 1987, 28, 25-29. – 12. Imperato-McGinley, J., Shackleton, C., Orlic, S. és mtsai: C19 and C21 5 β /5 α metabolite ratios in subjects treated with the 5 α -reductase inhibitor finasteride: comparison of male pseudohermaphroditism with inherited 5 α -reductase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70, 777-782. – 13. Kaefer, M., Diamond, D., Hendren, W. H. és mtsai: The incidence of intersexuality in children with cryptorchidism and hypospadias: stratification based on gonadal palpability and meatal position. *J. Urol.*, 1999, 162, 1003-1006. – 14. Lee, P. A., Brown, T. R., LaTorre, H. A.: Diagnosis of the partial androgen insensitivity syndrome during infancy. *J. Am. Med. Ass.*, 1986, 255, 2207-2209. – 15. Mangelsdorf, D., Thummel, C., Beato, M. és mtsai: The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 1995, 83, 835-839. – 16. Nagel, R. A., Lippe, B. M., Griffin, J. E.: Androgen resistance in the neonate: Use of hormones of hypothalamic-pituitary-gonadal axis for diagnosis. *J. Pediatrics*, 1986, 109, 486-488. – 17. Pinsky, L., Beitel, L. K., Kazemi-Esfarjani, P. és mtsai: Lessons from androgen receptor gene mutations that cause androgen resistance in humans. In *Sex differentiation: clinical and biological aspects*. Frontiers in endocrinology. Szerk. Hughes, I. A., 1996, 20, 95-114. – 18. Rey, R. A., Belville, C., Nihoul-Fékété, C. és mtsai: Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 627-631. – 19. Rodien, P., Mebarki, F., Mowszowicz, I. és mtsai: Different phenotypes in a family with androgen insensitivity caused by the same M780I point mutation in the androgen receptor gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 2994-2998. – 20. Sinnecker, G. H. G., Hiort, O., Nitsche, E. M. és mtsai: Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. *Eur. J. Pediatr.* 1997., 156, 7-14. – 21. Thiele, B., Weidemann, W., Schnabel, D. és mtsai: Complete androgen insensitivity caused by a new frameshift deletion of two base pairs in exon 1 of the human androgen receptor gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 1751-1753. – 22. Viner, R. M., Teoh, Y., Williams, D. M. és mtsai: Androgen insensitivity syndrome: a survey of diagnostic procedures and management in the UK. *Arch. Dis. Childh.*, 1997, 77, 305-309. – 23. Wang, Q., Ghadessy, F. J., Trounson, A. és mtsai: Azoospermia associated with a mutation in the ligand-binding domain of an androgen receptor displaying normal ligand binding, but defective trans-activation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 4303-4309. – 24. Wilson, J. D., Griffin, J. E., McPhaul M. J.: Genetic defects in the androgen receptor: phenotypic differences can result from several mechanism. *Frontiers in Endocrinology*, 1996, 16, 91-98.

(Sólyom János dr., Budapest, Tűzoltó u. 7. 1094)

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

Szkrjabin

UVEK VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ



EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) KEZELÉS

MI MEGYÜNK A BETEGHEZ

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

1. BUDAPEST: F. Ö. Újpesti Városi Kórház	Tel.: 06 (1) 369-0666
2. BUDAPEST: Semmelweis Egyetem, Budapest Á.O.K. Urológiai Klinika	Tel.: 06 (1) 210-0330
3. BUDAPEST: F. Ö. Bajcsy-Zsilinszky Kórház	Tel.: 06 (1) 260-0933
4. BUDAPEST: F. Ö. Uzsoki utcai Kórház	Tel.: 06 (1) 251-7333
5. PÉCS: Pécsi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Klinika	Tel.: 06 (72) 507-300
6. SZEGED: Szegedi Tudományegyetem Á.O.K. Urológiai Tanszék)	Tel.: 06 (62) 490-590
7. BAJA: Városi Kórház	Tel.: 06 (79) 422-233
8. BERETTYÓÚJFALU: Területi Kórház	Tel.: 06 (54) 402-200
9. DEBRECEN: Kenézy Gyula Megyei Kórház	Tel.: 06 (52) 511-777
10. DOMBÓVÁR: Városi Kórház	Tel.: 06 (74) 465-844
11. EGER: Markhot Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (36) 411-422
12. GYŐR: Petz Aladár Megyei Kórház	Tel.: 06 (96) 418-244
13. GYULA: Pándy Kálmán Megyei Kórház	Tel.: 06 (66) 361-833
14. KAPOSVÁR: Kaposi Mór Megyei Kórház	Tel.: 06 (82) 501-300
15. KISKUNHALAS: Városi Ö. Semmelweis Kórház	Tel.: 06 (77) 423-011
16. KISTARCSA: Flór Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (28) 470-444
17. KECSKEMÉT: Bács-Kiskun M. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (76) 481-781
18. NAGYKANIZSA: Nagykanizsa M. J. V. Kórháza	Tel.: 06 (93) 311-500
19. OROSHÁZA: Orosháza V. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (68) 411-166
20. PÁPA: Gróf Esterházy Kórház	Tel.: 06 (89) 324-444
21. SALGÓTARJÁN: Szent Lázár Megyei Kórház	Tel.: 06 (32) 311-222
22. SOPRON: Sopron M. J. V. Erzsébet Kórház	Tel.: 06 (99) 312-120
23. SZÉKESFEHÉRVÁR: Fejér Megyei Szent György Kórház	Tel.: 06 (22) 535-500
24. SZEKSZÁRD: Tolna Megyei Kórház	Tel.: 06 (74) 501-500
25. SZENTES: Csongrád M. Ö. Területi Kórház	Tel.: 06 (63) 313-244
26. SZOLNOK: MÁV Kórház	Tel.: 06 (56) 426-633
27. SZOMBATHELY: Vas Megyei Markusovszky Kórház	Tel.: 06 (94) 311-542
28. TATABÁNYA: Szent Borbála Megyei Kórház	Tel.: 06 (34) 311-188
29. VÁC: Jávorszky Ödön Városi Kórház	Tel.: 06 (27) 317-000
30. VESZPRÉM: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (88) 420-211
31. ZALAEGERSZEG: Zala Megyei Kórház	Tel.: 06 (92) 311-410

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:

Budapest a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik. Tel.: 06 (1) 260-0933, 06 (1) 260-5460

A köves megbetegedések Lithotrápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

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

Endotheldysfunctio

Nagy Judit dr., Csiky Botond dr., Kovács Tibor dr. és Wittmann István dr.

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Belklinika és Nephrologiai Centrum
(igazgató: Nagy Judit dr.)

Az endothel az erek tónusának fő szabályozó szerve vasoconstrictor (endothelin, ciklooxygenáz-dependens faktorok, beleértve a prostanoidokat és az oxigén szabad gyököket) és vasodilatator (endothel eredetű nitrogén-monoxid, endothel eredetű hiperpolarizáló faktor) anyagok termelésén keresztül. Az endothel által termelt biológiailag aktív anyagok nem csak a vascularis tónust befolyásolják, hanem az erek szerkezetét és permeabilitását, a véralvadást és a fibrinolysist, valamint az érfalnak a gyulladásra adott válaszát is. Endotheldysfunctio esetén az endothel által termelt vasodilatator és vasoconstrictor anyagok egyensúlya megbomlik, ami az endothel eredetű relaxatio csökkenésével jár. Az endotheldysfunctio az atherosclerosis korai fázisának és a hypertonia patogenezisében fontos szerepet játszik. Vizsgálata és monitorozása az endothel-dependens vasomotoros válaszok és az endothelkárosodás keringő markereinek mérésén alapul. További metodikák bevezetése szükséges, hogy végül egy olyan vizsgálati panelt alakítsunk ki, ami az endotheldysfunctio (= szubklinikai atherosclerosis) kiterjedtségének megítélése mellett a szervkárosodások rizikóját és a terápiára adott választ is megjósolja.

Kulcsszavak: atherosclerosis, endothel, endothelin, nitrogén-monoxid

Endothelial dysfunction. The endothelium is a major regulator of vascular tone, releasing vasoconstrictive (endothelin, cyclooxygenase-dependent factors, including prostanoids and oxygen free radicals) and vasodilating (endothelium – derived nitric oxide, endothelium – derived hyperpolarizing factor) mediators. These biologically active substances control not only the vascular tone but the vascular structure and permeability, coagulation and fibrinolysis, as well inflammatory response of the vascular wall. In endothelial dysfunction the balance in the endothelial production of vasodilating and vasoconstricting substances is altered resulting an apparent decrease in endothelium-dependent relaxations. Endothelial dysfunction is an important event in the pathogenesis of the early phase of atherosclerosis and hypertension. The testing and monitoring of endothelial dysfunction include tests of endothelium-dependent vasomotion, as well as circulating markers of endothelial damage. Further methods are needed to build up a panel of tests which measure the extent of endothelial dysfunction (= subclinical atherosclerosis), predict the subsequent risk and response to therapy.

Key words: atherosclerosis, endothel, endothelin, nitric oxide

Az endothel és funkciói

Az endothel az erek belfelszínét alkotó monocelluláris sejtréteg. Ma már egyértelmű, hogy nemcsak a véráramot és az endothel alatti érfalrészeket, szöveteket választja el egymástól (*barrier funkció*), hanem számos egyéb funkciót is kifejtő szervként működik (6, 34, 61).

Az endothel az általa termelt anyagokon keresztül befolyásolja

- az érrendszer tónusát, az erek tágasságát,
- a véralvadást és a thrombolysist,
- az érfal sejteinek növekedését,
- az érfal, valamint a thrombocyták és leukocyták közötti interakciókat.

A hatás módja autokrin (a termelt anyag magára az endothelsejtre hat) vagy parakrin (a termelt anyag a környező szövetekre hat, például az érfali simaizomzatra). Az endothel által termelt ismert molekulák száma meghaladja a százat.

Az érfal tónusát befolyásoló hatásuk alapján az endothel által termelt molekulák vasodilatator és vasoconstrictor anyagokra oszthatók (1. táblázat).

A legfontosabb *vasodilatatorok*: nitrogén-monoxid (NO), prosztaciklin és az endothel eredetű hiperpolarizációs faktor (EDHF). A legfontosabb *vasoconstrictorok*: endothelin (ET), a vasoconstrictor prostanoidok (tromboxán A₂ és prosztoglandin H₂), oxigén szabad gyökök (elsősorban a szuperoxid) és a renin-angiotenzin rendszer elemei (6, 24). A vasodilatator anyagok (elsősorban a NO) azonban nemcsak az

1. táblázat: Endothel eredetű vasoactiv anyagok

Vasodilatatorok	Vasoconstrictorok
NO	ET-1
Prosztaciklin	Tromboxán A ₂
Endothel eredetű hiperpolarizációs faktor	Prosztoglandin H ₂
	Oxigén szabad gyökök
	Renin-angiotenzin rendszer elemei

NO = nitrogén-monoxid; ET = endothelin

erek tónusát befolyásolják, hanem megakadályozzák a trombocyták összecsapódását, a leukocyták, monocyták és a trombocyták kitapadását az érfalhoz, valamint gátolják a simaizomsejtek proliferációját, az érfal átjárhatóságát és a gyulladáshoz vezető mechanizmusokat is. Tehát összefoglalóan: védik az endothel integritását (6, 34).

Vasodilatator anyagok

Az NO az l-argininből keletkezik a nitrogén-monoxid szintetizáló enzim (NOS) hatására, miközben az arginin citrullinná alakul át (47). A háromféle NOS (constitutív, neuronális és indukálható) közül az endothel a constitutív formát tartalmazza (cNOS vagy az endothelialis eredetű hangsúlyozó eNOS néven említik). A név arra is utal, hogy az enzim alacsony szinten állandóan, „constitutionalisan” működik (15). Aktiválódásához bizonyos mennyiségű intracelluláris Ca-ion-koncentráció, kalmódulin, redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH) és egy kofaktor, a tetrahydrobiopterin jelenléte szükséges (15, 17).

Az NO termelődését serkentő és gátló legfontosabb anyagokat a 2. táblázatban foglaltuk össze. Látható, hogy az NO termelődését keringő faktorok (acetil-kolin, bradikinin stb.) és hemodinamikai tényezők (falfeszülés növekedése stb.) egyaránt serkentik (40, 54). Meg kell említeni, hogy a legfontosabb endothel eredetű vasoconstrictor anyagok (ET és angiotenzin II, AT II) az NO-termelést fokozzák, tehát egy plusz „biztonsági szelep” van beépítve az endothel védelmében. Az NO keletkezését gátló anyagok között – az iNOS aktivitása során keletkező nagymennyiségű NO-n kívül – számos olyan anyag szerepel, melyeket már mint cardiovascularis rizikófaktorokat jól ismerünk.

Az endothelben termelődő NO részben a simaizomsejtekbe diffundál, és ott a cGMP-rendszer aktiválásán keresztül váltja ki a vasodilatációt. A lumen felé diffundáló NO-nak pedig bizonyos sejtek kitapadásának gátlásában van elsőrendű jelentősége. A szubsztátok és kofaktorok hiánya csökkenti a

2. táblázat: A nitrogén-monoxid keletkezését serkentő és gátló legfontosabb faktorok

Serkent	Gátló
Acetil-kolin	Nagy mennyiségű NO jelenléte
Bradikinin	(iNOS-aktivitásból)
Ösztrogének	Szuperoxid anion
Endothelinek (!)	Homocistein
AT-II (!)	Oxidált LDL
TGF- β (!)	ADMA
l-arginin	AGE
Ciklikus véráramlás	Magas vércukorszint
Falfeszülés (shear stress)	Erythropoetin

AT = angiotenzin; TGF = trombocytá eredetű növekedési faktor; NO = nitrogén-monoxid; iNOS = indukálható nitrogén-monoxid-szintetizáló enzim; ADMA = aszimmetrikus dimetil-arginin; AGE = glikációs végtermék (advanced endproduct)

NOS működését és így a termelődött NO mennyiségét, és ugyanakkor kedvez az oxigén szabad gyökök (szuperoxid) keletkezésnek (6, 34).

A vasodilatatio kiváltásában az NO-n kívül a *prostaglicin* és az *EDHF* is részt vesz. A prostaglicin az adenil-cikláz enzimet aktiválva az adenosin-monofoszfát (AMP)-szint emelésén keresztül fejti ki hatását. Az EDHF a simaizomsejt-membránt hiperpolarizálja, és megnyitja a káliumcsatornákat (9). Kémiai összetételéről keveset tudunk (35). Főleg a kis rezisztenciaerek vasodilatációjában játszik szerepet, de normális körülmények között a vasodilatációt, érfali relaxációt illetően alárendelt szerepe van az NO-val szemben. Essentialis hypertóniában azonban a legújabb vizsgálatok szerint kiemelkedően fontos az érfal normális tónusának fenntartásában (lásd később).

Vasoconstrictor anyagok

A legerőteljesebb endothel eredetű vasoconstrictor anyag az ET (69).

Három izoformja létezik, melyek közül az emberi endothelsejtek csak ET-1-et termelnek (57).

Az ET-1 az ún. nagy ET-ből keletkezik az endothelin-konvertáló enzim hatására. Az endothelin-1 kétarcú vegyület, két receptorhoz kötődve fejti ki hatását: a ET_A főleg a vasculáris simaizomsejteken expresszálódik és az ET-1 vasoconstrictor hatását mediálja (29). Az ET_B elsősorban az endothelsejteken expresszálódik, a receptor aktiválódása a kalciumdependens eNOS-t aktiválja, mely NO- és prostaglicin-képződést okoz következményes vasodilatációval (55). A keringő endothelin-1-szint alacsony. Ez a tény vagy arra utalhat, hogy fiziológiásan kevés endothelin-1 termelődik vagy feltételezhető egy gátlórendszer párhuzamos jelenléte is (például az NO kiegyenlítő hatása). Egyes vizsgálatok szerint a keringésben levőnél jóval több endothelin-1 termelődik, de nem az ér lumen felé, hanem az ellenkező irányban, a simaizomsejtek felé választódik ki (66).

Az ET-1 nemcsak vasoconstrictor hatású, hanem fokozza a trombocyták aggregációját, valamint a trombocyták és leukocyták kitapadását az érfalhoz, és serkenti a simaizomsejtek proliferációját, tehát endothel „agresszor” (43). Az ET keletkezését serkentő és gátló legfontosabb faktorokat a 3. táblázatban összegeztük.

Látható, hogy az ET-1 keletkezésében és gátlásában keringő faktorok (AT II illetve pitvari natriuretikus peptid stb.) és hemodinamikai tényezők (például alacsony falfeszülés) egyaránt részt vesznek, akár csak a vasodilatator NO esetében. Az endothel védelmét szolgálja, hogy az NO és a prostaglicin gátolja az ET-1 keletkezését.

Az endothel eredetű vasoconstrictor anyagok között fontos szerepet tölt be az AT II is. Hatása sok tekintetben hasonlít az ET-1-éhez.

Az AT II az endothelsejtekben az AT I-ből keletkezik az ACE (angiotenzin-konvertáló enzim) hatására. Az AT II a simaizomsejtek felszínén levő angiotenzin-1-receptorhoz

3. táblázat: Az endothelin 1 keletkezését serkentő és gátló legfontosabb faktorok

Serkent	Gátol
AT-II	Pitvari natriureticus peptid
LDL-koleszterin	NO
IL-1	Prosztaciklin
TGF- β	
Epinephrin	
Inzulin	
Hypoxia	
Lassú áramlás alacsony falfeszüléssel	

AT = angiotermin; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; IL = interleukin; TGF = thrombocyta eredetű növekedési faktor; NO = nitrogén-monoxid;

kötődve okozza a simaizomsejtek összehúzódását. Emellett a myocyták proliferációját és migrációját is kiváltja. Az ACE részt vesz továbbá a bradikinin lebontásában is, ami ugyancsak a vasoconstrictio irányában hat.

Az endotheldysfunctio fogalma, okai, következményei

Az endothel által termelt vasodilatator és vasoconstrictor faktorok bonyolult egyensúlya szükséges az értónusnak a szükségletnek megfelelő szabályozásához, az endothel integritásának megőrzéséhez, a thrombosis, a sejtproliferáció megakadályozásához (4. táblázat). Bár az endotheldysfunctiónak egelőre nincs egységesen elfogadott definíciója, leginkább mégis úgy lehetne meghatározni, hogy ezen bonyolult egyensúly felbomlásáról van szó, melyben a vasoconstrictor, procoagulans, növekedést fokozó faktorok jutnak túlsúlyra a vasodilatator, anticoagulans, növekedést gátló faktorokkal szemben (21, 26, 53).

Mások az endotheldysfunctióról, mint az endothel eredetű NO-termelés csökkenéséről (23), illetve az endothel dependens relaxatio zavaráról beszélnék (7, 40, 64). Káli és mtsai szerint az endotheldysfunctio a sejt normális oxidoredukciós folyamatainak zavara, melyre a csökkent NO-termelés, esetleg fokozott szabadgyök-képződés utal (34).

Az endotheldysfunctio normálisan is előfordul idősebb korban és menopausa után (25). Emellett azonban számos betegségben, illetve cardiovascularis rizikófaktorok megléte esetén is kimutatták, így hypertoniában (7, 48, 60), atherosclerosisban, diabetes mellitusban (14), dohányosokban (10, 12), krónikus szívelégtelenségben, hypercholesterinaemiában (11), hypertriglyceridaemiában (38), hyperhomocysteinaemiában. Az endotheldysfunctiót számos esetben

4. táblázat: Az endothelium szerepe

Vasodilatatio	Vasoconstrictio
Proliferációgátlás	Proliferációserkentés
Antithromboticus hatás	Thromboticus hatás
Gyulladáscsökkentő hatás	Gyulladásos folyamatok
Antioxidáns hatás	Oxidatív folyamatok

ezen betegségek következményeként észlelték, ugyanakkor az endotheldysfunctiót kísérő elváltozások (vasoconstrictio, thrombosis stb.) kiválthatják, illetve súlyosbíthatják ezeket a betegségeket. Megfigyelték, hogy a cardiovascularis rizikófaktorok endotheldysfunctiót okozó hatása összeadódik (11).

Az utóbbi időben került az érdeklődés előterébe bizonyos fertőző ágensek okozta gyulladások endotheldysfunctiót és atherosclerosis okozó hatása (18, 19, 70). Számos adat szól amellett, hogy a Chlamydia pneumoniae baktérium és a cytomegalovirus részt vehet az atherosclerosis patogenezisében (52, 63).

Sokat vizsgált terület a nem enzimikus glikáció és az általa okozott fokozott oxidatív stressz endotheldysfunctiót okozó hatása is. Normálisan a glikációs végtermékek szervezetbe jutása, a szervezeten belüli keletkezése és lebomlása egyensúlyban van. A táplálékkal és a dohányfüsttel jut be a legtöbb glikációs végtermék (AGE, advanced glycation endproduct), a szervezeten belüli keletkezésük pedig a glükózkoncentrációval párhuzamos. Tehát sok AGE-t tartalmazó ételek fogyasztóiban, dohányosokban és diabetes mellitusban szenvedőkben felszaporodnak az AGE. Az endothelsejtek AGE-receptorai megkötik az AGE-t és az AGE lebontási termékeket. A subendothelialis térbe jutó AGE-k adhéziós molekulák keletkezését serkentik, lebomlásuk során sejtproliferációt indukálnak következményes fibrossal. A nem enzimikus glikáció során fokozottan termelődhetnek szabad gyökök, melyek például lipidperoxidációt okozhatnak. A fokozott szabadgyök-keletkezés az előzőekben említetten endotheldysfunctiót okozó betegségek nagy részében (diabetes mellitus, hypertonia, hypercholesterinaemia, atherosclerosis) megfigyelhető, és lehet, hogy ez az (egyik ?) közös patogén faktor (68).

Endotheldysfunctio és atherosclerosis

Ma már egyértelműnek látszik, hogy az atherosclerosis kialakulásában az endotheldysfunctio az első lépés. Ilyenkor még az érfal morfológiailag épnek látszik. A folyamat eddig még reverzibilis lehet. Ha a dysfunctiót kiváltó faktorok továbbra is fennállnak, az ér falában szerkezeti átépülés indul meg („vascularis remodelling”), makroszkóposan és mikroszkóposan is látható elváltozásokkal (6). Az adhéziós molekulák expressziója és az endothel permeabilitásának fokozódása miatt a monocyták kitapadnak az endothel felszínére, majd a subintimalis térbe vándorolnak. Itt a monocyták proliferálni kezdenek, majd macrophagokká alakulnak át, melyek bekebelezik a permeabilitás fokozódása miatt a subintimalis térbe került idegen anyagokat, így elsősorban a helyileg oxidálódott és így erősen atherogen LDL-molekulákat. Az így kialakult habos sejtek (lipiddel teli phagocyták) képezik a „fatty streak”-eket („zsíros csíkoltság”), mely már az atherosclerosis első, az endothelen keresztül sárgás csíkoltság formájában látható morfológiai jele.

Közben a myocyták is átalakulnak myofibroblasztokká és kollagént termelnek, mely már az atherosclerosis következő stádiumára jellemző fibrosus plakk szerkezetének kialakításában vesz részt (28).

Az endotheldysfunctio mérése

Az endotheldysfunctio ideális mérése egyelőre nem megoldott. Nincs egy olyan módszer sem, mely minden tekintetben megfelelne az optimális követelményeknek: olcsó, reprodukálható, megbízható, nem invazív, könnyen elérhető mindenhol, a károsodás (szubklinikai atherosclerosis) fokával korrelál, az elváltozás súlyosbodásának valószínűségét előre jelzi, irányt mutat a terápia szükségességét illetően és alkalmas a terápia hatékonyságának lemérésére (51).

A mindennapi gyakorlatban és/vagy a tudományos munkákban használt metodikákat az 5. táblázatban foglaltuk össze.

Vasoaktiv anyagok mérése

Az NO keletkezésének és biológiai elérhetőségének (bioavailability) mérése különös fontosságú az NO vasoaktiv antithromboticus, proliferációt és migrációt gátló hatásai miatt (15).

Feltételezik, hogy az NO csökkent keletkezése vagy elérhetősége az atherogenesis egyik legkorábbi jele. A csökkent NO-szintek a rendelkezésre álló szubsztrát (L-arginin) csökkent mennyiségével, az NOS csökkent aktivitásával és az NO fokozott (például szuperoxid anionok okozta) katabolizmusával egyaránt magyarázhatók.

Az NO, illetve végtermékeinek (NO_2/NO_3) mérése a Griess-reagenst alkalmazó módszereket (36, 42), a kemilumineszcenciát (8) és a gázkromatográfiás spektrometriát (62) használják elsősorban. A szérumból és vizeletmintákban nyert mérési eredmények értékelését megnehezíti a diéta, nitrát- a dohányfüst NO-tartalma és egyes húgyúti infekciók fennállta, illetve a gyűjtött vizelet bakteriális kontaminációja (4, 36).

Együttes NO- és cGMP-mérések (a cGMP az NO biológiai aktivitására utal) alapján, illetve nitrátszegény diéta és steril vizelet alkalmazása esetén a vizsgálatok eredménye egzaktabbá tehető.

Az NO-dependens vasodilatatio mérése funkcionális módszerekkel

Nem invazív metodikák

A képzelt eljárások közül a nagy feloldóképességű, külső vascularis ultrahangot használják, és a vizsgálat során egy adott perifériás ér átmérőjét mérik a nyírófeszültség növelése előtt és után (13, 22). A gyakorlatban az a. brachialis átmérőjét mérik az alkar leszorítása előtt és után. Egészséges egyénben normális endothelfunctio esetén a leszorítás felengedése után az átmenetileg megemelkedő vér-

5. táblázat: Az endotheldysfunctio mérése használt módszerek

1. A legfontosabb vasoactiv anyagok, elsősorban az NO és végtermékei, szérumból és vizeletszintjének mérése
2. Az NO-dependens vasodilatatio mérése funkcionális metodikákkal
 - a) noninvazív módszerek
 - az áramlásfüggő vasodilatatio mérése ultrahanggal
 - coronariakeringés mérése PET-tel
 - b) invazív módszerek
3. Az endothelfunctio keringő markerei
 - aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA, az NOS endogen inhibitora)
 - ET-1
 - von Willebrand-faktor
 - szöveti típusú plazminogén aktivátor
 - plazminogén aktivátor inhibitor
 - adhéziós molekulák: ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin

áramlás az artéria dilatációját okozza. A módszer neve: *áramlásfüggő dilatatio* (flow mediated dilatation) mérés (13, 22, 45). A dilatatio elsősorban az artéria endotheljének NO-termelésétől függ (33), és jó korrelációt mutat a coronariák és egyéb erek endothelfunctio mérési eredményeivel (2, 46). A módszer informatív, általában jól reprodukálható, nem invazív, de nagy ultrahangos gyakorlattal rendelkező vizsgálat igényel (50, 58).

A coronariakeringés noninvazív mérése pozitronemissziós tomográfiával egzak, informatív módszer, de rendkívül drága, sugárterheléssel jár és csak korlátozottan hozzáférhető (37).

Invazív módszerek

Kvantitatív angiográfiával intracoronariás acetilkolin-infúzió előtt és után a koszorú-erek átmérőjének változását mérik. Jól használható módszer a coronariák atherosclerosisának, a myocardium ischaemiájának tanulmányozására, a korai elváltozások reverzibilis voltát is igazolták vele (2, 65).

A perifériás erek tónusának és tágasságának változását intraarteriás acetilkolin vagy egyéb vasoactiv anyag beadása után *pletizmográfiás módszerrel* mérhetjük. A vizsgálat általában az alkaron történik (67).

Az endotheldysfunctio keringő markereinek mérése

Az endothel károsodása, egyes általa termelt anyagok mennyiségének növekedésével, illetve a termelt faktorok arányának eltolódásával jár, mely a keringő vérben mérhető.

Aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA), a NOS endogen inhibitora. Szintje nő a cardiovascularis rizikófaktorok megjelenése, endothelkárosodás esetén (5, 44). Hypercholesterinaemiában kimutatták, hogy az ADMA-t bontó enzim aktivitásának csökkenésével együtt észlelhető az ADMA-szint emelkedése (31).

A von Willebrand-faktor egy glikoprotein, melyet főleg az endothelsejtek termelnek. Fontos szerepe van a haemostasis egyensúlyának megőrzésében. Emelkedett szintje cardiovascularis betegségekben gyakori (32, 41).

A szöveti típusú plazminogénaktivátort (TPA) és a plazminogénaktivátor-inhibítort (PAI-1) az endothelsejtek termelik, és a fibrinolysis szabályozásában játszanak szerepet. A PAI-1 a TPA primer inhibitora. Endothelkárosodásban fokozott TPA- és PAI-1-szintet találtak (56). Vizsgálatuk antigénjeik alapján ELISA-val történhet, illetve mérhető mindkettő aktivitása is (1, 59).

Az endothel felszínén történő leukocytamegtapadást, illetve migrációt főleg a VCAM-1, ICAM-1, E-selectin és P-selectin segíti elő, melyek valószínűleg „vedléssel” (shedding) vagy proteolyticus hasítás következményeként jutnak a vérbe (49). Az endothelsejtek felszínén aktiválódó adhéziós molekulák keringésbe jutó, solubilis formái immunológiai módszerekkel mérhetők. Elsősorban a hyperlipidaemia, illetve fokozott oxidatív stressz kapcsán lehet megnövekedett mennyiségű kimutatni a keringésben (20, 27). Szintjük és a kialakult atherosclerosis között is kapcsolatot találtak (30).

További metodikák bevezetése szükséges, hogy végül egy olyan többtagú vizsgálati panelt lehessen kialakítani, melynek segítségével az endotheldyszfunkció (= korai, subklinikai atherosclerosis) kiterjedtségének megítélése mellett a szervkárosodások rizikóját és a terápiára adott választ is meg lehet jósolni.

Közvetnyilvánítás: a munka az FKFP 0511/2000, az ETT T-06-396/2000 és az OTKA 26185/99 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. Alessi, M. C., Juhan-Vague, I., Declercq, P. J. és mtsai: Correlations between t-PA and PAI-1 antigen and activity and t-PA/PAI-1 complexes in plasma of control subjects and patients with increased t-PA and PAI-1 levels. *Thromb. Res.*, 1990, 60, 509-516. – 2. Anderson, T. J., Meredith, I. T., Yeung, A. C. és mtsai: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 488-493. – 3. Anderson, T. J., Uehata, A., Gerhard, M. D. és mtsai: Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26, 1235-1241. – 4. Baylis, C., Vallance, P.: Measurement of nitrite and nitrate (NO_x) levels in plasma and urine: What does this measure tell us about the activity of the endogenous nitric oxide (NO) system. *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.*, 1998, 7, 59-62. – 5. Böger, R. H., Bode-Böger, S.M., Szuba, A. és mtsai: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*, 1998, 98, 1842-1847. – 6. Born, G. V. R., Schwartz, C. J. (Szerk.): *Vascular endothelium. Physiology, pathology and therapeutic opportunities.* Schattauer, Stuttgart, New York, 1997. – 7. Boulanger, C. M.: Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1999, 31, 39-49. – 8. Braman, R. S., Hendrix, S. A.: Nanogram nitrate and nitrate determination in environmental and biological materials by vanadium (III) reduction with chemiluminescence detection. *Anal. Chem.*, 1989, 61, 2715-2718. – 9. Campbell, W. B., Gebremedhin, D., Pratt, P. F. és mtsai: Identification of epoxyeicosatrienoic acids as EDHF-s. *Circ. Res.*, 1996, 78, 415-423. – 10. Celermajer, D. S., Adams, M. R., Clarkson, P. és mtsai: Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 150-154. – 11. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Bull, C. és mtsai: Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 24, 1468-1474. – 12. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Georgakopoulos, D. és mtsai: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 1993, 88, 2149-2155. – 13. Celermajer,

D.S., Sorensen, K.E., Gooch, V.M. és mtsai: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340, 1111-1115. – 14. Clarkson, P., Celermajer, D. S., Donald, A. E. és mtsai: Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 28, 573-579. – 15. Cooke, J. P., Tsao, P. S.: Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arth. Thromb.*, 1994, 14, 653-655. – 16. Cooke, J. P., Dzau, V. J.: Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Ann. Rev. Med.*, 1997, 48, 489-509. – 17. Cosentino, F., Lüscher, T. F.: Tetrahydrobiopterin and endothelial function. *Eur. Heart J.*, 1998, 19, 3-8. – 18. Danesh, J., Whincup, P., Walker, M. és mtsai: Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Brit. Med. J.*, 2000, 321, 208-213. – 19. Danesh, J., Whincup, P., Walker, M. és mtsai: Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Brit. Med. J.*, 2000, 321, 199-204. – 20. Davi, G., Romano, M., Mezzetti, A. és mtsai: Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation*, 1998, 97, 953-957. – 21. De Meyer, G. R. Y., Herman, A. G.: Vascular endothelial dysfunction. *Progress in Cardiovasc. Diseases*, 1997, 39, 325-342. – 22. Farkas K., Kolossváry E., Járjai Z. és mtsai: Endothel dependens vasodilatatio noninvasív vizsgálata laser Dopplerrel essentialis hypertoniában. *Hypertonia és Nephrológia*, 2000, 4, (S3) 73. – 23. Ferrari, R., Bachetti, T., Agnoletti, L. és mtsai: Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur. Heart J.*, 1998, 19, (Suppl. G) 41-47. – 24. Ge, T., Hughes, H., Junquero, D. C. és mtsai: Endothelium-dependent contractions are associated with both augmented expression of prostaglandin H synthase-1 and hypersensitivity to prostaglandin H₂ in the SHR aorta. *Circ. Res.*, 1995, 76, 1003-1010. – 25. Gerhard, M., Roddy, M. A., Creager, S. J. és mtsai: Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension*, 1996, 27, 849-853. – 26. Goligorsky, M. S.: Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase. *Kidney Int.*, 2000, 58, 1360-1376. – 27. Hackman, A., Abe, Y., Insull, W. J. és mtsai: Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation*, 1996, 93, 1334-1338. – 28. Henderson, A. H.: Endothelium in control. *Br Heart J.*, 1991, 65, 116-125. – 29. Hocher, B., Thöne-Reineke, C., Bauer C. és mtsai: The paracrine ET system; pathophysiology and implications in clinical medicine. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1997, 35, 175-189. – 30. Hwang, S. J., Ballantyne, C. M., Sharrett, A. R. és mtsai: Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 1997, 96, 4219-4225. – 31. Ito, A., Tsao, P. S., Adimoolam, S. és mtsai: Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolyase. *Circulation*, 1999, 99, 3092-3095. – 32. Jansson, J. H., Nilsson, T. K., Johnson, O.: Von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br. Heart J.*, 1991, 1991, 351-355. – 33. Joannides, R., Haefeli, W.E., Linder, L. és mtsai: Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, 1995, 91, 1314-1319. – 34. Káli A., Vértes A., Tonelli M. (Szerk.): *Endotheliszerv. Szívkontroll Bt. Kaposvár.* 1999. – 35. Komori, K., Vanhoutte, P. M.: EDHF. *Blood Vessels*, 1990, 27, 238-245. – 36. Kovács T., Vas T., Wagner L. és mtsai: Effect of smoking on urinary NO_x and cGMP excretion in IgA nephropathy and in health. *Contrib. Nephrol.*, 2000, 130, 124-129. – 37. Laine, H., Raitakari, O. T., Niinikoski, H. és mtsai: Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 32, 147-153. – 38. Lupattelli, G., Lombardini, R., Schillaci, G. és mtsai: Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small, dense LDL cholesterol particles. *Am. Heart J.*, 2000, 140, 519-526. – 39. Lüscher, T. F., Vanhoutte, P. M.: The endothelium: modulator of cardiovascular function boca raton. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1990, 1-228. old. – 40. Lüscher, T. F., Vanhoutte, P. M.: The endothelium: modulator of cardiovascular function. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1990. – 41. Mannucci, P. M.: von Willebrand Factor. A marker of endothelial damage? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, 1359-1362. – 42. Marzinzig, M., Nussler, A. K., Stadler, J. és mtsai: Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols. *Biol. Chem.*, 1997, 1, 177-189. – 43. Miyauchi, T., Masaki, T.: Pat-

hophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Ann. Rev. Physiol.*, 1999, 61, 391-415. – 44. Miyazaki, H., Matsuoka, H., Cooke, J. P. és mtsai: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor. A novel marker of atherosclerosis. *Circulation*, 1999, 99, 1141-1146. – 45. Nagy L., Tarján J.: Lacidipin hatása az artéria brachialis áramlásfüggő dilatációjára. *Cardiol. Hung.*, 1999, *Suppl.4.*, 6-8. – 46. Neunteufl, T., Katzenschlager, R., Hassan, A. és mtsai: Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1997, 129, 111-118. – 47. Palmer, R. M. J., Ashton, D. S., Moncada, S.: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988, 333, 664-666. – 48. Panza, J. A.: Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin. Cardiol.*, 1997, 20 (Suppl. II) II-26-II-33. – 49. Pigott, R., Dillon, L. P., Hemingway, I.: Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992, 187, 584-589. – 50. Raitakari, O. T., Celermajer, D. S.: Endothelial function of peripheral arteries: A window for presymptomatic detection of atherosclerosis? *J. Card. Dis. Prev.*, 1998, 1, 2-6. – 51. Raitakari, O. T., Celermajer, D. S.: Testing for endothelial dysfunction. *Ann. Med.*, 2000, 32, 293-304. – 52. Ross, R.: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 115-126. – 53. Rubányi, G. M.: The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1993, 22 (Suppl. 4), 1-4. – 54. Rubanyi, G. M., Romero, J. C., Vanhoutte, P. M.: Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol.*, 1986, 250, H1145-H1149. – 55. Sakurai, T., Yanagisawa, M., Takuwa, Y. és mtsai: Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature*, 1990, 348, 732-735. – 56. Salomaa, V., Stinson, V., Kark, J. D. és mtsai: Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. *Circulation*, 1995, 91, 284-290. – 57. Schiffrin, E. L., Intengan, H. D., Thibault, G. és mtsai: Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Cardiol.*, 1998, 12, 354-367. – 58. Sorensen, K. E., Celermajer, D. S., Spiegelhalter, D.J. és mtsai: Non-invasive measure-

ment of endothelium-dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.*, 1995, 74, 247-253. – 59. Stein, C. M., Brown, N., Vaughan, D. E. és mtsai: Regulation of local tissue-type plasminogen activator release by endothelium-dependent and endothelium-independent agonists in human vasculature. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 32, 117-122. – 60. Taddei, S., Virdis, A., Ghiadoni, L. és mtsai: Endothelial dysfunction in hypertension. *J. Nephrol.*, 2000, 13, 205-210. – 61. Toborek, M., Kaiser, S.: Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic. Res. Cardiol.*, 1999, 94, 295-314. – 62. Tsikas, D., Boger, R.H., Bode-Boger, S. M. és mtsai: Quantification of nitrite and nitrate in human urine and plasma apentafluorobenzyl derivatives by gas chromatography-mass spectrometry using their ¹⁵N-labelled analogs. *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.*, 1994, 661, 185-191. – 63. Vályi N. I., Pető M., Virók D. és mtsai: Kórokozók szerepe az atherosclerosis etiológiájában és patogenezisében. *LAM*, 2000, 10, 284-290. – 64. Vanhoutte, P. M.: Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur. Heart. J.*, 1998, 19 (Suppl. J.) 7-15. – 65. Vita, J. A., Treasure, C. B., Nabel, E. G. és mtsai: Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*, 1990, 81, 491-497. – 66. Wagner, O. F., Christ, G., Vojta, J. és mtsai: Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *Biol. Chem.*, 1992, 267, 160-66. – 67. Webb, D. J.: The pharmacology of human blood vessels *in vivo*. *J. Vasc. Res.*, 1995, 32, 2-15. – 68. Wittmann I., Wagner Z., Wagner L. és mtsai: A nem-enzimatikus glikáció szerepe az öregedés, az atherosclerosis és a diabeteses nephropathia patofiziológiájában és klinikai képeinek kialakulásában. *Diab. Hung.*, 1999, 7, 9-21. – 69. Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S. és mtsai: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, 332, 411-415. – 70. Zhu, J., Quyyumi, A. A., Norman, J. E. és mtsai: Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, 1738-1743.

(Nagy Judit dr., Pécs, Pacsirta u. 1. 7624)

Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

SAKMAI PROGRAMJAIT,

valamint

EGÉSZSÉGÜGGYEL, ORVOSTUDOMÁNNYAL

kapcsolatos

PÁLYÁZATOK, ÖSZTÖNDÍJAK FELHÍVÁSAIT

15 sor terjedelmig

tértítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelmig.

OPEL  **DANUBIA**

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON



Orvosoknak speciális kedvezmény!

OPEL DANUBIA Kft.

1118 Budapest Budaörsi út 62.

Szalon nyitva tartás: H-P: 8-18 SZ: 9-13

Tel: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880

Szerviz nyitva tartás: H-P: 7-18 SZ: 7-15

Tel: 310-0203, 310-2868

Használt gépkocsi telep nyitva tartás:

H-P: 9-17 SZ: 9-13

Tel: 310-2915

Csírasejt típusú daganatok kezelése a harmadik évezred küszöbén

Géczi Lajos dr.^{1,2}, Biron, Pierre dr.², Droz, Jean Pierre dr.²

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Kemoterápia C és Klinikai Farmakológiai Osztály, (osztályvezető főorvos: Bodrogi István dr.)¹

Centre Léon Bérard, Service 2B Sud és 2C, Lyon, Franciaország (főigazgató főorvos: Philip, Thierry dr.)²

A szerzők célja a germinális daganatok rizikó-tényezőinek és e rizikó-tényezőkön alapuló kezelési stratégia bemutatása. A francia Léon Bérard onkológiai központban alkalmazott kezelési gyakorlat és az irodalom alapján a klinikai kiterjedés szerint tárgyalják a germinális daganatok „risk adapted” kezelési elveit. Hagyományos kezeléssel a csírasejt típusú heredaganatok több, mint 80%-a gyógyítható. Az I. stádiumú seminoma kezelése a lumboaorticus terület sugárkezelése. A nonseminoma I. stádiumú beteg kezelése az extratesticularis terjedést jelző rizikó-tényezőktől függően (tisztá embryonalis carcinoma, érbetörés szövettani jelei) lehet szoros betegkövetés, retroperitonealis lymphadenectomia vagy kemoterápia. A metastaticus beteg kezelése a kemoterápia. A jó prognózisú csoportban a kezelési protokoll 3 ciklus bleomycin, etoposid, cisplatin, vagy 4 hasonló ciklus kemoterápia bleomycin nélkül. A rossz prognózisú beteg kezelése 4 bleomycin, etoposid, cisplatin kombináció. Az ötéves túlélés jó prognózis esetén 90%, rossz prognózis esetén 50%. A retroperitonealis lymphadenectomia indikációja a retroperitonealis elváltozás kemoterápia előtti nagyságától és a kemoterápia eredményétől függ. A második vonalú kezelés 4 ciklus vinblastin, ifosfamid és cisplatin kombináció. Kemoterápia után a maradék szövet sebészi eltávolítása javasolt. További előrelépést jelent az új gyógyszerek gemcitabin, docetaxel, oxaliplatin és a nagy dózisú kemoterápia alkalmazása, melyre Magyarországon az általános klinikai gyakorlatban jelenleg nincs lehetőség. A „risk adapted” kezelés a korai és késői mellékhatások csökkentésével javítja a betegek életminőségét és csökkenti a hagyományos kezelés költségeit. Az új gyógyszerek és a nagy dózisú kezelés bevezetése tovább javíthatja a rossz és közepes prognózisú, valamint a cisplatin alapú standard kemoterápiára nem reagáló, vagy recidiváló germinális daganatos betegek életkilátásait.

Kulcsszavak: heredaganat, csírasejttumor, kemoterápia, prognosztikai faktor

Treatment of germ cell tumors at the threshold of the new millennium. The aim of the authors is to present the risk factors and the risk factors based treatment strategy of germ cell tumors. They review the risk adapted treatment strategy of germ cell tumors using the treatment policy of the Léon Bérard Oncological Center and the current findings published. More than of 80% germ cell tumors may be cured by standard treatment. The treatment of stage I seminoma is lumboaortic radiotherapy and that of stage I non seminoma is either surveillance, retroperitoneal lymph node dissection or chemotherapy depending on the risk factors of extratesticular involvement (pure embryonal carcinoma, vascular invasion). The treatment of metastatic cases is chemotherapy: three cycles of bleomycin, etoposid, cisplatin of four cycles of the similar components without bleomycin for good risk patients, and four cycles bleomycin, etoposid and cisplatin in poor risk cases. The overall five year survival rates are 90 and 50% in cases of good and poor prognosis groups respectively. The indication of retroperitoneal lymph node dissection depends on the size of retroperitoneal spreading prior to chemotherapy and on the efficacy of chemotherapy. The second line salvage treatment is four cycles of a combination of vinblastin, ifosfamide and cisplatin. After salvage chemotherapy the resection of all residual masses is recommended. New drugs, such as gemcitabine, taxotere, oxaliplatin and high dose chemotherapy may bring further success, however these new treatment modalities are not available for clinical practice in Hungary. Risk adapted treatment for germ cell tumors decreasing the early and late toxicity's of conventional treatment may improve the patients quality of life, and may decrease the cost of standard treatment in Hungary. The said new medication and the use of high dose chemotherapy may further improve the chances of patients with poor and intermediate prognosis and of those who are resistant to the cisplatin based standard therapy.

Key words: testicular cancer, germ cell tumor, chemotherapy, prognostic factor

A germinális (csírasejt) típusú heredaganat az összes rosszindulatú daganat kb. 1%-a, 15 és 35 év között a férfiak leggyakoribb rosszindulatú solid daganata. Előfordulása az utóbbi 40 év alatt világszerte több mint kétszeresére nőtt (29). A nyugati országokban előfordulása 6–8/100 000 (39), Franciaországban

4/100 000 (22). Magyarországon 320–340 új beteggel számolhatunk. A heredaganat pontos oka nem ismert. Az előfordulás elsődlegesen az iparilag fejlett országokban emelkedik, ami carcinogen környezeti tényezők szerepére utal. Az ismert veleszületett hajlamosító tényezők közül a cryptorchismus a legelfoga-

dottabb (1), kockázati valószínűsége 5,3 (4,1–6,9). Egyéb rizikótényezők mint például veleszületett lágyéksérv kóroki szerepe kevésbé bizonyított (2). A heredaganat ismert családi előfordulása miatt genetikai háttér is felvetődött. Heredaganatos beteg testvéreinek kockázati valószínűsége 8–10, daganatos apa fiának heredaganat kialakulási valószínűsége négyeszeres (23, 28). Nemrég kimutatták a csírasejtes heredaganatok korábban feltételezett génjét (Xq27), ami nagy valószínűséggel nem az egyetlen heredaganat gén (41). A mediastinalis kiindulású germinális daganat Klinefelter- és Down-szindrómával társulhat (42).

A heredaganatok szövettani beosztása a WHO ajánlása szerint történik (35). Az extratesticularis és here kiindulású germinális sejtes daganatok kezelése a kemoterápia tekintetében nem tér el. Klinikai szempontból célszerű a csírasejtdaganatokat két nagy szövettani csoportra – seminoma és nonseminoma típusú daganatokra – osztani, mivel ez a kezelést és a prognózist alapjában meghatározza. A seminoma prognózisa jobb.

1. táblázat: Klinikai TNM-osztályozás (UICC 1997)

pT-primer tumor (csak magas castratio esetén használandó, ha nem ez történt, TX)

pTX primer tumor nem ítéhető meg

pT0 primer tumor nem mutatható ki

pTis intratubularis csírasejt-elváltozás, carcinoma in situ

pT1 a tumor a herére és a mellékherére terjed, éretetörés szövettani jelei nélkül;

a tumor a tunica albugineát eléri, infiltrálja, de a tunica vaginalist nem

pT2 a tumor a herére és a mellékherére korlátozódik vascularis és/vagy nyirokérterjedés jeleivel, vagy a primer daganat a tunica vaginalist infiltrálja

pT3 a tumor beszúri az ondósinórt

pT4 a tumor a scrotumra terjed

N-nyirokcsomóáttétek

NX regionális nyirokcsomóáttét nem ítéhető meg

N0 nincsenek környéki, regionális nyirokcsomó-metastasisok

N1 egy 2 cm vagy ennél kisebb nyirokcsomó-metastasis

N2 egy vagy több 2 és 5 cm közötti nyirokcsomó-metastasis

N3 egy 5 cm-nél nagyobb nyirokcsomóáttét vagy 5 cm-nél nagyobb nyirokcsomó-konglomeratum

M- távoli áttétek

MX nem ítéhető meg (megfelelő vizsgálatok hiánya)

M0 nincs kimutatható nyirokcsomóáttét

M1a nem regionális (juxtaregionalis) nyirokcsomó-metastasis vagy tüdőáttétek

M1b egyéb szervi metastasisok

S- szérumszűrőmarkerértékek

SX szérumszűrőmarker-meghatározás nem történt, vagy nem ismert

S0 nincs laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható kóros érték

	LDH	hCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	<1,5x normálérték	<5000	<1000
S2	1,5–10x normálérték	5000–50 000	1000–10 000
S3	>10x normálérték	>50 000	>10 000

A seminoma a csírasejt típusú heredaganatok kb. 45%-a, 35–50 év közti férfiakban gyakori, és általában nem társul markeremelkedéssel (alfa-fetoprotein -AFP, béta-choriogonadotropin hormon-hCG), bár ritkán hCG-emelkedés megfigyelhető (nagy trophoblastsejtek jelenléte a daganatban). A seminomát az esetek 80%-ában korai stádiumban fedezik fel. A spermatocytás seminoma ritka szövettani változat, 45 év felett fordul elő, ritkán képez metastasist. Metastaticus esetben kezelése a klasszikus seminomával megegyező. A seminoma sugár- és kemoterápiára egyaránt igen érzékeny.

A nonseminoma – embryonalis carcinoma, choriocarcinoma, Yolk sac tumor és teratoma – az esetek 55%-a, 23 évnél, fiatalabb férfiakban gyakori, markeremelkedéssel (AFP, hCG) gyakran társul. A fejlett nyugati országokban az esetek 30%-át here-re lokalizált stádiumban fedezik fel. A legtöbb nonseminoma két- vagy többkomponensű kevert daganat. Seminoma és nonseminoma együttes előfordulása esetén a daganatot nonseminoma csoportba soroljuk. Teratomában megtalálhatjuk mind a három csíralemezre jellemző sejtvonalat, különböző fokú differenciálódással. A véglegesen differenciálódott (érett) teratoma nem képez metastasist, kezelése sebészi, kemoterápiára nem érzékeny (6, 7).

A fejlett egészségügyi hálózattal rendelkező országokban a heredaganatok 90–95%-a gyógyítható (26). Magyarországon ez az arány kb. 80%. Tanulmányunk, a hazai terápiás eredmények további javítását szem előtt tartva, a csírasejtdaganatok rizikótényezőit, az ezen alapuló „risk adapted” kezelési stratégia elveit mutatja be a francia Léon Bérard onkológiai központban alkalmazott kezelési gyakorlat és az irodalmi adatok alapján.

A heredaganatok klinikai beosztása, prognosztikai faktorok

A korábbi amerikai és európai prognosztikai felosztás elhagyható, napjainkban az új, egyeztetett nemzetközi beosztás használata az elfogadott (31). Ez a következőket veszi figyelembe: a csírasejtdaganat kiindulási helye, szövettani típusa (seminoma vagy nonseminoma), a metastasisok elhelyezkedése és a szérumszűrőmarker-koncentrációk. A betegek 15%-a e prognosztikai faktorok alapján a rossz kimenetelű csoportba sorolható, az ötéves túlélés rossz prognózis esetén kb. 45%.

A rossz prognózisú csírasejtes daganatok paramétereit a következők: nonseminoma tumor, primer mediastinalis kiindulás, here- vagy retroperitonealis kiindulás esetén agy-, csont- és/vagy májmetastasisok, jelentős markeremelkedés (hCG 50 000 UI/l, AFP > 10 000 ng/ml, laktátdehidrogenáz, LDH tízszer nagyobb a normálisnál).

A kedvező prognosztikai csoport feltételei: a hereből vagy retroperitoneumból kiinduló germinális daganatok visceralis metastasisok nélkül (kivéve a tüdőáttétek), seminománál normál AFP-értékek

mellett (tekintet nélkül a hCG- és LDH-értékekre), nonseminoma esetén kevésbé emelkedett markerértékekkel (hCG < 5000 UI/l, AFP < 1000 ng/ml, LDH < a normális érték 1,5-szerese).

A közepes prognózisú csoport ismérvei a következők: here vagy retroperitonealis kiindulású germinális daganat, nonseminoma esetén visceralis metastasisok nélkül (kivéve tüdőáttétek) mérsékelten emelkedett markerértékekkel, melyek a jó és rossz prognosztikai marker értéktartomány között vannak, vagy seminoma (nem pulmonalis) visceralis metastasisokkal normális AFP-értékekkel, bármilyen hCG- és LDH-értékek mellett. A gyógyulás valószínűsége a jó és közepes prognózisú csoportban 95 és 80%. Az új, 1997-ben módosított TNM-beosztás (45) e prognosztikai faktorokat is figyelembe veszi (1. és 2. táblázat).

A csírasejt típusú daganatok általános kezelési elve

A csírasejt típusú heretumor prognózisa a cisplatin alapú kemoterápia bevezetése óta alapjában megváltozott, jelenleg a kemoterápiával potenciálisan gyógyítható daganatok közé tartozik (20). Kombinált (multidiszciplináris) kezeléssel az eredmények tovább javíthatók, és a kezelési lehetőségek racionális alkalmazásával a toxicitás (főleg a beteg életminőségét alapvetően befolyásoló toxicitás) jelentősen csökkenthető. A modern kezelés alapja a rizikó tényezőkhöz adaptált hatékony terápia alkalmazása (26), a mellékhatások, a költségek csökkentése mellett (risk adapted therapy).

Seminoma kezelése

A radioterápia (25–30 Gy) az alkalmazott kezelés a seminoma korai stádiumaiban (klinikai I vagy II/A és II/B stádiumokban, ha a retroperitonealis nyirokcsomó kisebb, mint 3 cm). Alacsonyabb dózissal végzett vizsgálat folyamatban van. Az azonos oldali lágyéki nyirokcsomó-terület egyidejű besugárzásának

értékét vizsgálva megállapították, hogy e területre sugárkezelést nem kapott betegek 4%-ában észlelhető recidíva, ami a túlélést nem befolyásolta (24). A besugárzott célterület jelenleg a paraaorticus nyirokcsomók területe, relapszus e besugárzott régióban gyakorlatilag minimális. Távoli áttét (elsősorban supraclavicularis nyirokcsomó) 2–9%-ban fordul elő, a halálozás 2% (50). Az így alkalmazott dózis kicsi, a gyógyulás valószínűsége nagy. Radioterápiát követően, főleg nagyobb dózisos alkalmazása után a gyomor-bél rendszeri daganatok gyakoribb előfordulását figyelték meg (46).

Az egyes stádiumú seminomás betegek szoros követésével elért eredmények alapján igazolható volt a „wait and see” létjogosultsága, radioterápia nélkül a recidíva 15–20%, a túlélés azonban kitűnő, a másodlagos kezelés eredménye 95% feletti (48). Az extratesticularis terjedés fő kockázati tényezője 6 cm-nél nagyobb primer heredaganat és a rete testis érintettsége volt. Jelenlétük esetén a relapszus kockázati valószínűsége kétszeres (47). A hosszú és intenzív követés szükségessége, a rizikó tényezők korábbi ismeretének hiánya miatt seminoma esetén a „wait and see” alkalmazása Európában nem terjedt el. Jelenleg randomizált, prospektív tanulmány vizsgálja a klasszikus besugárzás (26 Gy) és a rövid ideig adott kemoterápia (2 ciklus carboplatin) eredményességét I. stádiumú seminoma kezelésében (40).

Előrehaladottabb esetekben (II/B stádiumtól kezdve, ha a retroperitonealis nyirokcsomó > 3 cm) az ajánlott kezelés a kemoterápia, etoposid és cisplatin (EP) vagy bleomycin, etoposid, cisplatin (BEP) kombinációja, a prognosztikai beosztásnak megfelelően (22). A legutóbb megjelent közlemények keveset foglalkoznak a kemoterápiát követő reziduum kérdésével seminomában. Alapvető, hogy a residuum további kezelésének eldöntése nem közvetlenül a kemoterápia befejezését követően kell megtörténnie. A regresszió folyamatos követése során indikált a residuum sebészi eltávolítása, ha 3 cm-nél nagyobb marad, vagy növekszik. Ebben az esetben az aktív daganatszövet jelenlétének valószínűsége az eltávolított anyagban 10%. A kemoterápia utáni residuum kezelésében a kiegészítő radioterápiának bizonyított szerepe nincs (16, 30).

2. táblázat: Stádiumok a TNM szerint (UICC 1997)

Stádium	Primer tumor	Nyirokcsomóáttét	Távoli áttét	Szérum-tumormaker
0	pTis	N0	M0	S0/SX
I	pT1–4	N0	M0	SX
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2–4	N0	M0	S0
IS	bármely pt/TX	N0	M0	S1–3
II	bármely pt/TX	N1–3	M0	SX
IIA	bármely pt/TX	N1	M0	S0/S1
IIB	bármely pt/TX	N2	M0	S0/S1
IIC	bármely pt/TX	N3	M0	S0/S1
III	bármely pt/TX	bármely N	M1, M1a	SX
IIIA	bármely pt/TX	bármely N	M1, M1a	S0/S1
IIIB	bármely pt/TX	bármely N	M0, M1, M1a	S2
IIIC	bármely pt/TX	bármely N	M0, M1, M1a	S3
	bármely pt/TX	bármely N	M1b	bármely S

Nonseminoma típusú daganatok kezelése

A korai, klinikailag herére lokalizált daganat kezelés

Herére lokalizált daganat, vagyis normális markerértékek a castratio után, normális mellkasi, hasi és kis-medencei CT esetén (klinikai stádium I.) a kezelés lehetőségei a következők: retroperitonealis lymphadenectomia (RLA), szoros betegkövetés („wait and see”) vagy kemoterápia.

Korábban az „arany standard” kezelés az RLA volt. Klinikai stádium I. daganat esetén az RLA-t követő fals negatív lelet 20% (vagyis stádium II), klinikai stádium II/A-II/B daganatnál a fals pozitív lelet (vagyis stádium I.) 10%. RLA hiánya esetén a betegek egyszerű követésével a relapszus, az extratesticularis terjedés valószínűsége kb. 30%. RLA nélkül a retroperitoneum területén észlelt recidíva 2–10%, a távoli áttét valószínűsége 7–12%, (18, 26, 34). Az RLA hátránya (40) a műtéti szövődmény (11–23%) és az előforduló műtéti mortalitás lehetősége (0,3%). Idegkímélő RLA-val elkerülhető a retrográd ejakuláció és gyakorlott centrumban a túlélés 99% is lehet (17).

A „wait and see” az RLA alternatívája, alapja a relapszus hatékony gyógyításának lehetősége kemoterápiával. A szoros betegkövetés hátránya, hogy megfelelően felszerelt és szakmailag jártas team és a beteg megfelelő együttműködése szükséges. A primer kemoterápia előnye, hogy utána a relapszus valószínűsége 5% alatti (13), de mint azt a rutin RLA alkalmazása esetén láttuk, a betegek 70%-a feleslegesen kap kemoterápiát. Jelenleg a stádium I. nonseminoma kezelése a prognosztikai faktorok alapján, az egyéni kimenetel felmérése alapján történhet.

A legutóbbi adatok alapján az extratesticularis terjedésre hajlamosító legfontosabb tényezők a következők: carcinoma embryonale aránya a daganatban, tumorsejtek jelenléte a here vénáiban, a nyirokerek tumoros infiltrációja és Yolc sac részlet hiánya (27, 43). Ha a primer daganatban a carcinoma embrionale aránya 45% alatti és nincs intravasculáris tumorterjedés, a daganat extratesticularis jelenlétének valószínűsége 10–20% alatti, ami jó indikációja a beteg további kezelés nélküli szoros követésének („wait and see”). Ha a betegnek egy vagy két rizikótényezője van, az extratesticularis terjedés valószínűsége 40–50%. Közölt prospektív vizsgálat igazolta a „risk adapted” kemoterápia létjogosultságát nagy kockázatú, klinikailag herére lokalizált daganatos betegekben. Két BEP kezeléssel fázis II. vizsgálatban 115 beteg kezelése kapcsán 2 betegséggel kapcsolatos halálozást észleltek (14). Megállapítható, hogy jelenleg az RLA szisztematikus elvégzése nem ajánlott, ennek ellenére indikált lehet, normális markerértékek mellett, nagyfokú teratomakomponens, vagy teratocarcinoma jelenléte esetén, egyedi elbírálást és a beteg megfelelő felvilágosítását követően.

Metastaticus csírasejtdaganatok kezelése

A jó prognózisú csírasejtdaganatok kezelése

A jó prognózisú csoportban jelenleg két kezelést ajánlható: három ciklus BEP vagy 4 ciklus EP kemoterápia. Két fajta BEP és EP létezik az etoposid alkalmazási dózisa alapján, 500 mg/m² az amerikai (aBEP és aEP) és 360 mg/m² az európai (eBEP, eEP) protokoll szerint. Világosan igazolódott, hogy 3 aBEP a standard, mivel egyenértékű 4 eBEP-pel (33). Az EP-vel végzett hasonló vizsgálati eredmények különbözőek. Egy tanulmány igazolta 4 eBEP és 4 EP összehasonlítása során az utóbbi mérsékeltebb eredményét. Nemrég közzétett francia tanulmány igazolta a 4 aEP és a 3 aBEP egyenértékűségét (13). Jelenleg az etoposid 500 mg/m² az alkalmazandó dózis 3 hetes ciklusonként (3. táblázat).

A közepes prognózisú csírasejtdaganatok kezelése

Nincs kialakult egységes kezelési stratégia. Jelenleg a közepes prognózisú csoportot úgy kell kezelni, mint a rossz prognózisú daganatokat. Multicentrikus, randomizált, prospektív tanulmányban a terápiás eredmények további javítására docetaxel és BEP kombináció hatékonyságát vizsgálják (EORTC trial). (15)

A rossz prognózisú csírasejtdaganatok kezelése

Williams és mtsai 1987-ben igazolták az elsődleges kezelésként adott 4 BEP nagyobb hatékonyságát a 4 VBP-vel (vinblastin, cisplatin, bleomycin) szemben (49), és kiterjedt betegség esetén szignifikánsan (p = 0,002) jobb túlélést közöltek a BEP-kezeltek javára. Jelenleg a 4 aBEP az elfogadott (500 mg/m²) kezelési standard. Randomizált vizsgálat nem igazolta a cisplatin dupla dózisának nagyobb hatékonyságát (38). A bleomycin ifosfamiddal való helyettesítése, valamint a hetente alkalmazott indukciós kemoterápia sem növelte a terápiás eredményességet (37). Jelenleg nemzetközi, multicent-

3. táblázat: A germinális daganatok kezelésének standard kemoterápiás kombinációi

Kombináció	Gyógyszer, dózis	Kezelési idő
EP	etoposid 100 mg/m ²	1–5. nap
	cisplatin 20mg/m ²	1–5. nap
BEP	bleomycin 30mg	1. 9. 16. nap
	etoposid 100 mg/m ²	1–5. nap
	cisplatin 20mg/m ²	1–5. nap
VeIP	vinblastin 0,11 mg/kg	1–2. nap
	ifosfamid 1,2 g/m ²	1–5. nap
	(mesna) cisplatin 20mg/m ²	1–5. nap

A kezelési intervallum 3 hét

rikus, prospektív tanulmányban vizsgálják („first-line” kezelés) a nagy dózisú kemoterápia előnyét a konvencionális kezeléssel szemben. Nem randomizált vizsgálatok bizonyították a nagy dózisú kezelés biztonságos alkalmazhatóságát, de az eddig elvégzett egyetlen – igaz sokat kritizált – randomizált vizsgálat negatív eredménnyel zárult. A fő érv e tanulmánnyal szemben az, hogy nem alkalmazták a jelenlegi intenzív kemoterápiás kezelésnek megfelelő és elfogadott kemoterápiás dózisokat, az elért dózisintenzitás alacsony volt (18).

A sebészet szerepe a kemoterápiát követően észlelhető maradék elváltozások kezelésében

Az eltávolított residuumok szövettani vizsgálata eredményeként négy lehetőséggel találkozhatunk. A fibrosis vagy necrosis gyógyult forma, kemoterápia után 40%-ban található. Érett vagy éretlen teratoma 40%-ban fordul elő, míg az esetek kis részben nem germinális daganat is észlelhető. Ezek sebészi eltávolítása az esetek döntő többségében kúratív megoldást jelent. Az esetek 20%-ában a kemoterápia után aktív germinális daganat mutatható ki. Ez utóbbi esetben a műtetet kiegészítő kemoterápia adása szükséges (25). Primer kemoterápia után a retroperitonealis elváltozás eltávolításának kritériuma: detektálható nyirokcsomó-residuum és a kemoterápia megkezdése előtt észlelt 3 cm-nél nagyobb retroperitonealis nyirokcsomóméret. Retroperitonealis nyirokcsomók esetén, ha a nyirokcsomó kezdeti nagysága kisebb volt, mint 3 cm és a kemoterápiára adott válasz 90%-nál nagyobb, nem végeznek RLA-t (22). Úgy tűnik, a primer heredaganatban észlelt teratomanak prediktív jelentősége van a retroperitonealis maradék jelzésére. A műtét kiterjedtsége függ az aktív szövet jelenlététől a beavatkozás elején vett szövettani anyagban. Bilaterális műtét végzendő aktív, egyoldali, módosított nem aktív szövet esetén.

Kezelés sikertelen első vonalú kemoterápia után

A kezelés sikertelenségének valószínűsége elsődleges kemoterápia után a jó és a közepes prognózisú csoportban 10–20%, rossz prognózis esetén 50% (45). A visszaesés valószínűsége komplett remissziót követően csak 5–7% (22). Ha a relapszus idején a markerértékek normálisak, a választandó kezelés az észlelt elváltozás sebészi eltávolítása. Ha a markerkoncentráció emelkedett, a standard kezelés a vinblastin, ifosfamid, ciszplatin (VeIP) kombináció. E kezelés után a komplett remisszió 50%, de a gyógyulás nem éri el a 20–25%-ot. Másodlagos kezelés utáni residuumot sebészileg kell eltávolítani. Intenzifikált kemoterápia

alkalmazása a standard első vonalú kezelést követő relapszusban ígéretes, *Einhorn és mtsai* közöltek jó eredményeket randomizált, prospektív vizsgálat alapján (5).

A kezelés főbb, késői következményei

Összességében megállapítható, hogy a csírasejt típusú heredaganat a gyógyítható rosszindulatú daganatok egyik modellje (20). Ismert késői, 5–10 éves komplett klinikai remissziót követő relapszus, melynek prognózisa általában rossz (1). Másodlagos leukaemia nagyobb előfordulási gyakoriságát figyelték meg, ha a betegek 2000 mg/m²-nél nagyobb etoposid-kezelésben részesültek (32). A kezelés elsődleges következménye a fertilitás csökkenése, ami rendszeres spermakonzerválást tesz szükségessé a kemoterápia és RLA megkezdése előtt (11). Megelőző hypofertilitas és különösen carcinoma in situ jelenléte esetén valószínűbb a kemoterápiát követő aspermia, különösen intenzív kemoterápia után. Az RLA az esetek jelentős részében az ejakuláció zavarához vezet az ejakulátoros ideget kímélő sebészeti technika ellenére is. A beteg életminőségét befolyásoló késői szövődmények (8) korai felismerése és elkerülésének lehetőségei intenzív kutatás tárgya (cardiovascularis szövődmények, anyagcsere- és hormonális elváltozások, leszámazottak vizsgálata stb.).

Új kezelési lehetőségek

Ciszplatin-, etoposid- és ifosfamid-kezelést követően két gyógyszer mutat hatékonyságot a germinális heredaganatok relapszusainak kezelésében: a paclitaxel és a gemcitabin (9, 36). A hatékonyság ciszplatinrezisztens esetekben 17–21%. Újabban oxaliplatinnal közöltek kedvező eredményeket (44). Az új szerek hagyományos kombinációkkal való együttes alkalmazása javíthatja a kezelés hatékonyságát közepes és rossz prognózisú betegeknél. Az új kemoterápiás szerek kombinálása a ciszplatinrezisztens esetekben hozhat előrelépést. Jelenleg a francia GETUG prospektív, multicentrikus, randomizált vizsgálatot indított oxaliplatin és paclitaxel kombináció alkalmazásával, hagyományos, ciszplatin alapú kezelésre nem reagáló, vagy recidiváló germinális daganatokban. A ciszplatinrezisztens germinális daganatok kezelésére további készítmények állnak klinikai vizsgálat alatt (10).

A nagy dózisú kemoterápia a germinális daganatok ígéretes kezelési lehetőségének számít rossz és közepes prognózisú betegeknél, valamint BEP-kezelést követő első relapszusban (3). A késői intenzifikálás eredményei a kialakult rezisztencia miatt rosszabb, az észlelt szövődmények növekvő súlyossága és előfordulási gyakorisága miatt nagyobb kockázatú. Kemoszenzitív daganatok esetén, a betegek

megfelelő kiválasztásával eredményes lehet. A betegek kiválasztásában a nagy dózisú kezelések során megállapított rizikótényezők, és az ezen alapuló klinikai prognosztikai beosztás az irányadó (4). Magyarországon jelenleg az új kemoterápiás szerek és kombinációk, valamint a nagy dózisú kemoterápia alkalmazása a germinális daganatos betegek salvage kezelésére nem biztosítható, ennek megfelelően a rossz prognózisú betegek 70–75%-ának és a standard kezelésre nem reagáló vagy recidiváló betegek kezelése tüneti, palliatív.

Következtetések

A germinális daganatok kezelésében az utóbbi 25 évben jelentős eredmények születtek. A korábbi, sebészeti alapelvből átvett radikális szemlélettel szemben jelenleg a „risk adapted” kezelési stratégia terjed. Célja a potenciálisan gyógyítható beteg kezelése a legkisebb mellékhatás, szövődmény és költség mellett, a beteg életminőségének javítása. A betegek kezelési elvei a különböző nagy centrumok, helyi viszonyok és adottságok szerint módosulhatnak, a kezelés eredményei főleg korai esetekben azonosak. Centralizált központokban a kezelés bizonyítottan eredményesebb, így a germinális daganatos betegek kezelése csak ilyen központokkal együttműködve eredményezheti a közölt terápiás eredményeket (12, 21). A közepes és rossz prognózisú, valamint a cisplatinra rezisztens betegek hatékony kezelésére az új eljárások jönnek szóba, melyek finanszírozása Magyarországon jelenleg nem megoldott. Ezek bevezetése szakosodott onkológiai központban, prospektív vizsgálat részeként, megfelelő célfinanszírozással biztosítható.

IRODALOM: 1. Baniel, J., Foster, R. S., Gonin, R. és mtsai: Late relapse of testicular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 13, 1170-1176. – 2. Batata, M., Chu, F., Hilaris, B. és mtsai: Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer*, 1982, 49, 1023-1030. – 3. Beyer, J., Kingreen, D., Kraus M. és mtsai: Long-term survival of patients with recurrent of refractory germ cell tumors after high dose chemotherapy. *Cancer*, 1997, 79, 160-168. – 4. Beyer, J., Kramar, A., Mandanas, R. és mtsai: High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2638-2645. – 5. Bhatia, S., Abonour, R., Porcu, P. és mtsai: High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 3346-3351. – 6. Bodrogi I. Ésik O., Géczy L. és mtsai: Heredaganatok. In: Onkoterápiás protokoll Szerk.: Kásler Miklós: Spinger Hungarica, Budapest, 1994, 427-442. old. – 7. Bodrogi I., Baki M., Horti J. és mtsai: Cisplatin containing combination chemotherapy of advanced germ cell line testicular tumors. *Acta Med. Hung.*, 1994, 50, 272-290. – 8. Bokemeyer, C., Berger, C. C., Kuczyk, M. A. és mtsai: Evaluation of long term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2923-2932. – 9. Bokemeyer, C., Gerl, A., Schoffski, P. és mtsai: Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatinrefractory testicular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 17, 512-516. – 10. Bokemeyer, C., Kollmannsberger, C., Harstrick, A. és mtsai: Treatment of patients with cisplatin-refractory testicular germ-cell cancer. *Int. J. Cancer*, 1999, 83, 848-851. – 11. Buetow, S. A.: Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol. Rev.*, 1995, 17, 433-449. – 12. Collette, L., Sylvester, R. J., Stenning, S. P. és mtsai: Impact of the treating Institution on Survival of Patients With „Poor-Prognosis” Metastatic Nonseminoma. *J. Natl. Inst. Cancer*, 1999, 91,

839-846. – 13. Culine, S., Kerbrat, P., Bouzy, J. és mtsai: Are 3 cycles of etoposide and cisplatin (EP) equivalent regimens for patients with good-risk metastatic non seminomatous germ cell tumors (NSGCT)? Preliminary results of a randomised trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999, 18, 309. – 14. Cullen, M. H., Stenning, S. P., Parkinson, M. C. és mtsai: Short-course adjuvant chemotherapy in high risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 1106-1113. – 15. De Wit, R., Louwerens, M., De Mulder, P. H. M. és mtsai: Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: Results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int. J. Cancer*, 1999, 83, 831-833. – 16. Donohue, J. P., Foster, R. S., Rowland, R. és mtsai: Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J. Urol.*, 1990, 144, 287-292. – 17. Donohue, J. P., Thornhill, J. A., Foster, R. S. és mtsai: Stage I non-seminomatous germ-cell testicular cancer – management options and risk-benefit consideration. *World J. Urol.*, 1994, 12, 170-176. – 18. Droz, J. P., Kramar, A., Pico, J. L.: Prediction of long-term response after high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the salvage treatment of non-seminomatous germ cell tumours. *Eur. J. Cancer*, 1993, 29A, 818-821. – 19. Droz, J. P., van Oosterom, A. T.: Treatment options in clinical stage I non-seminomatous germ cell tumours of the testis: a wager on the future? A review. *Eur. J. Cancer*, 1993, 29A, 1038-1044. – 20. Einhorn, L. H.: Testicular cancer. An oncological success story. *Clin. Cancer Res.*, 1997, 3, 2630-2632. – 21. Feuer, E. J., Sheinfeld, J., Bosl, G. J.: Does Size Matter? Association Between Number of Patients Treated and Patients Outcome in Metastatic Testicular Cancer. *J. Natl. Inst. Cancer.*, 1999, 91, 816-818. – 22. Fléchon, A., Droz, J. P.: Tumeur germinales du testicule: actualités. *Cancer/Radiother.*, 2000, 4, 27-31. – 23. Forman, D., Oliver, R. T. D., Brett, A. R. és mtsai: Familial testicular cancer: a report of the UK family register estimation of risk and HLA class 1 sip-pair analysis. *Br. J. Cancer.*, 1992, 65, 255-262. – 24. Fossa, S. D., Kulmann, G., Lien, H. H. és mtsai: Chemotherapy of advanced seminoma: clinical significance of radiological findings before and after treatment. *Br. J. Urol.*, 1989, 64, 530-534. – 25. Fos, E. P., Weathers, T. D., Williams, S. D. és mtsai: Outcome analysis for patients with persistent non teratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11, 1294-1299. – 26. Hartmann, J. T., Kanz, L., Bokemayer, C.: Diagnosis and treatment of patients with testicular germ cell cancer. *Drugs*, 1999, 58, 257-281. – 27. Heidenreich, A., Sesterhenn, I. A., Mostofi, F. K. és mtsai: Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours at low risk and high risk for metastasis. *Cancer*, 1998, 83, 1002-1011. – 28. Heimdal, K., Olsson, H., Tretli, S. és mtsai: Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden. *Br. J. Cancer*, 1996, 73, 964-969. – 29. Hernes, E. H., Harstad, K., Foss, A.: Changing incidence and delay of testicular cancer in southern Norway (1981-1992). *Eur. Urol.*, 1996, 30, 349-347. – 30. Horwich, A., Paluchowska, B., Norman, A. és mtsai: Residual mass following chemotherapy of seminoma. *Annals of Oncology*, 1997, 8, 37-40. – 31. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 17, 594-603. – 32. Kollmannsberger, C., Beyer, J., Droz, J. P. és mtsai: Secondary leukaemia following high cumulative dose of etoposid in patients treated for advanced germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 16, 3386-3391. – 33. Loehrer, P. J., Sr, Johnson, D., Elson, P. és mtsai: Importance of bleomycin in favourable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13, 470-776. – 34. McLeod, D. G., Weiss, R. B., Stablein, D. M. és mtsai: Staging relationships and outcome in early stage testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J. Urol.*, 1991, 145, 1178-1183. – 35. Mostofi, F. K., Sesterhenn, I. A., Davis, C. J.: World Health Organisation international histological classification of germ cell tumors of the testis. In Szerk.: Jones, W. G., Milford, W. A., Anderson, C. K.: Germ-cell tumours. Pergamon, Oxford, 1986, II, 1-23. old. – 36. Motzer, R. J., Bajorin, D. F., Schwartz, L. H. és mtsai: Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.*, 1994, 12, 2277-2283. – 37. Nichols, C. R., Catalano, P. J., Crawford, E. D. és mtsai: Randomised comparison of cisplatin and etoposid and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an eastern cooperative oncology group, South-

west oncology group, and cancer and leukaemia group B study. *J. Clin. Oncol.*, 1998, 4, 1287-1293. – 38. *Nichols, C. R., Williams, S., Loehrer, P. J. és mtsai:* Randomised study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern cancer study group and Southwest oncology group protocol. *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9, 1163-1172. – 39. *Osterlind, A.:* Diverging trends in incidence and mortality of the testicular cancer in Denmark 1943-1982. *Br. J. Cancer*, 1986, 53, 501-505. – 40. *Pizzocaro, G.:* Rationale for lymphadenectomy in stage I non-seminoma. In Horwith A.: Testicular cancer. Chapman and Hall Medical, London (szerk.) 1996, 193-200. – 41. *Rapley, E. Á., Crockford G. P., Teare D. és mtsai:* Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumors. *Nature Genetics*, 2000, 24, 197-200. – 42. *Satge, D., Sasco, A. J., Cure, H. és mtsai:* An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome. *Cancer*, 1997, 80, 929-935. – 43. *Sesterhenn, I. A., Weiss, R. B., Mostofi, F. K. és mtsai:* Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10, 69-78. – 44. *Soulé, P., Garrino, C., Bensmaine, M. A. és mtsai:* Antitumoral activity of oxaliplatin/cisplatin-based combination therapy in cisplatin-refractory germ cell cancer patients.

J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1999, 125, 707-711. – 45. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. Szerk.: Sobin, L. H., Wittekind, C. Wiley-Liss, New York. 1997, 174-179. old. – 46. *Van Leuwen, F., Stiggelbout, A., van den Belt-Dusebout, A. és mtsai:* Second cancer risk following testicular cancer: a follow up study of 1909 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1993, 11, 415-424. – 47. *Waed, P., von der Maase, H., Horwich, A. és mtsai:* Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1998, 17, 309a. – 48. *Warde, P., Gospodarowicz, M., Panzarella, T. és mtsai:* Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13, 2255-2262. – 49. *Williams, S. D., Birch, R., Einhorn, L. H. és mtsai:* Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 1435-1440. – 50. *Zagars, G. K., Babaian, R. J.:* Stage I testicular seminoma: rational for postorchidectomy radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1987, 13, 155-162.

(Géczi Lajos dr., Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. 1122
e-mail: gelajos@oncol.hu)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Neurológia

Szerkesztette: Szirmai Imre

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

Formátum: 168 x 238 mm

Terjedelem: 648 oldal

Bolti ár: 5400 Ft

NEUROLÓGIA

SZERKESZTETTE
SZIRMAI IMRE

MEDICINA

Klinikai belgyógyászat

Színes atlasz és kézikönyv



Forbes • Jackson

Klinikai belgyógyászat

Színes atlasz és kézikönyv

Sem a klinikai gyakorlatokon, sem a posztgraduális képzés során nem lehet könnyen hozzájutni a klinikai eltérések teljes leírásához. E könyv szerzői kombinálják a színes atlasz és a belgyógyászati kézikönyv adta legfontosabb vonásokat. A szöveges rész mellett több mint 1600 ábrán mutatják be a betegségeket, a legfontosabb látható tüneteket, kiegészítve magas színvonalú radiológiai, ultrahang, endoszkópos és egyéb képalkotó eljárások ábráival. Minden fejezet hasonló szerkezetű: a tünetek, jelek és leletek illusztrált ismertetésével kezdődik és az általánosan előforduló, ill. a ritkábban jelentkező eltérésekkel folytatódik.

Formátum: 214 x 280 mm

Terjedelem: 534 oldal

Bolti ár: 6800 Ft



The logo for Ebewe, featuring the brand name in a stylized, red, cursive font with a horizontal line underneath.

ONKOLÓGIAI TERMÉKEK

Doxorubicin

koncentrátum infúzióhoz (RTU)

5-Fluorouracil

injekció (RTU)

Carboplatin

koncentrátum infúzióhoz (RTU)

Methotrexat

injekció és koncentrátum infúzióhoz (RTU)

Cisplatin

injekció és koncentrátum infúzióhoz (RTU)

Etoposid

koncentrátum infúzióhoz (RTU)

Calciumfolinat

injekció és kapszula



Forgalmazza: MEDICO

Fokozható-e a szteroid és granisetron antiemeticus kombináció hatékonysága anxiolyticus szer hozzáadásával a cisplatin okozta hányás profilaxisában?

Lehoczky Ottó dr., Bagaméri Andrea dr., Sárosi Zsuzsanna dr., Kulcsár Tamás dr. és Pulay Tamás dr.

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Nőgyógyászati Onkológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Pulay Tamás dr.)

A szerzők 51 nőgyógyászati rákos beteg 129 kemoterápiás ciklusában közepesen vagy nagyon emetogen dózisú (50–100 mg/m²) cisplatin adása során a hányás kivédésére alkalmazott kétféle antiemeticus kezelést értékelték. Prospektív, nem randomizált vizsgálatban az A csoportban granisetront (iv. 3 mg) és methylprednisolont (per os 100 mg) kaptak a betegek. A B csoportban az előző kombinációt még anxiolyticummal is kiegészítették. Az utóbbi esetben alprazolam vagy meprobamat vagy diazepam, esetleg a sedatív hatású droperidol volt az alkalmazott kiegészítő. A kemoterápiát követő első 24 óra során az A csoportban 80,3%-os, a B csoportban pedig 73,5%-os teljes válasz (complete response, CR) igazolódott ($p = 0,4084$). Nem találtak különbséget a két csoportban megfigyelt mellékhatásokban sem. Adataik alapján úgy vélik, az anxiolyticummal történő kiegészítés nem fokozza a granisetron + methylprednisolon kombináció antiemeticus hatékonyságát a cisplatin okozta akut hányás kivédésében.

Kulcsszavak: granisetron, szteroid, anxiolyticum, hányáscsillapítás, kemoterápia, cisplatin

Does the addition of an anxiolytic drug improve the antiemetic effectivity of the granisetron-steroid combination in the profilaxis of the cisplatin-induced vomiting? Authors evaluated two forms of antiemetic therapy in 129 courses of 51 gynecological cancer patients treated with cisplatin chemotherapy of moderately or highly emetic dose (50-100 mg/m²) in a prospective, non randomized study. The patients received granisetron (3 mg, intravenously) and methylprednisolone (100 mg, orally) in the group A. An additional anxiolytic drug (alprazolam or meprobamat or diazepam) or droperidol with known sedative characteristics (1 ml, intravenously) was given in the combination of the group B. 80.3% and 73.5% complete responses were achieved in groups A and B, respectively ($p=0.4084$). No differences were found in the side effects of the two antiemetic combinations. Authors conclude the addition of an anxiolytic drug does not improve the antiemetic effectivity of the granisetron-methylprednisolone combination in the first 24 hours of cisplatin chemotherapy.

Key words: granisetron, steroid, anxiolytic therapy, antiemetics, chemotherapy, cisplatin

Az 1980-as évek második felétől forgalomba került szerotonin- (5 hidroxi-triptamin, 5HT) antagonisták (ondan-, grani-, tropi-, ida-, aza-, stb.-setron) a kemoterápia kapcsán fellépő emeticus epizódok leghatékonyabb ellenszerei. A setronok összehasonlításakor az is kiderült, hogy megfelelő adagban antiemeticus hatékonyságuk csaknem azonos (9, 14, 22–24). Kiderült az is, hogy még a setronkészítményekkel sem sikerül valamennyi betegnél a teljes hányásmentességet elérni, különösen, ha

Rövidítések: G = granisetron; O = ondansetron; T = tropisetron, DEX = dexamethason; MP = methylprednisolon; ALPZ = alprazolam; MTPZ = metopimazin; LOR = lorazepam; DROP = droperidol; HALOP = haloperidol; CR = teljes válasz (complete response); MR = nagyfokú válasz (major response); F = hatástalanság (failure); NA = nincs adat

sokadik kezelésről, esetleg nagy dózisban adott és nagyfokban emetogen kemoterápiáról van szó. Ezért további próbálkozások történtek annak érdekében, hogy a setronkészítmények alkalmazása ellenére is fellépő hányásokat megelőzhessék. E célból a setronokat más, egyéb hatásmechanizmus útján ható szerekkel kombináltan is kipróbálták. Leggyakrabban szteroidot alkalmaztak a kombinációkban (8, 9, 17, 18, 22) és ismeretesek anxiolyticumokat alkalmazó vizsgálatokról szóló beszámolók is (3, 4, 7, 17, 21, 25, 30, 31).

A leginkább sikeresnek a szteroiddal kapcsolt kombináció bizonyult. Jelen vizsgálatunkban a setronok közül a granisetront (G) alkalmaztuk. Felmérésünkben arra kerestünk választ, vajon fokozható-e a G és szteroid kombinációjának antiemeticus hatása anxiolyticum hozzáadásával.

Betegek és módszer

Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán az 1997. március 1. és 2000. december 1. között 51 nőgyógyászati rákos beteg 129 kemoterápiás ciklusában prospektív, nem randomizált vizsgálatban kétféle antiemeticus protokollt hasonlítottunk össze. Valamennyi beteg közepes vagy nagyfokban emeticus dóziszú (50–100 mg/m²) platinatartalmú polikemoterápiát kapott. Az A csoportban (31 beteg, 61 ciklus, átlagos életkor 55,35 ± 10,5 év) G (3 mg iv.) és methylprednisolon (100 mg, per os) kombinációt kaptak a betegek 30 perccel a kemoterápiát megelőzően. A betegek diagnózis szerinti megoszlása az A csoportban a következő volt: petefészekrák: 27, méhnyakrák: 2, petevezetőrák: 2. A B csoport tagjai (20 beteg, 68 ciklus, átlagos életkor 53,65 ± 7,45 év) a G (3 mg iv.) és methylprednisolon (100 mg, per os) kombináción kívül anxiolyticus kezelést is kaptak. Ez utóbbi 3x0,25 mg alprazolam vagy 3X200 mg meprobamat vagy 3x5 mg diazepam per os, esetleg közvetlenül a kezelés előtt intravénásan adott sedatív hatású 1X1 ml iv. droperidol kiegészítést jelentett. A B csoport betegeinek diagnózis szerinti megoszlása a következő volt: petefészekrák: 17, méhnyakrák: 1, hüvelyrák: 1, méhtestrák: 1.

A vizsgálat során a kemoterápia kezdetét követő első 24 óra során megfigyelhető ún. korai hányások kivédését dolgoztuk fel. A kezelés során fellépett mellékhatásokat az e célra rendszeresített értékelőlapokon rögzítettük. A betegeket megfigyelés alatt tartottuk a kórházban a kezelést követő 24 órán keresztül.

A statisztikai értékeléshez a GraphPad Software Inc. (San Diego, USA) GraphPad PRISM (version 2.0) programcsomagot használtuk. Az eltérő kezelések hatékonysága közötti eltérés vizsgálatára a kétoldalas Fisher-féle próbát (Fisher's exact test) alkalmaztuk. A $p < 0,05$ jelentette a statisztikailag szignifikáns eltérést.

Eredmények

Az antiemeticus kezelés hatékonyságának megítéléséhez az irodalomban elfogadott értékelést (13) alkalmaztuk. Eszerint a kemoterápiát követő első 24 óra során a hányási epizódok száma alapján teljes hatékonyságról (complete response, CR) volt szó, ha hányás egyáltalán nem alakult ki, jó hatékonyságról (major response, MR), ha 1 vagy 2 alkalommal jelentkezett hányás. Hatástalannak (failure, F) ítéltük a kezelést, ha a beteg kettőnél több hányásról számolt be. Miután a hányinger objektív megítélése igen nehézkes, a feldolgozásban ennek értékelésétől eltekintettünk.

Az A csoportban a 61 ciklus során 49/61 (80,3%) CR, 8/61 (13,1%) MR, 4/61 (6,6%) F volt megfigyelhető. Ugyanezek az értékek a B csoport betegeinél a következőképpen alakultak: CR 50/68 (73,5%), MR 11/68 (16,2%) és F 7/68 (10,3%). Bár a két antiemeticus kezelési formával elért CR között kisfokú eltérés igazolódott (80,3% ill. 73,5%), azonban az eltérés statisztikailag nem szignifikáns ($p = 0,4084$). A két antiemeticus kombináció alkalmazása során az első 24 órában mellékhatás ritkán

jelentkezett. A két betegcsoportban mindössze 2-2 beteg tett említést fejfájásról és csupán egy beteg panaszkodott túlzott sedatív hatásról a B csoport betegei közül.

Megbeszélés

A kemoterápiák egyik legkellemetlenebb mellékhatása a hányás. Megelőzésére manapság leghatékonyabbak a 3. altípusú szerotoninreceptor (5HT₃)-antagonisták. Az elmúlt mintegy 10 év során igazolódott, hogy ezek a szerek nagyjából azonos antiemeticus hatékonyságúak monoterápiában adva átlagosan 70% complete response (CR), szteroiddal kombinálva pedig ennél mintegy 10%-kal magasabb CR érhető el. Jelen felmérésben azt vizsgáltuk, hogyan befolyásolja a G és methylprednisolon (MP) kombináció hatékonyságát a kombinációhoz adott anxiolyticum a kemoterápiát követő első 24 óra során.

A közlemények értékelésekor az derül ki, hogy a kombinált kezeléseknél a G mellett ritkábban prednisolont, gyakrabban pedig dexamethasont (DEX) alkalmaztak. Az általánosan elterjedt 3 mg iv. dózisban adott G és 25 mg prednisolon kombinációval *Sigsgaard* 88,9% CR-ról, *Kleisbauer és mtsai* pedig 250 mg methylprednisolon alkalmazásával 80% CR-ról számoltak be (17, 27). A G és DEX kombinációk többségében a 3 mg iv. G mellett 20 mg DEX szerepel. Az ilyen dózisban adott kombinált kezeléssel a közlemények 64–95% (átlagosan 85%) CR-ról számolnak be (1. táblázat) (6, 9, 13, 18, 20, 28).

A G monoterápia és a G + DEX antiemeticus kombinációk összehasonlításakor a kombinált kezelés eredményessége szignifikánsan jobbnak ($p < 0,001$) bizonyult (6, 13, 15, 18), miközben a mellékhatások előfordulása lényegében nem változott (6, 13).

Mivel egyes betegeknél, közöttük elsősorban nőkben és fiatalokban, valamint sokadik kemoterápia során a G és DEX kombináció ellenére is jelentkezik hányás/hányinger, ezért más gyógyszer-kombinációkat is kipróbáltak. Már az 1980-as években felismerték, hogy a különféle szereket tartalmazó kombinációkban jótékony hatású, ha azokat anxiolyticus szerrel is kiegészítik (3, 4, 7, 17, 21, 25, 31). Bár az önmagukban adott anxiolyticumok antiemeticus hatása a setronokénál jóval kisebb, és főként

1. táblázat: Granisetron + dexamethason kombináció antiemeticus hatékonysága

Szerző	CR (%)
Kirchner (15)	81
Martoni (20)	94
Chua (9)	81
Italian Group (N. Eng. J. Med) (13)	92
Latraille (18)	64
Carmichel (6)	85
Silva (28)	95
Átlag	85

nagyobb dózisok alkalmazásakor a mellékhatások (például hypotonia, nagyfokú aluszékonyság) gyakrabban jelentkeztek, a setronok felfedezése óta több munkacsoport is megpróbálta, hogy a setronok antiemeticus hatékonyságát anxiolyticum hozzáadásával fokozza. Ennek ellenére igen kevés az elérhető irodalomban az olyan közlemények száma, amelyek az egyes setronok és a velük együtt adott anxiolyticus szer antiemeticus hatékonyságát értékelték. Hasonlóképpen kevés azon közlemények száma is, amelyekben olyan antiemeticus kombinációkról számolnak be, amelyekben a setronkészítmény és szteroid mellett anxiolyticum is szerepel. Miután ugyancsak kevés a G-tartalmú ilyen kombinációról szóló közlemény, ezért a továbbiakban az irodalomban fellelhető egyéb setronféleségekről szóló beszámolókat is feldolgoztuk.

A benzodiazepinek közé tartozó alprazolam (ALPZ) és a G kombinációját hasonlították össze *Bauduer és mtsai*. A 225 betegben végzett vizsgálatban a 3 mg iv. G és 1,5 mg per os ALPZ kombinációval 90% CR-t igazoltak. Bár a monoterápiában adott G (3 mg iv.) hatékonysága kissé gyengébbnek bizonyult (84% CR), azonban a különbség statisztikailag nem minősült szignifikánsnak (2). *Tsavaris és mtsai* másik setronkészítménynek, az ondansetronnak (O) antiemeticus hatékonyságát hasonlították össze az O és ALPZ kombinációéval. A kétféle kezelés eredményessége között nem találtak szignifikáns különbséget (29). *Herrstedt és mtsai* a per os 2X8 mg O monoterápiát és a hasonló dózisban adott O mellett adott per os 4X30 mg metopimazin (MTPZ) kombináció antiemeticus hatékonyságát vizsgálták. A MTPZ a phenothiazin piperidinszármazéka, s dopamin D2-receptor-antagonista tulajdonságú, így antiemeticus sajátosságú. Megállapították, hogy a kemoterápia első 24 órája során a kombinált kezeléssel jobb eredmény érhető el (50% CR, ill. 68% CR), miközben a mellékhatások is némiképpen gyakrabban voltak megfigyelhetők (12). *Mivel Herrstedt és mtsai* a két eredmény közötti eltérés értékelésekor szignifikancia-vizsgálatot nem végeztek, adataikat a PRISM számítógépes programcsomag segítségével (kétoldalas Fischer-féle teszt) mi is megvizsgáltuk, és azt találtuk, hogy a két kezelési csoport közötti eltérés statisztikailag nem szignifikáns ($p = 0,5175$). *Bregni és mtsai* az ugyancsak dopamin-receptor-antagonista tulajdonságú haloperidolt (2X0,5 mg per os) alkalmazták tropisetron (10 mg iv., majd 2X5 mg per os)-tartalmú kombinációban, nagyon emetogen dózisban adott kemoterápia során. A tropisetron-monoterápiához képest a kombinációval szignifikánsan jobb hatékonyságot (13% CR, ill. 23% CR, $p = 0,023$) igazoltak. A kezelése során fejfájás (7% ill. 16%) gyakrabban jelentkezett a kombináció alkalmazásakor (5).

Az előbbi két összetevőjű kombinációkkal szemben ismeretese három vagy négy antiemeticus hatású szer alkalmazó kombinációk is (2. táblázat). *Climent és mtsai* a G (3 mg, iv.) és DEX (12 mg, iv.) mellett haloperidolt (0,5 mg, p.o.) és lorazepamot (LOR, 1 mg, p.o.) is adagoltak jó hatékonysággal: a betegek 97% CR-ról számoltak be (10). Utóbbihoz képest valamelyest kisebb eredményességéről számolt be *Ahn*, valamint *Harousseau munkacsoportja*. Vizsgálatukban a LOR hozzáadása az O és DEX tartalmú kombináció antiemeticus hatékonyságát nem javította szignifikánsan (1, 11).

Az anxiolyticum tartalmú kombinációk jótékony hatását igazolták *Lebeau és Sagae* munkacsoportjai. *Lebeau és mtsai* 338 betegben több központban, kettős vak, randomizált vizsgálatban azt találták (19), hogy az O + MP (8 mg

2. táblázat: Két- és több összetevőjű antiemeticus kombinációk hatékonysága

Szerző	Két összetevő CR (%)	Setron-monoterápia STAT (CR, %)	STAT
Bauduer (2)	G/ALPZ (90)	G (84)	NS
Herrstedt (12)	O/MTPZ (68)	O (50)	NS
Bregni (5)	T/HALOP (23)	T (13)	S

Szerző	Több összetevő CR (%)	Setron + Szteroid (CR, %)	STAT
Climent (10)	G/DEX/HALOP LOR (97)	–	–
Ahn (1)	O/DEX/LOR (85)	O/D (85)	NS
Harousseau (11)	O/MP/LOR (69)	O/MP (46)	NS
Lebeau (19)	O/MP/MTPZ (53)	O/MP (38)	S
Sagae (26)	G/MP/DROP (75)	G/MP (33)	NA

G, O, DEX, ALPZ, MTPZ, LOR, MP mint a szövegben; T = tropisetron; HALOP = haloperidol; DROP = droperidol; STAT = statisztikai értékelés; NS = nem szignifikáns; S = szignifikáns; NA = nincs adat

iv., ill. 120 mg iv.) kombináció antiemeticus hatékonyságát a MTPZ (40 mg iv.) hozzáadása fokozza (53% CR, ill. 38% CR, $p = 0,008$). A droperidol (DROP, iv. 0,5 ml) hatékonyságát értékelték *Sagae és mtsai* G + MP (iv. 40 µg/kg ill. iv. 250 mg) kombinációban (26). A G + MP + DROP tartalmú kezelés a cisplatin kemoterápiák során eredményesebbnek bizonyult, mint a G + MP kombináció (75%, ill. 33% CR).

Mint az a 2. táblázatban is olvasható, az anxiolyticus szerrel kibővített antiemeticus kombinációk többségének értékelésében a kemoterápiát követő első 24 óra során nem igazolódott a kibővítés előnyös volta. Mi is hasonló eredményre jutottunk, amikor a kemoterápia okozta hányás kivédésére alkalmazott G + MP + anxiolyticum kombinációt értékeltük. Mindezek alapján az a következtetés vonható le, hogy az anxiolyticumok alkalmazása az antiemeticus kombinációkban általában felesleges. Elképzelhető azonban, hogy egyes betegekben mégis jótékony lehet e szerek – talán nagyobb dózisban történő – alkalmazása, ám a várható mellékhatások gyakoribbá válása miatt, különösen az ambuláns kemoterápiák végzésekor, használatuk nagy dózisban igencsak megfontolandó. Kétségtelen az is, hogy az anxiolyticumok szerepe továbbra is megmarad a késői hányások elkerülésében, valamint az anticipatoros hányás megelőzésében.

IRODALOM: 1. *Ahn, M. J., Lee, J. S., Lee, K. H. és mtsai:* A randomized double-blind trial of ondansetron alone versus in combination with dexamethasone versus in combination with dexamethasone and lorazepam in the prevention of emesis due to cisplatin-based chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1994, 17, 150-156. – 2. *Bauduer, F., Coiffier, B., Desablens, B.:* Granisetron plus or minus alprazolam for emesis prevention in chemotherapy of lymphomas: a randomized multicenter trial. *Granisetron Trialists Group. Leuk. Lymphoma*, 1999, 34, 341-347. – 3. *Berger, A. M., Clark-Snow, R. A.:* Nausea and vomiting. In Szerk. DeVita, V. T., Hellman, S., Rosenberg, S. A. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 2705-2714. old. – 4. *Bősze P., Gerő Gy., Cseh I. és mtsai:* A CAP (Cyclophosphamid, Adriamycin, Platidium) kezelés során fellépő hányinger-hányás csillapítása. *Magy. Nőrv. L.*, 1985, 48, 238-239. – 5. *Bregni, M., Siena, S., DiNicola, M. és mtsai:* Tropisetron plus haloperidol to meli-

orate nausea and vomiting associated with high-dose alkylating agent cancer chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 1991, 27, 561-565. – 6. Carmichael, J., Bessel, E. M., Harris, A. L. *és mtsai*: Comparison of granisetron alone and granisetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cytotoxic-induced emesis. *Br. J. Cancer*, 1994, 70, 1161-1164. – 7. Carr, B. I., Blayney, D. W., Goldberg, D. A. *és mtsai*: High doses of prochlorperazine for cisplatin-induced emesis. A prospective, random, dose-response study. *Cancer*, 1987, 60, 2165-2169. – 8. Chevallier, B. *on behalf of the Granisetron Study Group*: The control of acute cisplatin-induced emesis - a comparative study of granisetron and a combination regimen of high-dose metoclopramide and dexamethasone. *Br. J. Cancer*, 1993, 68, 176-180. – 9. Chua, D. T., Sham, J. S., Kwonk, C. C. *és mtsai*: Comparative efficacy of three 5-HT3 antagonists (granisetron, ondansetron, and tropisetron) plus dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced acute emesis: a randomized crossover study. *Am. J. Clin. Oncol.*, 2000, 23, 185-191. – 10. Climent, M. A., Palau, J., Ruiz, A. *és mtsai*: The antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone, haloperidol and lorazepam in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell support. *Support Care Cancer*, 1998, 6, 287-290. – 11. Harousseau, J. L., Zitoun, R., Bonnetterre, J. *és mtsai*: Improvement in the control of chemotherapy induced emesis with ondansetron, methylprednisolone and lorazepam combination in patients treated by a moderate emetic treatment and uncontrolled by a previous antiemetic combination. *Bull. Cancer*, 2000, 87, 491-497. – 12. Herrstedt, J., Sigsgaard, T., Boesgaard, M. *és mtsai*: Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1076-1080. – 13. *Italian Group for Antiemetic Research*: Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1-5. – 14. *Italian Group of Antiemetic Research*: Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann. Oncol.*, 1995, 6, 805-810. – 15. Kirchner, V., Aapro, M., Terrey, J. P. *és mtsai*: A double-blind crossover study comparing prophylactic intravenous granisetron alone or in combination with dexamethasone as antiemetic treatment in controlling nausea and vomiting associated with chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 1997, 33, 1605-1610. – 16. Kleisbauer, J. P., Garcia-Giron, C., Antimi, M. *és mtsai*: Granisetron plus methylprednisolone for the control of high-dose cisplatin-induced emesis. *Anticancer Drugs*, 1998, 9, 387-392. – 17. Kris, M. G., Baltzer L., Pisters, K. M. W. *és mtsai*: Enhancing the effectiveness of the specific serotonin antagonists. Combination antiemetic therapy with dexamethasone. *Cancer*, 1993, 72, 3436-3442. – 18. Latraille, J., Stewart, D., Laberge, F. *és mtsai*: Dexamethasone improves the efficacy of granisetron in the first 24 h following high-dose cisplatin chemotherapy. *Support Care Cancer*, 1995, 3, 307-312. – 19. Lebeau, B., Depierre, A., Giovannini, M. *és mtsai*: The efficacy of a combination of ondansetron, methylprednisolone and metopimazine in patients previously uncontrolled with a dual antiemetic treatment in cisplatin-based chemotherapy. The French

Ondansetron Study Group. *Ann. Oncol.*, 1997, 8, 887-892. – 20. Martoni, A., Piana, E., Stocchi, E. *és mtsai*: Comparative crossover trial of two intravenous doses of granisetron (1 mg vs 3 mg) + dexamethasone in the prevention of acute cis-platinum-induced emesis. *Anticancer Res.*, 1998, 18, 2799-2804. – 21. Marty, M., *on behalf of the granisetron study group*: A comparative study of the use of granisetron, a selective 5HT3 antagonist, versus a standard anti-emetic regimen of chlorpromazine plus dexamethasone in the treatment of cytostatic induced emesis. *Eur. J. Cancer*, 1990, 26 (Suppl 1), S28-S32. – 22. Morrow, G. R., Hickok, J. T., Rosenthal, S. N.: Progress in reducing nausea and emesis. Comparison of ondansetron (Zofran), granisetron (Kytril) and tropisetron (Navoban). *Cancer*, 1995, 76, 343-357. – 23. Nakamura, H., Taira, O., Kodaira, S. *and the Tokyo Cooperative Oncology Group*: A multicenter randomized parallel comparison of granisetron injection (GRA) with ondansetron injection (OND) in the acute emesis induced by emetogenic chemotherapy. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 1999. No 2324. – 24. Oge, A., Alkis, N., Oge, O., *és mtsai*: Comparison of granisetron, ondansetron and tropisetron for control of vomiting and nausea induced by cisplatin. *J. Chemother.*, 2000, 12, 105-108. – 25. Roila, F., Tonato, M., Cognetti, F. *és mtsai*: Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multi-centre randomised cross-over study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9, 675-678. – 26. Sagae, S., Fukunaka, N., Terasawa, K. *és mtsai*: Randomized cross-over comparative studies of combinations of granisetron, methylprednisolone and droperidol as antiemetic prophylaxis in CDDP-based chemotherapy for gynecologic cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 1999. No 2339. – 27. Sigsgaard, T., Herrstedt, J., Christensen, P. *és mtsai*: Antiemetic efficacy of combination therapy with granisetron plus prednisolone plus the dopamine D2 antagonist metopimazine during multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy in patients refractory to previous antiemetic therapy. *Support Care Cancer*, 2000, 8, 233-237. – 28. Silva, R. R., Bascioni, R., Giorgi, F. *és mtsai*: Granisetron plus dexamethasone in moderately emetogenic chemotherapy: evaluation of activity during three consecutive courses of chemotherapy. *Support Care Cancer*, 1996, 4, 287-290. – 29. Tsavaris, N., Charalambidis, G., Pagou, M. *és mtsai*: Comparison of ondansetron (GR 38032F) versus ondansetron plus alprazolam as antiemetic prophylaxis during cisplatin-containing chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1994, 17, 516-521. – 30. Tsukuda, M., Furukawa, S., Kokatsu, T. *és mtsai*: Comparison of granisetron alone and granisetron plus hydroxyzine hydrochloride for prophylactic treatment of emesis induced by cisplatin chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 1995, 31A, 1647-1649. – 31. Veyrat-Follet, C., Fariotti, R., Palmer, J. L.: Physiology of chemotherapy-induced emesis and antiemetic therapy. *Drugs*, 1997, 53, 206-234.

(Lehoczy Ottó dr., Budapest, Ráth Gy. u. 7-9, 1122
e-mail:lehoczky@oncol.hu)

„Bizony cseppet sem könnyű a másokon uralkodás tudománya,
amikor az önuralom is annyi gondot s bajt okoz”

Montaigne

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

Telefon: 06 (20) 934-9449



KYTRIL[®]

granisetron HCl

A Roche hányáscsillapítója a kemoterápia támogatására

Üdvözöljük a Roche termékek között!

KYTRIL[®] 1 mg filmtabletta

Rövidített alkalmazási előirat:

Összetétel: 1,0 mg granisetronum (hidroklorid só formájában) filmtablettánként. **Javallatok:** cytostatikus kemoterápia és radioterápia okozta akut és késleltetett hányinger, hányás megelőzése, ill. kezelése. Postoperatív hányinger, hányás megelőzése, ill. kezelése. **Ellenjavallatok:** granisetronnal vagy rokon vegyületeivel szembeni túlérzékenység. **Adagolás (cytostatikus kemoterápia és radioterápia):** Szokásos adagja felnőtteknek napi 2-szer 1 tablettá maximum egy hétig a cytostatikus kezelést követően. Az első adagot a cytostatikus kezelés megkezdése előtt egy órán belül kell beadni. A maximális napi adag 9 mg. A granisetron hatékonysága iv. kortikoszteroid egyidejű adásával növelhető, pl. 8-20 mg dexametazon a cytostatikus kezelés megkezdése előtt vagy 250 mg metilprednizolon a kemoterápia megkezdése előtt

és közvetlenül utána. A tablettá gyermekkorban, 12 éves kor alatt történő biztonságos alkalmazásával kapcsolatban nincs megfelelő tapasztalat. **Mellékhatások:** Gyakrabban hasi fájdalom, székrekedés vagy hasmenés, fejfájás, szokatlan fáradtság, kevésbé gyakran láz, agitatio, szédülés, álmatlanság, ritkán arrhythmia, mellkasi fájdalom, túlérzékenységi reakciók, esetenként súlyos anaphylaxiás shock előfordulhat. Egyéb allergiás reakció (bőrkiütés, viszketés), átmeneti, enyhe SGOT-, SGPT-szint emelkedés. **Gyógyszerkölcsonhatások:** Emetogén hatású cytostatikus kemoterápiás szerekkel nem tapasztaltak gyógyszerinterakciót. **Figyelmeztetés:** A granisetron csökkentheti a bélmotilitást, ezért a szubakut bélelzáródás jeleit mutató betegeket a kezelést követően is folyamatosan ellenőrizni kell. **Eltartása:** szobahőmérsékleten, 30 °C alatt, nedvességtől védve. **OGYI-T:** 5021. Részletesen ld. alkalmazási előírat!

További információ:

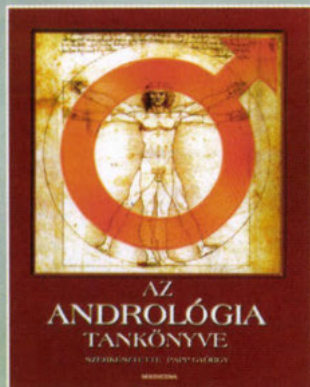
Roche (Magyarország) Kft.

1088 Bp., Rákóczi út 1-3. • Tel: 327-9000 • Fax: 266-2035

E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu



a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Az andrológia tankönyve

Szerkesztette: Papp György

A szerzők didaktikus módon foglalják össze az andrológia legkülönbözőbb aspektusait. A történeti áttekintés után a hím reprodukció szervek funkcionális anatómiájáról és mikrostruktúrájáról olvashatunk. Ezt követően ismertetik a nemzőképességi zavarok okainak és kivizsgálásának menetét, majd az andrológiai laboratóriumi vizsgálatokat, a hereleszállás zavarainak andrológiai jelentőségét, a fejlődési rendellenességek andrológiai vonatkozásait, az ondóúti gyulladások fertilitási következményeit és a férfi meddőség endokrinológiai, biokémiai, immunológiai, genetikai okait tárgyalják.

Formátum: 200 x 255 mm Terjedelem: 248 oldal Bolti ár: 3200 Ft

Orvosi biofizika

Szerkesztette: Damjanovich Sándor,
Mátyus László

A könyv felöleli az élő szervezetek főbb biofizikai mechanizmusainak magyarázatát és azon módszerek általános leírását, amelyekkel makromolekulák, sejtek, szervek, ill. az egész élő szervezet fizikai jellegű működése érthetővé és tanulmányozhatóvá válik. Értékes fejezete a könyvnek az információ elméleti és kibernetikai elemeket tárgyaló része is. A sok ábra a jelenségek és vizsgálatok megértését segíti elő. Külön érdekessége a könyvnek, hogy pl. a modern mikroszkópiai forradalom új orvostudományi és biológiai eredményeit olyanok ismertetik, akik maguk is részt vettek azok elérésében.

Formátum: 202 x 285 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 3200 Ft



Reumatológia

Szerkesztette: Gömör Béla

Ez ideig egyetemeken a reumatológiának csak csekély részét oktatták, a belgyógyászat keretei között. Most jelent meg először Magyarországon a reumatológia tárgykörében egyetemi tankönyv. A könyvből megismerhetjük a mozgásszervi betegek alapvető vizsgálatának, a körelőzmény felvételének és a fizikális vizsgálatnak a módszereit, valamennyi kiegészítő diagnosztikai eljárás helyes alkalmazását és értelmezését. Ajánljuk orvostanhallgatóknak, háziorvosoknak, reumatológiai és ortopédiai szakvizsgára készülőknek.

Formátum: 200 x 253 mm

Terjedelem: 388 oldal

Bolti ár: 3900 Ft



Súlyos microangiopathiás szövődmények a diabetes mellitus felismerésekor

Pátkai Gizella dr., Farkas Klára dr., Hegedűs Julianna dr.¹ és Jermendy György dr.

Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Jermendy György dr.)
Szemészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Kerényi Ágnes dr.)

A szerzők 59 éves férfi betegük irodalmi ritkaságnak számító kórtörténetéről tudósítanak. Az eset érdekességét a diabetes diagnózisának időpontjában felismert súlyos, előrehaladott microangiopathiás szövődmények jelenléte adja. A beteg fokozódó látásromlás miatt jelentkezett szemészeti szakvizsgálaton. Noha diabetes nem szerepelt az előzményi adatok között, kiderült, hogy a súlyos látásromlás (visus: 2, ill. 4 méterről olvas ujjat) háttérben proliferatív diabeteses retinopathia áll. Belgyógyászati vizsgálata nemcsak a diabetes mellitus kórisméjét (vércukor kezdetben 19,0 mmol/l, HbA^{1c} 11,6 %) állapította meg, hanem kifejezett szenzoros, motoros és autonóm diabeteses neuropathia (nervus peroneus motoros vezetési sebesség: 32,1 m/s, nervus suralis jel nem mérhető, felálláskor 20 Hgmm systolés vérnyomáscsökkenés, 6 ütés/perc beat-to-beat variáció, 30:15 hányados értéke 1,03), ill. előrehaladott diabeteses nephropathia (proteinuria 1,2–5,7 g/die, szérumcreatinin 101 µmol/l, vérnyomás 150/100-180/100 Hgmm) jelenlétét is igazolta. Fokozatos vércukorcsökkentést célzó inzulininterápia mellett a beteg anyagcsereje tartósan jó egyensúlyi helyzetbe került (HbA^{1c}: 6,5% – 6,2%). A diabetes típusának meghatározása érdekében végzett szérum C-peptid-, ICA-, GADA- és IA2-antitest-értékek 2-es típusú diabetes mellett szóltak. A szemészeti szövődmények átmeneti romlás után stabilizálódtak, a visus – lézerkezelés ellenére – változatlan maradt. A neurológiai status (ismételt elektrofiziológiai vizsgálat szerint) minimálisan javult, a vérnyomás (ACE-gátló és kalciumantagonista kezeléssel) számottevően csökkent, a proteinuria csak átmeneti javulást mutatott. Az időszakos ellenőrzés alatt álló beteg microangiopathiás szövődményeinek stádiumai rossz prognózist sejtetnek.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, retinopathia diabetica, nephropathia diabetica, neuropathia diabetica, lézeres fotokoaguláció

Advanced microangiopathic complications at the diagnosis of diabetes mellitus. A case of a 59-year-old male patient with advanced microangiopathic complications at the diagnosis of diabetes mellitus is reported. The patient was referred to ophthalmological investigation due to progressive loss of visual acuity. Although diabetes mellitus was not known, proliferative diabetic retinopathy with significant visual loss was found at fundus examination. Not only newly diagnosed diabetes mellitus (initial fasting blood glucose 19.0 mmol/l, HbA^{1c}: 11.6 %) but the presence of advanced sensory, motor and autonomic diabetic neuropathy (nervus peroneus motor conduction velocity: 32.1 m/s, nervus suralis sensory conduction velocity could not be detected, postural decrease in systolic blood pressure: 20 mmHg, beat-to-beat variation 6 beats/min, 30:15 ratio 1.03) as well as signs of advanced diabetic nephropathy (daily urinary protein excretion: 1.2 – 5.7 g, serum creatinine value: 101 µmol/l, sitting blood pressure: 150/100-180/100 mmHg) could be documented by further investigations at Medical Department. Avoiding short-term strict metabolic control insulin therapy was initiated and adequate long-term diabetic control was achieved later (HbA^{1c}: 6.5 – 6.2 %). In order to classify the diabetes, repeated measurements of serum C-peptide, ICA, GADA and IA2-antibodies were performed and type 2 diabetes was diagnosed. After a transient deterioration the proliferative retinopathy remained unchanged. Although laser photocoagulation was performed, no improvement in the visual acuity could be achieved. Only a minor improvement of neurological alterations was documented by repeated electrophysiological investigation at follow-up. Although the antihypertensive treatment (ACE-inhibitor drug in combination with calcium channel blocker) resulted in a significant decrease of elevated blood pressure, only a transient improvement of proteinuria could be achieved. Despite regular control, the advanced microangiopathic complications of diabetes mellitus carry poor prognosis.

Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, laser photocoagulation

Rövidítések: ACE-gátló = angiotenzin-konvertáló enzim gátló; FLAG = fluoreszcein angiográfia; GADA = glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest; IA-2 antitest = islet antigén 2 (tirozin-foszfatáz) elleni antitest; ICA = islet cell cytoplasmatic antibody (szigetsejt-cytoplasma elleni antitest); JDFU = Juvenile Diabetes Foundation Unit; LADA = latent autoimmune diabetes in adult (lapangva kifejlődő, felnőttkori, autoimmun diabetes); UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study

A cukorbetegség jellegzetes idült szövődményei 1-es típusú diabetes mellitus esetén többéves betegségtartam után, elsősorban a tartósan rossz anyagcserehelyezettel összefüggésben alakulhatnak ki. Ettől eltérően, 2-es típusú diabetesben a specifikus idült szövődmények enyhébb formái a betegek egy részében a diabetes kórismézésekor már igazolhatók.

Előrehaladott diabeteszspecifikus, microangiopathiás szövődmények jelenléte a diabetes felismerésének időpontjában ritkaságnak számít.

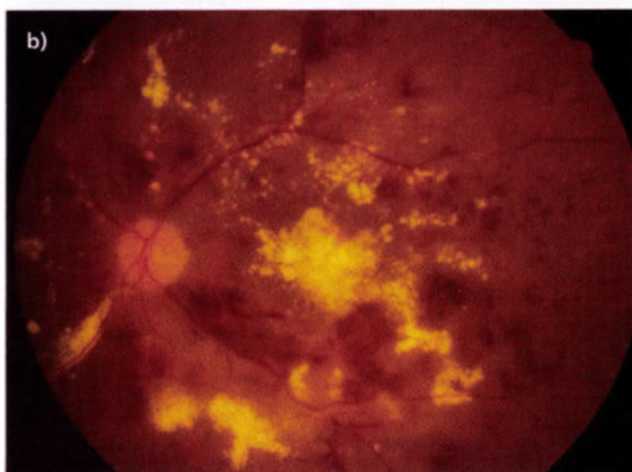
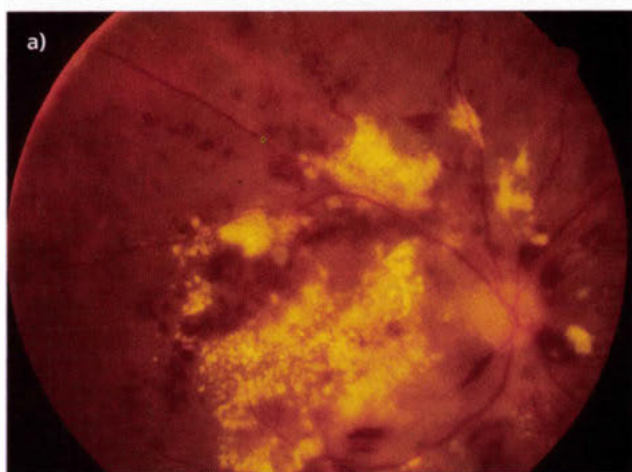
Esetismertetés

Az 59 éves férfibeteg több hónapja észlelt, de a felvételt megelőző hetekben rohamosan súlyosbodó látásromlás miatt jelentkezett kórházunk Szemészeti Osztályán. Szemészeti vizsgálata során visusa: bal szemmel 2 méterről, jobb szemmel 4 méterről olvas ujját. Tágított pupilla mellett végzett fundusvizsgálata során mindkét oldalon súlyos diabeteses retinopathia jelei mutatkoztak. A hátsó póluson összefüggő, kemény degeneratív góccok kifejezett maculaödemával, kiterjedt retinalis vérzések, microaneurysmák, intraretinalis microvascularis abnormalitas sűrű hálózata, a vénákon helyenként gyöngyszerű tágulatok, a bal szemben a papillán és mindkét szemben a nagyerek mentén megfigyelt neovascularisatio a proliferatív retinopathia mellett szóltak (1. ábra). Ezek az elváltozások FLAG-felvételeken még markánsabban mutatkoztak (2. ábra). Az éhgyomri vércukorérték 19,0 mmol/l volt, glycosuria mellett acetonuria nem volt detektálható, az újon-

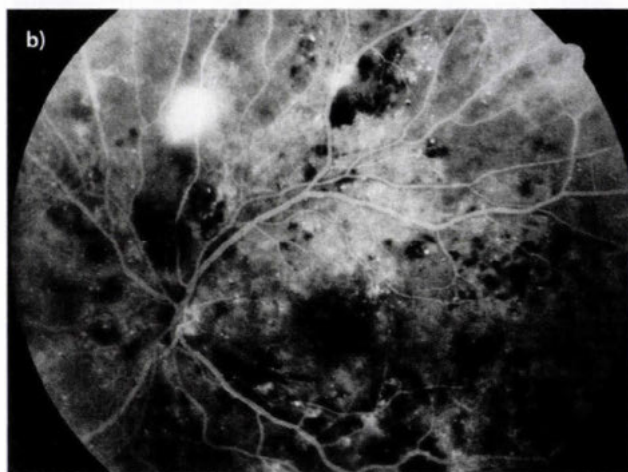
nan felismert diabetes miatt a beteg további vizsgálata a Belgyógyászati Osztályon történt.

A belszervi fizikális statusban érdemi eltérés nem mutatkozott, a testsúly 70 kg, a testmagasság 172 cm, a testtömegindex 23,6 kg/m², a vérnyomás 150/100 Hgmm volt. A családi anamnézisben diabetes nem szerepelt. A perifériás erek jól tapinthatók voltak, érzőrejt nem lehetett hallani, az alsó végtagokon a Doppler-index 1,0 volt, a beteg EKG-ján sinusrhythmus, szabályos repolarizáció látszott. A HbA_{1c} 11,6 %-os értéke (normális tartomány 4,0–6,0 %) arra utalt, hogy a beteg legalább több hónapja rossz anyagcserehelyzetben volt. A háziorvosi regiszterben nem volt fellelhető visszamenőleges vércukorérték, miután a beteg korábban nem kereste fel otthoni orvosát. Vizsgálataink során előrehaladott diabeteses nephropathiát is találtunk (proteinuria mértéke 1,2–5,7 g/die, szérumkreatinin 101 µmol/l, aktuális vérnyomás ülő helyzetben 150/100–180/100 Hgmm, 24 órás vérnyomásmonitor: systolés átlag 151 Hgmm, diastolés átlag 94 Hgmm, hypertoniás időindex 76% [systolés] és 83% [diastolés]).

Bár típusos neuropathiás panaszt a beteg nem jelzett, neurofiziológiai vizsgálatok kifejezett motoros és szenzoros károsodás volt azonosítható (nervus peroneus motoros vezetési sebesség: 32,1 m/s, nervus suralis jel nem detektálható). A felálláskor észlelt 20 Hgmm-es systolés vérnyomáscsökkenés, a 6 ütés/perc beat-to-beat variáció és az 1,03 értékű 30:15 hányados cardiovascularis auto-



1. a és 1. b ábra: Proliferatív retinopathia jelei mindkét szemben a diabetes felismerésekor (fundusfelvétel)



2. a és 2. b ábra: FLAG-vizsgálat (fluorescein angiographia) is egyértelműen igazolja a diabetes felismerésének időpontjában talált proliferatív retinopathia jeleit mindkét szemben

nom neuropathiát jelzett. A diabetes típusának meghatározása érdekében végzett C-peptid meghatározó értéke (éhomi C-peptid 2,84 ng/ml, étkezés után 45 perccel 6,26 ng/ml) 2-es típusú diabetes mellett szóltak. Az immunmarker-vizsgálatok között alacsony titerű ICA-pozitivitást (20 JDFU), de GADA-(0,44 U/ml) és IA-2 antitest-(0,5 U/ml) negativitást találtunk.

Kórlefolyás: Figyelembe véve a tartósan magas vércukor-értékek talaján joggal feltételezhető glükóztotoxicitást, inzulinkezelés mellett döntöttünk. Külön ügyeltünk arra, hogy a gyors vércukoresést elkerüljük, ezért kezdetben napi négyszer adtuk rövid hatástartamú inzulint alacsony dózisban, majd később napi kétszeri premix inzulint (reggel 20 E, este 10 E Mixtard 30 HM₉₀) alkalmazására tértünk át. A beteg étrendje napi 180–200 gramm szénhidrátot és 50–60 g fehérjét tartalmazott. Az antihypertensív kezelés során a kezdeti ACE-gátló (enalapril) monoterápiát a későbbiekben tartós hatású kalciumantagonista (nifedipin retard) adásával egészítettük ki. A szénhidrátháztartás és a vérnyomás rendeződése után panretinalis argonlézer-kezelést végeztünk a bal szemben több ülésben. Két kezelés közben azonban a hátsó póluson nagy kiterjedésű, az üvegtestbe is betörő praeretinalis vérzés alakult ki. Így a bal szemben a további lézeres fotokoagulációra csak az üvegtesti vérzés felszívódása után nyílt lehetőség. A jobb szem lézerkezelését – hozzájárulás hiányában – nem tudtuk elvégezni.

Ellenőrző vizsgálatok: Féléves ellenőrző vizsgálatokor rendezett szénhidrát-anyagcserére utaló laboratóriumi adatokat találtunk (éhomi vércukor 5,3 mmol/l, étkezés utáni vércukor 7,8 mmol/l, a glycosuria, HbA_{1c} 6,5%), az albuminuria jelentősen mérséklődött (337 mg/die), a szérumkreatinin gyakorlatilag változatlan (104 μmol/l), a vérnyomás 135/90 Hgmm volt. A perifériás és autonóm neuropathia minimálisan javult (nervus peroneus motoros vezetési sebesség 34,4 m/s, nervus suralis jel nem mérhető, beat-to-beat variáció 9 ütés/min). A bal szemben a panretinalis és maculatáji lézerkezelés befejeződött, újabb vérzés itt nem jelentkezett. A jobb szem lézerkezelésére hozzájárulás hiányában továbbra sem kerülhetett sor, ezen a szemben is finom üvegtesti bevérzés alakult ki. A beteg visusa gyakorlatilag változatlan maradt mindkét szemben. Egy évvel később változatlan inzulinkezelési rendszer (Mixtard HM₉₀ reggel 20 E, este 10 E) mellett továbbra is jó anyagcserekontrollt találtunk (éhomi vércukor 6,4 mmol/l, étkezés utáni vércukor 8,2 mmol/l, aglycosuria, HbA_{1c} 6,2%). A nephropathia diabetica terén minimálisan növekedett szérumkreatinin-értéket (116 μmol/l), kielégítő vérnyomást (128/72 Hgmm), de növekvő mértékű albuminuriát (1360 mg/die) találtunk. A C-peptid-értékek a korábbihoz viszonyítva valamelyest csökkenő tendenciát mutattak (éhomi C-peptid 1,41 ng/ml, étkezés után 2,39 ng/ml). A megismételt immunmarker-vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak (ICA <10 JDFU, GADA 0,73 U/ml, IA-2 antitest 0,33 U/ml). A beteg jelenleg is rendszeres házi orvosi és időszakos diabetológiai, ill. szemészeti ellenőrzés alatt áll.

Megbeszélés

Betegünk kórtörténetének érdekessége, hogy a diabetes felismerésének időpontjában már előrehaladott idült, specifikus microangiopathiás szövődmények (súlyos látásromlást előidéző proliferatív retinopathia diabetica, IV. stádiumban lévő nephropathia diabetica és előrehaladott szenzomotoros, ill. autonóm neuropathia) voltak detektálhatók.

Amíg az 1-es típusú diabetesben szenvedők a betegség felismerésének időpontjában nem szenvednek idült, specifikus szövődményekben, addig a 2-es típusú diabetes klinikumában nem ritkaság, hogy a cukorbetegség kórismézésekor már kezdődő microangiopathiás szövődmények, elsősorban háttérretinopathia jelei észlelhetők. Típusos történet, hogy középkorú egyének gépjárművezetői jogosítvány megszerzéséhez szükséges szemészeti vizsgálata során háttérretinopathiát találnak, amely felhívja a figyelmet arra, hogy az adott egyén minden bizonnyal diabetesben szenved. 2-es típusú diabetesben a nephropathia I-II. stádiuma gyakran nehezen azonosítható a bizonytalan betegségzedet miatt (9). Előfordul az is, hogy a diabetes diagnózisának időpontjában neuropathiára utaló elektrofiziológiai eltérést lehet egyes betegekben regisztrálni (13, 19). Ezen esetek magyarázata a 2-es típusú diabetes jól ismert kórfejlődésében rejlik. Elégé általánosan elfogadott vélemény szerint ugyanis a 2-es típusú cukorbetegség 4–7 évvel a felismerést megelőzően kezdődik, s lappangva, panaszokat nem okozva fejlődik (5). A hosszú ideig észrevétlenül fennálló hyperglykaemia alapot teremthet az idült szövődmények kialakulására már ebben a periódusban. Jellemző a UKPDS-be bevont, újonnan felismert 2-es típusú diabetesben szenvedőkre (n = 5102), hogy a randomizáltak (n = 3867) között már az alapvizsgálati időpontban 36%-ban enyhe retinopathia, 1,9%-ban nephropathiára utaló eltérés, s 11,5%-ban neuropathiát jelző kóros biothesiometer-lelet volt megfigyelhető (18). Az esetünkhöz hasonlóan súlyos szövődmények jelenléte a diabetes diagnózisának időpontjában irodalmi ritkaságnak számít.

Betegünk antidiabeticus kezelésének indításakor inzulin adása mellett döntöttünk. Ennek indokoltságát kezdetben a feltételezett glükóztotoxicitás adja. A további inzulinkezelést annak eredményessége, az előrehaladott nephropathia diabetica, s a kezdeti klasszifikációs gondok magyarázzák. Nephropathia diabetica esetén ugyanis a veseműködés fokozatos romlásakor a 2-es típusú cukorbeteg is inzulinnal kezelendő (9), ill. klasszifikációs bizonytalanság esetén is mindig inzulint kell választani (4). Az inzulinkezelés indításakor külön vigyáztunk a gyors vércukorcsökkenés elkerülésére, miután korábbi klinikai megfigyelések ilyen esetben a retinopathia diabetica átmeneti romlásáról tudósítottak (2, 7, 16). Igaz, hogy ezek az egyértelmű klinikai észlelések 1-es típusú diabetesben szenvedők csoportjában történtek [s csak előzetes megfigyelésként értékelhető közlemény (15) számolt be hasonló jelenségről 2-es típusú diabetesben szenvedők néhány tíz fős csoportjában].

Előrehaladott retinopathia és magas HbA_{1c}-érték esetén, a szemfenéki elváltozások átmeneti romlásának elkerülése érdekében egyesek a lézerkezelés elvégzését javasolják az intenzív inzulinkezelés megkezdése előtt (16). Betegünk szemfenéki képe annak ellenére romlott, hogy tisztában voltunk a gyors vércukorcsökkenés elkerülésének szükségességével, s ennek megfelelően vezettük a terápiát. Nem dönthető el retrospektív módon sem, hogy a romlás a szövődmény természetes kórlefolyásából adódott, vagy mégis jelentősége volt a vércukorváltozásoknak, ill. helyesebb

lett volna-e előbb a lézerkezelést elvégezni, s utána törekedni a szorosabb vércukorkontrollra.

Betegünk diabetesét 2-es típusúnak tartjuk. E mellett szól az életkor, a megtartott C-peptid-secretio, az összes immunmarker negativitása (10, 20) [egyetlen marker, a kezdeti ICA volt csak alacsony titerben pozitív, de azt álpozitivitásnak véltük (12)]. Elgondolkodtató ugyanakkor a beteg normális testsúlya, a kezdeti ICA-pozitivitás (lehet, hogy mégsem volt álpozitív az érték?), s az egy év alatt csökkenő (bár megtartott mértékű) C-peptid-secretio. Jól ismert, hogy több, kezdetben 2-es típusúnak vélt cukorbetegről hónapok-évek alatt kiderül, hogy tulajdonképpen LADA-ról, azaz lassan progrediáló 1-es típusú diabetesről van szó (8, 21). A UKPDS résztvevői között (n = 3672) is vizsgálták az immunmarkereket, s ICA-pozitivitást a betegek 6%-ában, ill. GADA-pozitivitást a betegek 10%-ában találtak (17), ami utólag megkérdőjelezi e betegek klasszifikációjának helyességét. A LADA-betegek szövődményei (ha vannak) kevésbé segítenek a diabetes típusának megállapításában, talán az jellemző, hogy e betegcsoportban a metabolikus syndroma jellegzetességei a 2-es típusú cukorbetegség csoportjához viszonyítva kisebb arányban lelhetők fel (6). Betegünk klinikumának előterében a súlyos microangiopathiás szövődmények álltak, nem találtunk macroangiopathiára utaló klinikai jeleket, s betegünk alkanta nem volt metabolikus syndromára jellemző. Természetesen microangiopathiás szövődmények kialakulhatnak LADA-betegekben is [ahol a retinopathia és a tartósan rossz anyagcserehelyzet közötti összefüggés markáns (6)], de a szövődmények jelenlétét az is magyarázhatja, hogy betegünk 2-es típusú diabetesese évek alatt lappangva fejlődött (5). Az összes körülményt mérlegelve jelenleg úgy gondoljuk, hogy betegünk esetében több adat szól a 2-es típusú diabetes mellett, mint ellene, bár nem vitás, hogy némi kezdeti bizonytalanság tetten érhető a klasszifikáció terén.

Az előrehaladott microangiopathiás szövődmények terápiája terén a közel normoglykaemia tartós biztosítása már kevesebb eredménnyel kecsegtet, mint azt a szövődménymentes, vagy enyhe szövődménnyel rendelkező 1-es és 2-es típusú diabetesben korábban megfigyelhettük (3, 11, 18). Bár a diabetes idült specifikus szövődményeinek kórfejlődése során a „point of no return” időpont bizonytalan elvi alapokon nyugszik, a gyakorlatban mégis számolhatunk vele. Betegünk proliferatív retinopathiája, macroproteinuriája és jelentősen csökkent idegvezetési sebesség értékei alapján joggal tételezhetjük fel, hogy a diabetes felismerésének időpontjában a beteg már túl volt azon az időpontra, amikor a tartósan jó anyagcserehelyzettel az idült microangiopathiás szövődmények kórfejlődését érdemben befolyásolni lehetett volna. Ez nem vezethetett azonban terápiás nihilizmushoz, s a naponta kétszer adott premix inzulinterápia – a HbA_{1c}-értékek, s az otthoni vércukor-ellenőrzések alapján – kellő hatású volt. Egyéb téren a szövődmények adott stádiumához igazodó terápiát folytattunk [panretinalis lézerkezelés (1), csökkentett fehérjetartalmú diéta mellett ACE-gátló + kalciumantagonista gyógyszer adása (14)]. Mindezek ellenére a szövődmények várható kórlefolysa aggodá-

lomra ad okot. Az időszakos ellenőrzés alatt álló beteg microangiopathiás szövődményeinek előrehaladott stádiumai ugyanis rossz prognózist sejtetnek.

Megjegyzés: A beteg HLA típusa (HLA DQ 7/7 DR 11/11) nem utalt olyan faktorra, amelynek autoimmun diabetesselel való asszociációja ismert (Pánczél Pál dr.). Ez az utólag kéhez kapott lelet megerősíti, hogy a beteg 2-es típusú diabetesben szenved.

Köszönetnyilvánítás: Az immunmarker-vizsgálatokat Pánczél Pál dr., a C-peptid mérést Gerő László dr., a neurofiziológiai vizsgálatokat Solyom András dr. végezte. Szíves fáradozásukat köszönjük.

IRODALOM: 1. Brooser G., Tóth J.: Szemészeti szövődmények diabetesben. In: Diabetes mellitus. szerk.: Halmos T., Jermendy Gy.: A cukorbetegség klinikai vonatkozásai. Medicina Kiadó, Budapest, 1997, 343-369. old. – 2. Dahl-Jorgensen, K., Brinchmann-Hansen, O., Hanssen, K. F. és mtsai: Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration on retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br. Med. J., 1985, 290, 811-815. – 3. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 1993, 329, 977-986. – 4. Halmos T., Grosz A.: Fokozatosan inzulinkezelésre szoruló cukorbetegek tipológiai kérdései. Diabetologia Hungarica, 1997, 5, 175-178. – 5. Harris, M., Klein, R., Welborn, T. és mtsai: Onset of NIDDM occurs at least 4-7 years before clinical diabetes. Diabetes Care, 1992, 15, 815-819. – 6. Isomaa, B., Almgren, P., Henricsson, M. és mtsai: Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). Diabetes Care, 1999, 22, 1347-1353. – 7. Lauritzen, T., Frost-Larsen, K., Larsen, H. W. és mtsai: Effect of one year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. Lancet, 1983, 1, 200-204. – 8. Leslie, R. D. G., Pozzilli, P.: Type 1 diabetes masquerading as type 2 diabetes: Possible implications for prevention and treatment. Diabetes Care, 1994, 17, 1214-1219. – 9. Nagy J., Wittmann I.: Nephropathia diabetica nem inzulindependens (2. típusú) diabetes mellitusban. Orv. Hetil., 2000, 141, 609-614. – 10. Niskanen, L. K., Tuomi, T., Karjalainen, J. és mtsai: GAD antibodies in NIDDM: ten year follow-up from the diagnosis. Diabetes Care, 1995, 18, 1557-1565. – 11. Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E. és mtsai: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res. Clin. Pract., 1995, 28, 103-117. – 12. Pánczél P., Külkey O., Luczay A. és mtsai: Hasnyálmirigy-szigetsajt elleni antitestek vizsgálata a klinikai gyakorlatban. Orv. Hetil., 1999, 140, 2695-2701. – 13. Partanen, J., Niskanen, L., Lehtinen, J. és mtsai: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 89-94. – 14. Parving, H. H.: Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. Diabetologia, 1998, 41, 745-759. – 15. Roysarkar, T. K., Gupta, A., Dash, R. J. és mtsai: Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Am. J. Ophthalmol., 1993, 115, 569-574. – 16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch. Ophthalmol., 1998, 116, 874-886. – 17. Turner, R., Stratton, I., Horton, V. és mtsai (UKPDS 25): Autoantibodies to islet cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. Lancet, 1997, 350, 1288-1293. – 18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet, 1998, 352, 837-853. – 19. Vinik, A. I., Park, T. S., Stansberry, K. B. és mtsai: Diabetic neuropathies. Diabetologia, 2000, 43, 957-973. – 20. Yliharjula, H., Tuomilehto, J., Mackay, I.R. és mtsai: GAD antibodies in elderly men in different categories of glucose tolerance. Diabetes Care, 1999, 22, 996-997. – 21. Zimmet, P. Z., Tuomi, T., Mackay, I. és mtsai: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies of glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabetic Med., 1994, 11, 299-303.

(Pátkai Gizella dr., Budapest, Maglódi út 89–91. 1106)

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A cukorral édesített italok fogyasztása és a gyermekkori kövérség közötti kapcsolat: prospektív tapasztalati elemzés. Ludwig, D. S., Peterson, K. E., Gortmaker, S. L. (Dept. of Medicine, Children's Hospital Boston, MA 02115, USA); Lancet, 2001, 357, 505.

A gyermekkori kövérség prevalenciája az USA-ban 100%-kal nőtt 1980 és 1994 között. A gyerekek 24%-ának BMI-je a 85-ös és 11%-ának a 95-ös percentil felett van mind a kor, mind a nem szerint. Különböző környezeti és szociális faktorokat, illetve a diétát és a fizikai aktivitást jelölték meg olyan kiváltó okként, amelyek a kövérséghez vezethetnek. Ilyen faktor a cukorral édesített italok fogyasztása is, amely azonban csak kis figyelmet kapott (Ref.: *Feltehetőleg nálunk is*).

Az USA-ban a túlsúly manapság a gyermekorvosoknak is mindennapos problémája. Habár a kövérségek oka valószínűleg multifaktoriális. Adataik azt mutatják, hogy ezek között a cukorral édesített italok fogyasztása is fontos meghatározó faktor lehet. Jelenleg a hozzáadott cukor fő forrását az étrendben az alkoholtmentes üdítőitalok képezik. Az US Department of Agriculture (USDA) adatai szerint a üdítőital-fogyasztás csaknem 500%-kal nőtt az elmúlt 50 évben. 1989-1991-től 1994-1995-ig az összpopulációban az üdítőitalok fogyasztása 195-ről 275 ml-re, a serdülő fiúk között 345-ről 570 ml-re emelkedett.

Az amerikaiak fele és főleg a serdülők (lányok 65%-a és fiúk 74%-a) naponta fogyaszt ilyen italokat, amelyek többsége külön édesített és csak ritkábban mesterséges édesítőszerrel. Ez a serdülő lányoknál naponta 36,2, fiúknál 7,7 g cukrot jelent, ami meg is haladja az USDA által az összes hozzáadott cukorból 1 napra javasolt mennyiséget.

Iskoláskorú gyermekek összes energiabevitele pozitívan függ össze üdítőitalfogyasztásukkal, ami az illetett nem fogyasztók napi 7650 kJ értékével szemben 8435 kJ az átlag-

ban 265 ml-t fogyasztókban. Az iskolások átlagosan 265 ml vagy több üdítőitalt isznak naponta, ezzel mindennap 835 kJ-lal több energiát vesznek magukhoz, mint üdítőitalt nem fogyasztó társaik.

Ez az emelkedés az üdítőitalok fogyasztásában egybevág a gyermekkori kövérség előfordulásában tapasztalt szekuláris emelkedéssel, mégis szükséges a cukorral édesített italok fogyasztás testsúlyra kifejtett hosszú távú hatásának prospektív vizsgálata. A szerzők azt feltételezték, hogy a kövér gyermekek számának emelkedése részben a cukorral édesített italok fogyasztásának rovására írható. Az volt a céljuk, hogy meghatározzák az összefüggést a cukorral édesített italok fogyasztása és a BMI változása között, és a kövérség incidenciáját az iskolás gyermekeknel 2 tanév során.

548 etnikailag is különböző iskolás gyermeket vontak az elemzésbe. Vizsgálataikhoz az adatokat Boston 4 közösségének iskoláiban folyó Planet Health intervenció és kiértékelő projektjéből vették. Öt kontroll iskolából választottak gyerekeket, akik a kövérséget csökkentő életmód intervenció programban nem vettek részt. Komplet adatok 548 gyerekről jöttek össze. Kiinduláskor az átlagéletkor 11,7 év volt, lány 48%, fehér: 64%, 15% hiszpan, 14% afroamerikai, 8% ázsiai, 8% amerikai indián vagy egyéb. Az alapelképzelés szerint a cukorral édesített italok fogyasztása direkt módon előrevetíti a BMI emelkedését 2 év alatt.

Hatodik osztály kezdésekor és hetedik osztály végén vették fel az antropometriai adatokat 1995. októberében és a változás felméréséhez a követő adatokat 19 hónap múlva, 1997. májusában. Kiszámították a BMI-t (kg/m^2), és a BMI és triceps bőrredőmérés alapján (összetett indikátor) kövérséget tartották 85 percentil, vagy afeletti érték esetén. A szexuális érettséget nem vizsgálták objektív módon, a menarchestatust a lányok maguk adták meg.

Az érkezési szokásokra, fizikai aktivitásra és tv-nézésre vonatkozóan tettek fel kérdéseket. Megbecsülték az üdítőitalok átlagos fogyasztását, az étrendből származó zsír mennyiségét, a teljes energiabevitelt. Fizikai aktivitási szokásokat az ún. ifjúsági aktivitási kérdőív (YAQ) segítségével mér-

ték fel, amely 16 tételt tartalmaz. Ennek segítségével becsülték fel a naponta közepes, ill. élénk fizikai aktivitással töltött órák számát a vizsgálatot megelőző hónapban. Séta nem bizonyult értékelhető aktivitásnak.

A tévénéssel, videózással töltött időt egy 11 tételű kérdőívvel mérték fel. A kérdések a mindennapos tv, videó és komputer előtt töltött órákra vonatkoztak.

Kérdés, hogy miért mozdítaná elő jobban a cukorral édesített italok fogyasztása a kövérséget, mint más ételféleségek? Tapasztalat szerint a túlzott energiabevitel rövid távon a legtöbbet a következő étkezésnél kevesebb évvel eredményesen kompenzálják, hosszú távon már a testsúly változásai fiziológiai adaptációs mechanizmusokat váltanak ki (éhségérzet, anyagcsereszabályozása). Ezeknek a célja a kiindulási testsúly visszaállítása. Bár nincs egyértelmű bizonyítéka annak, hogy a cukor fogyasztása hatna a táplálékfelvételre, vagy kövérséget okozna, hosszabb tanulmányok metaanalízise azt mutatja, hogy a folyadék formájában történt túlzott energiabevitelt a szervezet kevesebb kompenzálja adaptációs mechanizmusok beindításával, mint amikor szilárd étel formájában fogyasztja az energiát.

A vizsgálat során azt tapasztalták, hogy a kövérré válás valószínűsége a gyermekek között 1,6-szorosra nőtt minden naponta elfogyasztott doboz vagy pohár cukorral édesített itallal, a cukorral édesített italok kiinduláskori fogyasztása önmagában is összefüggött a BMI-vel, a növekvő diétás üdítőital-fogyasztás ugyanakkor negatív kapcsolatban volt a kövérség incidenciájával.

Prospektív analízisük azt mutatja, hogy mind a cukorral édesített ital fogyasztása (már a kiinduláskor), mind a fogyasztás változása független előrejelzője a BMI változásának és a cukorral édesített italok fogyasztása a gyermekek kövérségével összefügg.

Vizsgálatuk értékét korlátozza, hogy a kövérséget indirekt paraméterekkel (BMI és a BMI és triceps bőrredőmérésből alkotott összetett indikátor) jellemezték, amik bár széles körben használatosak és az adipositasnak jó becslését adják gyermekben, mégsem alkalmasak a testösszetétel változásának követésére a vizs-

gálati idő folyamán, amelyet például a pubertás, vagy a fitness tréning eredményezett.

[Ref.: *Manapság az irodalomban a gyermekkori kövérség definíciójában való konszenzus kialakítására tett erőfeszítésekről olvashatunk.*]

Rodé Magdolna dr.

Születési súly és kognitív funkció az 1946-os brit születési kohorszban: longitudinális populációra alapozott vizsgálat. Richards, M., Hardy, R., Kuh, D. és mtsa (MRC National Survey of Health and Development, University College London, London WC 1E 6BT, Anglia): *BMJ* 2001, 322, 199-203.

Az alacsony születési súly számos meghatározó családi, szociális és gazdasági tényezőtől függetlenül kedvezőtlen hatással van a kognitív fejlődésre. Míg a korábbi munkacsoportok elsősorban a kissúlyú újszülöttek csoportját vizsgálták, a tanulmány szerzői az átlagpopulációban keresték a fenti összefüggést. Erre az Orvosi Kutatási Tanács (Medical Research Council) „Nemzeti egészségügyi és fejlődési felmérése” adott lehetőséget, melynek keretében az 1946-ban az Egyesült Királyságban születettek egy reprezentatív csoportját (n = 5362) longitudinális, populációra alapozott epidemiológiai vizsgálat során követték. Rendszeresen adatokat vettek fel szociodemográfiai tényezőkről, ill. felmérték az egészségügyi, a kognitív és a pszichológiai állapotukat. A kognitív funkció vizsgálatát 8, 11, 15, 26 és 43 éves korban végezték el részleptételekre vonatkozó tesztekkel, majd az eredményeket standardizálták és összevetették az iskolai végzettséggel.

Az 1946-os brit születési kohorszból 3900 személyről (85%) állt rendelkezésre a részletes statisztikai feldolgozáshoz (regressziós modellezés) szükséges teljes körű információ. A születési súly szignifikáns pozitív összefüggést mutatott a nyolc éves korban felmért kognitív képességekkel, azaz a nagyobb születési súlyúak átlagosan magasabb pontszámokat értek el a tesztelés során. A születési súly-kognitív képesség lineáris összefüggése nyilvánvaló volt a normális súlykategóriákban is, tehát ez nem tulajdonítható a kissúlyú újszülöttek átlagosan rosszabb kognitív képességű csoportjának. Hasonló összefüggést észleltek a 11, 15, 26 éves, gyengébbet 43 éves korra vonatkozó összevetésben, bár ezek nagyrészt magyarázhatók voltak a nyolc éves kori különbséggel. A születési

súly hasonló lineáris kapcsolatban volt az iskolai teljesítménnyel és a képzettséggel, jelezve az észlelt képességbeli eltérések funkcionális jelentőségét. A magasabb születési súlyúak közül nagyobb valószínűséggel lettek magasabb iskolai végzettségű egyének. Az idősebbek (43 év) között tapasztalt gyengébb születési súly-kognitív funkció összefüggés arra utal, hogy bár a későbbi kognitív funkció szempontjából jelentős a nyolc éves kori kognitív képesség, már az ekkor észlelhető különbségeket felnőttkorra háttérbe szorítják a környezeti hatások (oktatás, munkahely).

A vizsgálat korlátait jelentették, hogy a foetalis növekedés pontos felméréséhez nélkülözhetetlen gesztációs idő figyelembevételére adatok hiányában nem volt lehetőség, hasonlóképpen olyan, a születési súly szempontjából meghatározó tényezőkhöz mint az anya testmagassága, terhesség alatti dohányzása, munkavégzése, tápláltsági állapota. A modell a nemre, az apa szociális helyzetére, az anya életkorára és végzettségére, ill. a születési sorrendre vonatkozó tényezőket tartalmazta. Az adatok hiányában a feldolgozásból kimaradt személyek kognitív képességének a mutatói alacsonyabbak voltak. A kognitív képesség felmérését és az eredmények interpretációját megnehezítette, hogy a gyermek- és felnőttkorban alkalmazott tesztek jelentősen eltérnek, bár az észlelt szignifikáns összefüggést nem magyarázhatja mérési vagy mintavételi hiba. A statisztikai modellezés fejlesztése is folyamatban van, különösen a korral járó kognitív fejlődés figyelembevételére.

Az észlelt asszociációt értelmező neurokémiai hipotézis lehet a születési súly ismert összefüggése az inzulinszerű növekedési faktorokkal (IGF), melynek fényében kezdték vizsgálni a glükózmétabolizmus-inzulin-IGF tengely szerepét a központi idegrendszer és a kognitív funkció fejlődésében. Létezik azonban ennél egyszerűbb, az alkalmazott változók intrinsic kapcsolatára épülő magyarázat is: a születési súly arányos a születési fejkörfogattal, ami meghatározza az agy méretét, ill. a továbbiakban a kognitív képességet.

Jakab Zsuzsanna dr.

Fül- orr-gégészet

A meningitis után kialakult sükettség és a világos színű szem kapcsolata. Cullington, H. E. (Hea-

ring and Balance Centre, Institute of Sound and Vibration Research, University of Southampton, SO17 1B, Southampton, UK): *BMJ*, 2001, 322, 587.

A bakteriális meningitis a leggyakoribb oka a súlyos, szerzett gyermekkori halláscsökkenésnek. Nincs adat arra vonatkozóan, hogy egyesek miért gyógyulnak meg teljesen a meningitis után, míg mások miért süketülnek meg. Az ototoxicus anyagok okozta halláscsökkenés és a pigmentátság közötti kapcsolat jól ismert. Barna szeműeknél gyakrabban alakul ki halláscsökkenés ciszplatin kapcsán. Ezt azzal magyarázzák, hogy az ilyen egyének cochleájában több melanin van, mint a világos szeműekben, amely az ototoxicus anyagok derivátumainak felszaporodását okozza. Ugyanakkor a magas melanintartalom véd a zaj hatása ellen, azaz a sötét szeműeknél kevésbé alakul ki zajártalom okozta halláscsökkenés.

A szerzők cochlearis implantáción átesett süket egyéneket vizsgáltak kérdőíves módszerrel. A válaszoló 130 betegből 32 esetben volt meningitis a sükettség oka (átlagos életkor: 28 év, 2 és 80 év közötti szélső értékekkel). A nem meningitis kapcsán megsüketültek 27%-ának sötét, 73%-ának világos volt a szeme. Ez az adat megegyezik a korábbi megfigyelésekkel. Ugyanakkor a meningitises csoportban csak 6% sötét szemű egyén volt a 94% világos szeművel ellentétben. Ez az arány szignifikánsan különbözött Nagy-Britannia felnőtt lakosságának szemszín-megoszlásától.

A megfigyelés azt sugallja, hogy a világos szemű egyének gyakrabban süketülnek meg meningitis miatt. Feltételezhető, hogy a magasabb melaninkoncentráció védi meg a belső fület. Ugyanakkor ez hibás következtetés is lehet. Elképzelhető, hogy a világos szeműek gyakrabban betegszenek meg meningitisben, vagy a sötét szeműek betegsége gyakrabban végződik halállal és ez tolja el az arányokat. Ismert, hogy a fekete populációban magasabb a meningitis incidenciája, mint a fehérbőrű embereknél. Ez azonban nem biztos, hogy a pigmentációval kapcsolatos. További genetikai kutatásokat javasol a szerző. Elképzelhetőnek tartja, hogy a szem színét kódoló gének kapcsolatban vannak azokkal a génekkel, amelyek az infekcióra adott gyulladásos választ is meghatározzák.

Kisely Mihály dr.

Gasztroenterológia

Vapreotide korai adása varixvérző cirrhotikus betegeknek. Cales, P., Masliah, C., Bernard, B. és mtsai (Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire, 49033 Angers, CEDEX 01, Franciaország): *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 23-28.

Cirrhotikus betegeknek a portalis hypertensio súlyos, magas mortalitással járó következménye a nyelőcső visszereiből származó vérzés. A vérzés megállításában szerepe van az endoszkópos kezeléseknek és egyes gyógyszereknek.

A szerzők a szomatostatinanalog vapreotide hatását vizsgálták. 1997 júliusától 1998 decemberéig 22 franciaországi központ 196 varixvérző betegét vonták be a tanulmányba. Kettős vak próba szerint a páciensek véletlenszerűen 5 napos 50 mg/h vapreotide-infúziót, illetve placebo-t kaptak. Az endoszkópos kezelést az infúzió megkezdésétől számított 12 órán belül végezték. A terápia az orvos preferenciájának megfelelően szkleroterápia vagy ligáció volt, melyet az orvos belátása szerint hetente ismételték. A betegek sorsát 42 napig követték nyomon. A kezelést sikeresnek minősítették, ha a vérzést sikerült uralni (a vérzés uralását a 2. Baveno konszenzus konferencia protokollja alapján definiálták: például 6 órával az endoszkópia után a transzfúziós igény 4E vagy kevesebb, a systolés vérnyomás 80 Hgmm felett, pulzusszám 100/min alatt), korai újrárvérzés nem volt és a páciens életben volt az 5. napon.

Eredményeik: az első endoszkópia időpontjában a vapreotide-csoportban 31%-ban, míg a placebo-csoportban 46%-ban észleltek aktív vérzést, tehát a vérzés a páciensek szignifikánsan nagyobb hányadában volt uralható a vapreotide-csoportban. Ebben a csoportban szignifikánsan nagyobb volt azon páciensek hányada is, akiknél a vérzés uralható volt és életben voltak az 5. napon – ez a különbség a két csoport között már jelen volt a 6. órában és a 42. napig megmaradt. A vapreotide-csoportban szignifikánsan kevesebb egység vértranszfúzióra került sor az első öt napon. A korai és késői újrárvérzésben, valamint a túlélésben és a mellékhatásokban nem volt szignifikáns különbség a vapreotide- és a placebo-csoport között.

Összefoglalva: úgy találták, hogy varixvérző cirrhotikus betegeknek a vapreotide és az endoszkópia kombinálása hatékonyabb, mint az endoszkópia önmagában.

Csomor Edina dr.

Hematológia

Granulocyta kolóniastimuláló faktor asszociált leukaemia spon-tán remissziója súlyos kongenitális neutropeniában szenvedő gyermek esetében. Jehu, S. és mtsai (Departments of Pediatrics and Hematopathology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX and the Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA): *Blood*, 2000, 96, 3647-3649.

A súlyos kongenitális neutropenia (SCN) a myelopoiesis zavara, a myeloid sejtek éréségtámlása jellemzi promyelocyta stádiumban, melynek neutropenia a következménye súlyos, sokszor fatális infekciókkal, de a folyamat néha átmenetileg vagy eredendően olyan enyhe, hogy az élet-tartam megnyúlik. Több esetben leukaemia keletkezését figyelték meg, amikor nem történt citokinterápia. Amíg granulocyta kolóniastimuláló faktor (G-CSF) adására nem került sor, a csontvelő-transzplantáció (BMT) volt az egyetlen hatásos gyógymód. A leukaemia incidenciájának növekedésére figyeltek fel az utolsó években, aminek magyarázatául felmerült a gyermekek praeleukaemiás állapotának szerepe, de felvetődött a hosszan tartó haemopoetikus stimuláció is G-CSF-fel.

12 éves fiúgyermek esetét ismertetik, akiben az SCN-t háromhónapos korában fedezték fel. Rendkívül súlyos infekciók miatt egészen 3 éves koráig több, mint 30-szor feküdt kórházban, ahol G-CSF terápiában részesült, amire igen jól reagált, és 9 éves koráig panaszmentes volt. Ezután az egyik kontroll csontvelőpunctió alkalmával diploid ffi. karyotypust észleltek (46 XY) eltérés nélkül. Néhány hónappal később otitis media lépett fel kiterjedt cellulitissal és vércé-pében 11800/ml fvs mellett 32% mieloperoxidáz/pozitív blastsejtet találtak. A csontvelőpunctió 73% blastsejttel megerősítette az AML diagnózist. A G-CSF-terápiát felfüggesztették, és antibiotikus kezelést kezdtek, melynek hatására a beteg állapota javult, a fvs-szám csökkent a blastsejtekkel együtt, ezért további G-CSF-adásra nem került sor. Négy hét múlva hetekig tartó komplett morfológiai és citogenetikai remisszió következett be. Mivel a hozzátartozók nem egyeztek bele a BMT-be, a kezelést 3 mg/kg napi kétszeri G-CSF-fel folytatták, melynek hatására a neutrophil sejtek száma 1000/µl körül stabilizálódott. Az újabb csontvelővizsgálatnál vi-

szont megint mieloperoxidáz-positív blastok voltak láthatók a régi 18q+ klónnak és egy újabb klónnak a megjelenésével együtt (21-trisomia); ezért a G-CSF-t megint megszakították, mire 14 nap múlva teljes remisszió következett be kemoterápia nélkül.

Áramlási citometriai és citogenetikai elemzést végezve derült ki, hogy a neutrophil elasztáz (ELA-2) és a G-CSF-R (G-CSF-receptor) kóros, ezért aztán a BMT-t el kellett végezni. A 100. poszttranszplantációs napon blastsejtet már nem láttak, és az ELA-2 a G-CSF-R is normalizálódott.

Továbbra sem lehet tudni, hogy a leukaemia a betegség patofiziológiájával kapcsolatos, esetleg a G-CSF, vagy e két tényező együtt váltja ki. A Severe Chronic Neutropenia International Registry legutóbbi jelentése szerint a G-CSF-fel kezelt SCN-ben a myelodysplasiás és az AML incidencia 9%. Ismert, hogy a G-CSF hatását a G-CSF-R képes megváltoztatni. Ha ligandjához kapcsolódik, akkor G-CSF-R dimer keletkezik, ami különböző jelzőrendszerek aktiválásával a sejtszaporodást és differenciálódást stimulálja. A G-CSF-R mutáció következtében a gazdasejtek hiperszenzitívá válnak G-CSF-fel szemben, aminek kifejezett sejtproliferáció a következménye.

A G-CSF és a blastsejtek megszorodása azokkal a modellekkel konzisztens, melyekben individuális vércépző sejtvonalakat haemopoetikus növekedési faktorok stimulálni képesek. Ennek alapján a beteg leukaemiája remisszióban volt, ha a G-CSF farmakológiai adagjával végzett kezelést megszakították. A G-CSF-R mutáció a különböző blastsejtszám ellenére sem változott. További vizsgálatokra van szükség a fennálló mutáció és a neutrophil elasztáz gén mutációja közti kapcsolat kiderítésére az SCN patofiziológiájában. A szerzők azt javasolják, hogy ha a beteg állapota lehetővé teszi, a kongenitális leukopeniához társuló AML-ben ne adjanak G-CSF-t.

Bán András dr.

Immunológia

Időbeli trendek az autizmusból és az MMR-immunizációs fedésben Kaliforniában. Dales, L., Hammer, S. I. Smith, N. J. (Immunizat. Branch, Calif. Dept of Health Services, 2151 Berkeley Way, Room 712 Berkeley, CA 94704 USA): *JAMA*, 2001, 285, 1183-1185.

Egy angol vizsgálócsoport a 90-es évek közepén és végén feltételezte, hogy a kanyaró, ill. az MMR-vakcinálás és az autizmus eseteinek felszaporodása között összefüggés van. E feltevés felett erős vita alakult ki, melyet tovább bonyolított az a jelentés a kaliforniai egészségügyi szolgáltatótól, mely beszámolt az elmúlt két évtizedben az autizmus eseteinek növekedéséről és az MMR-vakcinálás javuló fedési arányáról.

Az MMR-vakcinát Kaliforniában a gyermekek 12–15 hónapos korban kapják, és az autizmus első jeleire a szülők általában 18–19 hónapos korban figyelnek fel. A vakcinálás és az autizmus ilyen időbeli egymásutánisága természetesen nem jelent oki összefüggést. Mindenesetre a kiváltott aggodalmak miatt a szerzők statisztikai elemzésnek vetették alá adataikat 1980–1994 között, mely évente 600–1900 gyermekre vonatkozik.

Adataik azt mutatják, hogy az MMR-immunizáció lefedettségi aránya 1980 és 1987 között nem változott, 72%-os volt, 1988-ban következett be egy nem jelentős változás, az oltottsági arány elérte a 82%-os szintet, de ez a következő 6 évben nem változott, a grafikon platószerű volt. Ezzel szemben az autizmus diagnosztizált eseteinek száma 1980-tól fokozatosan emelkedett, ebben a trendben nem észlelhető megtörés az MMR 1988-as lefedettségi arányváltozásának megfelelően. Egyébként 1980-ban 176 autizmus esetet diagnosztizáltak, míg 1994-ben már 1182-t (relatív emelkedés 572%).

A statisztikai adatok a bemutatottak alapján ellentmondanak annak a feltételezésnek, hogy az MMR-vakcinálás és az autizmus előfordulási gyakoriság között összefüggés lenne. A kaliforniai egészségügyi szolgálat már korábban is hangsúlyozta, hogy az autizmus diagnózisa változott, ami ma sem egy jól definiált diagnózis. Ennek alapján a diagnosztizált autizmus esetszám statisztikai emelkedése nem feltétlenül jelent tényleges emelkedést. Azt is szükséges megjegyezni, hogy sem Angliában, sem Svédországban nem találtak statisztikailag kimutatható korrelációt az MMR-vakcináltak aránya és az autizmus esetei között.

[Ref.: Csak annyi megjegyzést, hogy szomorú, hogy már a szakfolyóiratokat is elérték a szennyezést keltő, megalapozatlan és közveszélyes megállapítások.]

Kétyi Iván dr.

Intenzív betegellátás

Noninvazív lélegeztetés lázzal, tüdőinfiltrátummal járó akut légzési elégtelenségben szenvedő immunuszupprimált betegeknél. Hilbert, G., Gruson, D., Vargas, F. és mtsai (Division of Medical Intensive Care and the Departments of Medicine and Infectious Disease and Hematology, University Hospital Bordeaux, Franciaország): *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 481-487.

Az intubáció elkerülése fontos célkitűzés a légzési elégtelenségben szenvedő betegek kezelésében, különösen az immunuszupprimált betegeknél. Az endotrachealis intubáció és gépi lélegeztetés számos szövődémmel járhat, immunuszupprimált betegek esetén ez szignifikánsan magasabb halálozási kockázattal is társul. Mindezek ellenére kevés adat ismert a noninvazív lélegeztetés hatékonyságáról ezeknél a nagy rizikójú betegeknél.

Prospektív, randomizált vizsgálatban hasonlították össze az intermittáló noninvazív lélegeztetés és az oxigénterápia hatékonyságát 52 immunuszupprimált állapotú betegnél. Az immunosuppresszió oka különböző volt: hematológiai tumor miatti kemoterápia vagy csontvelő-transzplantáció utáni neutropenia, szervtranszplantáció miatti immunosuppresszív kezelés, nem tumor miatt adott szteroid vagy citosztatikum okozta immunosuppresszió, AIDS. A két vizsgált csoportban az egyes betegcsoportok ugyanolyan arányban szerepeltek. A vizsgálatban részt vevő betegeknél láz ($38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ felett), tüdőinfiltrátum és akut légzési elégtelenség korai szakasza (súlyos nyugalmi nehézlégzés, $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 200$ oxigénbelélegzés mellett, légzésszám $30/\text{min}$ felett) volt található. A noninvazív módon lélegeztetett betegek csoportjában intermittáló noninvazív lélegeztetés történt maszkkal, nyomástámogatott üzemmódu respirátorral, PEEP használatával legkevesebb 45 percig, és 3 óránként felváltva spontán légzéssel. A kontrollcsoport oxigénterápiát kapott Venturimaszkon keresztül. Az intubáció kritériumai mindkét csoportnál megegyeztek. A lélegeztetést kivéve mindkét csoportot azonos terápiás elvek szerint kezelték.

A vizsgálatban a következő eredményeket találták: a noninvazívan lélegeztetett csoportban kevesebb beteget kellett intubálni, mint a kontrollcsoportban (12 vs. 20, $p = 0,03$), kevesebb volt a súlyos komplikációk

száma (13 vs. 21, $p = 0,02$), alacsonyabb volt az intenzív osztályos halálozás (10 vs. 18, $p = 0,03$), és alacsonyabb volt az összes kórházi halálozás (13 vs. 21, $p = 0,02$). A vizsgálatban részt vevő azon immunuszupprimált betegek 100%-a meghalt az intenzív osztályon, akiknél respirátor-asszociált pneumónia alakult ki. A betegek a noninvazív lélegeztetést jól tolerálták.

Az eredményekből levonható következtetések: a vizsgált akut légzési elégtelenségben szenvedő immunuszupprimált betegeknél a korán kezelt noninvazív lélegeztetés szignifikánsan csökkentette az endotrachealis intubáció szükségességét, a súlyos komplikációk számát és növelte a túlélés valószínűségét.

Darvas Katalin dr.
Tinyei Ilona dr.

Képkalkoló eljárások

A gastrointestinalis rendszer elváltozásainak UH-vezérelt biopsziája. Marca-Doménech, S. F. és mtsai (Dept. of Radiology, Hospital General de Castellon, Spanyolország): *AJR*, 2001, 176, 47-151.

A diagnosztikus célú szövetmintavételek közül a képkalkoló eljárások segítségével radiológusok által végzett percutan biopsziák a leggyakoribbak. A beavatkozás az abban megfelelő jártasságot szerzett személy által a pontos többségében harántmetszeti képkalkoló módszer segítségével a test gyakorlatilag bármely pontján levő elváltozás esetében sikeresen elvégezhető. A gastrointestinalis traktus lumenes szerveinél a biopsziák endoszkópos úton történnek. Amennyiben az elváltozás elhelyezkedése, vagy egyéb ok ezt a megközelítést nem teszi lehetővé, úgy a beavatkozás laparoszkópiával vagy sebészi úton végezhető. A szerzők ezekben az esetekben UH-vezérléssel végzett szövetmintavételek lehetőségéről, eredményességéről számolnak be. 5 év alatt 41 betegnél 42 biopsziára került sor: 7 esetben csak szövethengerbiopszia történt, 35 esetben szövethenger és aspirációs citológiai mintavételt is végeztek. Az elváltozások elhelyezkedése: nyelőcső 6, gyomor 14, duodenum 4, vékonybél 11, appendix 1, vastagbél 6. A 42 beavatkozás közül 40 diagnosztikus értékűnek bizonyult a betegek kezelésének eldöntésében. Megjegyzik, hogy az eredményesség tekintetében a 35 as-

piráció mintavétel öngabán csak 16 betegnél volt sikeres, de a végső diagnózist egyetlen esetben sem határozta meg. A beavatkozást követően 7 beteg enyhe, átmeneti fájdalomról panaszkodott, súlyosnak véleményezhető szövődményt, epecsorgás okozta peritonitist I esetben észleltek. Véleményük szerint az előzetesen kivizsgált betegeknél, ha az elváltozás UH-gal jól látható és endoszkópos úton nem elérhető, az UH-vezérelt szövethenger-biopszia alacsony szövődményű, jó diagnosztikus értékű módszer.

Puskás Tamás dr.

Klinikai farmakológia

Farmakogenetikai interakció a béta-receptor-blokkoló kezelés és az ACE deléziós polimorfizmusa között szívelégtelenségben szenvedő betegek körében. McNamara, D. M., Holubkov, R., Janosko, K. és mtsai (Cardiovascular Institute, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pa. USA); *Circulation*, 2001, 103, 1644-1648.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és a szimpatikus idegrendszer aktivációja a szívelégtelenség progresszióját okozza. A béta-receptor-blokkoló kezelés jelentősége megnövekedett a systolés balkamra-dysfunctio esetében, és a kezelés csökkenteni képes a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválásának káros hatásait is. Az ACE deléziós allél (ACE D) kapcsolatban áll a renin-angiotenzin-aldoszteron aktiváció fokozódásával, azonban ennek jelentősége a szívbetegségek progressziójában eddig nem volt ismeretes, és a béta-receptor-blokkoló kezeléssel történő farmakogenetikai interakció jelentőségét sem vizsgálták eddig.

A szerzők prospektív vizsgálatot végeztek, amelynek során 328 beteget követtek (átlagos életkor $56 \pm 11,9$ év), 75%-uk férfi, 52 %-ban ischaemiás eredet volt a szívelégtelenség hátterében és a betegek 91 %-a fehérbőrű volt. A betegek körében a bal kamrai systolés funkció jelentősen csökkent ($EF 24 \pm 8\%$). A vizsgálat célja az volt, hogy elemezzék a ACE gén inszerciós/deléziós (I/D) polimorfizmusának jelentőségét a transzplantáció nélküli túlélésre a béta-receptor-blokkolóval vagy anélkül kezelt esetekkel kapcsolatosan. Az alkalmazott béta-receptor-blokkoló gyógyszer 53%-ban carvedilol,

33%-ban metoprolol és 14%-ban egyéb (atenolol, propranolol) volt. A betegeket átlagosan 21 hónapon át követték nyomon.

A betegek megoszlása genotípus szerint a következő volt: II homozigóta 69 beteg, ID heterozigóta 154 beteg és DD homozigóta 105 beteg. A transzplantáció nélküli túlélés összehasonlítása az egész kohorszban genotípus szerint történt a vizsgálat kezdetekor béta-receptor-blokkoló kezelésben részesültek ($n = 120$), és az anélkül kezelték ($n = 208$) között. A transzplantáció nélküli túlélés szignifikánsan rosszabb volt a D allélos csoportban (egyéves százalékos túlélés II/ID/DD = $94/77/75$; a kétéves túlélés = $78/65/60$, $p = 0,044$). Azon betegek körében, akik béta-receptor-blokkoló kezelést nem kaptak, az ACE D allél adverz hatása drámain javította a prognózist (egy éves százalékos túlélés II/ID/DD = $95/75/67$; a kétéves túlélés $81/80/48$, $p = 0,0005$). Ezzel szemben a béta-receptor-blokkoló kezelésben részesültek körében az ACE genotípus a transzplantációmentes túlélést nem befolyásolta (egyéves százalékos túlélés II/ID/DD = $91/80/86$; a kétéves túlélés = $70/71/77$, $p = 0,73$).

A D allél fokozza az ACE aktivitást egészségesekben és betegeknél egyaránt (eddig ismeretlen mechanizmus révén), és ennek következtében fokozódik szívelégtelenségben a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer megnövekedett aktivációjának káros hatása. A vizsgálatba bevont betegek 95 %-a ACE-gátló vagy angiotenzin receptor-gátló kezelést kapott. Az ACE-gátlók csak részben blokkolják a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert, a béta-receptor-blokkoló is korlátozottan csökkenti a neurohormonális aktivitást és a szívre közvetlenül is hatnak. Előzetes tanulmányok már utaltak arra, hogy a D/D genotípus szívelégtelenségben rosszabb prognózist jelent.

A szerzők eredményei egy farmakogenetikai interakció lehetőségét támasztják alá az ACE D/I polimorfizmus és a béta-receptor-blokkoló kezelés között szívelégtelenségben szenvedők túlélésében.

[*Ref.: Az ACE gén inszerciós/deléziós (I/D) polimorfizmusát 1990-ben írták először, és ebben az időben igazolták azt is, hogy a D/D genotípus nagyobb ACE aktivitású, ami miatt az ilyen betegek szívelégtelenségének prognózisa is rosszabb. Ami érdekes ebben a tanulmányba, az a béta-receptor-blokkolókkal való interakció váratlan eredménye, mivel a béta-receptor-blokkolók a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer jó inhibitorai is. Jelen tanulmány valóban impresszionáló és az ered-*

mények valódiságát hamarosan nagyobb vizsgálat is meg tudja majd erősíteni. A BEST vizsgálat (Beta-blocker Evaluation of Survival Trial) véletlenszerűen kiválasztott, placeboval ellenőrzött, jelenleg folyó farmakogenetikai tanulmány, amely többek között az ACE, az angiotenzinogén, az angiotenzin-receptor, béta-1 és béta-2 receptor, valamint az endothelin gének polimorfizmusát is figyelembe veszi, és több mint 1000 beteget foglal magában.

Régóta ismert az a tény, hogy egyes gyógyszerek hatását familiáris faktorok is befolyásolják, és a farmakogenetika kifejezés már az 1962-es kézikönyvekben is megjelent. Az eddigi eredmények alátámasztják azt a feltételezést, hogy a célzott kezelés kiválasztásához az évtized végére a genetikai hátteret is figyelembe kell majd venni. Szükséges lesz egy a priori teszt, amely alapján a reszpondereket és a non-reszpondereket el kell különíteni, mielőtt a prospektív vizsgálatok eredményeit széles körben alkalmaznák majd.]

Orosz István dr.

Máj- és epeút-betegségek

A heveny májelégtelenség klinikai kezelése. Rahman T., Hodgson H. (Dept. of Med. – Hepatol., Royal Free and Univ. College Med. School, Royal Free Campus, Rowland Street, Hampstead, London, Anglia); *Intensiv Care Med.*, 2001, 27, 467-476.

A londoni szerzők irodalmi összeállításukban a heveny májelégtelenség jelenleg szokásos kezeléséről számolnak be. A heveny kialakuló májelégtelenséget O'Grady és mtsai 1993-as felosztása alapján tárgyalják (O'Grady J. G.: *Lancet*, 1993, 342, 273-275.). Ezen beosztás hyperacutnak veszi azt a csoportot, amelyben az encephalopathia az icterus fellépésétől számított 7 napon belül jelentkezik és 36%-os túléléssel jár. Az acut májelégtelenségben az encephalopathia 8–28 nappal lép fel az icterus után, a túlélési arány mindössze 7%. Subacut májelégtelenségről akkor beszélnek, ha az encephalopathia az icterus kezdetétől számítva 5–26 héttel később lép fel, itt a túlélési arány 14%.

A kiváltó okok számosak, a szerzők először a gyógyszereket, ezeken belül is a paracetamol említik elsőként, amelyik az Egyesült Királyságban a leggyakoribb ok. A nem gyógyszerek közül a hepatitis B vírusa okozta hepatitis kapcsán fejlődik ki legtöbbször világszerte a heveny máj-

elégtelenség, az említettek kivül még számos ok fordul elő; igen rossz prognózisúknak tekinthető a terhességi májelégtelenség, különböző anyagcsere-betegségek s a szerzők által majdnem utoljára említett Amanita phalloides okozta gombamérgezés.

A klinikai tünetek megítélése rendkívül fontos, a szerzők hangsúlyozzák, hogy adott esetben idősebb, nagyobb tapasztalatú kollegák bevonása is szükséges a beteg aktuális állapotát, az elvégzendő vizsgálatokat és a további teendőket illetően. Az encephalopathia súlyosságát szerint 4 csoportba osztható az enyhébb agyműködési zavaroktól a kómáig s természetesen az első 2 csoport prognózisa a legjobb.

A beteg haláláért (a 4. súlyossági encephalopathiás csoportban) legtöbbször az agyödéma és a fokozott nyomás a felelős. Ez utóbbi vérnyomás-emelkedésben, bradycardiában, kóros pupillareakcióban, epileptiform aktivitásban nyilvánul meg. A kezelésben jó eredményeket láttak az indometacinról, újabbban a ciklooxigenáz-2-inhibitoroktól. Igen fontos a mérhető megítélés szempontjából a cerebrális vérátáramlás és az oxigén cerebrális metabolikus felhasználásának aránya. Az állandó monitorozás segítségével a terápia is megfelelően irányítható (a fej 30°-os emelésétől és az abszolút nyugodt környezet biztosításától a fokozott nyomás 20 Hgmm alatti tartásán és a cerebrális perfúziós nyomás 60 Hgmm feletti biztosításán keresztül).

A szoba jöhető terápiai beavatkozások közül régóta használják a manitolt fokozott a nyomás csökkentésére, epileptiform görcsök esetén a thiopenton barbiturátot, ezeken túl a beteg hyperventilálata csökkenti a széndioxid-tenziót és a fokozott koponyaűri nyomást (újabbban ezt a beavatkozást nem tartják megbízható módszernek). A mérsékelt hypothermia is jó hatású, hűtés során az ammónia cerebrális felvételét redukálni lehet. A májelégtelenségben gyakori coagulopathia klinikai megnyilvánulási formái a különböző helyről kiinduló tápcsatornai vérzések, melyek leküzdése nem mindig könnyű feladat. A protrombinidő monitorozása rendkívül fontos ilyen esetekben. A szisztémás keringés támogatása hasonlóképpen fontos feladat, a centrális vénás nyomás mérése értékes adatokat ad ebben a tekintetben is. A rendszerint meglévő hypotensio és vasodilatatio kolloid oldatokkal (nem humán albuminnal) és leginkább noradrenalinval kezelhető eredményesen. A májelégtelenséghez gyakran

veseelégtelenség is társul, ez önmagában is igen rossz kórjóslatot jelent. A kis adagú dopamin-infúziók hatását megkérdőjelezzük, ugyanígy a kacsdiuretikumok szerepét is és a hagyományos hemodialízis is volumen- és elektroliteltelődést okozva súlyosbíthatja a beteg állapotát. A májelégtelenségbe jutott betegen különböző infekciók is felléphetnek, mégpedig elég nagy számban. Közülük a Staphylococcus aureus, valamint Escherichia coli okozta pneumoniák és húgyúti infekciók játszanak nagy szerepet, de gombás septikémiák (Candida albicans) fellépését is számolni kell. A beteg táplálása legtöbbször nasogastricus vagy nasojejunalis tubuson keresztül történik, a bevezetett eszközök is fertőzés forrásai lehetnek.

A májtranszplantáció látszik legújabbban a legígéretesebb megoldásnak a heveny májelégtelenségek kezelésében. Starzl 1963-as első májtranszplantációs közleménye (Starzl T. E. és mtsai: Surg. Gynecol. Obstet., 1963, 117, 659-676.) óta az átültetések száma jelentősen megnövekedett, a javallatot is pontosították. Mindezek következtében Európában 1994-ben 1821 májtranszplantációról vannak adatok, ezekből a heveny májelégtelenség 8-11%-kal veszi ki részét. Az 1 éves és 5 éves túlélési arány 60%, illetve 55%, az USA-ban nagyjából hasonlóak ezekhez.

A londoni King's College Hospital munkacsoportja 1989-ben rögzítette 588 májelégtelenségben szenvedő beteg kezelésével szerzett tapasztalatok alapján a májtranszplantáció pontos indikációit (O'Grady J. G. és mtsai: Gastroenterol., 1989, 97, 439-445.). Ebben megkülönböztetik a paracetamol és a nem paracetamol kiváltotta májelégtelenség transzplantációs javallatait. Az elsőben a 7,3 alatti artériás pH-értékét, a 100 s alatti protrombinidőt, a 300 µmol/l feletti szérumkreatinin-szintet és a III-IV. súlyossági fokú encephalopathiát tekintik a transzplantáció javallatának. A nem paracetamol okozta heveny májelégtelenségben egyéb kritériumok is vannak, így a kábítószer okozta, non-A/non-B halothan hepatitis, az encephalopathia fellépése előtti 7 napnál hosszabb fennállású sárgaság, a 10 év alatti és a 40 év feletti életkor, a 300 µmol-nál magasabb szérumbilirubin-szint. Ellenjavallatnak tekintik a neurológiai károsodással járó és nem befolyásolható fokozott koponyaűri nyomást, az egyidejű sepsist, az előrehaladott cardiopulmonalis megbetegedést és több más ok mellett a 70 éven felüli életkort.

Májtranszplantációra adott esetben donor hiányában nincs le-

hetőség, ezért újabb terápiai próbálkozásokkal kísérlik meg heveny májelégtelenségben áthidalni a transzplantációt. Erre szolgálnak az ún. nem biológiai májtámogatások (nagy átáramlású májtámogatás, melynek egyik legfőbb összetevője a májsejt-transzplantáció. 1997-ből származik Strom és mtsai közleménye (Strom S. C. és mtsai: Transplantation) hepatocytákat transzplantálva a 2-10 napos májelégtelenségben eredményesen tudták a normális cerebrális perfúziót és a hemodinamikai stabilitást fenntartani (ebben a vér ammóniaszintjének szignifikáns csökkentése játszotta a legfőbb szerepet).

Iványi János dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A Clostridium difficile toxinok megtörik a bélhámbarriert, megváltoztatva a „szoros junctio” proteinek lokalizációját. Nusrat, A. és mtsai (Dept. Pathl. Lab. Med., Emory Univ., Atlanta, GA, USA): Infect. Immun., 2001, 69, 1329-1336.

A Clostridium difficile az antibiotikumkezeléssel asszociált diarrhoea, a pseudomembranosus colitis okozója. A kórokozó sajátja a 308 kD-os A és a 270 kD-os B toxin termelésén nyugszik. Mindkét toxin a kis molekulájú GTP-kötő Rho proteincsalád funkciókárosodásához vezet, glikozilálva ezeket a proteineket. Míután e GTP-kötő proteinek fontos szerepet játszanak a cytoskeleton aktinjának szerveződésében, inaktíválásuk a cytoskeletonhálózat zavarához vezet.

A szerzők nagy tisztaságú A és B toxinokkal a kórkép ismert paracelluláris permeabilitásfokozódását vizsgálták, pontosabban a toxinok hatását a bélhám ún. tight junctionjaira. A modell T84 sejtkultúra volt kollagénnel fedett permeabilis alapon.

Megállapításaik szerint a toxinok korai károsító hatása a tight junctionokra irányul, megváltoztatva struktúrájukat és funkciójukat. Ennek alapja az aktinra kifejtett hatás az apicalis és basalis póluson egyaránt. Míután az apicalis perijunctionalis F-aktin határozza meg a junctiók permeabilitását, nem meglepő a fokozott permeabilitás.

Ezen első toxikus lépés után súlyos gyulladás alakul ki, jelentős epithelialis károsodás mellett. Az ún. pseudomembrán a gyulladás követ-

kezménye, és leukocyták tömegéből, fibrinből és a károsodott epithelsejtek tömegéből áll.

[Ref.: Sok még a felderítetlen kérdés a *C. difficile* okozta patológiával kapcsolatban. Kétségtelen az összefüggés a megelőző antibiotikumkezeléssel; ebben első helyen a lincomycin-clindamycin áll, majd az ampicillin, a sor végén a tetracyclinek. Az összefüggést megerősíti, hogy állatkísérleteken – szíriai hörcsögben – a kórkép reprodukálható. Ugyanakkor nincs szoros összefüggés az ágens izolálhatósága és a kórkép manifesztálódása között, sőt gyermekekből igen gyakran izolálható a *C. difficile*, míg a kórkép rendkívül ritka.]

Kétyi Iván dr.

A kullancseltávolítás hatékonysága a Borrelia burgdorferi- és az Ehrlichia phagocytophila-fertőzés megelőzésében Ixodes scapularis nymphák esetében. Fish, D. és mtsai (Dept. Epidemiol. Pbl. Hlth, Yale School of Med., New Haven, CT, USA): J. Infect. Dis., 2001, 183, 773-778.

A *Borrelia burgdorferi* és az *Ehrlichia phagocytophila* fő vektora az USA keleti államaiban az *Ixodes scapularis* nympha. Ezek fertőzöttsége 15–30%-os, ennek ellenére Connecticutban a leginkább érintett területen a Lyme-kór morbiditása csak 67,9 százalékre lék. Jól ellenőrzött vizsgálatok azt mutatták, hogy a nymphák csípése csak 1–3%-ban eredményezi a *B. burgdorferi* átvitelét, s ezt annak tulajdonítják, hogy táplálkozásuk befejezése előtt eltávolításra kerülnek. Erre alapozva általános javaslat a kullancsmegtelepedés napi ellenőrzése és az állat eltávolítása. Laboratóriumi adatok azt mutatták, hogy fertőzésátvitel a nymphák esetében nincs az első napon, ritka a másodikon, csak a harmadik és azutáni időben történik. Meg kell jegyezni, hogy ezek a vizsgálatok laboratóriumi törzssel mesterségesen fertőzött nymphákkal történtek.

Ebben a régióban az *E. phagocytophila* átviteléért is az *I. scapularis* felelős; egy vizsgálatban a nympháknak 21%-a volt ezzel az ágenssel fertőzött, 26%-uk *B. burgdorferi*vel és 6%-uk mindkét ágenszt hordozta.

Hasonló átviteli sebességről – a *B. burgdorferi* esetén – számolnak be az *I. pacificus* vonatkozásában. Ezzel szemben az eurázsiai *I. persulcatus* és az európai terjesztő, az *I. ricinus* vonatkozásában analóg laboratóriumi vizsgálatok azt mutatták, hogy az átvitel már az első 24 órában megtörténhet. Mindezekhez hozzá kell tenni

azt, hogy a nymphákkal szemben a felnőtt formák nagyobb méretük folytán jelentenek kisebb rizikót, könnyebben észrevehetőek, s így eltávolításuk rendszerint idejében megtörténik.

A szerzők közleményükben nem mesterségesen fertőzött nymphákat alkalmaztak, hanem három endémiás területen gyűjtöttek. Ezekkel egereket fertőztek, és napi intervallumokban távolították el a kullancsokat. Csak azokat az egereket vizsgálták (szívizom- és hólyagtenyésztéssel), amelyekről eltávolított kullancs, hasonló technikával fertőzöttnek bizonyult. Mindkét ágens vonatkozásában PCR-technikát is alkalmaztak.

B. burgdorferi-transzmisszió tekintetében azt tapasztalták, hogy az első 24 órában nem történt fertőzés, a másodikban ritkán, míg a harmadikban magas arányban. Ha végig hagyják táplálkozni a nymphát – 96 óra – akkor a transzmisszió közel 100%-osnak bizonyult. Ezzel szemben az *E. phagocytophila*-transzmisszió már az első 24 órában megtörtént, bár összességében a spirochaetaátvitel sikeressége kétszerese volt az *Ehrlichia*-nak. Az eltérő transzmissziós időigényt azzal magyarázzák, hogy a Borreliák a kullancs közepbelében találhatóak, míg az *Ehrlichia* a nyálmirigyben.

[Ref.: Nyilván csak modellként szolgálhat a nem természetes gazda, az egér, az ilyen jellegű vizsgálatokhoz. Hazai tapasztalatok is azt mutatják, hogy a Lyme-kór prevenciójának ma egyedüli eszköze a kullancsok gondos, mechanikus eltávolítása. Nálunk az *Ixodes ricinus* terjesztője még az ún. közép-európai kullancsencephalitis vírusnak. E vírus is a kullancs közepbelében helyezkedik el, így a kullancs időben történő eltávolítása fontos prevenció lépés – bár nagyobb rizikó esetén javasoljuk a védőoltást.]

Kétyi Iván dr.

Kutyafaeces, mint az extraintestinalis patogén Escherichia coli rezervoárja. Johnson, J. R., Stell, A. L., Delavari, P. (Infect. Dis., VA Med. Center, Minneapolis, MN, USA): Infect. Immun., 2001, 69, 1306-1311.

Már korábban felmerült, hogy a kutyák faecese tartalmazhat olyan *Escherichia coli* törzseket, melyek emberi extraintestinalis – urinalis, sepsis, meningitis stb. – patogenitással rendelkeznek. A szerzők ennek igazolására vagy cáfolatára 63 kutya-faecest dolgoztak fel, és meghatároz-

ták az izolált *E. coli* törzsek szerocsoportját, hemagglutinációs képességét, elvégezték virulencia-genotipizálását stb.

A faecesminták 56%-ából sikerrel izoláltak *E. coli* törzseket, és valamennyi mintára vetítve 30%-ban olyan törzseket izoláltak, melyek virulenciafaktoraik tekintetében azonosak voltak emberi cystitis, pyelonephritis, bacteriaemia vagy meningitis izolátumokkal. E törzsek genomjából kimutatható volt a humán húgyúti fertőzésekben legfontosabb P-specifikus adhezín *papG* génje. Ennek alapján a szerzők igazoltnak látják, hogy akár a környezetet szennyező kutya-faeces révén, akár a gazda-kutya szoros kapcsolat révén az ember extraintestinalis *E. coli* fertőzés kockázatának van kitéve. Ezek szerint a városi önkormányzatok ilyen irányú előírásainak betartása szükséges. Mint megjegyezzük, a *papG*, A gének jelenléte a humán húgyúti, elsősorban a felső húgyúti fertőzésekben a leggyakoribbak. A kutya eredetű *E. coli* izolátumokban egy másik gyakran kimutatott gén – *ibeA*-vizont a humán újszülöttkori meningitises esetekből izolált törzsekben gyakori. Hasonló következtetésekre jutottak az antigénszerkezeti-meghatározások alapján is. Például az O18:K1: H7 szerotípus igen gyakori az USA-ban újszülöttkori meningitisben, felnőtt nők cystitisében és felnőttkori sepsisben; a kutya eredetű izolátumok között kettő ennek a szerotípusnak felelt meg.

A szerzők elismerik vizsgálataik értékének korlátait; egy lokális adatgyűjtésből extrapoláltak, nem friss faecalis mintákat vizsgáltak és nem a gazda faecesével együtt.

[Ref.: Érdekes módon az *E. coli* intestinalis patogén nosologiai egységei az enterohaemorrhagiás *E. coli* kivételével (szarvasmarha, sertés) nem okoznak zoonosist. Oka, hogy mások az adhezinek, s így a receptorok. Eddig nemigen vizsgálták, hogy okozhatnak-e zoonosist az extraintestinalis patogén *E. coli* törzsek. Már csak azért sem, mert csak a mai molekuláris biológiai-genetikai módszerek teszik lehetővé a megbízható összevetéseket.]

Nyilván nagyon célszerű lenne a vizsgálatokat individuálisan elvégezni kutya és gazdája, családtagjai viszonylatában. Valószínű, hogy a colitransfer kétirányú, lehet, hogy kutyától akvirálhatunk extraintestinalisan patogén *E. coli* törzseket, de az is lehet, hogy a kutya egyszerűen hordozza gazdája, vagy a kutyával szoros kontaktusban lévő családtag faecalis coliflóráját.]

Kétyi Iván dr.

A Staphylococcus aureus és a Salmonella enterica Dublin tumor-nekrózis faktoral kapcsolatban lévő apoptosist indukáló ligand kifejeződését indítja meg normális egerben és humán osteoblasztokban. Hudson, M. C. és mtsai (Dept. Biology, Univ. North Carolina, Charlotte, NC, USA): Infect. Immun., 2001, 69, 1581-1586.

A *Staphylococcus aureus* gyakorta fertőzi emberben a csontokat és ízületeket, akár sepsis részjelenségeként, akár sérülést követő lokális fertőzés következtében. A *S. aureus* ilyen irányú patogenitásban fontos szerepe van annak, hogy számos adhezinnel rendelkezik, mely lehetővé teszi a csontmátrixhoz való adhézióját. Az adhéziót követően számos virulenciafaktor termelődik, így például proteázok, melyek képesek a csont destructiójára.

Bár a *S. aureus* nem típusosan intracellularis patogén, de ismert, hogy képes epithelialis és endothelsejtek inváziójára, sőt osteoblastsejtekére is aktívan hat, mikrotubulusok és receptor közvetítette endocytosis révén. Humán osteoblastok inváziója következtében fokozottan termelnek a sejtek interleukin-6 és -12 citokineket. Az is megállapítást nyert, hogy a *S. aureus* hordozó osteoblastok tovább differenciálódnak osteocytákká. Vannak további adatok ezzel kapcsolatban: az osteocytákban jelen lévő mikroba jelentős védelmet élvez, s így forrása a recurrens osteomyelitisnek, továbbá felszíni proteinjai potens stimulátorai a csontresorptiónak és az osteoclastok működésének.

A közleményben a szerzők megállapították, hogy a *S. aureus*, de a *S. dublin* is képes indukálni az osteoblastok tumor-nekrózis faktoral kapcsolatos apoptosist indukáló ligand (TRAIL) termelését dózisdependens módon. Az indukáció már 30 perc múlva kifejti hatását, és csaknem konstans marad 24 órán keresztül. A számos TRAIL receptor közül az R1 és R2 rendelkezik apoptotikus szekvenciával, és e kettő mRNS-ének megjelenését mutatták ki konstans formában. A TRAIL a kaspáz molekulákon keresztül fejti ki apoptotikus hatását. Mindenesetre a *S. aureus* kiváltotta csontdestructiót a szerzők az osteoblastok apoptosissával magyarázzák. Valószínűsíthető az is, hogy miután a TRAIL képes kötődni az ún. solubilis OPG-receptorhoz, ezzel csökkenti annak gátló hatását az osteoclastgenesisre – így erről az oldalról is fokozódhat a csont destructiója.

[Ref.: Csak annyi megjegyzés, hogy hasonló jellegű vizsgálatok indultak a periodontitisben szereplő kórokozó baktériumok tekintetében is.]

Kétyi Iván dr.

A széles skálájú influenza- és a 23-valens Pneumococcus-vakcina hatása 65 évesek és idősebbek körében. Christenson, B. és mtsai (Depts. Comm. Dis. Contr. Prev., Karolinska Inst., Stockholm, Svédország): Lancet, 2001, 357, 1008-1011.

Az influenza és többnyire a *Streptococcus pneumoniae* okozta pneumonia fontos okai az időskorúak morbiditásának és mortalitásának. Ennek ellenére az influenza- és a 23-valens tok-poliszacharida Pneumococcus-vakcina sok országban nem elég elterjedten alkalmazott. Nem kis részben azért, mert bizonytalanság van a hatékonyságot illetően.

A szerzők a stockholmi tartományban (kb. 1,8 millió lakos) jelentős propagandát fejtettek ki, hogy mind több időskorú részesüljön influenza- és Pneumococcus-vakcinában. A vakcinálást 1988. szeptember 22. és november 13. között végezték, és a vizsgálatokat 259 627, 65 éves vagy idősebb egyénre terjesztették ki. Ez alatt a 8 hetes kampány alatt 100 242 egyén (a céltartomány 39%-a) részesült vakcinálásban, 76 177 megkapta mindkét vakcinát, 23 224 csak az influenza- és 841 csak a Pneumococcus-vakcinát. A kontroll, nem vakcinált csoportot 159 385 egyén képezte. A 6 hónapos követési idő alatt a nem vakcináltak köréből 386 került influenza miatt kórházba, 9 halálozást regisztráltak, a vakcináltak közül 132 egyén (5 halálozást). Pneumococcus-pneumonia vagy invazív kórképpel 113 nem vakcináltat kezelték, 14 végződött fatálisán, a vakcináltak közül 42 egyén került kórházba (3 halálessel). A statisztikai elemzés azt mutatta, hogy 65 éves korban a vakcinálás hatására a mortalitás 53%-kal, 75–85 év között 56%-kal és 85 év felett 54%-kal csökkent. Ezen az alapon e korosztályok számára feltétlenül ajánlható az influenza elleni és a Pneumococcus-vakcina alkalmazása.

[Ref.: Talán csak annyit érdemes hozzátenni, hogy elsősorban a vírus variabilitása miatt az influenza elleni vakcinálást évente szükséges ismételni, míg a 23-valens Pneumococcus-vakcinát biztosan elegendő csak 5 évente adni.]

Kétyi Iván dr.

A varicellavakcina hatékonysága a klinikai gyakorlatban. Vázquez, M. és mtsai (Dept. Pediatrics, Yale Univ. School of Med., New Haven, CT, USA. [Dr. E. D. Spapiro]): N. Engl. J. Med., 2001, 344, 955-960.

A varicellavakcinát, mely az attenuált OKA-törzset tartalmazza, a 70-es évek elején dolgozták ki Japánban, és 1995-ben vezették be fokozatosan az USA-ban. A szerzők több okból is szükségesnek találták megvizsgálni a vakcina hatékonyságát klinikai szempontból. A törzskönyvezéshez ugyanis csak a vakcina biztonságosságát és akut hatékonyságát kellett igazolni. Ezekben a vizsgálatokban magasabb partikulaszámot (17 000 pfu) alkalmaztak, mint amennyi a ma javasoltban szerepel (3000–9000 pfu). Az attenuált vírus továbbá hőérzékeny, így fagyasztva kell tartani – ebben elkövetett hiba a vírus dózisának csökkenéséhez vezet. Nem utolsósorban a területi vizsgálatok során a hatékonyságot csak 2–3 évre kiterjedően vizsgálták.

Kétségtelen, hogy Japánban a varicella elleni antitestek protektív koncentrációja több, mint 20 év múlva is megfelelő volt, de ezt eredményezhette a vad vírussal történő ráfertőzés is.

A szerzők a klinikai adatgyűjtés mellett a bőrelváltozások mintáiból PCR-rel, valamint direkt immunfluoreszcenciával határozták meg a varicella-zoster vírus jelenlétét, elkülönítve a vad és az attenuált vírust. Az adatok tisztítása után 202 gyermek mintája, ill. 389 kontroll alapján vonták le a következtetéseket. Eredményként a vakcina 78–90%-ban (átlag 85%) volt hatékony, a bárányhimlő súlyosságát (főként láz) tekintve pedig 7%-ban. Korcsoportokat vizsgálva 5 évnél fiatalabbak körében a hatékonyság 79%-os, 5–10 év között 89%-os, 10 éves kor felett 92%-os. Az adatok azt mutatják, hogy legalábbis rövid távon a vakcina a jelenleg alkalmazott formában igen hatékony. Ha mégis fertőződött a vakcinált, a bárányhimlő igen enyhe lefolyást mutatott. Miután a vad típus jelenleg még cirkulál a populációban, a vad típusal történő ráfertőzés várható, és emlékeztető (booster) hatását.

[Ref.: A varicellavakcinálás értékét csak lényegesen hosszabb távon lehet értékelni. Bár nem lebecsülendő a bárányhimlő elleni védelem, de igazi értékét a zoster prevenciója adná meg. Sajnos élőben nincs mód a ganglionokban perzisztáló varicella-zoster vírus kimutatására, amelyet nem zár ki még a magas protektív ellenanyagszint sem.]

Kétyi Iván dr.

A Tropheryma whipplei tenyésztése és immunológiai kimutatása Whipple-kórban szenvedő betegektől duodenumából.

Raoul, D. és mtsai (Unit. Rickettsies, Fac. Med., Univ. Mediterran. 27. Blvd Jean Moulin, UPRESA GD20, 13385 Marseille, CEDEX5 Franciaország) JAMA, 2001, 285, 1039–1043.

A Whipple-kór egy szisztémás bakteriális megbetegedés, melyet a Whipple által 1907-ben leírt *Tropheryma whipplei* okoz. A megbetegedés krónikus jellegű, főleg a béltraktusra lokalizálódik, diarrhoeát, felszívódási zavart és súlyvesztést vált ki, de lymphadenopathia és polyarthrit is társul ezekhez. Néhány betegnél endocarditist, neurológiai tüneteket, vagy uveitist is észlelnek.

A diagnózis máig PCR-technikán alapszik, de megbízhatóságát megkérdőjelezi, hogy a vizsgált bakteriális gének, azaz a pozitív diagnózis nagy gyakorisága ellentétben van a klinikai manifesztációk ritkaságával. Természetesen fennáll annak a lehetősége, hogy egyes törzsek között jelentős a patogenitásbeli különbség, de ezen hipotézis igazolására nagyszámú törzset kell izolálni. Kétségtelen, hogy egyes PCR-rel vizsgált genomszakaszok alapján ma hat genotípusát ismerik a *T. whipplei*nek.

A szerzőcsoport tenyésztési módszert és a biopsziás minták vizsgálatának immunhisztológiai módszerét dolgozta ki. A duodenalis biopsziás mintát antibiotikummal kezelték a kísérő szennyeződés megállítására, majd a HEL humán fibroblastsejtvonalon tenyésztették, és a 30. napon immunfluoreszcenciás módszerrel mutatták ki az ágens jelenlétét. Hasonló módon vizsgálták immunhisztológiailag a biopsziás mintákat. Arra a következtetésre jutottak, hogy második izolátumuk genotípusát tekintve eltér az elsőtől. Kétségtelen, hogy a 30 napot igénybe vevő módszer nem alkalmas rutin diagnózisra, de remélik, hogy több törzs izolálása segít megérteni az ágens epidemiológiáját, patofiziológiáját és antibiotikum-érzékenységét. Konkrétan: vizsgált betegük tartós cotrimoxazol-kezelésben részesült, de 1 év múlva megtörtént a relapsus.

[Ref.: Csak két technikai jellegű megjegyzés. A biopsziás minták immunfluoreszcenciás módszerénél paraffinos metszeteket alkalmaztak. Bár leírják, hogy a vizsgálat előtt „deparaffinizáltak” (?), közismert, hogy a paraffin nyomokban is fals IF-eredményekhez vezet. Leírják, hogy nagy az eltérés a különböző szerzők értékelésében a PCR megbízhatóságát illetően. Nem mellékes talán megjegyezni, hogy a PCR nem tehet különbséget élő ágens és destruált maradványa között...]

Kétyi Iván dr.

Neonatólógia

Az Apgar-értékelés továbbra is hasznos módszer az újszülöttek állapotának megítélésére. Casey, B. M., McIntire, D. D. T. Leveno, K. J. (Dept. of Obstetries and Gynecology, University of Texas, Southmyton Medical Center, 5323 Harry Hine, Blvd, Dallas, TX 75390, USA): N. Engl. J. Med., 2001, 344, 467-471.

A Virginia Apgar által 1952-ben kidolgozott értékelési rendszer, az „Apgar-score” nemcsak az újszülöttek születés utáni állapotának jó megítélését tette lehetővé a szülőszobában, hanem az újszülöttkori túléléssel is jól korrelált. Ez a módszer nemcsak az Egyesült Államokban, hanem világszerte is nagyon hamar elterjedt. Öt könnyen észlelhető élettani paraméter – a szív-működés, a légzés, az izomtónus, a reflexingerlekenység és a bőrszín – értékelésével jellemezte az újszülött állapotát. Minden egyes összetevőt egyenként értékelt 0-2 pont között. A 7-nél nagyobb Apgar-érték esetén az újszülött állapota jó vagy kitűnő. Az Apgar-pontérték meghatározása a születés után 1 és 5 perccel történik. A két érték közül az 5 perces Apgar-pontérték az, amely jobban előrejelzi az újszülöttek túlélési esélyeit.

Noha a módszer széleskörűen elterjedt, egyre több ellentmondás is jelentkezett az Apgar-értékelés kapcsán, mivel ezzel kívánták megjósolni az újszülöttek neurológiai fejlődését is. Ugyancsak alkalmatlan a módszer az újszülöttkori asphyxia diagnosztizálására, mivel az Apgar-érték számos esetben alacsonyabb lehet olyan esetekben is (anyának adott gyógyszer, fejlődési rendellenesség, koraszülés), amely nem asphyxia következménye. Ezért elkezdték a köldökartériás vér pH-értékének közvetlenül a születés utáni meghatározását, hogy a két módszer együttes alkalmazása megbízhatóbban tükrözze az újszülött állapotát. Az Amerikai Szülészeti és Nőgyógyászati Kollégium és az Amerikai Gyermekgyógyászati Akadémia által kiadott közös közlemény „Use and Abuse of Apgar Score” is hangsúlyozza, hogy az Apgar-értékelés nem alkalmas a perinatalis asphyxia, illetve az újszülött esetleges neurológiai károsodásának megítélésére.

A tanulmány szerzői nagy anyagon vizsgálták, vajon 50 évvel a módszer leírása után, az Apgar-score alkalmazása még az újszülöttek túlélésének előrejelzésére. Tizenegy év alatt 151 891, 26. gestációs hétnél idősebb,

nem iker kora- és újszülöttet vizsgáltak. A súlyos fejlődési rendellenességben szenvedő újszülötteket kizárták a vizsgálatból. A születés után minden egyes esetben meghatározták az 1 perces és az 5 perces Apgar-értéket, valamint a köldökartériás vér pH-értékét. Normális szülés esetén nővér, patológiás szülés esetén pedig legalább 3 éves gyakorlattal rendelkező orvos végezte az Apgar-értékelést. Olyan esetben, amikor az újszülött cardiopulmonalis resuscitációra szorult, egy 3 tagú, a resuscitálásban gyakorlattal rendelkező team azonnal elérhető volt.

A munka célját az újszülöttkori (28 napon belüli) halálozás alakulásának vizsgálata képezte az Apgar-értékelés függvényében. Az eredmények 13 399 koraszülött vizsgálata kapcsán 315 ‰-es neonatalis halálozást mutattak, ha az 5 perces Apgar-érték 0-3 között volt, és ennél lényegesen kisebbet, ha magasabb volt az Apgar-érték (Apgar 4-6: 72 ‰ Apgar 7-10: 5 ‰). Érett újszülöttek esetében a neonatalis halálozás 244, 9, ill. 0,2 ‰-nek bizonyult, ha az 5 perces Apgar-érték 0-3, 4-6, ill. 7-10 között volt. Mind a koraszülöttek, mind pedig az érett újszülöttek esetében lényegesen magasabb volt a neonatalis halálozás, ha az Apgar 0-3 között, a köldökartériás vér pH-ja pedig 7-nél kevesebb volt, mint azokban az esetekben, ahol az Apgar-érték és a pH is magasabb volt. A 0-3 Apgar-érték esetén mindkét csoportban a halálozás döntően korai neonatalis halálozás volt, amely ezen belül is az egynapos életkorban volt a legmagasabb. A halál oka a gyakoriság sorrendjében koraszülöttség, sepsis, hypoxiás ischaemiás encephalopathia, ismeretlen ok. A hypoxiás ischaemiás encephalopathia okozta neonatalis halál gyakoribb volt az érett újszülöttekben.

A szerzők vizsgálataik alapján arra a következtetésre jutnak, hogy az Apgar-score – ha arra használják, ami a rendeltetése – éppen olyan hasznos módszernek bizonyul napjainkban is, mint leírása idején. Az 5 perces Apgar-érték jobban előrejelzi az újszülöttkori kimenetelt, mint a köldökzsinór artériás pH, még akkor is, ha súlyos metabolikus acidosis kíséri. Ha a két módszert együtt használjuk a prognózis megítélésére, ez javítja az érzékenységet. A vizsgálat korlátai között kell említeni, hogy az immaturus koraszülöttek neonatalis halálozását nyilvánvalóan nemcsak születési állapotuk határozza meg, hanem az is döntő, hogy milyen, illetve mennyire intenzív terápiában részesítik őket.

Összefoglalva megállapítható, hogy bár az igen alacsony Apgar-érték ritkán fordul elő, nagyon jól előre vetíti a várható magas korai neonatalis halálozást. Az Apgar-értékelésnél azonban szem előtt kell tartani, hogy ne használjuk arra, amire soha nem szánták: az idegrendszeri fejlődés és károsodás megjósolására. A szerzők értékelése szerint az Apgar-score csaknem fél évszázad után is megbízható módszernek bizonyul az újszülött állapotának megítélésre és a neonatalis túlélés vagy halálozás kórjóslatára.

[Ref.: Sajnos a hazai gyakorlatban is tetten érhető az Apgar-értékelés devalválódása. Ennek oka elsősorban a gyakran rendkívül szubjektív pontozás, ami annak a következménye, hogy egyrészt nálunk is kezd feledésbe merülni az értékelés eredeti célja, másrészt az orvosok növekvő száma egyre inkább defenzív magatartásra kényszeríti az orvosokat.]

Katona Márta dr.

A cytomegalovírus transzmissziója anyatejjel koraszülöttek esetében. Hamprecht, K. és mtsai (Institute of Medical Virology and Epidemiology of Viral Diseases, Department of Neonatology, University Hospital of Tübingen, Calwestrasse 7/6, 72076 Tübingen, Németország) Lancet, 2001, 357, 513-518.

Az anyatejes táplálás befolyásolja a postnatalis cytomegalovírus-fertőzés epidemiológiáját. Már 30 évvel ezelőtt igazolták, hogy a vírus megtalálható az anyatejben. Érett újszülöttekben az anyatejes transzmisszió következtében kialakult morbiditás nem számottevő, koraszülöttek esetében már komolyabb következményekkel számolhatunk.

A szerzők 151 anya és 176 koraszülött esetében (32 hétnél alacsonyabb gestációs kor, születési súly 1500 g alatt) vizsgálták a szeropozitivitást, valamint azt, hogy a vírus mikor jelenik meg az anyatejben és az újszülött vizeletében. A 69 szeronegatív anya tejében nem tudták detektálni a vírus DNS-ét, a 80 újszülött vizeletéből sem lehetett vírust izolálni.

A cytomegalovírus szeropozitív anyák 96%-ának anyatejéből mutatták ki a vírus DNS-ét, 76%-ban vírust is izoláltak az anyatejből, az újszülöttek 38%-ában bizonyították a transzmissziót. A felelős az anyatej, hiszen az újszülöttek 87%-a császármetszéssel született és a nem szoptató szeropozitív anyák gyermekeiben nem tudtak vírust kimutatni. Az érintett koraszülöttekben a cytomegalovírus-infectio klinikai jelei csak az esetek felében

mutakoztak, az átlagos inkubációs idő 42 nap volt. Négy koraszülöttnél sepsis alakult ki.

Égész Németországra extrapolálva az adatokat feltételezik, hogy évente hozzávetőlegesen 840 koraszülött fertőződik cytomegalovirussal a szoptatás alatt, közöttük 100 esetben sepsis kialakulásával kell számolni. A szeropozitív anyák tejében található vírus inaktiválására új módszer kidolgozásán fáradoznak a szerzők.

Ertl Tibor dr.

Neurológia

Az intravénásan adott magnézium-szulfát hatása heveny migrénes roham kezelésében. Demirkaya, S. és mtsai (Gülhane Military Medical Academy Neurology Department, Ankara, Törökország); Headache, 2001, 41, 171-177.

A migrénes fejfájásban szenvedők kb. 60%-a szorul betegsége folyamán sürgősségi ellátásra. Ilyenkor nemcsak a kínzó fejfájás, hanem a velejáró tünetek is rendkívül kellemetlenek és érthetően igyekeznek a beteg mindezeketől mielőbb megszabadulni. A migrén kezelésében számos gyógyszer ismeretes, ezek többsége enyhíti a fájdalmat, a társuló tünetek enyhülése csak azonban 48-87%-ban következik be. A betegek 40%-ának 24 órán belül visszatérhet a migrénes rohama.

Az irodalomban már vannak olyan adatok, amelyek arról tudósítanak, hogy migrénes egyének szérummagnézium-szintje alacsonyabb, s magnézium bejuttatásával a szérumszintet normalizálni lehet, s a rohamok is megszűnhetnek. Az adatok közül leginkább Mauskop A. és mtsai említhetők, ők 21 beteg közül 86%-ban értek el jó terápiás eredményt (Mauskop A. és mtsai: Headache, 1993, 33, 135-138.).

Az ankarai szerzők egyszer vak, placeboval kontrollált terápiás kísérletben nézték meg 30 mérsékelt vagy igen súlyos migrénes attackban szenvedőnél az intravénásan adott magnézium-szulfát hatásosságát. A betegcsoportot 24 nő és 6 férfi képezte, életkoruk 20-57 év közötti volt, betegségük megfelelt a migrénes fejfájás kritériumainak. Aurával kezdődött a roham 21 betegnek, a rohamok havonkénti gyakorisága váltakozó volt, 2 betegnek 4-6 rohama is volt havonként, a többinek kevesebb. A társuló tünetek közül irritabilitás, photophobia, tartós hányinger majdnem minden betegben előfordult.

15 betegnek 15 perc alatt adtak 1 g magnézium-szulfátot intravénásan, a másik 15 beteg 0,9%-os NaCl-oldatot kapott ugyanígy. Ha ez utóbbi csoportban a roham és a kísérő tünetek nem szűntek 30 percen belül, ezek a betegek is kaptak 1 g magnézium-szulfátot intravénásan 15 perc alatt. A magnézium-szulfátos kezelés mindkét csoportban eredményes volt, a placebo-előkezelés nélküliek között a fejfájás 86,6%-ban szűnt meg, 13,4%-ban csökkent, és valamennyi beteg megszűntek a kísérő tünetek. A placeboval előkezeltek között a fájdalom csak 1 betegben csökkent és 3 betegben oldódtak a kísérő tünetek. Amikor ezek a betegek is megkapták a magnézium-szulfátot, 14 betegben (93,3%) a roham megszűnt, és csak 1 betegben maradt meg csökkentebb mértékben a fájdalom. Ennek a 15 betegnek is megszűnt valamennyi kísérő tünete. Jelentős eredmény még, hogy 24 órán belül a roham nem ismétlődött meg. A szerre visszavezethető mellékhatások enyhébb arcégésben, kipirulásban és minimális vérnyomáscsökkenésben nyilvánultak meg.

Eredményeik alapján a szerzők úgy látják, hogy a magnézium-szulfát feltehetően a vasoconstrictióra (és az alacsonyabb szérummagnéziumszintre; a szerzők ezt nem mérték) való hatása folytán alkalmas a migrénes rohamok eredményes kezelésére, s ennek eldöntésére nagyobb beteganyagon kettős-vak módszerrel történő vizsgálat elvégzését javasolják.

Iványi János dr.

Onkológia

Orvos és beteg közti ellentmondások a sikeres összejt-transzplantáció megítélésében. Lee, St. J. és mtsai (Department of Adult Oncology, Dana-Farber Cancer Inst., Boston; and AMG Cancer Research Center, Denver, USA): JAMA, 2001, 285, 1034-1038.

Megalapozott tájékoztatás esetében nemcsak az orvos, hanem a beteg is dönthet a haemopoeticus összejt-transzplantáció (SCT) javallatairól és kontraindikációjáról. Mindeddig nem vizsgálták részletesen, hogyan viszonylik az érintett a kérdéshez: valóban vagy csak potenciálisan hosszabbítja meg életét, esetleg meg is gyógyítja, de számolnia kell a beavatkozással összefüggő halálos kimenetellel is. Ez volt a kiindulópontja annak a felmérésnek, amit a beavatkozás előtt végeztek és különböző statisztikai módszerekkel értékelték.

A betegek vizsgálatára a Brigham and Women's kórházban és a Dana-Farber intézetben került sor az alábbi szempontok alapján: 18 évnél idősebb életkor, angol nyelvtudás és három hónapon belül tervezett autológ, vagy allogén őssejt-transzplantáció. A betegeket telefonon keresték meg, majd a kérdőíveket postázták, de egyesekkel nem tudtak kapcsolatba kerülni. A felmérés 1996–1999 között történt, a 2000. május elsejéig beérkezett válaszokat értékelték, de az adatgyűjtés folyamatos. A betegeket három csoportba osztották: 1. első komplett remisszióba levő leukaemia, CML stabil fázisban; 2. (közti) csoportba azok tartoztak, akiknek betegsége második komplett remisszióba jutott leukaemia, akcelerált fázisú CML, kemoterápiára reagáló lymphoma v. myeloma és myelodysplasiás szindróma remisszióban v. terápia nélkül; 3. relapsusban levő vagy refrakter betegségben szenvedők.

A 458 kérdőívből 320-at küldtek vissza, és 313 (68%) volt értékelhető, melyek egyes pontjaira adott válaszait számszerűen és százalékosan táblázatban összesítették. A válaszolók inkább férfibőrűek voltak, egyébként a pozitív és negatív válaszolók között nem volt differencia a betegség stádiumában, a tervezett transzplantációt illetően, a donor kiválasztásában, a graft-versus-host betegség profilaxisában. A beteg választát és az orvos véleményét a transzplantáció sikerességét illetően (teljes gyógyulás) hasonlították össze az egyéves terápiás mortalitással, egy 6 fokozatú skála segítségével (Likert-skála). A betegek és orvosaik válasza gyakorlatilag azonos volt, ha a tényleges mortalitás és a betegségmentes élettartam 30%-nál kisebbnek bizonyult. Azokban az esetekben viszont ahol ez a 30%-ot meghaladta – ide tartozik az intermedier vagy progresszív stádium – az orvos megítélése borúlátóbb volt, mint a betegé, vagyis a beteg ilyenkor is optimistának bizonyult. Hasonló volt a helyzet a betegségmentes túlélést illetően, ha a folyamat progresszív stádiumban volt, míg a beteg véleménye változatlan maradt.

Az SCT prognózisában végeredményben ellentmondás fedezhető fel a beteg és az orvos véleményében, aminek az volt az egyik oka, hogy a páciens akkor is bízott a sikerben, ha tudta, hogy erre kicsi az esélye. Nagyon fontos, hogy a betegnek tudnia kell az orvos döntéséről és a transzplantáció kockázatáról, összehasonlítva ezt az alternatív kezelést (kemoterápia) eredményeivel. Mindez arra

figyelmezteti az orvost, hogy kimerítően ismertesse betegével azokat a paramétereket, melyek vezérelték döntésében és nem szabad úgy nyilatkoznia, hogy hiú reményeket tápláljon.

Bán András dr.

Ortopédia

Egy érdekes viselkedéssel járó sérülés: a Mekka-láb. Roberts, P. J., Katsimihis, M. T. Wade, R. H. (Dept of Orthopaedics, North Staffordshire Royal Infirmary, Hartshill, Stoke-on-Trent ST4 7LN, Anglia); Foot and Ankle Surgery, 2001, 7, 49-50.

A bizonyos pozícióban és rendszeresen imádkozók lábán a bőrön a bokák felett hyperkeratosis alakulhat ki, és ez a bőrelváltozás olykor kellemetlen szövődményekkel járhat. Különösen áll ez a hithű muszlimokra, akik a Korán előírásainak megfelelően naponta ötször imádkoznak Mekka felé fordulva lábhátukra támaszkodva.

Egy ilyen 25 éves siita muszlim férfi esetét közlik az angliai szerzők, aki 2 napos előzménnyel jelentkezett ortopédiai osztályukon. Elmondotta, hogy vallása előírásainak megfelelően évek óta imádkozik napjában ötször Mekka felé fordulva családjával együtt, eddig azonban a végtagi pozícióban történt imádkozáskor lábán nem volt semmiféle kellemetlensége. Most 2 napja van fájdalmas és növekvő erythemája a bal lábán és a boka felett egyidejű lymphangitis jeleivel. Vizsgálatakor a bal boka anterolaterális részén egy 4 cm-es átmérőjű callust találtak a közti terület kifejezett cellulitisével. A fiatalember korábban teljesen egészséges volt, diabetesre utaló panaszai sem voltak.

Egyértelműnek tűnt, hogy a mindig ugyanazon lábháti terület tartós igénybevétele során kialakult callus elgennyedt s ez okozta a beteg panaszait. Intravénás antibiotikus kezelés és ágynyugalom hatására a folyamat megnyugodott, és nem alakult ki sepsis.

Az említett hyperkeratosis és callositas elsősorban olyan egyéneken jön létre, akik a lábfejen végzett tartós igénybevétellel járó munkát végeznek, ilyenek a vízvezeték- és gázszerelők, a festők, a linóleumfektető munkások stb. Ide tartoznak továbbá a vallásuk szertartásait pontosan betartó és naponta ötször

Mekka felé fordulva imádkozó muszlimok is. Ezért az irodalom az így kialakult laesiót „Mekka-láb”-nak nevezi. Jelentősége abban van az évek során kialakult callositasnak, hogy felülfertőződés is történhet (mint a jelen esetben), s a fertőződés ráterjedhet az ízületre is kisebb-nagyobb sebészi beavatkozásokat szükségessé téve.

A megelőzés rendkívül nehéz, mert legtöbbször családokról és nemcsak egyénekről van szó, akiket meggyőzni arról nagyon nehéz, hogy ügyeljenek a hyperkeratosis megjelenésére, s időben keressenek fel orvost.

Iványi János dr.

Plasztikai sebészet

Az arc sebészete: test és lélek. Pelled, I. J. (Department of Plastic Surgery and Burns, Rambam Medical Center, Haifa 31096, Izrael); Lancet Perspectives, 2000, 356, 46.

A jó külső megjelenés fontossága közismert és tudományosan bizonyított. Menkin mondása: „A szépség egy olyan ajánlólevél, amit kérés nélkül kapunk.”

Az arc plasztikai sebészete magában foglalja a malignus vagy benignus lágyrészdaganatok eltávolítása utáni defektusok helyreállítását, veszületett fejlődési rendellenességek (hasadékok, craniofacialis, maxillofacialis defektusok, a külső fül hiánya, alopecia stb.) műtéti kezelését. A rosszindulatú bőrdaganatok igen gyakoriak, különösen a fehérbőrűeknél és már viszonylag fiatal korban megjelennek. A legjobb kezelés ma is a sebészi kimetszés. A megfelelő kimetszés eredményeként a betegség gyógyultnak mondható, igen fontos azonban az esztétikai eredmény is. A modern plasztikai sebészet fegyvertára mindezt biztosítani képes. A legtöbb rosszindulatú bőrdaganatot hordozó beteget a műtét vállalásában döntően befolyásolja, hogy a gyógyulás után milyen lesz az esztétikai eredmény.

Az esztétikai sebészet, aminek fontossága jelentősen nőtt, az arc majdnem minden részének külső megjelenését javítani képes, szinte minden életkorban. Kisgyermekkorban főleg veszületett deformitásokat korrigálnak, később az elálló fülek korrekciójának, majd a növekedés befejeztével az orr korrekciós műtéteinek, anyajegyek eltávolításá-

nak jön el az ideje. Időskorban a szemhéjak és az arc korral járó elváltozásainak korrekcióit végzik.

Az esztétikai beavatkozásokat még mindig olyan műtétnek tartják, amit nem okvetlenül kell elvégezni, és amit csak bizonyos emberek igényelnek. Ez azonban hibás felfogás, mert majdnem minden plasztikai sebészeti beavatkozás tartalmaz esztétikai elemeket. A plasztikai és esztétikai sebészet különválasztásának oka, hogy azokat a beavatkozásokat, amelyeket esztétikai jellegűnek minősítenek, az egészségügyi biztosítás nem finanszírozza. Például egy fejletlen női emlő megnagyobbítása esztétikai műtétnek számít, míg a férfiak gynecomastiájának – ami hasonló testi és pszichológiai problémát jelent – korrekciója nem minősül esztétikai műtétnek, és ezt a biztosító finanszírozza.

Az esztétikai jellegűnek minősített beavatkozások listája országonként széles változatosságot mutat, és direkt kapcsolatban áll az adott ország gazdasági helyzetével, az ilyen műtétek közkórházakban való elvégzésének lehetőségével és a műteti díjjal. Ha az esztétikai műtéteket a biztosító finanszírozná, vagy azok minimális áron elérhető lennének, valószínűleg a leggyakoribb sebészeti beavatkozások lennének. A legtöbb esztétikai műtéthez nincs szükség különleges felszerelésre, helyi érzéstelenítésben, kórházi bennfekvés nélkül elvégezhető.

A drága felszerelések és eljárások, például különböző típusú lézerek, endoszkópok stb. bevezetése nem bizonyult alapvető fontosságúnak; ezek használata gyakran inkább szolgál piaci célokat, mint szorosan vett orvosi szükségletet. A korszerű információs rendszerek révén nő az érdeklődés a plasztikai sebészet iránt, és ez várhatóan tovább fog fokozódni.

Donáth Antal dr.

Mosoly hadművelet: plasztikai sebészet kis anyagi erőforrásokból. Bermudez, L. E. (Division of Craniofacial Surgery and Microsurgery, Plastic Surgery Department, Military Hospital, Bogota, Kolumbia): Lancet Perspectives, 2000, 356, 45.

Az elmúlt 8 évben az „Operation Smile International” [Ref.: szegény sorú gyermekek és fiatal felnőttek orvosi ellátására, elsősorban helyreállító sebészeti területen működő, önkéntes, nonprofit magánszervezet az Egyesült Államokban és a fejlődő országokban.] szervezésében mint plasztikai sebész gyűjtött tapaszt-

alatokat a szerző szerte a világban. Példákat sorol fel.

Kína: Egy nagyváros plasztikai sebészeti osztályának másodéves rezidense tökéletes jártasságot bizonyított a mikrosebészetben, ugyanakkor semmilyen képzést nem kapott maxillofacialis sebészetből, orrplasztikából, vagy esztétikai sebészetből.

Kenya: Itt találkozott a legsokoldalúbb sebészekkel a világban. Képesek voltak ugyanazon a napon elvégezni egy laparotomiát, egy combcsonttörés műtét ellátását, majd egy ajakhasadék zárását. Viszont nem volt műszerük egy közös félvastag bőrtranszplantátum metszéséhez. A súlyos égés utáni hegek ezreinek ellátására szervezési okokból nincs lehetőség.

Kolumbia: A többi latin-amerikai országhoz hasonlóan Kolumbia nagyobb városaiban minden plasztikai sebész tud lézeres arcráctalanítást, vagy ultrahangos zsírszívást végezni magánrendelőjében a gazdag pácienseknek. Ugyanakkor a szegények plasztikai sebészeti ellátására drámaian kicsiny anyagi források állnak rendelkezésre, egészségbiztosításuk erre nem terjed ki. Több fiatal felnőtt látott nyitott ajakhasadékkal, aminek nem az az oka, hogy nincs szakember, aki a kellő időben elvégezte volna a szükséges műtétet, vagy hogy nincs hozzá megfelelő műtőfelszerelés, és még csak nem is a műtét költségeinek fedezete. A kolumbiai társadalombiztosítási rendszer anyagi forrásainak túlnyomó részét a sérülések, valamint a légző- és emésztőrendszer fertőzéseinek kezelésére fordítja.

A helyreállító sebészeti, mikrosebészeti beavatkozások és a fejlődési rendellenességek kezelésének hiánya a kolumbiai biztosítási rendszer és az egészségügyi ellátó rendszer struktúrájából fakad. Például egy biztosítótársaság egy egyszerű bőrátültetésért (1 óra) 50 dollárt fizet a sebésznek, egy mikrosebészeti szabadleány-átültetés (6 óra) díja csak 100 dollár. Ugyanakkor viszont egy kétórás zsírszívásért a sebész 800 dollárt kap egyenesen a páciensről.

A nagyvárosokban vannak képzett plasztikai sebészek, akik craniofacialis sebészetre, kézsebészetre, vagy mikrosebészetre specializálódtak. Létszámuk azonban nem elegendő a szükségletek kielégítésére. Például a 8 milliós Bogotában 6 olyan plasztikai sebész van, aki ért a mikrosebészethez. A sebészek orvosi tanulmányaikat és a szakorvosképzés költségeit is saját zsebükből finanszírozzák. Így azután gyakran nem óhajtanak több pénzt és időt ál-

dozni arra, hogy ezt a nem jövedelmező szakutadást megszerezzék. Kolumbia nagy kórházai a legkorszerűbb technológiát képviselő eszközökkel is el vannak látva. Ugyanakkor például kénytelenek az égési hegek kezelésére szolgáló szövetexpanderket ismételtelen felhasználni. A szerző az USA-beli továbbképzési során összegyűjtött 6 db egyszerűhasználatos mikrosebészeti érleszorítót, melyeket hazájában, Kolumbiában 106 alkalommal használt fel (!).

Kolumbiának minden anyagi forrás rendelkezésére áll, amire szüksége van, a fő baj azonban ezen források elosztásában rejlik. Előfordul, hogy egy vezető kórházban összehoznak egy kiváló csapatot, intenzív háttérrel, drága titániumlemezekkel és csavarokkal egy nagy craniofacialis beavatkozás számára, de el kell hagyni a műtétet, mert a kórháznak nincs pénze szikére vagy varróanyagra. Egy plasztikai sebésznek Kolumbiában el kell döntenie, hogy hihetetlen akadályokkal szembeszállva helyreállító sebészettel foglalkozik, vagy kényszerűségből inkább kozmetikai sebészetre szánja az idejét.

Donáth Antal dr.

Prevenció kérdései

A lipidcsökkentő kezelés hatása az akut coronaria szindróma utáni korai halálozásra: egy megfigyeléses tanulmány. Aronow, D., Topol, E. J., Roe, M. T. és mtsai (Department of Cardiology, Cleveland Clinic Foundation Desk F25 9500 Euclid Ave. Cleveland, OH, 44195, USA): Lancet, 2001, 357, 1063-1068.

A lipidcsökkentő kezelés eredményeként hosszú távon csökken a mortalitás stabil angina pectorisban vagy a cardiovascularis betegségek szempontjából fokozott kockázatú betegek körében. A lipidcsökkentő kezelés mellett akut ischaemiás szindrómát követően a rövid távú halálozásra utaló adatok nem állnak rendelkezésünkre.

A szerzők jelen közleményükben a lipidcsökkentő kezelés korai eredményeinek vizsgálata céljából két randomizált tanulmány adatait használták fel megfigyeléses vizsgálatukban. 20 809 beteg (átlagos életkoruk 64 év, 20–96 év között; 68% uk férfi) a GUSTO IIB – és PURSUIT – vizsgálatokból származott, és összesen, 3653 (18%) beteg kapott

lipidcsökkentő kezelést a kórházi elbocsátáskor. A klinikai jellemzőket tekintve nem volt különbség a két csoport között. A lipidcsökkentőt szedők csoportjában a nők fiatalabbak, kövérebbek, hypertóniások, hyperlipidaemiások, diabetes mellitusban, perifériás érbetegségben, előzetes myocardiuminfarctusban szenvedők, vagy előzetesen percutan vagy sebészi coronaria-revascularisatiós beavatkozáson átesettek nagyobb arányban voltak. A lipidcsökkentő kezelésben részesülők csoportjában gyakrabban történt aspirin-, ACE-gátló β -receptor-blokkoló kezelés is az elbocsátáskor.

A GUSTO IIB- és PURSUIT-vizsgálatok segítségével összehasonlították akut coronaria szindróma eseteiben a halálozást azok között, akik lipidcsökkentő kezelésben részesültek ($n = 3653$), azokkal, akik körében ilyen kezelés nem történt ($n = 17156$). Egy kezelési tendenciaanalízist („propensity analysis”) használtak a feltételezett kiválasztási torzítás korigálására, és azon prediktorok meghatározására, amelyek szerepet játszottak a lipidcsökkentő kezelés indikálásában.

A hat hónapos követés során 668 haláleset fordult elő. A Kaplan-Meier-féle túlélési görbe szignifikáns és jó korai túlélést mutatott a lipidcsökkentőket szedő betegek körében. A 30 napos halálozást tekintve a korán elkezdett lipidcsökkentő kezelés a halálestek számának csökkenését eredményezte (17 [0,5%] versus 179 [1,0%], kockázati arány: 0,44 [95% CI 0,27–0,73], $p = 0,001$) és hat hónap múlva az összhálozást továbbra is kedvezően alakult (63 [1,7%] versus 605 [3,5%], kockázati arány = 0,48 [0,37–0,63], $p < 0,0001$).

A végső, többtényezős regressziós modell alapján a lipidcsökkentőket szedő betegek körében a következő szignifikáns pozitív prediktorokat találták, amelyek a lipidcsökkentő kezelés indikálásához vezettek (= propensity analysis): ismert hyperlipidaemia, a felvételtől már folyó lipidcsökkentő kezelés, aspirin, béta-receptor-blokkoló adása vagy ACE-gátló kezelés az elbocsátáskor, előzetes CABG, fiatalabb életkor, női nem, hypertonia hiánya, STEleváció nélküli myocardiuminfarctus. A lipidcsökkentő kezelés bevezetésére irányuló tendencia és hajlandóság geográfiai különbségeket is mutatott. Észak-Amerikával összehasonlítva Közép-Amerikában, Európában kisebb arányban kaptak a betegek lipidcsökkentő gyógyszert, Ausztráliában és Új-Zélandon viszont gyakrabban.

Hat hónap után 1242 beteg halt meg, vagy szenvedett el nem halálos myocardiuminfarctust: 1057 (6,2%) a lipidcsökkentő kezelés nélküli csoportban, és 185 beteg (5,1%) a gyógyszeresen kezelt között. Statisztikailag is alacsonyabb coronariaesemény volt a kezelték körében: relatív kockázat: 0,80 (95% CI [0,65–0,98], $p = 0,035$). A szerzők nem találtak összefüggést a lipidcsökkentő kezelés és a myocardiuminfarctus rizikója között (relatív kockázat: 0,93, 95% CI [0,72–1,2], $p = 0,59$).

Bár a tanulmány nem volt randomizált, csak hipotézist tesztelő vizsgálat, a mortalitásban bekövetkező 1,8%-os abszolút rizikócsökkenés a lipidcsökkentő kezelés révén azt jelenti, hogy 56 betegre kell kezelni 6 hónapon át egy emberélet megmentéséhez. A 33%-os relatív kockázatsökkenés megfelelt az előzetes, randomizált, kontrollós tanulmányok eredményeinek is. Az, hogy a lipidcsökkentő kezelés nem csökkentette a myocardiuminfarctus előfordulását, magyarázható azzal, hogy ezek a betegek szorosabb orvosi ellenőrzés alatt álltak, és panaszukra jobban odafigyeltek, így a myocardiumtörténések is gyakrabban és korábban felismerhetők voltak.

A statinok alkalmazásának kedvező hatásait akut coronaria szindrómában a kórházi felvétel előtt már a Swedish Register of Cardiac Intensive Care vizsgálat igazolta, amely szerint 25%-os relatív kockázatsökkenés következett be az egyéves halálozásban. Egy másik tanulmányban atorvastatinnal végzett 16 hetes lipidcsökkentés során (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering = MIRACL) statisztikailag szignifikáns csökkenést észleltek a vizsgálati végpontokban (halálozás, nem halálos myocardiuminfarctus, sikeres resuscitatio, rosszabbodó angina miatt kórházi felvételek). Számos randomizált kontrollós vizsgálat jelenleg is folyik akut coronaria szindrómában történő lipidcsökkentő kezelés értékelésére. Az Aggrastat to Zocor („A to Z”) tanulmány a simvastatin hatását vizsgálja ST-eleváció nélküli akut ischaemiás szindróma eseteiben, a Prevention of Re-Infarction by early treatment of CERivaStatin Study (PRINCESS), és a Pravastatin Acute Coronary Treatment (PACT) vizsgálatok pedig a statinok hatását és eredményességét vizsgálják ST-elevációval járó myocardiuminfarctus eseteiben.

A statinok koszorúér-eseményt csökkentő kedvező hatásának mechanizmusa pontosan nem ismert, de számos lehetőség merül fel: az en-

dothelre és thrombocytákra gyakorolt kedvező hatás, gyulladáscsökkentő hatás stb. Így a Reduction of Cholesterol in Ischaemia and Function of the Endothelium (RECIFE) vizsgálatban a statinkezelés során hat hét múlva kifejezett endothelfunkció-javulást észleltek. *In vitro* a statinok az endothelium NO-szintetáz aktivitását már 48 óra múlva fokozni képesek. *Ex vivo* humán vizsgálatok kimutatták, hogy a statinok gátolják a thrombocyták aktiválódását a kezelés negyedik hetében, és átlagosan 2,5 hónapos kezelés után csökkentik a vérlemezke-thrombus képződését. Végül *in vivo* vizsgálat során azt is igazolták, hogy a statinok gátolják a T-sejtek gamma-interferon által indukált aktivációját, de csökkentik a monocytá-adhéziót és a C-reaktív-protein szintjét is.

Orosz István dr.

A praeclampsia elsődleges, másodlagos és harmadlagos megelőzése.

Dekker, G., Sibai, B. (University of Adelaide, Lyell McEwin Hospital, North Western Adelaide Health Service, Elizabeth Vale, 5112 SA, Australia; Department of Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati, Ohio, USA); Lancet, 2001, 357, 209-215.

A praeclampsia az egyik legjelentősebb szülészeti probléma a kevésbé fejlett országokban. A betegség oka a mai napig ismeretlen, ezért a hatékony elsődleges megelőzésre nincs lehetőség. A fejlett országokban a proteinúriával nem járó terhességi hypertensio a terhesség későbbi időszakában jelentkezik, és nem jár a perinatalis mortalitás, morbiditás emelkedésével, a születési súly csökkenésével. Praeclampsiaiban, mikor a terhességi hypertensióhoz proteinuria kapcsolódik, a perinatalis morbiditás és mortalitás jelentősen emelkedik.

A praeclampsia elsődleges megelőzése a kórkép kialakulásának megakadályozását célozza, mely csak abban az esetben érhető el, ha ismert a kiváltó ok. A cytotrophoblastsejtek spirális arteriolákba történő inváziójának defektusa, az erre kialakuló gyulladásválasz reakció és endothelsejt-dysfunctio a betegség patogenezisének elemei.

A kórkép számos rizikófaktort azonosítottak. Pl. apai tényezők, életkor. Epidemiológiai tanulmányok igazolják, hogy partnerváltás, donor inszemináció és oocytadonáció következtében a betegség gyakorisága emelkedett. Idősebb férfiaknál

fogant terhességek esetén a praeclampsia ritkábban fordult elő.

Egy nagyobb prospektív tanulmány kimutatta, hogy minél hosszabb ideje él együtt egy pár, annál kisebb a kórkép előfordulási gyakorisága.

Obesitas és inzulinrezisztencia. Az elhízás közismert hajlamosító tényező a terhesség alatt kialakuló hypertensiv rendellenességekre. Conde-Agudelo és Belizan tanulmányában sovánny nők esetében a kórkép előfordulási gyakorisága 2,6%, túlsúlyos nők esetében 10,1% volt. Az obesitas szoros kapcsolatban áll az inzulinrezisztenciával. A mechanizmus, mely által az obesitas, inzulinrezisztencia kapcsolódik a praeclampsiahoz, pontosan nem ismert. Az elhízás megelőzése vagy hatékony kezelése a betegség előfordulási gyakoriságának csökkentését eredményezheti.

A praeclampsia másodlagos megelőzése. A kórkép progressziójának elkerülését jelenti, mielőtt azok klinikai tünetekben nyilvánulnának meg.

A korai felismerés diagnosztikus módszerei. Általában laboratóriumi vizsgálatokat használnak a betegség korai diagnosztikájára és a progresszió monitorizálására céljából. A kreatinin-clearance speciális csökkenése a vetetbulusok károsodását jelzi. Ezt tartják a súlyos praeclampsia legérzékenyebb indikátorának. A proteinuria mértékének meghatározására legmegbízhatóbb módszer a 24 órás gyűjtött vizeletből biokémiai módszerekkel történő kvantitatív fehérjemeghatározás. A thrombocyták élettartama sokkal rövidebb a terhesség által kiváltott hypertensiv rendellenességekben, ezért hatékony módszer lehet az alacsony rizikójú csoportban a betegség korai felismerésében. Chien és mtsai 27 tanulmányt átvizsgálva megállapították, hogy az arteria uterina Doppler-UH-vizsgálata korlátozott értékű a praeclampsia előrejelzésében. Kóros flowmetria eredmény mellett jelentősen gyakrabban fordul elő a kétség.

Az elmúlt évtizedekben több tanulmány feltételezte, hogy a praeclampsia a prosztaciklin/tromboxán-A₂ arány megváltozása következtében alakul ki. Több kísérlet történt a megváltozott arány korrekciójára. A Cochran Collaboration eredményei szerint aszpirin alkalmazásának következtében 15%-kal csökkent a betegség előfordulási gyakorisága, 7%-kal a koraszülés kockázata és 14%-kal a magzati és újszülöttkori elhalás a magas rizikójú csoportba tartozó terhesek körében. A Cochran-tanulmány igazolja az aszpirin alkalmazásának egyértelműen pozitív hatását, de használ-

latával kapcsolatosan még több kérdés tisztázatlan. A telítetlen zsírsavak praeclampsia-ban betöltött preventív hatását számos tanulmány igazolta. Olsen és mtsai egy nagy európai tanulmányban azt találták, hogy a halolaj a praeclampsia-hoz kapcsolódó koraszülés kockázatát 33%-ról 21%-ra csökkentette, viszont más perinatológiai mutatóra nem volt hatással.

A praeclampsia harmadlagos megelőzése. A betegség progressziója következtében kialakuló szövődmények megelőzését jelenti, melynek legfontosabb része az antenatalis gondozás. A kórkép kezelésében általánosan elfogadott szemlélet, hogy a mérsékelt fokú anyai hypertensio jótékony hatású a magzat számára, a súlyos hypertensiót azonban kezelni kell. Von Dadelsen és mtsai az antihypertensiv szerek hatásait vizsgálták alacsony és közepes fokú terhességi hypertensióval szövődött terhességek esetén. Megállapították, hogy az antihypertensiv szerekkel kezelt csoportban nagyobb arányban születtek kis súlyú újszülöttek, és kedvezőtlenebbek voltak a perinatalis eredmények.

A kórkép végső kezelése, a kiváltó ok megszüntetése, vagyis a terhesség befejezése. A terminálás idejét az anya és a magzat állapota határozza meg. Az anyai szövődmények jelentős része szülés után jelentkezik, ezért igen fontos a gyermekágyi periódusban az anya intenzív megfigyelése és szükség esetén kezelése. A praeclampsia-val szövődött terhességet az erre személyi és tárgyi feltételek alapján jogosult perinatológiai centrumokban kell ellátni.

Sándor Zsolt dr.

Pszichiátria

Electroconvulsiv terápiát követő fenntartó gyógyszeres kezelés szerepe a major depresszió relapszusának megelőzésében. Sackeim, H. A. és mtsai (Department of Biological Psychiatry, New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside dr, New York, NY 10032, USA): JAMA, 2001, 285, 1299-1307.

Bár az electroconvulsiv terápia (ECT) sikeresen alkalmazható a gyógyszeres kezelésre nem reagáló major depresszió zavar orvoslásában, a kezelést követő 6-12 hónapos időszakban a páciensek több mint felében a tünetek kiújulnak. Ezért kiemelkedően fontos annak fel-

derítése, hogy az ECT-t követő fenntartó gyógyszeres kezelés alkalmazásával a relapszus kivédhető-e. Sackeim és mtsai 316 major depresszióban szenvedő személyt vontak be randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatukba. A Hamilton Depresszió Becslő Skála pontszáma minden esetben 21 felett volt. A betegek a vizsgálat első fázisában a standardoknak megfelelő, általános anaesthesiában, izomrelaxáns adása mellett elvégzett ECT-ban részesültek. Az ECT-fázist akkor nyilvánították befejezettnek, ha 5 kezelés lezajlott, illetve ha már hamarabb jelentkezett terápiás válasz, amelyet a tünetek minimum 60%-os csökkenéseként definiáltak. A 316 betegből 290 fejezte be az ECT-kezelést, ebből 159 páciens került remisszióba. Huszonhat esetben az ECT-kezelést nem fejezték be komplikációk (n = 7), a kezelés visszautasítása (n = 12) vagy nem engedélyezett gyógyszerek szedése miatt (n = 7). A terápiás választ mutató 159 betegből 84 került a vizsgálat második fázisába, amely fenntartó gyógyszeres kezelést foglalt magában. Huszonkilenc beteg placebót kapott, 27 nortriptylin, 28 pedig kombinált nortriptylin-lítium kezelésben részesült. A nortriptylin esetében a plazmakoncentrációt 75-125 ng/ml között tartották, míg a lítium esetében ez 0,5-0,9 mEq/l volt. A 24 hétig tartó vizsgálat során a plazmakoncentrációkat tíz alkalommal ellenőrizték, míg a tünetek felbecslése kezdetekben hetente, majd két-, ill. négyhetente történt. A relapszus kriteriuma egy hétig legalább 16-os Hamilton-pontszám, ill. 10 pontos pontszám-növekedés volt az ECT-t követő remissziós értékhez viszonyítva.

Az eredmények tanulsága szerint a remisszió fennmaradásának kumulatív valószínűsége („survival” analízis és Kaplan-Meier-módszer) a placebo-csoportban az első 4 hét alatt 1,0-ról 0,6 alá zuhant, amelyet további lépcsőzetes csökkenés követett, a 16. héten 0,2 körüli stabilizációval. A relapszusarány a placebo-csoportban 84% volt (21 páciens). Érdekes módon mind a nortriptylin- mind a nortriptylin-lítium csoportban az első 4 hét után 0,8 körüli értéket kaptak, ám a nortriptylin-csoport értéke további csökkenést mutatva a vizsgálat végén 0,4-en zárult. A csak nortriptylint szedő betegek 60%-a (15 személy) esett vissza. Ezzel ellentétben a nortriptylin-lítium csoportban végig 0,6 feletti kumulatív valószínűség mutatkozott, a páciensek 39%-a (9 személy) észlelte a tünetek fellángolását, amely 8 esetben az ECT utáni első 5 hét alatt következett be. Az ECT-t megelőző terápiarezisztencia, a súlyosabb tünetek és a női nem kedvezőtlen faktorként

volt jelen a visszaesés tekintetében. A szerzők eredményeikből arra következtettek, hogy a kombinált nortriptylin-lítium kezelés a leghatékonyabb az ECT-kezelést követő relapszus kivédésében, bár a kórkép kiújulásának valószínűsége ebben az esetben is igen magas volt. További vizsgálatot igényel annak eldöntése, hogy az újabb antidepresszívumokkal (pl. szelektív szerotonin-reuptake gátlók, szerotonin-noradrenalin-reuptake gátlók stb.), ill. más fázisprofilaktikumokkal (például carbamazepin, valproát) hasonló effektus elérhető-e.

[Ref.: A tanulmány megerősítette a klinikai gyakorlatban jól ismert tény, hogy a lítium nem csupán bipoláris zavarban képes kivédeni a depressziós és mániás epizódok váltakozását, hanem visszatérő unipoláris depresszív zavar esetén is hatékony a depressziós epizód kiújulásának megelőzésében, különösen antidepresszív szerral kombinálva. Sackeim és mtsai tanulmányával kapcsolatban mindazonáltal számos kritika merül fel. A korszerű pszichiátriai kezelési elvektől eltérő volt az ECT indikációjának felállítása, hiszen gyógyszeres kezelésre nem rezisztens páciensek is beválasztásra kerültek. A terápiarezisztenciát legalább egy antidepresszívum sikertelen használatával határozták meg, nem emelve ki az ECT előtt elvégzendő második, más hatóanyagcsoportba tartozó szer adekvát kipróbálását, illetve az augmenzációs stratégiák (például lítium, pajzsmirigyhormon, pindolol) jelentőségét. Megdöbbentő volt, hogy a 92 pszichotikus mélységű depresszióban szenvedő beteg közül csupán 4(!) kapott megfelelő antidepresszívum-antipszichotikum kombinációs kezelést az ECT-t megelőzően.

Kérdéses volt a szerzők gyógyszerelési stratégiája is. A nortriptylin, egy triciklusos antidepresszívum, hazánkban nincs forgalomban, hiszen lényegében az amitriptylin (Teperin) metabolitjáról van szó. Azonkívül, hogy ez az egyetlen antidepresszív szer, amely ellenőrizhető terápiás ablakkal rendelkezik, semmi nem indokolta használatát. Tekintettel az érintett populáció betegségének súlyosságára, célszerűbb lett volna a metaanalízisek szerint leghatásosabb amitriptylin vagy clomipramin használatát, akár már az ECT-kezelés alatt is.

A szerzők nem vizsgálták komorbid személyiségzavarok esetleges jelenlétét sem, melynek esetében bármely heroikus biológiai kezelés helyett a pszichoterápiás gondozás minden bizonnyal sokkal hasznosabb lett volna. A rendszeres vérszintellenőrzésen túlmenően a szerzők nem emelik ki a lítiummonitorozás alapvető elemeit (például vese- és pajzsmirigyfunkció, EKG). Végül az ismertetett vizsgálatban igen magas volt a lemorzsolódók aránya, ami nagyban megnehezíti az eredmények gyakorlati szempontból történő értékelését.]

Kéri Szabolcs dr.

Kognitív-viselkedésterápia krónikus fáradtság szindróma kezelésére: multicentrikus, kontrollált, randomizált kipróbálás. Prins, J. B. és mtsai (Dept. of Medical Psychology, University Medical Centre Nijmegen, P.O. Box 9101, NL-6500 HB Nijmegen, Hollandia): Lancet, 2001, 357, 841–847.

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

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

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

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

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

Buda Béla dr.

Sebészet

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

Májtályogok keletkezhetnek bakteriális, parazitás vagy gombás infekció révén.

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

1. Közvetlen májszövetre terjedés révén, ha az elsődleges góc az epeutakban, vagy az epehólyagban van, netán a környező szövetekben található (például duodenumperforatio).

2. A portális véna közvetít a bélcsatorna gyulladásaiban (például appendicitis, diverticulitis).

3. Az arteria hepatica útján fertőz az endocarditis és a dentalis góc.

4. Kialakulhat trauma okozta májrúptura után.

5. Iatrogén infekciót követően (például májbiopsia után).

6. Májcysta másodlagos infekciója révén. A tályogok 15%-a rejtve marad, mert az alkalmazott gyógyszeres kezelés hatására felfedezése előtt gyógyul.

Hasi kiindulás esetén a Gram-negatív aerob és anaerob kórokozók közül az E. coli és a Klebsiella a legveszélyesebb, míg az a. hepatica útján

terjedők esetében a Streptococcus-infekció a legvalószínűbb. Fungalis sepsis részjelenségeként alakul ki elsősorban immunhiányos állapotokban (AIDS), kemoterápiát követően, avagy transzplantáció után.

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

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

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

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

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

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

Erchinococcus-hepatis: A kutya vékonybélben élősködő Cestoidea faj. A peték a kutya székletével távoznak és a köztigazdák (háziállat, ember) ennek révén betegszenek meg. A bélben a petéből kibúvó lárvája a bélfalon áthatolva

a v. portae vérével jut a májba, ahol hólyagszerű képletet képez. A komplikációt a cista rupturája jelenti, mely a peritoneumra ürülve urticariát, anaphylaxiás shockot okozhat. Nagyságánál fogva a májban epeúti kompressziót, icterust, cholangitist idézhet elő.

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

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

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

Sugár István dr.

Radiológia

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

A betegséget Guillaume Dupuytren francia anatómusról nevezték el (1834), de első leírói Felix Platter (1614) és Sir Astley Cooper (1824) voltak. A Dupuytren-contractura a kötőszövet proliferatív megbetegedése, mely a kéz palmaris fasciáját érinti. Korai stádiumban subcutan csomó jelenik meg, mely a felette lévő bőrhöz fixálódik. Később kemény kötegek jönnek létre, így alakul ki a Dupuytren-contractura jellegzetes klinikai képe. Ha a folyamat tovább progrediál, a kötegek eléri a kéztőcsontok periosteumát, ebben a stádiumban alakulnak ki a tenyéren,

a medialis phalangealis és proximalis interphalangealis ízületek contracturái. Így jön létre a tenyér jellegzetes flexiós deformitása, és az ujjak extenziós működészavara. A Dupuytren-contractura prevalenciája Közép-Európában 1–3% között van, legmagasabb Írországból, Skóciából és Franciaországból. A betegség általában a 40-es életévekben kezdődik, csúcsát az 5. és 6. évtizedben éri el, a férfi-nő arány 3:1. A Dupuytren-contractura etiológiájában az alkohol- vagy nikotinabúzást, a diabetes mellitust és az epilepsziát gyanították, de a pontos etiológia és patogenezis még ma sem ismert.

Az ionizáló sugárzás hatása a korai stádiumokra korlátozódik, a folyamat fejlődésének azon a fókán, melyben a proliferáló fibroblastok alkotják a sugárérzékeny célterületeket. Kezelés nélkül, öt éven belül a folyamat 50%-os progressziót mutat. Ebből következik, hogy minden új kezelési eljárás legalább 5 éves követési időt („follow up, FU”) igényel. Néhány, nem ellenőrzött klinikai tanulmány – főleg Európából – beszámol a Dupuytren-contractura sugárkezeléséről, de „standard” kezelésként még nem fogadták el. Számos dozírozási eljárást is leírtak, de prospektív klinikai tanulmány még soha nem jelent meg.

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

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

A betegeket két csoportra osztották: az „A” csoport (63 beteg/95 kéz), összesen 10X3 = 30 Gy besugárzást kapott 2 sorozatra osztva, egy sorozatban 5X3 Gy dózissal, a két sorozat között 8 hét szünettel, tehát összesen 10 hetes kezelési idővel. A „B” csoport betegei (66 beteg/103 kéz), 7X3 Gy besugárzást kapott másodnaponta 1 sorozatban, az össz dózis tehát 2 hét alatt 21 Gy volt.

Akut reakcióként 4 héttel a kezelés befejezése után a betegek 38%-ánál észlelték bőrpírt, szárazságot, 6%-ban kifejezett erythema, nedves hámlás (3 esetben), a tenyér duzzanata (3 esetben) alakult ki. Érdekes módon az erősebb sugárreakciót – feltehetően dózis- és időfaktorok miatt – a „B” csoport betegeinél észlel-

ték (52%), az „A” csoportban ez 36%-ban fordult elő. Az adatok statisztikailag nem szignifikánsak.

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

Jóllehet az egy éves eredmények mindkét dózizációs eljárással azonosak voltak, a szerzők szerint a végleges kiértékeléshez öt éves követésre van szükség.

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

Gyenes György dr.

HÍREK

Az **Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete** és a **Sümegei Kórház** rendezti meg

2001. augusztus 31. és szeptember 2. között **Sümege**n a **II. Sümegei Orvosi Napokat** családorvosok, kórházi és klinikai szakorvosok számára.
Program

2001. augusztus 31. péntek

10.00- Regisztráció

11.00-11.10 Megnyitó

11.00-13.00 **I. Szekció**

Elnök: *Fehér János, Somogyi Anikó*

A bor és a szív (20 perc)

Szollár Lajos, Budapest

Az akut coronaria szindrómák kezelése – 2001. (20 perc)

Simon Kornél, Siófok

A szív endokrinológiája és antiendokrinológiája (15 perc)

Csillag József, Veszprém

A diabetes mellitus és a kardiovaszkuláris betegségek kapcsolata (15 perc)

Somogyi Anikó, Budapest

Új lehetőségek a 2-es típusú diabetes kezelésében (15 perc)

Vándorfi Győző, Sümege

Poszterkiállítás

(Vita: 2001. szeptember 2-án)

Országos modell a háziorvosok képzésében és továbbképzésében

Schmidt Péter, Korompáki Mária, Győr, Fehér János, Budapest

A vizeletinkontinens idősök rehabilitációjáról

Vértes László, Budapest

13.00-15.00 Ebédszünet

15.00-16.45 **II. Szekció**

Elnök: *Somogyi János, Borbély Katalin*
Funkcionális képzés klinikai aspektusai (15 perc)

Borbély Katalin, Budapest

Mitochondriumok szerepe emberi betegségekben (15 perc)

Somogyi János, Budapest

A koenzim Q10 szerepe az oxidatív stressz okozta károsodások megelőzésében (15 perc)

Fehér János, Budapest

Az elhízás kezelésének négy pillérje (15 perc)

Halmy László, Budapest

Élelmiszer eredetű antioxidánsok hatása primer és szekunder megelőzésben (15 perc)

Lugasi Andrea, Budapest

A táplálékban lévő oxidáns és antioxidáns anyagok szerepe a carcinogenesisben (10 perc)

Vízer Gábor, Nagykanizsa

16.45-17.00 Kávészünet

17.00-18.45 **III. Szekció**

Elnök: *Jakab Ferenc, Halmy László*

A májelégtelenség okai és kezelése (15 perc)

Pár Alajos, Pécs

Alkoholfogyasztás és krónikus vírus hepatitis (15 perc)

Lengyel Gabriella, Budapest

Az elsődleges és az áttéti májdaganatok sebészi kezelésének eredményei (15 perc)

Jakab Ferenc, Budapest

A hüvely ökológiai rendszere (15 perc)

Gardó Sándor, Győr

Új lehetőség a rhinitis allergica terápiajában (Nasonex) (15 perc)

Dr. Helmle László, Budapest

19.00 Orgonahangverseny

20.00 Vacsora

2001. szeptember 1. szombat

09.00-10.45 **IV. Szekció**

Elnök: *Pár Alajos, Gardó Sándor*

A háziorvos mai lehetőségei a vénás thromboembóliák megelőzésében és kezelésében (15 perc)

István Lajos, Szombathely

Funkcionális panaszok a belgyógyászati gyakorlatban (15 perc)

Rednik András, Veszprém

Gyógyszer mellékhatások és interakciók a gyakorlatban (15 perc)

Nagy Lajos, Pécs

A fájdalomcsillapítás jelene (15 perc)

Nagy Mária, Debrecen

Korszerű nitrát terápia (15 perc)

Proteomics a klinikai gyakorlatban (10 perc)

Góth László, Debrecen

10.45-11.00 Kávészünet

11.00-13.00 **V. Szekció**

Elnök: *Szalai Mária,*

Rihmer Zoltán

Előrehaladás a depresszió gyógyszeres kezelésében (20 perc)

Borvendég János, Budapest

Depresszió, pánikbetegség és kardiovaszkuláris kórképek (15 perc)

Harmati Lídia, Budapest

Pszichiátriai rehabilitáció: gyógyítás és művészet (15 perc)

Pető Zoltán, Szeged

Kreativitás és pszichiátria (15 perc)

Rihmer Zoltán, Budapest

Az akut aortadisszekció neurológiai és pszichiátriai szövődményei (10 perc)

Mészáros István, Sümege

13.00-15.00 Ebédszünet

15.00-16.45 **VI. Szekció**

Elnök: *Borvendég János,*

Czirják Sándor

A szenvedélybetegségekre vonatkozó jogi szabályozás ismertetése és értelmezése (15 perc)

Huszár Ilona, Budapest

Az egészségügyi jog jelene és jövője Európában és Magyarországon (15 perc)

Kolozs Éva, Budapest

Kényszerintézkedés és emberi méltóság (15 perc)

Szabó Péter, Szombathely

A minimálisan (optimálisan) invazív technikák jelentősége az idegsebészetben (15 perc)

Czirják Sándor, Sümeg

16.45-17.00 Kávészünet

17.00-18.45 **VII. Szekció**

Elnök: Ostorharics György, Szilárd János

A sürgősségi betegellátás korszerű szemlélete (15 perc)

Göbl Gábor, Budapest

Időskori pszichiátriai kórképek: demenciák, delírium diagnosztikai, differenciáldiagnosztikai és terápiás lehetőségei (15 perc)

Ostorharics György, Horváth György, Győr

Zeneterápia a geriátriában (15 perc)

Vértes László, Budapest

Vezető halálokok 1850-től napjainkig, egyházi anyakönyvek alapján – Statisztikai adatok (20 perc)

Szabó Tibor, Tapolca

19.00 Kamarazene

20.00 Vacsora

2001. szeptember 2. vasárnap

09.00-10.45 **VIII. Szekció**

Elnök: Moussong Kovács Erzsébet,

Stark András

Mi van a rovásunkon? (15 perc)

Lányi Ildikó, Tamási

Pszichoszomatika – a korszerű általános orvosi szemléletben (15 perc)

Szilárd János, Szeged

A pszichotikus élmény-megjelenítés Sydney Lumet-Peter Shaffer Equus című filmjében (20 perc)

Stark András, Pécs

Az informatika szerepe a pszichiátriában (15 perc)

Kosza Ida, Pomáz-Kiskovácsi

10.45-11.00 Kávészünet

11.00-12.00 **IX. Szekció**

Elnök: Huszár Ilona, István Lajos

A pszichogénia értékelése időskorúak betegségében (15 perc)

Moussong Kovács Erzsébet, Budapest

Öngyilkosság – megelőzés az alapellátásban (15 perc)

Temesvári Beáta, Szeged

A vérszerződés mondakörének szerepe a magyarság nemzetné válásában (15 perc)

István Lajos, Szombathely

12.00-13.00 Posztvertiva

Elnök: Lengyel Gabriella,

Mészáros István

13.00 Zárszó

Fehér János, Szalai Mária

Jelentkezés és regisztráció:

Tudományos program:

Prof. Dr. Fehér János

Semmelweis Egyetem Budapest,

ÁOK II. Belgyógyászati Klinika,

1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Tel/Fax: 317-4548

Helyi szervezőbizottság:

Dr. Szalai Mária,

Városi Kórház 8331 Sümeg, Pf. 85.

Tel: (87) 352-444

Kongresszusi titkárság:

Bárkovits Sarolta

Semmelweis Egyetem Budapest,

ÁOK II. Belgyógyászati Klinika,

1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Tel: 06-203-432-802, Fax: 317-4548

Szervezőiroda: Intermedicons Kft.

Schäfer Mária

1458 Budapest 97, Pf. 32.

Tel: 06-309-846-954, Fax: 215-8039

Psoriasis, ekcéma, herpes igazán hatékony kezelésére ITCH STOPPER™ ORKI által minősített speciális amerikai thermalterápiás készülékek kaphatók. „A hatékonyság 91,4%” egy klinikai teszt eredménye. Keressék a patikákban. A patikák a legnagyobb gyógyszer-nagykereskedőtől rendelhetik meg. Kérjük ajánlják betegeiknek! BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása! Sax Kft., Tel.: 409-3643, e-mail: saxkft@gepaard.net

Az **Európai Urológus Társaság Oktatási és Továbbképzési Bizottsága** és az Európai Urológiai Iskola (ESU) 2001 szeptember 7-én és 8-án rendezi I. Közép-Európai Találkozóját Budapesten a Vigadóban.

Témái: Hogyan készítsünk magas színvonalú előadást? A hólyagdaganat, a prosztaták és a nők urológiai megbetegedéseinek aktuális kérdései. Az előadásokat a szakma számos külföldi és hazai kiválósága tartja.

További információ:

dr. Lovász Sándor, tel.: 2100-330

Meghívó a **VII. Országos Sürgősségi Konferenciára**

Ideje: 2001. november 9-11.

Helye: Székesfehérvár

– Heveny ischaemiás szindrómák sürgősségi ellátása

– Stroke sürgősségi ellátása

– Gyermekek- és felnőttkori sürgősségi traumatológiai ellátás és szervezése

– Resuscitáció

Minden érdeklődőt szeretettel várunk

Tudományos szervező: Dr. Csingár

Antal. Tel.: 26/22 535-500, Mobil:

06/30 216-7793. Információ: New

Instant Bt. 06/1212-2232

Meghívó

a **Japán-Magyar Sebész Társaság I. Tudományos Ülésére: Pólya-Herczel Symposium**, mely

a Semmelweis Egyetem Budapesti Általános Orvostudományi Kar III. Sebészeti Klinikájának szervezésében, a Fővárosi Szent István Kórház és a Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Osztályának támogatásával kerül megrendezésre.

A tudományos ülés időpontja:

2001. szeptember 1-2.

Helye: A Magyar Tudományos Akadémia vári Kongresszusi terme

(Budapest I. Országház utca 28.)

Az előadások angol nyelvűek,

a részvétel ingyenes.

Program

2001. szeptember 1. (szombat)

8.20-8.40 Opening ceremony

8.40-9.00

József Sándor: Emanuel Herczel, Jenő

Pólya - message from the 20th century

(III. Surgical Department, Semmelweis University, Budapest)

9.00-9.25

Rüdiger Siewert: Lymphadenectomy

2001 in Gastric Cancer - what we

have learned from ongoing trials

(Chirurgischen Klinik, Technischen

Universität München)

9.25-9.50

Keiichi Maruyama: Latest progress in

gastric cancer surgery in Japan (De-

partment of Surgical Oncology, National

Cancer Center Hospital, Tokyo)

9.50-10.10

Demetrius Litwin: Hand-assisted lapa-

roscopic gastric surgery (Department

of Surgery, University of Massachu-

setts Medical School, Worcester,

USA)

10.10-10.30

Kazuki Aratake: Evaluation of hand-

assisted laparoscopic surgery (HALS)

(Department of Surgery II.,

Tokyo Women's Medical University,

Tokyo)

10.30-10.45 Break

10.45-11.05

András Sándor: Surgery in the Digital

Age (Department of Surgery, Uni-

versity of Massachusetts Medical

School, Worcester, USA)

11.05-11.25

Yuko Kitagawa: Sentinel node navi-

gation surgery for gastrointestinal

surgery (Department of Surgery, Ke-

io University School of Medicine,

Tokyo)

11.25-11.45

Wataru Ichikawa: Laparoscopic sur-

gery with lymph node dissection for

gastric cancer (II. Department of

Surgery, Saitama Medical School,

Saitama)

11.45-12.05

Yoshihide Otani: Treatment of gastric stromal tumors - feasibility of Laparoscopic wedge resection (Department of Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo)

12.05-12.25

András Bálint: Pitfalls in laparoscopic GERD surgery (III. Surgical Department, Semmelweis University, Budapest)

12.25-12.45

Koichi Hirata: Conservative pancreatic resection - Anatomical basis and clinical experiences (I. Department of Surgery, Sapporo Medical University, Sapporo)

12.45-13.15: Lunch break

13.15-13.35

János Regöly-Mérei: Treatment possibilities of liver metastasis of colorectal tumors in Hungary (III. Surgical Department, Semmelweis University, Budapest)

13.35-13.55

Attila Nagy: Gastroesophageal surgery in a county hospital (Department of Surgery, County Hospital, Veszprém)

13.55-14.15

Hiroshi Shimada: Strategies in the treatment of multiple liver metastasis from colorectal cancer (Department of Surgery II., Yokohama City University School of Medicine, Yokohama)

14.15-14.35

Shohachi Suzuki et al.: Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastasis (Department of Surgery II., Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu)

14.35-14.55

Tatsuo Teramoto: Experience and results of stapled haemorrhoidectomy in Japan (I. Department of Surgery, Toho University, Tokyo)

2001. szeptember 2. (vasárnap)

8.30-8.50

Géza Lukács: Multimodal treatment of gastric cancer (Surgical Department, Medical University, Debrecen)

8.50-9.10

Takashi Aikou: Current trends and problems in the treatment of gastric cancer (I. Department of Surgery, Kagoshima University School of Medicine, Kagoshima)

9.10-9.30

Kota Okinaga: Indications and results of limited surgery for gastric cancer (Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, Tokyo)

9.30-9.50

Koichiro Kumai: Treatment strategy for early gastric cancer (Center for Diagnostic and Therapeutic Endoscopy Keio University School of Medicine, Tokyo)

9.50-10.10

Seigo Kitano: Randomized clinical trial of open versus laparoscopic surgery in the management of patients with gastric cancer (Department of Surgery I., Oita Medical University, Oita)

10.10-10.30

János Kiss: Barrett esophagus 2001 (Surgical Department, Semmelweis University, Budapest)

10.30-10.50 Break

10.50-11.10

József Faller: Corrosive esophago-gastric lesions (II. Surgical Department, Semmelweis University, Budapest)

11.10-11.30

Péter Horváth Örs: New method of gastric replacement after total gastrectomy (Surgical Department, Medical University, Pécs)

11.30-11.50

Koichi Miwa: A novel reconstruction procedure - JPI - (Jejunal Pouch Interposition) in distal gastrectomy for gastric cancer (II. Department of Sur-

gery, Kanazawa University, Kanazawa Ishikawa)

11.50-12.10

Attila Oláh: Primary duodenal cancer (Department of Surgery, County Hospital, Győr)

12.10-12.30

Péter Kupcsulik: Palliative endoscopic therapy and neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer (I. Surgical Department, Semmelweis University, Budapest)

12.30-12.50

Hisakazu Yamagishi: The role of spleen in tumor-bearing host (Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto)

12.50-13.20 Lunch break

13.20-13.40

Newer surgical procedures in our GI practice at the National Institute of Oncology, Hungary

Sándor Dubecz: Palliative surgery

Gábor Péley: Sentinel node biopsy

Tibor Kovács: Waltrac - anastomosis

(Department of Surgery, National Institute of Oncology, Budapest)

13.40-14.00

Morito Maruta et al.: An impact on lateral nodes lymphadenectomy by nerve preserving surgery for lower rectal cancer (Department of Surgery, Fujita Health University School of Medicine, Aichi)

14.00-14.20

Hiroshi E. Takami: Where is the place for endoscopic thyroid/parathyroid surgery? Latest technique and results (Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, Tokyo)

A Tudományos Ülést megelőzően, 2001. augusztus 31-én, pénteken este 18.00 órakor a Semmelweis Egyetem III. sz. Sebészeti Klinikáján (Fővárosi Szent István Kórház, Bp. IX. Nagyvárad tér I. A épület) ünnepséggel emlékezünk *Herczel Emanuele* és *Pólya Jenőre*

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Rendelőintézet (1125 Budapest, Diós árok 1-3.) pályázatot hirdet Gyermekosztályra 1 fő gyermekorvos vagy szakvizsgához közel álló orvos számára.

Előny: Gyermek gastroenterológiai gyakorlat. Az állás azonnal betölthető. Folyamatos továbbképzés,

második szakvizsga megszerzésének lehetősége biztosított. Bérézés a Kjt. alapján, megegyezéssel.

A pályázatot a Humánpolitikai Osztály részére kérjük benyújtani. (a kórház címén) Érdeklődni lehet: *Dr. Boros Veronika* osztályvezetőnél. Tel.: 1-458-4500/4521 mellék

Jávorszky Ödön Városi Kórház (2600 Vác, Argenti Döme tér 1-3) pályázatot hirdet az alábbi orvosi állásokra:

Munkahely és munkakör megnevezése: 1. Kardiológiai osztály, kardiológiai szakorvos 2 fő

Pályázati feltételek: Kardiológiai vagy belgyógyászati szakvizsgával rendel-

kező illetve szakvizsga előtt állók jelentkezését várjuk.
 – részletes szakmai önéletrajz
 – 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
 Munkahely és munkakör megnevezése:
 2. Csecsemő-gyermekosztály, szakorvos 2 fő
 Pályázati feltételek:
 – Szakvizsga bizonyítvány
 – részletes szakmai önéletrajz
 – 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
 Információ és pályázatok benyújtása:
 Dr. Bodnár Attila főigazgató főorvos
 06/27 314-496

– Szakmai önéletrajz
 – Diploma másolat
 – Szakvizsga igazolás
 – 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
 – OONY, MOK tagsági igazolvány másolata
 Juttatások
 – Kiemelt bér
 Az állás azonnal betölthető
 Érdeklődés és a pályázat benyújtása:
 Dr. Takács István igazgató főorvos
 6900 Makó, Kórház u. 2.,
 tel.: 62/210-117

előtt álló jelentkezését várjuk
 – részletes szakmai önéletrajz
 – 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
 Munkahely és munkakör megnevezése:
 2. Pszichiátria – szakorvos 1 fő
 Pályázati feltételek:
 – szakvizsga bizonyítvány
 – részletes szakmai önéletrajz
 – 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
 Információ és pályázatok benyújtása:
 Dr. Bodnár Attila főigazgató főorvos
 06/27 314-496.

A **Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház**
 – **Rendelőintézet** igazgató főorvosa
 pályázatot hirdet *aneszteziológus szakorvosi* munkakör betöltésére.
 Pályázati feltételek:
 – Orvosi diploma
 – Aneszteziológiai szakvizsga
 Csatolandó

Jávorszky Ödön Városi Kórház
 (2600 Vác, Argenti Döme tér 1-3) pályázatot hirdet az alábbi orvosi állásokra:
 Munkahely és munkakör megnevezése:
 1. *Rehabilitáció – szakorvos 1 fő*
 Pályázati feltételek:
 – szakirányú szakképesítés, vagy a rehabilitáció iránt érdeklődő bármilyen szakvizsgálattal illetve szakvizsga

A **Keszthelyi Városi Kórház** pályázatot hirdet **Gyermekosztályra szakorvos**, illetve **szakvizsga előtt álló kolléga** részére. Bérezés meg egyezés szerint. Lakás megoldható. Pályázat benyújtása *dr. Szenkovszki Adrienne* m.b. igazgató főorvoshoz 8360 Keszthely, Ady E. u. 2. Érdeklődni: a 311-060/1100 telefonszámon lehet.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXII/1. C. A comatosus betegnek súlyos cardiotoxicitas jeleit mutató hyperkalaemiája van. Terápia: iv. glükóz, inzulin, kalcium-glükonát (ez utóbbi normalizálja a membránexcitációt).

Enyhébb esetben resonium ioncserélő gyanta, veseelégtelenségben hemodialízis a kezelésmód.

CXII/2. A Methyl dopa vagy hydralazin adható terhességi hypertoniában. Az egyéb említett antihypertensív szerek foetalis károsodást okozhatnak. Béta-receptor-blokkoló veszélye a foetusban bradycardia kialakulása.

CXII/3. D. Az IgA-nephropathia általában nem jár jelentősen csökkent szérumkomplement-szinttel.

CXII/4. E. A nagy dóziszú iv. corticosteroid (methylprednisolon, solumedrol) nem hatástalan polyarteritis nodosában (PAN). Kétségtelen, hogy a cytostaticus immunszuppresszióval (például cyclophosphamiddal)

kombináltan adott szteroid, sokkal eredményesebb, és ez megváltoztatta a PAN rendkívül kedvezőtlen prognózisát.

CXII/5. C. Bőrcnecrosis nem jellemző mellékhatása a heparinkezelésnek, ez coumarin szedése esetén fordul elő. A heparin által indukált thrombocytopenia, vérzés, osteoporosis ismert.

CXII/6. C. Krónikus myeloid leukaemiában tekinthető egyedül kuratív kezelésnek a csontvelő-transzplantáció.

CXII/7. E. Mindegyik felsorolt sajátosság jellemző B₁₂-vitamin-hiányra.

CXII/8. A. Oncogenek minden egyén szövetében identifikálhatók.

CXII/9. D. Immunszuppresszív kezelés is elfogadott terápia aplasticus anaemiában.

CXII/10. D. Polycythaemia verára nem jellemző az emelkedett szérumerythropoetin-szint.

CXIII. sorozat

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

- CXIII/1. Melyik gyógyszer *nem* kontraindikált glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiányban?
A. szulfonamid
B. nitrofurantoin
C. colchicin
D. sulfamethoxazol
E. fenilhidrazin
- CXIII/2. Benignus monoconalis gammopathiára igaz állítás, *KIVÉVE*:
A. Az esetek 10–20%-ában kifejlődik a myeloma vagy B-sejt lymphoma
B. egyetlen B-sejt klón proliferációjáról van szó
C. osteolyticus elváltozások nem fordulnak elő
D. gyakori a súlyos bakteriális fertőzés
E. a könnyűlanc-excretio miatt vesetubulus-dysfunctio alakulhat ki
- CXIII/3. A prostatarákra jellemző:
A. osteoblastos metastasisokat okoz
B. 95%-ban adenocarcinoma
C. radioterápiája csak ritkán okoz impotentiát
D. a folyamat hisztológiailag egygócú
- CXIII/4. A gyógyszer által indukált haemolyticus anaemiára jellemző:
A. methyldopát szedők 20%-ában Coombs-pozitív haemolyticus anaemia fejlődik ki
B. quinidin okozta haemolysis csak nagy dózisok esetén jelentkezik
C. a penicillin okozta haemolyticus anaemia a beadást követő 2 napon belül észlelhető
D. penicillinre haemolyticus anaemiával reagálóknál nagy a valószínűsége annak, hogy a mellékhatás cephalosporinra is fellép
- CXIII/5. Az antivirális lamivudin alkalmazási területe:
A. krónikus B hepatitis
B. krónikus C hepatitis
C. EBV-infekció
D. CMV-fertőzés
- CXIII/6. A hepatitis B szövődménye lehet, *KIVÉVE*:
A. aplasticus anaemia
B. thyreoiditis
C. immunkomplex nephritis
D. arthritis
E. periarteritis
- CXIII/7. Az akut B hepatitis teljes gyógyulással végződhet egyébként egészséges felnőttek
A. 30%-ában
B. 50%-ában
C. 70%-ában
D. 90%-ában
- CXIII/8. A hepatitis C vírus infekció gyakori extrahepaticus manifesztációi, *KIVÉVE*:
A. glomerulonephritis
B. cryoglobulinaemiás vasculitis
C. thyreoiditis
D. arthritis
E. Addison-kór
- CXIII/9. Az interferon-terápia indikációi lehetnek, *KIVÉVE*:
A. autoimmun hepatitis
B. polycythaemia vera
C. myeloma multiplex
D. krónikus hepatitis B vírus fertőzés
E. krónikus C hepatitis
- CXIII/10. A spontán bakteriális peritonitisre (SBP) érvényes:
A. mindig láz és nagy hasi fájdalom kíséri
C. ha az ascites fehérvérsejtszáma meghaladja a 500/mm³ értéket, a diagnózis nem kétséges
D. ha az ascites fehérvérsejtszáma eléri a 100/mm³-t, valószínű az SBP kórisméje
E. az ascites magas fehérjetartalma hajlamosító tényező SBP-re

A megfjtések beküldési határideje: 2001. augusztus 15.

A megfjtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe (1245 Budapest 5., Pf. 1012).

A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.

A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a könyvet nyert kolléga nevét a következő havi második számunkban közöljük.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

A szívizom apoptózisának molekuláris szabályozása

Andréka Péter dr., Nádházi Zoltán dr., Múzes Györgyi dr.,
Bishopric, H. Nanette dr.

Az asthma bronchiale és a társuló allergiás tünetek alakulása gyermekkortól felnőttkorig

Halász Adrien dr., Cserhádi Endre dr.

Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythematosusban

Kiss Emese dr., Lakos Gabriella dr., Németh Julianna dr.,
Sipka Sándor dr., Szegedi Gyula dr.

Malignus haemangiopericytoma emlőáttéttel is járó esete

Dibuz Margit dr., Monoki Erzsébet dr., Varga Erika dr.,
Bagi Róbert dr., Kispál Mihály jr. dr., Villányi Erzsébet dr.

Papilláris vesesejtes veserák

Glasz Tibor dr., Rusz András dr., Doros Attila dr.,
Schaff Zsuzsa dr.

Diabetes mellitus, mint általános membránbetegség és ennek következményei

Somogyi János dr., Kiss Gábor dr., Pentek Elisabeth dr.,
Csermely Péter dr., Vér Ágota dr.

A thalidomid szerepe a myeloma multiplex gyógykezelésében

Mikala Gábor dr., Jákó János dr., Vályi-Nagy István dr.

A SAPHO-szindróma bőrgyógyászati vonatkozásai

Károlyi Zsuzsánna dr., Harhai Imre dr., Erős Nóra dr.

Folyamatos enterális táplálás hatása a hasnyálmirigy exocrin működésére patkányban

Róka Richárd dr., Wittmann Tibor dr., Palágyi Péter dr.,
Czakó László dr., Jármay Katalin dr.,
Rosztóczy András dr., Lonovics János dr.

Teljes atrioventricularis blokkal szövődött Prinzmetal-angina pectoris

Ujhelyi Erzsébet dr., Böhm Ádám dr., Tóth Csaba dr.,
Préda István dr.

Embólia veszélye terápiás és diagnosztikus intravasculáris beavatkozásoknál - *in vitro* modell

Zana Katalin dr., Otal, Philippe dr., Rousseau, Hervé dr.,
Joffre, Francis dr., Fomet Béla dr.

A loratadine hatásai allergiás rhinitisben szenvedő gyermekeknél

Kósa Lajos dr., Kovács Nóra dr., Halász Adrien dr.,
Zsigmond Györgyi dr.

A magzat artériás vérkeringésének ultrahangvizsgálata:

a rezisztenciaindex és a pulzatilitási index referenciaértékei a terhesség 28. és 41. hete között
Aranyosi János dr., Bettembuk Péter dr., Zatik János dr.,
Óvári László dr., Török Imre dr., Gódegy Sándor dr.

Ritka betegségek ritka társulása: Langerhans-sejtes histiocytosis és lymphangioleiomyomatosis együttes előfordulása a tüdőben

Márk Zsuzsa dr., Sági Zoltán dr., Mészáros Zsolt dr.,
Strausz János dr.

A hasnyálmirigy patológiai diagnosztikája

– tények, buktatók, kihívások
Zalatnai Attila dr.

A serdülőkori hipertonia epidemiológiája és a vérnyomást befolyásoló tényezők

Páll Dénes dr., Katona Éva dr., Füleddi Béla dr.,
Jenei Zoltán dr., Paragh György dr.,
Polgár Péter dr., Kakuk György dr.

Műbillentyű-endocarditis sebészeti kezelésével szerzett tapasztalataink

Szabolcs Zoltán dr., Bartha Elektra dr., Gellér László dr.,
Hartyánszky István jr. dr., Minorics Csaba dr.,
Moravcsik Endre dr., Hüttl Tivadar dr.,
Szabó Tamás dr., Bodor Elek dr.

Hereditær haemorrhagiás teleangiectasia szövődményeként kialakult agytályog családi halmozódása

Szöts Mónika dr., Szapáry László dr., Nagy Ferenc dr.,
Vető Ferenc dr.

Kennedy-betegség egy progresszív beszédzavarban szenvedő férfiben

Kárteszi Judit dr., Morava Éva dr., Czakó Márta,
Gáti István dr., Czopf József dr., Kosztolányi György dr.,
Melegh Béla dr.

a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata

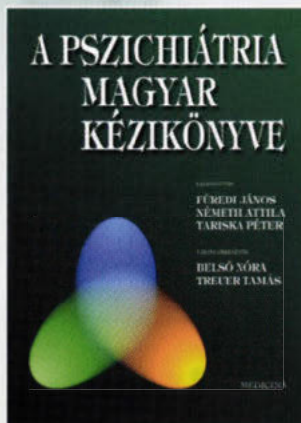
A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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



Dienes Zsolt: **Sürgősségi kardiológia** **az alapellátásban**

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

Formátum: 142 x 197 mm

Terjedelem: 240 oldal

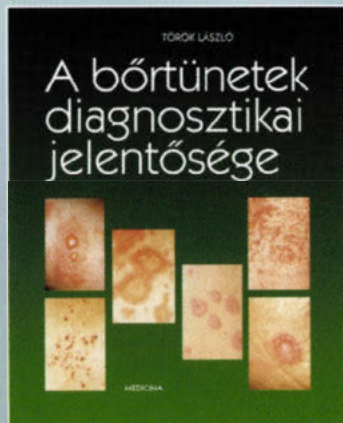
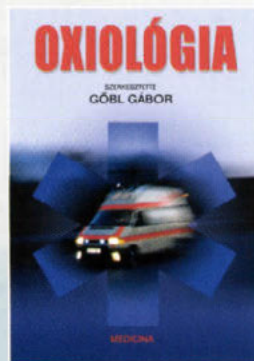
Bolti ár: 2400 Ft

Oxiológia

Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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



Török László:

A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, diagnosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem pótolhatók.

Hangsúlyt kap az a szemlélet, hogy az a klinikus jár helyes úton, ill. szolgálja legjobban betegei érdekeit, aki ötvözni tudja a bőrtünetekben rejlő nem invazív diagnosztikus lehetőségeket a legújabb eszközös vizsgálatokkal.

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





HOLOXAN 500 mg, 1 g és 2 g injekció

UROMITEXAN 400 mg injekció

HOLOXAN 500 mg, 1 g és 2 g injekció

Az ifoszfamid mustámtitrogén származék (oxazafosforin), mely a metabolizmus során aktív metabolitok képződésén keresztül válik hatásossá. Fő hatásmechanizmusa valószínűleg a DNS és RNS szálak közötti keresztkötések létesítése, ezáltal a fehérjeszintézis gátlása. 3,5 g/m² adagban alkalmazva a bifázisú folyamat terminális felezési ideje 15 óra. 1,6-2,4 g/m² adag után a monofázisú felezési idő 7 óra. Az alkalmazott adag 70-86%-ban választódik ki a vesén át. **Hatóanyag** 500 mg, 1000 mg és 2000 mg ifoszfamidum poramullánként.

Javallatok Fej- és nyak-, hasnyálmirigy-, tüdő-, petefészek-, méhnyak-, emlő- és here carcinoma; lágyoszög sarcomák; malignus lymphomák. **Ellenjavallatok** Hatóanyag iránti túlérzékenység, terhesség, szoptatás, húgyúti elzáródás, csökkent aplasia, súlyos myelosuppressio, húgyúti fertőzések vagy akut urothelialis toxicitás, veseelégtelenség (szérum kreatinin >120 μmol/l, máskárosodás (szérum bilirubin >17 μmol/l, az alkalikus foszfatáz vagy transzamináz szint a normál érték több, mint 2-3-szorosa). **Adagolás** Adagja a beteg klinikai állapota és az alkalmazandó kezelési módszeről függ. A kezelés során mesna (Uromitexan) alkalmazása szükséges (l. alább). A szokásos ószadag egy kezelési ciklus során 8-10 g/testfelület m² egyenlő adagokra osztva, 30-120 perces iv. infúzióban naponta 5 napig, 2-4 hetenként vagy 5-6 g/m² 24 óráig iv. infúzióban 3-4 hetenként. A kezelési ciklus csak akkor ismétlődhet, ha a fehérvérsejtszám min. 4000/mm³, a trombocytaszám pedig min. 100.000/mm³, illetve ha a betegnek nincsenek urothelium toxicitása, vese- vagy májkárosodásra utaló tünetek. Gyermekeken történő alkalmazásával kapcsolatban nincs megfelelő tapasztalat. A poramulla tartalmú injekcióhoz való deszillált vízben vagy fiziológiás sóoldatban kell feloldani. Az oldatot csak további hígítás után (<4%-os oldat) lehet beadni közvetlenül vagy 5%-glükóz, ill. 0,9%-os nátriumklóríd infúzióban (30-120 perc) vagy 24 óráig (3 l infúziós oldatban). Az injekciós, ill. infúziós oldat elkészítésekor kesztyűt és maszkot kell viselni. Ha az ifoszfamid oldat bőre, nyálkahártyára, vagy szembe kerül, onnan azonnal bő vízzel, ill. ki kell mosni. A mesna általános egyszeri adagja az ifoszfamid ószadag 20%-a, az ifoszfamid adagolás megkezdésekor (0. óra), majd 4 és 8 órával azt követően megismételve. A mesna ószadagja az ifoszfamid ószadag 60%-a. Szükség esetén az egyszeri adag az ifoszfamid ószadag 40%-ára emelhető, naponta 4-szer 3 óránként beadva (0., 3., 6. és 9. óra). A 24 órás ifoszfamid infúzió esetén az infúzió előtt az ifoszfamid ószadag 20%-ának megfelelő mesna adagot kell iv. bolus injekcióban beadni, majd az ifoszfamid infúzióval egyidejűleg (az infúzióban elkeverve) beadni 24 óráig, és ezután újabb 12 órás mesna infúzió (az ifoszfamid ószadag 180%-a). Az utolsó 12 órás mesna infúzió helyett iv. bolus injekció is adható a 28., a 32. és a 36. órában. **Mellékhatás** A mellékhatások dóziszfüggők, az urothelialis toxicitás általában dózislimitáló. **Vérképző rendszer:** Gyakrabban leukopenia, thrombocytopenia, anémia. **Gastrointestinalis rendszer és a máj:** Gyakrabban émelygés, étvágytalanság, hányás (antimetikumokkal ellensúlyozható); ritkán hepatotoxicitás (SGOT, SGPT, bilirubin, LDH-szint emelkedés), stomatitis, hasmenés vagy székrekedés. **Urogenitalis rendszer:** Gyakrabban pollakisuria, dysuria, haematuria, oliguria, székum-húgysavszintemelkedés, karbamid nitrogén és/vagy szérum kreatininszint emelkedés, kreatinin clearance csökkenés, acidaminuria, proteinuria, glukosuria, foszfatúria. Az urotoxikus hatások mesna (Uromitexan) egyidejű alkalmazásával általában megelőzhetők. A nephrotoxicitás általában reverzibilis, de egyes esetekben Franconi-szindróma és diabetes insipidus alakulhat ki. **Központi idegrendszer:** Gyakrabban aluszékonyság, zavartság, dezorientáltság, nyugtalanság; ritkán hallucináció, eholalia, tonusos-klonusos görcsök, kóma, reverzibilis encephalopathia. **Egyéb:** Gyakrabban alopecia; kevésbé gyakrabban phlebitis, láz; ritkán szivritmuszavar és szívelégtelenség, polineuropathia, dermatitis, tüdőfibrosis. **Gyógyszerközös hatások** **Óvatossággal alkalmazható együtt:** antikoagulánsokkal, elsősorban warfarinnal (vérzékonyság fokozódás veszélye), myelosuppresszív és nephrotoxicus hatású gyógyszerekkel, élő vírus vakcinákkal. **Figyelmeztetés** A kezelés csak a citosztatikus kemoterápiában jártas orvos által vagy felügyelete mellett végezhető. A kezelési ciklusok előtt és után a vizelet laborvizsgálata, a kezelés során a vérkép, a vese- és májműködés, valamint a szérum elektrolit szint rendszeres ellenőrzése szükséges. A beteget a vizeletürítés mennyisége, a proteinúria és a haematúria szempontjából lehetőleg 3 óránként kell ellenőrizni. A kezelés során biztosítani kell a folyadékegyensúlyt. Az 5 napig tartó adagolás során a folyadékbevitel minimum 2 liter/24 óra kell legyen. Az ifoszfamid esetleges antiuretikus hatása miatt a megfelelő mennyiségű vizeletürítéshez diuretikum alkalmazása válhat szükségessé. Cystitis, haematúria, súlyos központi idegrendszeri tünetek jelentkezésekor kezelést meg kell szakítani. Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható előzetes szívbetegség, nephrectomia, szűz- vagy cystitis kemoterápiával, valamint idős- és gyermekkorban, diabetes mellitus és myelosuppressio esetén. Az ifoszfamid mutagen, teratogen és karcinogén hatású, hosszú távú kezelés esetén másodlagos tumorok kialakulását idézheti elő. A kezelés során és azt követően legalább 3 hónapig megfelelő fogamzásgátlás (nem hormonális) alkalmazása szükséges. Terhesség idején nem vagy csak az előny/kockázat szűz mérlegelésével adható. A kezelés alatt a szoptatást meg kell szakítani. **Táladagolás:** Várható következménye a haemorrhagiás cystitis és a myelosuppressio, melyek általában spontán javulnak, de adagj szűz spektrumú antibiotikum és szükség esetén teljes vértranszfúzió alkalmazása válhat szükségessé. Ha a táladagolás észlelése 24 óráig tart, vagy legfeljebb 48 óráig tart, iv. mesna adagolása előnyös lehet az urotoxikus hatások kivédésére. Egyébként szupportív kezelés, analgetikum alkalmazása és a folyadékegyensúly fenntartása szükséges. **Megjegyzés:** Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetben felhasználni. **Előállítás:** szobahőmérsékleten (25 °C alatti). **Csomagolás** 1 porang. (500 mg, 1 g és 2 g inj.)

UROMITEXAN 400 mg injekció

A mesna szulhidril csoportot tartalmazó merkapto vegyület, mely a vesében kiválasztódva megköti az egyidejűleg alkalmazott oxazafosforinok (ifoszfamid, ciklofoszfamid, trofoszfamid) urotoxikus metabolitjait és detoxifikálja azokat. Parenterális alkalmazást követően 8 óráig teljes mértékben kiválasztódik a vizelettel. A mesna életlenül kötődik, nem befolyásolja az oxazafosforinok egyéb fő, illetve mellékhatásait. **Hatóanyag** 200 mg mesnum, valamint nátrium-éda, nátrium-klóríd 4 ml steril vizes oldatban ampullánként. **Javallat** Oxazafosforinok (ifoszfamid, ciklofoszfamid, trofoszfamid) urotoxicitásának megelőzése, elsősorban ifoszfamid, ill. nagy dózisu (10 mg/htk feletti) ciklofoszfamid vagy trofoszfamid kezelés és az oxazafosforinnal kezelt magas rizikócsoportba (előzetes medencei sugárkezelés előzetes ifoszfamid, ciklofoszfamid vagy trofoszfamid terápiát követő cystitis, anamnézisben szereplő húgyúti megbetegedések) tartozó betegek esetén. **Ellenjavallatok** Mesnával vagy egyéb merkapto vegyületekkel szembeni ismert túlérzékenység. **Adagolás** Általános egyszeri adagja az oxazafosforin ószadag 20%-a az oxazafosforin terápia kezdetén (0. óra) és 4., ill. 8 órával azt követően megismételve. A mesna ószadagja az oxazafosforin ószadag 60%-a. **Pl. Oxazafosforin adag:** 0. óra = 2 g, 4. óra = 0,8, 8. óra = 0. **Mesna adag:** 0. óra = 400 mg, 4. óra = 400 mg, 8. óra = 400 mg. **Amennyiben szükséges, elsősorban gyermekek, előzetesen károsodott urothelium vagy nagy adagú oxazafosforin kezelés esetén** a mesna egyszeri adagja az oxazafosforin ószadag 40%-ára emelhető, naponta 4-szer, 3 óránként beadva. (0., 3., 6., 9. óra) **Pl. Oxazafosforin adag:** 0. óra = 2 g, 3. óra = 0., 6. óra = 0,9, 9. óra = 0. **Mesna adag:** 0. óra = 800 mg, 3. óra = 800 mg, 6. óra = 800 mg, 9. óra = 800 mg. **24 órás ifoszfamid infúzió esetén** az infúzió előtt az ifoszfamid ószadag 20%-ának megfelelő mesna adagot kell iv. bolus injekcióban beadni, majd az ifoszfamid ószadag 100%-át kell az ifoszfamid infúzióval egyidejűleg (az ifoszfamid infúzióban elkeverve) beadni 24 óráig, és ezután újabb 12 órás mesna infúzió (az ifoszfamid ószadag 60%-a) következik. A mesna teljes adagja ebben az esetben az ifoszfamid ószadag 180%-a. Az utolsó 12 órás mesna infúzió helyett iv. bolus injekció is adható a 28., a 32. és a 36. órában. **Pl. Ifoszfamid adag:** 0. óra = 0, 0-24 óra = 5 g/m² inf., 24. óra = 0, 28. óra = 0, 32. óra = 0, 36. óra = 0. **Mesna adag:** 0. óra = 1 g/m² inj., 0-24 óra = g/m² inf., 24 óra, 28. óra, 32. óra, 36. óra = 3 g/m² infúzió vagy 1 g/m² injekció. **Mellékhatások** Esetenként túlérzékenységi reakciók (viszketés, bőrpír, urticaria, oedema, anaphylaxiás reakciók nyomáseséssel és szapora szívveréssel, valamint átmeneti transzamináz szintemelkedés). Uromitexan terápiát követő allergiás túlérzékenységi reakciók gyakrabban lépnek fel autoimmun betegségeknél szenvedőkön, mint tumoros betegeknél. Ritkán irritáló az injekció beadási helyén. **Gyógyszerközös hatások** A mesna *in vitro* inkompatibilis cisplatin és mustámtitrogénnel. **Figyelmeztetés** Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható keringési elégtelenség esetén. Terhesség és szoptatás idején az előny/kockázat mérlegelésével adható. A mesna kezelés befolyásolhatja a ketontestek kimutatását a vizeletben, hamis pozitív eredményt adhat. **Táladagolással** kapcsolatban kevés a tapasztalat. Nagy adag intravenásan adott mesna (60 mg/htk feletti) esetén, hasmenés, fejfájás, vágófájdalom, véromlás, vérszárazság, gyengeség és fáradtságot okozhat. Az oxazafosforinokkal egyidejűleg alkalmazott mesna kezelés esetén ezek a reakciók nem különböztek el egyértelműen a citosztatikumok okozta mellékhatásoktól. A tünetek észlelésekor szupportív kezelést javasolt. **Megjegyzés:** Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetben felhasználni. **Előállítás:** szobahőmérsékleten. **Csomagolás** 15 ampulla.

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 32. szám

2001. augusztus 12.

490 Ft

A szívizom apoptózisának molekuláris szabályozása1717

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az asthma bronchiale és társuló allergiás tünetek alakulása
gyermekkorától felnőttkorig1725

Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás
lupus erythematosusban.....1731

RITKA KÓRKÉPEK

Malignus haemangiopericytoma emlőáttéttel is járó esete1737

KLINIKOPATOLÓGIAI ESETISMERTETÉSEK

Papillaris vesesejtes veserák1745

HORUS

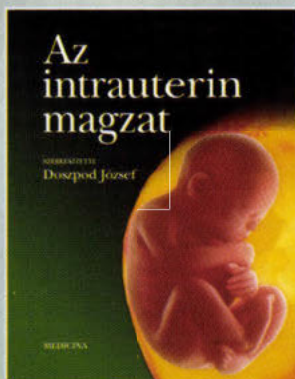
Egy ismert effektus alig ismert névadója: Somogyi Mihály (1883-1971).....1749

A hazai balesetbiztosítás korai eseményei és hatásuk a korszerű
biztosítási orvosszakértésre.....1750



**A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**

a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata



Az intrauterin magzat Szerkesztette: Doszpod József

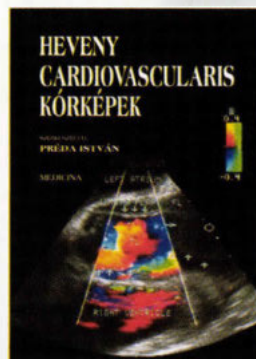
A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhést érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

Formátum: 193 x 250 mm
Terjedelem: 396 oldal
Bolti ár: 2800 Ft

Heveny cardiovascularis kórképek Szerkesztette: Préda István

A heveny kardiológiai katasztrófák patogenezisének rövid tárgyalása mellett kiemelten foglalkoznak a szerzők az egyes betegcsoportok intenzív terápiás, rendelőintézeti vagy eseti szintű ellátásának terápiás kérdéseivel, illetve az ambuláns fázis lezajlása után az egyes kórképek további ellátási szintjének meghatározásával. A fejezetek felölelik a leglényegesebb területeket: a heveny ischaemiás coronaria szindrómák, illetve szívizominfarktus témakörét, a hypertoniás krízisállapotokat, a masszív pulmonális embólia, a szívelégtelenség heveny formáinak ellátását, a cardiogen shock kezelésének legmodernebb elveit.

Formátum: 168 x 238 mm Terjedelem: 432 oldal Bolti ár: 2700 Ft



A rehabilitáció gyakorlata Szerkesztette: Huszár Ilona, Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervekészítés módszerével ismerkedhet meg az olvasó az orvosi, a pszichológiai, a pedagógiai, a szociális feladatok megoldásának szemszögéből. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint a gerontopszichiátriai speciális kérdésekkel, melyek az átlagéletkor növekedésével egyre idősebbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismerteti az ún. foglalkoztató terápia és a közösségi (elsősorban pszichiátriai) ellátás legújabb, de a gyakorlatban már eredményesen alkalmazott modelljeivel. A harmadik részben szakmák szerinti bontásban ismerkedhetünk meg az adott terület gyakorlati problémáival.

Formátum: 195 x 255 mm
Terjedelem: 372 oldal
Bolti ár: 3200 Ft

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 32. szám – 2001. augusztus 12.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors
Bekő János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr.,
Hagymási Krisztina dr., Hardy Géznáné 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),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),
N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
P. Petrusz dr. (Chapel Hill), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama),
G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft,
negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft.

Subscription with postage and handling:
DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 32. szám – 2001. augusztus 12.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

August 12., 2001. Volume 142. No. 32.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A szívizom apoptosísának molekuláris szabályozása
Andréka Péter dr., Nádházi Zoltán dr.,
Múzes Györgyi dr., Bishopric, H. Nanette dr.

1717

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az asthma bronchiale és társuló allergiás tünetek
alakulása gyermekkortól felnőttkorig
Halász Adrien dr., Cserháti Endre dr.

1725

Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek
jelentősége szisztémás lupus erythematosusban
Kiss Emese dr., Lakos Gabriella dr., Németh Julianna dr.,
Sipka Sándor dr., Szegedi Gyula dr.

1731

RITKA KÖRKÉPEK

Malignus haemangiopericytoma
emlőattétellel is járó esete

Dibuz Margit dr., Monoki Erzsébet dr., Varga Erika dr.,
Bagi Róbert dr., Kispál Mihály jr. dr., Villányi Erzsébet dr.

1737

KLINIKOPATOLÓGIAI ESETISMERTETÉSEK

Papillaris vesesejtes veserák

Glasz Tibor dr., Ruzs András dr., Doros Attila dr.,
Schaff Zsuzsa dr.

1745

HORUS

Egy ismert effektus alig ismert névadója:
Somogyi Mihály (1883–1971)
Szállási Árpád dr.

1749

A hazai balesetbiztosítás korai eseményei és hatásuk
a korszerű biztosítási orvosszakértésre
Horváth Imre dr., Vértes László dr.

1750

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

1755

BESZÁMOLÓK

1771

KÖNYVISMERTETÉSEK

1773

HÍREK

1774

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

1774

Molecular regulation of myocardial apoptosis

Andréka, P., Nádházi, Z., Múzes, Gy., Bishopric, N. H. 1717

ORIGINAL ARTICLES

Changes in the symptoms of bronchial asthma
and accompanying allergic disorders
from childhood to adult age

Halász, A., Cserháti, E. 1725

Importance of anti-nucleosome (anti-chromatin)
autoantibodies in systemic lupus erythematosus

Kiss, E., Lakos, G., Németh, J., Sipka, S., Szegedi, Gy. 1731

RARITIES

Malignant hemangiopericytoma with breast
metastasis

Dibuz, M., Monoki, E., Varga, E., Bagi, R.,
Kispál, M. jr., Villányi, E. 1737

CLINICOPATHOLOGICAL CASE REPORTS

Papillary renal cell carcinoma

Glasz, T., Ruzs, A., Doros, A., Schaff, Zs. 1745

HORUS

A hardly known eponym of a well-known effect:
Mihály Somogyi (1883–1971)

Szállási, Á. 1749

Early events of accident insurance in Hungary
and their impact on the modern insurance medicine

Horváth, I., Vértes, L. 1750

FROM THE LITERATURE

1755

CONGRESS REPORTS

1771

BOOK REVIEWS

1773

NEWS

1774

SÜRGŐSSÉGI TABLETTÁK



A SÜRGŐSSÉGI TABLETTÁK

- 3 napon belül adnak lehetőséget az abortusz megelőzésére nem védett szexuális aktus esetén, amikor a pár nem védekezett, vagy hiba történt a védekezés során, illetve ha nemi erőszak történt,
- jelenlegi tudásunk szerint, attól függően, hogy a menstruációs ciklus során mikor kerül alkalmazásra, befolyásolja az ovulációt, akadályozza a fogamzást és/vagy a beágyazódást,
- alkalmazása kimutatott terhességben célszerűtlen, bár a sürgősségi tablettáknak teratogén hatása nincs.

A RIGESOFT SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

- csak levonorgesztrelt tartalmaz,
- a vizsgálatok szerint 85%-ban akadályozza meg a nem kívánt terhesség létrejöttét,
- hatékonysága az első 24 órában a legteljesebb,
- alkalmazása során alacsonyabb a mellékhatások előfordulási aránya, mint a Yuzpe módszernél.

A FERTILAN SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

- etinil-ösztradiolt és levonorgesztrelt tartalmaz,
- 75%-kal csökkenti a nem kívánt terhességek előfordulását,
- hatékonysága az első 24 órában a legoptimálisabb,
- alkalmazása során fellépő mellékhatások (hányinger, hányás, szédülés, fejfájás, mellfeszülés) rövid időn belül rendeződnek.



„A virágnak megtiltani nem lehet...“!



RICHTER GEDEON RT.

2001. Ezeréves év

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

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket 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, könyvismertetőket, 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. címdoldal; 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 címdoldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

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

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

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjen 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 kérdésselvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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 etimológikus írásmód követendő.

A kézirat beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

A szívizom apoptózisának molekuláris szabályozása

Andréka Péter dr.^{1,2}, Nádházi Zoltán dr.¹, Múzes Györgyi dr.¹
és Nanette H. Bishopric dr.²

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)¹

University of Miami School of Medicine, Department of Molecular and Cellular Pharmacology, Molecular Cardiology (igazgató: Nanette H. Bishopric dr.)²

Mióta az apoptózis morfológiai kritériumait leírták, számos tanulmány született a programozott sejthalál egyes betegségek – de leginkább immunológiai betegségek – kialakulásában betöltött szerepéről. Mivel a szívizomsejtek terminálisan differenciált sejtek, sokáig úgy gondolták, hogy kizárólag necrosissal pusztulhatnak el. Az elmúlt években azonban több vizsgálat bizonyította, hogy nagyszámú szívizomsejt pusztul el apoptósis infarctus, szívelégtelenség, myocarditis, arrhythmogen jobb kamrai dysplasia és szívátültetés utáni rejectio során. Ez fontos megfigyelés, mert az apoptózis – a necrosissal szemben – blokkolható vagy korai stádiumban visszafordítható folyamat. A cytoprotectiv és az apoptózisra vezető jelátviteli mechanizmusok kutatása az utóbbi időben sokat fejlődött. Sikertelenül feltárni a mitokondriumfüggő reakcióút, a Bcl-2 fehérjecsalád, a p38 mitogén által aktivált proteinkináz, az extracelluláris jellel szabályozott kináz és a c-Jun N-terminális kináz néhány fontos, új tulajdonságát. Számos tanulmány bizonyította, hogy az apoptózis specifikus blokkolása és a cytoprotectiv folyamatok aktiválása jelentős számú szívizomsejtet menthet meg a pusztulástól, de csak az intracelluláris jelátviteli mechanizmusok jobb megértése után. A szerzők munkájukban összefoglalják a myocardialis apoptózis kutatása terén elért új eredményeket, valamint beszámolnak az antiapoptotikus terápia lehetőségeiről akut és krónikus szívbetegségekben.

Kulcsszavak: szív, apoptózis, cytoprotectio, mitogén által aktivált proteinkináz

Molecular regulation of myocardial apoptosis. Since apoptosis was described as a process distinct from necrosis, there have been many studies of programmed cell death in diseases, especially immunological diseases. Because cardiac myocytes are terminally differentiated cells, they have typically been assumed to die exclusively by necrosis. However, during the last six to seven years this view has been challenged by several studies demonstrating that a significant number of myocytes undergo apoptosis in myocardial infarction, heart failure, myocarditis, arrhythmogen right ventricular dysplasia, and immune rejection after cardiac transplantation, as well as in other conditions of stress. These are potentially very important observations, because apoptosis – unlike necrosis – can be blocked or reversed at early stages. The tracking of cytoprotective and apoptotic signal transduction pathways has proceeded rapidly with important new insights into the roles of mitochondria-dependent pathway, Bcl-2 protein family, p38 mitogen-activated protein kinase, extracellular signal-regulated kinase and c-Jun N-terminal kinase in cell fate. New studies have demonstrated that specific inhibition of apoptosis and activation of cytoprotective mechanisms, based on the better understanding of the intracellular signaling pathways, can significantly protect cardiac myocytes. This review will assess progress in cardiac myocyte apoptosis research and report on the current status of anti-apoptotic therapy in acute and chronic heart diseases.

Key words: heart, apoptosis, cytoprotection, mitogen-activated protein kinase

Az apoptózis görög eredetű szó. *Kerr és munkatársai* használták először, hogy érzékeltessék a sejtek „programozott halála” és az őszel lehulló falevelek közötti hasonlóságot. Ugyan az apoptósis eredetileg morfológiai kritériumok alapján definiálták, a funk-

cionális meghatározás talán még pontosabb: olyan, lépésről lépésre szigorúan irányított folyamatról van szó, amely a károsodott vagy fölösleges sejtek eltávolítására szolgál úgy, hogy közben a szomszédos, ép sejtek nem sérülnek. A sejtek szabályozott elpusztítása számos esetben bizonyos körülmények között biztosítja az egyed életben maradását. Ugyanakkor, ha az apoptósis nem követi a sejtek újdonszaporodása – mint például a felnőtt szívizom esetében – akkor ez az adott szervben a funkció romlásához vezet.

Az utóbbi néhány évben a myocardialis apoptózis a kardiológiai alap kutatás középpontjába került azáltal, hogy specifikus blokkolása esetleg fontos része lehet a kardioprotekciónak. A szívizomsejtek genetikai programjában szerepel a programozott sejthalálra való képesség és – amint arra az utóbbi években fény derült – számos különböző fajta stresszre válaszul képesek is aktiválni ezt a folyamatot. Egyre inkább bizonyítást nyer, hogy az apopto-

Rövidítések: TNFR1 = TNF-alfa-receptor; FasL = Fas ligand; NF- α = TNF-alfa; NO = nitrogén-oxid; GSNO = S-nitroso-glutation; iNOS = indukálható nitrogén-oxid szintetáz; NF κ B = nukleáris faktor kappa B; APAF-1 = apoptózis proteáz indukáló faktor-1; PT pore = permeability transition pore; MAPK = mitogén-által aktivált proteinkináz; ERK = extracelluláris jellel szabályozott kináz; JNK = c-Jun N-terminális kináz; p38MAPK = p38 mitogén-által aktivált proteinkináz; MEKK = MAP/ERK kináz kináz; PI3-kináz = foszfatidilinozitol-3-kináz; IGF 1 = insulin-like growth faktor 1; FADD = Fas associated death domain; TRADD = TNF receptor associated death domain; RIP = receptor interacting protein; RAIDD = RIP-associated protein with death domain; TRAF = TNF receptor associated factor; NIK = NF κ B-inducing kinase

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

sisnak nemcsak a szív organogenezise során van nagy jelentősége, de fontos szerepet játszik a szív-elégtelenség, a jobb kamrai arrhythmogen dysplasia, az infarctus, az infarctus utáni bal kamrai remodeling, a myocarditis valamint állatkísérletekben az öregedés, a nyomásterhelés, a tachycardia okozta szív-elégtelenség és az infarctus kifejlődésében (5, 28, 33, 37, 39, 41).

Genetikailag manipulált egértörzsekkel végzett kísérletek közvetlen bizonyítékot szolgáltatottak arról, hogy a szívizomsejtek apoptosisa önmagában is elegendő a szív-elégtelenség kialakulásához. A gp130 jelátviteli rendszer hiánya kifejezett apoptosishoz, szív-elégtelenséghez és halálhoz vezetett (22). A proapoptotikus TAK-1 myocardialis túlexpressziója (50) vagy egy látens prokaspáz-8 transzgén aktivációja ugyancsak végzetesnek bizonyult.

Ezzel szemben az apoptosist végállapotú szív-elégtelenségben vizsgáló tanulmányok többsége alacsony (0,1–0,5 %) apoptosisirátáról számol be, míg az egészséges kontroll myocardiumban az apoptotikus pusztult sejtek arányát gyakorlatilag elhanyagolhatónak találták (39). Bár az abszolút számok kicsik, az apoptosist időtartamáról alkotott óvatosságot elnézve, az apoptosissal elpusztult sejtek arányának állandósága, és az elpusztult sejtek pótlásának hiánya mégis arra enged következtetni, hogy a programozott sejthalál a myocardium 5–10%-ának a elvesztését is okozhatja évente.

Mind az apoptosist patofiziológiája, mind molekuláris mechanizmusai ígéretes vizsgálatok tárgyát képezik. Számos különböző modell létezik, de egyik sem adja vissza tökéletesen a felnőtt emberi szívben uralkodó viszonyokat vagy a felnőtt emberi szívizomsejt biokémiai tulajdonságait. A transzformált sejtvonalakban az apoptosist kontrollja egy vagy több ponton károsodott, az embrionális forrásból származó, aktívan osztódó szívizomsejtek pedig elképzelhető, hogy sokkal érzékenyebbek a genotoxikus stresszre, mint az osztódásra képtelen sejtek.

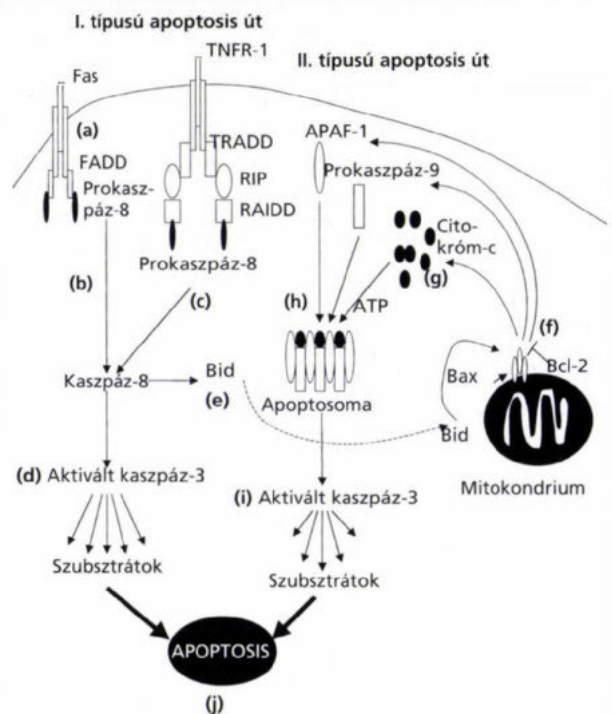
A vizsgálatokhoz leggyakrabban felnőtt és újszülött patkányokból készült primer szívizomsejt-kultúrákat használnak. Felnőtt szívizomsejtek esetében a kontraktilis funkció és a sejt-matrix kommunikáció hiánya hatással lehet a túlélésre „felszólító” jelet közvetítő intracelluláris jelátviteli rendszerre, az újszülött állatból származó sejtek pedig több ponton is különböznek a felnőtt sejtektől. Mindkét modellrendszernek megvannak a maga előnyei és hátrányai.

A modellválasztást a vizsgálni kívánt jelenségnek és a megközelítés módjának kell meghatározni. Magunk az újszülött patkányból készült primer szívizomsejt-kultúrákat részesítjük előnyben (4, 25). Azon túl, hogy kivitelezése lényegesen egyszerűbb, kevésbé agresszív enzimátikus emésztés is elegendő. Mivel így a sejtek felszínén elhelyezkedő receptorrendszereket kisebb sérülésveszélynek tesszük ki, ez a modell talán jobban megközelíti az *in vivo* állapotokat. A kultúrákat akkor tekintjük egészségesnek, ha a sejtek mindegyike szinkronizáltan, kb. 250–300/min frekvenciával pulzál.

Receptorok

Két, egymástól független reakcióút vezet apoptosishoz a sejtekben úgy, hogy közöttük viszonylag kicsi a kommunikáció lehetősége (26) (1. ábra). Az I. típusú vagy „extrinsic” mechanizmusnál a jelet olyan külső faktorok közvetítik, melyek az ún. „halál receptor-család” tagjaihoz kötődnek. A receptor-család prominens tagjai a Fas (APO-1/CD95) és a TNFR-1. Ezeket a receptorokat olyan ún. „halál domének” jellemzik, melyeket egymás közelsége képes aktiválni. A FasL vagy a TNF- α specifikus kötődése a receptorokhoz a „halál domének” aggregációját okozza. Ez a prokaspáz-8 hasadásához – és így aktiválódásához vezet –, ami pedig a kaszpáz-3-at hasítja. A Fas/FasL komplex azokban a sejt-típusokban fontos közvetítője az apoptosist, amelyekre gyors turnover jellemző, mint például lymphocyták és az epithelsejtek.

A Fas és a TNFR-1 a szívizomsejtekben is expresszálódik, és különböző fajta oxidatív stressz – mint



1. ábra: Az I. típusú vagy „extrinsic” és a II. típusú vagy „intrinsic”, azaz mitokondriumfüggő apoptosiz út
I. típusú apoptosiz során (a) a Fas és a TNFR1 „halál receptorok” – ligandjuk hatására – speciális intracelluláris adapter molekulákat (FADD, TRADD) kötnek magukhoz ún. homológ „haláldoménjeiken” keresztül. (b) A FADD közvetlenül kötődik a prokaspáz-8-hoz, aktiválva ezzel az enzimet. (c) A TRADD szintén képes aktiválni a prokaspáz-8-at, de csak más (RIP, RAIDD) fehérjéken keresztül. A kaszpáz-8 vagy közvetlenül (d) aktiválja a kaszpáz-3-at vagy pedig az apoptosist indukáló Bid fehérje hasításán keresztül (e), amely aztán a mitokondriumokba transzlokálódik. II. típusú apoptosiz során (g) – eddig még részleteiben ismeretlen mechanizmussal – a mitokondriumokból citokróm-c kiáramlása történik, melyet a Bcl-2 fehérjecsalád egyes tagjai is befolyásolnak (f). ATP jelenlétében a citokróm-c egy komplexet alkot a prokaspáz-9-cel és az APAF-1-gyel (h), létrehozva ezzel az apoptosomát. Végül soron mindkét apoptosiz út a kaszpáz-3 hasításához és ezzel aktiválódásához vezet (d, i), amely aztán – szubsztátjai révén – megindítja a DNS internukleosomális fragmentációját (j), azaz magát az apoptosist.

például hypoxia, reoxigenisatio, nitrogén-oxid, peroxid – hatására indukálódik. Ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok, köztük a sajátjaink is, azt sugallják, hogy az extrinsic apoptosist útjának nincs számottevő szerepe a szívizomsejtek programozott pusztulásában.

Számos tanulmányban vizsgálták a Fas/FasL komplex szerepét a myocardialis apoptosist kifejlődésében. Térfogatterhelésben a Fas-expresszió fokozódását figyelték meg, párhuzamosan a szívüregek dilatációjának kifejezettebbé válásával, de ennek ellenére – pedig a FasL expressziója is fokozódott – nem sikerült kimutatni az apoptosist növekedését (46). Ugyanebben a tanulmányban egy Fas-receptort aktiváló antitesttel a májban sikerült apoptosist kiváltani, a szívben viszont nem. Szívelégtelenségben szenvedő betegetől származó szívizombiopsziás mintákban a Fas expressziója kizárólag a fibroticus területeken növekedett, és független volt az apoptosist jelenlététől (17). Transzgenikus egerekben a FasL myocardialis túlexpressziója nem eredményezett fokozott apoptosist (38). Az előbbi tanulmányok egyike sem tulajdonít lényeges szerepet a Fas jelátviteli rendszernek.

A TNF- α által közvetített jelátviteli rendszert is többen vizsgálták. A TNF- α -ra adott válasz erőteljesen sejttípus-specifikus, és függ az adott sejt aktuális biokémiai tulajdonságaitól is. Így nem adaptálhatjuk szabadon az intakt szívre azon tanulmányok eredményeit sem, ahol transzformált, proliferáló vagy éppen frissen izolált szívizomsejtekben a TNF- α apoptosist indukáló hatását sikerült kimutatni. Ezt támasztja alá, hogy TNF- α -t túlexpresszáló transzgenikus egerekben nem emelkedett az apoptosissal elpusztult szívizomsejtek aránya (32). Az, hogy a TNF- α által indukált apoptosist *in vitro* jelentősen csökken iNOS hiányában arra enged következtetni, hogy inkább a nitrogén-oxid játssza a főszerepet és nem a „halál receptor” által közvetített jelátviteli rendszer (44). Bizonyítékunk van ugyanakkor arra is, hogy a TNF- α által közvetített jelátviteli rendszer még védelmet is nyújthat a myocardialis apoptosist ellen (29) azon tulajdonsága révén, hogy aktiválni képes az NF κ B-t és más target proteineket, mint például az A20-at (36). Az NF κ B jelátviteli rendszer domináns negatív gátlása átalakította a TNF- α apoptosistól védő tulajdonságát apoptosist okozóvá, felvetve ezzel, hogy a szívizomsejtekben meglévő intrinsic faktorok védelmet nyújtanak a „halál receptor” közvetítette apoptosissal szemben (36).

A mitokondrium

A másik fő apoptosist jelátviteli rendszer az „intrinsic” vagy II. típusú, azaz mitokondriumfüggő útvonal (1. ábra). A mitokondrium több, kifejezetten toxikus anyagot tartalmaz, melyek képesek apoptosist indukálni abban az esetben, ha kijutnak a cytosolba. Ezek közül talán a legfontosabb a citokróm-c, ami – ezidáig még ismeretlen hatásokra – kijut a mitokondriumokból, és a prokaspáz-9-cel valamint annak kofaktorával, az APAF-1-gyel komplexet képez.

Mindezek után, ATP jelenlétében, a kaszpáz-9 konformációváltozáson megy át és az aktív apoptosist képezi. Ez hasítja és ezzel aktiválja a kaszpáz-3-at, a kaszpáz-rendszer utolsó tagját. A citokróm-c kiáramlása együtt jár a mitokondrium külső membránján elhelyezkedő nagy, nem szelektív csatornáknak, a PT pore-nak a megnyílásával, amit a mitokondrium membránpotenciáljának csökkenése követ (14). Bizonyos körülmények között mind a citokróm-c kiáramlása, mind pedig a PT pore megnyílése reverzibilis lehet (14). A PT pore megnyílése mechanizmusa még kevésbé ismert, de nem valószínű, hogy a kaszpáz rendszernek ebben szerepe lenne.

Szívizomsejtekben a II. típusú apoptosist utat székum- és glükózmegvonás, redox stressz, nitrogén-oxid és a G α_q jelátviteli rendszer folyamatos aktivitása indukálhatja (14 és saját, még nem publikált adataink). Ez a folyamat azonban nem jellemző minden mitokondriumokban gazdag izomszövetre: az emberi szívizomsejtekből hiányzik az APAF-1 fehérje, és ennek hiányában a mitokondriumfüggő apoptosist út itt nem jellemző (11). A II. típusú apoptosist út és más mitokondriális funkciók (mint például az energiaszolgáltatás) közötti összefüggések ma még ismeretlenek.

Bcl-2 fehérjék

Az apoptosist reguláló Bcl-2 fehérjecsaldának a mitokondrium a legfőbb támadáspontja. A családnak vannak apoptosist gátló és indukáló tagjai is. Több Bcl-2 proteinnél ismert, hogy szerepet játszik bizonyos csatornáknak, mint például a feszültségfüggő anioncsatorna szabályozásában (26). A család apoptosist gátló és indukáló tagjai képesek egymással összekapcsolódni és semlegesíteni egymás hatását, így ezen fehérjék relatív egyensúlya meghatározza a sejtek életben maradását. A szívizomsejtekben néhány Bcl-2 fehérje, mint például a Bcl-x(L) regulációja főleg transzkripció útján történik (25), bár a poszttranszkripciósi modifikációnak, mint például a foszforilációnak, a degradációnak valamint a cytosol és a mitokondriummembrán közötti transzlokációnak is fontos szerepe van (14).

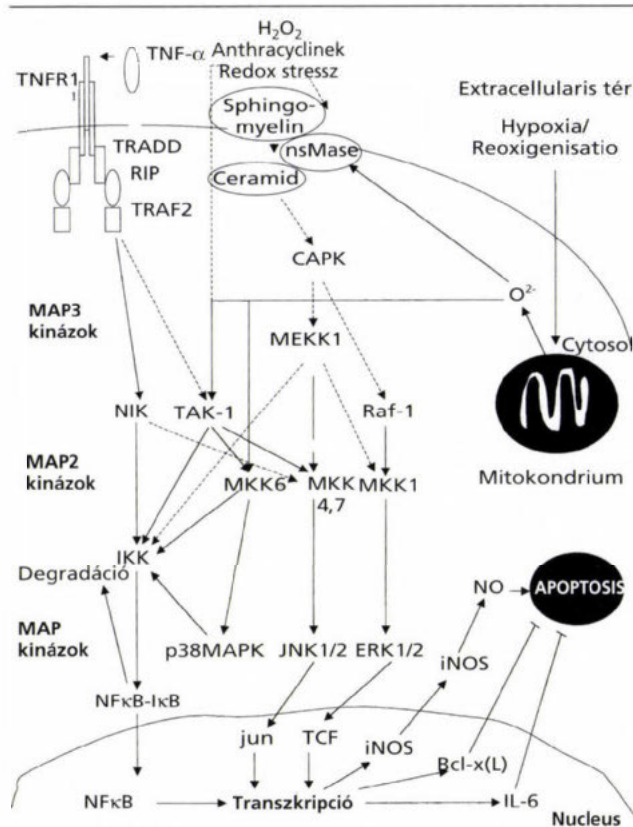
A Bcl-2, Bcl-x(L) Bax, Bad és a többiek koncentrációjának számottevő megváltozását figyelhetjük meg különféle myocardiumot ért stresszhatás, mint például nitrogén-oxid (25), bakteriális lipopoliszacharid (34), allograft-kilökődés (24), szívelégtelenség (31, 39) és hypoxia/reoxigenisatio (7) esetében. Ezek a tanulmányok azt mutatják, hogy mind az apoptosist indukáló, mind pedig az azt blokkoló Bcl-2 proteinek szintje emelkedhet a myocardiumot ért stresszhatásra válaszul. Az ezekért a változásokért felelős faktorok ma még ismeretlenek.

A Bcl-2 fehérjék esetleges terápiás szerepére már számos vizsgálat keresi a megoldást. A Bcl-2-t túlexpresszáló egerek védettnek bizonyultak az ischaemia/reperfusio okozta apoptosist és a következményes szövetkárosodás valamint az ezzel járó pumpaelégtelenség ellen. Mindezen túlmenően még az infarctusos terület mérete is több, mint 60%-kal kisebb volt, mint a kontroll állatokban (9).

MAP kinázok

Az MAPK család, beleértve az ERK1/2-t, a JNK1/2-t valamint p38MAPK kinázokat, több sejttípusban fontos szerepet játszik a programozott sejthalál irányításában. Az utóbbi idők kutatásai bizonyították, hogy a szívizomsejtek apoptózisának szabályozásában is lényeges feladata van, legfőképp az oxidatív stresszre adott válasz esetében (2. ábra) (13, 30). Az MAPK rendszer különböző tagjainak aktiválódása figyelhető meg ischaemia/reperfusio, β -adrenerg stimuláció valamint nitrogén-oxid és anthracyclin-behatás esetében.

Az MAP kinázok nagy családja legalább három, egymástól különböző reakcióúton keresztül alakulhat ki, melyek végén a p38MAPK, az ERK és a JNK áll. Mind a három reakcióút három lépcsőfokot tartalmaz, az MAP kináz kináz kinázokat (MAP3K-ok), az MAP kináz kinázokat (MAP2K-ok vagy MKK-ok) és végül magukat az MAP kinázokat. A 2. ábrán ismertetett esetben a külső jel egy „halál receptor” (TNFR1) vagy egy enzim (nSMase) keresztül, másodlagos hírvivő molekulák (TRAF2 és ceramid) közvetítésével jut el a sejt belsejébe. Ezek a másodlagos hírvivő molekulák – egy, még nem teljesen ismert mechanizmussal – aktiválják az MAP3K-okat (NIK, TAK-1, MEKK1 és Raf-1). Ezek után az MAP2K-ok (IKK, MKK-ok 1-7) aktiválódnak és foszforilálják az MAPK-okat (p38, ERK1/2, JNK1/2).



2. ábra: Az MAP kinázok A szaggatott vonalak azokat a kapcsolatokat jelzik, amelyek teljes egészében még nem ismertek vagy szívizomsejtekben még nem bizonyítottak. Az egyszerűség kedvéért számos, még csak feltételezett szubsztrátot kihagytunk az ábrából.

Végül az MAPK-ok a nucleusbba transzlokálódnak és foszforilálódnak néhány, az apoptózis szabályozásában fontos szerepet játszó gén expresszióját irányító, transzkripciós faktort (Jun, TCF). Az MAP2K szubsztrát IkB foszforilációja annak degradációját, és így az NFκB szabadra válását eredményezi. Az NFκB szintén a nucleusbba transzlokálódik és közvetlenül befolyásolja a génextpressziót.

A szívizomsejtekben az ERK-aktiváció valószínűleg cytoprotectiv vagy nincs szerepe ebben a kérdésben. Ischaemia és redox stressz által kiváltott ERK-aktiváció csökkentette az apoptosissal elpusztult sejtek számát szívizomsejt-kultúrákban és intakt szívben (48).

A p38MAPK-nak mind az apoptózis indukálásában, mind pedig gátlásában szerepet tulajdonítanak (48).

Izolált hypoxiás szív előkezelése SB242719-cel (szelektív p38 inhibitor) vagy SB203580-nal (p38/JNK2 inhibitor) csökkentette az apoptózis mértékét és felgyorsította a kontraktilitás javulását ischaemia-reperfusiót követően (48). Az anthracyclinek, mint az oxidatív stressz egyéb formái, részben a p38MAPK-t aktiválva okoznak myocardialis apoptosist (27). Ugyanakkor a p38 védelmet nyújt β -adrenerg stimuláció, ozmotikus stressz és sphingosin okozta myocardialis apoptózis ellen (15). Valószínűleg a p38-aktiváció intenzitásától és időtartamától függ az, hogy cytoprotectiv vagy apoptosist indukáló hatásai kerülnek-e előtérbe: a szívizomsejtek hajlama apoptosissra fokozódott, mikor a tirozin-foszfát-gátlás megnyújtotta a p38-aktiváció időtartamát.

A JNK számos sejttípusban apoptosist indukáló hatású. Szívizomsejtekben aktivitásának fokozódását összefüggésbe hozták a mechanikai stressz, citokinek és az oxidatív stressz (30, 48) által kiváltott apoptosissal. Közvetlen ok-okozati összefüggést azonban még nem sikerült kimutatni a JNK-aktiváció és az apoptózis között. A hosszan tartó JNK-aktiváció, szemben a rövid távúval, más sejttípusok esetében apoptosist indukáló hatásának bizonyult (16). Néhány tanulmány viszont arról számol be, hogy a JNK apoptosist gátló hatású is lehet bizonyos körülmények között.

Embriionális őssejtekből származó szívizomsejtekben a JNK egyik aktivátorát, az MEKK1-et kódoló gén deléciója fokozta a hypoxia-reoxigenisatióra válaszul jelentkező apoptosist (35). Ebben a tanulmányban az MEKK1/JNK gátolta az apoptosist indukáló TNF- α produkcióját, és a TNF- α -t semlegesítő antitest javította az MEKK1-defektív sejtek túlélését. A redox stressz indukálta apoptózis két különböző modelljén sikerült igazolnunk, hogy a JNK-aktiváció nemcsak mechanikusan elválasztott az apoptosistól, hanem még késlelteti és csökkenti is a sejthalált (4).

Szívizomsejt növekedési szignálok és az apoptózis

A növekedési faktorok nagyon sok sejttípusban egyértelműen mediátorai – egy adott inger esetében – vagy az apoptosissal vagy pedig a túlélésnek. Ezzel szemben a szívizomsejtek növekedését okozó fiziológiai faktorok közül csak kevésről dönthető el, hogy a halált vagy az életet szolgálja-e. A nyomás- és térfogatterhelés, a szívizomsejtek növekedésének

legfontosabb szignálja, aktiválja mind az apoptosist indukáló, mind pedig az azt gátló jelátviteli mechanizmusokat (14, 50). A többi hypertrophiát okozó faktor esetében sem egyértelmű a kép. Mostanáig csak néhányukról sikerült bizonyítani, hogy egyértelműen csak a túlélést célzó jelátviteli mechanizmusokban vesznek részt. Ezen kevesek közé tartozik a gp130 citokin receptor (22).

Számos humorális faktor képes a szívizomsejtek hypertrophiás válaszát aktiválni, mint ahogy azt a génexpresszió fokozódásával, a sejtek fehérjetartalmának növekedésével és a sarcomerek átrendeződésével sikerült is bizonyítani. Azok a faktorok, köztük az α_1 -adrenerg agonisták, angiotensin II és endothelin-1, amelyek a G_{α_q} proteinnel kapcsolt receptoron keresztül hatnak, erőteljes hypertrophiás stimulusok. Ugyanakkor a hosszú ideig magas szinten tartott G_{α_q} -aktivitást már összefüggésbe hozták a szívizomsejtek apoptosissal (1). Az angiotenzinről is ismert, hogy diabetesben és mechanikai deformációra válaszul képes apoptosist indukálni (18). Az α_1 -adrenerg agonistákról és az endothelin-1-ről bizonyított, hogy – ERK aktiváción keresztül – képesek gátolni a szívizomsejtek apoptosist (26). A calcineurin, egy másik hypertrophiát okozó faktor is szerepet kaphat mind az apoptosist gátlásában, mind pedig indukálásában (26).

Néhány hypertrophiát okozó faktor sejttúlélésben játszott szerepe összefüggést mutat a PI3-kináz/Akt jelátviteli reakcióút aktiváló képességével. Erre az esetre példa az IGF-1 és a cardiotrophin-1 (19, 40). A PI3-kináz maga is növekedési faktor a szívizomban (43). Akár a PI3-kináz, akár az Akt aktív formájának transzferé megvédte a szívizomsejteket a hypoxia (43), a doxorubicin és a szérumbegvonás indukálta apoptosistól (47).

A β -receptor agonisták mind *in vivo*, mind pedig *in vitro* elősegítették a szívizomsejt-hypertrophia kialakulását, viszont nagy koncentrációban apoptosist is képesek voltak indukálni (49). A β -adrenerg szignáltranszdukciós rendszer elemeit túlexpresszázó transzgén egerekben megnövekedett a myocardialis apoptosist előfordulásának aránya, és végül dilatatív cardiomyopathia alakult ki bennük (8). Úgy tűnik, hogy elsősorban a β_1 -receptor izgalma vezet apoptosishoz (12, 49). Ugyanakkor β -adrenerg agonisták, mint például az isoproterenol, a myocardialis apoptosist gátlására is képesek (12). Valószínű, hogy a β_2 -receptor izgalma pedig a túlélésért felelős (12), feltehetően p38-függő szignáltranszdukciós rendszeren keresztül.

A fent leírtakból egyértelműen kiderül, hogy ma még nem ismert, vajon mi a pontos összefüggés a szívizomsejtek hypertrophiája és apoptosisa között. A szívizomsejtek terminálisan differenciált sejtek, sejtciklusuk – normális körülmények között – a G1-fázisban blokkolt, ezért képtelenek osztódni. Bizonyos körülmények között azonban a szívizomsejtek képesek hypertrophizálni. Ez DNS-szintézissel jár, ami következményesen poliploiditáshoz és multinukleációhoz vezet (6), viszont ez azt jelenti, hogy a sejtek átlélik a G1-S-fázis határát. Elképzelhető tehát, hogy a hypertrophizált szívizomzatban a sejtek egy része az S- vagy éppen a G2-fázisba kerül, és ezzel visszakapják DNS-t szintetizáló képességüket. Ezen változások eredményeképpen azonban megrö-

vidül az élettartamuk, és apoptosissal pusztulnak el. Ez az elképzelés megmagyarázhatja, hogy miért okozhatnak ugyanazok a növekedési faktorok myocardialis apoptosist és hypertrophiát is. Ezt látszik alátámasztani az a tanulmány, amelyben a szívizomsejteket – az E2F-1 sejtciklusfehérjét expresszázó adenovírussal – az S- vagy a G2-M-fázisba kényszerítették, és ezekben a sejtekben az apoptosist előfordulásának sokszoros emelkedését találták (3).

Oxidatív stressz, hypoxia és apoptosist

A szívizom vérellátásának – hosszabb ideig tartó – kimaradása, majd hirtelen megindulása (hypoxia/reoxygenisatio) erőteljes stimulus az apoptosist (45). Az oxidatív stressz maga is erőtejesen indukálja az apoptosist (14). Az ischaemia többi komponensének (hypoxia, glükózkészletek kimerülése, acidosis) fontosságát most kezdjük felismerni.

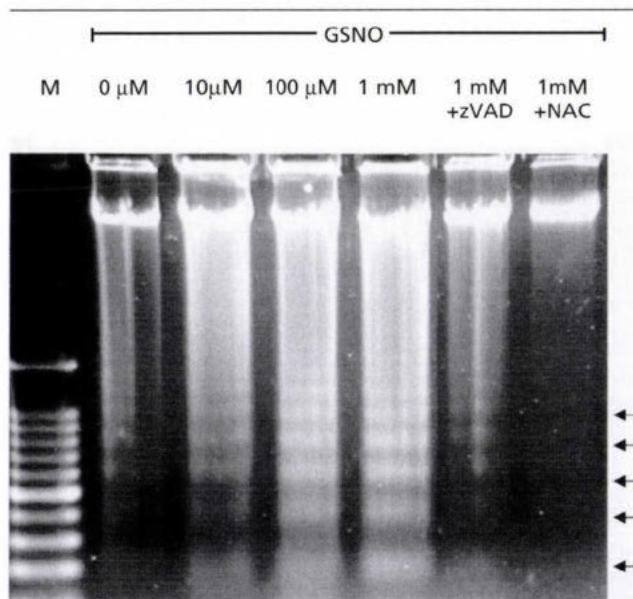
Több tanulmány, köztük a sajátaink is, azt bizonyítják, hogy a hypoxia egyedül nem képes apoptosist indukálni (45). A krónikus hypoxia azonban – megfelelő mennyiségű ATP jelenlétében – mégis elősegítheti a citokrom-c mitokondriumokból történő kiáramlását és a kaszpáz-3 aktivációját. Apoptosist lehet a következménye az ischaemia által indukált laktátakkumulációnak és a pH esésének (45). Az egyedüli hypoxiát számos adaptív válasz követheti, mint például a glikolitikus metabolizmus és a kontraktilitás csökkenése, melyek a sejt életben maradását segítik.

A sphingomyelin hidrolízise során keletkezett ceramid a hypoxia/reoxygenisatio és a doxorubicin által kiváltott apoptosist egyik fő induktora (21). Az még tisztázásra vár, hogy az oxidatív stressz hogyan váltja ki a ceramid termelődését.

Nitrogén-oxid és apoptosist

A nitrogén-oxid számos jelátviteli rendszerben tölt be fontos szerepet a sejtben belül, ugyanakkor pedig közvetlen módon fatális mind az újszülött, mind pedig az érett szívizomsejtekre (4, 25) (3. ábra).

Újszülött patkányokból készült szívizomsejt-kultúrát 5 órán át kezeltük a nitrogén-oxid donor S-nitroso-glutathionnal (GSNO: 10 μ M, 100 μ M, 1000 μ M). Egyes esetekben a sejteket előkezeltük a kaszpáz inhibitor zVAD-fmk-val (50 μ M) vagy a szabadgyök-scavenger n-acetilciszteinnel (NAC, 10 mM). A 3. ábrán jól látható, hogy a – DNS internukleoszomális hasítását reprezentáló – 200 bázispár nagyságú sávok (nyilak) megjelenése arányos a GSNO dóziséval. Az ábra azt is bizonyítja, hogy a nitrogén-oxid által indukált apoptosist létrejöttében szerepet játszanak a szabad gyökök és a kaszpáz rendszer (a kaszpáz inhibitor zVAD és a scavenger NAC gátolta az apoptosist létrejöttét).



3. ábra: A nitrogén-oxid indukálta myocardialis apoptózis bizonyítása "DNS laddering" módszerrel

A citokinek, köztük a TNF- α , IL-1 β és IFN- γ valószínűleg az iNOS indukálásán – és így végső soron szintén a nitrogén-oxidon – keresztül fejtik ki apoptotikus hatásukat (25, 44). Az iNOS fokozott expressziójára készített sejtek mikromoláris mennyiségű nitrogén-oxid termelésére képesek (10), ami szuperoxid anion jelenlétében - peroxinitritté alakul. Ez utóbbi felelős a nitrogén-oxid által mediált apoptózis létrejöttéért (25). Mivel a peroxinitritt rendkívül gyorsan és irreverzibilisen képes reakcióba lépni szubsztrátjával, a sejten belüli térben nagyon behatárolt a működése. A szívizomsejtek mitokondriumain belül a nitrogén-oxid és a szuperoxid anion együttes termelődése peroxinitritt kialakulásához vezet. A peroxinitritt lokális hatása következtében citokróm-c áramlik ki a mitokondriumokból, ami apoptosist indukál.

Más körülmények között és más sejt típusban a nitrogén-oxidnak cytoprotectiv hatása is lehet. Ezt részben a kaszpáz-3 direkt nitrozolálása, részben pedig az NF κ B által mediált, a túlélésért felelős jelátviteli utak aktiválása révén fejtheti ki. A nitrogén-oxidnak az ischaemiás prekondicionálásként ismert jelenség kialakításában is fontos szerepet tulajdonítanak, ugyanis nitrogén-oxid donorok folyamatos adagolásával készített védelem alakítható ki egy későbbi ischaemiás sérüléssel szemben (42). Az még nem tisztázott, hogy az ischaemiás prekondicionálás együtt jár-e az apoptózis csökkenésével.

Következtetések

A szívizomsejtek apoptosisa – mint új terápiás beavatkozási lehetőség – iránti érdeklődés robbanásszerűen fokozódott az utóbbi időben. A közeljövő kutatási eredményei valószínűleg segítenek majd

eldőnteni, hogy a myocardialis apoptózis gyógyszeres befolyásolásának lehet-e szerepe az egyes szívbetegségek elleni küzdelemben. Ugyanakkor segíthetnek megérteni egyes jelenleg is használt gyógyszerek apoptosira gyakorolt hatását (2). A programozott sejthalált blokkoló gyógyszerek alkalmazása myocardialis infarctusban ígéretesnek tűnik, hiszen a szívizomsejtek egy része apoptosissal pusztul el az akut coronaria syndromákban. Az egyik terápiás célpont talán az IGF-1-PI3K-Akt/PKB jelátviteli út lehet, amelyről köztudott, hogy nagy hatásfokkal képes blokkolni az apoptosist. Néhány korai, ígéretes eredmény ellenére még mindig nem tudjuk, vajon az antiapoptotikus hatású Bcl-2 fehérjék sejtbe juttatásával, vagy a kódoló gének expressziójának fokozásával, esetleg géntranszferrel elérhető-e hasonló cytoprotectio. A II. típusú jelátviteli rendszer befolyásolásának szintén lehet terápiás jelentősége. Ez történhet mind a distalis részen, a kaszpáz-3 aktivációnál, mind pedig a proximalis oldalon, a mitokondriális funkcionál (23). Ezen jelátviteli utak biztonságos és specifikus blokkolhatóságának bizonyítása rendkívül fontos.

A szívélgtelenség kialakulásában is komoly szerepet tulajdonítunk a myocardialis apoptosishoz. Ismervén a betegség gyakoriságát szerte a világon és a programozott sejthalál fontosságát a szívélgtelenség előrehaladásában, az apoptózis gátlása ebben a betegcsoportban talán még nagyobb előnnyel járhat, mint az infarctus esetében. A krónikus antiapoptotikus terápia bevezetése előtt azonban még számos akadályt kell legyőznünk. Nyilvánvaló, hogy a myocardialis apoptózis gátlását célzó kezeléssel csak a szívspecifikus jelátviteli utakat és effektorokat vehetjük célba. Ezzel ugyanis elkerülhetjük az apoptózis gátlásának negatív következményeit a szervezet azon helyein, ahol arra nagy szükség van. A feladat megoldása nem lehetetlen, hiszen már most is folynak ígéretes vizsgálatok olyan cDNS-ek szervezetbe juttatásával, amelyek szívspecifikus promóterek – mint például α -myosin nehéz lánc – irányítása alatt állnak, így csak a szívizomsejtekben képesek transzkripcióra.

Munkánkban jelenlegi ismereteinket foglaltuk össze a szívizomsejtek apoptosisaról, annak szabályozásáról és lehetséges terápiás befolyásolásáról. Ezek az ismeretek azonban még nem elegendőek ahhoz, hogy biztonsággal megállapíthassuk, vajon a szívizomsejt adott körülmények között miképp reagál egy meghatározott típusú stresszre. Beindulnak-e az apoptosist indukáló jelátviteli utak vagy inkább a sejt a túlélését elősegítő folyamatok kerülnek túlsúlyba? Ezen információk legnagyobb része csak empirikus úton szerezhető be. Az azonban már biztos, hogy a szívizomsejtek akkor védhetőek meg legnagyobb biztonsággal a programozott sejthaláltól, ha nem is adunk esélyt a kialakulására: azaz optimalizáljuk az ekvilibriumot és a minimálisra csökkentjük a stressz lehetőségét. Másik fontos megfigyelés, hogy számos olyan stimulus is képes programozott sejthalált indukálni a szívizomban, amelyek akár még krónikus antiapoptotikus terápia célpontjai is lehetnek, mert nem vagy csak nagyon kis mér-

tékben befolyásolják az apoptosist egyéb szövettípusokban. Ilyen például a β -receptoron át történő jelátvitel. A jövő kutatásai segíteni fognak a myocardialis apoptosishoz vezető distalis jelátviteli utak jelentőségének és specificitásának megértésében. Ezek az információk elengedhetetlenek lesznek a következő gyógyszer-generációk tervezésénél a terápiás célpontok és a terápia biztonságának meghatározásában. A fentiek alapján az apoptosist gátlása valószínűleg a közeljövőben is megtartja majd előkelő helyét a szívbetegségek elleni küzdelem ígéretes, új fegyverei között.

Köszönetnyilvánítás: Ez úton is köszönjük az American Heart Association, a Magyar Állami Eötvös Ösztöndíj és a Soros Ösztöndíj támogatását.

IRODALOM: 1. Adams, J. W., Sakata, Y., Davis, M. G. és mtsai: Enhanced Galphaq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1998, 95, 10140-10145. – 2. Adderley, S. R., Fitzgerald, D. J.: Glycoprotein IIb/IIIa antagonists induce apoptosis in rat cardiomyocytes by caspase-3 activation. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 5760-5766. – 3. Agah, R., Kirshenbau, L. A., Abdellatif, M. és mtsai: Adenoviral delivery of E2F-1 directs cell cycle reentry and p53-independent apoptosis in postmitotic adult myocardium in vivo. *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2722-2728. – 4. Andreka, P., Dougherty, C., Slepak, T. I. és mtsai: Cytoprotection by Jun kinase during nitric oxide-induced cardiac myocyte apoptosis. *Circ. Res.* 2001, 88, 305-312. – 5. Andreka P., Műzes Gy., Nádházi Z.: A myocardialis apoptosizs szerepe a szívelégtelenség kialakulásában. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 135-142. – 6. Anversa, P., Leri, A., Beltrami, C. A. és mtsai: Myocyte Death and Growth in the Failing Heart. *Lab. Invest.*, 1998, 78, 767-786. – 7. Azhar, G., Liu, L., Zhang, X. és mtsai: Influence of age on hypoxia/reoxygenation-induced DNA fragmentation and bcl-2, bcl-xl, bax and fas in the rat heart and brain. *Mech. Ageing. Dev.*, 1999, 112, 5-25. – 8. Bisognano, J. D., Weinberger, H. D., Böhlmeier, T. J. és mtsai: Myocardial-directed overexpression of the human beta(1)-adrenergic receptor in transgenic mice. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2000, 32, 817-830. – 9. Brocheriou, V., Hagege, A. A., Oubenaissa, A. és mtsai: Cardiac functional improvement by a human Bcl-2 transgene in a mouse model of ischemia/reperfusion injury. *J. Gene. Med.*, 2000, 2, 326-333. – 10. Brown, G. C., Borutaite, V.: Nitric oxide, cytochrome c and mitochondria. *Biochem. Soc. Symp.*, 1999, 66, 17-25. – 11. Burgess, D. H., Svensson, M., Dandrea, T.: Human skeletal muscle cytosols are refractory to cytochrome c-dependent activation of type-II caspases and lack APAF-1. *Cell Death. Differ.*, 1999, 6, 256-261. – 12. Communal, C., Singh, K., Sawyer, D. B. és mtsai: Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation*, 1999, 100, 2210-2212. – 13. Cook, S. A., Sugden, P. H., Clerk, A.: Activation of c-Jun N-terminal kinases and p38-mitogen-activated protein kinases in human heart failure secondary to ischaemic heart disease. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1999, 31, 1429-1434. – 14. Cook, S. A., Sugden, P. H., Clerk, A.: Regulation of bcl-2 family proteins during development and in response to oxidative stress in cardiac myocytes: association with changes in mitochondrial membrane potential. *Circ. Res.*, 1999, 85, 940-949. – 15. Craig, R., Larkin, A., Mingo, A. M. és mtsai: p38 MAPK and NF-kB collaborate to induce interleukin-6 gene expression and release. Evidence for a cytoprotective autocrine signaling pathway in a cardiac myocyte model system. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 23814-23824. – 16. Davis, R. J.: Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell*, 2000, 103, 239-252. – 17. Filipatos, G., Leche, C., Stanga, R. és mtsai: Expression of FAS adjacent to fibrotic foci in the failing human heart is not associated with increased apoptosis. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, H445-451. – 18. Fioridaliso, F., Li, B., Latini, R. és mtsai: Myocyte death in streptozotocin-induced diabetes in rats is angiotensin II-dependent. *Lab. Invest.*, 2000, 80, 513-527. – 19. Fujio, Y., Nguyen, T., Wencker, D. és mtsai: Akt promotes survival of cardiomyocytes in vitro and protects against ischemia-reperfusion injury in mouse heart. *Circulation*, 2000,

101, 660-667. – 20. Hengartner, M. O.: The biochemistry of apoptosis. *Nature*, 2000, 407, 770-776. – 21. Hernandez, O. M., Discher, D. J., Bishopric, N. H. és mtsai: Rapid activation of neutral sphingomyelinase by hypoxia-reoxygenation of cardiac myocytes. *Circ. Res.*, 2000, 86, 198-204. – 22. Hirota, H., Chen, J., Betz, U. A. és mtsai: Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell*, 1999, 97, 189-198. – 23. Holly, T. A., Drincic, A., Byun, Y. és mtsai: Caspase inhibition reduces myocyte cell death induced by myocardial ischemia and reperfusion in vivo. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1999, 31, 1709-1715. – 24. Hu, Y., Zou, Y., Hala, M. és mtsai: Prolonged survival of heart allografts from p53-deficient mice. *Transplantation*, 2000, 69, 2634-2640. – 25. Ing, D. J., Zang, J., Dzau, V. J. és mtsai: Modulation of cytokine-induced cardiac myocyte apoptosis by nitric oxide, Bak and Bcl-x. *Circ. Res.*, 1999, 84, 21-33. – 26. Iwai-Kanai, E., Hasegawa, K., Araki, M. és mtsai: alpha- and beta-adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. *Circulation*, 1999, 100, 305-311. – 27. Kang, Y. J., Zhou, Z. X., Wang, G. W. és mtsai: Suppression by metallothionein of doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinases. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 13690-13698. – 28. Kawano, H., Okada, R., Kawano, Y. és mtsai: Apoptosis in acute and chronic myocarditis. *Jpn. Heart J.*, 1994, 35, 745-750. – 29. Kurrelmeier, K. M., Michael, L. H., Baumgarten, G. és mtsai: Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, 97, 5456-5461. – 30. Laderoute, K. R., Webster, K. A.: Hypoxia/reoxygenation stimulates Jun kinase activity through redox signaling in cardiac myocytes. *Circ. Res.*, 1997, 80, 336-344. – 31. Latif, N., Khan, M. A., Birks, E. és mtsai: Upregulation of the Bcl-2 family of proteins in end stage heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 35, 1769-1777. – 32. Li, X., Moody, M. R., Engel, D. és mtsai: Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm. *Circulation*, 2000, 102, 1690-1696. – 33. Mallat, Z., Tedgui, A., Fontaliran, F. és mtsai: Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1190-1196. – 34. McDonald, T. E., Grimman, M.N., Carthy, C.M. és mtsai: Endotoxin infusion in rats induces apoptotic and survival pathways in hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000, 279, H2053-H2061. – 35. Minamino, T., Yujiri, T., Papst, P. J.: MEK1 suppresses oxidative stress-induced apoptosis of embryonic stem cell-derived cardiac myocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1999, 96, 15127-15132. – 36. Mustapha, S., Kirshner, A., De Moissac, D. és mtsai: A direct requirement of nuclear factor-kappa B for suppression of apoptosis in ventricular myocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000, 279, H939-945. – 37. Narula, J., Haider, R., Virmani, R. és mtsai: Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1182-1189. – 38. Nelson, D. P., Setser, E., Hall, D. G. és mtsai: Proinflammatory consequences of transgenic fas ligand expression in the heart. *J. Clin. Invest.*, 2000, 105, 1199-1208. – 39. Petrovic, D., Zorc-Pleskovic, R., Zorc, M.: Apoptosis and proliferation of cardiomyocytes in heart failure in different etiologies. *Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000, 9, 149-152. – 40. Reiss, K., Cheng, W., Pierzchalski, P. és mtsai: Insulin-like growth factor-1 receptor and its ligand regulate the reentry of adult ventricular myocytes into the cell cycle. *Exp. Cell Res.*, 1997, 235, 198-209. – 41. Sam, F., Sawyer, D. B., Chang, D. L. és mtsai: Progressive left ventricular remodeling and apoptosis late after myocardial infarction in mouse heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2000, 279, H422-428. – 42. Shinmura, K., Tang, X. L., Takano, H. és mtsai: Nitric oxide donors attenuate myocardial stunning in conscious rabbits. *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, H2495-2503. – 43. Shioi, T., Kang, P. M., Douglas, P. S. és mtsai: The conserved phosphoinositide 3-kinase pathway determines heart size in mice. *EMBO J.*, 2000, 19, 2537-2548. – 44. Song, W., Lu, X., Feng, Q.: Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis via inducible nitric synthase in neonatal mouse cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.*, 2000, 45, 595-602. – 45. Webster, K. A., Discher, D. J., Kaiser, S. és mtsai: Hypoxia-activated apoptosis of cardiac myocytes requires reoxygenation or a pH shift and is independent of p53. *J. Clin. Invest.*, 1999, 104, 239-252. – 46. Wollert, K. C., Heineke, J., Westermann, J. és mtsai: The cardiac Fas (APO-1/CD95) Receptor/Fas ligand system: relation diastolic wall stress in volume-overload hypertrophy in vivo and activation of the transcription

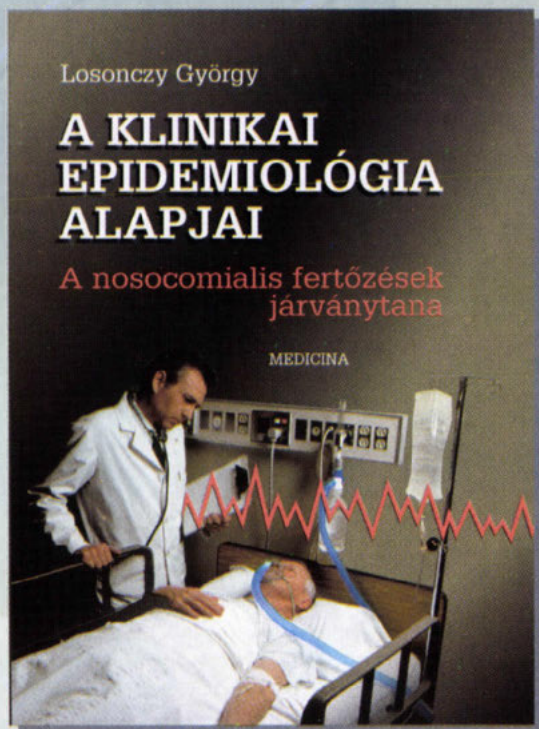
factor AP-1 in cardiac myocytes. *Circulation*, 2000, 101, 1172-1178. – 47. Wu, W., Lee, W. L., Wu, Y. Y. és mtsai: Expression of constitutively active phosphatidylinositol 3 kinase inhibits activation of caspase 3 and apoptosis of cardiac muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 40113-40119. – 48. Yue, T. L., Wang, C., Gu, J. L. és mtsai: Inhibition of extracellular signal-regulated kinase enhances ischemia/reoxygenation-induced apoptosis in cultured cardiac myocytes and exaggerates reperfusion injury in isolated perfused heart. *Circ. Res.*, 2000, 86, 692-699. – 49. Zaugg, M., Xu,

W., Luchinetti, E., Shafiq, S. A. és mtsai: Beta-adrenergic receptor subtypes differentially affect apoptosis in adult rat ventricular myocytes. *Circulation*, 2000, 102, 344-350. – 50. Zhang, D., Gausin, V., Taffet, G. E. és mtsai: TAK1 is activated in the myocardium after pressure overload and is sufficient to provoke heart failure in transgenic mice. *Nat. Med.*, 2000, 6, 556-563.

(Andréka Péter dr., Budapest, Szentkirályi u. 46. 1088)

hamarosan MEGJELENIK

a **MEDICINA KÖNYVKIADÓ**
gondozásában



*A klinikai
endokrinológia és
anyagcsere-betegségek
kézikönyve*

SZERKESZTETTE
LEÓVEY ANDRÁS

Medicina



Az asthma bronchiale és a társuló allergiás tünetek alakulása gyermekkortól felnőttkorig

Halász Adrien dr.^{1,2} és Cserháti Endre dr.¹

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)¹

Svábhegyi Gyermekgyógyintézet, Budapest (igazgató: Simon György dr.)²

A vizsgálat célja a gyermekkori asthma bronchiale prognózisának értékelése. A szerzők 145 (96 férfi, 49 nő), gyermekkorban allergiás asthmában szenvedő, 28 évesnél idősebb (átlagos életkor 37,6 év, SD = 5,9 év) felnőtt utánvizsgálatát végezték. A betegek gyermekkori, 18 éves és felnőttkori asthmás tünetek, valamint társuló allergiás betegségük változásáról kérdőívet töltöttek ki, majd fizikális vizsgálat és 12 inhalatív allergénnel Prick-teszt történt. A vizsgálatban résztvevők 43%-a felnőttkorra tünetmentessé vált. A betegek 57%-ánál felnőttkorban is jelentkeztek asthmás tünetek. Magasabb volt az intermitáló asthmások csoportjába tartozók aránya mind a nappali (59%), mind az éjszakai (67%) tüneteket tekintve, mint a perzisztáló asthmásoké (41 és 33%). A gyermekkori társuló egyéb atopiás betegségek nem befolyásolták lényegesen az asthma bronchiale prognózisát. A nőknél ezek gyakoribbak, elsősorban az atopiás bőrtünetek tekintetében. A rhinitis allergica 18 éves korra gyakoribbá vált a gyermekkori előforduláshoz viszonyítva, az egyéb atopiás betegségek előfordulása jelentősen nem változott. Felnőttkorra megmaradó asthmában a penészgomba- és a macskaszőr-allergia nagyobb számban fordult elő. A leggyakoribb bőrreakciót adó allergén a parlagfűpollen volt, mind a tünetes, mind a tünetmentes csoportban. – A gyermekkori asthma bronchiale hosszú távú prognózisa viszonylag jó, a betegeknek ugyan csak kisebbik fele válik panaszmentessé, de a felnőttkori tünetek többségüknél viszonylag enyhék. A tünetek fennmaradásához a lakáson belüli allergének hozzájárulhatnak.

Kulcsszavak: asthma bronchiale, prognózis, atopiás betegségek, bőrpróba

Changes in the symptoms of bronchial asthma and accompanying allergic disorders from childhood to adult age. The aim of the study was to determine the prognosis of bronchial asthma. 145 adults (96 men, 49 women) with bronchial asthma during childhood were examined above age of 28 years (mean age was 37.6, SD:5.9 years). The patients filled out questionnaires about the asthmatic and accompanying allergic symptoms in their childhood, age at 18 years and at present. They all were physically examined and prick tested with 12 inhalant allergens. 43% of the patients became symptom-free but 57% still had intermittent or persisting asthmatic symptoms while growing up. More patients had intermittent asthmatic day (59%) and night (67%) symptoms than persisting ones (41 and 33%). The accompanying allergic diseases in childhood did not definitely affect the prognosis of bronchial asthma. These are more frequent in the females, regarding before all the atopic skin disorders. At the age of 18, the occurrence of allergic rhinitis was more frequent than in childhood. The frequency of other allergic disorders did not change significantly. Among patients with asthmatic symptoms, moulds and cat hair allergies were more frequent than in the symptom-free group. The long-term prognosis of childhood bronchial asthma is relatively good, however only less than 50% of the patients has become symptom-free. In most of the adult patients the complaints are relatively mild. The indoor allergens may contribute to the occurrence of asthmatic symptoms.

Key words: bronchial asthma, prognosis, atopic diseases, prick test

Az atopiás betegségek, így az asthma bronchiale is, a XX. század második felében egyre gyakoribbá váltak. Világszerte számos tanulmány jelent meg a gyermekkori asthma bronchiale hosszú távú prognózisáról. Egységes kritériumok hiányában ezek nem könnyen hasonlíthatók össze: más és más az utánkövetési idő, egyes szerzők kérdőíves adatokkal dolgoztak, ismét mások berendelték volt betegeiket és személyes interjút vettek fel, esetleg megvizsgálták őket, ill. bőrpróbákat, légzésfunkciós vizsgálatot végeztek. A régebbi

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

időkből származó adatok – az 1930-as évektől a 70-es évekig – különböző idő elteltével és különféle megközelítéssel 22–80% gyógyulást találtak. (4)

A 90-es években végzett vizsgálatok is hasonló eredményeket adtak. Kanadában, súlyos gyermekkori asthmás panaszok után, 60–80% valószínűséggel jelentek meg felnőttkori tünetek (22). Svédországban a teljes gyógyulás valószínűsége 55–75% volt (1), Hollandiában 24% (20), míg Ausztráliában ez az arány csupán 20% (15).

Feltehetően a nagy különbségnek az is oka, hogy egyik vizsgálatnál kórházi súlyosabb betegekkel, a

másikban egy terület vegyes, de egészében véve kevésbé súlyos betegekkel foglalkoztak. Magas volt a tünetmentes egyének aránya akkor is, ha az utánvizsgálatot a pubertás idején végezték, amikor a panaszok ritkábbá váltak (2, 17).

Jelen munkánkban az asthma bronchiale prognózisát kérdőívek kitöltése és a gyermekkori asthmás betegek utánvizsgálata alapján elemeztük.

Betegek és módszerek

A Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekklinikáján, gyermekkori asthma bronchiale miatt kezelt 527, jelenleg 28 évesnél idősebb felnőttnek (356 férfi és 171 nő) levelet küldtünk. A volt betegek értesítése az archivált kórlapok adatai alapján történt. A klinikáról valamennyien asthma bronchiale diagnózissal távoztak, inhalatív allergia bizonyított volt.

A betegeknek felajánlottuk, hogy náluk és gyermekeiknél allergológiai, pulmonológiai vizsgálatot végzünk. Ezenbül fizikális vizsgálatot, allergiás bőrpróbát, légzésfunkciós méréseket és az allergiás gyulladás mértékére utaló biológiai markerek vérből történő meghatározását terveztük. Ha a címzett ismeretlen jelzéssel visszaérkezett levelet levonjuk, 418 beteget ért el valószínűleg értesítésünk, közülük 145 felnőtt vállalta a vizsgálatot és hozta el gyermekét.

Jelen munkánkban a felnőttek asthmás klinikai tüneteinek és társuló atopiás betegségeinek alakulását valamint az utánvizsgálat során végzett bőrpróbák eredményeit értékeljük. Tekintettel arra, hogy a gyermekkorban végzett Prick-tesztek különböző allergénkészítményekkel történtek, ezért a gyermek- és a felnőttkori bőrpróba eredményeit nem hasonlítottuk össze.

A betegek a vizsgálatról részletes felvilágosítást kaptak és ehhez hozzájárultak. A klinikai vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem etikai bizottságának engedélyével, az I. Gyermekklinikán 1998–1999-ben végeztük.

A felnőttek részletes kérdőívet töltöttek ki gyermekkori, 18 éves és jelenlegi asthma bronchiale utaló panaszokról és egyéb allergiás tüneteikről, kezelésükről. További kérdések vonatkoztak életkörülményeikre, környezetükre, életminőségükre (ezeket az adatokat részben közöljük). A kérdéseket nyomtatott formában kapták meg, további szóbeli magyarázat nélkül.

A vizsgálatban részt vevő egyének legalább egy hete antiasthmaticus, antiallergiás gyógyszeres kezelést nem kaptak. Negatív pulmonalis és bőrstatus mellett, az alkar hajlító oldalán 12 inhalatív allergénnel (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, fűkeverék, nyír-, mogyoró-, üröm-, parlagfűpollen, penészgombák [*Alternaria*, *Cladosporium*] kutyaszőr, macskaszőr és toll) Prick-tesztet végeztünk. Az Epipharm által gyártott Soluprick allergéneket használtuk. Negatív kontrollként a gyártó cég által megadott oldószert, pozitív kontrollként hisztamint (10 mg/ml) használtunk. A bőrpróba értékelése 15 perc reakcióidő után történt, az allergén hatására kialakult, bőrön látható ödéma alapján. Az ödéma nagyságát legnagyobb és legkisebb átmérőjének mérésével (mm) határoztuk meg. Pozitívnak tekintettük a reakciót, ha legalább az egyik átmérő nagyobb volt, mint 3 mm.

A statisztikai számításokat Fisher exact teszttel és χ^2 próbával végeztük, és szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettünk.

Eredmények

A kérdőív adatai

Jelen tanulmányban 145 gyermekkori asthma bronchialeban szenvedő felnőtt, asthmás és egyéb allergiás betegségére vonatkozó anamnesztikus adatait és Prick-teszt eredményét dolgoztuk fel. A vizsgált 96 férfi és 49 nő átlagos életkora 37,6 év (SD = 5,9 év) volt.

A gyermekkori asthma bronchialeban szenvedő, értesített egykori betegek között a fiúk (67,6%) és lányok (32,4%) aránya közel azonos volt a vizsgálaton végül is megjelent férfiak (66,2%) és nők (33,8%) arányával. Gyermekkori tüneteik is hasonlóak voltak régi kórlapjaik adatainak alapján.

A kitöltött kérdőívek adataiból elemeztük, hogy a gyermekkori asthmás tünetek felnőttkorban milyen arányban jelentkeztek, vagy esetleg szűntek meg (1. táblázat).

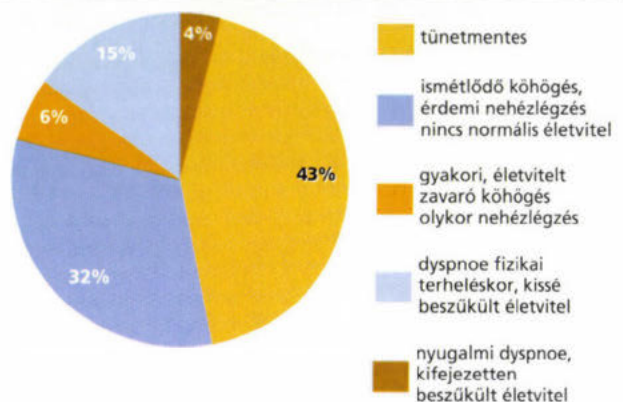
A gyermekkori asthma bronchialeban szenvedő, felnőttkorra tünetmentessé vált egyének köhögéssel, nehézlégzéssel járó panaszai átlag 13,8 éves (SD = 5,4 év) korban szűntek meg. Értékeljük a betegek jelenlegi asthmás panaszait, azok életminőségre gyakorolt hatását. A panaszokat annak alapján osztályoztuk, hogyan befolyásolták a betegek életvitelét, munkaképességét (1. ábra).

Enyhe tünetekkel a betegek életvitel, munkaképessége változatlan maradt. A súlyosabb állapotú betegek fizikai megterhelés után, ill. nyugalomban is fulladtak.

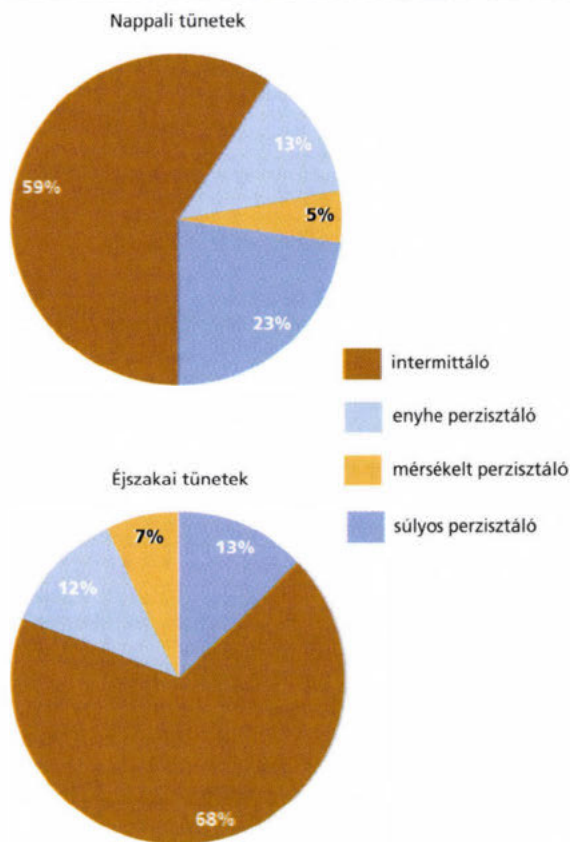
Az éjszakai és nappali tüneteket elkülönítve vizsgálva, gyakoriságuk szerint azokat négy csoportba osztottuk, ami megközelítőleg megfelel a WHO által ajánlott 1–4 súlyossági lépcsőnek (8). Tekintettel arra,

1. táblázat: A felnőttkorban még asthmás, valamint tünetmentessé vált férfiak és nők aránya

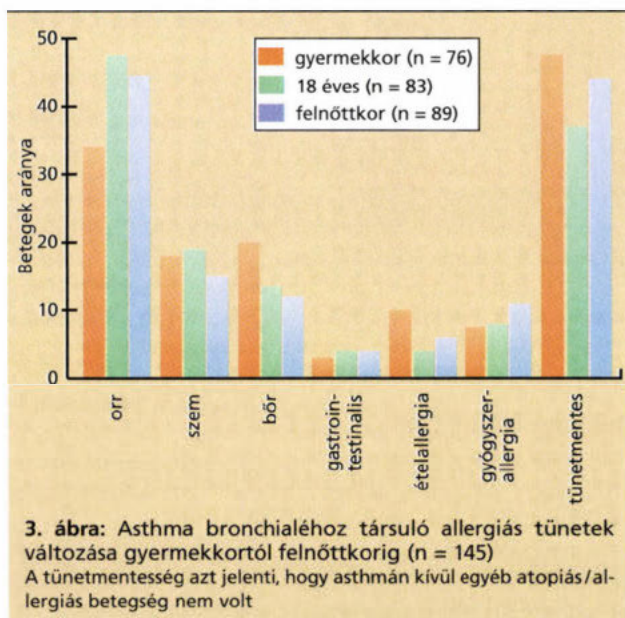
	Összesen (n = 145)	Férfi (n = 96)	Nő (n = 49)
Tünetmentessé vált	62 (43%)	43 (45%)	19 (39%)
Asthmás tünetei vannak	83 (57%)	53 (55%)	30 (61%)



1 ábra: Életminőséget befolyásoló asthmás tünetek felnőttkorban (n = 145)



2. ábra: Asthmás tünetek jelentkezése, a WHO által ajánlott súlyossági lépcsők alapján (n = 83)



3. ábra: Asthma bronchialehoz társuló allergiás tünetek változása gyermekkortól felnőttkorig (n = 145)
A tünetmentesség azt jelenti, hogy asthmán kívül egyéb atopiás/allergiás betegség nem volt

hogy a betegek nem végeztek rendszeres csúcsáramlasmérést, a WHO szerinti beosztás nem lehetett pontos. Magasabb azon betegek száma, akik az intermittáló asthmás csoportba tartoztak, mint azoké, akik az enyhe, mérsékelt és súlyos perzisztálók csoportjába. Ez a különbség a nappali és még inkább az éjszakai panaszok tekintetében is megfigyelhető volt (2. ábra).

Vizsgáltuk továbbá, hogyan változtak az asthma bronchiale kísérő egyéb szerveket érintő allergiás tünetek gyermekkortól felnőttkorig (3. ábra).

Az orr allergiás betegsége, a rhinitis allergica gyakorisága szignifikánsan magasabb volt 18 éves korban, mint gyermekkorban ($p = 0,0229$). A betegség gyermekkorban s az utánvizsgálat idején észlelt gyakorisága között nem volt értékelhető különbség. Az egyéb szerveket érintő allergiás betegségek gyakorisága lényegesen nem változott.

Gyermekkorban az asthma bronchiale mellett egyéb allergiás tüneteket is mutatók csoportjában a lányok aránya magasabb (2. táblázat). 18 éves korban még több lány szenvedett kísérő allergiás betegségben, ami 28 éves kor fölött, azaz az utánvizsgálat idején is észlelhető volt.

A különböző szerveket érintő allergiás tüneteket vizsgálva a nemek között az atopiás bőrbetegségek előfordulásában jelentős különbséget találtunk: a nők aránya gyermekkortól felnőttkorig mindvégig magasabb volt, mint a férfiaké.

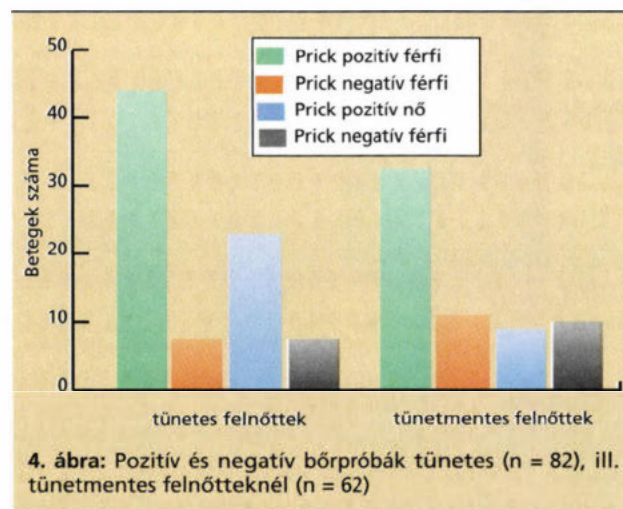
Nem találtunk összefüggést a gyermekkori társuló allergiás betegségek előfordulása és az asthmás tünetek felnőttkori megmaradása között.

A bőrpróba eredményei

A vizsgált 145 beteg közül 144 egyén bőrpróbáját végeztük el. Pozitív reakciót 107 felnőtt Prick-tesztje során találtunk, 37 esetben valamennyi teszt negatív eredményű volt. Értékeljük a Prick-teszt eredményeket a még asthmás tüneteket mutató és a tünetmentes csoportban (4. ábra).

Megmaradó asthmás tünetek mellett magasabb volt az inhalatív allergének okozta allergiás reakciók aránya, mint a tünetmentes csoportban, ez a különbség közel szignifikáns ($p = 0,0567$) volt.

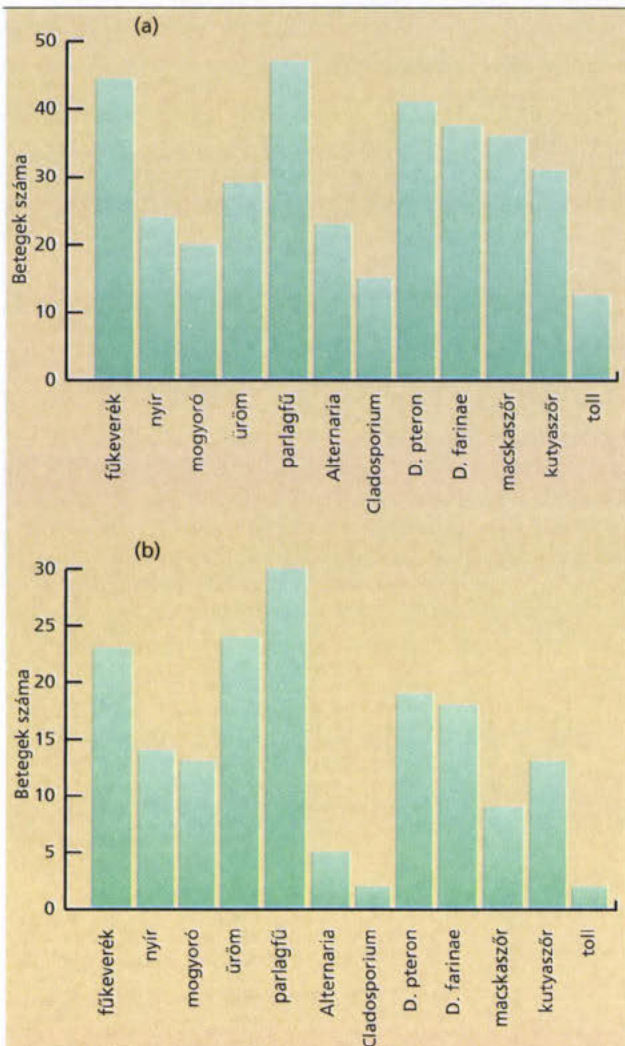
Összehasonlítottuk a jelenleg is asthmás (5. a ábra) és tünetmentes (5. b ábra) felnőttek különböző allergének által kiváltott bőrreakcióit. A tünetes felnőttek körében szignifikánsan magasabb volt az Alternaria- ($p = 0,0210$), a Cladosporium- ($p = 0,0148$) és a macskaszőr-allergia ($p = 0,0012$) aránya, a tünetmentes csoport bőrpróba eredményeivel összehasonlítva.



4. ábra: Pozitív és negatív bőrpróbák tünetes (n = 82), ill. tünetmentes felnőtteknél (n = 62)

2. táblázat: Különböző szerveket érintő és egyéb allergiás betegségek előfordulása, valamint ezektől mentes egyének száma gyermekkorban, 18 éves korban és az utánvizsgálat idején (n = 145)

	Gyermekkorban		18 éves korban		Utánvizsgálat idején	
	fiú n=96(%)	lány n=49(%)	férfi n=96(%)	nő n=49(%)	férfi n=96(%)	nő n=49(%)
Orr	31 (32,3)	18 (36,7)	42 (43,7)	27 (55,1)	36 (37,5)	27 (55,1)
Szem	16 (16,7)	11 (22,4)	17 (17,7)	11 (22,4)	11 (11,5)	11 (22,4)
Bőr	13 (13,5)	16 (32,6)	6 (6,2)	13 (26,5)	6 (6,2)	12 (24,5)
Gastrointestinalis	3 (3,1)	0	5 (5,2)	1 (2,0)	5 (5,2)	1 (2,0)
Étel-allergia	6 (6,2)	8 (16,3)	2 (2,1)	4 (8,2)	4 (4,2)	4 (8,2)
Gyógyszer-allergia	5 (5,2)	7 (14,3)	4 (4,2)	9 (18,4)	7 (7,3)	9 (18,4)
Tünetmentes	51 (53,1)	18 (36,7)	45 (46,9)	11 (22,4)	51 (53,1)	11 (22,4)



5. ábra: (a) Pozitív Prick-teszt eredmények ismétlődő asthmás tünetek mellett (n = 66) és (b) asthmás tünetek nélkül, n = 62

Pozitív bőrreakciót okozó egyéb allergének arányát összevetve nem találtunk jelentős különbséget a két csoport között. Mindkét csoportban a parlagfű okozta a legtöbb pozitív reakciót.

Megbeszélés

A felnőttkori asthma bronchialéa utaló tüneteket értékelve megállapítottuk, hogy a vizsgált egyének 43%-a 28 éves kora után tünetmentes volt. A tünetek betegeink döntő többségénél a pubertás idején (14 éves kor körül) szűntek meg. Thaiföldön a beteg gyermekek több mint egyharmada 15 éves korában vált tünetmentessé (24). Mások adataihoz hasonlóan mi is igazolni tudtuk, hogy a betegségben szenvedő férfiak aránya közel duplája a nőkének, de gyógyulási esélyük valamivel jobb (14, 16, 23).

Az asthmás tüneteket mutató felnőttek között az enyhe, ritkán jelentkező tünetek jellemzők, melyek spontán oldódnak a betegek életvitelét jelentősen nem befolyásolják (25). Saját vizsgálatunk szerint is az asthmás betegek döntő többségénél a betegség prognózisa jó. A gyermekkorban asthmás felnőttek megközelítőleg egyötöde, vagy ennél valamivel több maradt mérsékelt és súlyos perzisztáló asthmában szenvedő.

Hollandiában és Németországban végzett tanulmányokhoz hasonlóan (6, 19, 21) mi is azt találtuk, hogy a gyermekkori társuló allergiás betegségek nem rontják az asthma bronchiale prognózisát. Több vizsgálat azonban ennek ellenkezőjét támasztotta alá (9–11, 26) és saját régebbi vizsgálataink is találtak ilyen összefüggéseket.

A különböző szerveket érintő allergiás tünetekben gyermekkortól felnőttkorig a rhinitis allergica gyakoriságában van jelentős változás (15). Pubertást követően a betegség előfordulása erősen emelkedik, majd fiatal felnőttkorban nem változik.

A gyermekkori asthma bronchiale kísérő egyéb allergiás betegségek nőknél gyakoribbak. Értékelhető különbség az atopiás bőrbetegségek megjelenésében van, ahol a nők aránya gyermekkortól felnőttkorig egyaránt jelentősen magasabb, mint a férfiakban. Svédországban végzett vizsgálatok szerint az ekzemában szenvedő lányok aránya az életkor előrehaladtával emelkedett (1).

A Prick-teszt eredményeit értékelve megállapítottuk, hogy a gyermekkori allergiás asthmában szenvedő felnőttek 74%-ánál inhalatív allergia felnőttkorban is kimutatható volt. Az inhalatív allergénekre kimutatott pozitív bőrreakció közel szignifikánsan gyakoribb a felnőttkorban is tünetes asthmásoknál. Hollandiában végzett vizsgálatok alapján beszámoltak tünetmentes betegek perzisztáló házipor atka-allergiájáról (7, 20).

Másokhoz hasonlóan (18) felnőttkori asthmás tünetek mellett magasabb arányban találtunk penészgomba- (Alternaria, Cladosporium) és macskaszőr-allergiát, mint a tünetmentes csoportban. Egyes munkacsoportok gyermekkori asthmás betegek

felntútkori utánvizsgálata alkalmával azt tapasztalták, hogy a penészgomba- és házpor-allergia csökkent (5, 12, 13). A lakáson belüli allergének tartós expozíciója hozzájárulhat a köhögékes panaszok, a nehézlégzés kialakulásához (3).

Pozitív bőrreakciót okozó leggyakoribb allergén a parlagnűpollen volt. Ez a jelenség megfigyelhető volt perzisztáló asthmás tünetek mellett és a tünetmentes csoportban is. Thaiföldi vizsgálatokban a legtöbb pozitív bőrreakciót a házpor okozta (24).

Eredményeinket összefoglalva megállapítottuk, hogy Magyarországon a gyermekkori asthma bronchialeban szenvedők több mint kétötöde válik tünetmentessé felntútkorra. Megmaradó panaszok esetén a betegek döntő többségének is csak enyhe tünetei vannak. Figyelemre méltó, hogy a betegek mintegy egyhatede felntútkorban is mérsékelt, ill. súlyos panaszokkal él és életminőségét a betegség jelentősen rontja. A gyermekkori, társuló egyéb allergiás betegségek nem befolyásolják az asthma bronchiale prognózisát. A pozitív bőrpróba jelentősen gyakoribb az asthmás tüneteket is mutató felntútteknél. A megmaradó tünetek kialakulásához a lakáson belüli allergének, háziállat tartása is hozzájárulhatnak.

Köszönetnyilvánítás: Az adatok értékelésében segítséget kaptunk Füst György dr. egyetemi tanártól. A vizsgálatok elvégzését az OTKA (T22649) és az ETT (555/96) támogatása tette lehetővé.

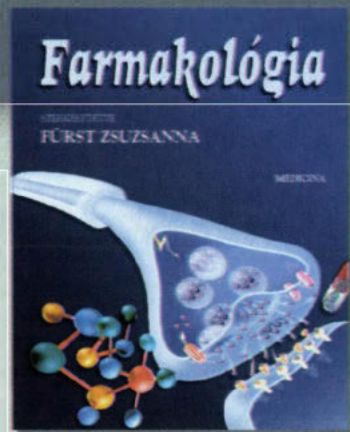
IRODALOM: 1. Aberg, N., Engström, I.: Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr. Scand.*, 1990, 79, 206-211. – 2. Anderson, H. R., Bland, J. M., Patel, S. és mtsai: The natural history of asthma in childhood. *J. Epidemiol. Commun.*, 1986, 40, 121-129. – 3. Atkinson, W., Harris, J., Mills, P. és mtsai: Domestic aeroallergen exposures among infants in an English town. *Eur. Respir. J.*, 1999, 13, 583-589. – 4. Cserhúti, E., Mezei, G., Kelemen, J.: Late prognosis of bronchial asthma in children. *Respiration*, 1984, 46, 160-165. – 5. Dharmage, S. C., Abramson, M., Raven, J. és mtsai: Why do only some of the young adults with bronchial hyperreactivity wheeze? *J. Asthma*, 1998, 35, 391-399. – 6. Gerritsen, J., Koeter, G. H., de Monchy, J. G. R. és mtsai: Allergy in subjects with

asthma from childhood to adulthood. *J. Allergy Clin. Immun.*, 1990, 85, 116-125. – 7. Gerritsen, J., Koeter, G. H., de Monchy, J. G. R. és mtsai: Change in airway responsiveness to inhaled house dust from childhood to adulthood. *J. Allergy Clin. Immun.*, 1990, 85, 1083-1089. – 8. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention. Bethesda, MD: NHLBI/WHO. Revised edition 1998. – 9. Jenkins, M. A., Hopper, J. L., Bowes, G. és mtsai: Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *Br. Med. J.*, 1994, 309, 90-93. – 10. Jönsson, J. A., Boe, J. Berlin, E.: The long-term prognosis of childhood asthma in a predominantly rural Swedish county. *Acta Paediatr. Scand.*, 1987, 76, 950-954. – 11. Kaplan, B. A., Mascie-Taylor, C. G.: Predicting the duration of childhood asthma. *J. Asthma*, 1992, 29, 39-48. – 12. Kjellman, B., Dalen G.: Long-term changes in inhaled allergen in asthmatic children. *Allergy*, 1986, 41, 351-356. – 13. Kjellman, B., Hesselmar B.: Prognosis of asthma in children: a cohort study into adulthood. *Acta Paediatr.*, 1994, 83, 854-861. – 14. Kuzemko, J. A.: Natural history of childhood asthma. *J. Pediatr.*, 1980, 97, 886-892. – 15. Martin, A. J., Landau, L. I., Phelan, P. D.: Natural history of allergy in asthmatic children followed to adult life. *Med. J. Australia*, 1981, 2, 490-474. – 16. Martin, A. J., McLennan, L., Landau, L. I. és mtsai: The natural history of childhood asthma to adult life. *Br. Med. J.*, 1980, 280, 1397-1400. – 17. Morikawa, A., Mochizuki, H., Shigeta, M. és mtsai: Age-related changes in bronchial hyperreactivity during the adolescent period. *J. Asthma*, 1994, 31, 445-451. – 18. Nja, F., Roksund, O. D., Svidal, B. és mtsai: Asthma and allergy among schoolchildren in a mountainous, dry, non-polluted area in Norway. *Pediatr. Allergy. Immunol.*, 2000, 11, 40-48. – 19. Nowak, D., Wiebicke, W., Magnussen, H.: Die Prognose des Asthma bronchiale im Kindesalter. *Monatsschr. Kinderh.*, 1989, 137, 8-12. – 20. Roorda, R. J., Gerritsen, J., van Aalderen, W. M. és mtsai: Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 1490-1495. – 21. Roorda, R. J., Gerritsen, J., van Aalderen, W. M. és mtsai: Influence of a positive family history and associated allergic diseases on the natural course of asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 627-634. – 22. Sears, M.R.: Evolution of asthma through childhood. *Clin. Exp. Allergy*, 1998, 28, 82-89. – 23. Strachan, D. P.: Wheezing presenting in general practice. *Arch. Dis. Child.*, 1985, 60, 457-460. – 24. Tuchinda, M.: Childhood asthma in Thailand. *Acta Paediatr. Japon.*, 1990, 32, 169-172. – 25. Ulrik, C. S.: Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur. Respir. J.*, 1999, 13, 904-918. – 26. Wuthrich, B.: Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Annals Allergy. Asthma. Im.*, 1999, 83, 464-470.

(Halász Adrién dr., Budapest, Bókay J. u. 53. 1083 e-mail: cser@gyer1.sote.hu)

hamarosan MEGJELENIK

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ
gondozásában



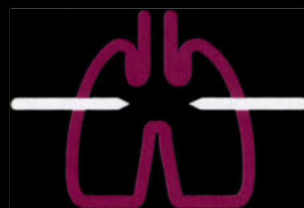
Inhalációs szteroid terápia kompromisszumok nélkül

- ☺ *magas terápiás index¹*
- ☺ *hosszú távon is biztonságos²*
több, mint 8 milliárd kezelési nap tapasztalata

HU235



SerWise Studio



Pulmicort®

Részletes információ a gyógyszeralkalmazási előírásban található.
(OGY) engedély szám: 4551/41/98

Ref

¹ Pedersen S, O'Brien P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled steroids in asthma. *Allergy* 1997; 52 (suppl 39): 1-34

² Agertoft L, Pedersen S. Final heights of asthmatic children treated for 7-11 years with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157

AstraZeneca 

AstraZeneca Kft., 2045 Törökbalint Park u. 3.
Tel.: (1) 457-7500, Fax: (1) 457-7857
www.astrazeneca.hu

Nucleosoma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythematosusban

Kiss Emese dr.¹, Lakos Gabriella dr.¹, Németh Julianna dr.², Sipka Sándor dr.¹
és Szegedi Gyula dr.¹

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Szegedi Gyula dr.)¹

Immunologische Tagesklinik, Wien, Austria (igazgató: Eibl Martha dr.)²

Szisztémás lupus erythematosusban az egyik legjellegzetesebb eltérés az antinuclearis autoantitestek jelenléte. Ezek különféle antigénepitópokhoz kötődnek. Leggyakrabban natív DNS (dsDNA), hisztonfehérjék, vagy kis nuclearis ribonucleoproteinek (snRNP) szolgálnak targetként, de antigén lehet az ezek együtteséből felépülő kromatin, vagy ennek szerkezeti alapegysége, a nucleosoma is. Jelen munkában a szerzők elsőként vizsgálják 107 főt felölelő magyar SLE-s betegcsoportban a nucleosoma elleni antitestek előfordulási gyakoriságát és koncentrációját, összefüggést keresve ezen paraméterek és az SLE aktivitása, a szervi tünetek – különösképpen a lupus nephritis – megjelenése között. ELISA-módszerrel végzett mérés alapján a betegek 39,2%-ában mutattak ki antinucleosoma pozitívítást, a betegek 28%-a volt anti-dsDNA pozitív és hiszton elleni antitestet 47,6%-ban igazoltak. Mindhárom antitest gyakrabban volt kimutatható lupus nephritisszel szövődött esetekben, és ez az összefüggés statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult. Hasonlóképpen, pozitív korrelációt igazoltak e három autoantitest koncentrációja és a betegség aktivitását jellemző SLE-DAI között. Jelen eredmények alapján a szerzők úgy gondolják, hogy a vizsgált antitestek alacsony előfordulását a hosszú követési idő (átlag 8,5 év), és ennek megfelelően az alacsony betegségaktivitás (átlagos DAI 3,28) magyarázza. Eredményeik arra is utalnak, hogy az anti-dsDNA meghatározásán túl a nucleosoma és hiszton elleni antitestek kimutatása is segítséget nyújt az SLE diagnózisának felállításában és aktivitásának monitorozásában. Részletesen elemzik a nucleosoma elleni antitest szerepét az SLE-s veseérintettség patogenezisében.

Kulcsszavak: SLE, nephritis, nucleosoma, apoptosis

Importance of anti-nucleosome (anti-chromatin) autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Systemic lupus erythematosus is characterised by the presence of antinuclear autoantibodies (ANA). Native DNA, histone proteins and small nuclear ribonucleoproteins (snRNP) are the main targets of these ANA-s, but some of them may derive against the entire chromatin, which is composed of the listed elements, and also against its fundamental unit, that is nucleosome. Authors investigated at the first time the frequency and the concentration of anti-nucleosome antibodies in a group of 107 consecutively selected Hungarian lupus patients. They calculated correlation between these parameters and the activity as well as organ – mainly kidney – manifestations of the disease. The frequencies of positive anti-nucleosome, anti-dsDNA and anti-histone antibodies were 39.2, 28.0 and 47.6%, respectively. All the three autoantibodies were present more frequently in cases with lupus nephritis, and this correlation was significant by statistical respect. Also a positive correlation was found between the concentration of these autoantibodies and activity of the diseases (SLE-DAI). Results suggest that long disease duration (mean 8.5 year) and consequently low disease activity (mean DAI: 3.28) may stand at the background of the relatively low occurrence of the measured ANA-s. Besides anti-dsDNA, the determination of anti-nucleosome and anti-histone antibodies can be useful in the diagnosis and monitoring of SLE. Authors discuss the possible role of anti-nucleosome autoantibodies in the pathogenesis of lupus nephritis.

Key words: SLE, nephritis, nucleosome, apoptosis

A kromatin a sejtmag természetes alkotóeleme. Strukturális egysége a nucleosoma. Ez H2A, H2B, H3 és H4 hisztonfehérjék duplikátumából létrejövő oktamer magra tekeredő, mintegy 146 bázispárnyi kettős szálú DNS-ből épül fel. Ezekhez kötődik a DNS be- és kilépési pontjánál a H1 hisztonfehérje és néhány nem hiszton nucleoprotein (18). A szisztémás lupus erythematosus (SLE) olyan poliszisztémás autoimmun megbetegedés, amelyet számos nem szervspecifikus, általánosan előforduló sejtalkotók elleni antitest, döntően antinuclearis autoantitest jelenléte jellemez. Ezek közül legelsőként az LE-sejtet írta le Hargraves 1943-ban. Ezt követően rohamléptekkel indult meg a kutatás, melynek során igazolták, hogy az LE-sejtjelenségért az SLE-s betegek szérumban jelen lévő immunglobulin a felelős, és megszüntethető borjú thymusból nyert sejtek mag-

jával, továbbá DNS-sel. Ilyen módon fedezték fel az antinuclearis és DNS elleni antitesteket. Ezt követően az újabb kutatások a 60-as évektől kezdődően főként a DNS elleni antitest kimutatására, szerepének tisztázására, különböző tesztek kifejlesztésére és standardizálására irányultak (20, 28). Ezzel egy időben igazolta Lachman, hogy az LE-sejtjelenségért felelős antigén nem csak a DNS, hanem a hisztonfehérjék és maga a komplex kromatin is (21).

A 90-es évek közepétől fordult ismét egyre inkább a figyelem a kromatin és a nucleosoma szerepére az autoimmunitás kiváltásában és fenntartásában, főként SLE-s betegekben és lupusos egérmodellekben (4, 8). Irodalmi adatok szerint nucleosoma elleni antitestek lupusos egérmodellben még a specifikus DNS és hiszton elleni antitestek termelődése előtt megjelennek (1). Ennél is korábban lehet kimutatni

nucleosoma-specifikus CD4+ T-sejteket (11, 26). Az antinucleosoma antitestek patogenetikai szerepére utal az, hogy nephritises egerek veséjének eluátumból kimutathatók (1). SLE-ben a kromatin/nucleosoma elleni AT jelenléte a proteinuriával korrelál (1). Irodalmi adatok alapján SLE-s betegek 50–90%-ában mutatható ki antikromatin/antinucleosoma pozitívítás, s ezt SLE-ben szenzitív és specifikus tesznek találták (10).

Munkánk céljál tűztük ki a nucleosoma, dsDNS és hiszton elleni autoantitestek együttes vizsgálatát magyar SLE-s betegcsoportban. Ismert, hogy az autoantitestek előfordulási gyakoriságát és a klinikai tünetek megjelenését genetikai, földrajzi és etnikai tényezők befolyásolhatják. Az autoantitest pozitívításon túl meghatároztuk azok koncentrációját is. Összefüggést kerestünk az egyes autoantitestek jelenléte, koncentrációja és az SLE aktivitása, valamint szervi tünetei közül a lupus nephritis megjelenése között.

Betegek és módszerek

Betegek

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumának III. sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott SLE-s betegek közül összesen 107 beteget választottunk be véletlenszerűen. Az SLE diagnózisát az Amerikai Reuma Társaság kritériumai alapján állítottuk fel (17). Gyógyszer provokáló szerepe minden betegnél kizárható volt. A 97 nő és 10 férfi életkora a diagnózis felállításakor $34,3 \pm 13,22$ év, a vizsgálat idején $43,2 \pm 15,2$ év volt. A betegség tartama, illetve a követési idő $8,7$ (1–33) év volt. A betegség aktivitását a SLE-DAI-val jellemeztük (7), mely a vérvétel idején átlagosan $3,28$ (0–16) volt. Szövettanilag igazolt, vagy a kritériumrendszerben is szereplő tünetek alapján klinikailag egyértelmű lupus nephritise 35 betegnek (32,7%) volt.

Módszerek

Anti-dsDNS, antihiszton és nucleosoma/kromatin elleni autoantitest-meghatározás. A felsorolt antitesteket Quanta Lite™ ELISA kiték (Inova Diagnostics Inc., San Diego, CA, USA) segítségével határoztuk meg a gyártó utasítása szerint. Az anti-dsDNS-tesztben antigénként izolált dsDNS, az antihiszton-tesztben H2A és H2B komplexe szerepelt. A nucleosoma/kromatin elleni antitest meghatározásához erősen tisztított (H2A-H2B-H3-H4)₂ oktamerre tekert kettős szálú DNS-t tartalmazott a kit antigénként. A HI hisztonfehérjét és a nem hiszton ribonucleoproteineket a tisztítási eljárás során eltávolították. A betegek szérumban lévő antitestet TMB kromogén szubsztráttal jelölt birka antihumán IgG-vel mutattuk ki. A színreakció mérése ELISA leolvasóban 450 nm-nél történt. A kapott értékeket kalibrációs görbe segítségével értékeltük. Pozitívnak a gyártó által megjelölt érték feletti mintát tekintettük.

Antinuclearis antitest kimutatása. HEP-2 sejt kultúrán történt indirekt immunfluoreszcens módszerrel. A szérumokat 1:40-es hígításban alkalmaztuk.

Komplementaktivitás (CH50) meghatározása. A komplementrendszer klasszikus útvonalának haemolyticus aktivitását 96 lyukú tálcán mikromódszerrel határoztuk meg, mely során nyúlban termelt birka IgG elleni savóval szenzitizált birkavörösvérsejtet használtunk.

Statisztikai analízis. A statisztikai próbákat a GraphPad InStat szoftver felhasználásával végeztük. A nem parametrikus adatok esetében a Fisher-féle exact tesztet és a Mann-Whitney U-tesztet használtuk a laboratóriumi és klinikai tünetek összefüggésének elemzésekor. A különböző autoantitestek koncentrációja közötti, illetve az antitestkoncentrációk és az SLE-DAI, a CH50 korrelációjának vizsgálatára a Spearman-féle korrelációs koefficiens határozta meg.

Eredmények

A vizsgált autoantitestek gyakoriságát az 1. ábra mutatja be. Nucleosoma elleni antitestet a 107-ből 42 betegben (39,2%) mutattunk ki. A betegek 28%-a (30/107) volt anti-dsDNS pozitív, 47,6%-ban (51/107) mutattunk ki hiszton elleni antitestet. Indirekt immunfluoreszcens technikával a betegek 55,1%-a (59 beteg) volt antinuclearis autoantitest pozitív.

A nucleosoma elleni antitest az esetek több mint felében ($26/420 = 61,9\%$) anti-DNS antitesttel együtt jelent meg. Fordítva, anti-DNS antitest csak elvétve, 4 esetben fordult elő nucleosoma elleni antitest nélkül. Nucleosoma elleni antitest a hisz-

1. táblázat: Korreláció a nucleosoma elleni antitest és az anti-dsDNS, valamint antihiszton antitestek előfordulása között Fisher-féle teszt alapján

	Antinucleosoma pozitív	Antinucleosoma negatív
Anti-dsDNS pozitív	26	4
Anti-dsDNS negatív	16	61
	$p < 0,0001$	
Antihiszton pozitív	39	
Antihiszton negatív	3	53
	$p < 0,0001$	

2. táblázat: A nucleosoma, hiszton és dsDNS elleni autoantitestek koncentrációja a 107 SLE-s betegben (átlag \pm SD)

	Antihiszton (ráta)	Korrelációs együttható* (r)	Antinucleosoma (U/ml)	Korrelációs együttható* (r)	Anti-dsDNS (U/ml)
Referenciatartomány	< 1		< 20		< 200
Átlag (SD)	2,22 (2,45)	0,85*	38,74 (58,8)	0,65*	232,4 (330,4)
* $p < 0,0001$					
* Az antinucleosoma és a másik két autoantitest koncentrációja közötti korrelációt Spearman-teszt segítségével határoztuk meg.					

3. táblázat: Korreláció a nucleosoma, hiszton és dsDNS elleni autoantitestek koncentrációja és az SLE aktivitása (SLE-DAI), a komplementrendszer klasszikus útjának aktivitása (CH50) és a betegségstadium között

	Korrelációs együttható (r)	P
Antinucleosoma/SLE-DAI	0,35	0,0002
Anti-dsDNS/SLE-DAI	0,37	<0,0001
Antihiszton/SLE-DAI	0,37	<0,0001
Antinucleosoma/CH50	-0,29	0,002
Anti-dsDNS/CH50	-0,43	<0,0001
Antihiszton/CH50	-0,38	<0,0001
Antinucleosoma/betegségstadium	-0,01	NS
Anti-dsDNS/betegségstadium	-0,09	NS
Antihiszton/betegségstadium	-0,03	NS

(NS = nem szignifikáns)

4. táblázat: A vizsgált autoantitestek előfordulási gyakorisága lupus nephritis (LN+) és nem nephritis SLE-s betegek (LN-) között

	Anti-nucleosoma	Anti-dsDNS	Antihiszton
LN+ (n = 35)	22 (62,8%)	13 (37,1%)	26 (74,2%)
LN- (n = 72)	20 (27,7%)	17 (23,6%)	25 (34,7%)
p	0,0007	NS	0,0002
Odds ráta	4,4	1,91	5,4
(95% CI)	(1,8–10,3)	(0,8–4,5)	(2,2–13,3)

Az LN+ és LN- csoport közötti különbséget a Fisher-tesztel határoztuk meg.

CI = konfidenciaintervallum; NS = nem szignifikáns

ton elleni antitesttel is szoros kapcsoltságban volt kimutatható (39/42 = 92,8%). Statisztikai próba szerint pozitív korreláció igazolható az antinucleosoma antitest és a másik két autoantitest megjelenése között (1. táblázat).

Nemcsak az anti-nucleosoma antitest jelenléte mutatott összefüggést a hiszton és dsDNS elleni autoantitestekkel, hanem koncentrációjuk között is szoros korreláció állt fenn (2. táblázat).

A nucleosoma elleni antitest klinikai jelentőségének igazolására összefüggést kerestünk az SLE aktivitásával, illetve a lupus nephritis jelenlétével. Az aktivitás jellemzésére az aktivitási indexet (SLE-DAI-t) alkalmaztuk, illetve meghatároztuk a komplementrendszer klasszikus útvonalának aktivitását összegezve jól tükröző CH50 értéket. A 3. táblázat tartalmazza eredményeinket, melyek szerint mind a nucleosoma, mind annak egyes komponensei (dsDNS és hisztonfehérjék) ellen irányuló autoantitestek mennyisége szoros pozitív korrelációt mutatott az SLE-DAI-val és negatívan korrelált a CH50 értékével. Fordított arányosságot találtunk az autoantitestek koncentrációja és a betegség fennállásának tartama között is, de statisztikai tekintetben ez az összefüggés nem bizonyult szignifikánsnak.

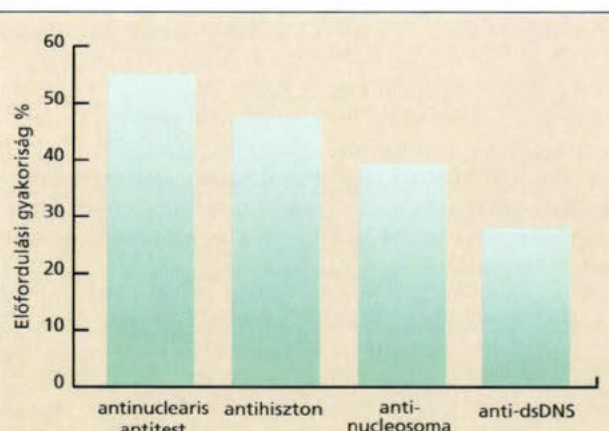
Jelentősen magasabb volt a vizsgált antinuclearis autoantitestek előfordulási gyakorisága a lupus nephritis betegcsoportban (4. táblázat). Az asszociáció statisztikai tekintetben is szignifikánsnak bizonyult mindhárom autoantitest esetében. Hasonló

eredményt kaptunk az autoantitestek koncentrációjának vizsgálata során, mely mindhárom autoantitest vonatkozásában jelentősen magasabb volt a lupus nephritis betegcsoportban (2. ábra).

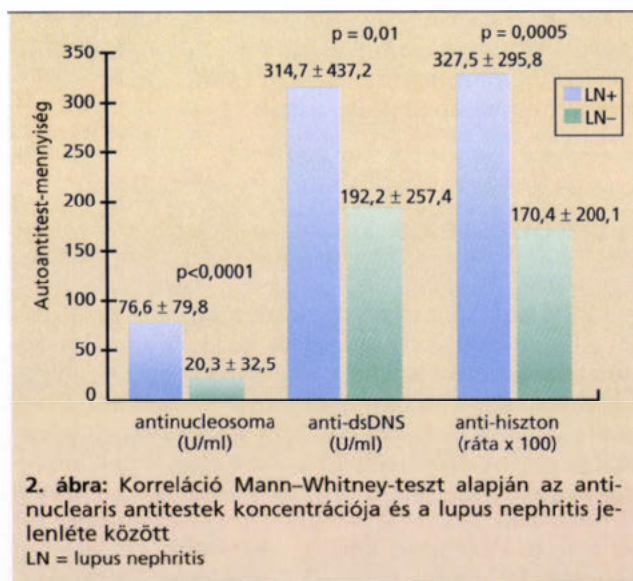
Megbeszélés

A szisztémás lupus erythematosus több szerv gyulladását előidéző autoimmun megbetegedés. Különös prognosztikai jelentősége van a vese érintettségének. A patogenezis kulcsfontosságú pontja az antinuclearis autoantitestek megjelenése. Ezek közül kiemelt jelentősége van a kettős szálú DNS elleni antitestnek, melyről tudjuk, hogy SLE-s betegek szérumában gyakran kimutatható, SLE-re specifikus, koncentrációváltozása jól követi a betegség klinikai aktivitását (7, 29, 32). Ismert az is, hogy az anti-dsDNS antitestek között vannak nephritogének, melyek fizikokémiai tulajdonságaik révén elsősorban a vesében deponálódnak, és így a lupus nephritis patogenezisében közvetlen szerepük van (14, 24). Később bebizonyosodott, hogy a DNS/anti-DNS immunkomplex nem önmagában kötődik a vese glomerulusainak basalis membránjához, hanem hisztonfehérjékkel együtt. E fehérjék eltérő elektrosztatikus hatásuknál fogva fizikai kölcsönhatás révén kötődnek a basalmembránban található heparán-szulfáthoz, ill. a IV-es típusú kollagénnel (6). A hisztonproteinek és dsDNS komplexe a nucleosoma, mely a sejtmagok kromatinjának strukturális egysége. A nucleosoma emellett azonban a programozott sejthalál általánosan megjelenő terméke (13, 23, 34).

Az autoimmun betegségek, így az SLE kialakulásában is szerepet tulajdonítanak az apoptózis zavarának. Az apoptózis egyik lehetséges mediátora a Fas-FasL kapcsolódás. Korábban feltételezték, hogy SLE-ben az apoptózis kórosan csökkent, s ennek következtében az autoreaktív lymphocyták tovább élnek. Erre utaltak azok a megfigyelések, melyek során MRL/lpr-lpr lupusos egerekben és SLE-s betegben a fas, vagy fas ligand gének mutációját sikerült igazolni (33, 35, 36). Ezzel ellentétben későbbi kutatások



1. ábra: A vizsgált autoantitestek előfordulási gyakorisága a 107 SLE-s betegben



eredménye arra utal, hogy SLE-ben a lymphocyták spontán apoptosisa fokozott, és ez a T-sejt-aktiváció mértékével mutat összefüggést (12, 19). Ez lehetőséget nyújt arra, hogy SLE-s betegek keringésében nucleosoma jelenjen meg fokozott mértékben. Ennek megfelelően SLE-s betegek vérében megnövekedett nucleosoma-koncentrációt mutattak ki, aminek jelentős szerepet tulajdonítanak az SLE indukciójában (3): a keringésben lévő apoptoticus sejttörmelék autoantigén forrásaként szolgálhat, és ilyen módon szerepe lehet az autoimmun reakció kiváltásában és fenntartásában.

A feltételezés be is igazolódott. Nucleosoma elleni antitestet mutattak ki lupusos egérmodellben, s az antinucleosoma antitest megjelenése megelőzte az anti-dsDNS és az antihisztón antitestek megjelenését, korrelált a proteinuria mértékével (1). Ennél is hamarabb jelennek meg nucleosoma-specifikus T-sejtek, melyek a B-sejteket olyan anti-DNS termelésére serkentik, amely képes a nucleosomához is kötődni (11, 26).

Fiziológiás körülmények között az apoptosison átesett sejtek gyorsan eliminálódnak a keringésből, és nem fejtik ki toxikus és immunogén hatásukat (31). Ellenkező esetben immunológiai választ indukálnak (5, 25). SLE-ben nemcsak a programozott sejthalál mértéke fokozott, hanem korlátozott a makrofágok apoptoticus sejteket fagocitáló képessége is (16). Állatmodellben igazolták, hogy a nucleosoma gátolja az apoptoticus sejtek fagocitózist (22). Ez a mechanizmus egy önfenntartó folyamat kialakulását teszi lehetővé, melynek során nucleosoma elleni antitest termelődhet, és magas koncentrációban lehet jelen.

A nucleosoma, illetve kromatin elleni antitest kimutatására korábban számos módszerrel próbálkoztak. Első ezek közül az LE-sejtelenség kimutatása volt (21), amit később latexagglutináció és indirekt immunfluoreszcencia követett (15). Ezután állították be az antikromatin ELISA-teszteket (9, 27).

Korábbi megfigyelés szerint kromatin elleni antitest kimutatható SLE-ben, gyógyszer által indukált lu-

pusban (DIL), tünetmentes procainamid-szedőkben és még néhány más betegségben (10). Igazolták, hogy DIL esetén az antitest specificitása főként a H2A-H2B hisztonproteinekre korlátozódik (30). SLE-s betegek 50–90%-ában igazoltak antikromatin pozitivitást, és kapcsolatot találtak a fehérjeürítéssel (34).

A kromatin/nucleosoma elleni antitest specificitásának, szenzitivitásának, prediktív értékének és klinikai jelentőségének meghatározása az évezred fordulójáig váratott magára. *Amoura és mtsai* egy közel 500 főt felölelő tanulmányban vizsgálták a nucleosoma elleni antitest előfordulását különböző kötőszöveti betegségekben (2). Megállapították, hogy antinucleosoma IgG csak SLE-ben, szisztémás sclerosisban és kevert kötőszöveti betegségben mutatható ki. A 120 SLE-s beteg 72%-ában volt pozitív a teszt. Az IgG3 alosztályba tartozó antinucleosoma antitestek SLE-s betegekben pozitív korrelációt mutattak az SLE aktivitásával és a nephritis jelenlétével. Ezzel szemben az IgG1 típusú antitest fordítottan viszonnyult az aktivitáshoz. Nem észleltek összefüggést az anti-dsDNS antitest koncentrációjának változása és az SLE súlyossága, klinikai tünetei között.

Jelen tanulmányban csaknem azonos számú SLE-s betegben vizsgáltuk a nucleosoma, dsDNS és hisztonfehérjék elleni (IgG izotípusú) autoantitestek megjelenését ELISA-módszerrel. Jelentősen kisebb arányban észleltünk antinucleosoma pozitivitást, mint a korábbi antikromatin vagy antinucleosoma assay-kben. Ennek több oka lehet. Magyarázható az eltérés az általunk és mások által vizsgált betegcsoportok közötti genetikai, etnikai illetve geográfiai különbségekkel. Állhat a háttérben az is, hogy eltérők az alkalmazott laboratóriumi metodikák. Nagyon fontos a nucleosoma elleni autoantitest kimutatására alkalmazott módszerek és tesztek standardizálása csakúgy, mint az anti-dsDNS assay-k esetén.

Láttuk, hogy a korábbi irodalmi adatok és saját eredményeink szerint is pozitív korreláció áll fenn az antinucleosoma antitest jelenléte, koncentrációja és az SLE aktivitása között. A vizsgálatba bevont betegeket átlagosan 8,5 éve követjük. Ennek megfelelően a betegek jelentős részében az SLE már inaktív volt. Ezt tükrözte az SLE-DAI alacsony (3,33) középértéke is, valamint a klinikai aktivitással jól korreláló anti-dsDNS antitest alacsony előfordulási aránya is. Mindez részben a betegek eredményes kezelésének tulajdonítható, részben azt a jól ismert szabályszerűséget tükrözi, mely szerint az SLE aktivitása fordítottan korrelál a követési idővel, illetve a betegség tartamával. Javasoljuk az SLE-DAI számszerű követését és statisztikai próbákban történő alkalmazását. Ezt hasznosabbnak ítéljük, mint a DAI alapján önkényesen megvonhatott határ szerint aktív és inaktív csoportokba sorolni a betegeket (2). Figyelembe kell tehát venni az eredmények összehasonlításakor azt is, hogy a vizsgálatba bevont betegcsoportok jellemzői azonosak-e.

Szoros összefüggés mutatható ki a nucleosoma elleni antitest és a lupus nephritis jelenléte között is. Így például fontos annak megadása, hogy a betegek hány százalékának van veseérintettsége, és azt mi alapján definiálták. Betegeink esetén az irodalmi át-

lagnak megfelelően közel 30%-ban jelentkezett klinikai tünetekben is manifesztálódó nephritis. A legtöbb esetben ezt szövettani vizsgálat is megerősítette, de biopsziára csak nephritises tünetek esetén került sor. Eredményeink szerint a lupus nephritis jelenlétével statisztikailag sokkal szorosabb összefüggést mutat a nucleosoma elleni antitest, mint az anti-DNS akár annak előfordulási gyakoriságát, akár koncentrációját vesszük figyelembe. Ez is a nucleosoma elleni antitest patogenetikai szerepére hívja fel a figyelmet lupus nephritisben.

Vizsgálatainkban más megfigyeléssel (31) ellenében az anti-dsDNS koncentrációja korrelált az SLE-DAI-val. Ennek azért is így kell lennie, mert a DAI meghatározása során az anti-DNS pozitívitas az egyik aktivitási kritérium.

Összefüggést igazoltunk továbbá a nucleosoma és a DNS elleni autoantitestek megjelenése között. Abszorpciós vizsgálattal azt találták, hogy az antinucleosoma-aktivitáshoz az esetek kb. 30%-ában volt feles anti-DNS jelenléte (14). Magunk ilyen kísérletes munkát nem végeztünk, de eredményeink arra utalnak, hogy az esetek kb. 60%-ában a nucleosoma elleni antitest anti-DNS pozitívitasal társul. Hasonlóképpen társul az antinucleosoma és antihisztin jelenléte is. Annak magyarázatára, hogy hisztin elleni antitestet gyakrabban mutattunk ki, mint nucleosoma elleni antitestet feltételezhetjük, hogy a hisztinproteineken vannak olyan antigénepitópok, amelyek a DNS-sel alkotott komplexben, a nucleosomában rejtetté válnak, így az antinucleosoma ELISA-ban nem reagálnak a beteg savójában lévő ellenanyaggal. Annak a lehetősége sem vehető el, hogy az antigén előállításakor a H1 hisztinfehérje eltávolítása nem volt tökéletes, így az antihisztin ELISA során a H1-gyel szembeni pozitívitas is mérjük.

Eredményeinket összegezve megállapíthatjuk, hogy SLE-s betegekben az anti-dsDNS antitesteken túl hisztin és nucleosoma elleni autoantitestek is kimutathatók. Ezek gyakran együtt jelennek meg, kimutathatóságuk korrelál az SLE klinikai aktivitásával és a lupus nephritis jelenlétével. A vese érintettségével legszorosabban az antinucleosoma antitest mutat összefüggést, melynek feltehetőleg fontos szerepe van a lupus nephritis patogenezisében. Javasoljuk a nucleosoma elleni antitest meghatározását az SLE diagnózisának felállításakor, illetve a betegség laboratóriumi monitorozására különösen az aktivitás megítélésére és a nephritis esetleges előrejelzésében. Pontos prognosztikai szerepének és prediktív értékének megállapítására azonban további vizsgálatok szükségesek.

Köszönetnyilvánítás: A munka a DEOEC Mec-8/99 jelű Mecénatúra pályázatának és az ETT T-05 214/1999 számú pályázatának támogatásával készült, melyért ezúton mondunk köszönetet. Hodosi Katalinnak a formai kivitelezésben nyújtott segítségéért tartozunk köszönettel.

IRODALOM: 1. Amoura, Z., Chabre, H., Koutouzov, S. és mtsai: Nucleosome-restricted antibodies are detected before anti-dsDNA and/or antihistone antibodies in serum of MRL-Mp lpr/lpr and +/- mice, and are present in kidney eluates of lupus mice with proteinuria. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 1684-1688. – 2. Amoura,

Z., Koutouzov, S., Chabre, H. és mtsai: Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 76-84. – 3. Amoura, Z., Pietta, J. C., Chabre, H. és mtsai: Circulating plasmalevels of nucleosomes in patients with systemic lupus erythematosus: correlation with serum antinucleosome antibody titers and absence of clear association with disease activity. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 2217-2225. – 4. Amoura, Z., Pietta, J. C., Bach, J. F. és mtsai: The key role of nucleosomes in lupus. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 833-843. – 5. Bell, D. A., Morrison, B.: The spontaneous apoptotic cell death of normal human lymphocytes in vitro: the release of, and immunoproliferative responses to nucleosomes in vitro. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1991, 60, 13-26. – 6. Bernstein, K. A., Valerio, R. D., Lefkowitz, J. B.: Glomerular binding activity in MRL lpr serum consists of antibodies that bind to a DNA/histone/type IV collagen complex. *J. Immunol.*, 1995, 154, 2424-2433. – 7. Bombardier, C., Gladman, D. D., Urowitz, M. B. és mtsai és a Committee on Prognosis Studies in SLE: Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.*, 1992, 3, 630-640. – 8. Burlingame, R. W., Boey, M. L., Starkebaum, G. és mtsai: The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, 184-192. – 9. Burlingame, R. W., Rubin, R. L.: Subnucleosome structures as substrates in enzyme-linked immunosorbent assays. *J. Immunol. Methods*, 1990, 134, 187-199. – 10. Chabre, H., Amoura, Z., Pietta, J. C. és mtsai: Presence of nucleosome-restricted antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 1485-1491. – 11. Desai-Mehta, A., Mao, C., Rajagopalan, S. és mtsai: Structure and specificity of T cell receptors expressed by potentially pathogenic anti-DNA autoantibody-inducing T cells in human lupus. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 531-541. – 12. Emlen, W., Nibbur, J., Kadera, R.: Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 1994, 152, 3685-3692. – 13. Fésűs, L.: Biochemical events in naturally occurring forms of cell death. *FEBS Lett.*, 1993, 328, 1-5. – 14. Foster, M. H., Cizman, B., Madaio, M. P.: Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition, and genetic origins. *Lab. Invest.*, 1993, 69, 494-507. – 15. Goetz, J., Humbel, R. L.: Antinucleosome antibodies. *GET AI Info*, 1999, 1, 5-8. – 16. Hermann, M., Voll, R. E., Zoller, O. M. és mtsai: Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1998, 41, 1241-1250. – 17. Hochberg, M.: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 1725-1743. – 18. Van Holde, K. E.: Chromatin. In Springer series in molecular biology. Szerk.: Rich, A. Springer-Verlag, New York, 1989. – 19. Van Houten, N., Budd, R. C.: Accelerated programmed cell death of MRL-lpr/lpr T lymphocytes. *J. Immunol.*, 1992, 149, 2513-2517. – 20. Káva, M., Bányai, A., Zsindely, A. és mtsai: An enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies to native DNA in sera patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol. Methods*, 1982, 48, 169-175. – 21. Lachman, P. J.: An attempt to characterize the lupus erythematosus cell antigen. *Immunology*, 1961, 4, 153-163. – 22. Laderach, D., Bach, J. F., Koutouzov, S.: Nucleosomes inhibit phagocytosis of apoptotic tyocytes by peritoneal macrophages from MRL+/+ lupus prone mice. *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 64, 774-780. – 23. Lakos G., Szegedi Gy.: Az apoptózis fiziológiai és patológiai körülmények között. *LAM*, 1998, 8, 246-253. – 24. Lefkowitz, J. B., Gilkeson, G. S.: B Nephritogenic antibodies in lupus: current concepts and continuing controversies. *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 894-903. – 25. Mevorach, D., Zhon, J. L., Song, X. és mtsai: Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J. Exp. Med.*, 1998, 20, 387-392. – 26. Mohan, C., Adams, S., Stanik, V. és mtsai: Nucleosome: a major target for pathogenic autoantibody-inducing T cells of lupus. *J. Exp. Med.*, 1993, 177, 1367-1381. – 27. Monestier, M.: Autoantibodies to nucleosomes and histon/DNA complexes. *Methods*, 1997, 11, 36-43. – 28. Monier, J. C.: Antinuclear antibody history (Editorial). *GET AI Info.*, 1999, 2, 1-2. – 29. Nagy, G., Brózik, M., Tornóci, L. és mtsai: Diagnostic value of combined evaluation of neopterin and anti-DNA antibody levels for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2000, 18, 699-705. – 30. Rubin, R. L., Bell, S. A., Burlingame, R. W.: Autoantibodies associated with lupus induced by diverse drugs target a similar epitope in the (H2A-H2B)-DNA complex. *J. Clin. Invest.*, 1992, 90,

165-173. – 31. Savill, J., Fadok, V., Heuson, P. és mtsa: Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis. *Immunol. Today*, 1993, 14, 131-136. – 32. Sonkoly L., Szegedi Gy.: Anti-DNS, szérúm összkomplement és C3 komplement komponens szintek alakulása a systemas lupus erythematosusban szenvedő betegekben összefüggésben a betegség súlyosságával és klinikai aktivitásával. *Magyar Rheumatol.*, 1986, 27, 85-91. – 33. Takahashi, T., Tanaka, M., Brannan, C. I. és mtsai: Generalized lymphoproliferative disease in mice caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell*, 1994, 76, 969-976. – 34. Tax, W. J., Kramers, C., van Bruggen, M. C. és mtsa: Apoptosis,

nucleosomes, and nephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int.*, 1995, 48, 666-673. – 35. Watanabe-Fujunaka, R., Brannan, C. I., Copland, N. G. és mtsai: Lymphoproliferative disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature*, 1992, 356, 314-317. – 36. Wu, J., Wilson, J., He, J. és mtsai: Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 1107-1113.

(Kiss Emese dr., Debrecen, Móricz Zsigmond u. 22. 4004
e-mail: kiss@iibel.dote.hu)

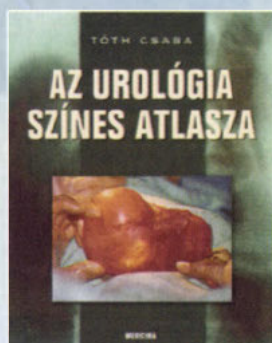
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

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

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

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

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



Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

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

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



Malignus haemangiopericytoma emlőáttétellel is járó esete

Dibuz Margit dr.¹, Monoki Erzsébet dr.¹, Varga Erika dr.¹, Bagi Róbert dr.¹,
Kispál Mihály jr. dr.² és Villányi Erzsébet dr.³

Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórháza, Szentes, Röntgen osztály
(osztályvezető főorvos: Monoki Erzsébet dr.)¹

Onkológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Kispál Mihály dr.)²

Pathologia (osztályvezető főorvos: Villányi Erzsébet dr.)³

A szerzők a ritka malignus haemangiopericytoma egy esetét ismertetik. Az 56 éves nőbeteg 20 éve észlelt egy kisdiónyi fájdalomatlan csomót a bal glutealis tájon. Az utóbbi időben fájdalomossá váló rezisztencia sebészi eltávolításra került. A szövettan malignus haemangiopericytomát jelzett. Nyolc évi tünet- és panaszmentesség után metastasisok jelentek meg a tüdőben, amelyeket műtéttel eltávolítottak. Rövid idő múlva újabb metastasisok jelentek meg a tüdőben, a hasban, a bőrben, az emlőben és 2 éven belül a beteg halálát okozták. A szerzők áttekintik a malignus haemangiopericytoma irodalmát, a betegség klinikumát, diagnosztikáját, prognózisát és a terápiás ajánlásokat. Felhívják a figyelmet a malignitás esetén szokatlanul hosszú anamnézisre, a metastasisok késői jelentkezésére, a metastasis szokatlan emlőlokalizációjára.

Kulcsszavak: haemangiopericytoma, malignus haemangiopericytoma, metastasis

Malignant hemangiopericytoma with breast metastasis. The authors report on a rare case of malignant hemangiopericytoma. A 56-year old female patient had developed a painless node on her left gluteal region 20 years ago. Years later, the resistance became tender and was subsequently surgically removed. On histology, the lesion was identified as malignant hemangiopericytoma. After a symptom-free period of 8 years distant pulmonary metastases arose, which were removed by surgery again. Shortly afterwards the patient manifested with further metastasis involving the lung again, as well as the abdomen, the skin and the breast, leading to the patient's death 2 years later. The authors review the literature, clinical course, diagnostic possibilities, prognosis and therapeutic options of malignant hemangiopericytomas. Special attention is drawn to the unexceptionally long clinical course at this particular malignancy, as well as to the late occurrence of metastases and their unusual breast localisation.

Key words: hemangiopericytoma (HPC), malignant hemangiopericytoma, metastasis

A haemangiopericytoma (HPC) ritka vascularis tumor, az összes vascularis neoplasmáknak körülbelül az 1%-a (3, 8, 11). Elsőként Stout és Murray írták le 1942-ben, és szövettanilag igazolták, hogy a Zimmerman-féle pericytákból keletkezik (1–3, 5–9, 11, 12, 14, 15, 17, 20–23, 25–28).

A pericyták kerek, ovális, vagy orsó alakú sejtek hosszú nyúlványokkal, körülveszik a capillariseket, a postcapillaris venulákat, és feltételezés szerint kontraktilis képességgel rendelkeznek, szerepük a capillarislumen kaliberének változtatásában van (3–5, 8, 9, 12, 13, 15, 18, 28, 29). Az első leírás óta megjelent közlemények közül kiemelkedő jelentőségű Enzinger és Smith 106 esetet és McMaster és Mitsai 60 esetet feldolgozó munkája (1, 5, 20, 26).

Az általunk bemutatott esetben a 20 éve észlelt glutealis HPC a sebészi eltávolítást követően 10 év múlva multiplex tüdő-, bőr- és emlőmetastasisokkal a beteg halálához vezetett.

Esetbemutató

Az 56 éves nőbeteg 1989 januárjában került felvételre a sebészeti osztályra. Elmondása szerint 20 éve észlelt egy addig fájdalomatlan, lassan növekvő csomót a bal glutealis tájon, ami felett az utóbbi időben hatalmas vénás tágulat alakult ki és üléskor fájt is.

Az ultrahangvizsgálat a glutealis rezisztenciának megfelelően a környezeténél echoszegényebb, sima szélű, jól körülhatárolt, inhomogén képletet jelzett hátsó fali hangfelerősítéssel (1. ábra). Angiographiával a bal glutealis rezisztenciának megfelelően a vénás fázisban kanyargós lefutású vénahálózat ábrázolódt, amelyből az elfolyás a környezetéhez viszonyítva elhúzódozó volt. Egyértelműen malignitásra utaló vascularisatio nem volt bizonyítható. A kivizsgálás egyéb kórosait nem jelzett, a laboratóriumi leletek negatívak voltak.

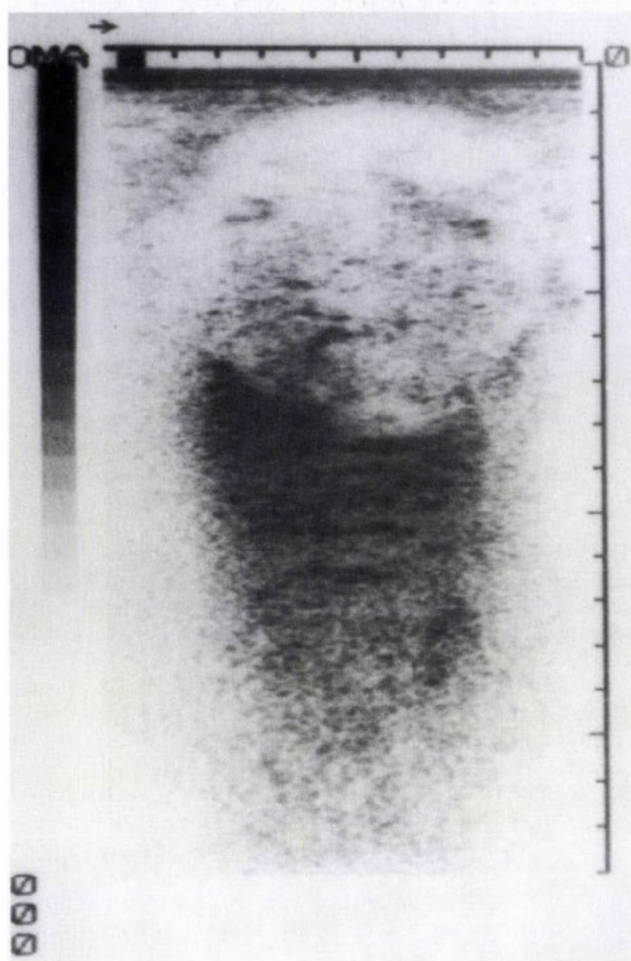
A jelzett helyről a kétökölnyi, tokkal körülvett tumor sebészi eltávolításra került.

Szövettan: Érdús, necrosisokkal tarkított daganatszövet látható. Vannak jól differenciált területek, ahol az érproli-

feratio jól megfigyelhető. Az érumenek itt alakilag is különbözőek, vannak résszerűvé szűkültek, és vannak kifejezetten tág, cavernosus jellegűek. A tumor kevésbé differenciált részein is felismerhetők még ezek a szűklumenű capillarások, melyek szintén változatos alakúak és sok helyen „szarvasagancsra” emlékeztetőek, és körülöttük igen sejtdús pericytaproliferatio látható. Ez változó erősségű, de a legtöbb helyen nagyon kifejezett és ez adja a tumor nagyfokú sejtdúságát. Endothelsejt-proliferatio nincs. A tumor vascularitása jól látható az ezüstimpregnációs készítményben, és az immunhisztokémiai vizsgálattal elvégzett VIII-as faktor kimutatásánál is. A VIII-as faktor csak az endothelsejtekben pozitív, a tumorsejtekben negatív. Ezen sejtdús területekben kifejezett atypia látható, sok osztódó formával, melyek között atypusosak is találhatóak. Az immunhisztokémiai vizsgálatok közül még a vimentin mutatott kifejezett pozitivitást a tumorsejtekben, a sok ezüstözhető rost a daganatsejteket körülfogja. *Dg.: haemangiopericytoma malignum* (Sugár János dr. Onkopatológiai Kutató Intézet).

A műtétet követően a beteg az Országos Onkológiai Intézetben *irradiációs* kezelést kapott.

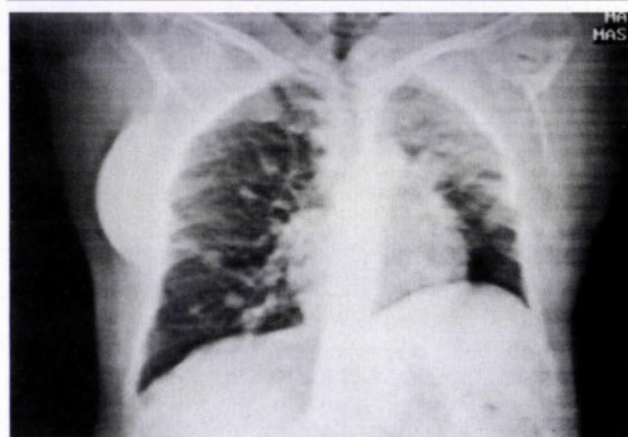
Az évenkénti ellenőrzés során 1997-ben *mellkas-röntgen* vizsgálattal a bal tüdőben nagy paracardialis lágyrészárnyék látszott. A beteg panaszmentes volt. A *CT*-vizsgálat bal oldalon az aortaív és a hilus között egy 80×55×50 mm-es térfoglaló terimét, a jobb középső lebenyben egy 15 mm-es és egy 3 mm-es kerek árnyékot mutatott. *Fibero-bronchoscopiával* a hörgőkben tumorjel nem volt. *Kefebiopszia és transthoracalis* tübiopszia malignitást nem jelzett.



1. ábra: A glutealis csomó ultrahangvizsgálati képe



2. ábra: Lép alatti metastasis ultrahangvizsgálati képe

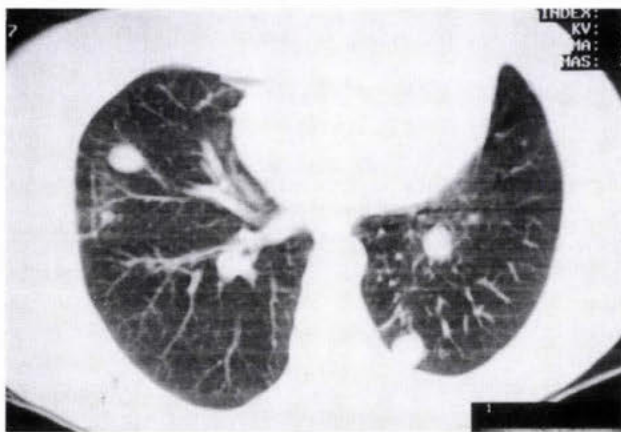


3. ábra: Mellkas-röntgenfelvétel: mindkét tüdőben számos kerek árnyék.

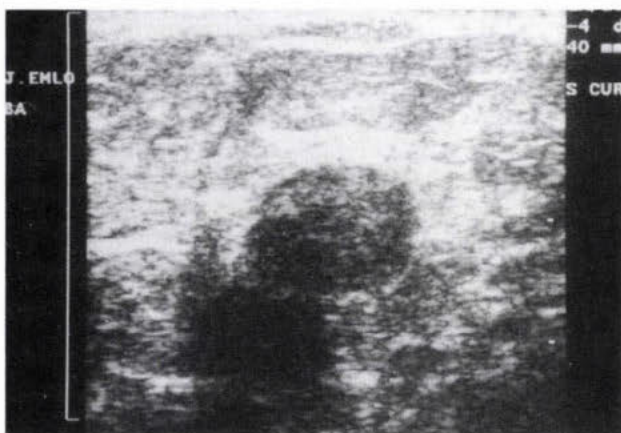
A SZOTE Sebészeti Klinika Mellkasebészeti Osztályán bal felső lebeny eltávolítása történt. *Szövettan:* malignus haemangiopericytoma metastasisa. Egy hónappal később a jobb középső lebenyt is eltávolították. *Szövettan:* malignus haemangiopericytoma metastasisa.

1998. júliusban az ellenőrző *mellkas-röntgen* vizsgálat a bal tüdőben újabb kerek árnyékokat jelzett. A *CT* mindkét tüdőben számos kicsi, kerek lágyrészárnyékot, metastasist igazolt. Az Onkológiai Osztályon cytostaticus kezelést indítottak el, 3 ciklus VIP után progresszió miatt 2 ciklus CYVADIC-ot kapott.

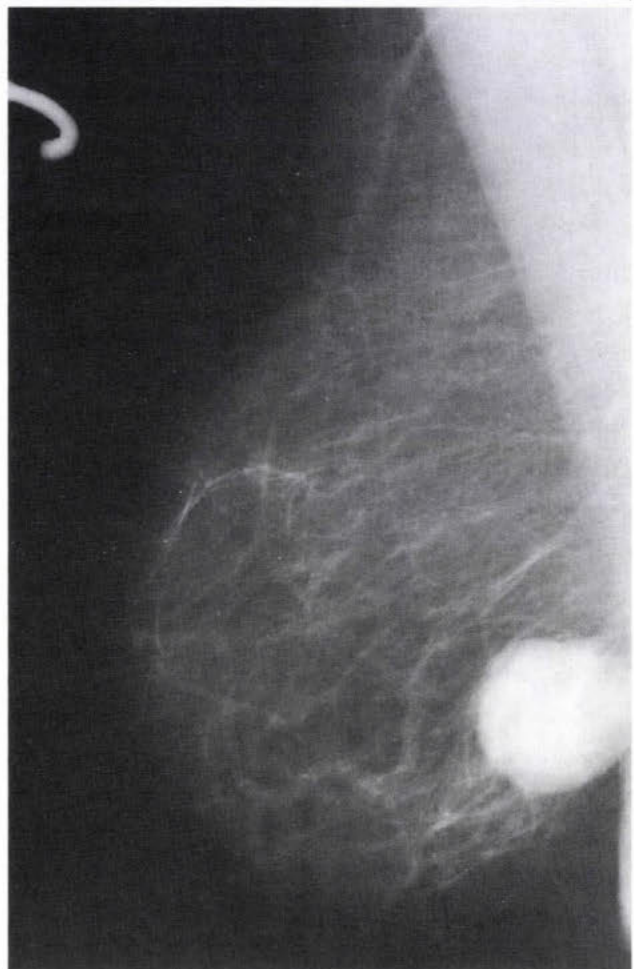
1998. októberben a hasi ultrahangvizsgálat a lép alsó pólusa alatt egy 6 cm-es echoszegény, solid képletet mutatott (2. ábra). A *mellkas-röntgen* felvételen (3. ábra) és *CT*-vel (4. ábra) a metastasisok progressziója látszott. A *CT* a bal mellékvese metastasisát is jelezte. A cytostaticus kezelés ellenére új csomók jelentek meg testszerte a bőrben. A jobb emlőben is rezisztencia volt tapintható. *Ultrahang* vizsgálattal a jobb emlő belső-alsó kvadransában egy 27 mm-es echoszegény, solid képlet ábrázolódott (5. ábra). A jobb emlő mammográfiás vizsgálata során a belső alsó kvadransban, szorosan a mellkasfal mellett 2,5 cm-es, nagy denzitású, élesen határolt tömörülés látszott, biztonsági szegély nélkül (6. ábra). Az anamnézis alapján az alapbetegség metastasisa volt a valószínűbb, de a megjelenés alapján a primer tumor sem volt kizárható. Az emlőben lévő és a testfelszíni rezisztenciák színes Doppler-vizsgálattal hypervascularizációt mutattak (7. ábra). Core-biopszia történt a jobb emlőben tapintható rezisztenciából.



4. ábra: Mellkasi CT-vizsgálat: metastasisok mindkét tüdőben



5. ábra: A jobb emlőben lévő metastasis ultrahangvizsgálati képe



6. ábra: A jobb emlőben lévő metastasis mammográfiás képe

Szövevény: A tumor citomorfológiája, ill. szöveti struktúrája egyértelműen malignitásra utal. Összehasonlítva a beteg 1989-ben eltávolított glutealis tumorával, a két daganat lényegileg egyezik, így feltehetően az akkori tumor emlőmetastasisáról van szó. *Dg.: haemangiopericytoma malignum metastasis az emlőben (8. ábra).*

Az 1999. májusi mellkas-röntgenvizsgálat további nagyfokú progressziót mutatott (9. ábra). Csontszcintigráfiával oldalon a IV-es és V-ös bordán patológiás dúsulást jelezett. 1999. júniusban újabb kórházi felvétel történt erős fulladás, köhögési inger, hányinger és lábdagadás miatt. Fizikális vizsgálattal erősen lesoványodott, gyenge általános állapotú betegen, az ajkakon cyanosist észleltünk. Jobb vállán csecsemőfejnyi, testszerte több, diónyi, férfiökölnyi tömör, környezetével összekapaszkodó, fájdalmas csomó, a jobb emlőben az egész emlőt kitöltő tömör rezisztencia volt. Terápiás javaslatral ellátva, a család kérésére otthonába távozott. Hazamenetele után rövid idővel otthonában meghalt. Boncolás nem történt.

Megbeszélés

Mivel a HPC egyetlen előfeltétele a capillarisk megéléte, ezért elméletileg a test bármely részén előfordulhat. Leggyakrabban észlelték az alsó végtagon, fő-

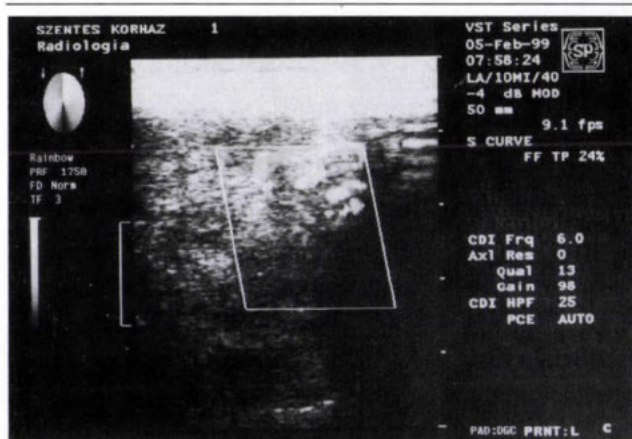
leg a combon, a kismedencében és a retroperitoneumban (1–3, 5, 12, 21, 24), kevésbé gyakori a fejen, nyakon, törzsön, hasban és a felső végtagon (6–9, 14–18, 26, 28). A legtöbbje mélyen van, bőrben és subcután ritkább (5–7, 20, 23). A primer pulmonalis HPC ritka (10, 11), az emlőben extrém ritka (4).

A HPC elsősorban a felnőttkor betegsége, de minden életkorban előfordulhat, leggyakoribb 40 és 60 év között, az átlagos életkor 45 év (1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 18, 19, 21, 24, 26). A congenitalis vagy infantilis HPC ritka, megjelenésében, klinikai viselkedésében, szövettani képében és lokalizációjában is némileg eltér a felnőttkori formától (1, 5, 19, 25).

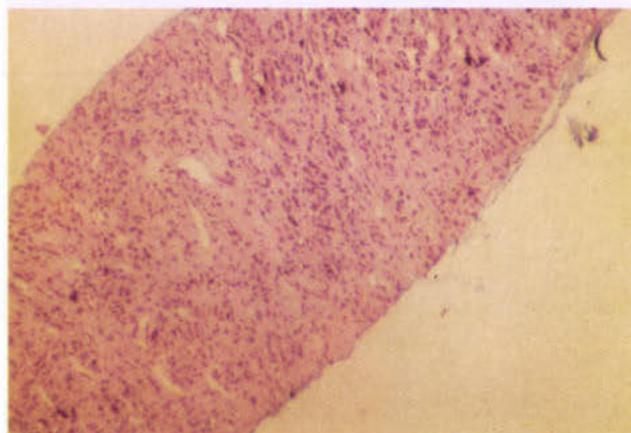
Előfordulását illetően a nemek között nincs különbség, a nők és a férfiak között megközelítően azonos gyakorisággal észlelték (4, 5, 7, 11, 12, 14, 19, 21, 24, 26).

A klinikai képet az esetek többségében lassan növekvő, panaszt nem okozó, fájdalomtalan csomó jellemzi. *Enzinger* egy esetében 30 év telt el az első észlelés és a műtét között (5). Ha nagyobbra nő, a szomszédos szervek, főleg az idegek nyomásával okozhat diszkomfortérzést, esetleg enyhe fájdalmat (2). Az átlagos nagyság néhány cm, de leírtak 30 cm-es tumort is (3).

Diagnózisát a képalkotó vizsgálatok és a szövettani lelet biztosítja.



7. ábra: Az emlőben lévő metastasis színes Doppler-képe



8. ábra: Emlőből vett core-biopsia szövettani képe



9. ábra: Mellkas-röntgenfelvétel: a tüdőmetastasisok igen nagyfokú progressziója

Ultrahangvizsgálattal a HPC kerek vagy ovális, homogén, vagy inhomogén, sima szélű, echoszegény képletként ábrázolódik. Néha meszesedések látszanak benne, és többnyire distalis hangfelerősítés látható. Színes Dopplerrel jól ábrázolható a bőséges vascularisatio (4, 9).

Mivel vascularis tumorról van szó, CT-vizsgálattal igen intenzív kontraszthalmazás látszik, főleg a tumor széli részsein. A tumoron belül ábrázolódhatnak bevézések és necrosisok. A tumor jól körülhatárolt, sima szélű, lehet lobulált kontúrú. Ha jelentős nagyságú, akkor a szomszédos szervek dislocációját okozhatja (3, 9, 10, 18, 24, 26, 28).

A legtöbb tumor a T1 súlyozott MR-felvételeken izointenzív vagy alacsony jelintenzitású, a T2 súlyozott felvételeken kifejezetten magas jelintenzitású. Kontrasztanyag adása után intenzív, heterogén halmozást mutatnak (4, 15, 24). Az áramlási jelek tárgult erek jelenlétére utalnak (4, 18, 24, 26).

Angiográfiás vizsgálat során: markáns vascularisatio látszik a tumoron belül és a tumor körül is. A tumorból eredő erek kanyargósak, tágultak, egyenetlen lumenűek, helyenként a tumorszövet által dislocáltak (2). Számos tág véna látszik, a vénákban megfigyeltek megfordult áramlást is (2). Az angiográfiás jelek valamennyi HPC esetében megfigyelhetők a tumor lokalizációjától, malignus vagy benignus voltától függetlenül (2, 12, 27).

A HPC makroszkópos képe csaknem mindig solitaer, solid, sima szélű, az esetek többségében jól körülhatárolt vagy tokkal körülvett rugalmas tumor. Színe a szürkésfehértől a vörösesbarnáig változhat, benne gyakoriak a bevézések, necrosisok és a cysticus degenerációk. Mikroszkóposan a kerek, ovális vagy orsó alakú sejtek szoros kapcsolatot mutatnak az erekkel. Szorosan egymás mellé rendeződve körülveszik az ereket, és jellegzetes „szarvasagancs” képet mutatnak (1, 5, 6, 17, 19, 20, 26). Az immunhisztokémiai vizsgálatok (vimentin, XIII-as faktor, HLA-DR antigén stb.) segítenek a korrekt diagnózis felállításában (1, 3, 5, 6, 8, 9–11, 17, 19, 20, 28).

Az első terápiás teendő a radikális sebészi excízió (3–5, 8–10, 23, 25, 26). Nagy retroperitonealis elváltozások inoperabilisek lehetnek a vérzés veszélye miatt (3). Néhány közlemény ezekben az esetekben a praeoperatív embolisatio jó eredményeiről számol be (3, 5–7, 8, 14, 19). Inoperabilis esetekben és recidíva fellépésekor alternatív lehetőség a metastaticus esetekben a kemoterápia, melyek remissziót eredményezhetnek (3, 5, 8). Voltak próbálkozások praeoperatív intraarterialis kemoterápiás kezeléssel is (13).

A HPC lefolyását, prognózisát befolyásolja, hogy lehet benignus, borderline vagy malignus (1, 3–4, 5, 26, 27). Solitaer megjelenés esetén a malignitásra utaló hisztológiai jelek: fokozott mitotikus aktivitás, necrosisok, bevézések és a nagyon kifejezett sejt-dússág (1–7, 11, 14, 20, 23, 26). Egyértelműen malignus a daganat, ha távoli metastasis kimutatható (12). A metastasis leggyakoribb a tüdőben és a csontban (1, 4, 5, 11, 12, 26, 27). A távoli metastasisok más tumorokkal ellentétben megjelenhetnek 5 év után is (1, 2, 5), leírták 10–16 évi, sőt egy eset-

ben 33 évi tünetmentes időszak utáni metastasis megjelenését (5, 11, 14, 19) közölték a műtét után 26 évvel kialakult lokális recidívát is (19). Ismertett esetünkben a műtétet követően 8 évi tünet- és panaszmentes időszak után jelentkeztek a továbbiakban gyors progressziót mutató metastasisok testszerte és igen ritka lokalizációban az emlőben. Emlőmetastasisról beszámoló közleménnyel nem találkozunk.

Differenciáldiagnosztikai szempontból szóba jövő elváltozások közül a legfontosabbak: benignus és malignus fibrosus histiocytoma, synovialis sarcoma, mesenchymalis chondrosarcoma, infantilis fibrosarcoma, solitaer fibrosus tumor, MPNST (malignus schwannoma) és a thymoma (1, 5).

Összegezve megállapítható, hogy a HPC fájdalomtalan, lassan növekvő, ritka vascularis tumor, a szervezetben bárhol előfordulhat, lehet benignus, borderline vagy malignus. Elsődleges terápiája a radikális sebészi eltávolítás. Mivel a műtét után sokéves panaszmentességet követően is jelentkezhetnek recidívák vagy távoli metastasisok, ezért a betegek ellenőrzését, követését a szokásos öt éves időtartamon túl is, az irodalmi ajánlások szerint egész életüket végigkísérően folytatni kell.

Köszönetnyilvánítás: ezúttal is szeretnénk köszönetet mondani Sugár János dr. egyetemi tanárnak az első szövettani vizsgálatban nyújtott segítségéért.

IRODALOM: 1. *Ackerman's Surgical Pathology: Soft tissues.* Eight Edition by Mosby-Year Book, Inc., USA, 1996, Chapter 25, 2065-2068. – 2. *Ayella, R. J.:* Hemangiopericytoma. *Radiology*, 1970, 97, 611-612. – 3. *Chan, S. C., Lee, C. M., Tsai, C. H. és mtsai:* Giant retroperitoneal hemangiopericytoma. *Postgrad. Med. J.*, 1995, 71, 692-695. – 4. *Coarasa-Cerdán, A., Palomo-Jimenez, M., Montero-Montero, A. és mtsai:* Hemangiopericytoma of the Breast: Mammographic and Sonographic Findings. *J. Clin. Ultrasound*, 1998, 26, 155-158. – 5. *Enzinger, F. M., Weiss, S. W.:* Soft tissue tumors. Third Edition by Mosby-Year Book, Inc., USA, 1995, Chapter 27, 701-733. – 6. *Flores-Stadler, E. M., Chou, P., Walterhouse, D. és mtsai:* Hemangiopericytoma of the Liver: Immunohistochemical Observations, Expression of Angiogenic Factors, and Review of the Literature. *J. Pediatr. Hematol. Onkol.*, 1997, 19, 449-454. – 7. *Grimsley, B. R., Loggie, B. W., Goco, I. R.:* Hemangiopericytoma: An Unusual Cause of Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Am. Surg.*, 1997, 63, 248-

51. – 8. *Hekkenberg, R. J., Davidson, J., Kapusta, L. és mtsai:* Hemangiopericytoma of the Sinonasal Tract. *J. Otolaryngol.*, 1997, 26, 277-280. – 9. *Karcioglu, Z. A., Nasr, A. M., Haik, B. G.:* Orbital Hemangiopericytoma: Clinical and Morphologic Features. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, 124, 661-672. – 10. *Katz, D. S., Lane, M. J., Leung, A. N. és mtsai:* Primary Malignant Pulmonary Hemangiopericytoma. *Clin. Imaging*, 1998, 22, 192-195. – 11. *Kiefer, Th., Wertzel, H., Freudenberg, N. és mtsai:* Long-Term Survival After Repetitive Surgery for Malignant Hemangiopericytoma of the Lung with Subsequent Systemic Metastases: Case Report and Review of the Literature. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon*, 1997, 45, 307-309. – 12. *Kónya A., Vadon G., Engloner L. és mtsai:* A haemangiopericytomákról. *Magyar Sebészet*, 1982, 35, 407-412. – 13. *Kónya A., Vadon G., Rahóty P.:* Malignus lágyrész daganatok praecoperatív intraarterialis kemoterápiájával szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1987, 128, 1457-1464. – 14. *Kothari, P. S., Murphy, M., Howells, G. L. és mtsai:* Hemangiopericytoma: a report of two cases arising on the lip. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1996, 34, 454-456. – 15. *Kusumoto, S., Nakamura, R., Mizoguchi, N. és mtsai:* Primary Intrathoracic Extra-pulmonary Hemangiopericytoma – CT and MR Findings. *Clin. Imaging*, 1997, 21, 51-53. – 16. *Lee, J. T., Pettit, B. S. T. H., Glasgow, B. J.:* Epibulbar Hemangiopericytoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997, 124, 547-549. – 17. *Molnar, P., Nemes, Z.:* Hemangiopericytoma of the cerebello-pontine angle. Diagnostic pitfalls and the diagnostic value of the subunit A of Factor XIII as a tumor marker. *Clin. Neuro-pathol.*, 1995, 14, 19-24. – 18. *Noda, N., Hasegawa, H., Kanai, M. és mtsai:* Recurrent Hemangiopericytoma of the Liver: report of a Case. *Surg. Today*, 1995, 25, 72-75. – 19. *Pandey, M., Kothari, K. C., Patel, D. D.:* Hemangiopericytoma: current status, diagnosis and management. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1997, 23, 282-285. – 20. *Pollock, A. M., Sweeney, E. C.:* Polypoid Dermal Hemangiopericytoma. A Case Report. *Am. J. Dermatopathol.*, 1998, 20, 506-508. – 21. *Romics I., Beutler W., Bach D.:* A vese haemangiopericytoma egy esete. *Orv. Hetil.*, 1998, 129, 2139-2141. – 22. *Sipos J.:* Myeloma multiplex képpen jelentkező haemangiopericytoma. *Orv. Hetil.*, 1975, 116, 92-94. – 23. *Tamás A., Korom I., Csepregi E. és mtsai:* A hajás fejbőr recidiváló haemangiopericytomája. *Orv. Hetil.*, 1979, 120, 1637-1937. – 24. *Tanaka, H., Araki, Y., Fujii, K. és mtsai:* Case Report: MR Appearance of Hemangiopericytoma of the Thigh. – 25. *Tanaka, H., Araki, Y., Fujii, K. és mtsai:* Case Report: MR Appearance of Hemangiopericytoma of the Thigh. *Radiation Medicine*, 1996, 5, 275-278. – 26. *Templeton, P. A., Gordon, D. J., O'Hara, M. D.:* Infantile Haemangiopericytoma of the Hand. *J. Hand Surg. (Br.)*, 1996, 21, 121-123. – 27. *Tsai, C. C., Kau, H. C., Chen, S. J. és mtsai:* Primary Orbital Hemangiopericytoma: A Case Report. *Chin. Med. J. (Taipei)*, 1997, 59, 382-385. – 28. *Yaghamai, I.:* Angiographic Manifestations of Soft-Tissue and Osseous Hemangiopericytomas. *Radiology*, 1978, March; 126, 653-659. – 29. *Yanagihara, K., Ueno, Y., Isobe, J. és mtsai:* Hemangiopericytoma of the Chest Wall. *Ann. Thorac. Surg.* 1997, 63, 537-539.

(Dibuz Margit dr., Szentés, Sima Ferenc u. 44-58. 6600)

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

Santayana

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

BESZÁMOLÓ A EUROPEAN INSTITUTE OF HEALTHCARE 2001. JÚNIUSÁBAN TARTOTT BARCELONAI SZIMPÓZIUMÁRÓL

Neurodegeneratív betegségek: a molekuláris patológiától a klinikai gyakorlatig

Az AstraZeneca által alapított European Institute of Healthcare neuropszichiátriai továbbképzésére 2001. június 16-án került sor Barcelonában, most is világhírű szakemberek részvételével.

A nyitó előadást Konrad Beyreuther professzor tartotta a Heidelbergi Egyetem Molekuláris Biológiai Központjából „Az Alzheimer-kór molekuláris patológiája” címmel. Hangsúlyozta a normál öregedés és az Alzheimer-kór közötti kapcsolat fontosságát, utalva azokra a bizonyítékokra, melyek szerint az öregedés szükségszerű velejárója az Alzheimer-betegség, azaz mindenki megkaphatja ezt a demencia formát, ha elég hosszú ideig él. Kiemelte, hogy a béta-amiloid és a tau-protein kóros anyagcseréje mellett, a kortikális szinaptikus kapcsolatok számának progresszív csökkenése eddig kevés figyelmet kapott a betegség pathomechanizmusa szempontjából. Adatokat mutatott be arra vonatkozóan, hogy a temporoparietális régióban a szinapszisok száma több mint 10%-kal csökkent az Alzheimer-kóros betegeknek a demencia súlyosságától függően. Többek között arra is felhívta a figyelmet, hogy az Alzheimer-kór biztosan örökletes formáinál mind az amiloid prekursor protein (APP), mind a preszenilin protein mutációi másfél-kétszeresére emelik a béta-amiloid peptid szintjét a betegek agyában, de még mindig nem bizonyított, hogy a szinaptikus pusztulás oka vagy következménye a béta-amiloid peptid depozitumok kialakulásának. A genetikai faktorokról beszélve, az apolipoprotein-4-es allél mellett új rizikógének hatásairól is említést tett. Kiemelte a butirilkolinészteráz, a bleomicin hydroxiláz és az endotheliális NOS enzimek génjeinek polimorfizmusát, valamint IL-1, VLDL-R, LRP és az alfa-2 makroglobulin génjének polimorfizmusát, hangsúlyozva a további vizsgálatok fontosságát.

A továbbiakban azokról a kísérleteiről beszélt, amelyek az APP fiziológiai funkcióinak felderítésére irányulnak. Transzgenikus drosophilákat használva bizonyították, hogy ez a molekula a sejtek egymáshoz való kapcsolatát szabályozza és antagonizálja a szintén sejtinterakciókban szerepet játszó integrinek működését. Az APP-molekula béta-amiloid szekvenciát tartalmazó szakasza pedig az egész molekula axonális transzportjáért felelős.

Az új terápiás lehetőségek szempontjából különös figyelmet szentelt előadásában a koleszterin metabolizmusának, hiszen számos adat mutat rá, hogy a különböző HMG-C^aA redukáz inhibitorok (statinok), csökkentve a membránok koleszterin tartalmát, kedvező irányba befolyásolják az APP metabolizmusát. Mivel ismert, hogy az APP egy membrán integráns fehérje, a membrán koleszterin tartalmának csökkentése kivédheti a peptid kóros hasításáért felelős enzimek (a béta és gamma szekretázok) működését, így kevesebb kóros hasítási termék – béta-amiloid peptid – keletkezik. Ez a látszólag egyszerű és olcsó lehetőség forradalmian új utakat nyithat a betegség megelőzésében és gyógyításában. A gondolatort folytatva bemutatta a legújabban publikált klinikai adatokat, amelyek a statinok szedésének kedvező hatását igazolták az Alzheimer-kór kialakulása szempontjából. Wlozin és munkacsoportja, valamint Jick és munkacsoportja 60-70%-os rizikócsökkenésről számolt be a koleszterin csökkentő gyógyszereket szedő populáció esetében.

Ezio Giacobini, a Genfi Geriátriai Intézet professzora az új terápiás lehetőségeket foglalta össze előadásában. A genetikai diagnózis fontosságát említve, preventív, stabilizáló és szimptomás kezelési stratégiákról beszélt. Három terápiás irányvonalat foglalt össze: 1. Az acetilkolin metabolizmusát befolyásoló

szerek használata, 2. A béta-amiloid peptid kóros anyagcseréjét befolyásoló szerek, 3. Egy heterogén-csoport, melybe az antioxidáns, gyulladásgátló és neurosteroid kezelési stratégia tartozik.

Az acetilkolinészteráz gátló molekulákról említve felhívta a figyelmet, hogy ezek a vegyületek komplexeket képesek alkotni a béta-amiloid peptiddel és így annak aggregációját is megakadályozhatják kedvező kolinerger hatások mellett.

A gamma-szekretáz gátló molekulák közül a szulfonamid-csoportról beszélt. Az ide tartozó vizsgálatok fázis-I-II stádiumban tartanak és igen ígéretesek. Az amiloid-peptid aggregációt gátló vegyületekről beszélve bemutatta, hogy ezek a molekulák képesek meggátolni a szolubilis béta-amiloid oligomerek továbbalakulását proto- és valódi-fibrillumokká. Ez a terápiás megközelítés is igen ígéretes módja lehet mind a betegség megelőzésének, mind az előre haladott stádiumok gyógyításának.

Végül azt a problémát említette, hogy a különböző transzgenikus Alzheimer-állatmodellek is csak limitált lehetőséget nyújtanak a potenciális új gyógyszerek kipróbálása szempontjából, hiszen az amiloidpeptidet fokozottan termelő transzgenikus egér sem rendelkezik például az Alzheimer-kór másik jellemző patológiai sajátosságával, a neurofibrilláris fonadékokkal, a szenilis plakkok kialakulása nem mutat az állatnál topográfiai progressziót és hiányoznak az Alzheimer-kórra specifikus neurotransmitter deficitek is. Tehát a transzgenikus állatok is csak ezen korlátok ismeretében alkalmazhatóak a farmakológiai kipróbálásokban.

A European Institute of Healthcare működéséről további információk találhatóak a www.euihc.com internet címen.

KÁLMÁN JÁNOS
Pszichiátriai Klinika,
Szegedi Tudományegyetem



MINDENRE NEM TUDHATJUK A VÁLASZT,

DE FOLYAMATOSAN KERESSÜK...

A neurológiai és pszichiátriai rendellenességek mérhetetlen fizikai, érzelmi és anyagi terheket rónak a betegekre, családtagjaikra és a társadalomra egyaránt.

Évente emberek milliói szenvednek olyan súlyos betegségektől, mint a szkizofrénia, depresszió, migrén, szélütés.

A depresszió sokkal elterjedtebb betegség, mint gondolnánk, hozzávetőleg 80 millió embert érint a Föl-

dön. 100-ból 1 ember szenved szkizofréniában, de per-sze ennél jóval többen vannak azok, akiket közvetve fe-nyegez ez a betegség.

A népesség 12%-a szenved migrénes rohamok-tól, amelyek súlyosan hatnak a betegek életminőségére. A szélütés a harmadik leggyakoribb halálozási ok. Az AstraZeneca célja, hogy ezeket a betegségeket kezelhe-tővé tegye. Kutatásaink azt kívánják elérni, hogy keve-

sebb mellékhatást okozó gyógyszereket fejlesszünk ki, olyan termékeket, amelyek nem csupán gyógyítják a be-tegségeket, de egyben meg is előzik azok kialakulását.

Célunk egyértelműen az, hogy a lehető legmo-dernebb módszerek kifejlesztésével segítsük a neuroló-giai és pszichiátriai rendellenességtől szenvedő betegeket szerte a világon, mellékhatások nélkül.

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

AstraZeneca Kft., 2045 Törökbalint, Park u. 3.
Tel.: +36-1-457-7855, Fax: +36-1-457-7857
www.astrazeneca.hu
HU 345

AstraZeneca 
ÉLEN AZ ÉRTÉKTEREMTÉSBEN

a **MEDICINA** KÖNYVKIADÓ ajánlata

Neurológia

Szerkesztette: Szirmai Imre

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

Formátum: 168 × 238 mm

Terjedelem: 648 oldal

Bolti ár: 5400 Ft

NEUROLÓGIA

SZERKESZTETTE
SZIRMAI IMRE

MEDICINA



Forbes • Jackson

Klinikai belgyógyászat

Színes atlasz és kézikönyv

Sem a klinikai gyakorlatokon, sem a posztgraduális képzés során nem lehet könnyen hozzájutni a klinikai eltérések teljes leírásához. E könyv szerzői kombinálják a színes atlasz és a belgyógyászati kézikönyv adta legfontosabb vonásokat. A szöveges rész mellett több mint 1600 ábrán mutatják be a betegségeket, a legfontosabb látható tüneteket, kiegészítve magas színvonalú radiológiai, ultrahang, endoszkópos és egyéb képalkotó eljárások ábráival. Minden fejezet hasonló szerkezetű: a tünetek, jelek és leletek illusztrált ismertetésével kezdődik és az általánosan előforduló, ill. a ritkábban jelentkező eltérésekkel folytatódik.

Formátum: 214 × 280 mm

Terjedelem: 534 oldal

Bolti ár: 6800 Ft

Gyermektraumatológia

Szerkesztette: Ács Géza • Hargitai Ernő

A hatvankét fejezetből álló könyvben a koponya, a gerinc, a mellkas, a has és a végtagok sérülései mellett a szerzők foglalkoznak a határterületekkel: kézsebészeti, szemészeti, fül-orr-gégészeti, radiológiai, oxiológiai, idegsebészeti, sőt rehabilitációs kérdésekkel is. E sokszerzős munka jól használható a rezidensi alapképzésben és a szakorvosi továbbképzésben egyaránt.

Formátum: 202 × 285 mm

Terjedelem: 932 oldal

Bolti ár: 12 400 Ft

Gyermek- traumatológia

Szerkesztette
ÁCS GÉZA • HARGITAI ERNŐ

MEDICINA



Papillaris vesesejtes veserák

Glasz Tibor dr.¹, Rusz András dr.², Doros Attila dr.³ és Schaff Zsuzsa dr.¹

Semmelweis Egyetem, Budapest, II. Patológiai Intézet (igazgató: Schaff Zsuzsa dr.)¹

Urológiai Klinika (igazgató: Romics Imre dr.)²

Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Perner Ferenc dr.)³

A szerzők egy papillaris típusú vesesejtes veserák esetét mutatják be. A daganatot legtöbbször véletlenül fedezik fel, a pontos diagnózishoz a kórszövet-tani vizsgálat elengedhetetlen. E típust el kell különíteni a klasszikus világossejtes veserákoktól, mert kórjólata kedvezőbb, ellenoldali megjelenésére azonban számítani kell, ami szoros betegkövetést tesz szükségessé. A daganat dialízissel kezeltben gyakrabban fordul elő.

Kulcsszavak: papillaris vesesejtes veserák, kórszövet-tan, prognózis, klinikopatológia

Papillary renal cell carcinoma. The authors present a case of a papillary type renal cell carcinoma. The tumor is mostly discovered accidentally; a histopathological evaluation is indispensable for an exact diagnosis. Because of a better prognosis, differentiation of this tumor type from the classic variant of renal cell carcinoma is necessary, however, the contralateral appearance of a second tumor is not to be excluded, which necessitates a strict patient follow-up. Prevalence of this tumor is higher in patients with chronic dialysis.

Key words: papillary renal cell carcinoma, histopathology, prognosis, clinicopathology

A papillaris típusú vesesejtes veserák legtöbbször véletlenül kerül felfedezésre. A pontos diagnózist csak kórszövet-tani vizsgálat biztosítja. Bemutatásra kerülő esetünkben egy 44 éves nőbeteg kórtörténetét, a diagnózishoz vezető vizsgálatokat, valamint az eset kapcsán felmerülő, a gyakorlat szempontjából fontos kérdéseket ismertetjük.

Esetismertetés

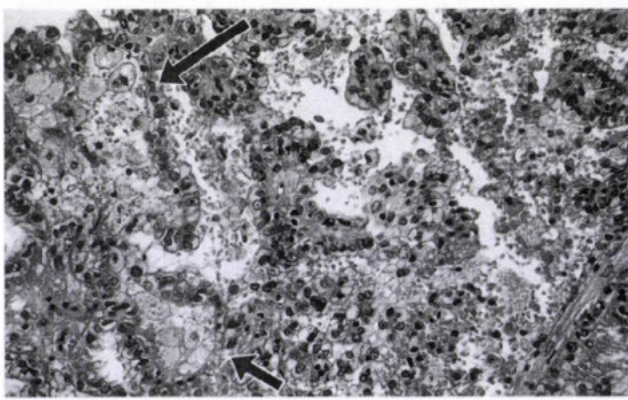
A 44 éves nőbeteg anamnézisében említésre méltó megbetegedés nem szerepel. 2000 novemberében visszatérő alsó húgyúti fertőzés miatt végzett UH-vizsgálat alkalmával került felfedezésre a jobb vese medialis felszínén elhelyezkedő 23 mm-es echodús képlet. Laborleleteiben a 10,5 G/l-es fvs-számon és a vizeletüledékben észlelt 8–10 vvt-en kívül más érdemleges nem szerepelt. Az ultrahangvizsgálattal észlelt morfológiai kép alapján angiomyolipoma lehetősége merült fel, azonban a CT- és Doppler-UH-vizsgálat malignitásra utaló jeleket vetett fel és vesebiopszia történt (1. ábra).

A szövettani vizsgálat először normális veseszövetet talált, a biopsziát ezért megismételtük. Az ismételt szövettani vizsgálat során a négy mintából háromban vesesejtes carcinoma igazolódott. Ezt követően transperitonealis feltárásból radikális nephrectomiát végeztünk, az elváltozás papillaris sejtes carcinomának bizonyult (pT1 GII) (2. ábra). Távoli metastasist nem találtunk, gyógyult sebbel távozott klinikánkról.

Kórszövet-tani vizsgálatra a megismételt vastagtű-biopsziás mintavétel után 4 szövethenger került, melyekből háromban daganat részletei voltak fellelhetőek. E tumor acinaris, papillaris struktúrákat, egy-egy szegmensben solid mezőket mutatott. A daganatsejtek henger, illetve köb alakúak voltak, világos vagy eosinophil, széles cytoplasmával és középnagy, viszonylag monomorf, hyperchrom maggal. A tumorsejteken elvégzett immunhisztokémiai vizsgálatok cytokeratin- (hámmarker) és vimentin- (mesenchymalis marker)



1. ábra: A daganat CT-képe horizontális felvételen. A vese állományában elhelyezkedő kerekded tumor éles határral látható



2. ábra: A resectió preparátum mikroszkópos képe
Papillák jelenléte a daganatban, melyek tengelyükben habos plazmájú histiocytákat is tartalmaznak (hosszú nyíl). A papillákat borító hám világos, köbös jellegű (rövid nyíl) (HE, 400x)

ellenes antitestekkel egyaránt pozitív eredményt adtak. A daganatmentes veseállományban idült szövetszöveti lob és kötőszövet-szaporulat mutatkozott.

Az elsődleges morfológiai vizsgálatok tehát döntöttek a korábban lehetségesként felmerült elkülönítő kórismék között, és *vesesejtes carcinoma* jelenlétét igazolták. A tumor finomszerkezeti jellegzetességei alapján felmerült a veserák papillaris változatának lehetősége.

A *nephrectomiát követő* patológiai vizsgálat során egy, zsíros tokjával 14×8×5 cm-es vesét vizsgáltunk, melynek középső harmadában, az állományban egy 2×1,5×1,4 cm-es, karéjosztól szélű, metszlapján sárgásfehér színű, pontszerű bevérvésekkel tarkított daganat foglalt helyet. A tumor a vese felszínét elérte, azt előboltosította, de a rostos tokot nem törte át. A vesemedence és a vesekapu képletei daganatmentesek voltak. Kórszövettanilag a biopsziás anyagban látottal egyezően a daganat egészében papillaris szerkezetű, többgócú, bevérvéseket mutató, világossejtes daganat látszott. A bevérvések mellett koleszterinkristályok voltak, és a papillaris struktúrák tengelyében habos cytoplasmájú falósejtek csoportjai foglaltak helyet. A tumor körül vaskos áltok képződött.

A szerv és a daganat egészének vizsgálata megerősítette papillaris típusú vesesejtes carcinoma jelenlétét a vesében. A szövettani fokozat (grade) értéke 2, a patológiai tumorstádium pT1, Nx, Mx volt.

Klinikopatológiai kérdezz-felelek

1. Van-e jelentősége a kórszöveti képnek, azaz a veserák papillaris jellegének a tumor prognózisában?

Irodalmi adatok szerint igen, a papillaris veserák – a nem papillaris világossejtes veserákokkal összevetve – kedvezőbb prognózisúak.

2. Mennyire ad biztos véleményt az ultrahangvizsgálat a tumor jellege tekintetében? Mennyiben jellegzetes a tumor makroszkópos képe ezen típusú

tumorokra, illetve annak benignus, vagy malignus voltára?

Az ultrahangkép nem specifikus, csakúgy mint az egyéb képalkotó vizsgálatok adta eredmények, de még a műtéti preparátum makroszkópos megjelenése sem az. Ezek alapján tehát a papillaris veserák a klasszikus világossejtes veserákoktól nem elkülöníthető, erre egyedül a szövettani vizsgálat nyújt módot.

A makroszkópos megjelenés azért lehet megtévesztő, mert mind a papillaris, mind a klasszikus vesesejtes veserák tartalmazhat bevérvéseket, necrosokat, sárgásfehér területeket. Bár e jellegzetességek alapján a vesesejtes carcinomák csoportja eltér a vesedaganatok másik csoportjától, a benignusnak minősülő oncocytomáktól, a malignitás-benignitás tekintetében kórszöveti kritériumokat is figyelembe kell venni, azaz egyedül a makroszkópos kép e tekintetben nem perdöntő.

3. Szükséges volt-e nephrectomiát végezni, vagy egy esetleges veseresectio elegendő lett volna, hiszen a tumor átmérője éppenhogy elérte a 2 cm-es határt?

Ma már idejétmúlt az a diszinkció, amely a vesesejtes daganatok esetében az adenomák és a carcinomák közti határt egyedül a daganat méretében állapította meg, e határnak 2 cm-t adva meg. A dignitás megítélésében a kórszöveti kép komplex értékelése az irányadó, s ebben a tumor olyan jellegzetességei is szerepet kapnak, mint például a daganatsejtek magjának tulajdonságai (ún. mag-grade-je). A mindennapos urológiai-klinikai, illetve uropatológiai gyakorlatban nem ritka, hogy kicsiny tumorok – kedvezőtlen kórszöveti megjelenésük alapján – carcinomáknak minősülnek.

Konkrét esetünkben a nephrectomia a fenti általánosságokon túl azért is elkerülhetetlen volt, mert a tumor a vese középső harmadában, mélyen az állományban, közel az üregrendszerhez helyezkedett el, ami a vese parciális resectiójának lehetőségét kizárta. Egy abszolút perifériásan/polarisan elhelyezkedő, kisméretű tumor esetén a szervmegtartó műtét (resectio) mérlegelhető. A nephrectomia esetünkben azonban indokolt és szükséges volt.

4. Ismert a tumor kétoldali előfordulása. Várható-e, hogy az ellenoldali vesében is megjelenik a tumor? Mi ez esetben a teendő?

A statisztikai adatok alapján a tumor ellenoldali megjelenésének lehetőségét nem lehet kizárni. Ez a beteg szoros – elsősorban ultrahangvizsgálattal egybekötött – követését teszi szükségessé. A betegkövetésre nincs egységesen elfogadott protokoll, lévén a tumor ritka. Az intézményünkben követett gyakorlat szerint az első évben 3 havonta végeznek ellenőrzést, tumormentesség esetén ezután évente egy alkalommal. Amennyiben az ellenoldali szervben is daganat alakul ki, a fent tárgyalt korlátok adta lehetőségek közt törekedni kell a maradék vese szervmegtartó műtétére (resectio). Ha ez nem lehetséges, az ellenoldali nephrectomiát követően a dialízis és a vesetranszplantáció jelentik a terápiás megoldásokat.

Megbeszélés

A vese leggyakoribb rosszindulatú daganata a vese-sejtes veserák (korábban: világossejtes veserák, hypernephroma), melynek egy viszonylag ritkább változata, az ún. papillaris vesejtes carcinoma e tumorok 7–14%-át teszi ki (1, 4–6). A férfi-nő arány 2:1; a daganat a 3–8. életévtizedekben szokott előfordulni, gyakorisági csúcsa a 6–7. életévtizedre tevődik (1, 5, 6). A krónikus hemodialízissel kezelt betegekben kialakuló vesetumorok gyakran tartoznak ebbe a csoportba (3). Az esetek mintegy felében véletlen leletként fedezik fel. A CT- és ultrahangkép nem specifikus, rendszerint solid képlet látszik necroticus és meszes góccal. A tumor 1–18 cm közötti nagyságú, jellemzően bevérzéseket is tartalmaz (1, 5, 6). Gyakori a többgócúság: 49%-ban fordul elő multifokális egy, vagy mindkét vesére lokalizálódóan (7, 9). Bár a tumor klinikailag önálló entitás, a diagnózis pontos kórszövettani kritériumai nem mindenben tisztázottak: a valódi papillák jelenléte a tumor hisztopatológiai jellemzőjének minősül, az azonban nem világos, hogy e komponensnek a tumor mekkora hányadát kell kitennie (10). Kérdéses esetekben a molekuláris biológiai (genetikai) vizsgálatok perdöntőek lehetnek. A daganatsejtekben trisomia figyelhető meg a 7-es, a 16-os, a 17-es kromoszómán. A tumorsejtekben Y-kromoszóma vesztését

(1, 5, 6), az X-kromoszóma és az 1-es kromoszóma között transzlokációt (8) is leírtak. A daganat prognózisa a többi veseráktípussal összevetve kedvezőbb (2), a multifokális lehetősége miatt azonban a nephrectomián átesett beteg ellenoldali veséjének állapotát rendszeresen ellenőrizni kell.

IRODALOM: 1. El Naggar, A. K., Ro, J. Y., Ensign, L. G.: Papillary renal cell carcinoma: clinical implication of DNA content analysis. *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 316-321. – 2. Grignon, D. J., Staerkel, G. A.: Surgical Diseases of the Kidney. In Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. Szerk.: Silverberg, S. G., DeLellis, R. A., Frable, W. J. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo, 1997, 2158. old. – 3. Ishikawa, I., Kovács, G.: High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology*, 1993, 22, 135-139. – 4. Kovács, G., Wilkens, L., Papp, T. és mtsa: Differentiation between papillary and nonpapillary renal cell carcinomas by DNA analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989, 81, 527-530. – 5. Kovács, G.: Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology*, 1993, 22, 1-8. – 6. Kovács, G.: Papillary renal cell carcinoma: a morphologic and cytogenetic study of 11 cases. *Am. J. Pathol.*, 1989, 134, 27-34. – 7. Lager, D. J., Huston, B. J., Timmerman T. G. és mtsa: Papillary renal tumors: morphologic, cytochemical and genotypic features. *Cancer*, 1995, 76, 669-673. – 8. Meloni, A. M., Bridge, J., Sandberg, A. A.: Reviews on chromosoma studies in urological tumors I. Renal tumors. *J. Urol.*, 1992, 148, 253-265. – 9. Renshaw, H. A., Corless, C. L.: Papillary renal cell carcinoma: histology and immunohistochemistry. *Am. J. Pathol.*, 1995, 19, 842-849. – 10. Weiss, L. M., Gelb, A. B., Medeiros, L. J.: Adult renal epithelial neoplasms. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1995, 103, 624-635.

(Glasz Tibor dr., Budapest, Üllői út 93. 1091)

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 hirdetések
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelmig.

OPEL  **DANUBIA**

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON



Orvosoknak speciális kedvezmény!

OPEL DANUBIA Kft.

1118 Budapest Budaörsi út 62.

Szalon nyitva tartás: H-P: 8-18 SZ: 9-13

Tel: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880

Szerviz nyitva tartás: H-P: 7-18 SZ: 7-15

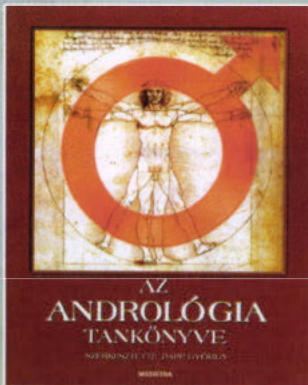
Tel: 310-0203, 310-2868

Használt gépkocsi telep nyitva tartás:

H-P: 9-17 SZ: 9-13

Tel: 310-2915

a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata



Az andrológia tankönyve

Szerkesztette: Papp György

A szerzők didaktikus módon foglalják össze az andrológia legkülönbözőbb aspektusait. A történeti áttekintés után a hím reprodukív szervek funkcionális anatómiájáról és mikrostruktúrájáról olvashatunk. Ezt követően ismertetik a nemzőképességi zavarok okainak és kivizsgálásának menetét, majd az andrológiai laboratóriumi vizsgálatokat, a hereleszállás zavarainak andrológiai jelentőségét, a fejlődési rendellenességek andrológiai vonatkozásait, az ondóúti gyulladások fertilitási következményeit és a férfi meddség endokrinológiai, biokémiai, immunológiai, genetikai okait tárgyalják.

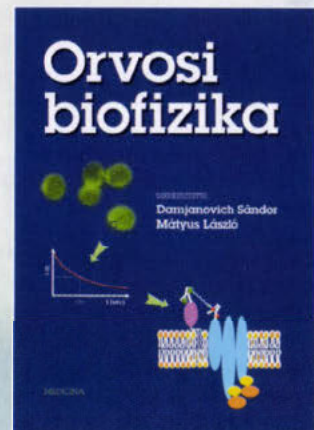
Formátum: 200 x 255 mm Terjedelem: 248 oldal Bolti ár: 3200 Ft

Orvosi biofizika

Szerkesztette: Damjanovich Sándor,
Mátyus László

A könyv felöleli az élő szervezetek főbb biofizikai mechanizmusainak magyarázatát és azon módszerek általános leírását, amelyekkel makromolekulák, sejtek, szervek, ill. az egész élő szervezet fizikai jellegű működése érthetővé és tanulmányozhatóvá válik. Értékes fejezete a könyvnek az információ elméleti és kibernetikai elemeket tárgyaló része is. A sok ábra a jelenségek és vizsgálatok megértését segíti elő. Külön érdekessége a könyvnek, hogy pl. a modern mikroszkópiai forradalom új orvostudományi és biológiai eredményeit olyanok ismertetik, akik maguk is részt vettek azok elérésében.

Formátum: 202 x 285 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 3200 Ft



Reumatológia

Szerkesztette: Gömör Béla

Ez ideig egyetemeken a reumatológiának csak csekély részét oktatták, a belgyógyászat keretei között. Most jelent meg először Magyarországon a reumatológia tárgykörében egyetemi tankönyv. A könyvből megismerhetjük a mozgásszervi betegek alapvető vizsgálatának, a kórelőzmény felvételének és a fizikális vizsgálatnak a módszereit, valamennyi kiegészítő diagnosztikai eljárás helyes alkalmazását és értelmezését.

Ajánljuk orvostanhallgatóknak, háziorvosoknak, reumatológiai és ortopédiai szakvizsgára készülőknek.

Formátum: 200 x 253 mm

Terjedelem: 388 oldal

Bolti ár: 3900 Ft



Egy ismert effektus alig ismert névadója: Somogyi Mihály (1883–1971)

Ha valaki más szakmából érkezett a medicina „felségterületére”, sokáig kívülálló maradt. Legalábbis a molekuláris biológiai korszak előtt. Tehetett bár fontos felismeréseket, miként az a tengerentúlra került honfitársunk, akit David A. Gee a St. Louis-i Jewish Hospital egyik tudós kulcsfigurájának nevezett (1). Biokémikus létére a diabetológia kitűnő szakemberévé képezte ki magát. A róla elnevezett effektust minden belgyógyász ismeri, személyéről viszont kevesen tudnak és ők is csak keveset. Érdekes tehát közelebbről megismernünk.

Somogyi Mihály, azaz Michael Somogyi az Osztrák–Magyar Monarchiabeli Reinsdorf helységben született 1883. március 7-én. Már 16 éves korában érettségi vizsgát tett, és beiratkozott a budapesti műegyetem vegyészeti fakultására. Szülei jómódúak nem lehettek, mert anyagi segítségük nélkül szerzett kitűnő minősítésű oklevelet. Az első önálló szerves kémia tanszéket nálunk csak 1912-ben állították fel (8), pedig az ifjú vegyészjelöltet ez a dinamikus fejlődő terület érdekelte leginkább. Későbbi pályafutása szintén ezt bizonyítja.

Fél esztendeig volt a kémiai intézet tanársegédje, aztán annyi honfitársával együtt hajóra szállt a századelőn, szerencsét próbálni az Újvilágban. Ahogy amerikai életrajzírója említi, romantikus regényekből olvasott élményei készítették vándorútra (9), ám a helyszínen tapasztalnia kellett, hogy Amerika akkor még inkább a kétkezi és igen csekély mértékben volt az értelmiségi munka „igéretföldje”. Először egy jól kereső New York-i orvos kocsisa lett, egyelőerős bricskán. Majd nyugat felé tartva Cincinnati kötélverő gyárában talált segédmunkát heti 7 dollár fizetésért. Mígnem társai tanácsára eszébe jutott a budapesti egyetemről szakmai ajánlólevelet kérni (Than Károly neve garanciát jelentett), s azzal visszatért New Yorkba, ahol tehetségéhez méltó feladatot kapott a Cornell Egyetem orvosi karának biokémiai intézetében. Asszisztensi beosztásban dolgozott 1906–1908 között, majd 1909-ben visszatért a magyar fővárosba, ahol a központi ételmszer-vizsgáló laboratórium alkalmazottja lett. Az első világháború kezdő évében magántanári képesítést szerzett a katalitikus hydrogenisatio tárgyköréből. A legnehezebb esztendőben az éhezők ellátását irányította.

A világegést követően 1922-ben visszahívást kapott a Cornell Egyetemre. Rövidesen még kedvezőbb ajánlat érkezett a Missouri állambeli St. Louis dinamikusan fejlődő városából: biokémiát oktatni a Washington Egyetemen. Kutatólaboratóriumot a nemrég alapított Zsidó Kórházban kapott, ahol az

1957-ben bekövetkezett nyugdíjazásáig megszakítás nélkül dolgozott.

Szokatlan volt ez abban a mobilis társadalomban. Már a kezdet kezdetén ideálisan felszerelt munkahely fogadta, jól képzett kollégákkal. Az akkor felfedezett inzulinkészítményben azonnal felismerték a nagy lehetőséget, így Schaffer és a későbbi Nobel-díjas Doisy közreműködésével elsők között állították elő az Egyesült Államokban ezt az életmentő szert, szinte szinkronban a kanadai felfedezőkkal. Az USA-ban ők alkalmazták először a gyakorlatban 1922 októberének végén, egy 18 hónapos cukorbeteg gyermekben. Az idők folyamán a kezelték száma rövidesen 5 ezer főre emelkedett.

Az Amerikai Kémiai Társaság 1949-ben a New Jersey állambeli Atlantic City vegytani intézetében tartott nagy összejevetelt, ahol a magyar származású tudós azóta is érvényes és fontos megfigyeléseit ismertette. Megállapította, hogy a túlméretezett inzulinadag paradox hatást fejthet ki. Cukorfogyasztás után a beteg általában nagyobb mennyiségű inzulint kap, s ahogy a Magyar-Petrányi-féle belgyógyászati tankönyv írja: „ez a circulus vitiosus tovább rontja, és mennél több inzulint alkalmaz a beteg, annál több cukrot ürít, és annál nagyobb vérenek a cukortartalma. A mechanizmus látszólagos inzulinrezisztenciát okoz (Somogyi-effektus), amely néha periodikus rosszabbodásokban nyilvánul meg” (5).

Tudósunk már 1949-ben kifogásolta a hasnyálmirigy hormonjának nem megfelelő adagolását, és hangsúlyozta a diéta betartásának, valamint túlsúlyos betegnél a fogyás fontosságát.

Összefoglaló nagy tanulmányát az *American Journal of Medicine* 1959. évi februári száma közölte, ennek tudható be, hogy korábbi mérvadó tankönyvünk (3) ezt az effektust még nem ismertette.

E klinikai tünet érvényességének bizonyítására idézzük az amerikai Harrison's Principles of Internal Medicine 14. kiadásának idevágó sorait: „A hypoglykaemiás állapot elősegíti a vércukorszintet emelő hormonok felszabadulását. Ha ez az ellen szabályozás a vércukorszint csökkenéséhez vezet, Somogyi-effektusnak (posthypoglykaemiás hyperglykaemia) nevezzük. A hyperglykaemia újabb, ez esetben vércukorszintet csökkentő ellenregulációs mechanizmust indít be. A következmény gyors, egyirányú vércukorszint-változások sorozata. Ezek a változások elkülönítendőek a korábban jól beállított cukorbetegekben az inzulin megvonásától kialakuló hyperglykaemiától és ketosistól, ami lassan és fokozatosan fejlődik ki egy 12–24 órás periódus alatt.

Éhségérzet és súlygyarapodás hyperglykaemiás betegekben arra utal, hogy az inzulinadagolás túl magas, ugyanis az inzulinadagolás az esetek többségében súlyvesztéshez vezet az ozmotikus diuresis következtében. Ha a Somogyi-effektus gyanúja felmerül, az inzulin adagja csökkentendő, még akkor is, ha a túladagolás klinikai jelei hiányoznak. A Somogyi-effektus minden valószínűség szerint ritka a felnőttekben, de gyakori lehet cukorbeteg gyermekekben” (2).

Kora reggeli órákban a vércukorszint gyakorta oly mértékben emelkedik meg, ami szükségessé teszi az inzulinadag emelését. Ezt nevezzük hajnali jelenségnek (dawn phenomenon), noha ez is lehetne a hypoglykaemiát követő ellenregulációs következménye, mégis alapvetően különbözik a Somogyi-effektustól. A hajnali jelenség alapja a növekedési hormon éjszakai felszabadulása (the nocturnal surge of growth hormone), amellet az inzulin lebomlása is fokozott, ez utóbbi jelentősége azonban eltölpül a hormon hatásához képest. A két jelenség úgy különíthető el egymástól, hogy a vércukorszintet hajnali 3 óraker határozzuk meg. A differenciáldiagnózis klinikailag igen fontos, mert a Somogyi-effektus az inzulinadag csökkentését, míg a hajnali jelenség a dózis emelését teszi szükségessé.

A St. Louis-i Jewish Hospital biokémikusa sokat foglalkozott a diasztáz meghatározásával is. Petrányi Gyula belgyógyászati diagnosztikájában olvasható: „meghatározzuk az időt, amely alatt a diasztáz a keményítőt jódval nem festődő dextrinre bontja le” (6).

A fiatal tudósra itthon is hamar felfigyeltek, a Magyar Tudományos Akadémia már 1914-ben akadémiai díjjal tüntette ki. Új hazájában megtisztelték az 1953. évi Ernst Bischoff-, valamint 1964-ben a Donald van Slyke-díjjal.

A Nyugat kapujának számító város egyre jobb hírű egyetemén ő oktatta elsőként az egyre fontosabbá váló biokémiát, s évtizedekig irányította a helyi Zsidó Kórház korszerűen felszerelt laboratóriumát.

Magyar kutatók akkor még ritkán keresték fel a Mississippi melletti metropolis univerzitását, esetleges látogatóit annál nagyobb szeretettel fogadta, és segítette további útjukat.

Amikor 1969-ben súlyos agyvérzést kapott teljesen lebénult, és a vegetatív létől 1971-ben váltotta meg a halál.

A fentiekből talán kitűnik, Somogyi Mihály, azaz Michael Somogyi beírta nevét a diabetológiai szakkönyvekbe, de nem annak történetébe. Igaz, amerikai barátai alapítványt tettek tiszteletére, de sem Schadewaldt (7), sem ifj. Hetényi Gézáék történelmi munkájában (10) nem találkozunk nevével. Tíz évvel halála után jelent meg a Magyar Életrajzi Lexikon III. kötete (4), de az sem méltatta címszóra.

Ideje lenne a tengerentúltra került kiváló kollégák életrajzát összegyűjteni, ahogy azt az irodalmárok tették. Vaskos kötet kerekedne ki belőle sok meglepetéssel.

IRODALOM: 1. *Gee, D. A.*: A History of Jewish Hospital of St. Louis. Kézirat. – 2. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14. kiadás. McGraw-Hill, New York, St. Louis, San Francisco. 2070. – 3. *Hetényi G.*: Részletes belgyógyászat. Egészségügyi Kiadó, Budapest. 1952. – 4. Magyar Életrajzi Lexikon III., Akadémia, Budapest. 1981. – 5. *Magyar I., Petrányi Gy.*: A belgyógyászat alapvonalai. Medicina, Budapest. 1986, 1761. old. – 6. *Petrányi Gy.*: Belgyógyászati diagnosztika. Medicina, Budapest. 1961, 604. old. – 7. *Schadewaldt, H.*: Geschichte des Diabetes mellitus. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 1975. – 8. *Szabadváry F., Szőkefalvi Nagy Z.*: A kémia története Magyarországon. Akadémia, Budapest 1972, 285. old. – 9. *Walker, H. Jr.*: Michael Somogyi 1883-1971. Carbohydr. Res., 1972, 21, 337-338. – 10. *Wrenshall, G. A., Hetényi, G., Feasby, W. R.*: Insulin die Geschichte eines Sieges. Stalling, Hamburg. 1963.

Szállási Árpád dr.

A hazai balesetbiztosítás korai eseményei és hatásuk a korszerű biztosítási orvosszakértésre*

Magyarországon már a XIX. század elején működtek biztosítótársaságok, de ezek külföldi cégek voltak. Tevékenységüket saját – tehát külföldi – adataik és normáik alapján végezték olyan Magyarországon, amelynek társadalmi és gazdasági viszonyai, a lakosság demográfiai és egészségi helyzete merőben más volt, mint azon országok lakossági helyzete, ahonnan e biztosítótársaságok az adatokat alapul vették ügyleteikhez.

Magyarországon volt azonban egy kiváló személyiség, *Fáy András* akadémikus, író, politikus és gazdasági szervező, „a haza mindenese” – ahogy Szemere Pál nevezte –, aki a közismert számos tevékenysége mellett *figyelmet fordított olyan területre is, mint a bizto-*

sítás. Meglátta, hogy a Nyugat-Európában már virágzó biztosítási iparnak milyen nagy gazdasági és egyúttal – az öngondoskodás intézményesítése révén – mekkora szociális jelentősége is van.

Ezt írja erről 1854-ben 88 oldalon megjelentetett könyvében (1): „A hazai első Takarékpénztárnak, 1847-iki január hónapban tartott közgyűlésében, szóba hozatván egy ezen intézettel egybekötendő, noha külön kezelendő, s kölcsönösség elvére alapítandó Életbiztosító intézet létesítése: ajánlatot tettem a célzott intézet alaptervének és szabályainak általam leendő kidolgozására.”

Ennek érdekében *óriási munkára vállalkozott Fáy András*, a hazai morbiditási és halálozási viszonyok felmérésére. Ahogy *ma is érvényes*, már akkor nyilvánvaló volt, hogy *külföldi adatok nem használhatók.* Erről ezt írja Fáy András:

* A Magyar Igazságügyi Orvosok Társasága XII. Nagygyűlésén Pécsen, 2000. augusztus 25-én elhangzott előadás alapján

„Az életbiztosítások alapját, a valószínű halálozások kiszámítása teszi, s ez egy alkalmas, hiteles, és tapasztalással telhetően egyező felvett halálozási táblán alapszik; ennél fogva a magyarországi tapasztalati adatokat teljesen mellőznöm lehetetlen volna. Legkönnyebb munkám fogott volna ugyan lenni az, ha metszve, nem oldva a csomót, valamelyikét fogadtam volna el intézetem számára a külföldi halálozási tábláknak; de több életbiztosítási intézeteknek, nevezetesen a lipcseinek s koppenhágainak – mik az idegen halálozási táblákat, később, mint teljesen haszonvehetetleneket, elvetni kénytelenítették – példáin okúlva, ezt veszélyes kísérletnek tartottam, s eltökéltem magamat: neki hajtani a csaknem óriási nehézségekkel járandó munkálatnak, s begyűjtendő hazai adatok után, telhetően hiteles és biztos magyarországi halálozási táblát készíteni el; ... E végre körül-belül mintegy 700 felszólító levelet intéztem s küldtem 1847-ben szét az országban, a Tiszteletendő, Tiszteletes urakhoz és Rabbikhoz, tisztelettel megkérvén őket, hogy az idves czél elérhetése végett, nekem egyháziaknak, 10 évi (1837-től bezárólag 1846-ig) életkorral szóló halálozásaikat, a felszólításokhoz mellékelte minták szerint beküldeni szíveskedjenek. Hálásan kell elismernem, hogy felszólításomat a legkészebb buzgalom követte, s kettőnek kivételével mind beküldettek a kívánt adatok. Azonban a beküldettek nem valának általánosan használhatók; némelyeken kisebb nagyobb mértékben volt észrevehető a kellő pontosság hiánya. Kiválogatván a használhatókat, ... a készítendő magyarországi halálozási táblára nézve föl vettem:

Városi népességet	150 111
Nagyobb mezővárosit	265 000
Kisebb mezővárosit	120 115
Falusit és apró városit	540 242
Összesen:	1 075 468"

A Fáy András által összegyűjtött adatok igen nagy számát kellőképpen érzékelteti, ha összehasonlítás céljából néhány ugyanilyen célú adatgyűjtést mutatunk be: 17 angol társaság halandósági táblája 1843-ból 83 905, 23 német társaságé 1883-ból 463 350 és 18 osztrák-magyar társaságé 1910-ből 423 637 egyén megfigyelésének az eredménye. Fáy András egymaga egymilliót meghaladó népességről készített feldolgozást!

Adatait Fáy András betegségi és baleseti halálokok szerint számos táblázatban foglalta össze, igen tanulmányos – sokszor szociológiai – magyarázatokat és véleményeket is fűzve mind az összesített, mind a településenkénti adatokhoz. Témánk szempontjából jelentős, ezért kiemeljük a következőket.

A baleseti halálokokat 4 városban és 3 kisebb településen vizsgálta, összesen 178 309 lélekszámmal, ahol az évi halálozási átlag 6959 volt.

Az 1. táblázat az 1842. év baleseti halálozási adatait tartalmazza a 178 309 össznépségű települések vonatkozásában. Ezeket összehasonlítva a mostani, az 1998-as országos adatokkal, láthatjuk, hogy a száz ezer lakosra jutó halálozás közel háromszoros 1842-ben 1998-hoz viszonyítva. Ez azonban elsősorban nem

baleseti eredetre vezethető vissza, mert a Fáy András által megállapított baleseti halálozás összességében csak mintegy másfélszerese az 1998. évinek.

Elteltekintve azonban a „vízbe fúlás” okozta magas halálozástól, a baleseti adatok közel egyenlőek, csak napjainkban – érhetően – a közlekedési balesetek száma magasabb jelentősen. A vízbe fulladás halálói szerepét viszont azzal magyarázhatjuk, hogy Fáy András felmérését (a kisebb települések mellett) folyómenti nagyvárosokban végezte, ezek: Buda, Pest, Győr és Esztergom.

Fáy András összegyűjtött adataival megteremtette az alapot a biztosítási tevékenység megindításához, ezzel 1848 februárjára készült el. Munkájának első – tervezési – fázisa így lezárult.

Fáy András kreativitásával példát mutatott arra, hogy amikor hazai adatok nem állnak rendelkezésünkre, ezeket tenniakarással és szorgalommal összehajtható gyűjteni és feldolgozni, mivel – ahogyan Fáy András látta és amit máig is helytállóan lehet mondani – hazai biztosítási tevékenységet csak a hazai lakosságot reprezentáló adatok, útmutatók birtokában lehet megfelelően végezni.

A tudós akadémikus tervének valóra váltására azonban nem kerülhetett sor. A közbe jött forradalom és szabadságharc, a nyomában létrejött gazdasági válság sajnos lehetetlenné tette az életbiztosító intézet megalapítását. Ez a balesetbiztosítás megindítását is megakadályozta, mivel akkor – és még sokáig – az „életbiztosítás” a személybiztosítás fogalmát jelentette, beleértették a balesetbiztosítást is.

1. táblázat: Halálozások a halál oka szerint: 1998*, 1842**

Halálok	Száz ezer lakosra jutó halálozás	
	1998	1842
Valamennyi összesen	1392,88	3902,77
A morbiditás és a mortalitás külső okai – összesen	101,98	160,39
Motorosjármű-balesetek Eltapostatott**	14,47	3,92
Balesetszerű vízbe fulladás és elmerülés Vízbe fúlás**	2,98	56,64
Szándékos önártalom Öngyilkosság**	32,11	37,01
A morbiditás és mortalitás egyéb okai Szerencsétlenségek** (megégés, lezuhanás, épületomlás, erőszakos halál [leszúrt, meglőtt, megmérgezett], egyéb szerencsétlenségek)	52,43	62,81

* 1998: KSH adatai

** Fáy András adatai, illetve halálói elemzése, melynél a közlekedési balesetek vonatkozásában a „motorosjármű-balesetek” abban a korban a lovaskocsi-baleseteknek felelhetnek meg, amiket Fáy András „eltapostatás”-nak nevez

Az a rengeteg munka és idő, amit Fáy András az életbiztosítás ügyének szentelt, akkor úgy tűnt, hogy kárba veszett – de *nem adta fel*. Úgy gondolhatta, hogy az összeállított haláladási adatok később *hasznosíthatók lesznek*, mert könyv alakban kiadta rendkívül alapos statisztikai munkájának összesített feldolgozását (1). E könyvnek az adataira – és az azóta felhalmozódott újabb ismeretekre – figyelve jutott és juthatott el megalapozottan a *hazai baleseti és felelősségbiztosítási orvosszakértői tevékenység szakszerű kidolgozásához* a XX. század elején hazánk másik nagy biztosítási orvostani történelmi személyisége, *Moravcsik Ernő Emil* akadémikus (7).

Különösen új szakmai terület volt akkor az igazságügyi biztosítási orvostan, amit ma betegség, baleset és felelősségbiztosítási orvostannak nevezünk. Abban az időben is ez az orvosi szakterület a biztosítási szolgáltatásokkal kapcsolatos – adott esetben a kártérítési perekben szereplő – egészségkárosodás, csonkolás, munkaképesség-vesztés mértékének megítélésével és az ún. nem vagyoni károk orvosszakértői kérdéseivel foglalkozott.

Moravcsik Ernő Emil akadémikusról minden ma élő orvos tudja, hogy a magyar pszichiátria történetében az alapító *Laufenauer Károly* mellett elévülhetetlen érdemeket szerzett. Személyében azonban a kiváló klinikus pszichiáteren kívül az *elsőrangú törvényszéki orvos* is megtestesült.

A törvényszéki orvostanban teljes körű jártassággal rendelkező Moravcsik Ernő Emil professzornak köszönhető, hogy megírta és közzétette a mind a mai napig az ilyen kiadványok mintájául szolgáló kiváló kézikönyvét *„Az orvos működési köre az igazságügy közszolgálatában”* címmel (5). Minden olyan jelentős témát felelt el ebben a könyvben, amivel akkoriban bármelyik orvos adott esetben szükségszerűen találkozhatott és orvosszakértőként véleményt kellett alkotnia. Ezek között a témák között helyet kapott a *biztosításokkal kapcsolatos ismertanyag is, a könyv IX. fejezeteként.*

Az a tény, hogy *ma is az igazságügyi orvostani diszciplína – mint az orvosszakértés tudománya – tárgyalja egységesen a biztosítási orvosi ismereteket,* Moravcsik Ernő Emil akadémikusnak köszönhető. Említett könyve idézett fejezetében foglalja össze Magyarországon először a *biztosítási (az élet-, betegség-, baleset- és igazságügyi biztosítási) orvostan alapelveit és gyakorlati módszereit.*

Megemlíthjük, hogy Moravcsik Ernő Emil orvos munkásságának folytatásaként *ma ugyanezt látjuk* a budapesti orvosegyetemi tankönyvben, a *Sótonyi Péter* professzor által szerkesztett *Igazságügyi orvostan* című könyv XV. fejezetében (6).

Moravcsik Ernő Emil akadémikus alkotó munkájának, Fáy András és a dabasi Halász Géza *elődök tevékenysége* (2, 3) ismeretén kívül volt *másik igen fontos feltétele* és adottsága, hogy a biztosítási orvostan kérdéseit összefoglalhatta. (Hadd utaljunk témakörünk későbbi nagy egyéniségére, Hönig Izsóra is, 4.)

Megalapozottságot adott ennek, mint minden orvosszakértői tevékenységnek, a *jogalkotási háttér.* Akkor – és talán ma is megszívlelendő – igen tartalmas kereskedelmi törvény született: *1875-ben, a XXXVII. törvénycikk,* amely a 2. rész VII. címében foglalja össze

2. táblázat: A biztosítási orvostan fogalma és tárgykörei

Fogalma:

törvényekben szabályozott

(társadalombiztosítási törvények: 1997. évi LXXX. és LXXXI. tv., a biztosítási intézetekről szóló 1955. évi XCVI. tv., 1959. évi IV. tv., a polgári törvénykönyv – és mindezek mindenkorai módosításai)

biztosítási tevékenységekhez szükséges multidiszciplináris orvosi ismeretek

Tárgykörei:

egészségi állapot vizsgálata egészségkárosodás vizsgálata

Tevékenységi területei:

egészségi alkalmasság elbírálása

üzleti biztosításnál:

biztosításra

társadalombiztosításnál:

foglalkozásra, járművezetésre stb. való alkalmasság

szakmai ellátás finanszírozásához a diagnózisok, gyógytartam, terápiás eljárások biztosítási elfogadhatóságára véleményezés

pénzbeli ellátás indokoltságához cselekvőképesség (kereső-, munka-életviteli képesség) megállapítása

a „Biztosítási ügyletek”-et. *Moravcsik Ernő Emil akadémikus ennek az 1875-ös törvénynek az alapján tárgyalta könyvében a biztosításokat, ezek orvosszakértői kérdéseit, alaptételeket és új megállapításokat is megfogalmazva. Többek között ezeket írja: „Orvosszakértői szempontból ezen ügyleteknek csupán azon csoportja bír jelentőséggel, melynek eseteiben ... a biztosító által elvállalt fizetési kötelezettség beálltát a biztosított személy elhunytától, bizonyos életkornak általa leendő elérésétől, valamely egészségi állapotában vagy testi épségében beállott változástól, vagy végül valamely baleset következtében szenvedett teljes vagy részleges szolgálat-, munka- vagy keresetképtelenség igazolásától tételezi fel.*

A törvény a biztosítási ügyletek mindezen alakzatait az „életbiztosítás” gyűjtő elnevezése alá csoportosítja s így jogilag e fogalom alatt nem csupán a halál esetére szóló biztosítási ügyleteket is kell érteni.”

Moravcsik Ernő Emil professzor tárgyalja a biztosító orvos kárelbírálási tevékenységét is. Ezt írja erről könyvében: *„Mindazokban az esetekben, midőn a biztosítás tárgyát valamely személy szolgálat-, munka-, vagy keresetképtelensége, vagy egy, a testi épséget érintő változás vagy egészségi zavar képezi, ennek beállta, esetleg tartalma kétség esetén orvosi szemle útján állapítatik meg.”*

Ugyancsak ma is érvényes megállapításként leírja a közlési kötelezettség vizsgálatának orvosszakértői szempontjait: *„Orvosszakértői szempontból ... az a kérdés lesz megvizsgálendő, hogy a betegség, testi vagy szellemi fogyatkozás, melynek állítólagos eltitkolása vagy valótlan előadása címén a biztosító a szerződés érvénytelenítését kéri, már a szerződés megkötésekor fennforogott vagy fennforoghatott-e...”*

Orvosszakmailag tehát az 1875-ös törvényben a biztosítás megfogalmazása *logikus volt,* mivel *„életbiztosítás” gyűjtőnév alatt a teljes személybiztosítást* foglalta össze. Ennek alapján Moravcsik Ernő Emil is egysé-

ges szemléli a biztosítási orvosszakértést, akár a haláleseti, akár betegségi, baleseti vagy igazságügyi biztosítási orvosi szakvélemény kialakításáról van szó.

Megállapításait tanulmányozva, az általa kialakított szemléleti realitás alapján fogalmaztuk meg a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaságban a biztosítási orvostannak napjaink gyakorlatára érvényes egységes, korszerű fogalmát. Ezt összefoglalóan a 2. táblázatban mutatjuk be.

Moravcsik professzortól idézettek, valamint az általa megfogalmazott és életrehívott egységes hazai biztosítási orvostannak a jelenlegi megfogalmazása úgy hisszük, bizonyítani tudja, hogy Moravcsik akadémikus kreativitása a biztosítási orvosszakértői munka számára is maradandó és kiemelkedő jelentőségű volt.

Következtetés

A két hatalmas tudós egyéniségről – a cikk adta lehetőség szerint – csak igen keveset, de talán a mai orvosnemzedék számára szóló lényegyet sikerült bemutatni alkotómunkájukból. Ennyiből is – úgy gondoljuk – joggal levonhatjuk következtetéseinket.

Fáy András munkássága példája és mintája annak, hogy a kor mindenkorai feltételei között igenis megoldható olyan hatalmas munka, mint egymilliós népesség morbiditási és mortalitási epidemiológiai vizsgálata személybiztosítási célból. A mindig is elvárható és igényként megfogalmazható hazai minőségi tevékenység – így a minőségi biztosítási orvosszakértői

munka is – csak a Fáy Andráséhoz hasonlóan összegyűjtött, megalapozott adatok és az ebből levonható megállapítások alapján végezhető. Ezt a szellemiséget folytatta Moravcsik Ernő Emil akadémikus, amikor a magyarországi jogszabályi keretek között megtalálta a biztosítási orvostan helyét, megfogalmazta a hazai egységes biztosítási orvosszakértői munka lényegét és gyakorlati tevékenységének irányelveit.

Ebből kiindulva, a mai orvosnemzedék számára, meg lehet adni a szakma – a biztosítási orvosi diszciplína – olyan egységes összefoglalását, amit Sótonyi Péter professzor könyvében olvashatunk és amit a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság részéről összefoglalóan a bemutatott táblázatban lehetett megfogalmazni. Reméljük, hogy nagy elődeink nyomdokán járva a jelenlegi körülmények között is a hazai alapokon nyugvó egységes, korszerű biztosítási orvostan szolgálja azt a minőségi orvosszakértői tevékenységet, ami a mai biztosítási jogszabályi feltételek alapján elvárható.

IRODALOM: 1. Fáy A.: Adatok Magyarország bővebb ismertetésére. Pest, 1854. – 2. Fehér J., Horváth I., Lengyel G., Fogarasi I. (Szerk.): Életbiztosítási orvostan. Medicina Könyvkiadó, Budapest. 1995. – 3. Horváth I., Molnár K., Vértes L.: Dabasi dr. Halász Géza akadémikus, az életbiztosítási orvostan első magyar képviselője, epidemiológus. Orv. Hetil., 1998, 139, 3129. – 4. Horváth I., Vértes L.: Dr. Hőnig Izsó, életbiztosítási orvosszakértő. Orv. Hetil., 1999, 140, 1793. – 5. Moravcsik E. E., Súlyom A.: Az orvos működési köre az igazságügyi közszolgálatban. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest. 1901. – 6. Sótonyi P. (Szerk.): Igazságügyi orvostan. Semmelweis Kiadó, Budapest. 1997. – 7. Vértes L., Horváth I.: Dr. Moravcsik Ernő Emil professzorról, halála 75. évfordulójára. Orv. Hetil., 2000, 141, 503.

Horváth Imre dr., Vértes László dr.

MEDICINA Könyvkiadó Rt.

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

Kereskedelmi osztály

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



Márkaboltjaink

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

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

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

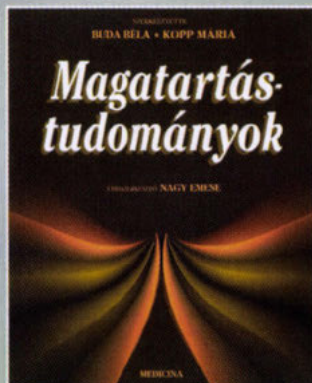
Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (52) 411-600/5967

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

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

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

a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata



Magatartástudományok

Szerkesztette: Buda Béla • Kopp Mária

A magatartástudományok mindinkább szerepet játszanak az elme-egészségügyi ellátásban, de az orvoslásban és az egészségügyben általában is, főleg a megelőzés és az egészségmegőrzés területén. Egészséglélektan, magatartásorvoslás, pszichoimmunológia, orvosi szociológia és antropológia, kommunikációelmélet, pszichofiziológia és több más új diszciplína jelenlegi állásának összefoglalása mellett a kötet áttekinti a különféle alkalmazási területeket. A mű interdiszciplináris munka, hiszen a biológiai alapoktól kezdve a lélektanon át a társadalomtudományokig és az etikáig sorra veszi a magatartástudományok minden területét.

Formátum: 200 x 253 mm Terjedelem: 800 oldal Bolti ár: 5200 Ft

Andrew R. Houghton • David Gray **Az EKG helyes értelmezése**

Fordította: Prónai László

Az elektrokardiográfia egyike a leggyakoribb vizsgálatoknak. Helyes értékeléséhez megfelelő alapismeretekre van szükség, amely magától értetődő az EKG-t nap mint nap értékelő kardiológus számára. Ezzel szemben még az alapvető EKG-eltérések is igen nagy kihívást jelentenek az e téren képzetlen, vagy nem kellően gyakorlott, de a betegekkel mindennap közvetlen kapcsolatba kerülő orvosnak, medikusnak – nekik ajánljuk a könyvet.



Formátum: 126 x 197 mm

Terjedelem: 270 oldal

Bolti ár: 2700 Ft



Munkaegészségtan

Szerkesztette: Ungváry György

A könyv áttekintést ad a foglalkozás-egészségügy és a munkahigiéne történetéről, feladatairól. Segítséget nyújt az orvosi alkalmassági vizsgálatok elvégzéséhez. Elemzi a munkakörnyezetből a munkát végző embert fenyegető baleseti, valamint a fizikai, kémiai, biológiai, ergonómiai és pszichoszociális köröki tényezők okozta egészségkárosítási kockázatokat, bemutatja e kockázatok becslésének, kezelésének eljárásait. Részletes áttekintést kap az olvasó a legfontosabb foglalkozási megbetegedések és mérgezések etiológiájáról, tüneteiről, diagnosztikájáról, prevenciójáról és kezeléséről. Elsősorban a foglalkozás-egészségügyben dolgozó szakorvosok, munkahigiénikusok számára ajánljuk.

Formátum: 200 x 253 mm

Terjedelem: 900 oldal

Bolti ár: 6500 Ft

Andrológia

Egy kellemes mellékhatás. Beszámoló az American Heart Association 75. üléséről. USA. Fortschr. Med., 2001, 143, 54.

A hypertóniás betegek erei idővel többnyire károsodnak. Nem tekinthetők kivételnek a hímveszű erei sem, aminek következtében gyengül a vérellátás, és ez potenciazavart eredményez. Ez válik kísérő, de a beteg számára fontos diagnózissá.

A kezelés során nem elég csak a vérnyomás csökkentése, az erekben az atherosclerosis kifejlődését is lehetőleg meg kell akadályozni. Ezért jók az olyan gyógyszerek, amelyek a renin-angiotenzin rendszert blokkolják, csökkentik a thrombosisveszélyt és az érfalkárosodás ellen is hatnak.

A losartan, mint az angiotenzin II. receptor antagonistája, elsődlegesen ilyen hatású. Egy 164 személyre vonatkozó felmérés szerint a kezelt hypertóniások fele erekciós zavarban szenvedett, a kezelés után csak 10%-uknak maradt meg ez a panasz. Az még nem egészen tisztázott, hogy milyen hatásmechanizmus révén „revitalizálódott” a szex, de valószínű, hogy az érfalra kifejtett hatás volt a lényeges. Feltételezhető ugyanakkor centrális hatás is, mert sokan arról is beszámoltak, hogy több örömet is találtak a szexben.

A béta-receptor-blokkoló atenolol a vérnyomást ugyan csökkenti, de a merevedésre hatástalan.

Aszódi Imre dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A lelkiileg megkínzott gyermekek. Fortschr. Med., 2001, 143, 25.

A folyóirat e számában egy cikksorozat jelent meg, és úgy tűnik, hogy ezeket célszerűbb „egyben” referálni, mint külön-külön.

Nissen G. (Univ. Würzburg) rámutat arra, hogy a gyermek-ifjúsági pszichi-

átria lényegileg fejlődéslektan, hisz miközben trauma éri a gyermeket, „fejlődik” is. Ezért sokkal változatosabbak a tünetek, mint felnőttkorban. Már a csecsszopó is „megérzi”, ha az anyja nincs mellette.

Gyermekkorban gyakori a félelem, ami színes tünetekben nyilvánulhat meg. Sokszor a szülő félelme váltja ki a gyermek félelmét. Ez lehet a háttere, ha például a 4 éves kifúrja az ágyból az apát az anya mellől; ha a 12 éves vonakodik elmenni az iskolába.

Gyermekkorban gyakori a félelem, de ez kóros mértékű lehet 10–15%-ban kisiskolás és 5–10%-ban nagyobb iskoláskorban, ami neurosis-hoz vezet. Akkor nevezhető kórosnak a félelem, ha az intenzív és/vagy soká tart és/vagy nem arányos a kiváltó okkal. Iskolásoknál többnyire pszichoszomatikusak a tünetek, míg ifjakkor gyakori a pszichés panasz (étkezési zavar). Kisgyermekkorban gyakran attól félnek, hogy anyjuk elhagyja őket, ezért szinte terrorizálják az egész családot az anya állandó társaságáért (válójelben lévő szülőket). Következménye: apa a gyermekszobába, gyerek a hitvesi ágyba kerül.

Az iskolától a gyermek sokféleképpen félhet. Nem midig az iskola az ok, félhet attól, hogy elhagyja az anyja, és ezt az anya némileg bele is oltja, vagy büntudata lehet, mert nem teljesíti azt az iskolában, amit a szülő elvár tőle.

Iskolakerülő félnek a lebukástól, és az sem sokat segít, ha a szülők „igazolást” küldenek-szereznek. Sokan elzültenek, bűnözőkké válnak, másoknál pszichoszomatikus betegségek lépnek fel és/vagy depresszióssá válnak vagy agresszívek lesznek. Mindezek kialakulásához a környezet szolgálthat okot és lehetőséget. A kezelés lényege nem kizárólag gyógyszeres, de a pszichés támogatás elengedhetetlen, és a leglényegesebb a megelőzés.

Klosinski G. (Tübingen) szerint a helyzet mindig súlyos, ha a szexuális bűncselekménynek gyermek az áldozata, különösen akkor, ha a tettes családtag, többnyire az apa. Az áldozattá vált gyermek önértékelési problémákkal küzd, öngyilkosságra is gondol, és felnőtt korában sokszor szexuális gondjai vannak.

Bizonyítékot sokszor nem lehet találni, de ha valami miatt felmerül a gyanú, tüzetes orvosi vizsgálat szükséges pszichiátriai, nőgyógyászati, gyámügyi konzultációval, de ügyelni kell arra, hogy a vizsgálat ne legyen traumatizáló, és hogy ne kelljen ismétetni, lehetőleg fényképfelvételeket ajánlatos készíteni. Nemi úton terjedő fertőzések erős gyanút kelthetnek, és spermát is ajánlatos keresni. Gyanút kelthet az is, ha a gyermek „szakszerű” szexuális kifejezéseket használ, gátlástalanul közelíti meg kortársai vagy a felnőttek nemi szervét.

Ha családon belüli az eset, igyekezzünk inkább segíteni (terápia), mint büntetni, de ennek egyik előfeltétele a „beismerés”, mégpedig a házastárs és a gyermek előtt is. A tettest el kell választani az áldozattól, mégpedig úgy, hogy az elkövető (az apa) távozik és nem a gyermek, mert az új környezet további traumatizációt okozhat. A pszichiátriai vizsgálat és terápia fő szempontja szintén az, hogy ne ártsen. Tudni kell, hogy a lényegét sok gyermek csak akkor és annak mondja el, akiben megbízik. Lényeges cél, hogy az ismétlődést megelőzzük.

Trott G. E. (Aschaffenburg) szerint fontos, hogy a figyelem és aktivitás esetleges zavarát hamar észrevegyük, hogy a szociális leépülést megakadályozzuk, megelőzzük. (Ref.: *A metszőfogak hiánya, a féldoldali sükettség a bal fülön; ha az apa balkezes, a jobb fülön verésre gyanús.*) Legyen feltűnő, ha csecsemőkorban kifejezetten „sírós”, ha iskoláskorban az osztály „bolond(ozó)ja” és fiatalon drogos. Célzott gyógyszeres és pszichoterápiával az életvezetési zavar kiegyensúlyozható. Feltűnő zavarok (iskoláskor előtt):

- szétszórt figyelem: a megkezdett dolgokat nem fejezi be; nem hall meg mindent; figyelve könnyen elterelhető; a munkát nehezen kezdi el; tevékenységét gyakran változtatja;

- impulzivitás: meggondolatlan cselekvések; össze-vissza dolgozik; felügyeletre szorul; kérdésekre válaszol, mielőtt a kérdést végigmondtuk volna; csoporton belül nem tudja kivárni, amíg rá kerül a sor;

- motorikus nyugtalanság: sokat szaladgál és mindenre felmászik; nem képes egy helyben ülni; hallgatni; alvás közben is sokat mozog; úgy él, mintha üldözne.

Kérdőívek (szülőkkel is kitöltendő) megkönnyítik az eligazodást. A szülői ház életvitelét (példa) is figyelembe kell venni, és szervi betegségekre is gondolni kell (hyperthyreosis, chorea minor, epilepszia stb.), de iskolai nehézségek és „normális” szexuális gondok is kiváltó tényezők lehetnek.

Aszódi Imre dr.

Szalicilátok, nitrogén-oxid, malária és Reye-syndroma. Clark, I., Whitten, R., Molyneux, M. és mtsa (Division of Biochemistry Molecular Biology, School of Life Sciences, Australian National University, Canberra, Australian Capital Territory 1200, Ausztrália): *Lancet*, 2001, 357, 625-627.

A szerzők a szalicilátmérgezés, a malária és a Reye-syndroma patofiziológiai-biokémiai hátterét tekintik át és elemzik az összefüggést a nitrogén-oxid-szintetázal.

Az acetilszalicilát gyulladáscsökkentő szer, de toxikus adagban vagy vírusinfekcióban szenvedő gyermeknek adva paradox hatást fejtethet ki. A szalicilát aktiválja a p38 mitogén által aktivált proteinkináz, ami az iNOS-nak (indukálható nitrogén-oxid-szintetáz) az interferon-gammán és interleukin-1 bétán keresztül indukcióját váltja ki. Ezáltal nitrogén-oxid termelődik, ami a paradox proinflammatoricus hatást magyarázza. A szalicilátmérgezés, a malária és a Reye-syndroma tünetei részben fedik egymást (metabolikus acidosis, hypoglykaemia, görcsök, coma, agyödema), de csak a Reye-syndromára jellemző a megnagyobbodott máj zsíros infiltrációja (ezt 1963-ban írták le).

1987 óta feltételezik, hogy a Reye-syndroma kialakulásához a fertőzött (malária vagy vírus) egyén egyedi, genetikusan determinált fokozott szalicilátérzékenysége is szükséges. A szerzők úgy vélik, hogy a Reye-syndroma a szalicilát által okozott iNOS-aktivitás fokozódásának lehet következménye, ami a beteg gyermekben a vírusfertőzés által kiváltott magasabb szérumszintű interferon-gamma-koncentráció miatt jön létre. Állatkísérletekben kimutatták, hogy bár a fiatal állatok sejtjei több iNOS-t termelnek mint az idősebbeké, az iNOS-indukció mégis gyengébb ezen állatokban. Feltételezhető, hogy a Reye-syndroma is ezért alakulhat ki csak gyermekekben.

Maláriafertőzésben a paraziták elzárják a kis ereket, ezáltal helyi hypoxia és interferon-gamma-termelés alakul ki, melyek együttesen na-

gyobb iNOS-produkciót eredményeznek. Ezért jöhet létre eddig még nem tisztázott veleszületett anyagcserebetegségben szenvedő gyermeknél maláriafertőzésben szalicilát adása után fatális következmény.

Ezen megfontolások alapján a szalicilátmérgezés, a Reye-syndroma és a súlyos maláriafertőzés esetén tervezik az iNOS-inhibitorok terápiás alkalmazását. Addig is javasolt a szalicilátok helyett más lázcsillapítók adása gyermekkorban vírus- és maláriafertőzés fennállásakor.

Hidvégi Edit dr.

A dohányzás ártalmai

A dohányszabályozás témakörében szervezett nyilvános meghallgatásra „elsőpró” a globális válasz. EVSZ (WHO/54) Sajtóanyag, 2000. szeptember 1.

Derek Yach, az Egészségügyi Világszervezet nem fertőző betegségek és mentális egészség részlege vezetőjének tájékoztatója szerint számítottak a nagy érdeklődésre, de a beérkezett mindent elsőpró mennyiségű és legkülönbözőbb jellegű hozzászólások nagyon biztatók. Ez lehetővé teszi, hogy a tagállamok a szempontok széles körét vegyék figyelembe, mielőtt megalkotják a dohányszabályozás keretegyezményét (ezt az angol elnevezés kezdőbetűivel „FCTC”-ként szokták említeni):

2000. augusztus 31-ig (ez volt az eredeti beküldési határidő) több mint 400 dokumentum érkezett a világra minden részéről. Az EVSZ 51 éves fennállása alatt ez az első alkalom, hogy egy közegészségügyi kérdésben a közvéleményhez fordultak. Az összes jelentős dohányipari társaság is eljuttatta az EVSZ-hez az álláspontját tartalmazó dokumentumot, és vezetőik személyesen jelentek meg az október 12-13-i kétnapos nyilvános meghallgatáson. A beküldők között képviselve van a teljes dohányipar, a termeszítők, a gyártók és a forgalmazók. Érkeztek dokumentumok az élelmiszeripartól, a szállodások szervezeteitől, a reklámaparttól, fogyasztói csoportoktól, egyházaktól, a dohányosok jogait védő csoportoktól, sportszervezetektől, közegészségügyi és egészségügyi szakmai szervezetektől stb.

A kétnapos meghallgatás megelőzi az FCTC témában rendezendő plenáris vitát (október 16-21.). Maga az egyezmény, aminek célja a do-

hányal kapcsolatos halálozás csökkentése, várhatóan 2003-ra készül el. Gro Harlem Bruntland, az EVSZ főigazgatója szerint a nyilvános meghallgatás célja, hogy minden érdekelt szabadon és tisztességes módon fejthesse ki véleményét a megszülető FCTC-ről. A meghallgatás jó alkalom lesz az EVSZ tagállamai számára, hogy megismerhessék a dohányipar véleményét a globális egyezményről.

A dohányzás halálos áldozatainak számát jelenleg évi 4 millióra becsülik. 2030-ra a dohányzás okozta éves halálozás 10 millió lesz, ennek 70%-a a fejlődő világban. Vannak olyan költséghatékony módszerek, amelyekkel meg lehet előzni a dohány okozta halálozást: a dohányárak adójának folyamatos emelése, a dohányreklám és promóció teljes tilalma, a dohányzási tilalom kiterjesztése mind szélesebb körben, a leszokást segítő módszerek könnyebb hozzáférhetősége, határozott ellenpropaganda és a dohánytermékek szabályozása.

Vadász Imre dr.

Az EVSZ főigazgatójának nyilatkozata a dohány témájú nyilvános meghallgatásról. EVSZ (EHO/6) Sajtóanyag, 2000. október 13.

Gro Harlem Bruntland, az EVSZ főigazgatója nagyra értékeli, hogy több mint 500 írásbeli dokumentumot küldtek be a dohányszabályozás keretegyezménye (az angol elnevezés kezdőbetűivel: FCTC) nyilvános meghallgatására. Ezeket azonnal feltették az EVSZ honlapjára, így mindenki számára hozzáférhető. Több mint 160 szervezet képviselője fel is szólal a vitában: közöttük a legtöbb multinacionális és állami dohányipari cég, dohánytermeszítők képviselői, közegészségügyi szervezetek, nőszervezetek, közösségi szervezetek és akadémiai intézmények.

Valamennyi közegészségügyi elkötelezettségű csoport kifejezte azt a meggyőződését, hogy a dohányzás kedvezőtlen hatással van a jelen és jövőbeni népesség egészségi állapotára, különösen a fejlődő országokban, emiatt gyors és határozott cselekvésre van szükség. Ezzel ellentétben a legtöbb dohányipari cég csak „ésszerű” és „megfelelő” akciókat tartott elfogadhatónak. Néhányuk megkérdőjelezte az EVSZ és az FCTC kompetenciáját a dohány közegészségügyi hatásának csökkentésében. Számos dohányipari cég továbbra is tagadja a passzív dohányzás kedvezőtlen egészségi hatását.

Általánosságban a dohányipar azokat a módszereket és programokat

hajlandó támogatni, amelyekről tudott, hogy alig befolyásolják a fiatalok és a felnőttek dohányfogyasztását. Ellenzik azokat az intervenciókat, amelyekről az EVSZ, a Világbank és közegészségügyi szakértők megállapították, hogy mérhető és folyamatos hatásuk van a dohányfogyasztásra: a dohánytermékek adójának az emelése, a dohányreklám, promóció és marketing betiltása, a dohányzás szabályozása közintézményekben, a leszokást segítő eszközök és módszerek szélesebb körű hozzáférhetősége, erőteljes ellenpropaganda és a dohánycsempészet megakadályozása. A főigazgatónő kifejezte azt a reményét, hogy a tagállamok ezekre az intézkedésekre fognak koncentrálni.

A dohányipar a kérdés politikai, pénzügyi és emberjogi vonatkozásait forszírozza. Szerintük a dohánytermékek fogyasztásának csökkentését célzó nemzetközi akciók munkahelyek hirtelen és nagymértékű megszűnését, az emberek elszegényedését eredményezik és fenyegetik az államok szuverenitását. Ezek a megalapozatlan feltételezések számos országban befolyásolják a döntéshozókat. Több fejlődő országból érkeztek olyan jelzések, hogy a dohánytermékek veszélyeztetve látják jövőbeni egzisztenciájukat. Ebben a kérdésben az esetleges veszélyek minimalizálása céljából gondos tanulmányokra van szükség. Ez a munka a FAO, a Világbank, az USA Mezőgazdasági Minisztériuma, kanadai és svéd intézmények, valamint az EVSZ részvételével megindult.

Számos dohányipari cég hangoztatta, hogy „ésszerű párbeszédre”, „gyakorlati és realiztikus megoldásokra” törekednek. Ezeket a kifejezéseket gyanúval kell fogadni, nem feledve, hogy a dohány az egyetlen olyan legális termék, amelyik fogyasztóinak felét megöli. Az EVSZ szerint a következő négy módszer alkalmas a dohány okozta károsodás csökkentésére: megakadályozni, hogy a gyerekek dohányozni kezdjenek, biztatni és segíteni a dohányosokat, hogy tegyék le a cigarettát, megakadályozni a passzív dohányzást és csökkenteni a dohánytermékekben a veszélyes anyagokat. Jelenleg élesen ellentétes egyrészt az EVSZ és a legtöbb tagállam, másrészt a dohányipar álláspontja. A dohányipar továbbra is akadályozni igyekszik azokat az intézkedéseket, amelyek hatásosan csökkentik a dohányosok számát. Ugyanakkor vannak jelei annak, hogy megpróbálják csökkenteni a dohánytermékek okozta egészségkárosodást.

Vadász Imre dr.

Diabetológia

A csont ásványianyag-sűrűsége, 1-es típusú diabetes és a coeliakia kapcsolata. Lunt, H. és mtsai (Diabetes Centre, Christchurch Hospital, Private Bag 4710 Christchurch, Új-Zéland): *Diabetes Care*, 2001, 24, 791-792.

A szerzők utalnak 2 olyan közleményre, amelyben thyreotoxosis és elsődleges hyperparathyreosis egyidejű társulása 1-es típusú diabetesben a csont ásványianyag-sűrűségének csökkenésével jár (*Basaria, S.*: *Diabetes Care*, 2000, 23, 564. és *Rönnemaa, T. és mtsai*: *Diabetes Care*, 2000, 23, 564-565.). A coeliakiáról is ismeretes, hogy másodlagos osteoporosissal járhat a csont-ásványianyag-sűrűség csökkenése következtében. 1-es típusú diabetesben a betegség prevalenciája 1-7,8% között van. A szerzők azt vizsgálták 99 1-es típusú diabeteses betegükön, hogy a csont ásványianyag-sűrűsége (bone mineral density – BMD) mutat-e lényegesebb eltérést coeliakia egyidejű fennállása esetén. A 99 nőbetegből IgA endomysium antitest (EMA) szerológiai teszt eredményének és a nem túlzottan jelentős panaszok figyelembevételével vékonybél-biopsziát is végezve 10 asszonyban erősítették meg a coeliakia jelenlétét. Ezek az asszonyok fiatalabbak voltak, mint a többi 89 (életkoruk 37-43 év közötti volt). Valamennyiükön meghatározták a csont ásványianyag-sűrűségét dual-energy röntgensugár abszorptiós módszerrel az ágyéki csigolyán és combnyakon. Az egyidejűleg coeliakia betegségben is szenvedő 1-es típusú diabeteses nőknél a mért értékek mindkét terület felett alacsonyabbak voltak, mint a coeliakiában nem szenvedő betegeknél, az eltérések azonban szignifikáns módon nem különböztek.

Iványi János dr.

Az 1-es típusú diabetes emelkedő incidenciája Németországban. Neu, A. és mtsai (Univ. of Tübingen, Univ. Children's Hosp., Hoppe-Seyler-Str. 1, D-72076 Tübingen, Németország): *Diabetes Care*, 2001, 24, 785-786.

Az 1-es típusú (zömmel gyermekkori) diabetes növekvő incidenciája világszerte ismert. 1993-ban egy 6 éves felmérés során Németországban azt találták, hogy a 0-14 év közötti gyermekek diabetesincidenciája

11,6/100 000 gyermek/év volt. A pontosabb megközelítés céljából a tübingeni szerzők most 12 éves tanulmányukban számolnak be az incidenciaváltozásáról.

Baden-Württemberg tartományban 2525 diabeteses gyermek adatait elemezték elsősorban az incidenciaszempontjából. A tartomány lakosainak száma a vizsgáldás időpontjában (1998) 10,4 millió volt, ebből 1,8 millió (16,9%) esett a 15 évnél fiatalabb korosztályra. A fiatalok aránya nagyjából megfelel az egész Németországra vonatkozó aránynak.

A felmérésben a tartomány 31 gyermekgyógyászati intézete és 1 diabetesközpontja vett részt, az elemzést 1997. július 1.-1998. december 31. között végezték, alapjául elsősorban a kórházi kórlapok szolgáltak.

A vizsgált 12 év alatt a korra és nemre standardizált diabeteses incidenciája 12,9/100 000 gyermek/év volt. Az incidenciája abszolút növekedését 0,44/100 000 gyermek/évről számolták, az évi növekedést 3,6%-osnak állapították meg és a kiindulási 1987-es évről vizsgálva az összes növekedést 12 év alatt 47%-osnak találták. Az 1987-es évtől számítva néhány évtől eltekintve az incidenciája folyamatos növekedést mutatott, 1998-ban megközelítette a 14/100 000 gyermek/év arányt. Az incidenciájának növekedése az utolsó évtizedben igen jelentős, nem sokban tér el az angliai és franciaországi növekedés mértékétől (*Onkamo, P. és mtsai*: *Diabetologia*, 1999, 42, 1395-1403.).

Az eddigi adatok és a növekedés trendjének figyelembevételével úgy tűnik, hogy 2020-ra Németországban a 0-14 év közötti gyermekek diabetesincidenciája megduplázódik a 24,7/100 000 gyermek/év arányt is elérheti.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Transzspenoidalis hypophysectomia olyan betegben, akinek ACTH-t termelő hypophysisadenomája és a műtétet megelőző etomidat-kezelés után kialakult „üres sella”-ja volt. Herrmann, B. L. és mtsai (Abt. für Endokrinologie, Univ.-klinikum Essen, Hufelandstr. 55, D-45122 Essen, Németország): *Dtsch. Med. Wschr.*, 2001, 126, 232-234.

Egy olyan idős nőbeteg részletes kórtörténetének leírásáról van szó, aki-

nél a kórelőzmények alapján először mellékvese eredetű Cushing-szindróma lehetősége merült fel, majd a részletes kivizsgálás során kiderült, hogy csupán ártalmatlan mellékvese-incidentalomáról van szó. Az alapbetegség ACTH-t termelő hypophysisa-denoma volt. Ennek eltávolítása megtörtént, az odavezető út azonban nem volt egyszerű, és a pontosított laboratóriumi, radiológiai vizsgálatok figyelembevételével lehetett csak megoldani a problémát.

A 70 éves nőbeteg cushingoid küllemmel került intézeti felvételtre. Az elvégzett endokrinológiai vizsgálatok közül a magas, és a 2 mg-os dexamethason-próbára nem reagáló kortizonszint után elvégzett mellékvese CT-vizsgálat 19×34 mm-es térfoglaló folyamatot mutatott a bal mellékvesében, és ennek műtéti eltávolítását tervezték. Ezt megelőzően azonban további hormonvizsgálatokat végeztek, ezek közül normális ACTH-szintet (42 ng/ml) találtak, a megismételt és 3 napos 4×2 mg-os dexamethason-próba a szérumban kortizonszintjének csak enyhe csökkenését tudta kiváltani, a vizeletben ürített kortizon mennyisége viszont igen jelentősen csökkent. Ekkor elvégezték a CRH-tesztet, ennek hatására az ACTH és a szérumban kortizonszint is jelentősen megemelkedett. Ez azt bizonyította, hogy centrális eredetű Cushing betegségéről van szó. Az MRI-vizsgálat nem bizonyított egyértelműen hypophysistumort, csak üres sella képét mutatta. Ekkor a sinus petrosus inferiorból és a vena femoralisból együttesen határozta meg a basalis és CRH-terhelés utáni ACTH-szintet. E 2 érték aránya normális körülmények között kevesebb mint 2:1, itt azonban 7:1 arányt találtak, így megerősítve látták, hogy az alapbaj a hypophysise-

Mielőtt a beteg műtetre került volna, különböző szövődmények (gombás fertőzés, tüdőgyulladás) alakultak ki, és a szérumban kortizonszint enormis magasságra (1070 nmol/l) emelkedett. A fertőzéseket leküzdötték, a magas kortizonszint befolyásolására egy adrenostaticus szert (etomidat) adtak, utána került sor a transzphenoidális hypophysectomiára, melynek során hisztológiai és immuncitokémiai vizsgálattal is bizonyított ACTH-t termelő adenomát távolítottak el. Utána a kialakult elülsőlebeny-clégtelenség substitúciós terápiáját folytatták, a cushingoid tünetek mind visszafejlődtek.

Iványi János dr.

Immunológia

Krónikus granulomatosis non-myeloablative kondicionáló és T-sejt-mentes haemopoeticus allograft terápiaja. Horwitz, M. E. és mtsai (Laboratory of Host Defenses, Nat. Inst. of Allergy and Infectious Diseases, Nat. Institutes of Health, Bldg. 10, Room 11 N 117, Inc 1886 Bethesda, Md. 20892 USA): *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 881-888.

A krónikus granulomatosis ritkán előforduló örökletes immunhiányos betegség, életveszélyes fertőzések jellemzik. A phagocyták oxidáz enzimje egyik alegységének mutációja okozza. A defektus következtében a myeloid sejtek képtelenek szuperoxid termelésére, aminek a sejtek csökkent aktivitása a következménye. A legutóbbi időig IFN-nal, és antibiotikumokkal kezelték, de ennek ellenére az USA-ban az évi halálozási ráta 2-5%.

Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációval az immunkompetencia helyrehozható, de a magas halálozási ráta és a súlyos szövődmények miatt a legtöbb gyakorló orvos elodázza ezt a beavatkozást. Ezért kerestek új utakat olyan kondicionáló protokollal, ami a beteg csontveléjét nem károsította. Ezeknek a beavatkozásoknak a toxicitása kisebb, mit a konvencionális myeloablative beavatkozásoké, de a graft versus host betegség (GVHD) rizikója ugyanolyan. A GVHD-t a donor őssejtgraft T-sejtjei váltják ki, ezért eltávolításuk csökkenti a súlyos folyamatot, fokozza viszont a grafterjectio rizikóját, ilyenképpen a donor lymphocytáinak infúziójával a rejectio esélye csökkenthető.

A beavatkozásra 10 betegben került sor, akiknél myeloablative kondicionáló terápia után került sor HLA-identikus testvér perifériás őssejtjeinek átültetésére. A súlyos GVHD kialakulási erélyének csökkentésében az első lépés a T-sejt-depléción volt, ami donor lymphocyták infúziójával folytatódott a grafterjectio csökkentésére.

Részletesen ismertetik a betegek tüneteit és adatait, a donorok őssejtjeinek és T-sejtjeinek a szeparálását, a transzplantáció menetét és a kialakult kimérizmust.

A szükséges minimális CD34⁺ sejtszám 5,0×10⁶ sejt/recipiens testtömeg-kg, amit 10 donorból nyertek, ezzel 84%-os koncentrációt értek el. Az infundált CD34⁺ sejtek száma pontosan 1,0×10⁵/kg volt. Az ellenőrzés átlagosan 17 hónapig tartott. A neutropenia tartama (< 500 neutrophil/ml) 10 nap, a thrombocytopeniáé pedig 0-11

nap (< 20 000/ml). Mindössze öt betegnek volt szüksége vvs- és thrombocytatranszfúzióra. Az eredményeket 3 reprezentatív eset leírásával részletesen ismertetik. Mind a négy felnőttben 150 nappal a transzplantáció után a myeloid sejtek donor eredetűek voltak. Két gyermekben ugyanezen sejteknek kevesebb mint a fele volt donor eredetű a 100. napon, arányuk azonban fokozatosan emelkedett, amint a cyclosporin-terápiát megszüntették, és ismételt donor lymphocytainfúziókat adtak. Két esetben 12 hónappal a transzplantáció után donor-és recipienssejteket egyaránt ki lehetett mutatni. Egyetlen kivétellel mindenkinél történt donor lymphocytainfúzió, és a keringő donor eredetű myeloid és T-sejtek száma emelkedett.

Ugyancsak részletesen ismertetik a klinikai lefolyást és a mellékhatásokat. GVHD négy esetben fordult elő (három I-II. fokú és egy IV. fokú). Az egyéb szövődmények közül herpes zoster keratitis egy betegben, graft-elégtelenség, ill. rejectio egy-egy esetben, EBV-lymphoproliferatív folyamat ugyancsak egy esetben fordult elő, míg gombafertőzés következtében keletkező pneumónia, ill. pneumonitis egy-egy betegnél lépett fel, ezek közül az egyik halálos lefolyású volt. Három beteget vesztek el, mégpedig egyet a graft kilökődése miatt, egyet pneumococcuspneumóniában, a harmadikat pedig GVHD következtében. A többi 7 életben van a transzplantáció utáni 16-26. hónapban. A különböző szervekben lévő granulomák megkisebbedtek és újak nem keletkeztek, ha a transzplantáció sikeres volt. Második beavatkozásra egy betegben került sor, aki később meghalt. A GVHD kezelésére corticosteroidok, cyclosporin és thalidomid beváltak.

Az eredményeket elemezve kiderült, hogy nőbben és gyermekekben a beavatkozás sikeresebb, mint felnőtt férfiakban, jöllehet 10 esetből erre nem lehet egyértelműen következtetni. Ugyanez a beavatkozás thalassae-miában is sikeres, az egyéves túlélés 82%-os 5%-os mortalitással. Hasonló a helyzet sarlósejtes anaemiában, ahol az élettartam 91-96%-ban meghosszabbodik. Gyermekekben a T-sejt-depléción hosszú idejű kevert haemopoeticus kimérizmusban nyilvánul meg, és a GVHD rizikója kisebb.

A szerzők mindenképpen javasolják a beavatkozást azoknál, akiknek HLA-identikus családtagjaik vannak, és súlyos, életveszélyes fertőzéssel kell számolniuk. Nem javasolják viszont azoknál, akinek nincs HLA-identikus családtagjuk.

Bán András dr.

Szisztémás lupus erythematosus. Ruiz-Irastorza, G., Khamashta, M. A., Castellino, G. és mtsa (Lupus Research Unit, Rayne Institute, St Thomas' Hospital, London, SE1 7EH, Anglia [Dr. M. A. Khamashta]): *Lancet*, 2001, 357, 1027-1032.

A szerzők áttekintést adnak a szisztémás lupus erythematosus (SLE) klinikai megítélésében 1995 és 2000 között bekövetkezett változásokról. Ezek a következők. Az Amerikai Reuma Társaság 1997-ben revidálta az SLE diagnosztikai kritériumrendszerét. Legfontosabb változás az LE-sejt-pozitivitás és az álpozitív szifiliz szerológiai teszt mellőzése. Bekerült az IgG- és IgM-típusú antikardiolipin (aKL) és a lupus antikoaguláns (LA) jelenléte. 1999-ben konszenzus született a lupus neuropszichiátriai tünetek klasszifikációjára, melyben 19 tünetet definiáltak és különítettek el. 1999-ben határozták meg az antifoszfolipid-szindróma (APLS) diagnosztikai kritériumait. Ez a korábbiaknál lényegesen szigorúbb rendszer csuk a közepes vagy magas titerben kimutatható aKL antitesteket és az LA-t veszi figyelembe. Az artériás és vénás thrombosisok igazolása képkalkotó eljárással vagy szövettannal kötelező. A terhességi patológia fogalomköre kibővült az ismétlődő vetélések túl a halva- és koraszüléssel, valamint a súlyos praeclampsia vagy placentaelégtelenség által okozott magzati éretlenséggel.

Az epidemiológiai adatok azt igazolják, hogy mind az új esetek száma nő, mind a túlélés javult és ezek következtében az SLE-s betegek száma növekszik. (Ref.: *A túlélés javulásával kapcsolatban hazai eredményt is citálnak.*) A korai halálozásért az aktív lupus felelős, míg a késői halálozásért az atheroscleroticus folyamatok. Ez utóbbiak jelentősége és gyakorisága növekedni látszik. Korábban a thromboticus stroke-ot összetévesztették aktív központi idegrendszeri szövődménnyel. A fertőzések az SLE minden stádiumában jelentős szerepet töltenek be a mortalitásban. Statisztikai módszer alkalmazásával megállapították a negatív prognosztikai tényezőket, melyek a vese károsodása, thrombocytopenia, jelentős aktivitás és tüdőérintettség. 1996-ban pontrendszert dolgoztak ki a krónikus szervi károsodás jellemzésére.

A terápia egyik sarkalatos pontja a proliferatív nephritis hatékony kezelése. Kevés informatív, randomizált, kontrollált tanulmány jelent meg. Ezekből az derül ki, hogy a) a cyclophosphamid (CY)-tartalmú protokollok hatékonyabbak, mint a methylprednisolon, b) nem növeli a CY hatékonyságát apheresissel való kombiná-

ció, c) a nagy dózisu intravénás immunglobulin (HIVIG) a CY-dal azonos hatékonyságú. Enyhe esetekben a remisszió fenntartásában ajánlott a chloroquin, elérésére a methotrexat. A hormonális manipulációk bromocriptinnel és dehydroepiandrosteron-sulphattal nem voltak eredményesek. Prospektív vizsgálat történt cyclosporin A-val, melynek legfőbb indikációja a proteinuria, továbbá bőrtünetek esetén a thalidomid-dal és a HIVIG-nal. Említést tesznek újabb terápiás próbálkozásokról a refrakter esetek kezelésében (például mycophenolate mofetil, immunoablatív kezelés utólag összejt-transzplantációval, egyéb új biológiailag aktív anyagok és szintetikus immunmoduláns szerek).

A terápia másik kulcskérdése az APLS adekvát kezelése. A cumarin-*nal/warfarinnal* való tartós antikoaguláns kezelés nélkülözhetetlen. A terápiás INR-érték tekintetében nem egységes az irodalom. Korábbi retrospektív tanulmány alapján az ajánlás 3,5 volt, később ez az érték prospektív vizsgálat alapján 2,5-re csökkent. A szerzők továbbra is a 3,5-es INR-értéket javasolják a definitív APLS-s betegeknek, különösen artériás thrombosis esetében.

(Ref.: *A senior szerző az APLS első leírója. Továbbra is kérdéses azon betegek kezelése, akiknél APL-antitest tartósan kimutatható, de még nem zajlott thromboticus szövődmény.*)

A szerzők legvégül az SLE és a terhesség kapcsolatát elemzik a terápia szempontjából, különösen az APLS-val szövőződött esetekben (Ref.: *E témáról hazai tapasztalatokat is olvashatunk.*) A terhesség alatt felfolbanhat az anyai alapbetegség, melynek legkisebb az esélye enyhe és jól kezelt betegekben. A magzati mortalitás jelentős rizikótényezője az aktív nephritis. APLS-ben úgy tűnik, hogy növekszik az esély sikeres terhesség kiviselésére. A kezelésben számos próbálkozás történt, mégisincs egységes állásfoglalás. Kis dózisu aspirin, aspirin + heparin (vagy LMWH), HIVIG adható. Ezek közül a szerzők az aspirin + LMWH kombinációt javasolják, mely az anyai thrombosis prevenciójában is a leghatékonyabb.

Kiss Emese dr.
Szegedi Gyula dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Inducibilis nitrogén-monoxid-szintetáz expresszió a *Helicobacter pylori* eradikációja előtt és után a gastritis különböző formáiban.

Hatz, R. A. és mtsai (Dept. Surgery, Klin. Grosshadern, Univ. München, München, Németország) *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2001, 30, 127-131.

A *Helicobacter pylori* ma elfogadottan a krónikus aktív gastritis okozója, s ezen az alapon duodenalis vagy gyomorfekély alakulhat ki. A fertőzés a gyomorlymphoma kialakulásának fontos stádiuma. Bár a közvetlen bizonyítékok még hiányoznak, a WHO 1994-ben a *H. pylori*t határozottan kancerogénnek definiálta, meggyőző, de főleg epidemiológiai alapon. Legutóbb a mongol gerbilen sikerült perzisztáló *H. pylori*-fertőzést modellálni; az egymást követő hisztológiai elváltozások megfeleltek az embereken megfigyeltnek. Kiderült, hogy a fertőzés önmagában gyomorcarcinomához vezethet.

A nitrogén-monoxid L-argininből szintetizálódik a nitrogén-monoxid-szintetázok (NOS) révén. Egyiküket, az indukálható típust (iNOS) először macrophagokból izolálták, de később megtalálták gyulladós gyomorban, gastrointestinalis, gynaecológiai és idegrendszeri tumorokban. Ezek arra utalnak, hogy az NO-nak szerepe van gyulladós és daganatos folyamatokban.

A gastritis nem egyetlen kórforma, hanem egy csoport, melynek három fő formáját különböztetik el. A leggyakoribb az antrum – predomináns *H. pylori*vel asszociált – gastritis (HAG). Az ún. „gyomorcarcinoma rizikóindex” gastritis a HAG egyik altípusa, súlyosabb corpusgyulladással és intestinalis metaplasziával (IMG) – ez a forma képezi a gyomorcarcinoma legnagyobb rizikójú csoportját. A második fő forma az autoimmun gastritis, ellenanyagokkal a parietalis sejtekkel és gyakran a *H. pylori*val szemben is (AIG). Ennek krónikus atrophias formája is kapcsolódhat a carcinomával. A harmadik fő forma a kémiai gastritis (CG), amely azoknál fordul elő, akiket intermittáló vagy tartós nem szteroid gyulladáscsökkentő szerekkel kezeltek.

A szerzők megvizsgálták az NOS-t termelő sejtek arányát sikeres *H. pylori*-eradikációs kezelés előtt és után IMG és AIG esetekben, összehasonlítva HAG esetekkel (melyekkel kapcsolatban már voltak adatok) és CG esetekkel immunhisztológiai technikát alkalmazva. A HAG esetekben megerősítették mások korábbi eredményeit: az iNOS-t termelő sejtek száma a kezelés után szignifikánsan csökkent (64,2 sejt vs. 14,0). AIG esetében, megeléve a gyulladós folyamat reverzibilis jellegének, ugyan csak szignifikánsan csökkent az

iNOS-termelő sejtek száma a corpusbiopsiás mintában (40,6 sejt vs. 7,6/pro 0,0625 mm²). Hozzá kell tenni, hogy az eradikációs kezelés előtt nem találtak szignifikáns különbséget HAG és AIG között az iNOS-termelő sejtek viszonylatában.

A legérdekesebb csoportot klinikai, prognosztikai szempontból az IMG- (intestinalis metaplasia) csoport képezte. Az adatok azonban azt mutatják, hogy az iNOS-t produkáló sejtek száma sem az antrumban, sem a corpusban nem csökkent szignifikánsan az eradikációs kezelés hatására (35,6 vs. 18,8, ill. 1,7 vs. 3,0/0,0625 mm²).

Egy másik konklúzió, hogy a *H. pylori* fertőzött gyomormucosa területein megnövekszik az iNOS-produkció. Ez arra utal, hogy bár eredetileg a nitrogén-monoxidnak antibakteriális szerepet tulajdonítottak, sejtkárosító hatása is van, és szerepet játszik a gyulladás kialakításában. Bizonyíték értékű adatok vannak arra, hogy az NO apoptosist indukál. Egyes adatok szerint IMG-betegekben csökken az apoptosis és növekszik a sejtproliferáció, ami alapvető lépés lehet a carcinogenesisben. A szerzők jelen vizsgálataiban is szignifikánsan magasabb volt az iNOS-termelő sejtek száma IMG-betegekben, mint HAG-, vagy AIG-formákban és az eradikációs kúrát követően 3 hónappal sem csökkent, szignifikánsan. Így joggal felvetődik az is, hogy van-e értelme az eradikációs terápiának e csoportban.

[Ref.: Az NO nyilvánvalóan csak egyik faktora a gyulladáskeltésnek, az ágens vakuolizáló citotoxinját (*VacA*) tartják a fő virulenciafaktornak. A patogenitási szigetet – melyekben a *VacA* génje is elhelyezkedik – elvesztett törzsek, évtizedekig hordozhatók tünetmentesen. A patológiai folyamatban szerepet játszhatnak még bakteriális enzimek, például az ureáz, vagy akár toxikus immunkomplexek is. A szerzők a nitrogén-monoxiddal egy fontos új faktorra hívják fel a figyelmet.]

Kétyi Iván dr.

Invazív *Streptococcus pneumoniae* fertőzések epidemiológiája az USA-ban 1995–1998 között. A prevenció lehetősége a konjugált vakcina korában. Robinson, K. A. és mtsai (Resp. Dis. Branch CDC Atlanta, GA, USA); JAMA, 2001, 285, 1729-1735.

A *Streptococcus pneumoniae* invazív fertőzések különösen a kisgyermeket, az időseket, dohányosokat és bizonyos krónikus fertőzésekben szenvedőket sújtják. A 23-valens polysaccharida vakcina hatékonysága a bacteriaemia prevenciójában igazolt na-

gyobb gyermekek és felnőttek tekintetében. Ennek ellenére a 65 évesek és idősebbek vakcinálása elmarad a kívánatos 90%-os fedéstől. Miután ez a vakcina nem hatékony 2 éven aluliak esetében, kidolgoztak egy 7-valens konjugált vakcinát s így remélhető, hogy az invazív *S. pneumoniae* epidemiológiája drámai változást fog mutatni a következő évtizedben.

A szerzők kilenc régió epidemiológiai adatait (mintegy 17 milliós populáció) dolgozták fel invazív *S. pneumoniae*-fertőzések tekintetében, s ebből következtetnek az USA populációjának egészére.

Az adatok azt mutatják, hogy még 1998-ban is magas volt a morbiditás (23,2 százaléklék); korszpecifitás tekintetében kiemelkedő volt a 2 éven aluliak körében (166,9 százaléklék), különösen a második életévben. Ezután a morbiditás jelentősen csökkent, de ismét emelkedett 65 éves korban és e felett (46,4 százaléklék). Feltűnő módon a feketék morbiditása minden korosztályban 2,6-szorosa volt a fehérekének. 1998-ban összesen 62 840 invazív pneumococcus-fertőzést regisztráltak, 6080 fatális véggel (10%-os letalitás). Különösen magas volt a letalitás 80 éves, ill. idősebb korban (20,6%). A klinikai manifesztáció tekintetében a legtöbb haláleset meningitis következménye volt (16,7%).

Bár az invazív fertőzéseknek csak 28,6%-a fordul elő a 65 évesekben és idősebbekben a következményes halálzásnak azonban 56%-a ezt a korosztályt sújtja. S bár kétségtelen növekedett a vakcináltak aránya ebben a korcsoportban, még messze elmarad a kívánatostól. A feketék magas morbiditása a 65 év alatti korosztályban megkérdőjelezi azt az álláspontot, hogy körükben általában nem ajánlják a vakcinálást.

Említést érdemel az a San Franciscora vonatkozó adat, hogy a HIV-fertőzöttek anti-retrovirális terápiája a pneumococcusfertőzések tekintetében is csökkenést eredményezett.

A vakcinálás fedési aránya az izolált szerotípusok tekintetében 2 éven alul 82%-os volt a konjugált vakcinák tekintetében (7-9-11-valens), a 23-valens polysaccharid vakcina 65 éves és idősebb korban 85,9%-os fedést ért el az izolált szerotípusok vonatkozásában. Így az invazív szerotípusok megoszlása ma még nem kívánja meg a vakcinakomponensek változtatását.

[Ref.: Nem kétséges, hogy az invazív *S. pneumoniae*-fertőzések világszerte jelentős problémát jelentenek, nem utolsósorban a mind gyakoribb antibiotikum-rezisztencia miatt. A vakcinálás már „cost-benefit” szempontból is messzemenően kívánatos.

Az egy régi tapasztalat, hogy a gyermek-kori sémába beillesztett vakcinák esetén aránylag gyorsan el lehet érni a kívánatos fedési arányt, de ez hosszú időt igényel az ajánlott vakcinák esetén.]

Kétyi Iván dr.

Neurológia

Céltzott és lépésenkénti kezelési stratégia migrénben (funkciókiesés mérésén alapuló tanulmány különböző kezelésekből), rando-mizált vizsgálatosorozat. Lipton, R. B. és mtsai (Innovative Medical Research Inc, Stamford/CT, USA); JAMA, 2001, 284, 2599-2605.

A szerzők arra próbálnak feleletet adni tanulmányukkal, hogy befolyásolja-e a migrénes fejfájás kimenetelét az, hogy milyen stratégiával próbáljuk megszüntetni.

A mindennapos orvosi gyakorlatból tudjuk, hogy legalább két különböző stratégia áll rendelkezésünkre akut tünetek, mint például a fejfájás kezelésére. Az egyik eljárás szerint a különböző súlyosságú eseteket először egy kevésbé hatásos szerrel kezdjük kezelni, majd azokban az esetekben, ahol nem értünk el kielégítő eredményt, egy hatékonyabb, majd egy még hatékonyabb szert kezdünk alkalmazni. A másik eljárás során a kezelés kezdetén megállapítják a tünetek súlyosságát és ennek megfelelően mindjárt enyhébb vagy hatékonyabb kezelést alkalmaznak.

A vizsgálatosorozatot 1997 decembere és 1999 márciusa között 13 ország 88 klinikai központjában végezték olyan 835 páciensen, akiknek fejfájása a migrénes funkciócsökkenést mérő skálán II., III. és IV. stádiumúnak mutatkozott. Három különböző stratégiát használtak. Az eset súlyosságát figyelembevevő eljárásnál, amennyiben a személynek eddig II. stádiumba tartozó fejfájása volt csak, úgy 6 alkalomig 800–1000 mg aspirin- és 10 mg metoclopramid-kezelést alkalmaztak. Amennyiben a fejfájás a III. és IV. stádiumba tartozott, akkor 2,5 mg zolmitriptan adására került sor, legfeljebb hatszor. Ebből a csoportba véletlen kiválasztással 279 páciens került.

A második csoportba 271 beteg került. Náluk a kezdeti kezelés mindig a fent leírt 800–1000 mg aspirin és 10 mg metoclopramid kombináció volt, és akkor váltottak csak át a 2,5 mg-os zolmitriptan adására, ha a kezelés elkezdése óta bekövetkező 3 migrénes

attakban az előző kezelés legalább kétszer elégtelen volt, a további három alkalommal a beteg már ezt a kezelést kapta.

A harmadik csoportot 285 személy alkotta, esetükben az egységes alapgyógyszerelésről (aspirin és metoclopramid) már akkor áttértek a 2,5 mg zolmitriptan adására, ha a tünetek enyhülése az első gyógyszerkombináció adása utáni 2 órában nem következett be.

Tanulmányozták a fejfájás változását és figyelték annak csökkenését az első két óra végére, emellett mérték az egyes fejfájásokban eltöltött időt. Ezeket az értékeket hasonlították össze a három csoportban.

Megállapították, hogy a tünetek súlyosságát figyelembevevő kezelés során javult a legjobban és statisztikailag szignifikánsan a betegek állapota, kifejezettebben csökkent fejfájásuk és rövidebb volt az az idő, melyet fejfájásban töltöttek. Mellékhatást ebben a kezelésben 321 alkalommal észleltek, míg az attackok közötti változátsátnál 159, az attackon belülieknél 217 esetben mutatkoztak enyhe és közepes súlyosságú tünetek.

Járdánházy Tamás dr.

Pszichiátria

Depresszió a fejlődő országokban: zimbabwei-tanulások. Patel, V., Abas, M., Broadhead, J. és mtsai (Zimbabwe Medical School, Harare, Zimbabwe): BMJ, 2001, 322, 482-484.

A depresszió az egyik legfontosabb morbiditási és rokkantsági ok a fejlődő országokban. A cikk szerzői egy depresszióra vonatkozó kutatást végeztek Zimbabwében (2) az elmúlt 15 évben, a lakosság széles körében folytatva etnográfiai és epidemiológiai vizsgálatokat, összehasonlítva eredményeiket más fejlődő országokbeli kutatásokkal és a fejlett ipari országok adataival. A fejlődő országok szempontjából vizsgálták a WHO klasszifikációit és a depresszió orvosi koncepcióit, a depresszió közegészségügyi vonatkozásait.

Z-ra a többi fejlődő országhoz hasonlóan a teljes szegénység, gazdasági reformprogramok, korlátozott közegészségügyi ellátás, széles körű privát és hagyományos gyógyító szolgálatok, polgári nyugtalanság, kulturális különbözőségek, nemi egyenlőtlenség a jellemzők. A depresszió leggyakoribb megnyilvánulási formái változa-

tos testi panaszok, mint például fejfájás és fáradtságérzés, de rákérdezéskor a legtöbb beteg a kognitív és érzelmi tünetekről is beszámol. Főként a szívhez és fejhez kapcsolódó tünetek a félelem és bánat kulturális metaforái. A legtöbb depresszióban szenvedő a „túl sok gondolkodásnak” (*kufungisisa*), természetfeletti oknak vagy szociális stresszoroknak tulajdonítja a tüneteit. Bár a depresszió gyakran jelenik meg testi tünetekkel, a legtöbb beteg ezeket nem testi betegségnek tulajdonítja, tehát ez nem nevezhető „tisztá” szomatizációnak.

A hangulatot a testi tünetekkel együtt, a betegek kultúraspecifikus terminológiáját megértve kell megítélni. A depresszió és a szorongásnak a zimbabwei shona nyelvben nincs egyenes megfelelője, míg a nyugati társadalmakban ezek a fogalmak használatosak a mindennapi nyelvben a hangulatváltozások leírására, illetve a klinikumban a betegségekre való utalásra. Z-ban a „depresszió” szó majdnem kizárólag egy olyan betegség jelölésére használatos, amely ritkán jelenik meg érzelmi tünetekkel. A fogalom értelmezését illető inkongruencia eredményeként az esetleírásokban kisebb számú a depresszió diagnózisa, mint az az epidemiológiai vizsgálatok alapján várható. A shona betegségmodellhez, a *kufungisisához* hasonlóan a depresszióhoz közel álló fogalom Kínában a *shenjing shuairuo* (neurasthenia), Indiában a *ghabrohat* (szorongás), Botswanában *pelo y tata* (túl sok szív).

A zimbabwei vizsgálatokban a diagnosztikus kérdőívek eredményeinek elemzésekor a szorongás-depresszió és a pánik-fóbia között szoros összefüggést találtak. Hasonló eredményűek az erre vonatkozó más kultúrákban végzett felmérések és a gyakori mentális betegségek multinacionális vizsgálatait, azt sugallva, hogy az alapellátásban a depresszió és a generalizált szorongás nem különülnek el tisztán. Ezért szükséges lehet a kategorikus diagnosztikus validitásának felülvizsgálata, valamint az egészségügyi dolgozók képzése a komorbid szorongás és depresszió diagnosztizálására és kezelésére.

Z-ban egy felnőtt körében végzett vizsgálatban az alapellátáshoz fordulóknak egynegyede és a hagyományos gyógyítókhoz fordulóknak egyharmada volt depressziós. Közel 40%-uk már 12 hónapja beteg volt, az új epizódok incidenciája 16% volt. A depresszív és szorongásos zavarok egy hónapos prevalenciája 15,7% volt egy nő mintában, a postpartum depresszió aránya 16% volt. Számos fejlődő országban észleltek ilyen magas de-

pressziórátaikat, különösen a nők körében. A depresszió rizikófaktorait keresve egy esetkontrollált vizsgálatban, a depresszió szignifikánsan összefüggött a női nemmel, ezenfelül a betegség időtartamával, a panaszok számával, a megtakarított pénz hiányával, az állásvesztéssel és az előző évi meddőséggel. Női mintában vizsgálva a depresszió kezdetét, szignifikánsan összefüggő súlyos életeseményeket mutattak ki – házassági vagy más kapcsolati válságok, halálesetek és meddőséggel vagy nem kívánt terhességgel kapcsolatos események. Azok a nők váltak nagyobb valószínűséggel depresszióssá, akik nem kaptak szociális támogatást a súlyos életesemény után és gyermekkorukban több, mint egy évig voltak édesanyjuktól elválasztva.

A nyugati országok hasonló kimutatásai arra utalnak, hogy a depresszió kialakulásában kultúrától független tényezők játszanak szerepet. A gazdasági stresszorok, mint például az éhezés a vizsgálatot megelőző hónapban, összefüggtek az új depressziós epizódok kezdetével és a fennálló epizódok fennmaradásával.

Z-ban a legtöbb beteg az orvosi és a hagyományos gyógyító rendszerekkel is konzultál. Rendszerint az alapellátáshoz fordulnak először, kevesen konzultálnak pszichiátriai szakértővel. Ha a betegség krónikussá válik, akkor fordulnak a hagyományos gyógyítókhöz. Az ellátók közötti választás kulcsfaktorai a betegek betegség-felfogása és a költségek. A pszichiátriai megbetegedés felismerése a tradicionális gyógyítók vagy az orvosi személyzet részéről egyaránt kedvezőbb kimenetellel jár együtt. Z-ben kevésbé valószínű, hogy ez az antidepresszív gyógyszerek eredménye lenne, mivel ezeket ritkán írják fel.

A közölt vizsgálat tanulságai, hogy a depresszióknak szerepelnie kell az egészségügyi dolgozók általános képzésének minden szintjén és a fejlődő országokban az egészségpolitikának észlelnie kell és figyelembe kell vennie a depresszió közegészségügyi terheit, különösen a társadalom marginális egységeiben. Az egészségügyi ellátás fő teendői: az általános egészségügyi személyzet képzése és szupervíziójának megerősítése, az antidepresszívumok felkerülése az alapvető gyógyszerek listájára, a csak tüneti kezelésre alkalmas gyógyszerek használatának visszaszorítása és az átutalási kapcsolatok megteremtése a hagyományos gyógyítók és önkéntes szervezetek között. A jövőbeli kutatásnak a depresszió kezelésének költséghatékonyságára és azoknak a védőfaktorokra az azonosítására kell

fókuszálni, amelyek képesek a depri-
váló körülmények között élő embe-
rek mentális egészségét megőrizni.

Linka Emese dr.

**Műhiba, ha az orvos önmagát ke-
zeli.** Mäulen, B. (78048 Villingen-
Schwenningen. Németország St. Ne-
pomukstr 1/2.): Fortschr. Med.,
2001, 143, 4.

Sok orvosnak sok stresszt kell elvisel-
nie, különösen akkor, ha meghal a
betege. Nem csoda tehát, hogy az or-
vosok körében gyakori a depresszió.
Ilyen állapotban nehéz a praxist ellát-
ni, romlik a munka színvonala, majd
hamarosan beüt valami katasztrófa.
Egyes orvosok nem veszik észre,
hogy milyen állapotban vannak, má-
sok önmagukat kezelik, esetleg nem
megfelelően.

A depresszió gyakorisága világszer-
te nő, így természetes, hogy az orvo-
sok körében is, hiszen ők sem immu-
nisak e tekintetben, sőt... Angliában a
szakorvosi képzés utáni első évben
az orvosok 30%-a válik depresszióssá.
Igaz ugyan, hogy e betegség idővel –
átmenetileg? – ritkábbá válik.

A szerző ambulánsan tevékenyke-
dő pszichiáter, egy kanadai (Meyers)
orvosok ellátására specializált (Ref.:
*Lám ilyen is van! Valószínűleg hasonló
célt szolgálna az a rendelkezés, hogy az
idős orvosokat alkalmassági vizsgálatnak
kell alávetni, ha háziorvosok. És a többi-
ek?)* orvosra hivatkozik, aki szerint
sokszor nehéz a depressziót felismer-
ni, hisz a tünetek néha erősen hason-
lítanak például a grippehez. A cikk
részletesen foglalkozik a diagnosztiká-
val, és ezért érdemes lenne ezt azok-
nak elolvasni, akik a jelzett alkalmassá-
gi vizsgálatokat fogják végezni.

Már sokszor azt is nehéz elérni,
hogy a vizsgált orvos komolyan vesse
maga alá a vizsgálatnak. Ha pedig
depressziósnak mutatkozik, külön
probléma rávenni őt arra, hogy ke-
zeltesse – és ne kezelje – magát. [Ref.:
*A nem orvos diplomások munkaalkal-
massági vizsgálata során az orvos sokszor
kellemetlen helyzetbe kerülhet, ha dep-
ressziót véleményez.*]

Aszódi Imre dr.

Reumatológia

**A nyaki gerinc discusdegeneráci-
ója okozta gerincvelőkomp-
resszió 50 évesnél fiatalabb fel-
nőttekben.** Bentley, P. I., Grigor C.

J., McNally J. D. és mtsai (Reuma osz-
tály, Northwick Park, Harrow, Egye-
sült Királyság): 2001, 322, 414-415.

A szerzők 3 ázsiai beteg esetét foglal-
ják össze. Közös vonásuk, hogy der-
érfájás és alsó végtagi gyengeség, já-
rászavar volt vezető tünetük, ezért el-
sősorban az ágyéki gerinc betegségére
gondolhattak. A piramispálya érintet-
tségének jelei (fokozott reflexek, spas-
ticus paresis, Babinski-jel) azonban a
gerincvelő érintettségére utaltak.

Az elvégzett nyaki MR-vizsgálat
degeneratív elváltozások okozta ge-
rinvelő-kompressziót igazolt. A de-
kompressziós nyaki műtét 2 esetben
többé-kevésbé sikeres, egy esetben –
4 éve fennálló bénulásban – már el-
késett, eredménytelen volt. Az ázsia-
iaknak alkatilag szűkebb a nyaki ge-
rinccsatornájuk, ezért könnyebben
létrejön a gerincvelőkompresszió.

[Ref.: *Ritka, egyedül esetek. A tanulság
nem az, hogy derékfájás esetén nyaki MR
is történjen! Ha a háziorvos nem boldogul
betege „derékfájásával”, kérje szakorvos –
reumatológus, neurológus – segítségét.*]

Temesvári Péter dr.

Sportorvostan

**Nyolchetes tábor hatása az obes
gyermekre.** Gately, P. J. és mtsai
(Leeds Metropolitan University, Ang-
lia): Ped. Exerc. Sci., 2000, 12, 413.

Az elhízás és a hypokinesis összekap-
csolódott a tudatunkban. Egy kg testtö-
meg leadásához napi 1000 kcal táplálé-
kot szabadna csak enni, vagy 30 km-t
kocogni egy héten át. Az akut súlyvesz-
téssel elért eredmény megtartása azon-
ban csak tartós életmódváltozásokkal
oldható meg, így a segítő beavatkozás
sokoldalú kell legyen, benne sok isme-
retátadással és pszichés áthangolással.

Ilyen céllal szervezték az átlag 12,6
éves 64 fiú és 130 leány számára a
nyolchetes bentlakásos nyári progra-
mot. 114 gyermekem mértek has- és
csípőkörfogatot, 14 fiún teljesítmény-
teszteket és testösszetétel-adatokat,
negyvennél pszichometriai teszteket
végeztek. Napi 1400 kcal étkezés mel-
lett szórakoztató és ügyességet igénylő
testmozgásokat végeztek, amelyek
intenzitását a különböző sebességű
gyaloglások során SECA 6000 pul-
zusszámmérővel jellemezték. A Piers
és Harris önértékelő teszt, a testönkép
Secord és Jaourard szerinti felmérése,
valamint a Mendelson és White testér-
tékelő teszt is az eredmény megítélésé-
re szolgált.

Az egyén által választott gyaloglás-
sebesség jelentősen javult, a 4,8 km/ó
sebességen mért pulzusszám 126-ról
104-re csökkent, a testtömegindex
32,9-ről 29,1-re, a csípőkörfogot 9
cm-rel, a 8 bőrredő összege 72 mm-
rel, a testzsírarány 30,7-ről 26,4%-ra
csökkent. A 11 kg-os testzsírcsökke-
nés nagyobb részben az első négy hé-
ten következett be, míg az önértéke-
lés nagyon jelentős (10–45%-os) ja-
vulása a táborozás második felében
jelentkezett.

A gyermekek fizikai aktivitása a
nyári hónapokban nagyobb, a heti
12,7 órától 18,6 órára nő. E táborozás
heti 52 órában nyújtott aktivitást a
gyerekeknek.

Nincsenek mért adatok arra vo-
natkozóan, hogy milyen fajta progra-
mokkal, oktatással, ráhatással lehet
stabilizálni az elért súlycsökkenést.

Apor Péter dr.

**A terhelés intenzitásának becslé-
se a pulzusszám alapján 12 évese-
ken.** Allor, K. M. és Pivarnik, J. M.
(Michigan State Univ., USA): Ped.
Exerc. Sci., 2000, 12, 284.

Hagyományosan 140 és 160 közötti
pulzusszámot tartunk elérendőnek a
gyermekek fizikai aktivitása során, az
ilyen aktivitástól várjuk el a legked-
vezőbb hatást az aerob funkciók rend-
szer javítására. Megfelelő-e ez a krité-
rium – ez a vizsgálat kérdésfeltevése.

Az intenzitás szóbjavító indikáto-
rai a pulzusszámon kívül a kérdőív, a
mozgást érzékelő készülékek, kettős
jelölésű víz módszer. Az elérendő
pulzusszám az aerob kapacitás igény-
bevételét tükrözi. A nyugalmi pul-
zustól a maximumig terjedő tarto-
mány a pulzusrezerv, ennek megszo-
kottan kitüntetett pontjai az 50 és a
70%. Vajon mekkora aerob igénybe-
vételt tükröznek e pontok?

A 49, átlag 12 éves leány futószala-
gon spiroergometriás terhelésen esett
át, a vita maxima állapot eléréséig
emelve a terhelést. A nyugalmi pulzus
napközben igen bizonytalan fogalom,
ezért – sok irodalmi adattal egyezően
– 90/perc-nek tekintették azt. A cso-
port legmagasabb percnkénti pul-
zusszáma 204 (szórás: 8), az aerob ka-
pacitás 43 (6,2) ml/kg.perc volt.
A 140-es pulzusszám az aerob kapaci-
tás 46 (8)%-ánál (5,7 MET) volt mér-
hető, a 160-as pulzusszám a csúcs oxi-
génfelvétel 63 (9)%-ánál, 7,7-es MET-
nél. A pulzusrezerv 50%-a az aerob
kapacitás 52%-át, a 60%-os pulzusre-
zerv az aerob kapacitás 62%-át, a
75%-os pulzusrezerv a 76%-át jelöl-
te ki a 12 éves leányokon.

E bizonytalanságokkal tisztában kell lenni, ha a pulzusszámot használjuk a fizikai aktivitás intenzitásának monitorozására.

Apor Péter dr.

Sebészet

A máj-, pancreas- és epesebészet ABC-je. A máj és hasnyálmirigy sérülései. Beckingham, I. J., Kriege, J. E. J. (Queenen's Medical Centre, Nottingham and Groote Schuur Hospital, Cape Town, Dél-Afrika): *BMJ*, 2001, 322, 783-785.

A parenchymás szervek hasi sérülései között a leggyakoribb a máj, de jóval ritkább a hasnyálmirigy sérülése. A súlyos hasi traumák kezelésében az élet megőrzése a cél, és ennek érdekében a kezelés egymást követő négy fő része a shocktalanítás, a diagnosztika, az előkészítés és a végleges ellátás.

Májsérülések

A májsérülések fogalma alatt sokféle sérülést foglalunk össze. A sérülés nagysága, jellege, kiterjedése és anatómiai helyzete egyaránt befolyásolja a szükséges kezelés jellegét és a sebészi ellátás összetettségét. A tompa májsérülés általában közlekedési baleset, tettlegesség vagy magasból történő lezuhanás következménye, amikor a sérülést okozó erő kinyírófeszültségét a májszövet megszakadása csökkenti le. Nagy sebességű lövedékek, közeli lövések vagy zúzódások a májparenchyma tompa, roncsolásos traumáját okozzák következményes érsérülésekkel és intraperitonealis vérzéssel. Az áthatoló májsérülések (szúrás, lövés) a májparenchyma jelentősebb sérülése nélkül okozhatnak vérzést. A súlyos májsérülések klinikai jelei: hypovolæmiás shock (hypotensio, tachycardia, oliguria, alacsony centrális vénás nyomás), hasi dystensio.

Shocktalanítás. Az élet megőrzésének védelmében a szokásos módszerekkel a szabad légutak biztosítása, a gyors folyadékpótlás, a légzés- és keringéstámogatás, a vérvesztés pótlása a cél. Ennek érdekében centrális véna biztosítása és azonnali folyadékelektrolit pótlás szükséges. Egyidejűleg vércsoport- és ellenanyag-meghatározásra, Hgb-, fvs-, Astrup-, CN-, kreatinin-, ionmeghatározásokra kell vérmintát küldeni. Szükséges nasogastricus sonda és állandó katéter bevezetése.

Minden sérült, akit jobb felhasi tompa sérülés vagy szúrás, lövés ért.

májsérülésre is gyanús. Egyes esetekben a fizikális vizsgálat csak minimális eltéréseket jelez, vagy a lövedék bemeneti és kilépési pontja megtevéstően távoli lehet a májtól. A diagnózist nehezítheti a beteg zavart tudatállapota, agyi vagy gerincvelő-sérülése. Az eszméletlen vagy polytraumát szenvedett betegnél kialakuló shock gyakran alattomosan jelentkezik!

Diagnosztika. A gyors kezdeti shocktalanítást követően a legfontosabb döntést a sürgős műtét indikációja jelenti. Kijelenthetjük, hogy azok a betegek, akik állapota a folyadékpótlásra stabilizálódik, szoros megfigyelés mellett tovább vizsgálhatók a végleges diagnózis érdekében. Azonban azok, akik 3000 ml iv. infúzió után is shockos állapotban vannak, feltehetően véreznek és ezért sürgős laparotomiára van szükség. Fontos, hogy a *sebészi beavatkozást nem késleltetheti az egyes speciális vizsgálatok eredményére való várakozás.*

Súlyos májsérülésre gyanús, de keringéscsökkentő betegeknél hasznos a hasi CT-vizsgálat. A nagy intrahepaticus haematomák vagy a kicsiny, jelentősebb hasi bevérzést nem okozó, capsularis laesiók esetén a nem sebészi megoldások is szóba jöhetnek. Ezekben az esetekben is fontos azonban a gondos megfigyelés, az ismételt fizikális vizsgálat.

A májsérülésnél nem sebészi kezelésének feltételei: stabil keringés a shocktalanítás után; nincs fennmaradó, vagy erősödő hasi fájdalom, ill. nyomásérzékenység; nincs más, laparotomiát igénylő, peritonitist okozó sérülés; <4 egység vérény; a CT-n <500 ml haemoperitoneum; a CT-n májparenchyma-sérülés vagy intrahepaticus haematoma képe.

A laparotomia javallatai: áthatoló szúrt vagy lött hasi sérülés; peritonitis jelei; megmagyarázhatatlan shockos állapot; evisceratio; nem pótolható ütemű vérzés; klinikai rosszabbodás észlelése.

Sebészi kezelés. A legtöbb májsérülés egyszeres és viszonylag könnyen eljátható. A többszörös és nagy kiterjedésű májsérüléseknél azonban fontos a korai diagnózis és a komoly májműtetre is felkészült specialista.

Műteti behatolás. A beteget nyaktól a symphysisig mossuk le, hogy szükség esetén a műteti metszést a vena cava vagy aorta felkeresése érdekében a mellkasra is meg lehessen hosszabbítani. Median laparotomia után első lépésben a vér és haematomák eltávolítása és a sérülések tamponálása révén az aktív vérzések felkeresése a cél. Lehetőség szerint kerülni kell a tartós hypotensív állapotot, és fontos, hogy még a műtét ide-

je alatt pótoljuk az elvesztett vérmennyiségét. Az esetleges bélsérülések azonnali suturájával csökkenthetjük a contaminatio veszélyét.

A legtöbb májsérülés esetén spon-tán vérzescsillapodás észlelhető a műtét alatt. Ezeket a sérüléseket nem kell suturálni, de ajánlatos drenálni az epegyülemek elkerülése érdekében. A májból származó vérzést a máj mechanikus kompressziójával, hasi törölők és csíkok alkalmazásával is csillapíthatjuk addig, amíg a felkészült sebészi és aneszteziológiai segítség megérkezik.

Ha a folyamatos vérzés miatt nem lehet látni és ellátni a vérzésforrást, akkor a vena portae vagy az arteria hepatica időleges lefogását alkalmazzuk a vérzésforrás pontos meghatározása érdekében. Amennyiben a vérzést nem lehet csillapítani, alkalmazhatunk felszívódó hálót, amellyel beborítjuk a vérző lebenyt és azon rögzítjük. Ezzel és hasi törölőkkel a vérzést tamponáló nyomást érhetünk el. Ezután a hasüreget drének nélkül zárjuk, és a tamponáló törölőket 2-3 nap múlva általános érzéstelenítésben távolíthatjuk el. A tamponálással történő vérzescsillapítást alkalmazzuk akkor is, ha coagulopathia alakult ki, vagy a beteget a végleges ellátás érdekében más, specializált intézménybe kell szállítani.

A nagy kiterjedésű parenchyma-sérüléssel járó tompa traumák esetén reszekcióval távolítjuk el a roncsolt májszövetet. Ritkán, súlyos roncsoló sérülés miatt akár hepatectomia is szükséges lehet. A legnagyobb problémát a vena cava vagy a vena hepaticák máj mögötti szakaszának sérülése jelenti, mivel a beszájradó erek leszorításával nem csökken a hepaticából származó vérvesztés. Ilyenkor lobectomia vagy a májkeringés teljes kirekesztése lehet szükséges a vena portae és a vena cava inferior máj alatti és feletti szakaszának leszorításával.

Posztoperatív szövődmények. A májsérülések leggyakoribb szövődményei: újrávérzés a sérülés területéről, epecsorgás, ischaemiás területek és fertőzött folyadékgyülemek kialakulása. Ismételt artériás vérzés vagy haemobilia esetén az angiográfia és szelektív embolisatio lehet hasznos. A CT-vel kimutatható hasi folyadékgyülemek ultrahang által vezérelt punkciója vagy percutan drenázsa a legcélszerűbb. Az esetek egyötödében alakul ki sepsis, melynek forrása többnyire epecsorgás, ischaemiás májsegmentum, drenálatlan folyadékgyülem vagy bélsérülés. Az epecsorgás forrását legjobban ERCP-vel lehet kimutatni és EST és/vagy chole-dochus-endoprothesis révén kezelni.

Prognózis. A májsérülések átlagos halálozása 10–15% és nagyban függ a sérülés jellegétől és a többi szerv traumás érintettségétől. Az áthatoló polgári sérüléseknek csak 1%-a halálos, ugyanakkor a tompa hasi traumák esetén 20%-ig terjedhet a halálozás. Önálló tompa májsérülések halálozása 10%-os. Három szervre terjedő sérülés esetén azonban a 70%-ot is megközelíti a halálozás. Az elhalálozások több mint felét a vérzés okozza.

Hasnyálmirigy-sérülések.

A súlyos hasi traumák 1–4%-ában fordul elő hasnyálmirigy-sérülés. Ez a fiatalemberek sérülése. Többnyire közlekedési baleset okozza a duodenum-pancreas tompa sérülését, amikor a kormánykeréknek ütődik a beketetlen vezető. Hasonló mechanizmussal okoz sérülést a motorkerékpárosok vagy kerékpározó gyermekek esetén a kerékpár kormánya: az epigastriális tompa hasi trauma a csigolyatestek felett a pancreas nyaki szakaszának szakadását idézi elő. A hasnyálmirigy helyzetének mélységéből adódóan nyilvánvaló, hogy jelentős erő szükséges a sérüléshez és ez az erő gyakran a környező szervek (máj, lép, gyomor, duodenum, vastagbél) sérülését is előidézi. Áthatoló sérülések esetén a vena portae vagy vena cava inferior is sérülhet.

Diagnózis. A hasnyálmirigy tompa sérülése klinikailag rejtett maradhat és a kezdeti vizsgálatok, sőt akár a hasi exploratio során sem kerül felismerésre a hasnyálmirigy-állomány vagy -vezeték sérülése. Éppen ezért a súlyos felhasi traumák esetén nagyon gyanakvónak kell lenni ebben a vonatkozásban is. A hasi röntgenvizsgálat retroperitonealis levegőt vagy a duodenum rupturáját mutathatja. A szérumamiláz vizsgálata csak kevésbé értékes. Normális szintű lehet súlyos pancreassérülés esetén is, ill. emelkedett értéket találhatunk kimutatható pancreassérülés nélkül is. A legcélravezetőbb a CT-vizsgálat. A pancreas-sérülés esetén a szerv ödémája, kiszélesedtsége, intra- és retroperitonealis folyadékgyülemek vagy a bursa omentalisban folyadék megjelenése észlelhető. ERCP-vel a vezetékrendszer épségét vizsgálhatjuk kielégítő állapotú betegek esetén.

Intraoperatív exploratio. A hasnyálmirigy-sérülést többnyire laparotomia során diagnosztizálják. A prognózis nyilvánvaló, ha a pancreastest vagy -nyak területén szakadás, esetleg egyidejű duodenum-sérülés észlelhető. A pancreassérülés további jelei: retroperitonealis epebeivódás, zsírnecrosis, peripancreaticus ödéma vagy haematoma.

A pancreasvezeték sérülésének felismeréséhez a hasnyálmirigy teljes mobilizálása és exploratiója elengedhetetlenül szükséges. A posztoperatív szövődmények egyik fontos oka a vezeték-sérülések fel nem ismerése.

Az olyan keringésileg stabil betegeket, akiknél kisebb pancreastest-, -farkotjai sérüléseket találunk látható vezeték-sérülés nélkül, kezelhetjük a sérülés területének lágy szilikondrénnel történő külső drenálásával. A pancreastest és -fark vezeték-károsodással járó nagyobb sérülései miatt distalis pancreasresectio szükséges. A pancreasfeji sérülések, ha nem okoztak szöveti elhalást vagy duodenumkárosodást, külső drenázzsal kezelhetők.

A primer ellátásban a pancreatoduodenectomia csak olyan stabil betegek eseteire korlátozódik, ahol a Vater-papilla szakadása, a pancreasfej és duodenum jelentős roncsolódása észlelhető. Ilyen súlyos állapotot tompa hasi trauma vagy lött sérülés esetén látunk, szúrt sebeknél ritkán fordul elő.

Szövődmények. Leggyakrabban pancreasfistula alakul ki, mely általában spontán záródik. Ha komolyabb vezeték-sérülés áll fenn, akkor krónikus hasnyálmirigysipoly alakul ki, amely sebészi kezelést igényel. Hasnyálmirigy-sérülések után kialakuló pseudocysták hátterében az elégtelen drenázs vagy a fel nem ismert vezeték-sérülés áll. Ezeket a pseudocystákat ultrahang vagy CT által vezérelt percutan drenázzsal kezelhetjük, ha csak kisebb vezeték-sérülés volt. A jelentős vezeték-sérüléssel járó esetekben azonban belső drenázs vagy reszekció lehet szükséges.

Hasnyálmirigy-sérüléssel összefüggő szövődmények: hasúri tályog; sebfertőzés; hasnyálmirigysipoly; hasnyálmirigy-pseudocysta; pancreastályog; pancreatogen ascites; akut vagy krónikus pancreatitis.

[*Ref.: A cikk szerzői ismételten utalnak a sérülés okaként a fegyveres (lövés, szúrás) traumatizációra. Hazai gyakorlatunkban szerencsére az eddigi statisztikák szerint – bár növekvő – de nem jelentős a számáránya ezeknek a sérülési mechanizmusoknak.]*

Magyar Ambrus dr.

Pancreastumorok. Bornman, P. C., Beckingham, I. J. (Kniv. of Cape Town, Dél-Afrika): *BMJ*, 2001, 322, 721-723.

A hasnyálmirigy neoplasmái mind az exokrin, mind az endokrin mirigysejtekből kiindulhatnak. 90%-uk ductalis eredetű malignus adenocarcinoma.

Ductalis adenocarcinoma. Az utóbbi 30 évben főként a nyugati országokban egyre nagyobb számban fordul elő. Az Egyesült Királyságban a 6. leggyakoribb tumor okozta halálok. A betegek 80%-a 60 év feletti, kísérőbetegségekkel terhelt, a „median survival rate” a diagnosztizálástól számítva kevesebb, mint hat hónap. Kétharmada a pancreasfejből fejlődik ki, obstruktív icterus okoz.

A szerény prognózis miatt rendkívül jelentős a beteg és környezetének reális tájékoztatása. A kivizsgálás célja csak az lehet, hogy mit kell és mit lehet tenni. A laparoscopos exploratio és az endoscopos sonographia általában több információt ad, mint a CT és az MR. Icterusban értékes az ERCP és a ductalis biopszia, kefecitológia. Az UH vagy CT által vezérelt vékonytű-biopszia sokszor ad fals negatív eredményt.

A pancreatoduodenectomia az egyetlen remény a gyógyulásra, de csak a tumorok 15%-a alkalmas a reszekcióra. Ezeknek a műtéteknek az átlagos 5 éves túlélése 10–30%, függ a tumor méretétől és az operátor gyakorlatától. A „median survival rate” 18 hónap.

A praeeoperatív biliaris drenázs értéke icterusban kérdéses. Kétségtelen, hogy az icterus csökkentése mérsékli a műtét kockázatát, de a stent okozta gyulladáshoz szövődmény növelheti azt. Stentbeültetés csak 100 mmol/l szérumbilirubin felett jön szóba.

Az előrehaladott, irresecabilis tumorok műtéti indikációja vitatott. Műanyag, vagy a drágább fémstentet 3–6 hónap után cserélni vagy revidálni kell. Sebészi exploratio és bypass csak akkor indokolt, ha a beteg túlélése 6 hónapon túl várható, nem bizonyítható az inoperabilitás, illetve a gyomor ürülése is zavart.

Bizonyított távoli metastasis esetében kizárólag a hátralévő hetek emberhez méltó eltöltéséhez nyújtott segítség a meghatározó. A sok kísérlet ellenére a radio- és kemoterápia nincs hatással a túlélésre. A tüneti kezelés: paracetamol, NSAID, opiátok, plexus coeliacus blokádnak, thoracoscopos splanchnicectomia. Cachexia kialakulása ellen javasolt különböző telítetlen zsírsavak (halolaj) ritkán eredményesek.

Cysticus tumorok. Az összes pancreastumor 1%-a, leginkább benignus, de a mucinosus típusúak 50%-át praecancerosusnak tartják. Főleg fiatal nőknél található, resectio esetén a prognózis jó. A benignus pseudocystával sokszor összekeverik, bár a CT-n a tumor kalcifikáló gyűrűje jól látszik. Ha a diagnózis kétséges, a sebészi reszekció során fagyasztott hisztológiai vizsgálat javasolt.

Endokrin tumorkok. A Langerhans-szigetektől indulnak ki, a termelt hormonok nagy koncentrációban jelennek meg a vérben (inzulin, glükagon, szomatosztatin, gasztrin, vasoactív peptidek stb.). Nagyon ritkák, incidenciájuk 1–2 eset 1 millió főre vonatkoztatva. Sokszor endokrin neoplasiás-szindróma részként jelennek meg, csatlakozva az agyalapi mirigy, pajzsmirigy, mellékpajzsmirigy vagy mellékvese tumoraihoz. A klinikai tüneteket a hormontúlprodukción határozza meg. Az insulinomát kivéve malignusak. A kezelés sebészi, a 10 éves túlélés a malignus esetekben is 50% körül van.

Sugár István dr.

Stroke

Alacsony szérumszintű koleszterin és vérzéses agyi érkatasztrófák kapcsolata férfiakban: a Koreai Egészségbiztosítási Társaság tanulmánya. Suh. I. I. és mtsai (Department of Preventive Medicine and Public Health, Yonsei University College of Medicine, Seoul 120–752, Korea): Lancet, 2001, 375, 922–925.

Korábbi, prospektív vizsgálatok tanúsága szerint a vérzéses agyi érkatasztrófák alacsony szérumszintű koleszterin mellett gyakrabban fordulnak elő, mint hypercholesterinaemia esetén. Alacsony koleszterinszint esetén a vérzéses stroke-ok gyakoriságának 2,5–3-szoros emelkedéséről is beszámoltak egyes vizsgálatok. A megfigyelések patofiziológiai háttereként az alacsony koleszterinszint esetén az agyi artériák falának meggyengülését és következményes intrakraniális érfalrupturát tételeznek fel. A korábbi vizsgálatok során az is felmerült, hogy a klinikai gyakorlatban alkalmazott koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek szintén fokozhatják a vérzéses agyi érkatasztrófák rizikóját.

A szerzők célja az volt, hogy koreai populáción megvizsgálják a szérumszintű koleszterin és a vérzéses stroke-ok incidenciájának kapcsolatát.

A szerzők csak férfiak adatait vették figyelembe, mert nőknél az agyi érkatasztrófák előfordulási gyakorisága az adott populációban alacsony. Összesen 114 793 férfinnél 2 alkalommal (1990 és 1992) történt szérumszintű koleszterin-meghatározás. A vizsgált személyeket 1992 és 1998 között követték aszerint, hogy hány alkalommal fordult elő intézeti beutalás és halálos intracerebrális vagy subarachnoideális

vérzés miatt. A koleszterinszint alapján a beteget csoportokba sorolták (4,31 mmol/l alatti, 4,31–4,74 közötti, 4,74–5,15 közötti, 5,16 és 5,69 közötti és 5,69 mmol/l fölötti koleszterinszint). A teljes vizsgált populációban a követés 6 esztendeje alatt 528 vérzéses stroke (372 intracerebrális és 98 subarachnoideális) fordult elő. Sem a vérzéses stroke-ok előfordulási gyakorisága, sem pedig azok mortalitása nem különbözött az egyes csoportok között. Ez azt jelenti, hogy a vizsgált populációban a szérumszintű koleszterinszint nem befolyásolta a vérzéses stroke-ok incidenciáját és az ezek miatti halálozást. Az adatok értékelésekor a szerzők (a korábbi vizsgálat adataival összhangban) megállapították azt is, hogy a magasvérnyomás-betegség az intracerebrális és a subarachnoideális vérzések vonatkozásában is független rizikófaktor.

A szerzők megállapítják, hogy vizsgálatuk eredményei szerint a koleszterinszintet csökkentő szerek alkalmazása nem fokozza a vérzéses stroke-ok rizikóját, ugyanakkor hangsúlyozzák a megfelelő antihypertenzív kezelés jelentőségét e körképekben.

Fülesdi Béla dr.

Szemészet

Lézerek a szemészetben. Seitz, B., Langenbucher, A. (Augenkl. mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, Németország): Lancet Perspectives, 2000, 356, 26.

A szerzők olvasmányos áttekintést adnak a szemészetben használatos lézerek típusairól, alkalmazási területeiről.

A nem mechanikus szemészet úttörője Gerd Mayer-Schwickerath volt az 1940-es években.

Az általa megalkotott fotokoagulátor vagy „heliostat” ötletét az adta, hogy számos olyan beteg volt alkalma vizsgálni akik 1945. július 10-én védelem nélkül figyelték a napfogyatkozást.

Az ő munkásságának folytatása, továbbfejlesztése a lézerek alkalmazása. Nélkülözhetetlenek a szemészetben minimális invazivitásuk, jó effektusuk és biztonságos alkalmazhatóságuk miatt. Előny a fotokoagulátorral szemben, hogy több funkcióra alkalmasak és bármikor, külső körülményektől függetlenül használhatóak.

1960-ban fejlesztették ki az első rubinlézert, a szemészet volt az első szubsztantívum, ahol alkalmazták. 1971 óta van kereskedelmi forgalom-

ban az argonlézer, ami ma is széles körben elfogadott. 1965–1967 között végezték az első kísérleteket a bőrgyógyászatban a CO₂-lézerekkel, és 1969 óta alkalmazzák a szemhéjszűrésben. 1977-ben vezették be a szemészetben az Nd-YAG-lézert, ma is széles körben elterjedt és használatos világszerte. A holmium-YAG-lézer kevésbé ismert, termokeratoplasztikára használható.

Az 1980-as évek elején az excimer lézerek forradalmasították a cornea-sebészetet. Különböző refrakciós hibák korrigálására adtak lehetőséget. Az indikációs területek ma is bővítés alatt állnak. A közlemény csak ebben a bekezdésben említi, hogy súlyos komplikációk is lehetségesek, amelyek megoldása később invazív beavatkozást igényel.

Érdekesként említhető, hogy 193 nm hullámhosszú excimer lézerrel egy fém maszk mentén perforáló keratoplasztika is végezhető. Nem terjedt el. 15 év alatt 800 sikeres műtétet végeztek.

[Ref.: A lézerek szerepéről a mai napig vitatkoznak szemorvosok, jöhetnek a szakma többnyire elsőként alkalmazta az új lehetőségeket, sőt egyes típusok kifejlesztése egyenesen szemészeti célokra történt. Úgy vélem, a lézersebészetnek fontos helye van a szemészetben, de a megfelelő orvosi indikáció alapvető feltétel. A manapság annyira divatos, az OEP által nem finanszírozott refraktív lézersebészet különösen megfontolandó beavatkozás.]

Előtte feltétlenül indokoltnak tartom az előzetes objektív szemészeti szakvélemény kikérését!]

Rigó Gyula dr.

A vakság előfordulási gyakoriságának mederben tartása Indiában: túl az anakronizmuson. Dandona, L. (International Centre for Advancement of Rural Eye Care, LV Prasad Eye Institute, India): Lancet Perspectives, 2000, 356, 25.

A cikk érdekes, európai szemmel nézve elképesztő tájékoztatás az indiai viszonyok egy szeletéről. Anakronizmusok, megdöbbentő tények és számok.

A gyarmati szokásoknak megfelelően a bennszülött többséget csak kizsákmányolták. A viszonyok szerencsétlen módon még fél évszázaddal a gyarmatosítók eltávoztása után sem változtak, túlméretezett adminisztrációt, törvényhozók és hivatalnokok tömegét hagyták maguk után. Ez a lakosság kb. 1/4-e, a többséget jelentő 3/4 az ún. szegény India. A hivatalnok garnitúra korrupció és

ugyanúgy kizsákmányolja a szegény Indiát, mint a gyarmati urak, gátolja az ország fejlődését.

A vakság felügyeletének nemzeti programját 1976-ban indították el. A cél az volt, hogy 2000-re a vaksági rátát 1,3%-ról 0,3%-ra szorítsák vissza. A cél jó volt, de logisztikailag megalapozatlan, így aztán 1990-ben 1,5% volt a vakok aránya. A '90-es évek elején a Világbank 135 millió USD-t adott az indiai kormánynak, hogy 1994–2001 között visszaszorítsák a szürkehályog okozta vakságot. 2000-re a vakok aránya 1,8%-ra nőtt! Ez még a rossz adatszolgáltatást figyelembe véve is azt jelenti, hogy 25 év alatt közel megduplázódott. Ez mintegy 18 millió embert jelent!

A cataractaműtétek száma ennek megfelelően 2000-ben hirtelen megugrott, 3,5 millió szürkehályogműtét végeztek. A statisztika romlása mellett.

A rossz eredményeket számos okra lehet visszavezetni: alacsony az egészségügyi kultúra, a szegény Indiában rossz az infrastruktúra, hiányoznak az anyagi és az emberi források, rossz minőségű a sebész ellátás, a cataractaműtétek legalább felében nem ültetnek be műlencsét, az optometristák szakmailag nem képesek megbirkózni az aphakiás korrekcióval, erre igény nem mindig van.

A szerző szerint a vakság kontrollálása jelenleg Indiában legalább annyira anakronisztikus, amennyire teoretikus. A kihívás azonban itt van és az esélyt a tehetséges, okos fiatalok jelentik.

A legfontosabb teendőket a következőkben lehet megfogalmazni:

1. Megfelelő adatelemezésekkel fel kell deríteni a valódi adatokat, a szürkehályog szövödményeit vagy a társtult szembetegségeket; ezekre fel kell hívni a figyelmet.

2. Standardizálni kell a szemorvosok, optometristák, a szemésztechnikusok és nővérek felkészítési programját nyomatékosan hangsúlyozni a minőséget és az akkreditációt.

3. Motiválni kell a tehetséges fiatalokat a szegény India ellátására.

4. Meg kellene változtatni a kormány jelenleg használhatatlan és bászakodó beavatkozását a szemészeti gondozás tervezésében és az eszközellátásban.

Eddig a megoldásra kevés kísérlet történt Indiában. A szerző szerint legfőbb ideje lenne, hogy az ifjú tehetségek együtt lépjenek fel az anakronizmusok feloldására az oktatásban és az egészségügyben, mert csak az adhat alternatívát hosszú távon a nemzet felemelkedésére.

Rigó Gyula dr.

Szervátültetés

HLA-identikus rokonokból származó csontvelő- és perifériás őssejt-transzplantáció összehasonlítása rosszindulatú hematólogiai betegekben. Bensinger, W. I. és mtsai (Division of Quology, Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1100 Fairview Ave. N., Seattle, WA 98109, USA): *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 175-181.

Retrospektív vizsgálatok szerint az allogén haemopoieticus őssejt-transzplantáción átesett recipiensokban a filgastrimmal (rekombináns granulocita koloniasztimuláló faktor) mobilizált perifériás őssejt megapadása sokkal gyorsabb, mint a csontvelőből származó őssejteké.

A szerzők 1996 márciusa és 1999 júliusa közt 172 beteget (12–55 év közötti életkorú) választottak ki random módon, hogy malignus hematólogiai betegségük miatt csontvelőt vagy perifériás őssejtet kapjanak, sugárkezeléssel vagy anélkül alkalmazott nagy dózisú kemoterápiát követően.

A vizsgálat célja az volt, hogy összehasonlítsák az allogén HLA-azonos rokon donorokból származó csontvelő-transzplantációt a perifériás őssejt-transzplantációval, tekintettel az akut és krónikus graft versus host betegség (GVHD) előfordulására, valamint megerősítsék azt a tapasztalatot, hogy a megapadás a perifériás őssejt-transzplantáció (PBC) során gyorsabb, mint csontvelő-átültetés esetén. Betegség-specifikus kondicionáló kezelést alkalmaztak a transzplantációs kezelés előtt a részt vevő intézetekben a szokásos protokollok szerint, beleértve a nagy dózisú kemoterápiát teljes test-besugárzással vagy anélkül (teljes test dózis 12–13,5 Gy). A velőt a szokásos technikával gyűjtötték a donoroktól a beadás napján. A perifériás őssejt-átültetéshez a sejteket – subcutan 16 mg/kg G-CSF öt napon át történő adását követően egy nappal – aferézissel gyűjtötték (legalább $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ sejtet kilogrammonként a recipiens testsúlyának megfelelően). A GVHD megelőzésére methotrexatot és cyclosporint adtak.

A vizsgálat elsődleges végpontja a transzplantáció után a II-III. vagy IV. fokozatú akut GVHD 100 napon belüli kialakulása volt. Nullhipotézisként feltételezték, hogy az akut GVHD előfordulása perifériás őssejt-transzplantáción átesett betegeknek legkevesebb 10%-kal nagyobb lesz,

mint a csontvelő-átültetésben részesülteké, és megpróbálták megdönteni ezt a hipotézist.

Kilencven donortól vettek csontvelőt, míg perifériás őssejtet 82 donortól gyűjtötték aferézis segítségével és ugyanennyi recipiensnek adták be. A perifériás őssejt-graftok megközelítően 5-ször több CD34⁺ és 12-szer több CD3⁺ T-sejtet tartalmaztak, mint a csontvelő-graftok.

A perifériás őssejt-transzplantáción átesettekben az abszolút neutrofilszám öt nappal korábban érte el az $500/\text{mm}^3$ értéket, mint a csontvelő-transzplantációban részesültekben ($p < 0,001$). Hasonlóan a vérlemezkeszám is hat nappal korábban haladta meg transzfúzió adása nélkül a $20\,000/\text{mm}^3$ -t ebben a csoportban, mint a csontvelő-átültetések esetén ($p < 0,001$). Kevesebb thrombocytaszuspenzióra volt szükség a perifériás őssejt-átültetések során, mint a csontvelő-átültetés esetén ($p = 0,003$).

A II., III. vagy IV. fokozatú akut GVHD összesített előfordulási aránya 100 nap alatt 64% volt a perifériás őssejt-átültetések, míg 57% a csontvelő-átültetések csoportjában. A III. és IV. fokozatú akut GVHD aránya szintén hasonló volt a két csoportban. Kiterjedt krónikus GVHD a perifériás őssejt-átültetésben részesültek 37%-ánál, míg a csontvelő-átültetésben részesültek 32%-ánál fordult elő.

A 82 perifériás őssejt-transzplantáción átesett betegből 29 halt meg a követési periódus során, míg abból a 90 fős csoportból, akiken csontvelő-átültetést hajtottak végre, 42.

A transzplantációval összefüggő kumulatív halálozás két év alatt 21% volt a perifériás őssejt-átültetés, míg 30% a csontvelői őssejt-átültetés esetén ($p = 0,24$). A relapszusok összesített előfordulása két év alatt a csoportok előbb említett sorrendjében 14% és 25% ($p = 0,04$), a betegségmentes túlélés pedig 65% és 45% ($p = 0,03$) volt.

Bár a CD3⁺ sejtek (azaz T-sejtek) száma a perifériás őssejt-átültetésekénél 12-szeres volt a csontvelő-átültetésekhez képest, az akut és krónikus GVHD aránya nem volt szignifikánsan nagyobb az I. csoportban. Eredményeik azt igazolják, hogy a perifériás őssejt-transzplantáció előnyösebb a csontvelő-átültetésnél a teljes és a betegségmentes túlélés tekintetében. Az allogén T-sejtek graft versus leukémiás hatása különösen erősnek bizonyult a krónikus myeloid leukémiás betegeknek, míg ez a más típusú leukémiák esetén nem volt ilyen nyilvánvaló. További vizsgálatokra van szükség annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy milyen a perifériás

őssejt-transzplantáció antileukaemiás potenciálja a csontvelő-átültetéshez képest. Azoknál a betegeknel, akiknél besugárzással vagy anélkül nagy dózisu kemoterápiát alkalmaztak a vérképzőszervi malignus betegség kezelésére, és a csontvelőfunkció visszaállítására allogén perifériás őssejt-transzplantációt használtak, a perifériás véresejtszám hamarabb állt helyre, mint az allogén csontvelő-átültetés esetén anélkül, hogy jelentősen emelkedett volna a GVHD kockázata. A perifériás őssejt transzplantáció használatához kevesebb kórházi ápolási nap és alacsonyabb összköltség kapcsolódott.

Olexik László dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

A CCR5 koreceptor regulátor régiójának genetikai polimorfizmusa befolyásolja a megbetegedés progresszióját perinatalisan HIV-1-gyel fertőzött gyermekekben. De Rossi, A. és mtsai (Dept. Oncology, Univ. Padova, AIDS Ref. Center, Padova, Olaszország): J. Infect. Dis., 2001, 183, 814-818.

HIV-1-gyel fertőzött gyermekekben a felnőttekhez hasonlító gyorsabb az AIDS progressziója és magas aktivitású antiretrovirális kezelés (HAART) hiányában mintegy 1/3-uknál az AIDS súlyos tünetei 2 éven belül kialakulnak.

A CCR5 HIV koreceptor genetikai polimorfizmusa fontos faktora a gazdaszervezet fogékonyságának, vagy a kórkép progressziójának. A CCR5 kódoló génjében az ismert 32 nukleotidos törlés ($\Delta 32$) homozigotákban a HIV-fogékonyság hiányát okozza, heterozigosis esetében jelentősen gátolja a progressziót. Ismert még egy, azonban ritka mutáció, ugyancsak a CCR5 kódoló régiójában a 303-as pozícióban (m303), mely a CCR5 funkcionális inaktiválásához vezet.

Az a megfigyelés, hogy a CCR5 expressziós szintje jelentős egyéni különbségeket mutat vad típusú CCR5 allélek mellett, arra utal, hogy a nem kódoló regulátor régió polimorfizmusa is befolyásolja a CCR5 expresszióját, s így a progressziót. E regulátor régióban számos variációt identifikáltak, némelyek felnőttekben befolyásolják a progressziót, így az 59029A/G: ezért a $\Delta 32$ törléssel nem rendelkező 59029G homozigotákban lassabb az AIDS-progresszió,

mint az 59029A homozigoták között. Jelenleg a CCR5 promotor régióban – 58934 – 59537 – 10 polimorf nukleotid pozíciókat határoztak meg, és ezek kombinációi 10 CCR5 haplotípust adnak. Ezek közül 4 gyakori (CCR5P1 – CCR5P4), míg 6 ritka progresszióval kapcsolódik. Egy másik polimorfizmus a CCR5 regulátor régióban a CCR5-59653T genetikailag asszociált egy mutációval a CCR2 kódoló génben (CCR2-641), és bár nem befolyásolja a CCR2 funkciót vagy a CCR5 expressziót és funkciót, lassítja a progressziót. Egyes tanulmányokban ezt a protektív hatást csak feketékben észlelték, fehérekben nem. Más tanulmányok kimutatták spanyol és olasz gyermekekben is.

A szerzők is azt tapasztalták, hogy amennyiben gyermekekben nem volt jelen a CCR5 $\Delta 32$ törlés és a CCR2-641 mutáció, akkor P1/P1 homozigosis esetén felgyorsult az AIDS-progresszió. A felgyorsulás elsődlegesen közvetlenül a fertőzést követően észlelhető, ekkor ugyanis a CCR5 koreceptor a fontos a HIV macrophag-trop variánsával szemben.

[Ref.: A hajlambeli különbségeket valamennyien, akár családon belül is észleljük, de objektív háttéréről még csak nagyon kevés adattal rendelkezünk. A hajlam egyik oldalát az immunrendszer adja, elsősorban az MHC-hez kötött T-sejtes felismerés tekintetében. Egy másik oldalt a receptorok léte, denzitása, funkcionális aktivitása képviseli. A közlemény remek példája az ilyen irányú kutatásoknak.]

Kétyi Iván dr.

Szív- és érsebészet

Nitrogén-oxid-inhaláció és a pulmonalis hipertonia megelőzése veleszületett szívhibák korrekciója után – randomizált kettős vak tanulmány. Miller, O. I. és mtsai (Prince of Wales Hospital, Randwick, 2031, Ausztrália): Lancet, 2000, 356, 1464-1469.

A pulmonalis hipertonia (PH) súlyos szövődmény a veleszületett szívbetegségek (VSZB) korrekciós műtétjeit követően. A korai postoperatív szakban pulmonalis hipertóniás krízis (PHK) támad: a pulmonalis vascularis rezisztencia (PVR) hirtelen megemelkedik, jobbkamra (JK)-elégelenség és alacsony perctérfogat alakul ki. Kezeletlenül, vagy hagyományos kezeléssel a PH-hoz társult PHK mortalitása nagyon magas.

A vasomotoros szabályozásban az endothelium által termelt nitrogén-oxid (NO) játssza a legfontosabb szerepet; különösen vonatkozik ez a pulmonalis keringésre. Az NO biológiai hatásának érvényre jutását a baljobb sönt kiváltotta endotheldyszfunkció akadályozza, aminek patológiai következménye a PHK.

Az inhalált NO vasodilatator, a pulmonalis erek simaizomzatára szelektív hatású; a szisztémás keringést nem befolyásolja, miután a hemoglobin gyorsan inaktíválja. A szerzők olyan prospektív, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatokról számolnak be, amelynek célja az inhalált NO rutin használatának tanulmányozása volt a magas kockázatú VSZB korrekciója után fellépő PH megelőzésében.

A közleménybe 124, átlagosan 3 hónapos (1–5) csecsemő (64 fiú, 60 leány) került, akik nagy baljobb sönttel járó VSZB-ben (kamrai AV-sövényhiány, teljes tüdővéna-beömlési rendellenesség) szenvedtek, és akikben a műtét előtt PH-t (pulm. artériás közepnyomás 25 Hgmm felett) diagnosztizáltak. 61 csecsemővel placebo gázt, 63-mal NO-t inhaláltak. Az altatási, a szívsebészeti, valamint a postoperatív intenzív ellátás protokollja (szedálás, lélegeztetés, inotrop szerek alkalmazása, mellkas-röntgenfelvétel, vérgáz- és perctérfogat-meghatározás) a két csoportban azonos volt. Az inhalációs kezelés minden esetben rutinszerűen NO-gáz 10 ppm (rész/millió) vagy placebo gázkeveréssel, speciális cső- és reductor közbeiktatásával történt. A gázok adagolása max. 7 napig tartott, mialatt a betegek intubálva és lélegeztetve voltak.

A PHK kritériuma volt: a pulmonalis/szisztémás artériás nyomás aránya nagyobb, mint 0,75, a szisztémás tenzió legalább 20%-kal csökkent, a transcutan O_2 -szaturáció 90% alatti (az utóbbi mindkettő vagy csak valamelyikük). A pulmonalis és a szisztémás, valamint a jobb és bal pitvari nyomást és a transcutan O_2 -oximetriát monitorozták és regisztrálták, a perctérfogatot, valamint a pulmonalis és szisztémás rezisztenciát, illetve a methemoglobinkoncentrációt 12 óránként határozták meg (utóbbi 5% alatt tartották elfogadhatónak).

Mellkas-röntgenfelvétel a 0., a 3. és a 7. napon készült, amelyeket a radiológus a tüdőképekben történt elváltozások progressziója szerint 0-4 pont között értékelt.

PH-ban stabil keringési paraméterek mellett nem adtak NO-t; ebben az esetben csak a rutinprotokollt alkalmazták. Az NO-csapot csak per-

zisztáló vagy gyakran támadó PHK esetén nyitották mg (10 ppm). Az NO-kezelést akkor függesztették fel, amikor mély szédülés, izomrelaxatio és inotróp szerek adása mellett az artériás O₂- és CO₂-tenzió normalizálódott. Ha a PHK nem ismétlődött, az izomrelaxatiót felfüggesztették, a szédülést enyhítették és a lélegeztést megszüntetve a rutin intenzív ellátásra tértek. Az extubációra a keringés stabilitását követő 6 óra után került sor.

A szerzők törekvése az volt, hogy a saját és a szórványos irodalmi tapasztalatok alapján az érintett betegcsoportban átlag 2,8-szer fellépő PHK gyakorisága 50%-kal, a postoperatív intubáció időtartama pedig 30%-kal (a 6 napi átlagról 4 napra) csökkenjen. Az NO-inhalálásban részesített betegcsoportban a PHK előfordulása szignifikánsan (mintegy 35%-kal) ritkább volt ($p < 0,001$) a placebo gázzal lélegeztetett betegcsoporttal szemben; a 12 óránként mért PVR-index az előző csoportban ugyancsak szignifikánsan ($p < 0,001$) alacsonyabb volt, hasonlóan az intubációs időt illetően is. A kezelt 124 beteg közül 8 exitált, de a halál egyik esetben sem a PHK-sel volt kapcsolatos. Sem a methemoglobinérték (max. 3–4%), sem a röntgennel ellenőrzött tüdőkép nem mutatott kóros eredményeket.

A magas pulmonális áramlással és endotheliumdependens vasodilatatio mértéke csökken, amely mechanizmust a korrekció során alkalmazott extracorporalis keringtetés még tovább károsít. Az így létrejött NO-deficit a postoperatív szakban pulmonalis vasoconstrictióra és PH-ra hajlamosít. A szerzők vizsgálataik alapján megállapítják, hogy az ilyen betegek NO-inhalációja csökkenti a PVR-t és így a PVK előfordulását, valamint az intubációs időtartamot a következményes szövődésményekkel együtt. Mindezek alapján a szerzők javasolják az NO rutinszerű alkalmazását az intenzív osztályokon, mely egyszerű, eredményes és biztonságos.

[Ref.: *Osztályunkon, a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermekszív Centrumában a Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti AITO-n (Budapest) 1999. június óta alkalmazzuk az NO-terápiát. Az összes esetszámunk 31, az indikáció 20 esetben volt pulmonalis hypertonia, 11 esetben pedig súlyos jobbkamra-elégtelenség extracorporalis keringésben végzett korrekciós műtétek után a korai postoperatív időszakban. Az alkalmazott NO adagja 5-20 ppm volt, NO által okozott mellékhatást nem észleltünk. Saját tapasztalatunk alapján is megerősíthetjük, hogy az NO eredményesen alkalmaz-*

ható szív műtéten átesett csecsemők és gyermekek súlyos pulmonalis hypertóniájának, ill. jobbkamra-elégtelenségének kezelésében a postoperatív időszakban.]

Sápi Erzsébet dr.

Szív- és keringési betegségek

Céltott tumornecrosis faktor-antagonista (etanercept/Enbrel) kezelés eredményei súlyos pangásos szívelégtelenségben. Bozkurt, B., Torre-Amione, G., Smith Waren, M. és msai (Winters Center For Heart Failure Research, Dept. of Medicine, Houston, Tex, Cardiovasc. Institute of the University of Pittsburg Medical Center Health System, Pittsburg, Pa, Immunex Corporation, Seattle, Wash, USA): *Circulation*, 2001, 103, 1044-1047.

A szerzők előzetes közleményükben kimutatták, hogy a tumornecrosis faktor (TNF) antagonizálása etanercepttel (oldható P75 TNF receptor) jól tolerálható, és legalább 14 napig csökkenti a keringő, biológiailag aktív TNF szérumszintjét közepesen súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek körében. A folyamatos TNF-antagonizmus hatása szívelégtelenségben eddig még nem volt ismert.

A szerzők egy véletlenszerűen kiválasztott, kettős vak, placebo-kontrollt vizsgálat során változó dóziszú etanercept hatását vizsgálták 47 NYHA III-IV. stádiumú betegnek. A betegek átlagos életkora $54,0 \pm 2,7$ év volt, zömükben férfiak (80%), és fehérbőrűek (75%) voltak. Kéthetente subcutan 5 mg/m^2 ($n = 16$) vagy 12 mg/m^2 ($n = 15$) adagban etanerceptet vagy placebót kaptak ($n = 16$) három hónapig. Az 5 és 12 mg/m^2 dóziszú etanercept biztonságos és jó tolerálható volt három hónapon keresztül a kéthetente adott fenti dózisokban. A kezelés eredménye dóziszfüggő volt, és a szer alkalmazása során a bal kamrai ejekciós frakció javulását észlelték. A betegek funkcionális stádiuma (klinikai score segítségével mérték: a beteg megítélése alapján jobb, rosszabb vagy változatlan állapot) és a hatperces járástávolság is javulást mutatott.

[Ref.: *Ismert, hogy a citokinek csoportjába tartozó proinflammatoricus tulajdonságú TNF- α , IL-1 és IL-6 plazmaszintje szívelégtelenségben emelkedett. Az apoptózis révén a TNF- α az alapteregség progressziójában és a kardialis cachexia kialakulásában is szerepet játszik. Kecsegtetőnek tűnnek a TNF- α -antagonista ke-*

*zelés kezdeti eredményei, igaz, ezek nem nagyszámú betegben történtek. A hagyományos kezelésekk mellett a biológiai választ módosító szerek alkalmazásának hosszú távú eredményeit még igazolni kell, de ilyen vizsgálatok már folyamatban vannak. Ezek: Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines (RENAISSANCE), a Research into Etanercept Cytokine antagonism in Ventricular dysfunction (RECOVER) és a Randomized Etanercept Worldwide evaluation (RENEWAL) vizsgálatok. Meg kell jegyezni, hogy igazolt TNF- α gátló tulajdonsága egyéb vegyületeknek is van, így többek között az adenosinnak, dobutaminnak, a pentoxifyllinnak (*Circulation*, 2001, 103, 1083-1088), a foszfodiészteráz-gátlóknak, az amlodipinnak, de az amiodaronnak és a thalidomidnak is.]*

Orosz István dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A terhességgel összefüggő anyai mortalitás kiterjesztett vizsgálata – Maryland állam, 1993–1998. Horon, I. L. Cheng, D. (Vital Statistics Administration és Center for Maternal and Child Health, Maryland Department of Health and Mental Hygiene, Baltimore, USA): *JAMA*, 2001, 285, 1455-1459.

A terhességgel összefüggő halálesetek komplett és megbízható összegezése alapfeltétele az ilyen esetek megelőzésének. A WHO definíciója szerint az anyai halál fogalmába a terhesség alatti anyai halálozás és a terhességet követő 42 napon belüli halálesetek tartoznak, kivéve a baleset következtében bekövetkezett halálozást.

A szerzők, többek között az Amerikai Szülész-Nőgyógyász Kollégium javaslata alapján, a terhességgel összefüggő halálesetek kiterjesztett definícióját használták, melybe beletartozott bármilyen tartalmú és anatómiai elhelyezkedésű terhesség alatti, illetve azt követő egy éven belüli anyai halálozás. A kiterjesztett definíció magában foglalta a WHO szerint nem ide tartozó eseteket is, mint baleset, öngyilkosság, emberölés áldozataként bekövetkezett elhalálozást.

A szerzők a kiterjesztett definíció szerinti anyai haláleseteket elemezték Maryland államban az 1993–1998 közötti időszakban. Az adatgyűjtés három forrásból történt: a halottvizsgálati bizonyítványok elemzése, a halottvizsgálati bizonyítványokból szár-

mazó adatok összekapcsolása a halál előtti egy éven belüli szülési adatokkal (társadalombiztosítási szám és név alapján), illetve a terhességeket kimutató orvosi vizsgálatok adatainak elemzése.

Az összetett adatgyűjtésre azért volt szükség, mert például a halottvizsgálati bizonyítványok nagy részében nem került feltüntetésre, vagy nem is volt külön rovat arra vonatkozóan, hogy az elhalálozott nő terhes volt-e. A három forrás felhasználásával a vizsgált időszakban 247 terhességgel összefüggő halálesetet regisztráltak. Ebből mindössze 53 halálozás fordult elő a terhesség alatt (ebből 7 rupturált méhen kívüli terhesség, egy molaterhesség). A terhességet követő 42 napon belül 84 haláleset következett be, 103 pedig a terhességet követő 43 és 365 nap között. Az esetek túlnyomó többsége (182) elveszülést követően fordult elő.

A halálesetek döntő okaként (50 eset) emberölés áldozatává válás szerepelt. Cardiovascularis megbetegedés 48 haláleset oka volt, melyek közül 26 esetben a halál a terhesség alatt, vagy azt követően 42 napon belül fordult elő. A csak terhesség alatti halálesetek döntő többségében is az emberölés volt a fő ok (23 eset; 43,4%). Az egyéb okok között embolia, vérzés, terhességi hypertonia, cardiovascularis megbetegedés és infectio szerepelt. A terhességet követő 42 napon belül a cardiovascularis megbetegedések szerepeltek elsődleges okként.

Összességében, az emberölésből származó halálok első helyen való szereplése nem magyarázható a nem terhes 14–44 éves női populáció emberölés miatti halálozási gyakoriságával, mivel a nem terhesek között az emberölés csak a halálozási okok negyedik helyén található. Mindenesre a terhesség, illetve az azt követő egy év gyakori emberölésből származó halálesetei részben a fiatalabb életkorú populációval és az afro-amerikaiak magasabb arányával magyarázhatóak.

Az eredmények alapján a terhességgel összefüggő halálokok kiterjesztett értelmezésével és vizsgálatával a praenatalis és a postpartum ellátás során eddig nem kellően fontosnak tartott tényezőkre is felhívják a szerzők a figyelmet. A több forrásból származó adatgyűjtés és az egy évre kiterjesztett terhesség utáni időszak bevonása a vizsgálatokba azt eredményezi, hogy a terhességgel összefüggő halálestek száma nagyobb és az okok szerteágazóbbak, mint azt korábban gondolták.

Szilágyi András dr.

Terápiás kérdések

A cystás echinococcosis terápiája.

Kern, P. és mtsai (Sektion Infektologie und klinische Immunologie, Abt. Innere Med. III, Med. Universitätsklinik und Poliklinik, Ulm, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, 126, 51-54.

Az *Echinococcus granulosus* (kutyagalandféreg lárvá alakja) lárvájának élősködése okozza emberben a cystás echinococcosist, ami 60%-ban a májban, 20–20%-ban pedig a tüdőben és egyéb szervekben fordul elő. A közlemény a sebészeti és belgyógyászati terápia WHO szerinti irányelveit ismerteti.

A kórkép felismerésében képzőítő vizsgálatok – sonographia és CT – nélkülözhetetlenek, immunológiai módszerekkel 60–80%-ban mutathatók ki *Echinococcus*-ellenes antitestek, jóllehet a negatív szerológia nem zárja ki, ha a radiológiai vizsgálat felveti a gyanúját. Kizárólag diagnosztikus célzatú vékonytű-biopszia kontraindikált. A sonographiás lelet szerint 6 stádium különböztethető meg.

Végleges megoldást a cysták műtéti kiirtása jelenti, a radikális májresekciót ma már elhagyták, de viszonylag gyakran végeznek pericholecystectomyt, melynek során a fereg az ectocystával és a környező májszövetrel együtt kerül resekcióra, elsősorban azokban az esetekben, amikor a cysták egy része a májban található. Lényegesen egyszerűbb és kíméletesebb a cysta dezinfekciója, melynek során a cysta és a költőhólyagok tartalmát leszívják, így a cysta külső rétege megmarad, amit aztán 20%-os NaCl v. 95%-os alkohol befecskendezésével dezinficiálnak.

A WHO irányelvei szerint a kezelés a műtét előtti négy napon át, majd a műtét után három hónapot meghaladóan ajánlatos. A kizárólagos sebészeti indikációk a következők: 1. nagy cysta több költőhólyaggal, 2. felszínes solitaer cysták ruptúra veszélyével, 3. fertőzött v. rupturált cysták, 4. epu-takba betört cysták, 5. tüneteket okozó cysták a szomszédos struktúrák kompressziójával, 6. perihepaticus cysták és egyéb szervek cystái.

A tüdőműtét fajtáját a cysták mérete és lokalizációja határozza meg, akár a kapszula megtartásával, pericholecystectomiával, lobectomiával v. pneumonectomiával. *Echinococcus granulosus*-infekció emellett előfordulhat a pleurán, a hasüregben, a kismedencei szervekben, továbbá a szívben, agyban, csontokban, vesékben, húgyutakban, lépben, izomzatban,

szemben, mediastinumban, thymusban, emlőben, pajzsmirigyben és mellékpajzsmirigyekben, a nyelvben és a nyálmirigyekben.

Viszonylag új módszer a *punctio-aspiratio-injekció-reaspiratio* (PAIR), aminek lényege a cysta és a költőhólyagok sonographiás kontroll melletti punctiója. A cystatartalom leszívása, a fereg azonosítása után a tokot hypertoniás konyhasóoldattal v. 95%-os alkohollal, ismételt injekciókkal és aspirációkkal fertőtlenítik, melynek során a fereg elpusztul. Ilyenkor döntő a megfelelő WHO-stádium, így csak a 2. és 4. (kevés költőhólyag esetén a 3.), elsősorban echomentes és enyhén septált cysták kezelésében javasolt. A költőhólyagokat egyesével kell kezelni; ilyenkor a PAIR nagyon hatásos, szövődmények alig fordulnak elő.

Az esetek egy részében a tömlő elhelyezkedése, kiterjedtsége v. a beteg általános állapota miatt a műtét nem javallt. Ilyenkor *albendazol* vagy *mebendazol* (Vermox) lehet hatásos. Az albendazol könnyebben szívódik fel, mint a mebendazol és kisebb adagok alkalmazását teszi lehetővé, a gyógyszer aktív metabolitja (albendazol-szulfoxid) a tömlő falában és a tömlőfolyadékban hatásos koncentrációt ér el. Napi 800 mg ajánlatos 3 hónapon keresztül. A legtöbb esetben a cysta teljesen eltűnik, v. nagysága csökken, esetleg elmeszesedik, de előfordul sikertelen terápia is. Mellékhatások: láz, a tömlő tartalmának szivárgása (ilyenkor allergiás reakció v. anaphylaxiás shock), reverzibilis leukopenia, s transzaminázaktivitás emelkedés és alopecia.

Ha a mebendazolt több hónapon át nagy adagban adják, a cysta regressziója, sőt elhalása észlelhető, de előfordul, hogy stabil marad v. növekszik. Adagja 50 mg/kg naponként három részre osztva, három hónapon keresztül. A belekből rosszul szívódik fel, különösen zsíros ételek fogyasztásakor; akár 6 g/d is adható. Elimináló felezési ideje mindkettőnek 2–6, ill. 8,5 óra. A konzervatív terápiában legalább 5-10 évenkénti kontroll ajánlatos.

Echinococcosis terhességgel együtt ritkán fordul elő, amikor műtét csak kezelhetetlen komplikációk esetében javasolt (fenegető ruptúra, infekció, cholestasis stb.). Mivel a cysták lassan növekednek, a várakozó álláspont megengedett. Foetusinfekciót eddig nem közöltek és ez nem is valószínű.

A cysta évenként átlagosan 1 cm-rel növekszik, centrális elhelyezkedésű kisebb cysták megrepedésének a veszélye minimális, ilyenkor a várákozás megengedett, hiszen el is meszesedhet.

A cystás echinococcosis prognózisa igen jó, amit lassú növekedése és a kötőszövetes tok megvastagodása és következményes hermetikus elzáródása határoz meg.

A tüdőcysták akkor sem okoznak tüneteket, ha nagyok. A tömlő tokja vékonyabb, mint a májban, ha megreped, a beteg véreset köp és a köpetben horgok v. membrándarabok láthatók. A gyógyszeres terápia eredményei jók. Agyi folyamatot a sebészeti beavatkozásig konzervatíván kell kezelni.

Bán András dr.

Tüdőtuberkulózis

Az RD1-kódolt antigénekre specifikus T-sejtek száma arra utal, hogy az egészséges városi indiaiak között a latens Mycobacterium tuberculosis-fertőzések prevalenciája magas. Lalvani, A. és mtsai (Nuffield Dept. Clin. Med., Univ. Oxford, J. Radcliffe Hosp., Oxford, Anglia): J. Infect. Dis., 2001, 183, 469-477.

Úgy vélik, hogy a világ népességének egyharmada latensen fertőzött *Mycobacterium tuberculosis*-al. A latens fertőzöttség meghatározása mindaddig a tuberculinpróbán alapult, melynek értéke erősen korlátozott. Elsősorban azért, mert az intradermalisan bevitt PPD több, mint 200 antigént tartalmaz, jelentős részében közös más mycobacteriumokkal, így elsősorban a *M. bovis* BCG törzsével és számos környezeti mycobacteriummal. A széles körben alkalmazott BCG vakcinálás önmagában is pozitív bőrpróbát eredményez, sőt az esetenként ismételt elvégzett tuberculinpróba is kiváltja a késői típusú allergiás reakciót. A tuberculinteszt érzékenységét latens fertőzések vonatkozásában nem ismerjük, mert nincs mihez hasonlítani, aktív tuberculosisban azonban 75–90%-ban pozitív, ami azonban disszeminált formák esetén 50% alá csökken.

Az *M. tuberculosis* genetikai sajátosságainak feltárása során felismertek egy RD1-gyel jelzett genomsegmentet, mely jelen van az *M. tuberculosis* komplexben, de hiányzik az *M. bovis* (BCG) és csaknem valamennyi környezeti mycobacteriumból. Így az RD1-géntermékek egy új diagnosztikus teszt kialakításához nyújtanak lehetőséget. Egy korai géntermék, az ESAT-6, állatkísérletesen és emberben is immunogén. Továbbá sikerült kidol-

gozni egy ELISPOT-nak nevezett technikát, egy olyan ELISA sandwich technikát, mely az ESAT-6-ra specifikus CD4⁺ sejtek közvetlen környezetében kimutatja a még magas koncentrációban lévő γ -interferont a perifériás vérben – így ezek a „foltok” számolhatók. Ugyanezt a tesztet elvégezték az RD1 által kódolt másik protein, a CFP10 tekintetében is. Korábbi tapasztalatok szerint a teszt bakteriológiailag igazolt aktív tuberculosisban 96%-ban pozitív, de ezen betegek erősen exponált egészséges környezetében is.

A vizsgálatokat Indiában, Bombayben végezték, mely egy túlsúlyos, 15 milliós nagyváros, gyorsan terjedő tuberculosisos és az indiai HIV-epidémia fészke. Az adatokat dél-angliai adatokkal vetették össze. A vizsgálatokat 100 egészséges felnőttön végezve megállapították, hogy Bombayben a latens *M. tuberculosis*-fertőzöttség eléri a 80%-ot. Angliában a kontrollként vizsgált 40, többnyire BCG-vel vakcinált egészséges felnőtt vizsgálata negatív eredményt szolgáltatott.

[Ref.: Kicsit merésznek tűnik 100 egyén vizsgálatából azt a következtetést levonni, hogy egy 15 milliós populáció 80%-a latensen fertőzött, de magas tuberculosus morbiditás és zsúfolt nagyvárosi körülmények között az arány nem meglepő. Lényeges azonban a vizsgálatokban az új teszt, mellyel különbség tehető a BCG-vel kiváltott és a vad típus által kiváltott késői típusú allergia között.]

Nem mellékes, hogy a szakemberek nem elégedettek a BCG hatékonyságával és az *M. tuberculosis* genetikai megismerése reményt kelt egy jobb vakcina kidolgozása tekintetében is.

Végül vitatom a „latens fertőzés” elnevezés jogosultságát. Ez annyit jelentene, hogy aki egyszer fertőződött az ágenssel, abból az immunválasz sohasem eliminálná az *M. tuberculosis*-t? Erre semminemű bizonyíték nincs, sem pro, sem kontra. Korrektnek azt a megállapítást tartanám, hogy a vad típus által kiváltott késői típusú allergiát mutatnak ki az új módszerrel.]

Kétyi Iván dr.

WHO tájékoztatás

„Életmentő” tudományos információ terjesztése az interneten keresztül afrikai, közép-ázsiai és kelet-európai egészségügyi kutatók részére. World Health Organization (1211 Genf 27, Svájc, e-mail: inf@who.int, home page: <http://www.who.int>): Sajtótájékoztató/76. 2000. december 5.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a Soros Alapítvány egy részét képező Nyitott Társadalom Intézettel (OSI), további információs szolgáltatókkal (ISI és SilverPlatter), valamint nyilvános és magánszolgáltatókkal közösen egy munkacsoportot alkotott, amely azt tekinti feladatának, hogy az interneten keresztül jó minőségű tudományos információkkal lássa el az afrikai, közép-ázsiai és kelet-európai egészségügyi kutatóközpontokat. Tárgyalások folynak arról, hogy ehhez a kezdeményezéshez az Elsevier Science tudományos kiadó is csatlakozik. Ez a tervezet része az ENSZ „Health InterNetwork” nevű programjának, amelynek az a célja, hogy az internetes technológiák segítségével világszerte serkentse az egészségügyi információk áramlását, és ezáltal szerte a világon javítsák a közegészségügy állapotát. Az első próbaév eredményei alapján megállapítható, hogy ez az alapműködés jól funkcionál, ezért további öt évre meghosszabbították. Várható, hogy a 2002. év végére 30–40 ország fog csatlakozni ehhez a programhoz. A kutatások eredményeinek nyilvánosságra hozatala alapvető a közegészségügyi helyzet javítását illetően.

A fejlődő országok számos egészségügyi problémájával kapcsolatban ma még nem léteznek tudományos és technikai megoldások. A világ egészségügyi kiadásának csupán egy kis töredékét fordítják olyan betegségek (malária, gyermekkori gyilkos betegségek, alultápláltság) kutatására, amelyek a szegény országokat érintik. Ezt a helyzetet javíthatja, ha ezekben az országokban serkentik a tudományos kutatást. A WHO általános igazgatója, Gro Harlem Brundtland szerint a fejlődő országokban is sikeres kutatások folynak, de az ottani kutatók számára nem hozzáférhető az alapvető tudományos és kommunikációs lehetőségek. Ehhez még hozzáfűzte, hogy amennyiben a kutatók és a tudósok szerte a világon ugyanazokat a folyóiratokat olvasnák, ugyanazokat az adatbázisokat használnák és ugyanazokhoz a vitacsoportokhoz csatlakoznának, akkor a fejlődő országokban folyó kutatások is eredményesebbek lennének, és ezeket az eredményeket a fejlett világban is megismernék. Soros György szerint alapítványa már eddig is sokat tett azért, hogy a világ digitális megosztottságát megszüntesse, és további lépéseket tesz a WHO-val, valamint a vezető tudományos kiadókkal közösen, hogy a fejlődő országok egészségügyi intézményeit információkkal lássa el.

Örményország, Ghána, Mozambik, Mongólia, Uganda, Tanzánia és Üzbegisztán vezető kutatóintézeteinek tudósai, oktatói és diákjai már a fenti tervezet egyéves próbaideje alatt is hozzájutottak digitális formában a naprakész nemzetközi tudományos információkhoz, és az elektronikus kommunikáció révén csatlakoztak a világ tudományos közösségéhez. A magánszervezetek és az OSI továbbképzéseket fog szervezni kutatócsoportok részére. A WHO pedig az ENSZ-szel közösen szolgáltatókkal fog kapcsolatba lépni azért, hogy a felsorolt országokban nagy sebességű internetes hozzáférést biztosítsanak.

Az ISI egyik vezetője, *Vin Caraher* szerint cége büszke arra, hogy a WHO „Health InterNetwork” nevű programjában részt vehet, mivel ennek révén javíthatja a fejlődő országok érdekeltjei számára az ISI adatbázisokhoz való hozzáférést, aminek pozitív hatása lesz ezen országok, közegészségügyi állapotára. A programban részt vevő SilverPlatter cég hasonló optimizmussal ítéli meg az együttműködést. A digitális információ megosztottsága egy új probléma, amely új megközelítéseket igényel. A leírt sok-

szintű együttműködés új alapokat teremt a tudományos publikációk területén, mivel valamennyi érintett fél – beleértve az információk felhasználóit is – olyan megoldásokra törekszik, amelyeket az egyes résztvevők önmagukban nem lennének képesek létrehozni.

Dervaderics János dr.

WHO állásfoglalás az Evans/Medeva poliovakcina visszahívásáról az Egyesült Királyságban. WHO/8 állásfoglalás 2000. október 20.

Visszahívták az Evans/Medeva orális poliovakcinát az Egyesült Királyságban, melyet a WHO tudomása szerint csak az Angliában és Írországban alkalmaztak. A vakcina nem vett részt a globális polioeradikációs kampányban.

A visszahívás oka, hogy a vakcina gyártása ellenkezett az Európai Unió határozatával és nem valamely mellékhatás. A specifikus probléma, hogy a vakcina előállításához angliai foetalis borjúsavót alkalmaztak abban az időben, amikor az országban a bovin spongiform encephalopathia (BSE) ri-

zikója fennállott. A WHO ezt elővigyázatossági intézkedésnek tekinti, annak ellenére, hogy a vakcina gyártása során a foetalis borjúsavó eltávolításra került és nincs bizonyíték arra, hogy a BSE ilyen módon átvihető. Az angliai egészségügyi szervek visszavonták a még meglévő vakcinát, amelynek gyártása már megszűnt.

A WHO szigorú produkciós és minőségi kontrollt kíván meg az OPV biztonságossága és hatékonysága tekintetében, és azt javasolja, hogy a borjúsavót olyan országból szerezzék be, ahol BSE nem fordult elő és megfelelő notifikációs rendszerük van erre. Az eradikációs programban csak olyan vakcina szerepelhet, melynél a gyártót betartja a WHO és a nemzeti hatóságok által megkívánt kritériumokat.

A kampányban szereplő OPV hatékonyság és biztonságos. Ez az egyetlen vakcina, amely megállíthatja a poliovírus átvitelét fejlődő országokban. A globális kampány eddigi 12 éve alatt a poliomyelitis mortalitásának 95%-os csökkenését sikerült elérni, és úton vagyunk a 2005-re tervezett eradikációhoz.

Kétyi Iván dr.

BESZÁMOLÓK

**„A kalcium-antagonisták alkalmazása cardiovascularis, renalis és anyagcsere-betegségekben.”
Konszenzus Konferencia.
Budapest, 2001. április 19.**

A konferencia a MOTESZ szervezésében a Grand Hotel Hungáriában került megrendezésre. *Kiss István dr.* bevezetőjében beszámolt arról, hogy a kalciumcsatorna-blokkolók nem új vegyületek, hiszen a természetben egyes moszatok és kagylók nifedipinnel azonos anyagokat választanak ki, amelyeknek immundepresszáns, vérnyomáscsökkentő, gyulladáscsökkentő, antiarrhythmias és antiallergiás hatásuk van.

Farsang Csaba dr. kiemelte, hogy a STONE-vizsgálat szerint a legnagyobb mértékű vérnyomáscsökkenés Ca^{2+} -csatorna antagonistákkal érhető el és alkalmazásukkal kapcsolatosan rendelkezésre állnak már outcome study-k

(klinikai kimenetelt vizsgáló tanulmányok). A Syst-Eur-vizsgálat szerint ezen gyógyszerek alkalmazása során a cardiovascularis mortalitás 30%-kal csökkenthető. Az INSIGHT tanulmány (nifedipin GITS) során, amelyben a kontrolcsoport diuretikumot kapott, a vesefunkciócsökkenés mértéke kisebb volt a nifedipin GITS csoportban, mint a diuretikummal kezelt körében valamint az anyagcserehatások (cukor, vérszék, kreatinin) is kedvezőbben alakultak, és új betegségek megjelenése (például koszvény, diabetes mellitus) ritkábban fordult elő, de ritkábbak voltak a súlyos mellékhatások is. A PREVENT vizsgálatban – amely atherosclerosisra irányuló vizsgálat volt – 35%-kal csökkent az instabil angina előfordulása, 40%-kal csökkent a revascularizációs műtétek és a PTCA szükségessége. A carotislumen átmérője nem változott, de a B-mód ultrahangvizsgálat alap-

ján az intima-media arány csökkent. Az összes vizsgálati végpontokban 31%-os csökkenés következett be. Az ELSA-vizsgálat (lacipillel) eredményei 2001. júniusban a milánói hypertonia kongresszuson várhatóak. Az ALLHEFT- (amolodipine) vizsgálat eredményei alapján hypertoniában a hosszú hatású dihidropirinek alkalmazásának van létjogosultsága.

Édes István dr.: A kalcium-antagonisták hatásának helye azonos – ez az ún. L-típusú kalciumcsatorna L_{1c} alegysége – de a membráncsatorna környezetében levő alegységek eltérnek egymástól, ami a különböző kalciumcsatorna-blokkolók relatív cardiovascularis szelektivitását magyarázza. Az előadó is hangsúlyozta, hogy hypertoniában a hosszú hatású vagy slow release típusú szerek alkalmazhatóak.

Kékes Ede dr. felhívta a figyelmet a fiatalabb betegek kezelésének eredményei mellett az idős, rendszerint egyéb betegségekben is szenvedő betegek (diabetes stb.) kezelésében elért eredmények jelentőségére is. Hangsúlyozta, hogy a sürgősségi ellátásban az óránként alkalmazott nifedipin (Cordaflex) spray ajánlott, de kontrollált hypotonia létrehozására aorta-aneurysmában is csak rövid hatású kalciumantagonistákkal biztosítható.

A carotisrendszer atheroscleroticus elváltozásai zömmel genetikai meghatározottságúak, ezért a regressziós vizsgálatok eredményeit bizonyos kritikával kell értékelni.

A konferencia során felmerült *Curt D. Furberg* professzor egyesek által vitatott elmélete. Véleménye szerint a vérnyomással kapcsolatban nem elég csak a vérnyomás szintjét mérni, mivel a csökkenés mértéke önmagában nem mutatja meg egy szer egészség-re gyakorolt hatását. A hypertonia kezelésének célja, hogy csökkentse az agyvérzés, az infarctus és a szívelégtelenség kockázatát. A nagy tanulmányokból levonható tanulságok ebből a szempontból sem szentírások. A rendelkezésre álló adatok alapján az ACE-gátlók, a diuretikumok és a béta-receptor-blokkolók vagy ezek kombinációja az elsődlegesen választandó gyógyszerek, ezek mellett az alfa-receptor-blokkolók és a kalciumcsatorna-blokkolók a második vonalba tartoznak. A bekövetkező haláletetek rövid hatású dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-blokkolók (pl. Adalat caps.) alkalmazása során jelentkeztek, amelynek magyarázata a sympathicus idegrendszer aktivitásának fokozódásában kereshető. Akut esetekben intravénás készítményt kell alkalmazni, de ezek is kontraindikáltak hypertenzív encephalopathiában, cardialis decompensációban.

A balkamra-hypertrophia csökkentése önmagában már javítja a diastolés dysfunciót. ACE-gátló alkalmazása során genetikai átprogramozódás következhet be balkamra-hypertrophia esetében, ez magyarázhatja azt a tényt, hogy például a ramipril vérnyomást még nem befolyásoló dózisban is balkamra-hypertrophiaát csökkentő hatású (proteinináz C szintnél befolyásolása a kritikus pont).

A vesebetegségek és a kalciumantagonisták kapcsolata (*Nagy Judit dr.*): Hypertonia 50%-os vesekárosodásnál alakul ki, de elkerülhető és mérsékelhető a vesekárosodás, ha a vérnyomást megfelelő szintre csökkentjük. Ebből a szempontból az előadó a 125/85–125/75 „szupernormális target vérnyomás” elérésének jelentőségét emelte ki, főleg ha proteinuria is fennáll. A glomerularis filtráció, a glomerularis erek funkciója és a vese-tubulusok megfelelő működése Ca^{2+} csatorna függő. Ischaemiás vesebetegségekben és végstádiumú veseelégtelenségben a vesesejtek Ca^{2+} -tartalma növekszik. A kalciumcsatorna-blokkolók hatása a veseműködésre: 1. Az afferens artériák dilatációját okozzák, amelynek révén a glomeru-

laris autoreguláció felfüggesztése következik be, vasodilatatio jön létre, de a GFR megmarad. Az ACE-gátlók az efferens artériákat tágítják, így a két szer együtt adásának sószegény diéta mellett megvan a megfelelő hemodinamikai alapja vesebetegségekhez társuló hypertoniában. 2. A kalciumantagonisták natriureticus hatásúak is. A kalciumantagonistákkal történő szupernormális vérnyomás elérése mellett a makromolekulák nem áramlanak be a mesangiumba, amely révén nincs sejtszaporulat, így módon nincs nyomásemelkedés és keringéscsökkenés (a glomerulusok az agyhoz hasonlóan zárt térben vannak és nem tudnak kitágulni), az uraemiás nephrocalcinosis csökken, a szabad gyökök keletkezése csökken és a növekedési faktorok felszabadulása is mérséklődik. Speciális indikációk vesebetegségekben a következők: ischaemiás vesekárosodás kivédése, toxikus renalis károsodás (cyclosporinnal kezelt vesetranszplantáltak), aminoglycosidok okozta veseelégtelenség kivédése és a kontrasztanyagok okozta heveny veseelégtelenség megelőzése.

Jermendy György dr. előadásában a diabetes mellitus és a kalciumcsatorna-blokkolók kapcsolatát elemezte. A diabetes mellitus globális veszélyt jelent, Magyarországon a népesség 5%-a cukorbeteg, közöttük az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők száma közel 40 000. A 2-es típusú cukorbetegség komplex anyagcsere-betegség, a metabolikus X-szindrómában 70%-ban cukorbetegség is fellelhető, az 1-es típusú diabetesben 30%-os a nephropathia diabetica gyakorisága. Terápiás ajánlás a közel normoglykaemia és az antihypertenzív kezelés 130/85–125/75 Hgmm-es célvérnyomásértékkel, ami legsikeresebben kombinált kezeléssel érhető el. A vérnyomáscsökkenés mértéke az UKPDS- (1998), a FACET- és az ABCD- vizsgálatokban hasonló volt. Az UKPDS-vizsgálatban klinikai végpontokat tekintve a microangiopathiás szövödmények száma csökkent, de az akut myocardialis infarctus kivédése szempontjából marginális hatást igazoltak csupán. A 2-es típusú diabetesben az antihypertenzív kezelés fontosabb, mint a normoglykaemia tartós fenntartása, az alkalmazott vérnyomáscsökkentő szertől függetlenül. Ezek alapján első szerként ACE-blokkolók ezekben az esetekben mindenképpen javasolt szer (bizonyíték van), második szer a kalciumcsatorna-blokkoló lehet („some evidence”). A Syst-Eur vizsgálatban diabetes mellitusban szenvedőknél körében a klinikai vizsgálati végpont markánsabb csökkenését észlelték, bár

meg kell jegyezni azt a tényt, hogy a cukorbeteg cardiovascularis események bekövetkezése szempontjából fokozottabban veszélyeztetettek, így az antihypertenzív kezelés hatása is markánsabb. Indikációt képez kalciumcsatorna-blokkoló adása idősebb betegek izolált systolés hipertóniájában, ha diabéteszel is szövődik, ha az ACE-gátló kezelés valamilyen okból kontraindikált, kombinációban második szerként (ACE-gátlóval, AT-receptor-blokkolóval); primer kombinációs kezelésben. Alkalmazásuk meggondolandó diabéteses láb-szindrómában, ahol a mellékhatásként jelentkező lábszároedéma nem kedvező.

Az ALLHAT-vizsgálatban a chloralidont a doxazosinnal hasonlították össze. A résztvevők között diabétes mellitusban szenvedő betegek is vannak, a végleges eredmények hamarosan várhatók. Annyi mára kiderült, hogy a doxazosin kezelési ágban gyakoribb volt a szívelégtelenség miatti halálozás, amely miatt a doxazosin adását felfüggesztették. Nefrológiai szempontból éjjeli vérnyomás-emelkedés a legveszélyesebb. A vérnyomás normalizálása a legfontosabb. ABPM optimális vérnyomásértékeit nephropathiás esetben pontosabban nem határozták meg (az ABPM nem rutin eljárás és az ABPM átlagos normálértékeit egyébként most határozzák meg.) A diastolés vérnyomásérték alsó határán, 50-60 Hgmm-es értéknél angina pectoris léphet fel, ami ischaemiás szívbetegségben nem elhanyagolható jelentőségű de nem közömbös a hirtelen halál bekövetkezése szempontjából sem. A vérnyomáscsökkenés szempontjából a pulzusnyomás fontos, nincs csak a systolés vagy csak a diastolés értékre ható gyógyszerünk. A megfelelő célvérnyomásérték elérése szempontjából fontos elv, hogy az 50. életév alatt a diastolés érték normalizálása, 60 év felett a megfelelő pulzusnyomás elérése a legfontosabb cél, míg 50–59 év között a systolés és a diastolés érték normalizálása egyaránt lényeges.

Diabetes mellitus jelentkezése ritkább ACE-gátlók és kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazása során. (*Ref: Újabb adatok szerint statin-kezelés során is kevesebb a friss diabetes mellitus.*)

Az előadásokat követően konszenzust alakítottak ki *De Châtel Rudolf dr.* és *Kiss István dr.* vezetésével, a „Kalciumcsatorna-blokkoló kezelés indikációi hypertonia és/vagy szívbetegség valamint vese- és anyagcsere-betegség esetén címmel. Néhány fontos megállapítás: izolált systolés hipertóniában dihidropiridin vagy/és tiazid

ajánlott. Balkamra-hypertrophiában a második generációs dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók jönnek számításba (antiatherogén hatásuk is van). Terhességben dihidropiridin típusúak ajánlottak, de csak a II. trimesztertől. Balkamra-dysfunctio esetén diltiazem/verapamil, (Ref: *A verapamilnak obstipatiót okozó mellékhatása is van*) acut myocardiuminfarctus, stroke után, veseelégtelenség-

ben, perifériás verőérbetegségben, aortaaneurysmában a verapamil a választandó szer. Sürgősségi állapotban (nem hypertoniás krízisben) nem a nifedipin tableta (pl: Corinfar) szétrágása, hanem spray (Cordaflex 1 puff=5 mg) javasolt. Dohányzás esetén a kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazása előnyösebb, mint a béta-receptor-blokkolók adása. A carcinogénitás, arrhythmogénitás és thrombo-

emboliás, valamint haemorrhagiás szövődmények fokozódása nem igazolható a kalciumcsatorna-blokkolók alkalmazása során. A konszenzus eredményét a szaklapokban közlé fogják tenni, de megküldik az Egészségügyi Minisztérium megfelelő osztályának is, ahol a terápiás ajánlások összeállítása folyik.

Orosz István dr

KÖNYVISMERTETÉSEK

Hágen József, Rayman János, Süle Tamás: Pécs-Baranya numizmatikai bibliográfiája

Baranya megyei Levéltár, Pécs, 2000, 220 oldal

A hangulatos, kedves Pécs városáról szíves hangú meghívó érkezett: a Művészetek Házában bemutatják a Baranya megyei Levéltár „Tanulmányok és források Baranya megye történetéről” című sorozat 7. kötetét. A gyönyörű barokk teremben sokan jöttünk össze. A sorozatszerkesztő, Ódor Imre, levéltár igazgató vezette a programot, bemutatta a szerzőket és utalt arra, hogy a viszonylag szűk körű numizmatikai szakirodalom új kötetét vehetjük át.

A szerzők bemutatkoztak, megfogalmazták céljukat: összegyűjtötték azokat a bibliográfiai adatokat, amelyek szeretett városuk, megyéjük éremművészetével kapcsolatban jelentek meg. Régebben (1994-ben) készítették rövid összeállítást, azóta pedig Bács-Kiskun megye vonatkozó témájú kötetét jelentette meg a Magyar Éremgyűjtők Egyesülete elnöke, Leányfalusi Károly (egyúttal az új kötet Ajánlásának szerzője).

Egészen fantasztikus mennyiségű adatot gyűjtöttek a szerzők, a könyv végén a 2330. sorszámot találjuk! 14 fejezet tartalmazza bibliográfiai sorolást, az egyik legnagyobb terjedelmű a 8.: „Orvosi érmek”, Dr. Süle Tamás osztályvezető főorvos, a Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szekciójának elnöke készítette. Néhány orvostudós, gyógyszerész neve, akiről munkákat közöltek:

Batthyány-Strattmann László, Csontváry Kosztka Tivadar, Donhofer Szilárd, Entz Béla, Entz Géza, Fodor József, Gorka Tivadar, Grastyán Andre, Heim Pál, Hölbring Miksa, ifjabb Imre József, Jendrassik Lóránd, Marek József, Pekár Mihály, Sempelweis Ignác, Szent-Györgyi Albert. Ne feledkezzünk meg az első országos főápolónőről, Kossuth Zsuzsannáról, akit testvérbátyja, a leghívebb magyar, Kossuth Lajos ikerlelkemnek nevezett.

Találkozhatunk kiemelkedő alkotóművészek nevével is, hadd emeljünk ki neveket:

Beck Ö. Fülöp, Borsos Miklós, Cséri Lajos, Csikszentmihályi Róbert, Csúcs Ferenc, Ferenczy Béni, Kopits János, Martyn Ferenc, Soltra Elemér, Telts Ede, Tóth Sándor, Vigh Tamás.

A numizmatika kitűnő szaktekin-télyeinek neve is többször fordul elő, a kötet szerzőin kívül megemlíjtük Bóna Endrét, Csoma Zsigmondnét, Faludi Gézát, Gosztonyi Józsefet, Györfly Istvánt, Rádóczy Gyulát, Szolláth Györgyöt, Váradi Istvánt.

A könyv igen áttekinthető, hatalmas munkát végeztek az összeállítók. Néhány szép színes felvételt is csatoltak. A bibliográfiai adatok után két oldalas Névmutató található, jó ötlet a négyoldalas Helynévmutató csatolása. Az olvasó könnyen és egyszerűen megtalálhatja, amire kíváncsi. Örülnek, ha más megyék, városok is kiadnának hasonló könyvet.

Vértes László dr.

Tóth Csaba, Flaskó Tibor, Varga Attila: Az urológia színes atlasza

Medicina Rt., 2001, 101 oldal, 150 színes kép és szemléltető ábra

A modern pedagógia és tudomány elemi törekvése a képi láttatás. Ismert tény, hogy könnyebbséget jelent egy kórkép ismeretanyagának befogadása annak képi megjelenítése, szemléltető vizualizálása esetén. Ezen felismerés vezette a könyv szerzőit a páratlanul hasznos szakmai anyag összeállításában.

Az urológiában a szemléltetésnek komoly hagyománya van. Elég csak a régi cystoscopiás atlaszra utalni, aminek segítségével generációk képzése folyt, felbecsülhetetlen segítséget adva napi munkájukhoz. Ezt a hasznos hagyományt fejlesztették tovább a szerzők a leggyakoribb urológiai kórképek és elváltozások képi bemutatásával.

A könyv jól szerkesztett. Az egyes fejezeteket áttekinthető anatómiai ábrák vezetik be, megkönnyítve a tájékozódást. Az urogenitalis szervek ábrái után a fejlődési rendellenességek, a daganatos elváltozások és a sérülések mellett, a gyakorló orvos számára fontos, esetenként differenciáldiagnosztikai problémát jelentő látható, tapintható eltérések képei is bemutatásra kerülnek. A jól fotózott képeket szükséges mértékű szakmai ismertetés, magyarázat kíséri.

Hasznos könyv ez: mellett, hogy megkönnyíti az urológus diagnosztikai tevékenységét, alaptájékozódást tesz lehetővé a szigorlatra készülő orvostanhallgató, az urológiában különösen nem jártas családorvos, vagy a ritka kórképek után kutató szakorvosjelölt számára.

A kézikönyv példás kiállításra a Medicina Kiadó gondos munkájának újabb bizonyítéka. Érték ez az új urológiai atlasz. Biztonságot ad, ha ott van a polcon.

Papp György dr.

„Bizony cseppet sem könnyű a másokon uralkodás tudománya,
amikor az önuralom is annyi gondot s bajt okoz”

Montaigne

Ágazati egészségügyi kutatási pályázati felhívás

Az **Egészségügyi Minisztérium** egészségügyi tudományos kutatási pályázatot ír ki 2001-2003. közötti időszakra.

A pályázatot az Egészségügyi Minisztérium pályázati lapján lehet benyújtani 500 eFt – 3 mFt közötti éves támogatásra.

Pályázati prioritások:

- Népegészségügyi kutatások
 - Molekuláris genetikai kutatások
 - Epidemiológiai-Infektológiai kutatások
- Kiemelt támogatásban részesülhetnek: – azon kutatócsoportok, melyek nemzetközi szintű tudományos teljesítményük alapján várhatóan eséllyel pályáztak az EU által kiírt kutatási pályázaton;

– elméleti intézetek, klinikák, illetve kórházak közötti együttműködések, ahol a tudományos teljesítmény eredményes eddigi tevékenységen alapszik..

Mindazon egészségügyi kutatásokkal foglalkozó kutatók pályázatait várjuk, akiknek nincs témavezetőként elfogadott, folyamatban lévő Egészségügyi Minisztérium-i kutatási pályázatuk.

A pályázati lapok a kutatóhelyeken (egyetemek, országos intézetek, kórházak) és az Egészségügyi Tudományos Tanács Titkárság Kutatásszervezési Osztályán szerezhetők be (1051 Buda-

pest Arany János u. 6-8. 337-es szoba). A pályázat letölthető internetről: www.eum.hu. MS Word 6.0 A pályázatot 2 példányban az Egészségügyi Tudományos Tanács Titkárság Kutatásszervezési osztályára kell benyújtani 2001. szeptember 10-ig.

A **Magyar Sebész Társaság megbízásából a Fiatal Sebészek Fóruma** 2001. november 16-17-én Szegeden kerül megrendezésre a *Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikájának* szervezésében. A Fórumra elsősorban fiatal sebészorvosok jelentkezését és előadásait várják.

A rendezvény szervezőirodájától részletes információ kérhető: Congress & Hobby Service 6701 Szeged, Pf.: 1022. Tel: (62) 484-531 Fax: (62) 450-014 E-mail: congress@mail.tiszanet.hu Internet honlap, bejelentkezési lehetőséggel: <http://www.tiszanet.hu/~congress/2001/fsf-2001>

Meghívó a **Magyar Immunológiai Társaság XXXI. Kongresszusára**.

Helye és ideje: Eger, 2001. október 17-19. Szervezőbizottság: Dr. Gyetvai Gyula, Dr. Jánossy Tamás, Dr. Papp Mária, Dr. Pálóczi Katalin, Dr. Varga Gabriella A rendezvény Internet elérése: <http://www.euuzlet.hu/mit31> Fő témák:

1. A genomkutatás immunológiai vonatkozásai
 2. Primer immunhiányos állapotok
 3. Szabadon választott témák
- A kongresszuson való részvételért 10 továbbképzési kreditpont adható.

A részletesebb információkat tartalmazó körlevél a technikai szervezőtől kérhető (online jelentkezés is lehetséges): É+L Kongresszus- és Kiállítás-szervező Kft., Várhegyi László ügyvezető igazgató (1081 Budapest, Kiss József u. 4., 1364 Bp. 4, Pf. 354, Tel./Fax: 313-2027 E-mail: epuls@mail.datanet.hu).

Az **Európai Urológus Társaság Oktatási és Továbbképzési Bizottsága** és az **Európai Urológiai Iskola (ESU)** 2001 szeptember 7-én és 8-án rendezi I. Közép-Európai Találkozóját Budapesten a Vigadóban.

Témái: Hogyan készítsünk magas színvonalú előadást? A hólyagdaganat, a prosztaták és a nők urológiai megbetegedéseinek aktuális kérdései. Az előadásokat a szakma számos külföldi és hazai kiválósága tartja.

További információ: dr. Lovász Sándor, tel.: 2100-330

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

Az Orvosi Hetilap 2001, 142, 1424. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXII. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet Budapest** (1062 Budapest, Podmaniczky u. 109-111) rezidens orvosi álláspályázatot hirdet az alábbi szakterületekre:

- 1 fő gastroenterológiai profilú osztályra
- 1 fő kardiológiai profilú osztályra
- 1 fő fül-orr-gégészeti osztályra
- 1 fő aneszteziológiai osztályra

Jelentkezési feltételek: 2000. vagy 2001. évben történő egyetemi végzés Az írásban történő jelentkezésnek tartalmaznia kell:

- a jelentkezési kérelmet,

– részletes önéletrajzot.

Csatolni kell:

- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- nyilatkozat a jelentkező anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról.

Jelentkezés: Dr. Sarkadi Károly orvosigazgató titkárságán (Tel: 475-2682) Pályázatok benyújtásának ideje: a megjelenést követő 30. napig.

Pályázat elbírálásának határideje: a pályázat megjelenésétől számított 60 napon belül.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat (1095 Budapest, Mester u. 45-49.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet egy fő szakorvos részére sebészeti szakrendelés (Budapest, IX. Mester u. 45.) ellátására.

Feltételek:

- orvosi diploma
 - sebészeti szakvizsga
 - szakmai önéletrajz
 - erkölcsi bizonyítvány
- Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 30 nap Juttatások és egyéb információk:

- bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint
- az állás azonnal betölthető
- a pályázat benyújtása: *Dr. Kovács József* igazgató főorvos titkárságán.

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1.)

igazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére.

Munkahely és munkakör megnevezése:

1. *Belgyógyászati osztály: 2 fő rezidens*

Pályázati feltételek:

Csatolandó:

- pályázat
- önéletrajz

Juttatások, egyéb információ:

A betölthető állásokkal, ill. az előszerződéssel kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Dr. Elek Attila* igazgató főorvostól / tel.: 06-53-351-761/

2. *Ifjúsági orvos*

Pályázati feltételek:

- gyermekgyógyász vagy ifjúsági szakorvosi képesítés
- orvosi diploma
- magyar állampolgárság

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- MOK tagság igazolása
- Diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata

Juttatások, egyéb információ:

Bér: KJT alapján megegyezés szerint

- az állás azonnal betölthető

3. *2 fő gyógytornász*

Pályázati feltételek:

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- diploma másolat
- magyar állampolgárság

Juttatások, egyéb információ:

Bér: KJT alapján megegyezés szerint

Lakás: megegyezés szerint

Az állás azonnal betölthető.

4. *Védőnői Szolgálat*

Körzeti védőnő

Pályázati feltételek:

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- diploma másolat
- magyar állampolgárság

Juttatások, egyéb információ:

Bér: KJT alapján megegyezés szerint

Lakás: megegyezés szerint

Az állás azonnal betölthető.

Pályázatok benyújtása: *dr. Elek Attila*

igazgató főorvos nevére

A Szent Lázár Megyei Kórház Salgótarján (3100 Salgótarján Füleki út 64.)

főigazgatója pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre, *szakorvosok* részére:

- *Intenzív Osztály*

- *Neurológia (Stroke)*

- *Szemészet*

Mindhárom állásra vonatkozóan az illetmény kiemelt, lakás megbeszélés szerint.

- *Urológia*

- *Bőrgyógyászat*

- *Belgyógyászat*, kardiológiai és gastroenterológiai profil

- *Szülészet*

A fenti állások esetében az illetmény és lakás megbeszélés szerint.

Pályázati feltétel (valamennyi állásra)

- orvosi diploma

- szakirányú szakvizsga, ill. szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek.

Városi Rendelőintézet Tiszaújváros (3580 Tiszaújváros Bethlen Gábor u. 25.)

igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Fizio- és Balneoterápiás Gyógyfürdő Reumatológiai Szakrendelőjébe reumatológus szakorvos* részére.

Feltétel: reumatológiai szakvizsga, de szakvizsga előtt álló is jelentkezhet.

Bér: Kjt. szerint vagy vállalkozási szerződéssel. Lakást szükség esetén biztosítunk.

Tapolca (Balaton), Y – i lakótelep központjába létesített orvosi rendelőbe keresünk többek között *reumatológus*, *pszichiáter*, *urologus*, *bőrgyógyász* *szakorvosokat*. Érdeklődni: Tel: 87/510-485, Aranyozsár Patika, Tamás István gyógyszerész.

gus, pszichiáter, urológus, bőrgyógyász szakorvosokat. Érdeklődni: Tel: 87/510-485, Aranyozsár Patika, Tamás István gyógyszerész.

A Szent Rókus Kórház és Intézményei (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.) főigazgatója felvételt hirdet *Gastroenterológiai osztályra belgyógyász szakorvos* részére.

Pályázati feltételek:

- belgyógyász szakvizsga
 - gastroenterológiai érdeklődés
 - 1 idegen nyelv ismerete
- Érdeklődni lehet: *dr. Török Attila* osztályvezető főorvosnál
Telefon: 266-3574

Keszthely Városi Kórház állást hirdet az alábbi három osztályra:

1. *Központi Anaesthesiologiai és Intenzív Betegellátó Osztályára szakvizsgával rendelkező vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló kollága* részére

Pályázati feltétel: - orvosi diploma

Juttatások, egyéb információk:

- kiemelt bérezés
- az állás vállalkozási formában is elérhető, azonnal betölthető
- lakás megbeszélés tárgyát képezi.
- érdeklődni: *dr. Szép László* osztályvezető főorvosnál

Tel: 06/83 311-060/2003

2. *Sebészeti Osztályára sebész, traumatológus szakorvos vagy szakvizsga előtt álló kollága* részére

Bérezés, lakás megegyezés szerint.

Érdeklődni: *dr. Benedek György*

osztályvezető főorvosnál

Tel: 83/311-060/1200

3. *Gyermekosztályra szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló kollága* részére.

Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható. Rehabilitációs és fizioterápiás szakképzésre lehetőség van.

Mindhárom pályázat benyújtása:

dr. Szenkovszky Adrienne igazgató főorvos Keszthely Városi Kórház 8360 Keszthely, Ady E. u. 2. Tel: 06 83 311-060/1100, 06-83-312-216

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

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Diabetes mellitus, mint általános membránbetegség és ennek következményei

Somogyi János dr., Kiss Gábor dr., Pentek Elisabeth dr., Csermely Péter dr., Vér Ágota dr.

A thalidomid szerepe a myeloma multiplex gyógykezelésében

Mikala Gábor dr., Jákó János dr., Vályi-Nagy István dr.

A SAPHO-syndroma bőrgyógyászati vonatkozásai

Károlyi Zsuzsanna dr., Harhai Imre dr., Erős Nóra dr.

Folyamatos enterális táplálás hatása a hasnyálmirigy exocrin működésére patkányban

Róka Richárd dr., Wittmann Tibor dr., Palágyi Péter dr., Czakó László dr., Jármay Katalin dr., Rosztóczy András dr., Lonovics János dr.

Teljes atrioventricularis blokkal szövődött

Prinzmetal-angina pectoris

Ujhelyi Erzsébet dr., Böhm Ádám dr., Tóth Csaba dr., Préda István dr.

Embólia veszélye terápiás és diagnosztikus intravasculáris beavatkozásoknál - *in vitro* modell

Zana Katalin dr., Otal, Philippe dr., Rousseau, Hervé dr., Joffre, Francis dr., Fernet Béla dr.

A loratadin hatásai allergiás rhinitisben szenvedő gyermekeknél

Kósa Lajos dr., Kovács Nóra dr., Halász Adrien dr., Zsigmond Györgyi dr.

A magzat artériás vérkeringésének ultrahangvizsgálata: a rezisztenciaindex és a pulzatilitási index

referenciaértékei a terhesség 28. és 41. hete között
Aranyosi János dr., Bettembuk Péter dr., Zatik János dr., Óvári László dr., Török Imre dr., Gődény Sándor dr.

Ritka betegségek ritka társulása: Langerhans-sejtes histiocytosis és lymphangioliomyomatosis együttes előfordulása a tüdőben

Márk Zsuzsa dr., Sági Zoltán dr., Mészáros Zsolt dr., Strausz János dr.

A hasnyálmirigyrák patológiai diagnosztikája – tények, buktatók, kihívások

Zalatnai Attila dr.

A serdülőkori hipertonia epidemiológiája és a vérnyomást befolyásoló tényezők

Páll Dénes dr., Katona Éva dr., Fülesdi Béla dr., Jenei Zoltán dr., Paragh György dr., Polgár Péter dr., Kakuk György dr.

A nem szteroid gyulladásgátlók emésztőrendszeri mellékhatásai fokozott kockázatú betegekben

– a specifikus ciklooxygenázgátlók szerepe
Prónai László dr.

Műbillentyű-endocarditis sebészi kezelésével szerzett tapasztalataink

Szabolcs Zoltán dr., Bartha Elektra dr., Gellér László dr., Hartyánszky István jr. dr., Minorics Csaba dr., Moravcsik Endre dr., Hüttl Tivadar dr., Szabó Tamás dr., Bodor Elek dr.

Kennedy-betegség egy progresszív beszédzavarban szenvedő férfiben

Kárteszi Judit dr., Morava Éva dr., Czakó Márta, Gáti István dr., Czopf József dr., Kosztolányi György dr., Melegh Béla dr.

Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések

Fodor János dr., Polgár Csaba dr., Péley Gábor dr., Németh György dr.

A protonpumpagátlók összehasonlító vizsgálata

Hersényi László dr., Tulassay Zsolt dr.

Rádiótelefonok és pacemakerek elektromágneses kompatibilitásának vizsgálata

Gellér László dr., Thuróczy György dr., Merkely Béla dr.

Magzati fonokardiográfia új megközelítésben

Várady Péter dr., Wildt, Ludwig dr.

a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata

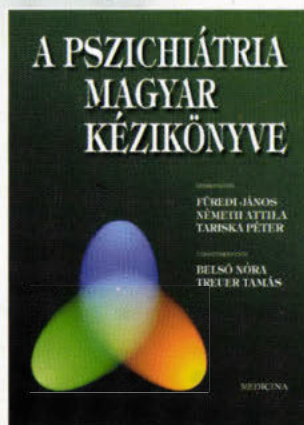
A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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



Dienes Zsolt: **Sürgősségi kardiológia az alapellátásban**

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

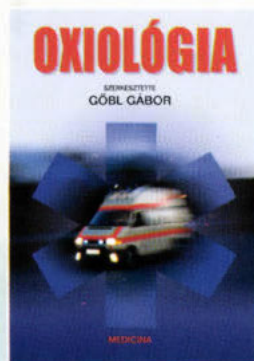
Formátum: 142 x 197 mm

Terjedelem: 240 oldal

Bolti ár: 2400 Ft

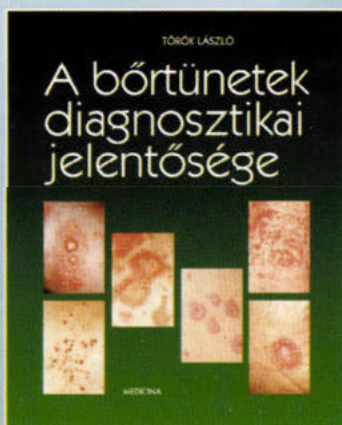
A teljesen új formában megjelenő Oxológia az alapvető életműködések akut zavarairól és a legfontosabb komplex életműködések azonnali ellátást igénylő rendellenességeivel foglalkozik, de új szemlélettel: új, korszerű gyógyszerek, eszközök, eljárások ismertetésével egészül ki.

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



Oxiológia

Szerkesztette: Göbl Gábor



Török László:

A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, diagnosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem pótolhatók.

Hangsúlyt kap az a szemlélet, hogy az a klinikus jár helyes úton, ill. szolgálja legjobban betegei érdekeit, aki ötvözni tudja a bőrtünetekben rejlő nem invazív diagnosztikus lehetőségeket a legújabb eszközös vizsgálatokkal.

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



gyors és hosszú



formoterol
Oxis®
Turbuhaler®

már
90%-os
kiemelt
támogatással
rendelhető!

gyorsan és hosszán hat

**Az Oxis® Turbuhaler® több,
mint egy egyszerű hosszú hatású hörgőtágító,
hatása gyorsan, 1-3 perc alatt kialakul és legalább 12 órán át ta**

Oxis Turbuhaler 4,5 µg / adag por inhalációhoz

ATC: R03A

Az Oxis Turbuhaler hatóanyaga a formoterol fumarát kifejezetten szelektív β -adrenerg receptor agonista, amely a hörgők simaizomzatának relaxációját idézi elő. A hörgőtágító hatás gyorsan, az inhaláció után 1-3 perccel jelentkezik és átlagosan 12 órán keresztül tart egy adag belégzése után, ezért javallt a rendszeres hörgőtágító terápia igénylő betegek reverzibilis légúti obstrukciójának kezelésére és megelőzésére. Az Oxis Turbuhaler olyan por-inhaláló készülék, amelyből a belégzési légáramlással jut a légutakba a gyógyszer. Az Oxis Turbuhaler nem tartalmaz hajtógázt.

Hatóanyag: Az inhalált gyógyszer mennyiség adagonként 4,5 µg formoterolium fumaricum dihydricumot tartalmaz. (A készülék által adagolt gyógyszer mennyiség adagonként 6 µg formoterolium fumaricum dihydricumot tartalmaz). Segédanyagként laktózt tartalmaz a porkeverék.

Javallatok: Reverzibilis légúti obstrukció kezelésére és megelőzésére olyan betegeknek, akiknek rendszeresen hörgőtágító terápiára van szükségük.

Ellenjavallatok: Formoterolra vagy a belégtetett laktózra való túlérzékenység. Thyreotoxikosis, tachyarrhythmiák, III. fokú AV-block, hypertrophias obstructiv cardiomyopathia, Veleszületett vagy gyógyszer indukálta QT intervallum megnyúlás (QtC > 0,44 sec) (ld. Gyógyszerkölcsonhatások). Szoptatás. Terhesség (ld. Figyelmeztetés).

Adagolás: Az Oxis Turbuhaler adagolása egyéni. Fenntartó kezelésre, gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel kombinálva használható (ld. Figyelmeztetés). Felnötteknek és időseknek: A szokásos adag: 4,5-9 µg belégzése naponta 2-szer (12 óránként). Esetenként, ha szükséges: az adag felemelhető legfeljebb naponta 2-szer 18 µg belégzéséig, a napi 2-szer 18 µg adagnál nagyobb adagot nem szabad alkalmazni. Ha heti 2 alkalomnál gyakrabban válik szükségessé a maximális adagig való dózisznövelés, a terápiát meg kell értékelni, mivel ez az alapbetegség rosszabbodását jelezheti.

Mellékhatások: A β_2 -agonista terápia várható mellékhatásai, mint a remegés és szívdobogás érzés előfordulhatnak, de ezek csak átmenetiek és rendszeres terápia során csökkennek. Más inhalációs gyógyszerekhez hasonlóan paradox légúti obstrukció elvételre előfordulhat. Izomrendszer: gyakran remegés (de < 10%), néha izomgörcs (< 1%). Cardiovaszkuláris rendszer: gyakran palpitatio (de < 10%), néha tachycardia (< 1%). Központi idegrendszer: gyakran fejfájás. Légzőrendszer: nagyon ritkán hörgőgörcs. Bőr: nagyon ritkán bőrkeményedés. Eltartása: szobahőmérsékleten, 30 °C alatt. Megjegyzés: * Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport) Csomagolás: Oxis Turbuhaler 4,5 µg/adag por inhalációhoz: 1 db készülék (60 µg) OGYI-T.: 6264

A készítménnyel kapcsolatos további tudnivalókat, beleértve a Gyógyszerkölcsonhatásokat, Figyelmeztetéseket a részletes gyógyszer alkalmazási előírás tartalmazza; OGYI-eng. száma: 12.128/40/96.

AstraZeneca

2045 Törökbálint, Park

Tel.: (1) 457 7855, Fax: (1) 457-7

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 33. szám

2001. augusztus 19.

490 Ft

Diabetes mellitus mint általános membránbetegség
és ennek következményei1781

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A thalidomid szerepe a myeloma multiplex gyógykezelésében1789

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A SAPHO-syndroma bőrgyógyászati vonatkozásai1801

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Folyamatos enterális táplálás hatása a hasnyálmirigy
exocrin működésére patkányban1805

KAZUISZTIKA

Teljes atrioventricularis blokkal szövődött
Prinzmetal-angina pectoris.....1809



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

DIABETES ATHEROSCLEROSIS

DAIS

INTERVENTION STUDY

EREDMÉNYEK

-40%

A **DAIS** vizsgálatban¹ **LIPIDIL**-lel **40%**-kal csökkent a coronaria betegségek progressziója. ($p=0,029$)

A **DAIS** vizsgálatban¹ a kontroll csoporthoz képest, a **LIPIDIL**-lel kezelt csoportban **23%**-kal csökkent a klinikai események száma. (NS)

-23%

 **Lipidil**

¹DAIS-Lancet, vol. 357; March 2

Kérjük olvassa el figyelmesen az alkalmazási előírást!
További információkkal készséggel állunk rendelkezésére !

LABORATOIRES

FOURNIER

1124 Budapest, Tamási Áron u. 38.

Tel.: 213-0914, Fax: 213-0916



GRUPE
FOURNIER

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 33. szám – 2001. augusztus 19.



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., Oszváth Károly dr.,
Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors
Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr.,
Hagymási Krisztina dr., Hardy Géznáné 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),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczyński dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),
N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsányi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
P. Petrusz dr. (Chapel Hill), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama),
G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft,
negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft.

Subscription with postage and handling:
DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 33. szám – 2001. augusztus 19.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

August 19., 2001. Volume 142. No. 33.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Diabetes mellitus mint általános membránbetegség
és ennek következményei
Somogyi János dr., Kiss Gábor dr., Pentek Elisabeth dr.,
Csermely Péter dr., Vér Ágota dr. 1781

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A thalidomid szerepe a myeloma
multiplex gyógykezelésében
Mikala Gábor dr., Jákos János dr., Vályi-Nagy István dr. 1789

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A SAPHO-szindróma bőrgyógyászati vonatkozásai
Károlyi Zsuzsanna dr., Harhai Imre dr., Erős Nóra dr. 1801

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Folyamatos enterális táplálás hatása a hasnyálmirigy
exocrin működésére patkányban
Róka Richárd dr., Wittmann Tibor dr., Palágyi Péter dr.,
Czakó László dr., Jármay Katalin dr.,
Rosztóczy András dr., Lonovics János dr. 1805

KAZUISZTIKA

Teljes atrioventricularis blokkal szövődött
Prinzmetal-angina pectoris
Ujhelyi Erzsébet dr., Böhm Ádám dr., Tóth Csaba dr.,
Préda István dr. 1809

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1813

HÍREK 1831

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1831

Diabetes mellitus as a general membrane
disease and its consequences
Somogyi, J., Kiss, G., Pentek, E.,
Csermely, P., Vér, Á. 1781

REVIEW ARTICLES

The role of thalidomide in the treatment
of multiple myeloma
Mikala, G., Jákos, J., Vályi-Nagy, I. 1789

CLINICAL STUDIES

Dermatological aspects of SAPHO syndrome
Károlyi, Zs., Harhai, I., Erős, N. 1801

ORIGINAL ARTICLES

Effect of continuous enteral feeding
on pancreas exocrin function in rats
Róka, R., Wittmann, T., Palágyi, P., Czakó, L.,
Jármay, K., Rosztóczy, A., Lonovics, J. 1805

CASE REPORTS

Prinzmetal angina associated with IIIrd degree
atrioventricular block
Ujhelyi, E., Böhm, Á., Tóth, Cs., Préda, I. 1809

FROM THE LITERATURE 1813

NEWS 1831

CONTINUIN[®]



PROGESTIN ONLY PILL (POP)

*csak egyetlen komponenst,
etinodiol-diacetátot tartalmaz*

AZ EGYETLEN FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTA, MELY:

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

*Fogamzásgátló hatása megbízható,
melynek feltétele a pontos szedés.*



„A virágnak megtiltani nem lehet...“!



RICHTER GEDEON RT.

© 2001 Richter Gedeon Rt.

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

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetések 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, könyvismertetések, 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. címdoldal; 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 címdaldtól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

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

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

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjen 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 módszerek már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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.

9. Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

A kézirat beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

Diabetes mellitus mint általános membránbetegség és ennek következményei

Somogyi János dr.¹, Kiss Gábor dr.², Pentek Elisabeth dr.¹,
Csermely Péter dr.¹ és Vér Ágota dr.¹

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet (igazgató: Mandl József dr.)¹
Konzerváló Fogászati Klinika (igazgató: Fazekas Árpád dr.)²

A diabeteses anyagcserezavarok és következményeik ma már többé-kevésbé részleteikben is jól ismertek. Kevesebbet tudunk azonban a diabeteses membránműködési zavarokról, amelyek kialakulása az inzulinnak a fehérjeszintézis szabályozásával kapcsolatos károsodására vezethető vissza. A szerzők tanulmányukban a Na⁺-pumpa (Na⁺/K⁺-ATPáz), a Ca²⁺-transzportban szereplő mechanizmusok, valamint a glükóztranszporterek közé tartozó inzulinfüggő GLUT4 funkciókárosodásával foglalkoznak diabetesben. Diabetesben a fenti transzporterek funkciója lényegesen, akár több mint 50%-kal csökkenhet egyes szövetekben. Erre a körülményre vezethető vissza, hogy diabeteses egyének szívglikozidokkal történő kezelése a nem diabeteseseknél szokásos dózisban gyakran toxikus következményekhez vezethet. Az inzulin nemcsak egyes integráns membránfehérjék expresszióját szabályozza, hanem a Na⁺/K⁺-ATPáznak és a GLUT4-nek az intracelluláris kompartmentekből a plazmamembránra történő kihelyeződését is stimulálja. Ennek következtében szignifikánsan fokozódik a K⁺ és a glükózfelvétel az inzulinfüggő szövetekben (szív-, vázizom, zsírszövet). Bár diabetesben e transzporterek kihelyeződése lényegesen kisebb mértékű az egészségesekben tapasztaltnál, a nem kezelt diabetesesekben gyakran megfigyelt hyperkalaemia erőlyes inzulinkezelésre könnyen hypokalaemiába mehet át. Diabetesben sérül a sejtek Ca²⁺-homeosztázisának fenntartásában részt vevő többi transzportrendszer is, aminek következménye a többszörösen magas szabad Ca²⁺-koncentráció a szívsejtek plazmájában. Ez a körülmény döntő jelentőségű a diabeteses cardiopathia kialakulásában. Mindezekon túlmenően számos további membránösszetevő működése is sérülhet diabetesben. A szerzők úgy vélik, hogy a súlyos anyagcserekárosodások mellett a diabetesre általános membránkárosodás és kiterjedt membránműködési zavar is jellemző. Ennek ismerete a diabetes korszerű terápiájának megtervezésénél feltétlenül szükséges.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, inzulinhatások, membránfehérjék, glükóztranszport, Na⁺-pumpa, Ca²⁺-transzport-rendszerek, membránfunkció-zavarok

Diabetes mellitus as a general membrane disease and its consequences. The metabolic disturbances and their consequences in diabetes mellitus are well known more or less in details too. However, our knowledge on the diabetic disorders in membrane functions are limited. These damages are connected mostly with the dysregulation of the membrane protein syntheses due to deficiency of insulin. In this review the impairments of the Na⁺-pump and the Ca²⁺-transport mechanisms as well as the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 will be discussed in diabetes. The capacity of these transporters could be decreased even more than 50 percent in diabetes. This is the reason why using the same dose of cardioactive steroids as if in not diabetic subjects—can cause toxic alterations on the heart in diabetic patients. Insulin regulates not only the expression of some membrane proteins but it can initiate the translocation of the Na⁺-pump and GLUT4 from the intracellular membrane compartments to the plasma membrane in muscle, heart and adipose tissue. Therefore the uptake of K⁺ and glucose into these tissues will increase significantly under the acute influence of insulin. Untreated diabetic patients generally show hyperkalemia. Forcefull treatment with insulin of these subjects often causes severe hypokalemia as a consequence of sudden translocation of the Na⁺-pump. Different Ca²⁺-transport systems are also impaired in diabetes. These changes may result significantly higher free Ca²⁺ concentration in the cytoplasm of cardiomyocytes. This is one of the most important reason for the Ca²⁺ overloading and ultimately for heart death. According to authors opinion, beside the dangerous metabolic disorders, general membrane damage and extended disturbances in membrane functions are also very characteristic for diabetes. The knowledge of these alterations are very important for the exact planning of the up to date treatment of diabetes.

Key words: diabetes, insulin effects, membrane proteins, glucose transporters, Na⁺-pump, Ca²⁺ transport systems, damages in membrane functions

A homeosztázis fenntartásában az inzulin szerepe alapvető jelentőségű. Az inzulin szabályozza a vércukorszintet, mivel fokozza a glükóz felvételét az izom- és zsírszövetbe, metabolizmusát e szövetekben, valamint gátolja a glükoneogenezist a májban. Az inzulin fenti, valamint egyéb anyagcsere-folyamatokra gyakorolt hatása (1. táblázat) egy minden részletében még máig sem ismert bonyolult jelátviteli mechanizmus aktiválá-

sán keresztül valósul meg. Az inzulin a legtöbb szövetben számos enzim és transzportrendszer expresszióját és aktivitását módosíthatja. Stimulálja az összehérjeszintézist, részben az ehhez szükséges aminoacil-tRNS, illetve az mRNS koncentrációjának növelésével, részben pedig a különböző transzkripciós és translációs komponensek, így például az iniciációs és elongációs faktorok aktivitásváltoztatásán keresztül. A szabályozás a legtöbb esetben a folyamatban részt vevő fehérjék foszforilációja, illetve defoszforilációja segítségével valósul meg. A fenti általános hatásokon kívül az inzulin

Elhangzott az I. Sümegi Orvosnapokon (2000. aug. 20. – szept. 1.)
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

1. táblázat: Az inzulin-jelátvitellel összefüggő néhány biológiai hatás

Bizonyos gének transzkripciójának stimulálása vagy represszálása
A DNS-szintézis és a sejtnövekedés stimulálása
A fehérjeszintézis stimulálása
Egyes enzimek aktiválása vagy gátlása
Néhány fehérje subcellularis lokalizációjának módosítása
A Na^+/K^+ -ATPáz stimulálása és transzlokálása
A GLUT4 glükóztiszporter transzlokálása
A glükózfelvétel és- anyagcsere stimulálása izom- és zsírszövetben
A glükózleadás gátlása a májban
A glikogénszintézis fokozása az izomban és a májban
A zsírsavak lipolízisének gátlása
A lipogenezis stimulálása a zsírszövetben és a májban
Az aminosavtranszport stimulálása
Az apoptózis gátlása

2. táblázat: Inzulinnal szabályozott gének (néhány példa)

Integrált membránfehérjék
Inzulinreceptor, növekedési hormon receptor
 Na^+/K^+ -ATPáz
Glükóztiszporterek: GLUT1 GLUT 2, GLUT4

Transzkripciós faktorok
c-fos, egr-1, c-jun, c-myc, Jun B, Jun D

Intracellularis enzimek
Glükokináz
6-foszfofrukto-2-kináz/ fruktóz-2,6-biszfoszfátáz
Glicerinaldehid-3-foszfát-dehidrogenáz
Aldoláz B, piruvátkináz
Malát enzim, foszfoenolpiruvát-karboxikináz
Glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz, glicerol-3-foszfát-dehidrogenáz
ATP-citrát-liáz, zsírsavszintetáz
Glutaminszintetáz, ornitindekarboxiláz
Aszpartát-aminotranszferáz, karbamilfoszfát-szintetáz

Kiválasztásra kerülő hormonok, fehérjék
Növekedési hormon, glükagon, prolaktin
IGF1, IGF2, IGF-kötő fehérjék
Albumin, hepatitis B felszíni antigén
Apolipoprotein B, lipoproteinlipáz

Egyéb fehérjék:
Tireoglobulin, prolingazdag fehérje
hsp 70 (hő sokkfehérje), δ -kristallin

Az inzulinnal történő génregulációról, illetve a fehérjeszintézis szabályozásáról részletes adatok találhatóak O'Brien és Granner (47) valamint Lamothe és mtsai (36), továbbá Proud és Denton (54) összefoglalóiban

jelentékeny mértékben fokozhatja egyes specifikus mRNS molekulák – például bizonyos elongációs faktorok, ciklinek, riboszomális fehérjék, szekrécióra kerülő fehérjék és hormonok, az anyagcsere-folyamatokat szabályozó számos intracellularis enzim, továbbá több integráns membránfehérje mRNS-ének – transzlációját is (2. táblázat) (36, 47, 54).

Egyes membrántranszporterek, mint például a glükóztiszporterek közé tartozó szív-, vázizom és zsírszövetben expresszáldó GLUT4, vagy a Na^+ -pumpa bizonyos izoformja esetében nem csak a fehérjék expressziója inzulinfüggő, hanem az intracellularis kompartmentekből a plazmamembránra történő kihegyeződésük is. Az inzulinhiány tehát két módon is zavarokhoz vezethet, egyrészt csökken ezen transzpor-

terek bioszintézise, másrészt a kész fehérjék nem helyeződnek ki a sejtthártyára. Nem meglepő ezek után, hogy inzulinhiányos diabetesben (1. típus, IDDM) egyes transzportfolyamatok kapacitása akár 40%-kal is csökkenhet a nem diabetesesek értékeihez képest (65, 71-75). Ennek azután súlyos következményei lehetnek a mindennapos klinikai gyakorlatban is.

Ebben az összefoglalóban a sejtmembránban lokalizált GLUT4 és a Na^+ -pumpa diabetesben megfigyelhető működési zavarai és azok következményeivel foglalkozunk részletesebben, de megemlítünk néhány további membránműködési zavart is, amelyek bizonyosan szerepet játszanak a diabeteses anyagcserezavarhoz társult szövetszövetkárosodások kialakulásában és progressziójában.

A Na^+ -pumpa (Na^+/K^+ -ATPáz) és a sejtműködés

A Na^+/K^+ -ATPáz minden sejt plazmamembránjában kimutatható olyan általános transzportrendszer, amely felelős a sejtmembrán két oldala közötti egyenlőtlen ioneloszlásért, azaz a belső oldal magas K^+ - és alacsony Na^+ -, valamint az extracellularis oldal magas Na^+ - és alacsony K^+ -koncentrációjáért. Ez a pumpamechanizmus biztosítja az ozmotikus egyensúlyt és a sejtterefogat szabályozását, az ingerelhető sejtek nyugalmi potenciáljának fenntartását, az aminosavak és a glükóz felvételét a vékonybélhámsejtekbe és a vesetubulusok epithelialis sejtjeibe (másodlagos aktív transzport), részt vesz továbbá egyéb folyamatokban is. A pumpaenzim működésének fontosságát bizonyítja többek között az is, hogy a sejtek által termelt összes ATP (adenozin-trifoszfát) mintegy 25%-át ez az enzim használja fel. (Az enzimműködés mechanizmusát és a különböző folyamatokban betöltött szerepét részletesebben lásd a 63. hivatkozásban.) A pumpa mechanizmusának megismerését Schatzman 1953-ban közölt vizsgálatait tették lehetővé, aki kimutatta, hogy a szívglükozidok (strophanthin g) gátolják az aktív Na^+ - és K^+ -transzportot (58). Skou, Post és mtsai, valamint mások egyértelműen bizonyították, hogy a Na^+/K^+ -pumpa és a Na^+/K^+ -ATPáz ugyanaz a transzportrendszer (53, 61). A pumpa működése együtt jár az enzimfehérje ciklikus konformációváltásával, melynek során az enzim 1 ATP-t (adenozin-trifoszfát) ADP-re (adenozin-difoszfátra) és anorganikus foszfátra hasít, miközben 3 Na^+ -t pumpál ki a sejtéből, és egyidejűleg 2 K^+ -t vesz fel az extracellularis térből (4, 53, 62, 63).

A pumpaenzim tetramer szerkezetű, két katalitikus α - és kettő nem katalitikus β - (glikoprotein-) alegységből épül fel, ezen utóbbi felelős a holoenzim helyes orientációjú beépüléséért a plazmamembránba. Mindkét alegységből 3–3 izoformát írtak le, amelyeket különálló gének expresszálnak egyedfejlődés- és szövetspecifikus módon. Az egyes alegység izoformákat a különböző fiziológiás és patológiás stimulások eltérő módon szabályozzák, mennyiségük és arányuk változhat hormonális hatásokra is (27, 48, 49).

Különös érdeklődésre tarthatnak számot azok a megfigyelések, amelyek a Na^+/K^+ -ATPáz mennyiségi változásáról és ezzel összefüggésben a kórképben betöltött szerepéről számolnak be különböző patológiai állapotokban. Aránylag részletes adatokkal rendelkezünk a pumpaenzim változásáról különböző cardiopathiás állapotokban, a pajzsmirigy, valamint a vese egyes elváltozásaival kapcsolatosan (6, 13, 63), továbbá diabetes mellitusban is. Jelen összefoglalóban a Na^+/K^+ -ATPáz aktivitásának változásaival és annak következményeivel diabeteshez kapcsolódó membránműködési zavarok kapcsán fogunk részletesebben foglalkozni.

A szívglükozidok egyetlen receptora a Na^+ -pumpaenzim

A digitális glikozidok szelektíven gátolják minden szövetben a Na^+ -pumpát, azaz a Na^+/K^+ -ATPáz (63). E pumpaenzimen kívül nincs más receptoruk. Következésképpen minden digitális hatás a plazmamembránban lokalizált Na^+/K^+ -ATPázon keresztül érvényesül. Közel 200 éve használnak digitálisz-származékokat a szív kontrakciós erejének fokozására. E pozitív inotrop hatás mellett azonban a digitálisglikozidok cardiotoxicus hatása is jól ismert. Mint a következőkben látni fogjuk, e két látszólag különböző hatás azonban ugyanazon a mechanizmuson alapul.

A szívglükozidok pozitív inotrop hatásának mechanizmusa

A szívglükozidok kötődnek a sejtmembrán Na^+/K^+ -ATPáz glikozid kötőhelyéhez, ezáltal gátolják az enzim működését (63). A gátlás mértéke dóziszfüggő. A terápiás hatás általában akkor alakul ki, amikor a kötőhelyek 20–40%-a glikozidot köt. A szívizomban nyugalomban (diastole alatt) az intracelluláris Na^+ -koncentráció 7–8 mM. A pozitív inotrop hatás eléréséhez szükséges glikozidkoncentráció kb. 1 mM-lal emeli az intracelluláris Na^+ -koncentrációt (28). Ez az aránylag kismértékű változás, azonban elegendő a szintén a sejtmembránban lokalizált $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -csere mechanizmus inaktiválásához, illetve megfordulásához (37). Ilyen körülmények között egyrészt a Ca^{2+} -leadás kismértékben csökken a szívizomsejtekből, másrészt pedig a Ca^{2+} -beáramlás szintén kismértékben fokozódik. Mindez a cytoplasma szabad Ca^{2+} -koncentrációjának emelkedéséhez vezet. Ennek eredményeként fokozódik a sejt sarcoplasmaticus reticulumába a Ca^{2+} -felvétel. A szívglükozidok tehát növelik az intracelluláris Ca^{2+} -tranzieneket és az aktív feszülést. Mindezen részhatások végül is a kontrakciós erő fokozásában nyilvánulnak meg (3, 28).

A szívglükozidok cardiotoxicus hatása diabetesben

Mivel a myocardialis Ca^{2+} -szint szabályozása alapvető jelentőségű a kontrakciós erő és a normális ritmus fenntartásában, könnyen belátható, hogy a szívglükozid dózisától függően vagy terápiás hatású,

vagy túladagolás esetében a cardiotoxicitás tünetei kerülnek előtérbe, amelyet a Ca^{2+} -túltöltés okoz. Ilyen körülmények között az aktív feszülés csökkenését, oszcillációs késői kontrakciókat, késői potenciálokat, esetlegesen kontraktúrát okozhat a digitális kezelés. Az így kialakuló kamrai tachyarrhythmia igen feltűnő és gyakran életveszélyes toxikus következmény. Ma már általánosan elfogadott, hogy a myocardialis sejtthálál közös és legvégső oka a sejt Ca^{2+} -túltöltése (3, 69).

Régi klinikai megfigyelés, hogy amennyiben korábban nem kezelt diabeteses betegeknek a szív munkájának támogatására digitálisglikozidokat alkalmaznak a nem diabetesesek kezelésére használtos dózisban, a pozitív inotrop hatás helyett egyértelmű toxikus tünetek jelentkezhetnek. A magyarázat aránylag egyszerű: diabetesben a legtöbb szövetben szignifikánsan csökken a szívglükozid-kötőhelyek száma (45). E megállapítást patkányokban kísérletesen létrehozott diabeteses elváltozások tanulmányozása során nyert adataink is alátámasztják (7, 71, 73, 75). A streptozotocinnal létrehozott diabeteses elváltozás az IDDM-nek (1. típusú diabetes) felel meg. Vizsgálataink szerint a vázizomban, agyban, szívben kb. 40%-kal csökken a strophantin maximális kötődése, azaz a kötőhelyek száma. Ha az aktív pumpahelyek számát tovább csökkentjük digitális adagolásával, előidézhetjük a már említett Ca^{2+} -túltöltést a szívsejtekben, amely a cardiotoxicus tünetek kialakulásához vezet. Korábbi adataink szerint a szabad Ca^{2+} -koncentráció eleve szignifikánsan magasabb a diabeteses szívizomsejtekben az egészségesekhez képest (64). Következésképpen a szívglükozidokkal történő kezelést diabeteseseken a nem cukorbetegéknél alkalmazott dózishoz képest lényegesen kisebb mennyiséggel célszerű elkezdeni.

A glükóz felvétele az izom- és a zsírsejtekbe

A vízdékony tápanyagok, mint például az aminosavak vagy a glükóz felvétele a sejtekbe specifikus transzporterek segítségével történik. A glükóz könnyített (facilitált) diffúzióval valamelyik glükóztranszporter- (GLUT-) izoforma közreműködésével jut be a sejtbe (19). A hatféle, sejt-, illetve szövetspecifikusan expresszálandó GLUT-izoforma számos azonos vagy hasonló tulajdonsággal rendelkezik: 12 hidrofób membrándoménjük van, s részben külső stimulusok szabályozzák működésüket (11, 19, 21, 56). Mint a 3. táblázatból látható, az izomszövetben mind a GLUT1, mind a GLUT4 kimutatható. A GLUT1 részesevé azonban az izom glükózfelvételében a GLUT4-hez képest elenyésző (21). A GLUT4 működését különösen részletesen vizsgálták, hiszen nagyon érzékenyen reagál a környezeti hatásokra, működése inzulinfüggő.

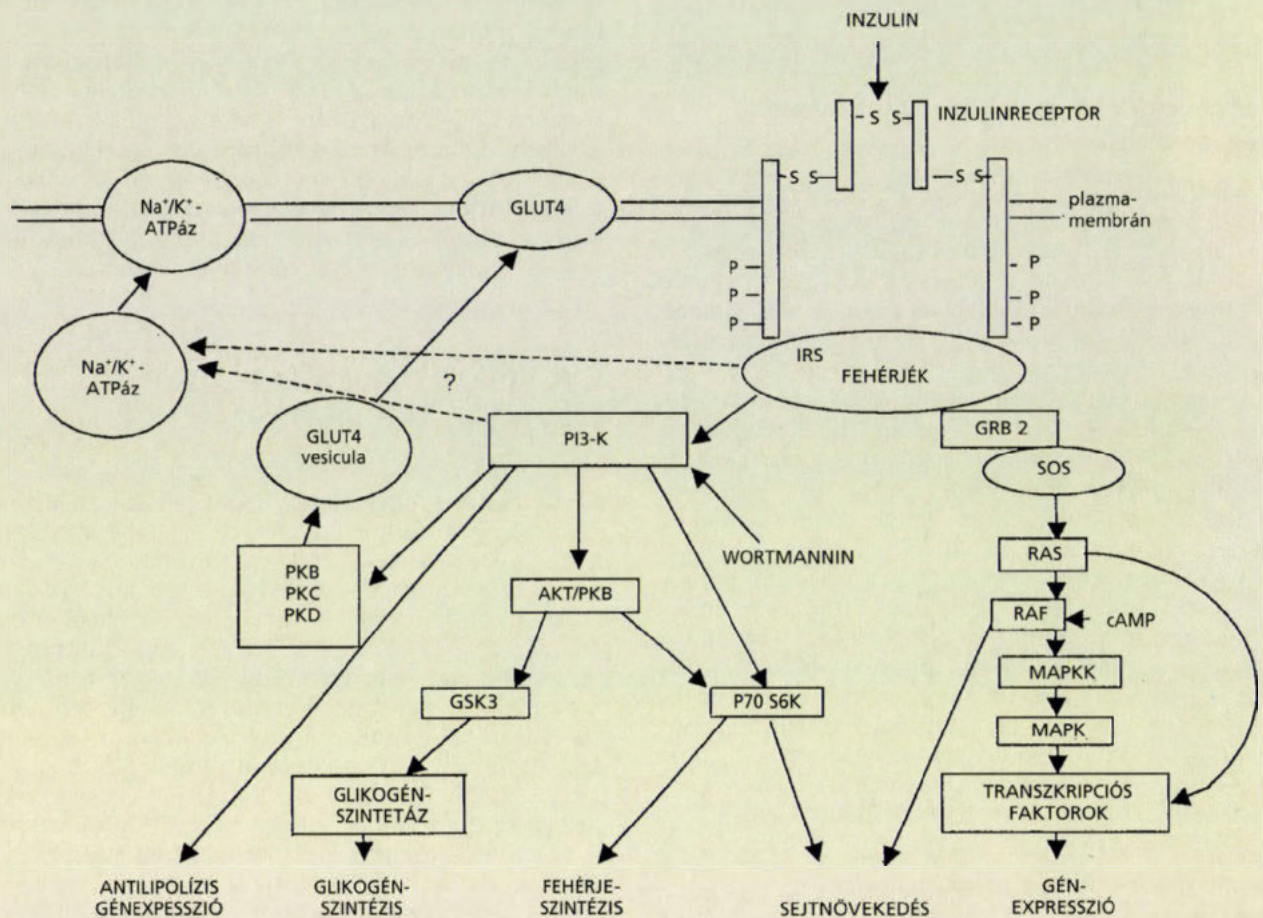
A GLUT4 transzportert váz- és szívizomsejtekben, illetve adipocytákban mutatták ki (16, 20, 60, 68). Az izomműködés szabályozásának megértése vonatko-

3. táblázat: Glükóztranszporter-izoformák

Izoforma	Szöveti elhelyezkedés	Szerep
GLUT1	placenta, agy, izom-, zsírszövet, vörösvértest, endothelsejtek, vér-szövet barrier	a szövetek alapszintű glükózellátása
GLUT 2	máj, pancreas β -sejtek, vese transepithelialis sejtjei, vékonybél epithelsejtjei	glükózfelvétel
GLUT 3	agy, idegsejtek, egyéb szövetek (kismértékben)	glükózfelvétel cerebrospinalis folyadékból
GLUT4	harántcsíktolt izom szívizom zsírszövet	inzulinfüggő glükózellátás (inzulinfüggő kihelyeződés plazmamembránra)
GLUT 5	intestinalis tractus, spermiumok, egyéb szövetek (kismértékben)	fruktózfelvétel
GLUT 7	máj	glükóztranszport a glükoneogenezisben

zásában fontos, hogy a GLUT4 mennyisége a vörös izomrostokban lényegesen nagyobb, mint a fehér rostokban (42). A GLUT4 inzulin hiányában főleg az intracelluláris membránokban található. Ha nő a vér inzulinszintje, a transzporter a plazmamembránra helyeződik ki, s ezáltal a glükózfelvétel ezekbe a szövetekbe igen jelentősen meggyorsul. A glükózfelvétel inzulin hatására egyes fajokban akár 40-szeresre is fokozódhat. A glükózfelvétel fokozódása nagyobb mértékű a zsírszövetbe, mint az izomba, s nagy specifikus különbséget mutat (21), emberben aránylag kismértékű, csak 2–4-szeres a növekedés (21).

Ma már többé-kevésbé ismerjük azt a jelátviteli utat is, amely az inzulinnak a receptorához való kötődésétől a GLUT4 plazmamembránra történő kihelyeződéséig tart (12) (1. ábra). Ebben a vonatkozásban figyelemre méltó, hogy a GLUT4 kihelyeződését eredményező jelátviteli pályát a proteinkináz C enzim befolyásolhatja. Ennek az enzimnek a plazmamembránra való kihelyeződését többek között az inzulin is stimulálhatja (17, 41). A GLUT4 zavartalan működése különösen az izomban igen fontos, amit az is alátámaszt, hogy az izomglikogén szintézisének sebesség meghatározó tényezője nem a korábban gondolt glikogénszinte-



1. ábra: Inzulin jelátviteli utak (vázlatos áttekintés)

IRS = inzulinreceptor-szubstrát; PI3-K = foszfatidil-inozitol-3-kináz; GRB2 = növekedési faktor receptor kötött fehérje 2; SOS = (son-of-sevenless) SOS-cserélő fehérje; RAS = RAS GTP-kötő fehérje; RAF = RAF proteinkináz; MAPKK = mitogén által aktivált proteinkináz kináz; MAPK = mitogén által aktivált proteinkináz; P70 S6K-70 kDa ribosomális proteinkináz; AKT, PKB = proteinkináz B; GSK3 = glikogénszintáz-3-kináz; PKC = proteinkináz C; PKD = proteinkináz D

táz enzim aktivitása, hanem a plazmamembránon működő GLUT4 mennyisége (55, 67). Normális inzulinsekreció esetében glükózinfúzió után a glükóz kb. 80%-a az izomba kerül (21). A működő GLUT4 mennyiségét nemcsak az inzulin jelenléte, hanem az izommunka is befolyásolja: a tréning fokozza a GLUT4-szintet az izomban (14, 26), valamint fokozza a transzporter sejtmembránra való helyeződését is.

Érdekes összefüggést figyeltek meg a GLUT1 és a GLUT4 szintje között az egyedfejlődés során. A magzati és a korai postnatalis életben a GLUT1 mennyisége a meghatározó mind a szívben, mind a vázizomban. A későbbiekben a GLUT1 mennyisége meredeken csökken, míg a GLUT4-é gyorsan emelkedik (56). E két glükóztranszporter expresszióját többek között a pajzsmirigyhormonok módosíthatják a perinatalis szívben: neonatalis korban a congenitalis hypothyreosis a GLUT4 mennyiségét jelentősen csökkenti, ugyanakkor a GLUT1 expresszióját fokozza (11).

Az inzulin nemcsak a GLUT4 transzlokációját, hanem expresszióját is szabályozza (33, 47). Ha összehasonlítjuk a GLUT4 expresszióját befolyásoló tényezőket emberi és patkányizomban, részben ellentétes eredmények figyelhetők meg: például 4 napos inzulininfúzió patkányokban 4-szeresre növelte a keringésben az inzulinszintet enyhe hypoglykaemia mellett, ugyanakkor azonban szignifikánsan csökkent a GLUT4 és a megfelelő mRNS mennyisé-

ge a tibialis izomban, és ennek megfelelően szintén szignifikánsan csökkent az inzulin által stimulált glükózfelvétel (33). Patkányok esetében az éhezés nem befolyásolta a GLUT4-mRNS mennyiségét a vörös izomban, de a GLUT4-fehérje szintet csökkentette (76). Ezzel szemben streptozotocinnal létrehozott diabetesben a patkányok fehér izomrostjaiban a GLUT4-mRNS mennyisége közel megkétszereződött, míg a GLUT4-fehérjéé kb. 25-30%-kal csökkent (76). Egészséges embereken euglykaemiás körülmények között 20-szorosra emelt inzulinszint jelentősen fokozta a GLUT4-mRNS mennyiségét, de szignifikánsan csökkentette a GLUT4-proteinét (5). Elhízott embereken, valamint 2. típusú diabetesben a vázizom GLUT4-expressziója nem változott. Azt is megfigyelték, hogy az inzulinfüggő glükóztranszport csökkent erősen túlsúlyos és diabeteses egyéneknél (15, 24, 59) (további részleteket l. a 4. és az 5. táblázatban). Az emberi és a patkányizom GLUT4-expressziójában tapasztalt ellentétes eredmények nagy valószínűséggel részben arra vezethetők vissza, hogy míg a patkányokban a gyors fehér és a lassú vörös izomrostok elkülönítetten is vizsgálhatók, addig emberben csak kevert rostok állnak rendelkezésre. A fenti adatok alapján arra is következtethetünk azonban, hogy bizonyos körülmények között az inzulin expressziót gátló hatása is érvényesülhet a glükózfelvételre. Lehetséges, hogy olyan körülmények között, amikor a GLUT4-mRNS mennyisége nő, de a GLUT4-fehérjéé csökken, fokozott proteolízis történik. Mindenesetre az megállapítható, hogy a GLUT4-expresszió pontos szabályozásának megismerése még további kutatást igényel.

4. táblázat: A GLUT4 expressziója zsírszövetben és vázizomban különböző (nagy részét inzulinrezisztens) állapotokban

Állapot	Zsírszövet	Vázizom
Humán elhízás	csökken	változatlan
Humán NIDDM	csökken	változatlan
Streptozotocin diabetes (patkány)	csökken	csökken
Fiatal Zucker-patkány	nő	-
Óreg Zucker-patkány	csökken	változatlan
Kövér ob/ob egér	változatlan	változatlan
Nagy zsírtartalmú diéta	csökken	csökken
Izomdenerválás	-	csökken
Izommunka (tréning)	nő	nő

(Zorcano és Camps adatai alapján (76))

5. táblázat: GLUT4-mRNS és GLUT4-fehérje expressziójának változása különböző hatásokra

Hatás	GLUT4-mRNS	GLUT4-fehérje
Vázizom		
Streptozotocin diabetes (fehér, lassú rostok) éhezés	nő	csökken
(vörös, gyors rostok) Hyperglykemia	változatlan	csökken
	nő	változatlan
Szív		
Diabetes mellitus	erősen csökken	kissé csökken
Éhezés	erősen csökken	kissé csökken
Hypothyreosis	csökken	változatlan

(Zorcano és Camps adatai alapján (76))

A Na⁺/K⁺-ATPáz expressziója és az inzulin

A Na⁺/K⁺-ATPáz egy igen jelentékeny része a váz-, és szívizomban, valamint a zsírsejtekben a GLUT4-hez hasonlóan az intracellularis membránokban mutatható ki.

Akut inzulin hatásra a Na⁺/K⁺-ATPáz α2β1 izoformája kihelyeződik a plazmamembránra, s ezáltal a K⁺-felvétel jelentősen fokozódik az izomsejtekbe. Régi klinikai megfigyelés, hogy diabeteses betegeknél gyorsan felszívódó inzulin adása után a vércukorszint-csökkenés mellett az inzulinadás előtti hyperkalaemia hypokalaemiába mehet át. A pontos mechanizmus azonban sokáig ismeretlen volt. Tudjuk, hogy inzulin hatására mind a Na⁺-pumpahelyek száma, mind pedig a GLUT4-transzporter mennyisége lényegesen emelkedik a plazmamembránon, s ezáltal a K⁺ és a glükózfelvétel sebessége szignifikánsan nő, melynek eredményeként hypokalaemia és alacsonyabb vércukorszint alakulhat ki. Érdekes módon a glükózfelvételhez hasonlóan a tréning is emeli az izomsejtek K⁺-felvételét a sejtthártya Na⁺/K⁺-ATPáz aktivitásának fokozásán keresztül (32, 34). A fokozott K⁺-felvétel

tel ebben az esetben is feltehetően a Na^+/K^+ -ATPáz plazmamembránra történő kihelyeződésének az eredménye, ugyanakkor a nem trenírozott állatokban intenzív izommunka hatására hyperkalaemia alakult ki (34). Hasonlóan hyperkalaemiát okoz a hypoxia is, tehát a nem trenírozott állatokban intenzív izommunka hatására kialakuló hyperkalaemia is feltehetően a hypoxia következménye.

Az IDDM experimentális modellje a patkányok streptozotocinnal létrehozott diabeteze. Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy diabeteses patkányok szív- és vázizmában egyaránt csökken mind a Na^+/K^+ -pumpa enzim, mind a GLUT4 mennyisége (65, 72, 73). E transzporterek legkifejezettebb csökkenését az intracelluláris membránfrakcióban találtuk. Érdekes, hogy a diabeteses szívizom sejtmembránjában inzulin hiányában sem a GLUT4, sem pedig a Na^+/K^+ -ATPáz $\alpha 2\beta 1$ izoforma mennyisége nem különbözött lényegesen a kontroll szíveken mért értékektől. Bár akut inzulinkezelés hatására mindkét transzporter kihelyeződik a plazmamembránra, a transzlokáció azonban jóval kisebb mértékű a diabeteses, mint a kontroll szívben (73). Hasonló jelenség tapasztalható a diabeteses állatok lassú vörös izmaiban is (74).

Megállapíthatjuk tehát, hogy az intracelluláris membránkompartimentekben lokalizált mindkét vizsgált transzporter mennyisége kevesebb a diabeteses szövetben mint a kontrollban, másrészt e kisebb mennyiségből arányát tekintve még kevesebb helyeződik ki a plazmamembránra inzulin hatására. Ugyanakkor más állatmodell-kísérletek eredményei arra utalnak, hogy a transzporterek intracelluláris mennyisége nem befolyásolja elsődlegesen a transzport nagyságát. Újabb megfigyeléseink szerint a jelenség háttérében részben az inzulin jelátviteli út egyes komponenseinek diabetesben tapasztalható eltérő mennyisége és aktivációja áll (74). Megfigyeléseink alapján feltételezzük, hogy a két transzporter kihelyeződésében részt vevő mechanizmus több komponense is sérülhet diabetesben.

A 2. típusú diabeteshez rendszerint súlyos inzulinrezisztencia társul, amely fontos tényezője a hipertónia, atherosclerosis, illetve coronariabetegségek kialakulásának. Inzulinrezisztenciában a glükózfelhasználás súlyos zavart szenved, mivel nagymértékben csökken vagy hiányzik a glükózfelvétel növekedése inzulin hatására (15, 44). Ilyen körülmények között nem csak a GLUT4 mennyisége, hanem a plazmamembránra történő kihelyeződése is csökken. Fontos megfigyelésnek tűnik, hogy kövér patkányok zsírszövetében (de valószínűleg izomzatában is) megváltozik a GLUT4/GLUT1 aránya a GLUT4 rovására (15). Az arány eltolódása együtt járhat az adipocyták dedifferenciálódásával, és feltételezik, hogy az inzulinrezisztencia-szindróma ennek a következménye (76). Ezt a feltevést az is alátámasztja, hogy izomszövetben denerváció hatására a GLUT4/GLUT1 arány eltolódását figyelték meg, ami dedifferenciálódáshoz és inzulinrezisztencia kialakulásához vezetett (8, 13).

Az intracelluláris Ca^{2+} -koncentrációt szabályozó mechanizmusok diabetesben

Az intracelluláris nyugalmi szabad Ca^{2+} -koncentráció négy nagyságrenddel kisebb, mint az extracelluláris. Nyilvánvaló, hogy ez az igen nagy különbség csak nagyon hatékony transzportmechanizmusokkal tartható fenn. Az izom típusú szövetekben ebben a vonatkozásban elsődleges jelentőségű a sarcoplasmaticus reticulum membránjában lokalizált Ca^{2+} -pumpa (Ca^{2+} -ATPáz), valamint a plazmamembránban található Ca^{2+} -ATPáz és $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -cseremechanizmus (6. táblázat).

Diabetes mellitushoz igen gyakran társulnak olyan szív-működési zavarok, amelyek függetlenek a coronariák megbetegedésétől, illetve atherosclerostól. A krónikus diabeteses állatok szívizmára jellemző a sarcoplasmaticus reticulum Ca^{2+} -transzport folyamatainak és a sarcolemmán át történő $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -cserének, valamint szintén a plazmamembránban található Ca^{2+} -pumpának a zavara. Mindehhez társul a myofibrillaris ATPáz aktivitásának csökkenése is (30, 39, 40, 41, 50, 52, 57). Ezek a változások nagyrészt revertálhatók a diabeteses állatok krónikus inzulinkezelésével (57). Az intracelluláris Ca^{2+} -szintet csökkentő mechanizmusok sérülése végül is a szív-sejtek intracelluláris szabad Ca^{2+} -koncentrációjának jelentős emelkedéséhez vezet (korábbi méréseink szerint ez akár a 400%-ot is elérheti) (64). Ezzel függ össze a szívizom csökkent relaxációs képessége diabetesben, míg a myofibrillaris ATPáz károsodása a kontrakciós erő csökkenését okozza (50, 66).

A Ca^{2+} -homeosztázis zavara fontos tényező a cardiomyopathia kialakulásában és ennek részét képező egyes subcelluláris elváltozásokban. Diabetesben sérül a mitochondriális Ca^{2+} -felvétel és az oxidatív foszforiláció is (51). Nemcsak a szív-, hanem a harántcsíkolt izomban is jelentősen csökken az ATP-tartalom diabeteses állapotban, úgyszintén lényegesen kisebb a Ca^{2+} -t transzportáló mechanizmusok aktivitása is. A szív vonatkozásában, mint láthattuk,

6. táblázat: Az intracelluláris Ca^{2+} -szint szabályozásában részt vevő mechanizmusok

1. Plazmamembrán (Ca^{2+} -koncentráció: kívül nagy, belül alacsony)
 - a) Ca^{2+} -leadás: Ca^{2+} -ATPáz, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -csere
 - b) Ca^{2+} -felvétel: Ca^{2+} -csatorna (diffúzió)
2. Endoplasmás (sarcoplasmaticus) reticulum (Ca^{2+} -koncentráció: kívül kicsi, belül nagy)
 - a) Ca^{2+} -leadás: Ca^{2+} -csatorna (membránpotenciál, Ca^{2+} , inozitol-triszfoszfát működteti)
 - b) Ca^{2+} -felvétel: Ca^{2+} -ATPáz
3. Mitochondriumok (Ca^{2+} -koncentráció: kívül kicsi, belül nagy)
 - a) Ca^{2+} -leadás: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -csere, $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -csere
 - b) Ca^{2+} -felvétel: transzmembránpotenciállal működő uniporter

a legnagyobb veszély a Ca^{2+} -túltöltődés, amely a szív eredetű halálokok egyik legfontosabb tényezője. Diababetesben a Ca^{2+} -homeosztázis zavarának döntő jelentőségére mutat az a körülmény, hogy a fentiekben vázolt elváltozások nagyrészt megszüntethetők a Ca^{2+} -antagonista verapamil alkalmazásával (1, 2).

Diabeteshez társuló egyéb membránkárosodások

Érdekes megfigyelésnek tűnik, hogy összefüggés mutatható ki a membránfoszfolipidek többszörösen telítetlen zsírsavtartalma és az inzulinérzékenység között (25). Ezzel összefüggésben figyelemre méltó, hogy diababeteses szívizom plazmamembránjában a kétszeresen telítetlen linolénsav mennyisége szignifikánsan nő, de a négyszeresen telítetlen arachidonsavé a kontrollérték kevesebb, mint felére csökken (8, 35), míg a többi telítetlen zsírsav esetében nincsen különbség. Közvetlen méréssel is igazolható volt a diababeteses állatokból származó membránok fluiditásának változása, amelyet egy adaptációs mechanizmusnak is tarthatunk (9).

A zsírsavak felvétele a cytoplasmából a mitochondriumokba – ahol lebontásuk történik – karnitinkarrier-függő folyamat. Sokoldalúan bizonyították, hogy a diababeteses szívre jelentékeny karnitinhány jellemző (70). Ennek fontosságát bizonyítja, hogy diababeteses állatok propionil-L-karnitin-kezelése nagymértékben kivédte a sarcoplasmaticus reticulum Ca^{2+} -transzportáló rendszerének károsodását (18). (A hatás feltehetően azért jön létre, hogy ilyen körülmények között a mitochondriumok több zsírsavat oxidálhatnak, és ezáltal több ATP áll rendelkezésre többek között a Ca^{2+} -transzport biztosítására is).

Terjedelmi ok miatt nem tudunk foglalkozni egyéb membránkárosodásokkal diababetesben, így például a basalis membránok fokozott fehérjglikoziláció miatt kialakuló megvastagodásával és a következményes funkciózavarokkal (10), vagy az adrenalin által stimulált adenil-cikláz aktivitásának változásával (22, 23), amelynek a hormonális hatások átvitelében alapvető szerepe van. Úgyszintén nincs lehetőségünk az acetyl-kolin jelátviteli rendszer érintettségének taglalására diababetesben (31, 43, 46), valamint számos egyéb membránműködéshez kötött funkcióváltozás bemutatására sem.

E rövid összefoglalóból is kitűnik, hogy a súlyos diababeteses anyagcsere-zavarhoz legalább annyira veszélyes membránkárosodások társulhatnak, vagy még inkább igen sok esetben a funkciózavar a membránműködés károsodásának a következménye. Úgy véljük, hogy a különböző szövetek diababeteses károsodásában (cardiopathia, neuropathia, nephropathia, retinopathia stb.) igen jelentékeny lehet az a funkcionális zavar, amely a különböző membrántranszporterek károsodása következményeként léphet fel. Mint láthattuk, e membránfehérjék expressziója zömében inzulinfüggő. Ebből a tényből kiindulva felvetődik, hogy a diababetes terápiájában használatos, nem az inzulinszekréciót fokozó vagy

nem az inzulinhatást érzékenyítő egyébként széles körben használatos gyógyszerek mennyiben tudják ellen-súlyozni az inzulin hiányában bekövetkező fehérje-szintézis-zavarokat. Az ilyen irányú vizsgálatok még nem elégségesek és ellentmondásosak.

IRODALOM: 1. Afzal, N., Ganguly, R. K., Dhalla, K. S. és mtsai: Beneficial effects of verapamil in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 1988, 37, 936-942. – 2. Afzal, N., Pierce, G. N., Elimban, V. és mtsai: Influence of verapamil on some subcellular defects in diabetic cardiomyopathy. *Am. J. Physiol.*, 1989, 256, E453-E458. – 3. Ake-*ra*, T.: Pharmacological Agents and Myocardial Calcium. In *Calcium and Heart*. Szerk.: Langer, G. A. Raven Press, New York, 1990, 299-331. old. – 4. Albers, R. W.: Studies on the interaction of ouabain and other cardioactive steroids with sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase. *Mol. Pharmacol.*, 1968, 4, 324-336. – 5. Andersen, P. H., Lund, S., Vestergaard, H. és mtsai: Expression of the Major Insulin Regulatable Glucose Transporter (GLUT4) in Skeletal Muscle of Noninsulin-Dependent Diabetic Patients and Healthy Subjects Before and After Insulin Infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 27-32. – 6. Azuma, K. K., Hensley, C. B., Putnam, D. S.: Hypokalemia decreases Na^+K^+ ATPase α 2-but not α 1-isoform abundance in heart, muscle and brain. *Am. J. Physiol.*, 1991, 260, C958-C961. – 7. Bányász, T., Kovács, T.: Different [3H] ouabain binding characteristics of fast and slow skeletal muscles in IDDM and NIDDM diabetic rats. *Clin. Physiol.*, 1966, 16, 609-620. – 8. Block, N. E., Menick, D. R., Robinson, K. A. és mtsai: Effect of denervation on the expression of two glucose transporter isoforms in rat hindlimb muscle. *J. Clin. Invest.*, 1988, 82, 486-499. – 9. Borkman, M., Storlien, L. H., Pan, D. A. és mtsai: The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal muscle phospholipids. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 238-244. – 10. Brownlee, M.: Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*, 1992, 15, 1835-1843. – 11. Castelló, A., Rodríguez-Manzanera, J. C., Camps, M. és mtsai: Perinatal hypothyroidism impairs the normal transition of GLUT4 and GLUT1 glucose transporters from fetal to new neonatal levels in heart and brown adipose tissue. Evidence for tissue-specific regulation of GLUT4 expression by thyroid hormone. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 5905-5912. – 12. Cheatham, B., Volchuk, C. R., Kahn, C. R. és mtsai: Insulin-stimulated translocation of GLUT4 glucose transporter requires SNAPE-complex proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1966, 93, 15169-15173. – 13. Chen, C. C.: Differentiation of renal Na^+K^+ -ATPase in control and streptozotocin-induced diabetic mice by G-protein acting toxins and phorbol esters. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 225, 275-279. – 14. Dela, F., Handberg, A., Mikines, K. J.: GLUT4 and insulin receptor binding and kinase acting in trained human muscle. *J. Physiol.*, 1993, 469, 615-624. – 15. Dohm, G. L., Tapscott, E. B., Pories, W. J. és mtsai: An in vitro human muscle preparation suitable for metabolic studies. Decreased insulin stimulation of glucose transport in muscle from morbidly obese and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, 1988, 82, 486-499. – 16. Doven, A. G., Burdett, E., Ramlal, T. és mtsai: Characterisation of Glucose Transporter Enriched Membranes from Rat Skeletal Muscle: Assessment of Endothelial Cell Contamination and Presence of Sarcoplasmic Reticulum and Transverse Tubules. *Endocrinology*, 1991, 128, 611-616. – 17. Farese, R. V., Standaert, M. L., Francois, A. J. és mtsai: Effects of insulin and phorbol esters on subcellular distribution of protein kinase C isoforms in rat adipocytes. *Biochem. J.*, 1992, 288, 319-323. – 18. Ferrari, R., Shah, K. R., Hata, T. és mtsai: Subcellular Defects in Diabetic Myocardium: Influence of Propionyl-L-Carnitine on Ca^{2+} Transport. In *The Diabetic Heart*. Szerk.: Nagano, M., Dhalla, N. S. Raven Press, New York, 1991, 167-181 old. – 19. Gould, G. W. (Szerk.): Facilitative Glucose Transporters. Springer, New York, Berlin, 1997. – 20. Gould, G. W.: Trafficking, Targeting and Translocation of the Insulin-Regulatable Glucose Transporter, GLUT4. In *Facilitative Glucose Transporters*. Szerk.: Gould, G. W. Springer, New York, Berlin, 1997, 67-104 old. – 21. Gould, G. W., Holman, G. P.: The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem. J.*, 1993, 295, 321-341. – 22. Gatzsche, O.: The adrenergic beta-receptor adenylate cyclase system in heart and lymphocytes from streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes*, 1983, 32, 1110-1116. – 23. Gatzsche, O.: Myocardial Calcium Uptake and Catecholamine Sensitivity in Experimental Diabetes. In *The Diabetic Heart*. Szerk.: Nagano, M., Dhalla, N. S. Raven Press, New

- York, 1991, 199-207 old. – 24. Hager, S. R., Pastorek, D., Jochen, A. C. és mtsai: Divergence between GLUT4 mRNA and protein abundance in skeletal muscle of insulin resistant rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1991, 181, 240-245. – 25. Han, X., Abendschein, D. R., Kelley, J. G. és mtsai: Diabetes-induced changes in specific lipid molecular species in rat myocardium. *Biochem. J.*, 2000, 352, 789-789. – 26. Houmarad, J. A., Egan, P. C., Neuffer, P. D. és mtsai: Elevated skeletal muscle glucose transporter levels in exercise-trained middle aged men. *Am. J. Physiol.*, 1991, 261, E437-E443. – 27. Hundal, H. S., Marette, A., Mitsumoto, Y. és mtsai: Insulin induces translocation of the $\alpha 2$ and $\beta 1$ subunits of the Na^+/K^+ -ATPase from intracellular compartments to the plasma membrane in mammalian skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, 1992, 267, 5040-5050. – 28. Im, W. B., Lee, C. O.: Quantitative relation of twich and tonic tensions to intracellular Na^+ in cardiac Purkinje fibers. *Am. J. Physiol.*, 1984, 247, C478-C487. – 29. Kahn, B. B.: Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 1367-1374. – 30. Kawamura, M., Suzuki, H.: Altered Ca^{2+} Transport in Diabetic Myocardium. In *The Diabetic Heart*. Szerk.: Nagano, M., Dhalla N. S. Raven Press, New York, 1991, 209-219. old. – 31. Kiss, G., Somogyi, J., Csermely, P. és mtsai: Streptozotocin-induced diabetes alters the oligomerization pattern of acetylcholinesterase in rat skeletal muscle. *Diabetologia*, 2001, 434, 220-223. – 32. Kjeldsen, K., Richter, E. K., Galbo, H. és mtsai: Training increases the concentration of (^3H)ouabain-binding in rat skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta*, 1986, 860, 708-712. – 33. Klip, A., Paquet, M. R.: Glucose transport and glucose transporters in muscle and their metabolic regulation. *Diabetes Care*, 1990, 13, 228-243. – 34. Knochel, J. P., Blachley, J. D., Johnson, J. H. és mtsai: Muscle cell electrical hyperpolarization and reduced exercise hyperkalemia in physiologically conditioned dogs. *J. Clin. Invest.*, 1985, 75, 740-745. – 35. Kuwahara, Y., Yanagishita, T., Kondo, J. és mtsai: Changes in microsomal membrane phospholipids and fatty acids in activities of membrane bound enzyme in diabetic rat heart. *Basic. Res. Cardiol.*, 1997, 92, 214-222. – 36. Lamothe, B., Baudry, A., Desbois, P. és mtsai: Genetic engineering in mice: impact on insulin signaling and action. *Biochem. J.*, 1998, 335, 193-204. – 37. Langer, G. A.: The role of sodium ion in the regulation of myocardial contractility. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1970, 1, 203-207. – 38. Lee, A. D., Hansen, P. A., Holloszy, J. O.: Wortmannin inhibits insulin-stimulated but not contraction-stimulated glucose transport activity in skeletal muscle. *FEBS Letters*, 1995, 361, 51-54. – 39. Makino, N., Nakanishi, H., Yosida, S. és mtsai: Alteration of Heart Membrane Ca^{2+} Transport in Streptozotocin-induced Diabetic Cardiomyopathy. In *The Diabetic Heart*. Szerk.: Nagano, M., Dhalla, N. S. Raven Press, New York, 1991, 219-228. old. – 40. Malhotra, A.: Cardiac Contractile Proteins in Diabetic Cardiomyopathy. In *The Diabetic Heart*. Szerk.: Nagano, M., Dhalla, N. S. Raven Press, New York, 1991, 281-290. – 41. Malhotra, A., Penpargkul, S., Fein, F. S. és mtsai: The Effect of streptozotocin-induced diabetes in rats on cardiac proteins. *Circ. Res.*, 1981, 49, 1243-1250. – 42. Marette, A., Richardson, J. M., Ramlal és mtsai: Abundance, localisation and insulin-induced translocation of glucose transporters in red and white muscle. *Am. J. Physiol.*, 1992, 263, C443-C452. – 43. Miglietta, O.: Neuromuscular junction defect in diabetes. *Diabetes*, 1973, 22, 719-723. – 44. Napoli, D., Hirsman, M. F., Horton, E.: Mechanism and Time Course of Impaired Skeletal Muscle Glucose Transport Activity in Streptozotocin Diabetic Rats. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 427-437. – 45. Ng, Y. C., Tolericco, P. H., Book, C. B.: Alterations in level of Na^+/K^+ -ATPase isoforms in heart, skeletal muscle and kidney of diabetic rats. *Am. J. Physiol.*, 1993, 265, E243-E251. – 46. Nojima, H., Suneki, T., Kimura, H. és mtsai: Accelerated desensitization of nicotinic receptor channels and its dependence on extracellular calcium in isolated skeletal muscles of streptozotocin-diabetic mice. *Br. J. Pharmacol.*, 1995, 116, 1680-1684. – 47. O'Brien, R. M., Granner: Regulation of gene expression by insulin. *Biochem. J.*, 1991, 278, 609-619. – 48. Orłowski, J., Lingrel, J. B.: Tissue-specific and developmental regulation of rat Na^+/K^+ -ATPase catalytic α isoform and β subunit mRNAs. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 10436-10442. – 49. Orłowski, J., Lingrel, J. B.: Differential expression of the Na^+/K^+ -ATPase α_1 and α_2 subunit genes in a murine myogenic cell line. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 17817-17821. – 50. Pierce, G. N., Dhalla, N. S.: Cardiac myofibrillar ATPase activity in diabetic rats. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 1981, 13, 1063-1069. – 51. Pierce, G. N., Dhalla, N. S.: Mitochondrial abnormalities in diabetic cardiomyopathy. *Can. J. Cardiol.*, 1985, 1, 48-54. – 52. Pierce, G. N., Ramdiwan, B., Dhalla, N. S. és mtsai: Na^+/H^+ exchange in cardiac sarcolemmal vesicles isolated from diabetic rats. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258, H255-H261. – 53. Post, R. L., Merritt, C. R., Kinsolving, R. és mtsai: Membrane adenosine triphosphatase as participant in the active transport of sodium and potassium in human erythrocyte. *J. Biol. Chem.*, 1960, 235, 1796-1802. – 54. Proud, C. G., Denton, R. M.: Molecular mechanisms for the control of translation by insulin. *Biochem. J.*, 1997, 328, 329-341. – 55. Ren, J., Marshall, B., Gulve, E. és mtsai: Evidence from transgenic mice that glucose transport is rate-limiting for glycogen deposition and glycolysis in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 16113-16115. – 56. Santaluca, T., Camps, M., Castelló, A. és mtsai: Developmental regulation of GLUT1 (erythroid/hepg) and GLUT4 (muscle/fat) glucose transporter expression in rat heart, skeletal muscle, and brown adipose-tissue. *Endocrinology*, 1992, 837-846. – 57. Schaffer, S. W., Allo, S., Mozaffari, M. S. és mtsai: Defective Calcium Homeostasis in Noninsulin-Dependent Diabetic Cardiomyopathy. In *The Diabetic Heart*. Szerk.: Nagano, M., Dhalla, N. S. Raven Press, New York, 1991, 183-197. old. – 58. Schatzmann, H. J.: Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium- und Natriumtransport durch die Erythrozyten-Membran. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1953, 11, 346-354. – 59. Schmitz-Peifer, C.: Signaling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cellular Signaling*, 2000, 12, 584-594. – 60. Sinha, M. K., Raineri-Maldonado, C., Buchanan, C. és mtsai: Adipose tissue glucose transporters in NIM. Decreased level of muscle/fat isoform. *Diabetes*, 1991, 40, 472-477. – 61. Skou, J. C.: The influence of some cations on an adenosinetriphosphatase from peripheral nerves. *Biochim. Biophys. Acta*, 1957, 23, 346-354. – 62. Somogyi, J.: The effect of proteases on the (Na^+/K^+)-activated adenosine triphosphatase system of rat brain. *Biochim. Biophys. Acta*, 1968, 151, 421-428. – 63. Somogyi, J.: A sejtmembrán Na^+/K^+ aktíválható adenozintrifoszfátáz enzimének működése. In *A biotmembránok szerkezete és működése, II. Membránfunkciók*. Szerk.: Somogyi J. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1989, 121-183. old. – 64. Somogyi, J., Lopez J. R., Bányász, T. és mtsai: Defective cytoplasmic Ca^{2+} homeostasis in ventricular muscle in diabetic cardiomyopathic rats. *Eur. Heart J.*, 1988, 9, Suppl. 1, Abstr. 406. – 65. Somogyi, J., Vér, Á., Szántó I. és mtsai: Alterations in Na^+/K^+ ATPase Isoforms of Different Tissues in Streptozotocin Induced Diabetes Mellitus. In *The Sodium Pump. Structure, Mechanism, Hormonal Control and its Role in Diseases*. Szerk.: Bamberg, E., Schoner, W. Steinkopff, Darmstadt, Springer, New York, 1994, 876-879. old. – 66. Takeda, N., Okhubo, T., Tanamura, A. és mtsai: Myocardial Mechanics and Myosin Isoenzymes in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. In *The Diabetic Heart*. Szerk.: Nagano, M., Dhalla, N. S. Raven Press, New York, 1991, 291-298. old. – 67. Tsao, T. S., Burcelin, R., Katz, E. B. és mtsai: Enhanced Insulin Action Due to Targeted GLUT4 Overexpression Exclusively in Muscle. *Diabetes*, 1996, 45, 28-36. – 68. Uphues, I., Kolter, T., Gound, B. és mtsai: Insulin induces translocation of the glucose transporter GLUT4 in cardiac muscle: studies in the role of small-molecular-mass GTP binding proteins. *Biochem. J.*, 1994, 301, 177-182. – 69. Valdeolmillos, M., Eisner, D.: The effects of ryanodine on calcium-overloaded sheep cardiac Purkinje fibers. *Circ. Res.*, 1985, 56, 452-456. – 70. Vary, T. C., Neely, J. R.: A mechanism for reduced myocardial carnitine levels in diabetic animals. *Am. J. Physiol.*, 1982, 243, H154-H158. – 71. Vér, Á., Csermely, P., Bányász, T. és mtsai: Alterations in the properties and isoform ratios of brain Na^+/K^+ -ATPase in streptozotocin diabetic rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1237, 43-51. – 72. Vér, Á., Kiss, G., Tulassay, E. és mtsai: Recruitment of Na^+/K^+ ATPase isoforms by insulin in streptozotocin diabetic rat skeletal muscle. *J. Physiol.*, 2000, 526, 13P-14P. – 73. Vér, Á., Kiss, G., Tulassay, E. és mtsai: Subcellular distribution and recruitment by insulin of Na^+/K^+ ATPase subunits in the left ventricle of diabetic rat heart: acute effect of Insulin. *Diabetologia*, 2001, in press. – 74. Vér, Á., Szántó, I., Bányász, T. és mtsai: Changes in the expression of Na^+/K^+ -ATPase isoenzymes in the left ventricle of diabetic rat hearts. *Diabetologia*, 1997, 40, 1255-1262. – 75. Vér, Á., Szántó, I., Csermely, P. és mtsai: Effect of streptozotocin-induced diabetes on kidney Na^+/K^+ -ATPase. *Acta Physiol. Hung.*, 1995, 83, 323-332. – 76. Zorzano, A., Camps, M.: GLUT4 in Insulin Resistance. In *Facilitative Glucose Transporters*. Szerk.: Gould, G.W. Springer, New York, 1997, 137-165. old.

(Somogyi János dr., Budapest, Pf. 260. 1444)

A thalidomid szerepe a myeloma multiplex gyógykezelésében

Mikala Gábor dr., Jákó János dr. és Vályi-Nagy István dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Belgyógyászati és Geriátriai Klinika
(igazgató: Császár Albert dr.)

A myeloma multiplex egy viszonylag gyakori malignus hematológiai megbetegedés, melynek kezelése nem megoldott. Annak ellenére, hogy a terápiában az allogén csontvelő-átültetés, az ablatív kemoterápiát követő autológ csontvelői v. perifériás őssejtátültetés, a melphalan/kortikoszteroid terápia, az alfa-interferon-kezelés és a kombinált cytostaticus kezelés egyaránt szerepet játszik, gyógyulás egyik gyógymóddal vagy kombinációjukkal sem érhető el. A thalidomid egy hírhedten teratogén molekula, mely potens immunmodulátor, angiogenesis gátló és magasabb koncentrációban direkt myelomasejt-ellenes hatásokkal rendelkezik. Jelenleg csak az erythema nodosum leprosum elfogadott gyógymódja, de sok vizsgálat előzetes eredménye utal arra, hogy számottevő hatása van myeloma multiplexben is. Különösen erőteljes myelomát gátló hatásokat írtak le dexamethasonnal és egyes cytostaticumokkal alkalmazott kombinációban. A hatások észlelhetőek polirezisztens, relapsust mutató myelomában is, melynek kezelése jelenleg ugyancsak megoldatlan. A szerzők közleményükben összefoglalják a thalidomid legfontosabb molekuláris és celluláris hatásait, valamint bemutatják és elemzik a legfontosabb thalidomiddal foglalkozó klinikai tanulmányokat. Remélik, hogy a thalidomid és származékai hamarosan a myeloma elleni küzdelem fegyvertárát fogják gyarapítani.

Kulcsszavak: myeloma multiplex, thalidomid, angiogenesis, immunmoduláció

The role of thalidomide in the treatment of multiple myeloma. Multiple myeloma is a relatively common hematologic malignancy with no definitive treatment available. Although, therapy may include allogenic bone marrow transplantation, high-dose ablative chemotherapy followed by bone marrow or peripheral stem cell transplantation, melphalan/corticosteroid therapy, alpha-interferon treatment, and combined cytostatic chemotherapy, currently none of these alternatives offers cure for the disease. Thalidomide is an infamous molecule for its teratogenicity, yet it possesses potent immunomodulatory, anti-angiogenic and, in higher concentrations, direct anti-myeloma-cell properties. At present, the drug is only approved for the treatment of erythema nodosum of leprosy, however, there are several preliminary results that show clinical efficacy in multiple myeloma. This drug has especially potent anti-myeloma effects in combinations with dexamethasone and certain cytostatic chemotherapeutic agents. The effects are evident both in polyresistant, and relapsing myeloma, a form with no accepted effective treatment options. In this paper, the fundamental molecular and cellular effects of thalidomide are summarized then the most important clinical studies with thalidomide are reviewed. It is the authors' hope that thalidomide will soon be a full member of the medical arsenal in the fight against multiple myeloma.

Key words: multiple myeloma, thalidomide, angiogenesis, immunomodulation

Rövidítések: APC = antigénprezentáló sejt; bFGF = bázikus fibroblast eredetű növekedési faktor; CD = differenciálódási antigénrendszer; CRP = C-reaktív protein; DT = dexamethason + thalidomid; FGFR = fibroblast eredetű növekedési faktor receptora; IFN = interferon; IGF = inzulinszerű növekedési faktor; I κ B = κ B jelű transzkripció faktorok inhibitorfehérjéje; IKK = az I κ B foszforilációjáért felelős fehérjék neve; IL = interleukin; JAK/STAT = egy sok komponensből álló mitotikus szignáltranszdukciós kaszkád; LDH = laktátdehidrogenáz; LPS = lipopoliszacharid (endotoxin); M = monoklonális; MAP = mitogén által aktivált protein; MAPK = mitogén által aktivált proteinkináz; MG = monoklonális gammopathia; MGUS = ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathia; MM = myeloma multiplex; MVD = mikroér-sűrűség; NF κ B = κ B jelzésű általános magi transzkripció faktor; PDE = foszfo-diészteráz; PLI = plazmasejt-jelölési index; RAFTK = kapcsolt adhéziós fókusz tirozinkináza; SCID = súlyos kombinált immundeficiencia; TGF = transzformáló növekedési faktor; TNF = tumornecrosis faktor; TNFR = tumornecrosis faktor receptora; VEGF = vascularis endothelnövekedési faktor

Becslések szerint a myeloma multiplex (MM) az összes malignus betegség egy százalékáért felelős. A malignus hematológiai betegségek egytizedét adva, a csoportban a második leggyakoribb kórforma. A betegség nagy gyakorisága ellenére jelenleg kuratív terápia nem áll rendelkezésünkre, és a szokásos gyógymódok (ún. standard terápia) mellett a szakirodalom az átlagos túlélést mindössze négy évre becsüli. Ez a meglehetősen kiábrándító statisztika számos új terápiás modalitás kipróbálására ösztönzi a területen dolgozó klinikusokat és kutatókat. Fő példa erre a csontvelői/perifériás őssejtátültetések elterjedése. Sajnos ettől az eljárástól sem várható végleges gyógyulás, a betegség transzplantáció utáni kiújulásának gyógykezelése gyakorlatilag megoldatlannak tekinthető. Ebben a helyzetben merült fel

egy más területeken renezánszát élő molekula, a thalidomid terápiás alkalmazása a rezisztens MM kezelésében. Az MM legfontosabb jelenlegi terápiás lehetőségeinek rövid összefoglalása után az angiogenesis szerepét részletezzük e körképben. Ezután bemutatjuk a thalidomidot, melynek egyik sztereoizomerje angiogenesist gátló és immunmodulátor, következésképpen hatékony új fegyver lehet a malignus plazmasejt-megbetegedések elleni küzdelemben.

A plazmasejt-dyscrasiák és kezelési lehetőségeik

Az MM egy olyan klonális plazmasejt-megbetegedés, melyet a szérumban vagy vizeletben csaknem mindig kimutatható monoklonális (M) fehérje, osteolyticus csontelváltozások, emelkedett csontvelői plazmasejtszám, anaemia és gyakran szekunder antitesthiányos syndroma, hypercalcaemia valamint veseelégtelenség jellemez. Mindazonáltal nem minden klonális plazmasejt-szaporulat tekintendő manifeszt myelomának és ezeknek a betegségeknek a kezelése is eltér egymástól. Az ismeretlen jelentőségű monoklonális gammopathiában (MGUS - monoclonal gammopathy of unknown significance) az M-protein mellől hiányzik a 10%-ot meghaladó csontvelői plazmasejtszám, nincsen anaemia, hypercalcaemia, csontlaesiók és/vagy veseérintettség. E betegek terápiát nem, viszont szoros követést igényelnek, mert kb. 25%-ukban végül manifeszt myeloma alakul ki. Sokkal ritkábban, de előfordulhat plasmoblastoma, amyloidosis vagy non-Hodgkin-lymphoma jelentkezése is. Létezik egy harmadik betegcsoport is, az ún. „parázsló” (smouldering) myelomabetegség, ahol M-fehérje mellett enyhén emelkedett a csontvelői plazmasejtszám, de nincsen anaemia, csontlaesio, hypercalcaemia vagy jelentős veseérintettség. E betegek szoros követése indokolt, de előfordulhat, hogy hónapokon vagy akár éveken át nem szorulnak kezelésre. Negyedik entitásként foghatóak fel a solitaer plasmocytomás betegek, amennyiben az elváltozást nem kísérik más csont- vagy extramedullaris laesiók. Ezen esetben a sebészi vagy sugárterápia a választandó kezelés, szigorú követés mellett. A követés kifejezés itt elsősorban negyedévenként a plazmasejt-aktivitási markerek (LDH, CRP, β_2 -microglobulin, IL-6), valamint a szérum és a vizelet immunkémiai analízisét jelenti, ugyanis a plasmocytomás esetek nagyobbik felében monoklonális gammopathia (MG) vagy aktivitási jelek a diagnóziskor nem mutathatók ki, de megjelenésük a kórlefolás alatt a kezelés megkezdését teheti szükségessé. A ritkább esetekben az MG már jelen van párhuzamosan a solitaer plasmocytomával, amely a sebészi beavatkozás után eltűnhet, ismételt megjelenése pedig az előbbieknél megfelelően értelmezendő (13).

A kezelésre adott választ konszenzuskonferenciák állásfoglalása alapján négy fő csoportba osztjuk:

1. táblázat: A myeloma multiplex kezelésre adott válasznak megítélése

Komplett remisszió (a következők mindegyike)

A monoklonális fehérje eltűnésének igazolása immunfixációval* a szérumból és/vagy a vizeletből
<5% plazmasejt csontvelői aspiratumban és biopszában
A lyticus csontelváltozások száma és mérete nem nő
A lágyrész-plasmocytomák eltűnése

Komplett válasz (a következők mindegyike)

A szérum monoklonális fehérje mennyiségének > 90%-os csökkenése*
< 5% plazmasejt a csontvelői aspiratumban és biopszában
A lyticus csontelváltozások száma és mérete nem nő
A lágyrész-plasmocytomák eltűnése

Részleges válasz (a következők mindegyike)

A szérum monoklonális fehérje mennyiségének > 50%-os csökkenése*
A 24 órás vizelet könnyűlánc-ürítés > 90%-os vagy 200 mg/24 h alá csökkenése*
Nonszekretoros myeloma esetén a csontvelői plazmasejtszám > 50 %-os csökkenése
A lágyrész-plasmocytomák méretének > 50%-os csökkenése
A lyticus csontelváltozások száma és mérete nem nő

Minimális válasz (a következők mindegyike)

A szérum monoklonális fehérje 25–49%-os mennyiségi csökkenése*
A 24 órás vizelet könnyűlánc-ürítés 50–89%-os csökkenése (> 200 mg/24 h)
Nonszekretoros myeloma esetén a csontvelői plazmasejtszám 25–49%-os csökkenése
A lágyrész-plasmocytomák méretének 25–49%-os csökkenése
A lyticus csontelváltozások száma és mérete nem nő

*A szérum és/vagy vizelet monoklonális fehérjékben észlelhető változásoknak > 6 héten át észlelhetőnek kell lennie

komplett remisszió (ennek lényege a betegség jeleinek teljes eltűnése, egyes szerzők megkülönböztetnek még terápiára adott komplett választ is, mikor a betegség perzisztálása csak immunológiai módszerekkel marad kimutatható), részleges válasz (a betegség jeleinek jelentős megkevesedése), minimális válasz (a betegség igazolható regressziója), illetőleg a válasz hiánya. Az elfogadott kritériumrendszert az 1. táblázat mutatja be.

A myeloma multiplex hagyományos kezelése melphalan és prednisolon alapú. E kezelésre a betegek kb. 50%-a kedvezően válaszol, ám komplett terápiás választ a betegek kevesebb mint 10%-a ad. A kezelt betegek átlagos túlélése 3 év körül van, míg e terápia mellett az ötéves túlélés 24%-ra tehető. Az alacsony hematológiai eredményesség miatt vezették be a kombinációs kezelési protokollokat (VBMCP = vincristin, carmustin, melphalan, cyclophosphamid, prednisolon; VAD = vincristin, adriamycin, dexamethason; ICOMP = idarubicin, cyclophosphamid, vincristin, methylprednisolon). Ezek alkalmazásakor a válasz lényegesen nagyobb arányú, 70%-ra tehető, de a követéses vizsgálatok szerint az ötéves túlélés nem szignifikánsan jobb. Kiemelkedő hatékonyságú (75–90%) és megnövekedett túlélésel (52% ötéves túlélés) jár a nagy dózisú kemoterá-

pia és az ezt követő autológ őssejtátültetés. Ezt a kezelést kellő mennyiségű őssejt gyűjtése (és fagyasztva tárolása) esetén ismételni lehet. Ezért nagyobb hematológiai centrumokban a jó állapotú, 70 éven aluli betegek számára ez a választandó kezelési forma. Nem okoz a túlélésben eltérést, ha a transzplantáció korán vagy csak relapsus esetén halasztottan történik, ha rendelkezésre áll mélyfagyasztott korán begyűjtött csontvelői őssejt. Ebben a kezelési formában általában VAD-protokoll alkalmazásával – mely nem toxikus az őssejtekre – a tumorsejtek számát először csökkentik. A perifériás őssejteket ezután gyűjtik és fagyasztják, majd a betegek a szokványos kemoterápiát kapják, amennyiben progresszió vagy relapsus alakul ki, a transzplantáció szóba jön.

Az előbbiektől eltérő kezelési modalitást jelent az α -interferon (IFN- α) alkalmazása. Az IFN alapvetően a platófázisban fenntartó kezelésre, a plató idejének megnyújtására alkalmas, ám a túlélést nem képes jelentősen befolyásolni. A szer terápiában elfoglalt helyének pontosabb meghatározása érdekében jelenleg egy nagy multicentrikus randomizált vizsgálat folyik az USA-ban.

Bár a myeloma multiplex kezelésére számos lehetőség áll jelenleg rendelkezésünkre, melyek közül valószínűleg mindegyiknek meg lehet a maga helye a terápiaiban, a visszaeső betegek terápiaja megoldatlannak tekinthető. Kombinált kemoterápiával vagy ismételt őssejtátültetéssel is általában csak rövid remissziót lehet ilyenkor elérni. Az allogén csontvelő-transzplantáció eredményei kiábrándítóak, az ún. miniallogén transzplantáció eredményei jelenleg még nem értékelhetőek. A visszaeső betegek hagyományos eszközökkel történő kezelésének rossz eredményei miatt az újszerű terápia megközelítés iránti igény ebben a csoportban a legnagyobb.

A csontvelői angiogenesis és a myeloma

Az angiogenesis az új véredények képzésének folyamata. Élettani körülmények között embrionális korban, sebgyógyulásban, valamint a női ivarszervekben a menstruációs ciklus során alapvető szerepet játszik. A tumorsejtek proliferációjához és az áttétképzéshez egyaránt angiogenesisre van szükség, mely nélkül a daganatok nem képesek az 1–2 mm-es méretnél nagyobbra nőni. A fokozott angiogenesis észlelése és igazolása számos solid tumornál negatív prognosztikai jelnek tekinthető, de a folyamat hematológiai malignitások esetén sem elhanyagolható fontosságú.

Már 1994-ben kimutatták, hogy az MGUS-hoz képest a myeloma multiplexben szenvedő betegek csontvelőjében fokozott angiogenesis van. Az angiogenesis mértéke összefüggésben van a tumorsejtek szaporodási készségét jellemző plazmasejtjelölési indexszel (PLI), valamint a betegség aktivitásával is. *In vitro* kísérletekben a myelomasejtek fokozott szaporodását angiogeneticus képesség is kíséri. Míg kísérletesen a myelomasejtek 76%-a stimulálja az angiogenesis, addig az MGUS-sejteknek csak 20%-a. A sejtek angiogenesisre gyakorolt hatása és a csontvelő erezettségének mértéke között egyenes ará-

nyosság mutatható ki (31). Vizsgálták azt is, hogy az MM kezelése hogyan befolyásolja a csontvelői angiogenesis. Mint leghatásosabb terápiát, az autológ őssejtátültetés hatását elemezték. Azt találták, hogy általában a csontvelői mikroérsűrűség (MVD, microvascular density) nem változik a terápia hatására, de csökkent MVD esetében hosszabb a relapsusig eltelt idő (30, 31). Ennek megfelelően a csontvelői angiogenesis prognosztikai faktornak tekinthető: fokozott angiogenesis esetén rövidebb túlélés várható.

Bár az világos, hogy myelomában az angiogenesis fokozott, a folyamat részletei nem kellő mértékben ismertek. Annyi bizonyos, hogy a két legfontosabb, myelomában fokozottan angiogenesis kiváltó citokin a bázikus fibroblast növekedési faktor (bFGF) és a vascularis endothel növekedési faktor (VEGF) (29). A kísérletes adatok szerint a bFGF (melyet myelomasejtek is termelnek) szerepet játszik a myelomában tapasztalható angiogenesis megindításában, ill. fenntartásában (közömbösítése az angiogenesiset kevesebb, mint felére csökkenti) (44). A myelomasejtek felszínükön a CD138 vagy szindekán-1 fehérjét is expresszálnak, mely tulajdonképpen egy alacsony affinitású bFGF-receptor. Továbbá myelomában ezzel párhuzamosan gyakori a t(4;14) (p16.3q32) transzlokáció, mely az FGFR3 nagyfokú sejtfelszíni megjelenését okozza, és utal az angiogeneticus citokinek e betegségben betöltött kulcsszerepére (31).

A VEGF komplex endothelsejt proliferációs faktor, melynek négy alternatíván újszerkesztett izoformája van: VEGF121, VEGF165, VEGF189 és VEGF206. A négyféle polipeptid kétféle receptorhoz képes kötődni (VEGFR1-Flt1 és VEGFR2-Flk1), melyek aktiválódásukkor az MAP-kináz és a JAK-STAT rendszert stimulálják (45). A VEGF-t normális plazmasejtek is kifejezik, elsősorban krónikus gyulladások esetén, de myelomában az expresszió igen magas szintű, elsősorban a VEGF165 és a VEGF121 izoformáké. A VEGF myelomában nem csak az angiogenesis fokozódását idézi elő, hanem az endothelsejtek IL-6-szekrécióját növelve a myelomasejtek számát is (parakrin hatás). Sőt, egyes szerzők szerint a VEGF szekréciója autokrin módon is stimulálja a myelomás plazmasejteket (31). Természetesen léteznek az angiogenesis gátló endogén mediátorok is (például angiostatin, endostatin, TGF- β és thrombospondin-1), de ezek myelomában játszott szerepéről még kevesebbet tudunk, mint a pozitív hatású faktorokról.

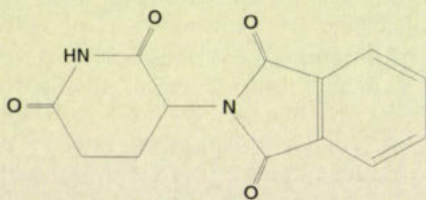
A humán myeloma SCID egérmodellje is sok fontos információt szolgáltatott a csontvelői angiogenesis fontosságáról. Humán myelomasejtek csak ép csontvelői mikrokozonyzatban képesek megtelepedni, ahol osteoclastok és erek újdönképzését vezérlik. Extramedullaris plasmoblastomában a plazmasejtek a csont külső felszínén is képesek szaporodni. Ezzel szemben implantatio előtt lethálisan besugárzott csontban a myelomasejtek nem növekednek. Az eredmények tanúsága szerint szükségük van osteoclastokra, vascularis endothelsejtekre és esetleg osteoblastokra, de a haematopoeticus mikrokozonyzatra nem (49). Az ossealisan növekvő myelomasejtek apoptosist fokozza a csontvelői osteoclastok gátlása (például biszfoszfonátokkal), ám az extramedullaris növekedésű sejtekre e kezelés nem hat (49).

Mind ossealis mind extramedullaris eredetű myelomasejtek esetében az angiogenesis gátlása hatékony tumorgátló, ami hangsúlyozza az angiogenesis fontosságát a betegségben.

A thalidomid

A thalidomid (α -N-[ftálimido]-glutárimid) világszerte hírhedtté vált, igen erős teratogén molekula (1. ábra). A humán terápiába nyugtatóként 1958-ban vezették be. Népszerűségének oka az volt, hogy jó alvásminőséget biztosított kis toxicitás mellett. Hatékonyan gátolta a korai terhesség során előforduló reggeli hányigert, ezért igen sok terhes nő szedte. A teratogenitásra csak 1961-ben derült fény. A teratogenitási ablak a terhesség 27. és 40. napja közötti két hét. A vizsgálatok szerint egyetlen (50 mg), a kritikus időben bevett tableta teratogén hatású. Mire a szert 1962-ben a fogalomból kivonták, már csaknem 10 000 gyermek született végtag-, fül- és gastrointestinalis fejlődési zavarokkal. Sikerült kimutatni, hogy a racém thalidomid két sztereoizomerje közül az egyik a nyugtató hatásért, a másik a teratogenitásért felelős. A teratogenitás vizsgálatakor derült fény arra is, hogy a szer igen potens angiogenesisgátló (7), és emellett a tumornecrosis faktor (TNF- α) képzését gátolja. Ezeket a hatásokat hasznosítva az 1960-as években kimutatták, hogy a lepra egy ritka szövődménye, az erythema nodosum leprae kiváló és szuverén gyógyszere. A hatóanyag gyártását a Celgene Corporation újra megkezdte, és 1998-ban az USA Gyógyszerhivatala (FDA) a szert törzskönyvezte erre a betegségre. A hozzáférhető gyógyszert kipróbálták és hasznosnak találták AIDS által okozott cachexiában és szájfekélyekben. Kiváló hatásúnak bizonyult a szintén szájfekélyekkel járó Behçet-szindrómában. Az immunmoduláns hatás tanulmányozása során derült ki, hogy a szer krónikus „graft versus host” reakció esetén, de terápiarezisztens Crohn-betegségben is hatékony.

A thalidomid szájon át adva gyorsan és jól felszívódik, a maximális szérumszintet kb. 4,7 óra múlva ér el, és biológiai félféletideje kb. kilenc óra. Spontán, nem enzimatis úton is bomlik (húsznál is több ilyen metabolitja van), melyek a vizeletben választódnak ki. Egyik hepaticus metabolitja szerepet játszik az angiogenesis gátló hatásában (2), de összességében a citokróm-P450 biotranszformáció nem tűnik a szer szempontjából jelentősnek.



1. ábra: A thalidomid szerkezeti képlete

A gyógyszert szedatív hatása miatt esti egyszeri adagban adják, általában 100 mg-ot. Az átlagos tolerált dózis 400 mg körül van, a beszűkült máj- és vesefunkcióknak ismereteink szerint nincsen hatása az adagolásra. Egyes megfigyelések arra utalnak, hogy igen kis, napi 50 mg-os dózisok is hatásosak lehetnek (5,10,19). A dózis-hatás görbe azonban még nem tisztázott.

A thalidomid lehetséges receptorai

Noha a thalidomidot már több mint négy évtizede ismerjük, hatásaiért felelős összes receptorait eddig nem azonosították. Az bizonyos, hogy a thalidomid két optikai izomerje jól elkülöníthető receptorokkal rendelkezik: az R-izomer felelős a sedatív és antiemeticus, míg az S-izomer a teratogén, antiangiogenetikus és egyéb hatásokért. Sajnos, élettani körülmények között a molekula vizes közegben bekövetkező gyors racemizációja korlátot szab az enantiomerek kísérletes használatának (klinikai használatukat pedig lehetetlenné teszi), és megnehezíti a receptorok pontos farmakológiai azonosítását is. A kísérletes és kutatómunka a thalidomid számos receptorjelöltjével állt elő (31).

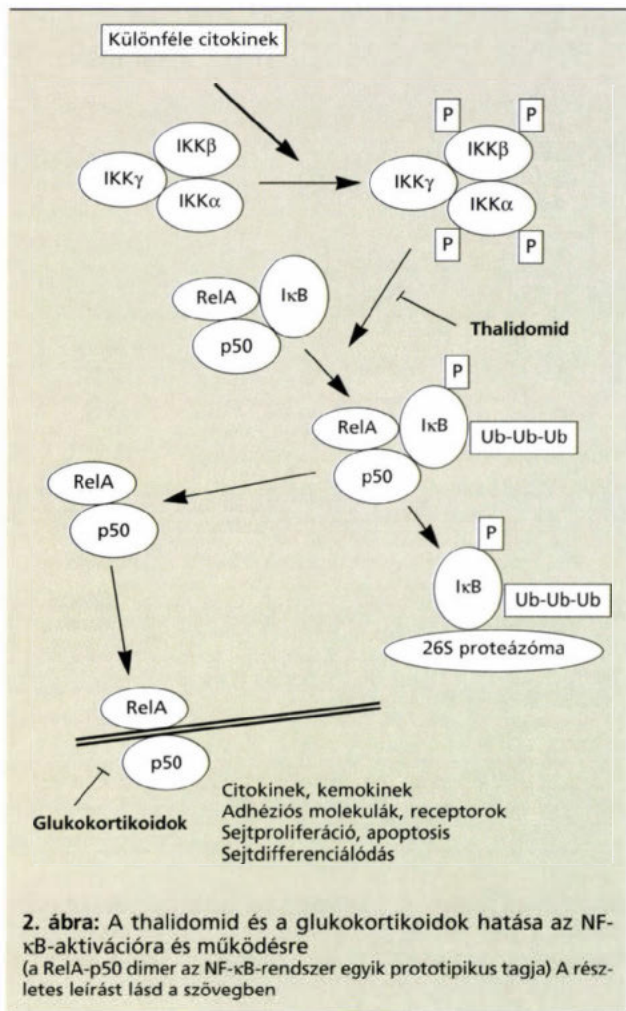
Az N-cadherin egy transzmembrán glikoprotein, mely szerepet játszik a sejtadhézióban, -felismerésben és -migrációban. Az N-cadherin funkciójának betöltéséhez elengedhetetlen monomerjeinek homodimerizációja, melynek alapvető lépése az egyik monomer triptofán oldalláncának kötődése a másik monomer egy hidrofób zsebéhez és fordítva. *In vitro* modellezések és mérések szerint a thalidomid (sajnos szépséghibaként mindkét sztereoizomerje) képes ezt a kötődést kis koncentrációban gátolni, ami szerepet játszhat a thalidomid egyes hatásainak kifejlődésében.

Egy másik ismert modell szerint elképzelhető, hogy a thalidomid angiogenesis gátló hatása génszinten jelentkezik. Az IGF-1 és az FGF-2 gének promoterében van egy GC-gazdag régió, melyhez a thalidomid és egyes lebomlási termékei direkt módon kötődhetnek, és meggátolhatják ezen gének transzkripcióját. Mivel az IGF-1 és FGF-2 hatására keletkező α , β integrin heterodimer az angiogenesis egyik kiváltója, FGF-2 és IGF-1 távollétében az angiogenesis folyamata károsodik. Az bizonyosnak tekinthető, hogy ezen hatásmechanizmusnak nincsen köze a thalidomid anti-TNF- α hatásához.

A thalidomid biztosan kötődik az α_1 savanyú glikoproteinhez, és ez a kötődés szerepet játszhat az anti-TNF- α hatások kialakulásában, melyben az angiogenesis gátlása is komponens lehet. A folyamat igen kevés részlete tekinthető jelenleg tisztázottnak.

Az elmúlt néhány hónapban a thalidomid egy újabb és lehetséges, hogy meghatározó fontosságú receptorát azonosították, az I κ B-kináz fehérjét (IKK). A gátlás hatása az NF- κ B aktiváció megakadályozása. Ennek fontosságát megértendő röviden összefoglaljuk e fehérje legfontosabb tulajdonságait és vázoljuk aktivációs folyamatait (2. ábra).

Az immunrendszer csaknem valamennyi sejtjének és számos tumorsejtnek is alapvetően meghatározó fontosságú transzkripciós szabályozó fehérjekomplexe az NF- κ B. Az NF- κ B igazából egy fehérjecsalád összefoglaló neve, a legfontosabb általa irányított folyamatok közé tartozik a gyul-



ladásos és immunválasz szabályozása, de részt vesz az apoptosishoz vezető folyamatokban is. Az NF- κ B út vonal serkentését sokféle inger kiválthatja, melyek az I κ B-kináz enzimek (IKK α és IKK β) aktiválódásához vezetnek. A thalidomid ezeket képes hatékonyan gátolni. Az I κ B-fehérje állapotban az NF- κ B gátlásáért felelős, de foszforilálódásának következtében gyorsan ubiquitinálódik, majd lebomlik a 26S proteázómában és ezáltal felszabadul az aktív NF- κ B. Az aktív NF- κ B fehérjedimer transzlokálódik a sejtmagba és ott transzkripciós faktorként viselkedve igen sok gén működését befolyásolja (emléltésre méltóak az MHC-molekulái, a TNF- α , az IL-1 β , -2, -6, -8, az iNOS, a COX-2 és számos apoptosisszabályozó fehérje). Thalidomid jelenlétében mindezek a hatások elmaradnak vagy gyengülnek (2. ábra).

Az immunrendszerre gyakorolt nyilvánvaló hatások mellett az NF- κ B szerepet játszik lymphoid tumorsejtek, így myelomasejtek apoptotikus folyamatainak szabályozásában is, így a thalidomid ezen hatásai is értelmezhetővé válnak.

A thalidomid immunmodulátor hatásainak mechanizmusai

A thalidomid az immunrendszer működését két alapvető támadásponton képes befolyásolni. Az egyik a TNF- α képzésének gátlása és az α_1 -savanyú glikoprotein (egy TNF-ellenes szérumfehérje) hatá-

sának fokozása. A másik támadáspont a T-sejtek működésének modulálása: fokozza a citotoxikus T-sejtek proliferációját, ill. a helper Th2-sejtek aktivitását növeli, de a Th1-sejteket gátolja. Megváltoztatja a sejtfelszíni adhéziós molekulák expresszióját is.

A thalidomid a TNF- α expresszióját jelentősen képes csökkenteni, azonban más erre képes molekulákkal (kortikoszteroidok, cyclosporin A) ellentétben nem okoz széles körű immunsuppressziót. A TNF α -gátló hatás pontos mechanizmusa nem ismert. A TNF- α és a receptorán át történő TNF- α jelátvitel az immunrendszer alapvető folyamata. TNF- α -hiányos egerekben a gombás, tuberculosus, parazitás fertőzésekkel szembeni védelem erősen csökken, de gátolt a vírusfertőzésekkel szemben fellépő humorális immunválasz is. Az adatok arra utalnak, hogy TNF- α és a TNFR-p55 meghatározóan fontos a fertőzések korai szakaszában a macrophagokban fellépő reaktív nitrogénszármazékok szekréciójához. A TNF- α tumorimmunitásban betöltött szerepe kevésbé világos. A thalidomid biztosan fokozza a TNF- α -specifikus mRNS degradációját és gátolja az NF κ B aktiválódását. Ez utóbbi egy multifunkcionális transzkripciós faktor, mely többek között a TNF- α gén transzkripcióját is képez fokozni. Thalidomid hatására a TNF- α szérumszintje gyorsan csökken. Érdekes módon sikerült a thalidomidnál 50 000-szer aktívabb TNF- α -gátló származékokat létrehozni, melyek foszfodiészteráz 4-bénítóknak (PDE4-inhibitor) bizonyultak, míg az anyamolekula thalidomid nem befolyásolja a PDE4 aktivitását (6).

A thalidomid TNF- α -tól független mononuclearis sejt aktivációra gyakorolt hatása érdekes kettősséget mutat: az IL-12 termelését gátolja, amennyiben a kiváltó tényező LPS, szuperantigén (perifériás vér mononuclearis sejteken), ugyanakkor fokozza az IL-12 szekrécióját, ha a sejteket a T-sejt-receptoron át stimulálják. Az utóbbi serkentő hatás magyarázata a CD40 ligand (CD40L), egy specifikus T-sejt-fehérje expressziójának fokozása.

Az eredmények alapján valószínűsíthető, hogy a thalidomid a monocyták működését gátolja, míg a T-sejt-választ adjuváns módon serkenti. Az optimális T-sejt-aktivációhoz két szignálra van szükség: az első szignált a T-sejt-receptor-CD3 komplex biztosítja, mely antigénprezentáció hatására jön létre. A kostimulációnak is nevezett második szignál antigénindependens, és általában citokinek biztosítja. A második szignál szükséges a maximális T-sejt klonális expanzió kifejlődéséhez, viszont kostimuláció teljes hiányában anergia vagy T-sejt-apoptosis alakul ki. A thalidomid az első szignált megkapott T-sejtek potens kostimulátora, de önmagában mitogén hatása nincsen, és a monocytákra gyakorolt hatásával ellentétben nem gátolja az aktivált T-sejtek TNF- α -szekrécióját. Érdekes módon a thalidomid kostimulátor hatása kifejezettebben észlelhető a CD8+ T-sejteken, mint a CD4+ sejteken (6).

Korábban említésre került, hogy a thalidomid gátolja az LPS-stimulálta monocyták IL-12-termelését, mégis számos esetben thalidomid hatására a plazma IL-12-szint emelkedik. Ennek oka az IL-12-szekréció kettős szabályozásában lehető fel. Az antigénprezentáló (APC) sejtekben az LPS direkt módon serkenti az IL-12-szekréciót (ezt a folyamatot a thalidomid gátolja). Azonban a T-sejt függő útvonalon az IL-12 szek-

récíóját az APC felszíni CD40 és az aktivált T-sejtek felszínén lévő CD40L kölcsönhatása szabályozza. Mivel a thalidomid fokozza a CD40L sejt felszíni expresszióját, így az aktiválódó T-sejtek hatékonyabban készíthetik az APC-eket IL-12-szekréción. Ez a két irányból befolyásolt citokinszekréción fontos a szer hatásainak és mellékhatásainak megértéséhez (6). A thalidomid hatására gyulladós fekélyek gyógyulnak (például Behçet-betegségben), ugyanakkor erythema nodosum jelenhet meg a kezeltéken. A szer egyes helyzetekben váratlan immunstimulátor hatása lehet felelős a ritkán jelentkező toxicus epidermalis necrolysisért vagy a graft versus host betegség thalidomid kezelés hatására bekövetkező paradox romlásáért.

A thalidomid hatására megváltozott tumorimmunításban is felmerül az IL-12 szerepe, ugyanis ez a citokin serkenti a természetes ölősejteket (NK-sejtek) és aktiválja a CD8+ cytotoxicus sejteket is.

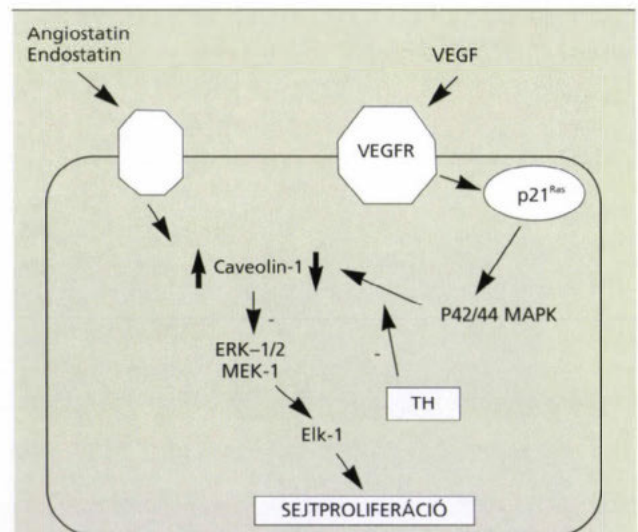
A természetes ölő NK-sejtek thalidomidhatásban játszott szerepére több adat is van. IL-2-vel előkezelt és thalidomiddal stimulált perifériás vér mononuclearis sejtek *in vitro* fokozott myelomasejt-lyst előidéző tulajdonságúak. A fokozott sejtlyst dóziszfüggő, és a CD56+ sejtek eltávolítása a rendszerből a hatást megszünteti. Az NK-sejtek expanziójára érdekes módon *in vitro* nem kerül sor, ám az *in vivo* expanzióknak fontos prognosztikai szerepe lehet, ugyanis azon betegekben várható a thalidomid kifejezett myelomaellenes hatása, ahol CD3-CD56+ sejtek expanziója kimutatható (thalidomid kezelést követően) (8).

A thalidomid angiogenesisis gátló hatásai

A thalidomid immunmodulátor tulajdonságai mellett, attól nem teljesen elválaszthatóan az angiogenesisis kifejezetten gátolja (7). Természetesen lehetséges, hogy az angiogenesisis gátló hatás alapja az ezt gátló IFN- γ és IL-12 szekréciónak növelése (a TNF- α -t csökkentő hatás itt biztosan nem játszik szerepet), de érdemes röviden áttekinteni a rendelkezésre álló kísérleti adatok összességét.

In vivo kísérletek szerint a thalidomid potens angiogenesisis gátló hatásokkal rendelkezik, amelynek alapja a bFGF és a VEGF hatásának bénítása. Egyes mérések szerint ezért a hatásért részben a csökkent citokinszint lenne felelős, mert expressziójukat (és az IGF-1 expresszióját) a thalidomid génszinten gátolná. Thalidomid hatására egérkísérletekben a tüdőtumorkok metastasisképzése is csökkent. Érdekes módon, egyes szerzők adatai szerint (2) a thalidomid *in vitro* csak microsomalis előkezelés után gátolja a mikroérképződést és az endothelsejt-szaporodást, ami arra utal, hogy a thalidomid egyik metabolitja lenne a felelős ezekért a hatásokért.

A thalidomid angiogenesisis gátló hatásának részletmechanizmusait tenyésztett endothelsejteken is vizsgálták. E sejtekben a caveolin-1 molekula szerepet játszik a kontakt gátlás kialakulásában, a caveolin-1-szint negatív kölcsönhatásban áll az MAPK-út vonal aktivációs szintjével, míg a caveolin-2 ilyen hatással nem rendelkezik (21). Az MAPK-út vonal azért is ilyen fontos az angiogenesisis szempontjából, mert a VEGF-receptor aktiválódásának ez az egyik végső celluláris célja. VEGF hatására a caveolin-1 kifejeződése dráma-



3. ábra: Az angiogenesisishez vezető kaszkád szabályozása vasculáris endothelsejteken és a thalidomid valószínű hatáspontja

Az ábrán a VEGF, egy prototipikus angiogenesisis kiváltó és két angiogenesisis gátló citokin endothelsejteken megismert hatás módja látható a caveolin-1 központi szerepének és a thalidomid (TH) feltételezett támadáspontjának feltüntetéseivel. VEGF = vasculáris endothel növekedési faktor; VEGFR = az előbbi receptora; p21Ras = 21 kDa molekulatömegű G-fehérje, a ras-protooncogén terméke; MAPK = mitogén aktiválta proteinkináz; ERK = extracelluláris szignálok által szabályozott proteinkináz; MEK = mitogén által aktivált proteinkinázok kináza; Elk-1 = mitogén által aktivált sejtmagi transzkripciós faktor

ian csökken, a caveolin-2-expresszió nem változik. Thalidomid ezt a VEGF-hatást gátolni volt képes, ugyanakkor VEGF távollétében a nyugvó endothelsejtek expresszióját nem befolyásolta (18, 19). Mivel a caveolin-1 a VEGF-receptor által kiváltott szignáltranszdukción fontos gátló hatású szabályozó molekulája, megfelelő szintjének fenntartása fontos szerepet játszhat a thalidomid antiangiogeneticus hatásaiban (3. ábra).

A thalidomid direkt myelomaellenes hatása

A thalidomidnak számos angiogenesisis gátló és immunmodulátor tulajdonsága van, melyek önmagukban is biztosítják helyét különféle betegségek gyógykezelésében. Korábban a szer direkt myelomaellenes hatását elhanyagolhatóknak tartották, de egyes újabb eredmények szerint *in vitro* a szer magas koncentrációban (100 μ M) immunrendszer távollétében is képes myelomasejtek szaporodásának gátlására.

A thalidomid myeloma-sejtvonalakban, de betegekből származó polirezisztens myelomasejteken is apoptosist, illetőleg G₁-fázisban szaporodási gátlást idéz elő. Kísérletesen fokozza a dexamethason myelomaellenes hatását (a szereket ezért racionális kombinálni), amely hatást az interleukin-6 ellensúlyozni képes (12, 32). Lényeges annak hangsúlyozása azonban, hogy a szer attól függően vált ki myelomaellenes hatást, hogy a myelomasejteken milyen a p21^{ras} illetőleg a p53 gének expressziója. Apoptosis jön létre, ha a p21 expressziója alacsony és a p53 gén vad típusú, míg G₁-fázisú szaporodási gátlás következik be ma-

gas p21-szint és mutáns p53 mellett. A thalidomid és analógjai által okozott apoptózis indító lépése az RAFTK nevű tirozinkináz aktiválódása (12).

DNS-chipek (microarray analysis) segítségével is vizsgálták a thalidomid mintegy 6800 gén expressziójára gyakorolt hatását (alacsony koncentrációban is) myelomasejtekben: 133 gén kifejeződése változott meg legálább négyszeres különbséggel, többségükben csökkenő expresszió kialakulásával. A megváltozott kifejeződésű gének csoportjából kiemelhetők a citokinekre ható proapoptotikus és a metabolizmusban szerepet játszó gének. Az ismert szerepű gének közül említésre méltó, és talán a szer hatásáért részben felelős, hogy a huszadánál is kisebbre csökkent a c-myc és az IL-6-receptor expressziója (39).

Bár a thalidomid *in vitro* – mint ahogyan említésre került – magas koncentrációban markáns myelomaellenes hatásokkal rendelkezik, az ma még nem teljesen világos, hogy *in vivo* alkalmazásakor milyen mértékben kell e hatásokkal számolni. Így az sem tisztázott, hogy a thalidomid myelomát gátló hatásában mekkora szerepet játszik a daganatsejtek gátlása, a sejtek környezetének megváltoztatása (angiogenesis-gátlás, immunmoduláció) mellett.

Thalidomid-monoterápia a myeloma relapsusában

Myeloma multiplexben – elsősorban a transzplantációt követő relapsusban – mind a mai napig nem rendelkezünk hatékony terápiás lehetőséggel. A thalidomiddal szerzett évtizedes alap kutatási eredmények ígéretes szerként vetették fel számos daganatos betegségben, így myelomában is. Figyelembe véve az angiogenesis és az immunrendszer myelomában betöltött kulcsszerepét, logikusnak tűnő választás volt a thalidomid terápia megkísérlése e terápiarezisztens betegcsoportban (2. táblázat).

Természetesen az alkalmazandó dózis és a várható hatás kinetikája sem volt ismert, ezért először másodlagos klinikai vizsgálatokat végeztek dóziske-resés és a válasz felbecsülése céljából.

Az Arkansasi Egyetem kutatói közölték elsőként egy nagyobb betegcsoportban észlelt eredményeiket thalidomid-monoterápiával kapcsolatban (41). Előzetesen kezelt, visszaeső vagy terápiarezisztens betegeknek per os thalidomidot adtak lefekvés előtt, először két hétig napi 200 mg dózissal, majd kéthetente emelkedő dózissal a toxicitás megjelenéséig vagy napi 800 mg-ig. A betegek hematológiai állapotában az esetek 32%-ában következett be előnyös változás, és ez már egyhónapos kezelést követően, tehát viszonylag gyorsan jelentkezett. A betegek kb. tizedében a monoklonális immunoglobulin szintje több mint 90%-kal csökkent, és a betegségben tüneti javulást is észleltek: csökkent a betegek anaemiája valamint emelkedett a normális immunoglobulinok mennyisége. Csaknem minden esetben legalább időszakosan javult a betegek közérzete, étvágyuk és teljesítőképességük megnőtt. Reagáló személyekben 14,5 hónapos követéssel nem sikerült a terápiás válasz féléletidejét elérni, ami igen biztató, figyelembe véve, hogy ezek a betegek igen rossz prognózisú betegcsoport tagjai voltak.

A Mayo Klinika is hamarosan közölt eseteket hasonló gyógyszeradagolás mellett, megerősítve az előbbi eredményeket (30, 31). Az ő beteganyagukban 25% volt a transzplantációt követő relapsusban szenvedő, 88% kettő vagy több kemoterápiás rezsimet már korábban kapott, és 25% már a negyedik is több kemoterápiás ciklus után álló beteg. Betegeik 25%-a – tehát az előző kutatócsoport eredményéhez nagyon hasonló aránya – választott kedvezően a thalidomid-monoterápiára.

A terápiás válasz eléréséhez szükséges gyógyszeradag általában naponta 200–400 mg. Az eredmények szerint általában a magasabb dózis – amennyiben a mellékhatások szempontjából az tolerálható – nagyobb eséllyel eredményez gyógyhatást. A 800 mg-os vagy efeletti adag, bár a betegség ellen valószínűleg hatékony volna, általában tűrhetetlen mellékhatásokat okoz. Érdekes módon, egyes esetekben már napi 50 mg-os dózissal is kedvező hatásokat lehetett elérni.

Nem sikerült tisztázni, hogy mely laboratóriumi vagy klinikai paraméter követése adhatja a legjobb támpontot a szükséges dózis megállapításához. A VEGF, bFGF, HGF, TNF- α , angiogenin, IL-6, IL-8, EGF, IL-1 β szérumszintjeit vizsgálták kezeletlen myelomában. Arra a következtetésre jutottak, hogy thalidomidkezelésre jó válasz nagyobb valószínűséggel várható, ha a kezelés előtt a VEGF plazmaszintje 100 pg/ml felett van. A felsorolt többi faktor és citokin szérumszintje e vizsgálatban nem mutatott összefüggést a kezelés hatékonyságával (47). Egy másik vizsgálatban ezt a pozitív összefüggést nem sikerült megerősíteni, ill. a szérumbFGF- és β_2 -microglobulin-koncentrációja mutatott lényeges változást a thalidomidra adott kedvező válasszal: magas kezelés előtti bFGF- (> 54 pg/l) és alacsony β_2 -microglobulin-koncentráció (< 3,2 mg/l) esetén sikerült a legkedvezőbb terápiás eredményeket elérni (15, 25, 26). Ugyanezen szerzők szerint az angiogenesis MRI-módszerekkel történő követése prognosztikai szerepűvé válhat (25). A myeloma természetéről általánosságban elfogadott jelenlegi ismereteink szerint az utóbbi eredmények valószínűsnek vélhetőek.

2. táblázat: Thalidomid-monoterápia myelomában

Betegek száma	Thalidomid alkalmazott dózisa (mg/die)	Hematológiai válasz aránya (%)	Irodalom
84	200-800	32	41
8	200-800	50	38
9	200	78	4
13	100-800	54	40
19	200-800	47	14
44	200-800	25	46
9	200-400	67 (-:6/9:2/9)	11
26	200-800	69 (3/26:9/26:6/26)	35, 37
26	200-800	38	33
8	50-400	25	19
20	100-800	45 (-:5/20:4/20)	43
3	200	100 (3/3:-:)	3
83	50-800	66 (11/83:28/83:16/83)	50
40	200	75	36
17	200-800	65	16

A betegek többsége relapsusban, gyakran transzplantáció után kapta a thalidomidot. A hematológiai válasz aránya oszlop az elért részleges válasz százalékos arányát jelenti, illetőleg, ahol a válasz kritériumainak megfelelően bontott adatok hozzáférhetőek, ott az esetek arányszáma is jelzésre került (komplett válasz : részleges válasz : minimális válasz)

Thalidomid a myeloma kombinációs kezelésében

Thalidomid-monoterápiával egy igen rossz prognózisú betegcsoportban sikerült biztató korai eredményeket elérni. Az eredmények ígéretesek voltak, de csak a páciensek kb. harmadában jelentkezett értékelhető válasz. Mivel korábbi alapkutatói eredmények szerint a thalidomid és dexamethason között terápiai szinergizmus volt valószínűsíthető, kombinációs kezelésekkkel (pulzus dexamethason/folyamatos thalidomid - DT) is megkezdődtek a vizsgálatok. Az eredmények több szempontból is biztatóak. Egyrészt a kombinációs kezelés mind biztonsági mind hatékonysági szempontból jól vizsgázott; a betegek a korábnál magasabb hányada válaszolt a kombinációban alkalmazott kezelésre (3. táblázat). Másrészt észlelhető volt, hogy ismert dexamethason-rezisztencia esetén is a DT-kezeléssel terápiai válasz érhető el és viszont, thalidomidra monoterápiában nem válaszoló betegek egy részében a DT-kúra hatékony. Az eredmények DT-kombinációval annyira biztatóak voltak, hogy most már nem is indulnak olyan klinikai vizsgálatok, melyekben e két szer kombinációja valamilyen formában nem szerepel. A biszfoszfonáttal (például pamidronattal) történő kiegészítésnek további kedvező hatásai lehetnek (20). A DT-kezelés egy további nem mindig kellően értékelt aspektusa, hogy *per os* alkalmazott terápiairól van szó, melyet a más módon korábban már kezelt betegek pszichésen is igen kedvezően fogadnak.

Természetesen a klinikai vizsgálatok innen már több irányban indultak tovább. Egyrészt felmerült, hogy milyen más kombinációs kiegészítés nyújthat

további terápiai előnyöket, másrészt pedig vizsgálatok indultak annak megítélésére, hogy a thalidomid alapú kezelés alkalmas-e arra, hogy elsőként válasszuk myelomában. A kombinációs alkalmazások leggyakrabban különféle cytostaticus kezelési sémák thalidomiddal történő kiegészítését jelentik. Az elsődleges eredmények jók, de a hosszú távú tapasztalat még hiányzik, mindenképpen további vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy célszerű-e thalidomidot intermittáló cytostaticus rezsimekkel kombinálni. A thalidomidot alkalmasnak találták myeloablatív kemoterápiát követő autológ őssejtátültetés utáni fenntartó kezelésre is (3). Platófázisú myelomában IFN- α -val is eredményesen kombinálható a thalidomidkezelés (28).

A DT-terápiával korábban kezeletlen myelomában is igen kiváló eredményeket lehetett elérni, rövid távú hatékonysága megegyezik az infúzióban adott VAD-kezelésnél tapasztaltakkal, természetesen további előnyt jelent *per os* alkalmazhatósága (34). Megfontolandó azonban, hogy egy végleges gyógyulást nem ígérő szert érdemes-e a betegség kezdetén alkalmazni, vagy inkább a talonban tartani, és relapsus vagy progresszió kezelésére bevetni. Egy további érdekes fejlemény korábban kezeletlen myeloma dexamethason + alacsony dózisú thalidomid + clarithromycin (BLTD) terápiájával elért kitűnő eredmény: a kezelést toleráló betegek 100%-ában sikerült kedvező hematológiai választ elérni (5). A clarithromycin hatásmechanizmusa ebben a kombinációban nem tisztázott, mindenesetre ígéretes hatású és mindenképpen további vizsgálatokat érdemlő megfigyelés.

A thalidomidkezelés legfontosabb mellékhatásai

A thalidomid teratogenitása közismert, és a szernek számos egyéb toxikus hatása is van. A teratogenitás kivédésére az USA-ban bevezették a STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) programot. Ennek értelmében fogamzóképes korú nők a terápia megkezdése előtt, valamint a kezelés során 2–4 hetente terhességi tesztet kell, hogy végezzenek. Vagy szexuális absztinencia vagy pedig két hatásos kontraceptív módszer kombinációja fogadható el terhesség elleni védekezőként. A kezelt férfiaknak kondomot kell használniuk. A szoptatás ellenjavallt. Minden beteg részletes felvilágosítást követően aláírásával erősíti meg, hogy a tájékoztatást megkapta, és az abban foglaltaknak megfelelően cselekszik (31).

A thalidomid általános mellékhatásai számosak, de összességében a gyógyszer jól tolerálható (e tolerancia okának részben az is tekinthető, hogy a beteg jelentős része korábban már sokkal toxikusabb kezeléseket is kapott). A leggyakoribb mellékhatások a báyadtság (hiszen egy altatószerről van szó!), obstipatio és bőrkiütés. Az obstipatio obligát módon jelentkezik, ezért thalidomid szedésével egyidejűleg laxatívumok adása rutinszerűen javallt. A mellékhatások gyakran dóziszfüggők, 400 mg/die felett jelentkeznek. Bőrkiütés esetén a gyógyszert el kell hagyni, de a kiütések elmúltával alacsonyabb dózis-

3. táblázat: Thalidomid alkalmazása myelomában kombinációs kemoterápia részeként

Betegek száma	Thalidomid dózisa (mg/die)	Kombinációs kezelés	Hematológiai válasz aránya (%)	Irodalom
47	200-800	DT	52	48
43	200	DT-PACE	40	1, 24
38	200-400	DT	52	9
20	100-400	CDT	86	17
26	200-800	DT	77	34
6	400	DTPa	100	20
			(-:5/6:1/6)	
42	400	T-CED	86	22
			(3/42:30/42:4/42)	
37	100	DT	88	27
			(9/37:10/37:8/37)	
27	200-800	IF-T	30	28
17	200	DT	76	36
21	100-400	MTD	81	42
24	50-200	CIT-D (BLTD)	100	5
			(14/24:6/24:4/24)	
9	200-800	Vegyes-T	77	35
			(1/9:3/9:3/9)	

A hematológiai válasz aránya oszlop az elért részleges válasz százalékos arányát jelenti, illetőleg, ahol a válasz kritériumainak megfelelően bontott adatok hozzáférhetőek, ott az esetek arányszáma is jelzésre került (komplett válasz : részleges válasz : minimális válasz) D = dexamethason; T = thalidomid; P = cisplatin; A = adriamycin; C = cyclophosphamid; E = etoposid; Pa = pamidronát; IF = α -2b-interferon; M = melphalan; Cl = clarithromycin

ban biztonsággal újrazedhető a kezelés. Amennyiben (ritkán) súlyos exfoliatív dermatitis vagy Stevens–Johnson-szindróma jelentkezik, a szert el kell hagyni, és ebben az esetben az újbóli alkalmazás ellenjavallt (31).

A thalidomid okozta perifériás neuropathia általában irreverzibilis. Leggyakrabban több hónapos kezelést követően jelentkezik, a kumulatív dózissal való kapcsolata még nem tisztázott. Idősebb betegek fogékonyabbak erre a mellékhatásra. A mellékhatás megelőzésére thalidomidkezelés alatt rutinszerűen B₁-és B₆-vitaminokat szokás adagolni, kezelésre egyes szerzők szerint a fenti vitaminok mellett az α -liponsav adása is beválhat.

Thalidomidkezelés alatt mind az artériás mind a vénás oldal thromboemboliás betegségei szignifikánsan gyakoribbnak bizonyultak. Ennek megfelelően – ha nincs kontraindikációja – thalidomidterápia alatt kis dózisu preventív aszpirinkezelés (vagy komorbiditás esetén akár kumarinkezelés) javasolt.

Bár a thalidomid nephrotoxicitása elhanyagolható, azt találták, hogy jelentősen fokozza a vancomycin és az amikacin ilyen irányú toxicitását. Figyelembe véve, hogy a csökkent immunvédekezésű myelomás betegekben gyakorta kényszerülünk súlyos infekciók miatt antibiotikum adására, lehetőség szerint az aminoglikozidok és vancomycin adását kerülni kell thalidomidterápia alatt.

Egyéb mellékhatások közül kiemelhető az orthostaticus hypotonia, bradycardia, hypothyreosis. Kezeltekben gyakrabban fordul elő neutropenia is.

Összefoglaló megjegyzések

Az előbbieken bemutattuk, hogy a thalidomid és származékai rendkívül ígéretes myelomaellenes szerek, melyek hatásmechanizmusa komplex és mellékhatásprofilja elfogadható. Hatásukban szerepet játszhat direkt myelomaellenes (ez függ a sejtekben végbement mutációs változások fokától), immunmodulátor (cellularis immunválasz egyes ágainak serkentése), angiogenesis gátló hatás. Az utóbbi mind az angiogenetikus növekedési faktorok szintjének csökkentésében, mind pedig a rájuk adott sejtszintű válasz elnyomásában jelentkezhet. Azonosításra kerültek olyan prognosztikai faktorok, melyek bizonyos mértékben meghatározzák, hogy mely beteg esetében várható jó hematológiai válasz a thalidomidkezelés alkalmazásakor. Akkor miért nem használjuk a szert kiterjedten e betegségben? Ennek három fő oka lehet. Az első a szer ismert rendkívüli teratogenitása, ezért a hatóságok óvatossága az újratörzskönyvezéssel szemben. A megoldást a kontrollált gyógyszerelosztásra az USA-ban már kidolgozták (STEPS). A második ok a korlátozott számú hozzáférhető klinikai farmakológiai vizsgálati adat. Ez a probléma jelenleg megszűnőben van, a thalidomiddal kapcsolatos publikációk száma már a kétezret is meghaladja és exponenciálisan növekszik. A harmadik ok a szer ára. A szer egyedüli gyártója és forgal-

mazója sokáig a Celgene Corp. volt. A hatósági aggályok elhárításával a generikus készítmények gyártásának különösebb akadálya nincsen (Mexikóban már meg is kezdődött - Farmaciencia), a molekula egyszerű szerkezetű, tömeges gyártás esetén filléres terméké válhat (az ötvenes évek végén és a hatvanas évek elején néhány év alatt szó szerint több tonna thalidomidot gyártottak és adtak el). Reméljük, hogy a szer a közeli jövőben hazánkban is bevezetésre kerülhet a myeloma multiplex terápiájában, mint kombinációs kezelés alkotóeleme.

Köszönetnyilvánítás: M. G. a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj, V-N. I. a Széchenyi Professzori Ösztöndíj nyertesei. A szerzők kutatómunkáját az OTKA (T033067, F030429) és az ETT (T05263/96, T10108/99) pályázatok formájában támogatja. Ezen a helyen szeretnénk megköszönni azon kutatócsoportok és klinikai vizsgálóhelyek munkáját, akik publikált eredményeiket cikkünkben felhasználták, de a rendelkezésünkre álló hely korlátozott volta miatt idézni nem tudtunk.

IRODALOM: 1. Barlogie, B., Desikan, R., Munshi, N. és mtsai: Single course DT-PACE anti-angiogenesis therapy effects CR in plasma cell leukemia and fulminant multiple myeloma (MM). *Blood*, 1998, 92, 273a. – 2. Bauer, K. S., Dixon, S. C., Figg, W. D.: Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species-dependent. *Biochem. Pharmacol.*, 1998, 55, 1827-1834. – 3. Castro, J., Talavera, A., Tejada, C. és mtsai: Preliminary experience of the use of thalidomide maintenance therapy after autologous transplant in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 367b. – 4. Cheng, D., Kini, A. R., Rodriguez, J. és mtsai: Microvascular density and cytotoxic T cell activation correlate with response to thalidomide therapy in myeloma patients. *Blood*, 1999, 94, 315a. – 5. Coleman, M., Leonard, J. P., Nahum, K. és mtsai: Non-myelosuppressive therapy with BLT-D is highly active in Waldenström's macroglobulinaemia and myeloma. *Blood*, 2000, 96, 167a. – 6. Corral, L. G., Kaplan, G.: Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 1107-1113. – 7. D'Amato, R. J., Loughnan, M. S., Flynn, E. és mtsai: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 4082-4085. – 8. Davies, F. E., Raje, N., Hideshima, T. és mtsai: Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 837a. – 9. Dimopoulos, M. A., Zervas, K., Galani, E. és mtsai: Thalidomide and dexamethasone combination for multiple myeloma refractory to dexamethasone-based regimens. *Blood*, 2000, 96, 286b. – 10. Durie, B. G. M., Stepan, D. E.: Efficacy of low dose thalidomide (T) in multiple myeloma. *Blood*, 1999, 94, 316a. – 11. Gibson, R. K., Alley, L., Shuman, H. W.: Thalidomide monotherapy is effective in previously treated recurrent multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 288b. – 12. Hideshima, T., Chauhan, D., Shima, Y. és mtsai: Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood*, 2000, 96, 304a. – 13. Jákó J.: Gammopathia. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. 1993. – 14. Juliusson, G., Celsing, P., Turesson, I. és mtsai: Thalidomide frequently induces good partial remission and best response ever in patients with advanced multiple myeloma and prior high dose melphalan and autotransplant. *Blood*, 1999, 94, 124a. – 15. Kakimoto, T., Hattori, Y., Okamoto, S. és mtsai: Thalidomide for the treatment of refractory multiple myeloma. Decreased plasma concentration of angiogenic growth factors and clinical response. *Blood*, 2000, 96, 289b. – 16. Kneller, A., Raanani, P., Hardan, I. és mtsai: Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma - the revival of an old drug. *Br. J. Haematol.*, 2000, 108, 391-393. – 17. Kropff, M. H., Innig, G., Mitterer, M. és mtsai: Hyperfractionated cyclophosphamide in combination with pulsed dexamethasone and thalidomide in primary refractory or relapsed multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 168a. – 18. Lentzsch, S., Podar, K., Davies F. E. és mtsai: Immunomodulatory derivatives of thalidomide inhibit the proliferation of multiple myeloma cell lines and block VEGF-induced activation of the MAPK-pathway. *Blood*, 2000, 96, 579a. – 19. Leleu, X., Cornillon, J., Mag-

ro, L. és mtsai: Is thalidomide 50 mg/d as a minimal first dose effective in advanced myeloma? *Blood*, 2000, 96, 290b. – 20. Linder, O., Tidelfelt, U.: Thalidomide combined with dexamethasone and pamidronate to patients with advanced myeloma, better than thalidomide alone? *Blood*, 2000, 96, 290b. – 21. Liu, J., Razani, B., Tang, S. és mtsai: Angiogenesis activators and inhibitors differentially regulate caveolin-1 expression and caveolae formation in vascular endothelial cells. Angiogenesis inhibitors block vascular endothelial growth factor induced down-regulation of caveolin-1. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 15781-15785. – 22. Moehler, T. M., Neben, K., Hawighorst, H. és mtsai: Thalidomide plus CED chemotherapy as salvage therapy in poor prognosis multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 290b. – 23. Munshi, N., Wilson, C. S., Penn, J. és mtsai: Angiogenesis in newly diagnosed multiple myeloma: poor prognosis with increased microvessel density (MVD) in bone marrow biopsies. *Blood*, 1998, 92, 98a. – 24. Munshi, N., Desikan, R., Zangari, M. és mtsai: Chemoangiopathy with DT-PACE for previously treated multiple myeloma. *Blood*, 1999, 94, 123a. – 25. Neben, K., Hawighorst, H., Moehler, T. M. és mtsai: Clinical response to thalidomide monotherapy correlates with improvement in dynamic magnetic resonance (d-MRI) angiogenesis parameters. *Blood*, 1999, 94, 124a. – 26. Neben, K., Moehler, T., Egerer, G. és mtsai: High plasma basic fibroblast growth factor concentration is associated with response to thalidomide in progressive multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 167a. – 27. Palumbo, A., Giaccone, L., Bertola, A. és mtsai: Thalidomide and dexamethasone as salvage therapy for refractory and relapsed myeloma. *Blood*, 2000, 96, 292b. – 28. Prince, H. M., Biagi, J. J., Mitchell, P. és mtsai: Interferon- α -2b can be combined with thalidomide in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 293b. – 29. Rajkumar, S. V., Yoon, S. Y., Li, C. Y. és mtsai: Angiogenesis in myeloma: expression of basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors by neoplastic plasma cells. *Blood*, 1999, 94, 303a. 9. – 30. Rajkumar, S. V., Leong, T., Roche, P. C. és mtsai: Prognostic value of bone marrow angiogenesis in multiple myeloma. *Clin Cancer Res.*, 2000, 6, 3111-3116. – 31. Rajkumar, S. V., Witzig, T. E.: A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat. Rev.*, 2000, 26, 351-362. – 32. Rajkumar, S. V., Timm, M., Mesa, R. A. és mtsai: Effect of thalidomide on myeloma cell apoptosis and VEGF secretion. *Blood*, 2000, 96, 364a. – 33. Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Dispenzieri, A. és mtsai: A phase II trial of thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma with laboratory correlative studies. *Blood*, 2000, 96, 168a. – 34. Rajkumar, S. V., Hayman, S., Fonseca R és mtsai: Thalidomide plus dexamethasone and thalidomide alone as first line therapy for newly diagnosed myeloma. *Blood*, 2000, 96, 168a. – 35. Raza, S. N., Veksler, Y., Sabir, T. és mtsai: Durable response to thalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 168a. – 36. Rodríguez, J., Oyama, Y., Burt, R. K. és mtsai: Achievement of maximal disease response to thalidomide is limited by patient tolerance more often than disease resistance. *Blood*, 2000, 96, 294b. – 37. Sabir, T., Raza, S., Anderson, L. és mtsai: Thalidomide is effective in the treatment of recurrent refractory multiple myeloma. *Blood*, 1999, 94, 125a. – 38. Schiller, G., Vesico, R., Berenson, J.: Thalidomide for the treatment of multiple myeloma relapsing after autologous peripheral blood progenitor cell transplant. *Blood*, 1999, 94, 317a. – 39. Shaughnessy, J., Zhan, F., Tian, E. és mtsai: Global gene expression analysis shows loss of c-myc and IL-6 receptor gene mRNA after exposure of myeloma to thalidomide and ImiD. *Blood*, 2000, 96, 579a. – 40. Shima, Y., Treon, S. P., Yoshizaki, K. és mtsai: Clinical and biological activity of thalidomide (THAL) in multiple myeloma (MM). *Blood*, 1999, 94, 125a. – 41. Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R. és mtsai: Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 1565-1571. – 42. Srkalovic, G., Karam, M. A., Trebisky, B. M. és mtsai: Treatment of refractory/relapsed multiple myeloma with combination of melphalan, thalidomide and decadron (MTD). *Blood*, 2000, 96, 294b. – 43. Tosi, P., Ronconi, S., Zamagni, E. és mtsai: Salvage therapy with thalidomide for patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 296b. – 44. Vacca, A., Ribatti, D., Presta, M. és mtsai: Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metalloproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood*, 1999, 93, 3064-3073. – 45. Veikkola, T.,

Karkkainen, M., Claesson-Welsh, L. és mtsai: Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res.*, 2000, 60, 203-212. – 46. Weber, D. M., Gavino, M., Delasalle, K. és mtsai: Thalidomide alone or with dexamethasone for multiple myeloma. *Blood*, 1999, 94, 604a. – 47. Weber, D. M., Rankin, K., Gavino, M. és mtsai: Angiogenesis factors and sensitivity to thalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 168. – 48. Weber, D. M., Rankin, K., Gavino, M. és mtsai: Thalidomide with dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Blood*, 2000, 96, 167a. – 49. Yacoby, S., Pearse, R., Epstein, J.: Reciprocal relationship between myeloma-induced changes in the bone marrow microenvironment and myeloma cell growth. *Blood*, 2000, 96, 549a. – 50. Yacoub-Agha, I., Attal, M., Dumontet, C. és mtsai: Thalidomide in patients with advanced myeloma: survival prognostic factors. *Blood*, 2000, 96, 167a.

(Jákó János dr., Budapest, Szabolcs u. 35. 1135)

„Az átmenet a tapasztalattól annak megtéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, a türelmetlenség, előítélet, merevség és önelégültség.”

Goethe

OPEL DANUBIA

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON



Orvosoknak speciális kedvezmény!

OPEL DANUBIA Kft.

1118 Budapest Budaörsi út 62.

Szalon nyitva tartás: H-P: 8-18 SZ: 9-13

Tel: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880

Szerviz nyitva tartás: H-P: 7-18 SZ: 7-15

Tel: 310-0203, 310-2868

Használt gépkocsi telep nyitva tartás:

H-P: 9-17 SZ: 9-13

Tel: 310-2915

Egyszerűen jobb!

ROFERON[®]-A

interferon alfa-2a

Előretöltött fecskendő



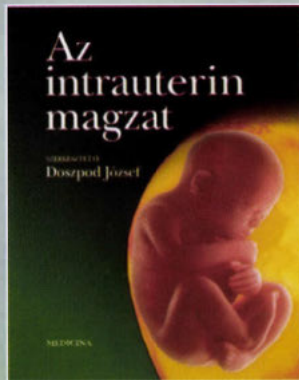
ett alkalmazási előírat

nyag: Interferonum alfa - 2a, ATC: L03AA04 • **Javallatok:** Hajsejtjes leukémia, myeloma multiplex, cutan T-sejtes lymphoma, krónikus myeloid leukaemia, myeloproliferatív betegségekhez társított trombocitózis, mérsékelt malignitású non-Hodgkin lymphoma, AIDS-hez társuló Kaposi sarcoma, előrehaladott vesesejt eredetű carcinoma, metasztatizáló malignus melanoma, sebészi úton eltávolított malignus melanoma (tumorvastagság (1,5 mm), krónikus aktív hepatitis B és hepatitis C, condylomata acuminata. • **Adagolás:** Az alkalmazási előírat szerint. • **Ellenjavallatok:** A készítmény összetevőire iránt ismert túlérzékenység, korábbi vagy jelenleg fennálló súlyos szívbetegség, epilepszia vagy más központi idegrendszeri működési zavarok, súlyos vese- vagy májbetegség, ill. depressio, krónikus hepatitishez társuló előrehaladott dekompenzált májcirrhózis. • **Mellékhatások:** Influenzára jellemző tünetek; étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom; máj- és veseelégtelenségek (SGPT, ALP, LDH, bilirubin); kábultság, szédülés, álmoság, zavartság; hypotensív hypertensív epizódok, szívritmus zavarok, szívdobogás, mellkasi fájdalom; bőrvizketés, bőrkéregelések, nyálkahártya szárazság; enyhe közepesúlyos hajhullás; proteinuria, vesefunkció csökkenés, elektrolit zavar; átmeneti leukopénia, thrombocitopenia (gyakrabban myelosuppressio esetén); hypocalcaemia; magasabb vércukorszint; az injekció beadásának helyén helyi reakció. • **Gyógyszerköcsönhatások:** A cytochrom P450 enzimszomszort aktivitását csökkenti, ezt figyelembe kell venni azon gyógyszer-kezelések során, melyek ezen enzimek segítségével metabolizálódnak. Egyidejűleg adagolt gyógyszerek neuro-, cardiotoxikus és haematológiai mellékhatásai felerősödhetnek. • **Figyelmeztetés:** Az alkalmazási előírat. • **Túladagolás:** nem ismeretes. **Csomagolás:** 1 db előretöltött fecskendőben (0,5 ml) 3, 4, 5, 6, 9 millió NE, 1 db 3 ml-es injekciós oldatban 18 millió NE. Gyermeknek elől an el kell zárni! Teljes részletes leírást lásd az alkalmazási előíratban. Gyártó: F. Hoffmann - La Roche Ltd, Svájc. **Alkalmazási előírás OGYI engedély száma: 3432/41/98**



Roche (Magyarország) Kft.
1088 Budapest, Rákóczi út 1-3.
Tel.: 327-9000 • Fax: 266-2035
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata



Az intrauterin magzat Szerkesztette: Doszpod József

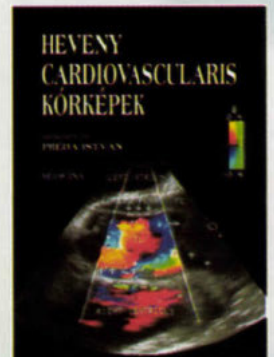
A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhést érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

Formátum: 193 x 250 mm
Terjedelem: 396 oldal
Bolti ár: 2800 Ft

Heveny cardiovascularis kórképek Szerkesztette: Préda István

A heveny kardiológiai katasztrófák patogenezisének rövid tárgyalása mellett kiemelten foglalkoznak a szerzők az egyes betegségcsoportok intenzív terápiás, rendelőintézeti vagy eseti szintű ellátásának terápiás kérdéseivel, illetve az ambuláns fázis lezajlása után az egyes kórképek további ellátási szintjének meghatározásával. A fejezetek felölelik a leglényegesebb területeket: a heveny ischaemiás coronaria szindrómák, illetve szívizominfarktus témakörét, a hypertoniás krízisállapotokat, a masszív pulmonális embólia, a szívelégtelenség heveny formáinak ellátását, a cardiogen shock kezelésének legmodernebb elveit.

Formátum: 168 x 238 mm Terjedelem: 432 oldal Bolti ár: 2700 Ft



A rehabilitáció gyakorlata Szerkesztette: Huszár Ilona, Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervekészítés módszerével ismerkedhet meg az olvasó az orvosi, a pszichológiai, a pedagógiai, a szociális feladatok megoldásának szemszögéből. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint a gerontopszichiátriai speciális kérdésekkel, melyek az átlagéletkor növekedésével egyre idősebbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismertet az ún. foglalkoztató terápia és a közösségi (elsősorban pszichiátriai) ellátás legújabb, de a gyakorlatban már eredményesen alkalmazott modelljeivel. A harmadik részben szakmák szerinti bontásban ismerkedhetünk meg az adott terület gyakorlati problémáival.

Formátum: 195 x 255 mm
Terjedelem: 372 oldal
Bolti ár: 3200 Ft



A SAPHO-syndroma bőrgyógyászati vonatkozásai

Károlyi Zsuzsánna dr., Harhai Imre dr. és Erős Nóra dr.

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

A SAPHO-syndroma (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) egy új, 1987-ben leírt entitás, melyet pustulosus bőrbetegségekhez társuló asepticus osteoarticularis laesiók jellemeznek. A csont- és ízületi elváltozások leggyakrabban az elülső mellkasfalán, sacroiliacalis ízületeken vagy a csöves csontokon jelentkeznek hyperostosis, asepticus osteomyelitis vagy arthritis formájában. A társuló dermatosis acne conglobata, acne fulminans, pustulosis palmoplantaris vagy hidradenitis suppurativa lehet. A szerzők 7 SAPHO-syndromás esetük (3 acne fulminans, 4 pustulosis palmoplantaris) kapcsán elsősorban a betegség bőrgyógyászati vonatkozásait ismertetik. Felhívják a figyelmet az isotretinoin-kezelés esetleges ízületi tüneteket provokáló hatására, és kiemelik a csontszcintigráfiai vizsgálat jelentőségét a SAPHO-syndroma diagnózisában.

Kulcsszavak: SAPHO-syndroma, synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis, csontszcintigráfia

Dermatological aspects of SAPHO syndrome. SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) as a new disease entity was first described in 1987. The syndrome is characterized by the presence of pustular dermatoses together with aseptic osteoarticular lesions. The bone involvement includes hyperostosis, aseptic osteomyelitis or arthritis of the anterior chest wall, sacroiliac joints or long bones. Skin diseases include acne conglobata or acne fulminans, palmoplantar pustulosis and hidradenitis suppurativa. Authors describe the dermatological relationship of SAPHO syndrome reporting their 7 cases (3 acne fulminans, 4 palmoplantar pustulosis). Authors draw attention to the isotretinoin therapy as a possible provoking factor of the articular symptoms, and they emphasize the diagnostic role of bone scintigraphy.

Key words: SAPHO-syndrome, synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis, bone scintigraphy

A synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO-) syndroma fogalmát 1987-ben *Chamot és Kahn* vezette be a pustulosus dermatosisokhoz társuló asepticus osteoarticularis laesiók jelölésére (2). A SAPHO betűszó összefoglalja mindazokat a patogenetikailag összetartozó betegségeket, melyeket az irodalomban korábban közel 50 különféle névvel (1, 3–4, 5, 9, 10) jelöltek (1. táblázat). Ezen betegségek közös ismertetője egy steril pustulosus dermatosis (acne conglobata vagy fulminans, pustulosis palmoplantaris, hidradenitis suppurativa), melyhez változatos csont- és ízületi elváltozások társulnak. A jellegzetes osteoarticularis laesiók leggyakrabban az elülső mellkasfalán (clavicula, sternum, sternoclavicu-

laris ízület), csöves csontokon és a sacroiliacalis ízületeken jelentkeznek hyperostosis, asepticus osteomyelitis vagy arthritis formájában. Radiológiaiilag osteitist látunk osteolysis-sal és hyperostosis-sal, a csontszcintigráfiaán fokozott technéciumdúsulást az érintett területeken. A felsorolt ízületi elváltozások közül egy adott betegen nem lép fel valamennyi egyidejűleg. *Benhamou és mtsai* szerint a SAPHO-syndroma diagnózisának felállításához az alábbi három diagnosztikus kritérium közül egy megléte is elegendő (1):

1. táblázat: A SAPHO-syndroma leggyakoribb szinonimái

1. Acnéval asszociált musculoskeletalis syndroma
2. Acnéval asszociált spondylarthropathia
3. Akvirált hyperostosis syndroma
4. Krónikus recurráló multifokális osteomyelitis (CRMO)
5. Inter-sternocosto-clavicularis ossificatio (ISCCO)
6. Sterno-costo-clavicularis hyperostosis (SCCH)
7. Pustulosus arthroosteitis (PAO)
8. Spondylarthritis hyperostotica pustulo-psoriatica
9. Tietze-syndroma
10. Sternoclavicularis arthroosteitis
11. Krónikus sclerotizáló osteitis

1. Recidiváló multifokális steril osteomyelitis
2. Akut, szubakut vagy krónikus arthritis pustulosis palmoplantarisszal, psoriasis pustulosával, acne conglobatával társultan.
3. Steril (vagy *Propionibacterium acnes*) osteitis pustulosis palmoplantarisszal psoriasis pustulosával, psoriasis vulgarisszal acne conglobatával társultan.

A hazai irodalomban eddig csak kevés publikáció jelent meg e syndromáról (8, 14). Hét betegünk kapcsán a kórkép áttekintése mellett elsősorban a betegség bőrgyógyászati vonatkozásait kívánjuk ismertetni.

Betegek és módszer

1997–2000 között a Miskolci Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztályán 7 beteget kezeltünk, akik a SAPHO-syndroma diagnosztikus kritériumainak megfeleltek: acne fulminansban, illetve pustulosis palmoplantaribusban szenvedtek, bőrtüneteikhez fájdalmas osteoarthralis laesiók (arthritis, steril osteitis) társultak. Az anamnézis és fizikális vizsgálat mellett a betegeknél vörösvértest-süllyedés, haemostatus, CRP, alkalikus foszfatáz, reumafaktor, néhány betegnél HLA-B27-antigén meghatározása történt.

Mellkasi, gerinc- és sacroiliacalis röntgenfelvételeken kívül a klinikailag érintett csontok, illetve ízületek röntgenvizsgálatát, valamint csontszcintigráfias vizsgálatot végeztünk. Minden esetben reumatológiai konzultáció is történt. A bőrtünetek mellett retrospektív módon vizsgáltuk az ízületi manifesztációk lokalizációját, valamint a körlefolysást.

Eredmények

A három acne fulminansban szenvedő beteg fiatal, astheniás alkatú fiú volt (átlagos életkor: 20 év), közülük egynél colitis ulcerosa akut exacerbatiója kapcsán jelentkeztek a tünetek. Mindhárom fiúnál a súlyos acnés laesiók mellett sacroileitist észleltünk, 2 esetben sternocostalis érintettséggel valamint perifériás arthritisszel (csípő, térd, boka). Két betegnél isotretinoin-kezelés provokáló hatása volt feltételezhető, egyiküknél az ízületi panaszok szinte teljes járásképtelenséget okoztak. Az érintett csontokon, illetve ízületeken radiológiai eltérés nem mutatkozott, csontszcintigráfias vizsgálat során azonban a klinikai tüneteknek megfelelően valamennyi esetben jelentős radiofarmakon-dúsulás volt detektálható.

Az acnés betegek a HLA-B27 antigént nem hordozták. Valamennyiüknél gyorsult vörösvértest-süllyedés, leukocytosis, emelkedett CRP- és alkalikus foszfatáz-érték, valamint reumafaktor negativitás volt észlelhető.

A pustulosis palmoplantaribusban szenvedő négy beteg középkorú nő volt (átlagos életkor: 45 év). Három betegnél az elülső mellkasfal érintettsége dominált fájdalmas sternoclavicularis ízületi duzzanat formájában, egy esetben perifériás arthritisszel

(térd) kombinálódva. Egy betegnél a retinoid kezelés beállítása után két hónappal jelentkeztek a derék- és csípőtáji fájdalmak. Három nőbetegnél a gyulladást laboratóriumi paraméterek emelkedését észleltük. Valamennyi nőbetegben reumafaktor negativitást találtunk.

A pustulosis palmoplantaribusban szenvedő nőbetegnél minimális radiológiai eltérések mellett csontszcintigráfiával az érintett ízületeknek megfelelően radiofarmakon-dúsulás volt kimutatható. Betegeink klinikai adatait a 2. táblázatban tüntettük fel.

Megbeszélés

A SAPHO-syndroma fogalmát *Chamot és mtsai* a Francia Rheumatológiai Társaság 85 betegre kiterjedő multicentrikus vizsgálatának eredménye alapján alkották meg (2). Ezen tanulmányban 85 esetet gyűjtöttek össze, akiknél steril abscessus képződésével járó dermatosishoz (acne, pustulosis palmoplantaris, psoriasis pustulosa) osteitis radiológiai képével járó csontbetegség és gyulladást asepticus ízületi manifesztáció kapcsolódott. Ezen tünetegyüttest a korábbi években már reumatológusok, bőrgyógyászok, radiológusok, gyermekgyógyászok és ortopéd szakorvosok külön-külön publikálták, anélkül hogy az egyes entitások összetartozásáról tudomásuk lett volna. A SAPHO-syndroma fogalmának megalkotása megszüntette ezen tünetegyüttes elnevezése körüli bizonytalanságot. A legtöbb közlemény Japánból, Észak- és Nyugat-Európából származik, a betegség az Egyesült Államokban és Angliában viszonylag ritka.

A SAPHO-syndroma leggyakrabban az első évtizedekben kezdődik, de középkorú felnőttekben is előfordul. Férfiak és nők közel azonos gyakorisággal betegszenek meg (9, 13).

A SAPHO-syndroma bőrgyógyászati manifesztációi közül elsősorban a súlyos acneformákat (acne fulminans, acne conglobata) szükséges megemlíteni (7, 9, 10, 11, 14). Az acnéhoz társuló esetek szinte kizárólag fiatal férfiakban észlelhetők. Az acne fulminans az acne súlyos ulceratív formája, akut kezdettel, szisztémás tünetekkel. Jellemzője a láz, gyorsult süllyedés, leukocytosis, emelkedett CRP, arcon és

2. táblázat: SAPHO-syndromás betegeink klinikai adatai

Beteg	Nem	Életkor (év)	Bőrtünet	Ízületi manifesztáció	Röntgenvizsgálat	Csontszcintigráfia	Retinoid kezelés effektusa	Lefolyás
1. T. Cs.	ffi	16	AF	SI, TH, PA	-	+	- *	gyógyult
2. V. N.	ffi	16	AF	SI	-	+	- *	gyógyult
3. V. P.	ffi	26	AF	SI, TH, PA	-	+	+	gyógyult
4. B. E.	nő	47	PPP	TH	-	+	nem kapott	krónikus
5. L. I.	nő	44	PPP	TH, PA	+ -	+	+	krónikus
6. H. S.	nő	43	PPP	TH	-	+	nem kapott	krónikus
7. Sz. K.	nő	49	PPP	SI, PA	+	+	- *	krónikus

AF = acne fulminans; PPP = pustulosis palmoplantaris; SI = sacroileitis; TH = thoracalis osteitis; PA = perifériás arthritis; * Retinoid terápia ízületi tüneteket provokáló hatása feltételezhető



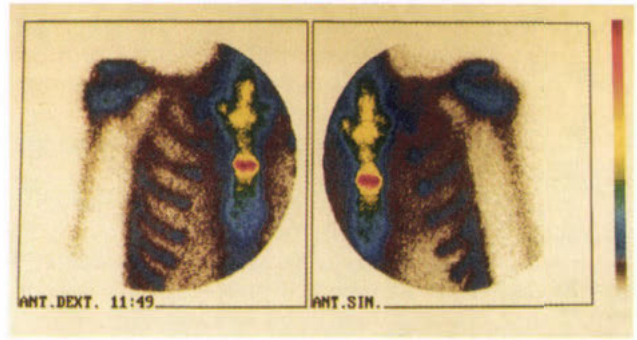
1. ábra: Papulo-pustulák a mellkason acne fulminansban



2. ábra: Steril pustulák a tenyéren pustulosis palmoplantarisban

mellkason fellépő haemorrhagiás pörkök, ulceratiók (1. ábra). Az acne fulminans szinte minden esetben arthritisszel, polyarthralgiával, a clavicula osteolysisével társul. Az osteoarticularis tünetek gyakorisága acne conglobatában ma még nem ismert. Bizonyos esetekben az acne kezelésére egyébként kiválóan alkalmazható isotretinoin-kezelés acne fulminansban illetve ízületi tüneteket provokáló hatására figyelhető meg (6, 14). Három acnés betegünk közül kettőnél az isotretinoin-kezelés beállítását követően a conglobált acnés bőrfolyamat hirtelen acne fulminansba csapott át, súlyos, szinte járásképtelenséget okozó ízületi érintettséggel. Ezen két fiú kezelésével szerzett tapasztalataink alapján ma már fiatal, astheniás alkutú fiúk kezelését mindig igen alacsony dózissal (0,1 mg/tskg) isotretinoinnal kezdjük el.

Harmadik acne fulminansban szenvedő betegünkél a bőr- és ízületi tünetek colitis ulcerosa acut exacerbatiója kapcsán jelentkeztek. A colitis adekvát kezelése, valamint isotretinoin-terápia beállítása után mind a bőr-, mind az ízületi tünetek regrediáltak. A SAPHO-szindrómát a gyulladáshoz való gyakori társulás, a reumafaktor negativitás, valamint a HLA-B27-antigén magasabb incidenciája miatt sokan a szeronegatív spondylarthritis-



3. ábra: Csontszcintigráfia: a sternum középső harmadában radiofarmakon-dúsulás

sek közé sorolják. Acnés betegek a HLA-B27-antigént nem hordozták.

A SAPHO-szindróma további bőrfelfestési tünete a pustulosis palmoplantaris (PPP). A betegséget a tenyerekre és talpakra lokalizálódó steril intradermalis pustulák fellépte jellemzi (2. ábra). A krónikus lefolyású bőrfolyamat nőkben gyakrabban jelentkezik (4, 16, 19). A betegség besorolása körül még ma is sok a bizonytalanság. Egyesek a psoriasis pustulosa palmaris et plantarishoz (Barber-Königsberg-típus) sorolják, mások bakteriális gócfertőzés következtében kialakuló id-reakciónak tartják. Kétségtelen, hogy a betegek jelentős részénél bakteriális gócfertőzés igazolható a háttérben. Pustulosis palmoplantarisban az osteoarticularis manifesztációk gyakoriságát Sonozaki 1%-ra becsüli (19).

Néhány közlemény egyéb ritka, steril pustula képződéssel járó dermatosissról (Sneddon-Wilkinson-betegség) is említést tesz SAPHO-szindróma bőrfelfestéseihez (8). A bőr- és ízületi tünetek nem futnak időben párhuzamosan egymással. A bőrelváltozások ritkán évekkel követhetik a csont- és ízületi laesiókat, ezért egyes szerzők bőrtünet nélkül is felállítják a diagnózist. Az izolált csontelváltozások komoly differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhatnak (17). Acnés betegekünkél a bőr- és ízületi tünetek egyidőben léptek fel, pustulosis palmoplantarisos eseteinkben a bőrelváltozások hónapokkal évekkel megelőzték a csont- és ízületi tüneteket.

A SAPHO-szindróma csont- és ízületi manifesztációi között leggyakoribbak az elülső mellkasfal elváltozásai. Klinikailag a betegek a sternoclaviculáris ízület fájdalmas duzzantáról panaszkodnak, mely gyakran már az első vizsgálatnál szembetűnő. Az elváltozás lehet egyoldali, de gyakran szimmetrikus. A mellkasfal valamennyi struktúrája megbetegedhet. A sternoclaviculáris arthroostitis mellett a ligamentum costoclaviculare diszkrét elcsontosodása jön létre, később a claviculán és bordákon hyperostosisok és osteomyelitishez hasonló elváltozások alakulnak ki. A sternoclaviculáris hyperostosis extrém esetben a vena brachiocephalica vagy subclavia kompresszióját vagy thrombosisát is okozhatja. A csőves csontokon recidíváló multifokális osteomyelitis jelentkezhet, mely gyakran fertőzőes eredetű vagy csonttumort utánoz. További jellegzetes manifesztáció a sacroileitis és perifériás arthritis. Ritkán a gerincoszlop izolált vagy több szeg-

mentumra kiterjedő sclerosisa alakul ki alkalmanként discovertebralis erosiókkal (1–3).

Maugars 19 SAPHO-szindrómás beteg nyomkövetése során azt találta, hogy a mellkasfali érintettség 86%-os, a gerinc 57%-os, a sacroiliacalis ízületi 43%-os, a perifériás ízületi 19%-os gyakorisággal fordult elő (17).

Röntgenvizsgálattal a betegség csak előrehaladott stádiumban diagnosztizálható. Radiológiailag osteitist látni osteolysisel és hyperostosisal. A csontszcintigráfia nagyon fontos, szenzitív vizsgálat a korai, radiológiailag néma patológiás elváltozások felderítésére (4, 14). Acne fulminanshoz társuló eseteinknél a súlyos ízületi panaszok ellenére radiológiai eltérés nem volt észlelhető, csontszcintigráfiával azonban a klinikai tüneteknek megfelelően valamennyi esetben kifejezett radiofarmakon dúslálás volt kimutatható (3. ábra). A pustulosis palmoplantaris eseteinkben – tekintettel a hosszabb anamnézisére – kiskökü radiológiai eltérések már detektálhatók voltak.

A tünetegyüttes laboratóriumi diagnosztikájában az aspecifikus gyulladási laboratóriumi paramétereknek (sülyedés, fehérvérsejtszám, CRP) és az alkalikus foszfatáz értékének van jelentősége (9, 17), – melyek mint eseteinkben is – gyakran kifejezetten emelkedettek.

A SAPHO-szindróma etiológiája és patogenezise ma még ismeretlen. 1988-ban *Kawai és mtsai* szövétani vizsgálatokban morfológiailag hasonló gyulladási infiltrátumot találtak az érintett bőrlaesiókban, csontokban és synoviában, mely közös patogenetikai mechanizmust feltételez (16). Több szerző felveti a bőr saprophyta kórokozójának, a *Propionibacterium acnes*nek kóroki szerepét. *Edlund és mtsai* sikerült 15 pustulosis palmoplantarisban szenvedő beteg közül 7-nél a sternoclavicularis laesióból ezt a kórokozót kimutatni (5). A gyulladás kialakulásáért esetleg a *P. acnes* ellen termelődő és a csontokban lerakódó immunkomplexek tehetők felelőssé. Más szerzők gócfertőzés, illetve klimatikus faktorok oki szerepét vetik fel.

A SAPHO-szindróma lefolyása hullámzó és kiszámíthatatlan. Évekig remissziók és exacerbatiók váltják egymást, egyes betegeknél egymás után különböző betegségmanifesztációk fejlődhetnek ki. A végső prognózis mégis kedvező, mivel az ízületi elváltozások nem destruktívak. A betegek utánkövetése során azt találták, hogy bár a radiológiai eltérések nem fejlődnek vissza, a szubjektív panaszok mégis fokozatosan csökkennek (17). Tapasztalataink szerint az acne fulminanshoz társuló esetekben a prognózis kifejezetten jó, bár a perifériás arthritisek néhány hónapig periodikus lefolyást mutatnak, végül mégis nyugalomba kerülnek. A pustulosis palmoplantaris esetekben krónikusabb lefolyással, residuális tünetek visszamaradásával kell számolni.

A betegség kezelése nem standardizált. Antibiotikumok általában hatástalanok. Tekintettel a krónikus, jóindulatú lefolyásra, nonszteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) alkalmazása ajánlott fizioterápiával kiegészítve. A rapid lefolyású acnés esetekben, valamint NSAID-rezisztencia során rövid idejű szteroidkezelés beállítása szükséges. Alternatív szerként

colchicin, sulphasalazin és dapson adása kísérhető meg (9, 17). A retinoidok szerepe az osteoarticularis laesiók kezelésében ma még tisztázatlan. A retinoidszármazékokkal mind az acnés bőrfolyamat mind a pustulosis palmoplantaris igen eredményesen kezelhető. Bizonyos óvatosság azonban mégis ajánlott, mivel ahogy azt magunk is tapasztaltuk, néhány esetben éppen ezek a szerek indukálhatják az osteoarticularis laesiók kialakulását (6, 14).

A SAPHO-szindróma ritka, de klinikailag jelentős entitás, melyben változatos bőr- és ízületi tünetek kombinálódhatnak egymással. A betegség korai felismerése szükségtelen invazív beavatkozásoktól, valamint hosszadalmas és hatástalan antibiotikus kezelésektől mentheti meg a betegeket. A tünetegyüttes diagnosztizálásához és adekvát kezeléséhez interdiszciplináris együttműködés szükséges.

Köszönetnyilvánítás: Az izotópvizsgálatokért Gombos János dr.-nak (Borsod Megyei Kórház Izotópdiaosztikai Laboratórium, Miskolc), a reumatológiai konzultációért Fazekas Katalin dr.-nak (Szent Ferenc Kórház Reumatológiai Osztály, Miskolc) tartozunk köszönettel.

IRODALOM: 1. *Benhamou, C. L., Chamot, A. M., Kahn, M. F.:* Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondylarthropathies. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1988, 6, 109-112. – 2. *Chamot, A. M., Benhamou, C. L., Kahn, M. F. és mtsai:* Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO). Résultats d'une enquête nationale. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, 1987, 54, 187-196. – 3. *Chamot, A. M., Kahn, M. F.:* Das SAPHO Syndrom. *Z. Rheumatol.*, 1994, 53, 234-242. – 4. *Dihlmann, W.:* Äkquiriertes Hyperostose Syndrom (sogenannte pustulöse Arthroosteit). Literaturübersicht einschliesslich 73 eigener Beobachtungen. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1993, 105, 127-138. – 5. *Edlund, E., Johnsson, U., Lidgren, L. és mtsai.:* Palmoplantar pustulosis and sternocostoclavicular arthroostitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988, 47, 809-815. – 6. *Elías, L. M., Gómez, M. I., Torreló, A. és mtsai:* Acne fulminans and bilateral seronegative sacroileitis triggered by isotretinoin. *J. Dermatol.*, 1991, 18, 366-367. – 7. *Erhardt É., Harangi F., Kardos M.:* Acne kapcsán fellépő muskuloskeletális szindróma. *Gyermekgyógyászat*, 1995, 1, 65-69. – 8. *Földes, K., Resnick, D.:* SAPHO syndrome: a diagnostic conundrum. *Osteológiai Közlemények*, 1995, 3, 112-116. – 9. *Gmyrek, R., Grossman, M. E., Rudin, D. és mtsai:* SAPHO syndrome: Report of three cases and review of the literature. *Cutis.*, 1999, 64, 253-258. – 10. *Gutzmer, R., Herbst, R. A., Kapp, A. és mtsai:* Das SAPHO-Syndrom. Fallbeschreibung von drei Patienten mit Akne conglobata und osteoartikulären Symptomen. *Hautarzt.*, 1997, 48, 186-190. – 11. *Hittner Gy., Lengyel É., Rába K.:* Acnéval asszociált spondylarthropathiák. *Magyar Reumatológia.*, 1991, 32, 27-34. – 12. *Jemec, G. B. E., Rasmussen, I.:* Bone lesions of acne fulminans. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 20, 353-357. – 13. *Kaiser, H.:* Aktuelles über das SAPHO Syndrom. *Z. Rheumatol.*, 1995, 54, 254. – 14. *Károlyi Zs., Fazekas K.:* SAPHO-szindróma. *Bőrgyógy. Vener. Szle.*, 1998, 1, 23-26. – 15. *Károlyi, Zs., Ujszászy, L.:* Colitis ulcerosához társuló acne fulminans isotretinoin kezelése. *Bőrgyógy. Vener. Szle.*, 1999, 4, 171-173. – 16. *Kawai, K., Doita, M., Tateishi, H. és mtsai.:* Bone and joint lesions associated with pustulosis palmaris et plantaris. A clinical and histological study. *J. Bone. Joint. Surg.*, 1988, 70B, 117-122. – 17. *Maugars, Y., Berthelot, J. M., Ducloux, J. M. és mtsai:* SAPHO-szindróma: a follow-up study of 19 cases with special emphasis on enthesis involvement. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 2135-2141. – 18. *Scarpa, R., Lubrano, E., Cozz, R. és mtsai:* Subcorneal pustular dermatosis another cutaneous manifestation of SAPHO syndrome. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 36, 602-614. – 19. *Sonozaki, H., Kawashima, M., Hongo, O. és mtsai:* Incidence of arthroostitis in patients with pustulosis palmaris et plantaris. *Ann. Rheum. Dis.*, 1981, 40, 554-557.

(Károlyi Zsuzsanna dr., Miskolc, Toldi u. 26. 3525)

Folyamatos enteralis táplálás hatása a hasnyálmirigy exocrin működésére patkányban

Róka Richárd dr., Wittmann Tibor dr., Palágyi Péter dr., Czakó László dr.,
Jármay Katalin dr., Rosztóczy András dr. és Lonovics János dr.

Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)

A vizsgálat célja a folyamatos enteralis táplálás (FET) exocrin pancreasműködésre gyakorolt hatásának vizsgálata volt patkányban. Nyolc hím Wistar-patkányban intrajejunális kanül beültetését követően a 6. postoperatív naptól FET, tíz kontroll állatban laparotomiát követően a 6. postoperatív naptól frakcionált intragastricus táplálás (GT) indult el izozmotikus tápoldattal (Osmolite, Abbott, 254 mosm/l). A napi tápanyagbevitel 24 kcal volt mindkét állatcsoportban. Ötnapos jejunális vagy intragastricus táplálást követően a pancreast eltávolították, a pancreas tömegét, fehérje-, DNS-, tripszin-, és lipáz tartalmát vizsgálták. A testtömegváltozás mértéke mindkét állatcsoportban azonos volt, míg a pancreastömeg/testtömeg hányados a FET csoportban alacsonyabb volt ($p < 0,01$). A pancreas protein-, DNS-, lipáz- és tripszintartalma szignifikánsan csökkent ($p < 0,01$) a FET állatcsoportban a GT állatcsoportéhoz képest.

Kulcsszavak: folyamatos jejunális táplálás, pancreas, enzim, patkány

Effect of continuous enteral feeding on pancreas exocrin function in rats. The aim of this study was to examine the effects of continuous enteral feeding (CEF) on the exocrine pancreas in rats. Eight male Wistar rats were intrajejunally cannulated and CEF was started on postoperative day 6. In 10 control animals, laparotomy was followed by intragastric feeding (GF) with the same nutriment (Osmolite, Abbott, 254 mosm/l) from postoperative day 6. The daily discharge was 24 kcal in both groups. After five days of feeding, the pancreas was removed, its weight and its protein, DNA, trypsin and lipase contents were determined. The results revealed no significant difference in body weight loss between the two groups of animals, whereas the pancreas weight/body weight ratio was lower ($p < 0.01$) in the CEF group. The pancreatic protein, DNA, trypsin and lipase contents were decreased ($p < 0.01$) after CEF as compared with the values for the GF group.

Key words: continuous enteral feeding, pancreas, enzymes, rat

Az enteralis táplálás a mesterséges táplálás biztonságos és költséghatékony alternatívája számos klinikai kórképben (3, 5, 6, 16, 23). Ez a fiziológiás táplálási forma a korábban kedvelt parenteralis táplálással szemben számos előnnyel rendelkezik. A jejunális táplálás megelőzi a gastrointestinalis mucosa atrophiját és a bakteriális transzlokációt, fenntartja a splanchnicus vérkeringést, az intestinalis barriert, a gastrointestinalis és szisztémás immunkompetenciát (17, 19). Az enteralis táplálás eredményesen alkalmazható septicus és műtéten átesett betegekben, a gyulladásos bélbetegségek és a rövidbél-szindróma kezelésében egyaránt (3, 5, 6, 16).

A legújabb klinikai vizsgálatok alapján a folyamatos enteralis táplálás kedvező hatású a pancreas gyulladásos megbetegedéseinek kezelésében (15, 23), mérsékli az akut fázis humorális és immunválaszt, javítja a terápia eredményességét akut pancreatitiszes betegekben (29). Ugyanakkor az enteralis táplálás hatása az exocrin pancreasműködésre kevésbé ismert, a korai kísérletes (7, 24) és humán vizsgálatok (4, 8, 11, 27) eredményei ellentmondóak.

Célul tűztük ki a folyamatos enteralis táplálás modelljének kidolgozását patkányban, majd ezen modell segítségével megkíséreltük értékelni az enteralis táplálás exocrin pancreasműködésre gyakorolt hatását.

Eszközök és módszerek

Vizsgálati protokoll

A vizsgálatokat 250–350 g-os hím Wistar-patkányokban végeztük. Az egyik állatcsoportban ($n = 8$), laparotomiát követően intrajejunális kanülbeültetést végeztünk éteres anaesthesiában. A polivinilszondát a 2. jejunumkacsba vezettük és varratokkal a bélhez rögzítettük. A kanült a nyak bőre alatt a nyakra vezettük ki. Az állatokat ad libitum rágszálóval etettük, majd a 6. postoperatív naptól folyamatos enteralis táplálást folytattunk infúziós pumpa segítségével 5 napon át.

A kontroll állatcsoportban ($n = 10$) álműtét (laparotomia) történt éteres anaesthesiában. Az első 5 postoperatív napon az állatokat ad libitum rágszálóval etettük, majd a 6. postoperatív naptól frakcionált intragastricus táplálást indítottunk intrapharyngealis kanül segítségével, melyet 5 napon át tartottunk fenn. Mindkét állatcsoportban azonos mennyiségű izozmotikus (Osmolite, Abbott, 254 mosm/l, összetétel: 16,8% fehérje, 30% lipid, 53,2% szénhidrát) tápoldatot alkalmaztunk. A napi energiabevitel 24 kcal volt mindkét állatcsoportban. A jejunális perfúzió sebessége 1 ml/óra volt.

Ötnapos táplálást követően az állatokat leöltük, a pancreast eltávolítottuk, a pancreas tömegét megmértük, ki-

számítottuk a pancreastömeg/testtömeg hányadost minden állatban, meghatároztuk a pancreas DNS-, fehérje-, tripszin- és lipáz tartalmát.

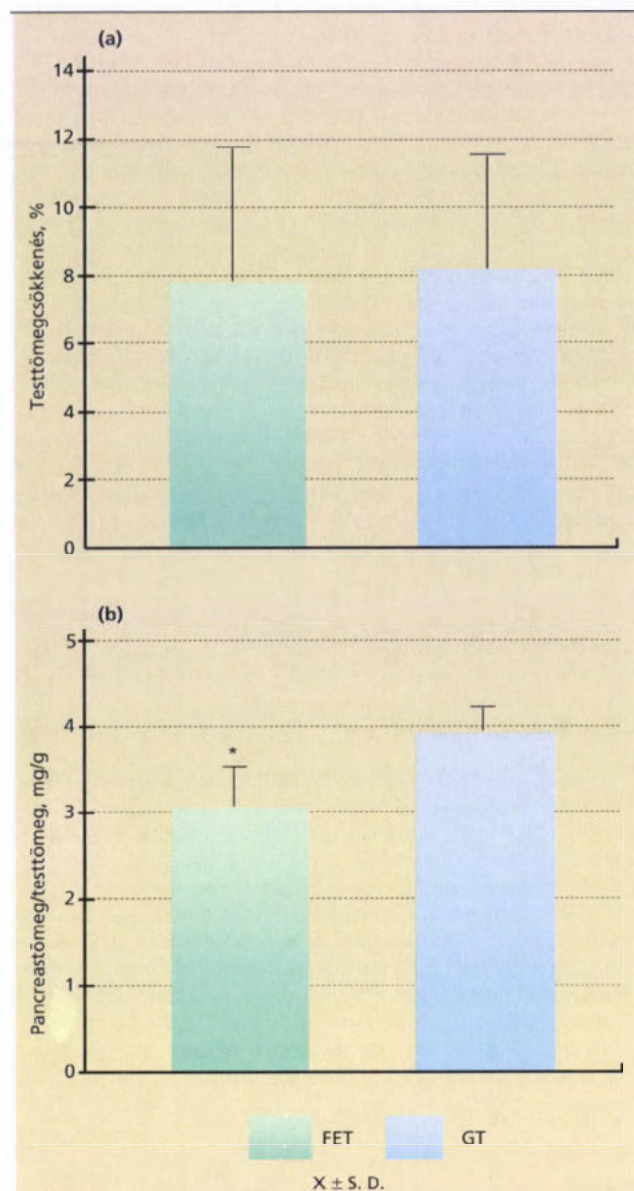
A pancreas enzimtartalmának meghatározása

A pancreast 0,02 M Tris-HCl, pH = 7,8, 0,15 M NaCl és 0,1% Triton X-100 tartalmú jeges pufferben homogenizáltuk. A DNS-tartalom meghatározására felhasznált mintákat 0,8 M perklórsavval precipitáltuk, 5% triklótecetsavval mostuk, majd 0,8 M perklórsavval 90 °C-on 10 percig hidrolizáltuk (25). A DNS-tartalmat difenilamin-fotometriával határoztuk meg (12). A fehérje- és enzim meghatározás 20 perces 20 000 g fordulatszámú centrifugálást követően a homogenizátum szupernatáns frakciójából történt. A tripszintartalmat benzoil-D,L-Arg-p-nitroanilid segítségével határoztuk meg Erlanger és mtsai módszere szerint (10). A lipáz aktivitást 25 °C-on 8,0 pH-n pH-stat módszerrel mértük (18). A reakciós elegy 1 ml Sigma Lipase Substrate (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), 0,15 M NaCl- és 2 mM CaCl₂ tartalmú volt 10 ml végtér fogatban. A proteinkoncentrációt Goa mikrobiuret eljárásával határoztuk meg (13).

rokinázzal aktiváltuk 0,02 U/mg pancreasproteint (Sigma, St. Louis, MO) és 80 mM Tris-HCl, pH = 8,0, 25 mM CaCl₂, és 100 µg/ml bovine serum albumin tartalmú oldat segítségével 120 percig 37 °C-on (22). A tripszintartalmat benzoil-D,L-Arg-p-nitroanilid segítségével határoztuk meg Erlanger és mtsai módszere szerint (10). A lipáz aktivitást 25 °C-on 8,0 pH-n pH-stat módszerrel mértük (18). A reakciós elegy 1 ml Sigma Lipase Substrate (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), 0,15 M NaCl- és 2 mM CaCl₂ tartalmú volt 10 ml végtér fogatban. A proteinkoncentrációt Goa mikrobiuret eljárásával határoztuk meg (13).

Statistikai értékelés

Az eredményeket átlag ± S.D. formában fejeztük ki. Az adatokat kétpróbás Student's t-tesztel értékeltük. Az eltérést p < 0,05 értéktől tekintettük szignifikánsnak.

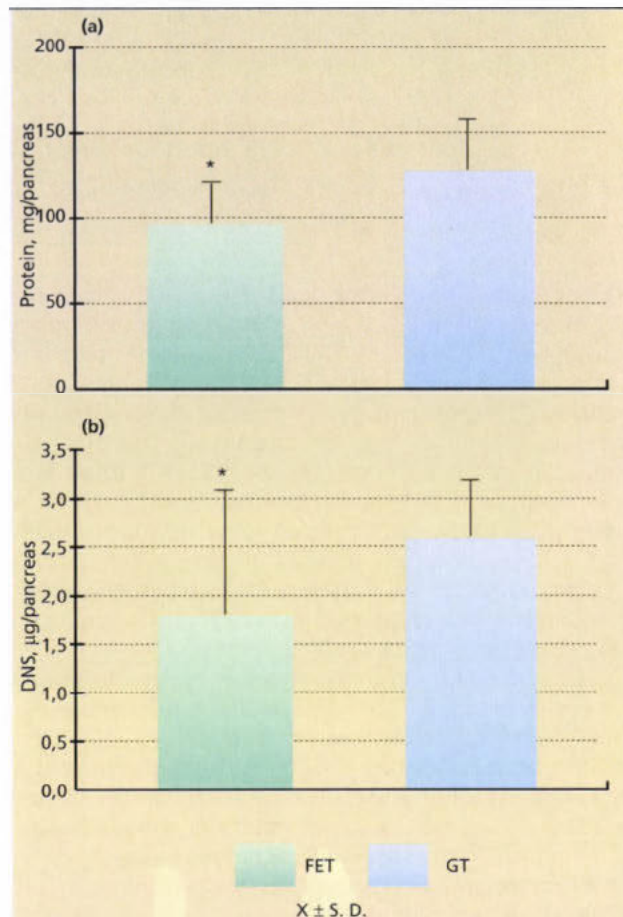


1. ábra: A testtömegcsökkenés (a) és a pancreastömeg/testtömeg hányados (b) a kísérleti állatokban 5 napos folyamatos enterális (FET, n = 8), illetve intragastricus táplálást követően (GT, n = 10)

*p < 0,01

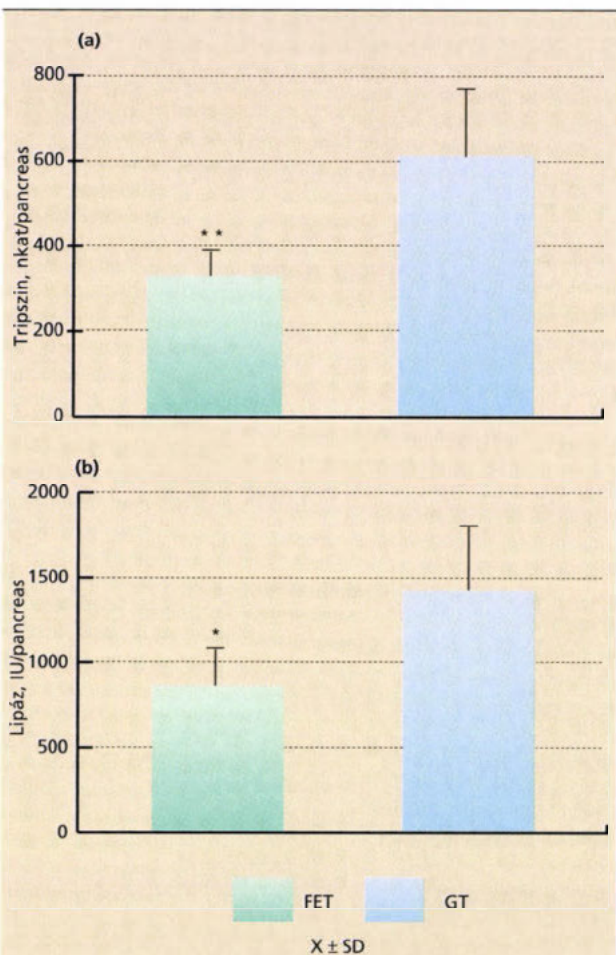
Eredmények

A testtömegcsökkenés mértékében az enteralisan (FET) és az intragastricusan táplált (GT) állatcsoportban nem volt szignifikáns különbség (FET: 7,7 ± 4,0%, GT: 8,4 ± 2,9%, p > 0,05), míg a pancreastö-



2. ábra: Pancreas-protein-, (a) és DNS-tartalom (b) 5 napos folyamatos enterális (FET) (n = 8), illetve intragastricus táplálást (GT) (n = 10) követően

*p < 0,01



3. ábra: A pancreas tripszin-, (a) és lipáz tartalma 5 napos folyamatos enteralis (FET) (n = 8) és intragastricus (GT) (n = 10) táplálást követően.
*p < 0,05, **p < 0,01

meg/testtömeg hányados szignifikánsan alacsonyabb volt az enteralisan táplált állatcsoportban (FET: $3,1 \pm 0,5$ mg/g, GT: $3,9 \pm 0,3$ mg/g, $p < 0,01$) (1. ábra). A pancreas protein-(FET: $95,4 \pm 28,3$ mg/pancreas, GT: $128,7 \pm 31,1$ mg/pancreas, $p < 0,01$), DNS-(FET: $18,1 \pm 12,5$ mg/pancreas, GT: $25,7 \pm 6,6$ mg/pancreas, $p < 0,01$) (2. ábra), tripszin- (FET: $327,7 \pm 63,2$ nkat/pancreas, GT: $627,3 \pm 63,2$ nkat/pancreas, $p < 0,01$) és lipáz- (FET: $860,7 \pm 236,3$ IU/pancreas, GT: $1300,9 \pm 438,7$ IU/pancreas, $p < 0,05$) (3. ábra) tartalma szignifikánsan csökkent az enteralisan táplált állatcsoportban a gastricusus táplált csoporthoz képest.

Megbeszélés

A folyamatos enteralis táplálásnak a pancreas exocrin működésére gyakorolt hatása mind klinikai, mind kísérletes körülmények között csak részben ismert. Elemi tápanyagok jejunális perfúziója 20 percen át nem eredményez szignifikáns növekedést a

pancreas exocrin szekréciójában, míg az intragastricus és intraduodenalis perfúzió nagymértékű, illetve mérsékelt emelkedést idézett elő kutyákban a pancreas exocrin működésében (24). Egy másik állatkísérletben elemi tápanyagok és pépesített testtétel proximalis jejunumba történő bejuttatásának hatását vizsgálták. A két vizsgált táplálék egyszeri 1 órás perfúziója fokozta a pancreas szekrécióját. Az elemi diéta magas térfogat- és bikarbonátszekréciót indukál, azonban az enzimszekréció alacsonyabb maradt a pépesített testtétel hatásához képest (7).

A korai emberi vizsgálatokban a jejunális táplálás exocrin pancreasműködésre gyakorolt hatásával kapcsolatos megfigyelések ellentmondóak voltak. Elemi diéta és homogenizált testtétel folyamatos jejunális perfúziója stimulálta a humán pancreast. A homogenizált testtétel stimulatív hatása kifejezettebb volt, a hatásereőség a tápoldat nitrogéntartalmával mutat összefüggést (27). Egy egészséges önkéntesekben végzett vizsgálat alapján aminosavkeverék perfúziója a proximalis jejunumba 2 órán át stimulálja a pancreas bikarbonát-, enzim- és proteinszekrécióját. A válasz hasonló a kolecsisztokinin intravénás infúziójának hatásához (11). Pylorusmegtartásos pancreatoduodenectomiát követően végzett prospektív, randomizált klinikai vizsgálat igazolta, hogy a folyamatos enteralis táplálás és a totális parenteralis táplálás pancreasra gyakorolt hatása egyenértékű. A 2. jejunumkacsba juttatott táplálék nem eredményezett kifejezettebb szekréció növekedést, mint a táplálék parenteralis alkalmazása (4). Egy újabb klinikai vizsgálat igazolta, hogy Lundh-testtétel egyszeri intrajejunális perfúziója növeli a pancreas enzimszekrécióját. Az intrajejunális alkalmazás azonban alacsonyabb szekréciót eredményez, mint a testtétel intragastricus perfúziója. A plazmagasztrinszint szignifikánsan emelkedik az intragastricus táplálást követően, míg nem változik intrajejunális táplálás hatására. A kolecsisztokinin felszabadulás alacsonyabb intrajejunális alkalmazás során az intragastricus tápláláshoz képest (8).

Összességében a fenti kísérletek a folyamatos enteralis táplálás pancreasra gyakorolt direkt hatását nem vizsgálták, holott csak ez a speciális táplálási módszer javítja a pancreas gyulladásos kórképeinek gyógyulását. Vizsgálatunkban a jejunális perfúzió körülményei hasonlóak a klinikai alkalmazáshoz, mind a szondapozíció, mind a napi energiabevitel és a perfúziós időtartam követelményei tekintetében. Iszozmotikus tápoldat (245 mosm/l) 1 ml/óra sebességű perfúzióját 5 napon át a kísérleti állatok jól tolerálják, jelentős testtömegcsökkenést egyik állatcsoportban sem észleltünk. Ezen speciális körülmények között vizsgálatunk alátámasztja azt a megfigyelést, hogy a folyamatos jejunális táplálás csökkenti az exocrin pancreasműködést a gastricusus tápláláshoz képest. Ezen megfigyelés igazolni látszik az enteralis táplálás kifejtett jótékony hatását a pancreas gyulladást okozó kórképeinek kezelésében.

A folyamatos enteralis táplálás pancreasra kifejtett hatásainak szabályozó mechanizmusai ma még pontosan nem ismertek. Az exocrin pancreasműködést gastrointestinalis hormonok és neuralis mecha-

nizmusok szabályozzák. A pancreasnedv elválasztását serkentő gastrointestinalis peptidek, mint a kolecisztokinin, gasztrin és szekretin legnagyobb mennyiségben a gyomorból, duodenumból és a proximális jejunumból szabadulnak fel (14, 26). A gastrointestinalis traktus felső szakasza fontos a pancreaszekréció neuralis szabályozásában is (28). Az enteralis táplálás pancreasra gyakorolt hatásának legegyszerűbb magyarázata így az, hogy a táplálék jejunalis bejuttatása során a pancreaszekréciót növelő cephalicus, gastricus és duodenalis regulációs mechanizmusok kiiktatódnak. Ezen hatáshoz járul hozzá a táplálék direkt jejunalis perfúziója, mely a pancreaszekréciót gátló peptideket – peptid YY, enteroglucagon és glucagonszerű peptidek – szabadít fel (14, 20). A peptid YY főként a distalis bélszakaszokból szabadul fel (1, 2). Ez a hormon a gyomorsav- és pepszinszekréció potens inhibitora, gátolja a gyomor interdigestív migráló kontrakcióit, csökkenti a pancreas vérátáramlását és exocrin szekrécióját, csökkenti a kolecisztokinin és inzulin felszabadulását (9,21). A peptid YY helyreállítja az éhgyomri típusú gastrointestinalis motilitást a folyamatos enteralis táplálás során (30). Az enteroglucagon szintén a distalis bélszakaszokból szabadul fel, és ugyancsak gátolja a pancreaszimek kiválasztását, illetve a vékonybél mucosa fontos növekedési faktora (2). A felsorolt hormonok feltételezett hatásának tisztázásához további vizsgálatokra van szükség.

Vizsgálatunk alapján megállapíthatjuk, hogy az elemi tápszerekkel végzett folyamatos enteralis táplálás fiziológiai körülmények között csökkenti az pancreas exocrin enzimszekrécióját a gastricus tápláláshoz képest. Eredményeink igazolják a korai klinikai megfigyeléseket, melyek szerint a folyamatos enteralis táplálás jótékony hatása a gyulladással járó hasnyálmirigy-betegségek kezelésében.

IRODALOM: 1. *Adrian, T. E., Ferri, G. L., Bacarese-Hamilton, A. J. és mtsai:* Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*, 1985, 89, 1070-1077. – 2. *Adrian, T. E., Savage, A. P., Sagor, R. és mtsai:* Effect of peptide YY on gastric, pancreatic, and biliary function in humans. *Gastroenterology*, 1985, 89, 494-499. – 3. *Afonso, J. J., Rombeau, J. L.:* Nutritional care for patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterol.*, 1990, 37, 32-41. – 4. *Bodoky, Gy., Harsanyi, L., Pap, Á. és mtsai:* Effect of enteral nutrition on exocrine pancreatic function. *Am. J. Surg.*, 1991, 161, 144-148. – 5. *Booth, I. W.:* Enteral nutrition as primary therapy in short bowel syndrome. *Gut*, 1994, 35, S69-72. – 6. *Braga, M., Vignali, A., Gianotti, L. és mtsai:* Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. *Eur. J. Surg.*, 1996, 162, 105-112. – 7. *Cassim, M. M., Allardyce, D. B.:* Pancreatic secretion in response to jejunal feeding of elemental diet. *Ann. Surg.*, 1974, 180, 228-231. – 8. *Czakó, L., Hajnal, F., Németh, J. és mtsai:* Effect of a liquid meal given as a bolus into the jejunum on

human pancreatic secretion. *Pancreas*, 1999, 18, 197-202. – 9. *DeMar, A. R., Lake, R., Fink, A. S.:* The effect of pancreatic polypeptide and peptide YY on pancreatic blood flow and pancreatic exocrine secretion in the anesthetized dog. *Pancreas*, 1991, 6, 9-14. – 10. *Erlanger, B. F., Kokowsky, W., Cohen, W.:* The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1961, 95, 271-278. – 11. *Ertan, A., Brooks, F. P., Ostrow, J. D. és mtsai:* Effect of jejunal amino acid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretions in man. *Gastroenterology*, 1971, 61, 686-692. – 12. *Giles, K. W., Myers, A.:* An improved diphenylamine method for the estimation of deoxyribonucleic acid. *Nature (UK)*, 1965, 206, 93. – 13. *Goa, J.:* Micro biuret method for protein determination: determination of total protein in cerebrospinal fluid. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1953, 5, 218-222. – 14. *Jain, N. K., Boivin, M., Zinmeister, A. R. és mtsai:* Effect of ileal perfusion of carbohydrates and amylase inhibitor on gastrointestinal hormones and emptying. *Gastroenterology*, 1989, 96, 377-387. – 15. *Kalfarentzos, F., Kehagias, J., Mead, N. és mtsai:* Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br. J. Surg.*, 1997, 84, 1665-1669. – 16. *Kentler, A. S., Swails, W. S., Driscoll, D. F. és mtsai:* Early enteral feeding in postsurgical cancer patients. *Ann. Surg.*, 1996, 223, 316-333. – 17. *Kudsk, K. A., Li, J., Renegar, K. B.:* Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. *Ann. Surg.*, 1996, 223, 629-638. – 18. *Kurooka, S., Okamoto, S., Hashimoto, M.:* A novel and simple colorimetric assay for human serum lipase. *J. Biochem.*, 1977, 81, 361-369. – 19. *Lin, M. T., Saito, H., Fukushima, R. és mtsai:* Route of nutritional supply influences local, systemic, and remote organ responses to intraperitoneal bacterial challenge. *Ann. Surg.*, 1996, 223, 84-93. – 20. *Lluis, F., Thompson, J.C.:* Neuroendocrine potential of the colon and rectum. *Gastroenterology*, 1988, 94, 832-844. – 21. *Nagain, C., Chariot, J., Rozé, C.:* Differential effect of peptide YY, neuropeptide Y, and 5 ligands on neurally stimulated external pancreatic secretion in the rat. *Pancreas*, 1995, 10, 123-130. – 22. *Nagy, I., Pap, Á., Varró, V.:* Time-course of changes in pancreatic size and enzyme composition in rats during starvation. *Int. J. Pancreatol.*, 1989, 5, 35-45. – 23. *Nakad, A., Piessevaux, H., Marot, J. C. és mtsai:* Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? About 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube. *Pancreas*, 1998, 17, 187-193. – 24. *Ragins, H., Levenson, S. M., Signer, R. és mtsai:* Intrajejunal administration of an elemental diet avoids pancreatic stimulation. *Am. J. Surg.*, 1973, 126, 606-614. – 25. *Schneider, W. C.:* Determination of nucleic acids in tissues by pentose analysis. *Meth. Enzymol.*, 1957, 3, 680-684. – 26. *Singer, M. V.:* Neurohormonal control of pancreatic enzyme secretion in animals. In *The exocrine pancreas: biology, pathology, and diseases*. Szerk.: Go, V. L. W., Gardner, J. D., Brooks, F. P., és mtsai. Raven Press New York, 1986. – 27. *Vidon, N., Hecketsweiler, P., Butel, J. és mtsai:* Effect of continuous jejunal perfusion of elemental and complex nutritional solutions on pancreatic enzyme secretion in human subjects. *Gut*, 1978, 19, 194-198. – 28. *Wiley, J., Tatum, D., Keinath, R. és mtsai:* Participation of gastric mechanoreceptors and intestinal chemoreceptors in the gastrocolonic response. *Gastroenterology*, 1988, 94, 1144-1149. – 29. *Windsor, A. C., Kanwar, S., Li, A. G. és mtsai:* Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut*, 1998, 39, 431-435. – 30. *Wittmann, T., Fehér, A., Takács, T. és mtsai:* Fed and fasting type gastrointestinal motility during continuous enteral feeding. *Neurogastroenterol. Motility*, 1995, 7, 292A.

(Róka Richárd dr., Szeged, Korányi fasor 8. 6720)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

Teljes atrioventricularis blokkal szövődött Prinzmetal-angina pectoris

Ujhelyi Erzsébet dr.¹, Böhm Ádám dr.², Tóth Csaba dr.¹ és Préda István dr.²

Markhot Ferenc Megyei Kórház, Eger, Kardiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Tóth Csaba dr.)¹
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Kardiológiai és Belgyógyászati Klinika (igazgató: Préda István dr.)²

A szerzők egy 61 éves nőbeteg esetét ismertetik, aki ismételten került kórházba mellkasi fájdalom és átmeneti eszméletvesztés miatt. Kórházi megfigyelése során az EKG-n ST-szakasz-eltérés nem volt, időszakosan sinusbradycardiát, máskor pitvarfibrillációt észleltek. A diagnózishoz a panaszok kezdete után 3 évvel a Holter-monitorozás vezetett. Éjjel körül mellkasi fájdalom lépett fel, melyet eszméletvesztés kísért. A Holter-EKG-felvételeken kifejezett ST-eleváció és III. fokú AV-blokk került észlelésre. A coronarographia nem szignifikáns jobbkoszorúér-szűkületet mutatott. A vasospasticus patomechanizmusnak megfelelően nitrát, kalciumantagonista és acetilsalicilsav terápiát alkalmaztak, syncopéhoz vezető teljes atrioventricularis blokk miatt pedig VVI,M működésű pacemakert ültettek be. A pacemakerimplantáció óta eltelt két év alatt a betegnek csupán egy alkalommal volt angina pectorisa, melyet syncope nem kísért.

Kulcsszavak: Prinzmetal-angina, Morgagni-Adams-Stokes-szindróma, AV-blokk, pacemakerimplantáció

Prinzmetal angina associated with IIIrd degree atrioventricular block. The authors report on the case of a 61 year-old female patient who was repeatedly taken to hospital because of chest pain and temporary loss of consciousness. During her hospitalization there was no ST elevation on the ECG, sinus bradycardia, other times atrial fibrillation was detected. The diagnosis was made by Holter monitoring three years after the onset of complaints. At this time chest pain set in after midnight, which was followed by loss of consciousness. Significant ST elevation and IIIrd degree AV block were detected. The coronarography showed non-significant coronary stenosis. According to the vasospastic patomechanism nitrate, calcium antagonist and acetylsalicylic acid therapy was administered and because of the complete AV block leading to syncope a VVI,M pacemaker was implanted. During the two years passed since the implantation of the pacemaker the patient had chest pain only once and it was not accompanied by syncope.

Key words: Prinzmetal angina, Morgagni-Adams-Stokes syndrome, AV block, pacemaker implantation

A Prinzmetal- (varians) angina rendszerint nyugalomban jelentkezik (éjjel körül vagy a hajnali órákban), a parasympathicus túlsúly idején. Az EKG-n a myocardialis ischaemiát gyakrabban kísérő ST-depresszió helyett ST-elevációt látunk (4, 7, 9).

A patomechanizmusban endotheldyszfunkciónak, lokális EDRF-hiánynak, az acetyl-kolin paradox vasoconstrictor hatásának, a thrombocytáaggregáció fokozódásának, alfa1-receptor által mediált fokozott sympathicus tónusnak tulajdonítanak szerepet (9). A dohányzás, alkoholfogyasztás, stressz, hyperinsulinaemia kóroki tényezőkként tarthatók számon.

Gyakran vezet akut szívizominfarktushoz, súlyos ritmus- vagy vezetési zavarhoz, valamint hirtelen halálhoz (1).

A háttérben lévő koszorúér-anatómiától függően PTCA, bypass műtét vagy a gyógyszeres kezelés (elsősorban nitrát, Ca-antagonista) képezik a terápia alapjait (8, 4).

Esetismertetés

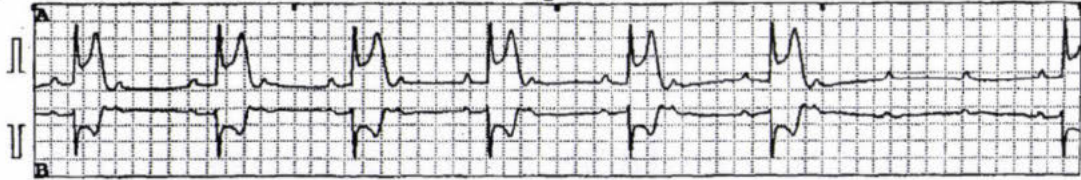
M. T.-né 61 éves beteg első alkalommal 1995-ben került felvételre belgyógyászati osztályra mellkasi fájdalmak miatt. Anamnézisében jelentős megbetegedés nem szerepelt. Napról 15 cigarettát szívott, rendszeresen fogyasztott kis mennyiségű alkoholt. Az elvégzett kerékpárterhelés során myocardialis ischaemiára utaló elváltozás vagy ritmuszavar nem alakult ki. Panaszának kardiális oka nem nyert igazolást.

Egy év múlva nőgyógyászati szűrővizsgálat során mellkasi fájdalma lépett fel, eszméletét veszítette. Vérnyomás, pulzus nem volt észlelhető. Állapota spontán, gyorsan rendeződött. Az ezt követő intenzív osztályos megfigyelés alatt tünetmentes maradt, és a kivizsgálás során az eszméletvesztés eredete nem tisztázódott.

Az ezt követő három éven keresztül a beteg panaszmentes volt, anginája, eszméletvesztése nem jelentkezett. Gyógyszert rendszeresen nem szedett. 1998 júniusában hajnali anginát és syncopét követően került felvételre. Fizikális statusából sovány testalkat (testsúly: 45 kg, testmagasság: 165 cm, BMI: 18 kg/mn²) emelendő ki. P: 60/min,

ECG 5 23:26:27 *Rate < 40 With Other Episodes

HR: 38



ECG 6 23:26:32 *Pause 2.5 - 5 Sec, SV Escape

HR: 38



1. ábra: Holter-EKG-regisztrátum közvetlenül a beteg eszméletvesztése előtt 2:1 AV-blokkot magas fokú (4:1) AV-blokk, majd syncope követ. Az „A” csatornán kialakult ST-eleváció a „variant angina” megnyilvánulása

PR: 120/80 Hgmm. Laboratóriumi értékeiben eltérést nem találtunk. Felvételekor az EKG-n pitvarfibrillációt észleltünk, 56/min kamrafrekvenciával, egyéb eltérés nem volt. Echocardiographiás vizsgálat során normális tágasságú szívüregeket, jó globális balkamra-funkciót (EF: 65%), szabályos falmozgásokat észleltünk. A beteg megfigyelése során sinusrhythmus néhány óra múlva spontán visszatért. A kerékpárergométeres EKG-vizsgálat során – bár a célfrekvenciát nem érte el –, szignifikáns ST-változás vagy ritmuszavar nem alakult ki. Hyperventilációs tesztre nem került sor.

Az otthonában elvégzett Holter-monitorozás során kamrai ritmuszavar vagy silent ischaemia nem volt észlelhető. 23 óra 25 perckor a betegnek erős mellkasi fájdalom jelentkezett, melynek kapcsán az EKG-regisztrátumon 5 mm-es ST-eleváció és 2:1 AV-blokk volt látható. 23 óra 26 perc 27 másodperckor magas fokú AV-blokk alakult ki, mely 23 óra 31 perc 21 másodpercig tartott. Nagy valószínűséggel a betegnek ekkor lépett fel eszméletvesztése, melynek pontos időtartama utólag már nem volt megállapítható (1. ábra). A magas fokú AV-blokk megszűnte után másfél órán keresztül pitvarfibrilláció volt észlelhető 90–100/min közötti kamrafrekvenciával. Ezt követően tért vissza sinusrhythmusra, normális atrioventricularis vezetéssel. A beteg az invazív kardiológiai vizsgálatlól akkor még elzárkózott.

Isosorbid-mononitrat, acetilszalicilsav, diltiazem és diazepam kezelést vezetünk be. Tekintettel arra, hogy az eszméletvesztéshez vezető atrioventricularis blokk háttérben elsődlegesen coronariaspaszmust tételeztünk fel, nem dihydropiridin típusú kalciumcsatorna-gátló gyógyszert választottunk. A szorongás oldására a beteg korábbi jó tapasztalatai alapján a diazepam adását folytattuk.

Háromhónapos panaszmentesség után hajnali angina és eszméletvesztés miatt került ismét felvételre. Ezután coronarographia történt, mely nem szignifikáns jobb a. coronaria-szűkületet igazolt. Tekintettel az ismétlődő eszméletvesztésekre, 1998 decemberében VVI, M működésű pacemaker beültetésére került sor. A pacemakerimplantáció után az előzőekben alkalmazott gyógyszeres terápiát folytattuk. A dohányzást a beteg abbahagyta. Az elmúlt 24 hónap során a betegnek 1 alkalommal volt hajnali anginája, mely sublingualis nitroglicerinnel megszűnt, eszméletvesztést nem okozott. A beteg életminősége jó, megszűnt az eszméletvesztések miatti halálfélelme.

Megbeszélés

A Prinzmetal-angina leírójáról kapta elnevezését, aki 1959-ben „variant angina” névvel illette a mellkasi fájdalomnak azt a formáját, mely az EKG-n nem az ST-szakasz depressziójával, hanem elevációjával jár. Hazai szerzők közöltek olyan Prinzmetal-anginás esetet, ahol angina során tranziens patológiás Q-hullám alakult ki (7).

Sueda és mtsai 124 „non variant” anginás beteg klinikai sajátosságait hasonlították össze 55 „variant” anginás betegével, és arra a következtetésre jutottak, hogy a „variant” anginás betegek esetén coronarographia során több a fix stenosis, így több PTCA történik. Ebben a csoportban alacsonyabb dóziszú acetilkolin vagy ergonovin adásával fokozottabb spasmus provokálható. A rizikófaktorokat, szérumszterin-szintet, syncopét, AV-blokkot, kamrai tachycardiát vagy kamrafibrillációt illetően a két csoport között nem volt különbség (4).

Esetünkben a beteg rizikófaktorai a dohányzás és a stressz voltak, melyek nem jelentenek különbséget a „non variant” anginás betegekkel összehasonlítva.

Szintén Sueda és mtsai számoltak be 197 „variant” anginás betegről, akik közül 15 páciensnek szerepelt a kórtörténetében syncope. A „syncopés” és „nem syncopés” betegek invazív kivizsgálásának adatait összehasonlítva nem találtak különbséget a coronariaspasmus kiválthatósága, 1 vagy több ér spasmusát illetően. Nem volt szignifikáns különbség a háttérben álló koszorúér anatómiáját illetően sem. Jelentős különbség egy adatban igazolódott, ugyanis a „syncopés” csoportban a jobb coronaria spasmusa szignifikánsan gyakrabban fordult elő. Az arteria circumflexa, ill. LAD tekintetében nem volt eltérés a két csoport között (5).

Betegünknel, hasonlóan az előbbi tanulmány adataihoz, a jobb koszorúér nem szignifikáns stenosisa és vasospasmusa állt a háttérben, így az anginás rohamok kapcsán fellépő vagotonia vezethetett a magas

fokú AV-blokk kialakulásához. Esetükben mindig angina előzte meg a syncopét, de az irodalomban olyan ritka eset is előfordul, amikor a coronariaspasmus legelső jele a syncope volt (6). Más szerzők egy 64 éves páciens esetét ismertetik, akinél ismételt syncopék fordultak elő. EKG-monitorozás során igazolódott az ST-eleváció, de ez esetünkben kamrai tachycardiával szövődött, s így a kamrai ritmuszavar okozta a syncopét (1). A szerzők igen fontosnak vélik a syncope hátterének igazolását, a korrekt diagnózist a hatékony terápia érdekében. A Prinzmetal-angina AV-blokkal való társulása ritka jelenség. *Miller és mtsai* 114 „variant” anginás beteget követtek 26 hónapig. Súlyos arrhythmiája 56 betegnek volt: 2 kamrafibrilláció, 28 kamrai tachycardia, 17 kamrai couplet vagy bigeminia, asystolia 3 betegben fordult elő. II. vagy III. fokú AV-blokkot összesen 6 betegnél észleltek (2). Az általunk felismert és a jelen közleményben ismertetett esetben is a Prinzmetal-angina diagnosztizálása mellett alapvető volt annak feltárása, hogy a társuló syncope hátterében AV-blokk állt, hiszen a hatékony terápiás megoldást – mely a pacemakerimplantáció volt – ez határozta meg. A Prinzmetal-angina ritkán

vezet syncopéhoz ép coronariák esetén (8, 3), ezért tartjuk esetünket tanulságosnak.

IRODALOM: 1. *Bermudez, E., Alberola, A., Candel, J. és mtsai:* Recurrent syncope without angina: an uncommon presentation of coronary spasm. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1997, 50, 733-777. – 2. *Miller, D. D., Waters, D. D., Szalchic, J. és mtsai:* Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. *Circulation*, 1982, 66, 588-592. – 3. *Nakamura, M., Takeshita, A., Nose, Y.:* Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation*, 1987, 75, 1110-1116. – 4. *Sueda, S., Mineoi, K., Kondo, T. és mtsai:* Clinical differences between variant and non-variant angina pectoris. *J. Cardiol.*, 1998, 32, 83-88. – 5. *Sueda, S., Mineoi, K., Kondo, T. és mtsai:* Characteristics of spasm-induced vessels in patients with vasospastic angina and a history of syncope. *J. Cardiol.*, 1998, 31, 331-335. – 6. *Tomcsányi J., Karlocai K., Tarján Z. és mtsai:* Prinzmetal-angina és syncope. *Orv. Hetil.*, 1991, 132, 2861-2862. – 7. *Tomcsányi J. Jobbágy L., Tenczer J. és mtsai:* Transzients Q-hullámok coronariabetegségben. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 659-663. – 8. *Unverdorben, M., Haag, M., Fuerste, T. és mtsai:* Vasospasm in small coronary arteries as a cause of asystole and syncope. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 1997, 41, 430-434. – 9. *Vandergoten, P., Benit, E., Dendale, E.:* Prinzmetal's variant angina: three case reports and a review of literature. *Acta Cardiol.*, 1999, 54, 71-76.

(Ujhelyi Erzsébet dr., Eger, Széchenyi u. 27–29. 3301)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Orvosi biofizika

Szerkesztette: **Damjanovich Sándor,**
Mátyus László

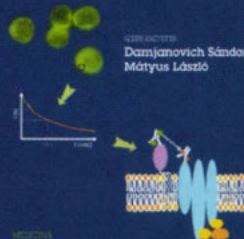
A könyv felöleli az élő szervezetek főbb biofizikai mechanizmusainak magyarázatát és azon módszerek általános leírását, amelyekkel makromolekulák, sejtek, szervek, ill. az egész élő szervezet fizikai jellegű működése érthetővé és tanulmányozhatóvá válik. Értékes fejezete a könyvnek az információ elméleti és kibernetikai elemeket tárgyaló része is. A sok ábra a jelenségek és vizsgálatok megértését segíti elő. Külön érdekessége a könyvnek, hogy pl. a modern mikroszkópiai forradalom új orvostudományi és biológiai eredményeit olyanok ismertetik, akik maguk is részt vettek azok elérésében.

Formátum: 202 x 285 mm

Terjedelem: 320 oldal

Bolti ár: 3200 Ft

Orvosi biofizika



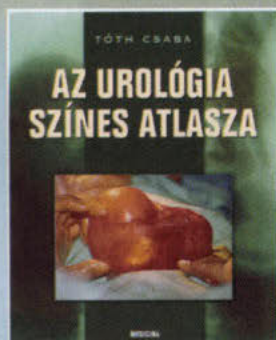
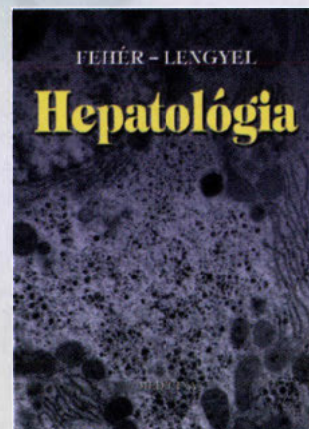
a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata

Hepatológia

Szerkesztette: **Fehér János, Lengyel Gabriella**

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

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



Tóth Csaba:

Az urológia színes atlasza

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

Formátum: 202 x 226 mm

Terjedelem: 104 oldal

Bolti ár: 2700 Ft

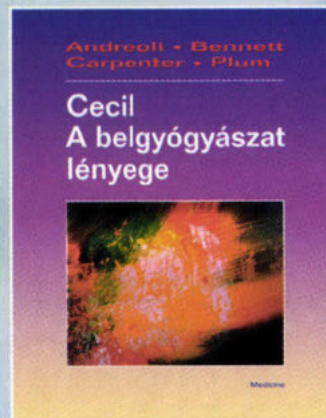
**Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege**
A kiadást szerkesztette: **Fehér János**

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

A „Cecil Essentials of Medicine” tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine” ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.

Szerkezeti és stílári szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

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



Allergológia

Allergia és allergiás megbetegedések (második rész). Allergiás megbetegedések és kezeléseik.

Kay, A. B. (Imperial College School of Medicine, National Heart and Lung Institute, London, Anglia): *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 109-112.

Allergiás rhinitis. Jellemzői a tüsző-géssel, orrviszketéssel, orrdugulással, rhinorrhoeával járó epizódok. Elkülönítendő a rhinitis nem allergiás, nem fertőzőes formáitól (vasomotor, gyógyszer vagy élelmiszer által indukált, hormonális és az eosinophiliás nem allergiás rhinitisek).

Minden allergiás betegség kezelése az allergén kerüléséből, antiallergiás gyógyszeres kezeléssel és a specifikus allergénnel végzett immunterápiából (deszenzitizáció) áll. Az allergiás rhinitis gyógyszeres kezelésére jelenleg az antihisztaminok, antikolinerg szerek és a lokális szteroidok használatosak. A specifikus immunterápia növekvő koncentrációban, hosszabb időn keresztül adott antigénkivonattal történik. Szezonális allergiás rhinitisben kifejezetten hatásos lehet. A kezelés lehetséges mellékhatása a potenciálisan fatális anaphylaxia.

Az immunterápia hatásmechanizmusa komplex (blokkoló IgG-antitestek kapcsolódnak az IgE-hez, IgE és IgE-receptor aggregációjának gátlása, mastocyták, gyulladásos sejtek számának csökkenése stb.). A folyamatok középpontjában a Th2 típusú citokinek (IL-4, IL-5) termelésének csökkenése, és a Th1 citokinek (interferon- γ , IL-12) fokozódása áll.

Asthma. Reverzibilis légútszűkület miatti, sípolással járó nehézlégzéses epizódok, légúti hiperreaktivitás. Bár a betegek nagy része atópiás, előfordul intrinsíc forma is. A legújabb vizsgálatok azt mutatják, hogy a kettő között több a hasonlóság, mint a különbség. Közös az eosinophil infiltráció, az aktivált T-sejtek jelenléte, fokozott IL-4, IL-5, IL-13 és CC kemokin termelése, és a bronchusmucosa sejteinek Ie-re vonatkozó mRNS- és az IgE nehézlánc-tartalma. Valószínű tehát, hogy mindkét asthmátípus kialakulásában immunológiai triggerek szerepelnek.

Anaphylaxia. Súlyos, szisztémás allergiás reakció, melyet hisztamin vagy egyéb mediátorok szisztémás felszabadulása vált ki. Laryngealis oedema, alsó légúti obstructio, hypotensio léphet fel. Leggyakoribb okai bizonyos ételek (példáulogyoró, dió, hal), méh- vagy darázsmerg, gyógyszerek, latex. Terápiája epinephrin azonnali adása, akár ismételve, később H₂-receptor-antagonista, szteroid. Méh- és darázsmergnél a specifikus immunterápia igen hatásos, ellentétben az ételallergiákkal. Az ételallergének modifikálásával azonban allergénitásuk csökkenthető, ez terápiás lehetőségeket vet fel. Egy másik, eddig egereken tesztelt eljárás a módosított allergén génjét tartalmazó plazmidvektor orális bevitelével való immunizálás.

Atópiás ekzema. A gyermekek 10–20%-a érintett, jellemzője a viszkető, vörös bőrelváltozás (papulák, urticaria, időnként konfluáló vörös területek). Akut exacerbatiója felülfertőződhet *Staphylococcus*okkal. Krónikus formában a bőr elvékonyodott, lichenifikált. Az össz-IgE és az aeroallergének és ételallergének elleni IgE-szint emelkedett. Az allergének elkerülése mellett kezelését általában lokális szteroidokkal és szükség esetén antibiotikummal végezzük. Alacsony dózisu cyclosporin is igen hatásos, ez a T-sejtek szerepére utal. Újabbban mutatták ki, hogy a lokális tacrolimus-kezelés súlyos ekzémánál csökkenti a szisztémás immunszuppresszánszükségletet.

Urticaria és angiooedema. Gyakran együtt fordulnak elő. Az akut urticaria IgE által mediált, leggyakoribb allergének az ételek, gyógyszer és latex. Krónikus esetben allergén ritkán, időnként IgE és Fc ϵ R1-a elleni IgG antitestek mutathatók ki. Bár az okozati összefüggés az antitestek szintje és a klinikai kép között még nem tisztázott, a plazmaferézis drámai javulást hozhat.

Új terápiás lehetőségek az allergiás betegségeknél. Bár az allergénspecifikus immunterápia évekkal a kezelés vége után is mérsékli a tüneteket, a súlyos mellékhatások lehetősége (anaphylaxia) korlátozza használatát. Megfigyelték, hogy az allergéneknek a természetben előforduló izoformáit aminosavhiány vagy -többlet miatt

kevésbé köti az IgE. A hypoallergen izoformával végzett immunizálás csökkenti az anaphylaxia kockázatát. DNS-vakcinával történő kezelés fokozott Th1-választ vált ki akár magában, akár az allergénproteinnel együtt adva. Ha az allergén kódoló gént plazmidvektorral bejuttatjuk, csökkenti a Th2-, és fokozza a Th1-választ. Másik lehetőség az IgE blokkolása vagy termelésének gátlása a Th2-függő allergiás válasz megakadályozásával (monoklonális antitesttel, IL-4-gátlás rekombináns IL-4 receptorral vagy IL-4 transzkripciósfaktorok [STAT-6, c-maf] blokkolásával). Elméletileg az IL-5 gátlásával a krónikus allergiás gyulladás mérsékelhető. Majmokban *Ascaris* által indukált asthmában IL-5 elleni monoklonális antitesttel az eosinophilia és a légúti hiperreaktivitás megszüntethető. Asthmás betegeknél az IL-5 elleni antitest az eosinophiliát a vérben és köpetben is megszüntette, de az allergén által indukált késői asthmás reakciót és a légúti hiperreaktivitást nem befolyásolta. Az eosinophil sejtek számát csökkenti az $\alpha_4\beta_1$ integrin vagy a CCR₃ (eotaxin és egyéb CC kemokineket kötő receptor az eosinophileken) gátlása.

Hajdu Krisztina dr.

Aneszteziológia

Nasalis diamorfin fájdalomcsillapító hatásának multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálata végtagtörésben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Kendall, J. M., Reeves, B., Latter V. S. (Emergency Dept. Frenchay Hospital, Bristol BS16 1LE, Anglia): *BMJ*, 2001, 322, 261-265.

A szerzők közleményükben egy multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatot ismertettek, amelynek célja a 0,1 mg/kg dózisu nasalis diamorfin spray-nek és a 0,2 mg/kg dózisu intramuscularis morfinnak – végtagtörések által kiváltott – akut fájdalom csillapítására irányuló hatásának összehasonlítása és a spray megbízható alkalmazhatóságának megállapítása volt. A szerzők vizsgál-

latának jelentőségét bizonyítja, hogy a közepes és súlyos fájdalom csillapítására szolgáló módszerek (oralis, im. és rectalis gyógyszerbevitel) nem tökéletesek.

A vizsgálatot 8 Egyesült Királyság-beli kórház intenzív osztályán 3–16 év közötti gyermekeken végezték, akiknél az alsó vagy felső végtag törése miatt fájdalomcsillapításra volt szükség. A vizsgálatból kizáró kritérium volt a kísérő személy hiánya, fejsérülés, azonnali intravénás beavatkozás szükségessége, elzáródott felső légút vagy felső légúti hurut, olvasási zavar, vakság vagy egyéb látászavar, opioid analgesia, illetve a diamorfin adásának kontraindikációja.

A szerzők a fájdalom mértékének változását a „Wong Baker Face pain” skála alapján elemezték. Vizsgálták a kezelés alkalmazhatóságát a kezelőszemélyzet és a szülők értékelése alapján, valamint elemezték a mellékhatásokat. Eredményeiket 404 gyermek (204 intranasalis diamorfin adása és 200 intramuscularis morfin adása) adatainak statisztikai feldolgozása alapján állapították meg. Az intranasalis diamorfin spray adását követően gyorsabban jelentkezett a fájdalomcsillapító hatás, mint im. morfin adása esetén, de a hatásban 30 perc elteltével már nem észleltek különbséget a két csoport között. A páciensek az intramuscularis kezelésre rosszabbul reagáltak, mint a spray alkalmazására. A spray-vel kezelték kb. 80%-a jelzett enyhe diszkomfortérzést, szemben az im. csoporttal, ahol ez az arány mindössze 8%-nak bizonyult. A két csoport között nem volt különbség a pulzus, a Glasgow-kómaskála adataiban, de az oxigénszaturáció a spray-kezelés esetén 5, 10, valamint 20 perc elteltével vizsgálva kicsit alacsonyabb volt, de 30 perc múltán már nem volt észlelhető különbség. Egyik kezelés sem járt súlyos mellékhatással (az im. csoportban egy esetben észleltek spontán megszűnő nauseát és hányást, a spray csoportban 84 enyhe mellékhatás jelentkezett, egy esetben számoltak be hányás és hasfájdalom jelentkezéséről).

A szerzők megállapították, hogy a 0,1 mg/kg dóziszú nasalis diamorfin spray ugyanolyan fájdalomcsillapító hatású, mint a 0,2 mg/kg im. morfin, de a spray gyorsabban fejti ki a hatását. A személyzet és a szülők véleménye szerint a spray kezelés jobban alkalmazható, mint az intramuscularis morfin a törési fájdalom csillapítására. Eredményeik alapján nasalis diamorfin adása részesítendő előnyben az im. morfinnal szemben mindazon esetekben, ahol a kezelés indokolt.

Horváth Emese dr.

Anyagcsere-betegségek

Obesitas kezelése: középpontba kell állítani a hasra lokalizált elhízást. Després, J. P., Lemieux, I., Prud'homme, D. (Quebec Heart Institute, Laval Hospital Research Centre, Sainte-Foy, Quebec, Kanada G1V 4G5): *BMJ*, 2001, 322, 716-720.

Általánosan elfogadott, hogy a kövérség kockázatos az egészségre számos metabolikus velejárója, majd következménye miatt. Epidemiológiai tanulmányok a testtömegindex növekedéséhez társulva olyan krónikus betegségek szaporodásáról számolnak be, mint a hypertonia, diabetes mellitus, coronariabetegség. Ezért a kövérséget betegségnek kell tartani, és túl kell lépni azon a felfogáson, hogy csak súly- és kozmetikai probléma.

Az orvosok egyre inkább tudatában vannak hogy a fenti krónikus komplikációk egyúttal a coronariabetegség jelentős rizikófaktorai is. Sok és egyre több a lehetőség gyógyszeres kezelésükre (*Ref.: Az irodalomban megoszlanak arról a vélemények, hogy elegendő-e a komplikációk kezelése, amikor maga az alapbetegség, a kövérség, kezelés nélkül továbbra is fennáll, és végső soron megátalja a teljes gyógyulást.*)

Az orvosokat kövér betegek különbözősége megzavarja napi gyakorlatukban. Néhány kövér betegnek ugyanis szemmel látható kövérsége mellett metabolikus kockázati faktori viszonylag normálisak, míg másoknak, akik csak mérsékelten túlsúlyosak, inkább vannak metabolikus szövödményeik, amelyek a 2. típusú diabetes mellitus, coronariacerosis és cardiovascularis betegségek kockázatát emelik.

Vague 40-es évek közepén felállított elképzelése szerint azok a komplikációk, amelyeket kövér embereken talált, sokkal inkább függenek össze a főlöleges zsírral, mint a túlsúllyal. Számos tanulmány megerősítette azt a nézetet, hogy a nagymennyiségű, *abdominalis* zsír coronariabetegség, 2. típusú diabetes mellitus és hozzájuk társuló mortalitás önálló kockázati tényezője, míg a *gluteofemoralis* zsírszaporulat, amelyet praemenopausalis nőknél lehet találni és *Vague* gynooid obesitasnak nevezett, nem fenyeget cardiovascularis betegséggel.

A korszerű képalkotó technikák, mint mágneses rezonancia és komputertomográfia nagy pontossággal megkülönböztetik az intraabdominalis (vagy visceralis) zsírt a subcutan hasi zsírtól, de ez igen költséges vizsgálat, és sugárterheléssel jár. Az epi-

demiológiai tanulmányokban a hasi zsírszövet mennyiségének felmérésére a derék-csípő hányadost használják. A legjobban a derékkörfogat korrelál a hasi zsírszövet mennyiségével. A derékkörfogat mérésével követhető az abdominalis zsír megszorodása. A derékkörfogat jobban kifejezi a visceralis zsírszövet tömegét, mint a derék-csípő hányados.

A 2. típusú diabetes nemcsak a retinopathia, nephropathia és neuropathia kockázatát növeli, de atheroscleroticus macrovascularis betegségeknek is önálló kockázati faktora, a 2. típusú diabeteses betegek 75%-a hal meg végül ebben a komplikációban. Az abdominalis típusú kövérség pedig a 2. típusú diabetes kifejlődésének önálló kockázati tényezője. Ez a fokozott kockázat abból következik, hogy a hasi zsírszövet nagyfokú felhalmozódása – különösen a zsigeri zsírszöveté – az inzulinrezisztenciából származó glükóztoleranciával és hyperinsulinaemiával társul.

Vizsgálatukban a két fős zsírdé-
pó (subcutan, ill. a visceralis) szerepét akarták megismerni a glükóztolerancia kifejlődésében. A megvizsgált kövér betegeknek azonos volt az összes testzsírja. A CT-vel mért visceralis zsírjuk vagy kevés volt, vagy sok. Kevés hasi zsírnál normális glükóztoleranciát találtak, összehasonlítva sovány egyénekkel. Sok visceralis zsír mellett a glykaemiás válasz magasabb volt, szemben azokkal, akiknek a visceralis zsírja kevés volt, vagy a nem is kövérekkel. Ez az összehasonlítás azt mutatja, hogy a zsigeriekben elhízott emberek a kövérek egy *alcsoportját* képezik, és nekik a legnagyobb a veszélyeztetettségük 2. típusú diabetes kifejlődésére.

Kövér betegek sok zsigeri zsírszövettel hajlamosak hypertriglyceridaemiára és alacsony HDL-szintre. Utóbbi a felelős az összkoleszterin: HDL-koleszterin arány emelkedéséért, amely nyomatékosan előrejelzi a coronariabetegség kockázatát. A visceralisan kövéreknek fokozott az atherogen small, dense, LDL-koleszterin és apolipoprotein B szintjük (ez az atherogen lipoproteinek koncentrációjának a mutatója) is, tehát a zsigeriekben kövéreknek a plazma lipoprotein-lipid profilja igen atherogen. Látható, hogy egyszerű lipidparamétereket lehet használni a magas rizikójú, abdominalisan kövér betegek zsigeri alcsoportjának kiválasztására.

Prospektív tanulmányok szerint zsigeri elhízott betegek atherogen metabolikus profilja bizonyosan hozzájárul az idő előtti coronariabetegség fokozott kockázatához még akkor is, ha a klasszikus kockázati faktorok,

mint a 2. típusú diabetes, hypercholesterinaemia és hypertonia hiányoznak. Az „új” atherogen metabolikus kockázati markerek triász: éhezési hyperinsulinaemia, emelkedett apolipoprotein B-szint és a small, dense LDL-részecskék emelkedett koncentrációja. Az ilyen betegeket hússzorosan veszélyeztetetteknek találták coronariabetegség kifejlődésére 5 éves periódusban követve őket. Ezért számításba kell venni, hogy ez a triász, amelyet zsigeri elhízott inzulinrezisztenciás betegeknél találtak, markánsan fokozza a coronariabetegség rizikóját. Szükség van arra, hogy az alapellátás kezében egy egyszerű algoritmus szolgálja ennek a triásznak a gyors felismerését.

A derékkörfogat és az éhezési plazmatriglicerid mérését tesztelték, hogy mennyire képesek/alkalmasak a magas rizikót kimutatni visceralisan kövér egyéneknél, akik az atherogen triász hordozói. 30–65 éves férfiakban azzal az eredménnyel járt a vizsgálat, hogy 90 cm-es derékkörfogat lenne a legjobb határérték azok megkülönböztetésére, akik hyperinsulinaemiások és emelkedett az apolipoprotein B-szintjük azzal, akiknek normális. Továbbá, ami az éhezési trigliceridet illeti, a 2 mmol/l a legjobb határérték a small, dense LDL fenotípusúak kiszűrésére. Ha ezt az egyszerű határértéket használjuk, a férfiak több, mint 80%-a bizonyul hordozónak: 5-ből 4 középkorú férfi, akinek 90-nél nagyobb a derékkörfogata és 2 mmol/l-nél nagyobb a trigliceridszintje. A hypertriglyceridaemiás nagy derékkörfogat egy új klinikai fenotípus, amely meghatározza a túlsúly/kövér-ség magas kockázatu formáját.

Ezek az eredmények rámutatnak a derékkörfogat és az éhezési trigliceridszint mérésének fontosságára a coronariabetegség kockázatának becslésében. Vannak nem és etnikai különbségek, mások a határértékek nőkben, különböző életkorokban és etnikai csoportokban is.

A szerzők úgy gondolják, hogy a triászt hordozók és nem hordozók elkülönítésében a hypertriglyceridaemiás nagy derékkörfogatúak kiszűrése javíthatja a magas kockázatúak felismerését. A derékkörfogatnak mint *vitális* jelnek szerepelnie kell minden beteg orvosi kartonján. Még hypercholesterinaemia, hyperglykaemia vagy hypertonia hiányában is lehetnek magas kockázatúak a kövér betegek coronariabetegsége, ha hypertriglyceridaemiás, nagy derékkörfogat fenotípusúak.

A derékkörfogat mérése a figyelmet a testsúlyról a kövérség nagy rizikójú formájára, az abdominalis kö-

vértség felé irányíthatja. A derékkörfogat hasznos és egyszerű markere az abdominalis zsír felszaporodásának, a WHO ajánlása szerint 102 cm-es határértékkel férfira és 88 cm-rel nőre.

Úlő életmódunk és táplálkozásunk toxikus hatású anyagcserénkre, ezért a hasi elhízott betegek kockázatának csökkentése coronariabetegsége sokoldalú megközelítést igényel (kiegyensúlyozott táplálkozást több főzelékkel és gyümölcssel, kevesebb olyan finomított termékkel, amelyek cukorban és zsírban gazdagok, több fizikai aktivitást).

A dolgozat alapján úgy tűnik, hogy a szerzők fontosnak tartanak a komplikációk agresszív kezelését, amennyiben indoka nem egyedül a magas testsúly (normális metabolikus paraméterekkel), hanem a kóros derékkörfogat és éhezési triglicerid-érték.

A kritikus érték megadásához tekintetbe kell venni a következőket is.

1. A korrallal a zsigeri zsír szelektíven megszorodik. Időseknek hasonló derékkörfogattal több zsigeri zsírszövege van, mint a fiatal felnőtt férfiak.

2. Bár a derékkörfogat jó mutató a magas kockázatúak kiszűrésére, mégis hasonló mennyiségű abdominalis zsír esetén más és más az egyes páciensek metabolikus profilja. Az éhezési trigliceridszint ismerete a derékkörfogat mellett javítja az orvos eligazodását, hogy megtalálja azt a hasi kövér beteget, akinek inzulinrezisztencia szindrómája is van. Nem elég tehát a klasszikus triász (koleszterin, HDL-koleszterin és vérnyomás) ismerete, ma már a metabolikus szindrómát kell keresni az inzulin, apolB és small, dense LDL-szint mérésével.

3. A derékkörfogat ismeretében a trigliceridszint jobban mutatja a magas rizikót férfiban coronariabetegsége, de a szerzők nem tudják, hogy ez igaz-e nőkre is. Mivel a menopausa ugyanúgy társul a visceralis zsír szelektív depozíciójával, mint a coronariabetegség fokozott rizikójával, ilyen tanulmányok végzése igen sürgető.

4. Nagyok az etnikai különbségek a derék, a visceralis zsír és a metabolikus kockázati profil viszonylatában.

[Ref.: Az OH-ban – 2000. 141. 137–138. – ehhez a közleményhez vágó referátum jelent meg Alapellátás test-súlykalauz címmel Willet és mtsai közleménye alapján, érdemes visszalapozni hozzá!]

Rodé Magdolna dr.

Csecsemő- és gyermekbetegségek

Testösszetétel és testtömegindex gyermekkorban. Maynard, L. M. és mtsai (Human Biology, Wright State Uni. School of Med., Ohio, USA): Pediatrics, 2001, 107, 344.

A szakértői állásfoglalás szerint (Am. J. Clin. Nutr., 1994, 59, 307-316.) serdülőkre is vonatkozik a „túlsúlyos” megjelölés a 30 feletti BMI esetében, míg akik BMI-je a normális szóródás 85 és 95%-a között van, „veszély a túlsúlyra” jelzővel illetendők. A felnőttek a 25 feletti BMI esetén „túlsúlyosak”, 30 felett „elhízottak”, ez a nemzeti átlag 80 és 95%-os szóródásának felel meg és morbiditási, illetve mortalitási mutatókkal jól kapcsolható, emiatt javasolták a serdülőkorban is e kategóriák alkalmazását (Am. J. Clin. Nutr., 1999, 70, 173S-175S.).

A BMI korrelál a test zsírtartalmával, de a zsírtmentes testtömeggel is, s a kapcsolatokat még bonyolítja a testi érés és növekedés igen széles variációjára. A BMI kizárólagos használata ezért is korlátozott érvényű.

Egészséges, fehér, 8–18 éves, 387 személyen az FELS Longitudinal Study keretében évente végzik a méréseket, egy gyermeket 1–11 alkalommal mértek, összesen 1748 mérés történt. Hidrodensitometriával határozták meg a zsírtartalmat, illetve a zsírtmentes testtömeget, a testsúly és testmagasság mellett. A testzsír/m², zsírtmentes testtömeg/m² indexek évi változásait is számították.

A BMI korrelál minden testösszetétel-mutatóval. Az életkorral a BMI emelkedő tendenciát mutat 16-ról 21 körüli értékig a közölt ábra szerint, a lányok BMI-je a 11–16. év között kissé magasabb mint a fiúk. A zsírtmentes testtömeg/magasság négyzet – vagyis az izom és csonttömeg gyarapodása – a fő magyarázat a BMI növekedésére az életkorral 16 éves korig, ennél idősebbekben a zsír relatív mennyisége nő inkább.

[Ref.: Bár a testsúly és magasság mérése egyszerű és gyors módszer, nem várható el, hogy az egészség és a testösszetétel részletei kiderüljenek általa. Kevés többletmunkát jelent a has (köldök-lumbalis hajlat) és csípő (fenék legnagyobb körfogata) megmérése centiméterrel, és a bőr alatti zsír becslése kalipermetriával; ezekből a visceralis zsír, illetve az egészségtesztzsír becsülhető és mindkét érték egészségvonatkozásai ismertek. Az átlagpopulációban ritka a birkózó-ökölvívó-súlyemelő alkat magas BMI-vel, de igen alacsony testzsírral, vagy a hosszútávúfutó, alacsony BMI-vel, de jó

egészségben. Az „arany standard”: a hidrosztatikus testtömegmérés igen nagy technikai-gépészeti felkészültséget, a tödő reziduális volumenéhez és a vitálkapacitás mérését is igényli, ezért is törekszenek a kutatók a validizált, de egyszerűbb antropometriai eljárások használatára.]

Apor Péter dr.

Dermatológia- venerológia

Több, mint csak ekzema. Kullavanijaya, P. (Institute of Dermatology, 420/7 Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thaiföld): Lancet Perspectives, 2000, 356, 559.

A kevésbé fejlett országokban a bőrgyógyászat fontosságát nagymértékben alábecsülik. A bőrgyógyászok erőfeszítései ellenére ezt a szakterületet mint nem fatális, tehát nem nélkülözhetetlen területet tartják számon. Számos, nem bőrgyógyász orvos úgy gondolja, hogy a bőrproblémákat az ekzema és a gombás fertőzések jelentik. A bőrbetegségekre a lokális kortikoszteroidok és a gombaellenes szereket tekintik gyógyszernek. A Thaiföldi Egészségügyi Minisztérium adatai szerint a bőrpanasz a leggyakoribb okok egyike, amellyel a betegek az orvost felkeresik, különösen a mezőgazdasági területeken. Hiány van a megfelelő szakemberekben, felszerelésekben és a gyógyszerekben. Az ázsiai bőrgyógyászhiány javítása érdekében a thaiföldi és a japán kormány támogatásával 1984-ben Nemzetközi Dermatológiai Intézetet hoztak létre, melynek fő feladata a dermatológiában jártas orvosok képzése a fejlődő országokban. Ezek az orvosok a tanult ismeretanyagot átadják saját országuk orvosainak. Az alapellátásban dolgozók az alapvető bőrbetegségekkel kell, hogy foglalkozzanak, míg a bőrgyógyászok a problémás esetekkel, mint a psoriasis és a vesiculobullusos betegségek.

Elterjedt, hogy a betegek először a kozmetikusoktól, a családától, barátoktól kérnek tanácsot, a gyógyszerészekről pedig hatásos lokális készítményeket kérnek, mielőtt bőrgyógyászati klinikára mennének. Mindezek ellenére a bőrgyógyászat az idők folyamán jobb helyzetbe kerülhet. A technikai fejlődés segít a klinikusoknak a pontosabb diagnózis felállításában. Több közlemény számolt be az uszodagranulomáról már az atípusos mycobacteriumok tenyésztése előtt. Azóta a megelőzőleg tuberculosis

verrucosa cutisnak diagnosztizált esetek többsége Mycobacterium marinum-infekciónak bizonyult. A különböző genetikai bőrbetegségeken, mint például epidermolysis bullosában, a mutációk kimutatása hamarosan elérhető lesz a világnak ezen a táján is. A bőrgyógyászati kutatás támogatása a bőkezűtől messze van. Ugyanakkor nem lehet nem észrevenni a technológiai haladás néhány hátrányát. A klinikusok olyannyira megbíznak a bonyolult laboratóriumi vizsgálatokban, hogy a saját diagnosztikus tapasztalatukat alárendelik ezeknek. Számos ekzemaszerű elváltozásnál epikután bőrpróba történik a betegnél, amikor psoriasisra utal a szürkált felszínű körömlemez.

Problémát jelent, hogy a média kialakítja a „szépségideált”, amely az elefántcsontfehér bőr. A lakosság reagál a reklámokra és a bőrgyógyászok áldozatul esnek a piaci erők manipulációjának. Adják a fehéritő krémeket, bár ezeknek nincs dokumentált jó hatásuk. A magánsektorban az orvosoktól a kozmetológiai bőrgyógyászat az elvárás, amelyhez a többségük alkalmazkodik. Az A- és C-vitamin-iontoférezis drága és szükségtelen kezelése a melasmának, amely csaknem általánosan elterjedt Thaiföldön. A beavatkozás természetesen nem éri el a célját.

A dermatológia a kevésbé fejlett országokban sokarcú probléma. A betegségek megelőzése és a lakosság nevelése szükséges. A szélsőséges reklámokkal szemben fontos a közös fellépés. A bőrgyógyászoknak nem szabad a kozmetológiai elüzletiesedés áldozatátul esni.

Kósnai István dr.

Diabetológia

Az angiotenzinkonvertáló enzim aktivitása és az 1-es típusú diabetes mellitusban észlelt súlyos hypoglykaemia kockázata. Pedersen-Bjergaard, U. és mtsai (Dept. of Internal, Med. F. Hillerød Hosp., Helsevej 2, DK-3400 Hillerød, Denmark): Lancet, 2001, 357, 1248-1253.

A hypoglykaemiás epizódok jelentősége napjainkban megnőtt azzal, hogy a modern diabetes terápiájában arra törekszünk, hogy a vércukor koncentrációját közel normális szinten tartsuk s ezzel kedvezően befolyásoljuk (megelőzzük vagy redukáljuk) a késői szövődményeket. Az ilyen módon rendben tartott szénhid-

rát-anyagcsere viszont megnöveli a hypoglykaemiás epizódok veszélyét is. Az is bizonyított, hogy a betegek többsége megérzi a hypoglykaemia létrejöttét. Vannak viszont olyan diabetesesek, akikben a vércukorszint jelentős csökkenése sem jár markáns tünetekkel. A hypoglykaemiás epizódok hátterében részben az ellenregulációs hormonok elégtelen elválasztása, másrészt a figyelmeztető tünetek hiánya mutatható ki, ez a két legfontosabb előrejelző a súlyos hypoglykaemiás epizódok kialakulásában.

A dániai kutatócsoport azt vizsgálta jelen közleményében, hogy a viszonylag nem túlzottan bonyolult metodikával meghatározható angiotenzinkonvertáló enzim genotípusa, illetve az enzim aktivitása (előbbi PCR-technikával, utóbbi kinetikus assay-vel mérve) előbbre viszi-e a hypoglykaemia felléptének megértését az említett két tényező mellett. Úgy jártak el, hogy összesen 262 1-es típusú diabeteses beteget választottak ki vizsgálatra, közülük 207-en nem részesültek még ACE-gátló vagy angiotenzin 2-receptor-antagonista kezelésben, 55-en viszont igen. A 2 csoport között főbb jellemzőket tekintve jelentősebb eltéréseket figyeltek meg részben kérdőívekre adott válaszok, részben írásos dokumentációik alapján. Így például az ACE-gátló kezelésben részesültek életkora, a férfiak aránya, a diabetes átlagos tartama szignifikánsan nagyobb volt, mint a terápia nélküliek csoportjában, továbbá valamennyi diabeteses szövődmény is szignifikánsan gyakrabban fordult elő közöttük. Ami az inzulinkezelést illeti, a napi dózisban nem volt jelentősebb különbség, mindkét csoport túlnyomó többsége naponta közel egyforma arányban kapott 4-nél többször inzulint, az észlelt hypoglykaemiák megérzése mindkét csoportban 40% körüli volt. A megvizsgált ACE-genotípusok (II, ID, DD) aránya mindkét csoportban azonos volt (legtöbb – 50% körüli – az ID), míg az átlagos szérums ACE-aktivitás (E/1-ben) az ACE-inhibitorral kezelték között szignifikánsan alacsonyabb volt.

A betegeknek küldött kérdőíveken többek között arról érdeklődtek, hogy az előző 1–2 évben milyen gyakorisággal fordultak elő az enyhébb és a mások kezelésére szoruló súlyos hypoglykaemiás epizódok, másrészt a betegek vizsgálata előtti hét enyhébb hypoglykaemiás epizódjainak elfordulásáról, a hypoglykaemia megérzéséről tájékoztattak, és a behívott betegeken megnézték a reziduális β -sejtfunkciót is. A vérvételek során a C-peptid-meghatározás mellett a HbA_{1c} s a már ismertetett módszerek alap-

ján a szérum ACE-koncentrációjának, valamint az ACE-genotípusok meghatározására is sor került.

A 3 fajta ACE-genotípus közül a nem kezelték között a DD genotípus relatív kockázata 3,2 volt a súlyos hypoglykaemiákra a II genotípussal szemben. Az ACE-aktivitás és a súlyos hypoglykaemia aránya közötti összefüggés szignifikáns volt olyan formában, hogy az aktivitás 10 E/l növekedésével a súlyos hypoglykaemiák előfordulása is fokozódott. Mindezek mellett azt találták, hogy a szérum ACE-aktivitása, az aktuális C-peptid-status, a hypoglykaemia megérzésének foka és a súlyos hypoglykaemia között az összefüggés az aktivitás fokozódása és a C-peptid-negatív esetekben volt a legkifejezettebb. Annak ellenére, hogy az ACE-inhibitorokkal kezelték között az ACE-aktivitás szignifikánsan visszaszorított volt, e csoportban nem volt jelentősebb különbség a hypoglykaemiák előfordulását tekintve.

Az ACE-aktivitás klinikailag szignifikáns jelzője az 1-es típusú diabetesesek súlyos hypoglykaemiájának, különösen azokban az esetekben, amelyekben a másik 2 védekező mechanizmus hiánya is kimutatható. A viszonylag nem nehéz mérési módszerek figyelembe vehetők más, erre a problémára irányuló prospektív tanulmányok elkészítésében is.

Iványi János dr.

A gestatiós diabetes újbóli megjelenésének aránya és kockázati tényezői. MacNeill S. és mtsai (Dodds L. Perinatal Epidemiology Research Unit, Dept of Obstet, and Gynecol., Dalhousie Univ., 5980 Univ. Ave., Halifax, Nova Scotia, Canada B3H 4N1, Kanada); *Diabetes Care*, 2001, 24, 659-662.

A gestatiós diabetes a következő terhességek során 30-69%-ban jelentkezhet újból, az előző terhességekben már észlelt formája az egyik legfontosabb kockázati tényező. Ezenkívül az elhízás, a többszöri szülés, az inzulinózis szükségessége, az előző terhességből macrosomiás magzat születése, az előrehaladottabb anyai életkor, a terhesség előtti jelentős súlytöbblet mind olyan tényező, amelyik komolyan esik latba a következő terhességek során ismételt észlelt gestatiós diabetes eseteiben.

A kanadai szerzők a halifaxi egyetem vonzáskörébe tartozó területen vizsgálták 1980-1996 között a gestatiós diabetes visszatérő formáit retrospektív formában. Az egyik feltétel

az volt, hogy az első alkalommal feldevezett gestatiós diabetes óta 17 év alatt legalább még egy terhesség következék be. A gestatiós diabetes szűrésére a terhes nőknél a 24. és 28. héten végezték el 50 g-mal a cukorterhelést. Abban az esetben, ha az éhomi plazmaglükózszint 7,8 mmol/l-nél magasabb volt, valódi diabetes mellitusról beszéltek.

651 nőnek volt előző terhessége során megállapított gestatiós diabetes, közülük 68%-nak az első terhesség során, 20%-nak a második terhessége során derült ki szénhidrát-anyagcsere-zavara. A 651 asszonyból 232-nek (35,6%) alakult ki a következő terhessége idejére újból gestatiós diabetes, közülük 16 esetben az első és a következő terhességek során már valódi diabetest észleltek. A 651 asszony közül a következő terhesség során 64,4%-nak nem volt diabeteses anyagcserezavara, az ezután következő terhesség során 21,5%-ban észlelték a gestatiós diabetes ismétlődését. A további terhességek folyamán a másik csoporthoz viszonyítva itt lényegesen nagyobb arányban (72,4% vs 21,5%) észlelték a gestatiós diabetes újbóli megjelenését.

A szöba jöhető kockázati tényezők közül elsősorban az első gestatiós diabetes megállapítása során észlelt macrosomiás magzat születése és az anyai (két szülés közti) testsúlynövekedés játszott szerepet a gestatiós diabetes kiújulását tekintve (50%-os arányban).

Mindezekből az adatokból következnek a teendőik is a gestatiós diabetes kiújulásának megakadályozására, ezekben az anyai elhízás megakadályozása játszik jelentős szerepet a macrosomiás magzat születési redukciója mellett.

Iványi János dr.

Pioglitazonnal kezelt 2-es típusú diabetesesek javuló glykaemiás kontrollja és megnövekedett inzulinérzékenysége. Miyazaki, Y. és mtsai (DeFronzo R. A. Diabetes Division, Univ. of Texas Health Science Center, 7703 Floyd Curl. Dr., San Antonio, TX 78284-7886, USA); *Diabetes Care*, 2001, 24, 710-719.

A thiazolidinedion készítmények közül a legfrissebbek közé tartozik a pioglitazon, amelyiket a Takeda és Lilly cég forgalmaz *Actos* néven s az eddigi tapasztalatok szerint igen jó hatása van a szénhidrát-anyagcsere és sokkal kevesebb a mellékhatása, mint az eredeti troglitazon készítménynek.

A texasi szerzőcsoport igen körültekintő vizsgálatban nézte meg, hogy

a pioglitazon tulajdonképpen hogyan hat a glükóz- és a lipidanycserére 2-es típusú diabetesben. Úgy jártak el, hogy 23 olyan 2-es típusú diabeteses beteget választottak ki placebo-kontrollal végzett 16 hetes kezelésre, akiket előzetesen már valamilyen szulfonilurea készítménnyel megfelelő módon beállítottak. A betegek életkora 30-70 év közötti volt, BMI-jük kisebb volt 36 kg/m²-nél. A 16 hetes kísérleti időszakban a betegek randomizáltak és kettős vak kísérletben kaptak részben placebo, részben 45 mg/nap adagban pioglitazont. A vizsgálat előtt és befejeztével mind a 23 betegben 75 g glükózzal per os terhelés történt, egyidejűleg megvizsgálták a hepaticus és perifériás inzulinérzékenységet, kétlépcsős euglykaemiás inzulin clamp technikával (elégé bonyolult eljárással). A laboratóriumi értékeket nem az SI értékei szerint adták meg.

A 16 hetes pioglitazon-kezelés befejeztével az éhomi plazmaglükóz, a per os cukorterhelés alatti átlagos plazmaglükóz és a HbA_{1c} értéke szignifikánsan csökkent anélkül, hogy az éhomi vagy a glükóz által stimulált inzulin/C-peptid-koncentráció változott volna. Az egyidejűleg megvizsgált szabad plazmazsír-sav és a cukorterhelés alatt mért átlagos plazma szabad zsír-sav szint hasonlóképpen szignifikánsan csökkent. A pioglitazon-kezelés előtt és után mért bazális endogén glükózprodukción és az éhomi plazmaglükóz szorosan korrelált egymással. Az inzulin clamp technika első felében (40 mE inzulinnal 90 percen át) az endogén glükózprodukción pioglitazon-terápiára szignifikánsan csökkent, míg az inzulin által stimulált totális és nem oxidatív glükóz-diszpozíció a második inzulin clamp eljárás során (160 mE hasonlóan 90 percen át) szignifikánsan növekedett. A per os cukorterhelés során észlelt átlagos plazmaglükóz koncentráció szoros összefüggést mutatott a teljes test glükózeloszlás változásával, amelyet a második inzulin clamp vizsgálat során észleltek.

A precízen kivitelezett vizsgálat módszereinek segítségével egyértelműen megállapítható volt, hogy a 16 hetes pioglitazon-terápia nem csak a szénhidrát-anyagcsere, hanem a lipidháztartásra is előnyösen hatott, s szignifikáns súlygyarapodás ellenére a szabadzsír-sav- és a triglicerid-koncentráció egyaránt csökkent (nyilván a testsúlygyarapodás a subcutan zsírszövet növekedésével és a visceralis abdominalis zsír csökkenésével járt).

Iványi János dr.

A systolés vérnyomás társulása macro- és microvascularis szövődményekkel 2-es típusú diabetesben (UKPDS 36): prospektív megfigyelések. Adler A. I. és mtsai (Diabetes Trial Unit, Oxford Centre for Diabetes, Endocrinol. and Metabol., Univ. of Oxford, Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, Anglila): Br. Med. J., 2000, 321, 412-419.

A Br. Med. J. 2000. aug. 12-i számában 2 egymást követő cikk foglalkozik a vérucorkorszint, valamint a systolés vérnyomás viselkedését és a micro- és macrovascularis szövődmények összefüggését illetően 2-es típusú diabetesben. Sorszámukat tekintve az UKPDS tanulmányokban a 35. és a 36. számot viselik.

A systolés vérnyomás és az érrendszeri szövődmények összefüggését tekintve a szerzőcsoport az előző közléshez hasonlóan határozta meg az elsődleges és másodlagos végpontokat, így az elsőkben a mindenfajta szövődmények kialakulása, illetve a diabetes okozta halálozás és az összhálaózás szerepelt, a másodikban a myocardialis infarctus, a stroke, az alsóvégtag-amputatio és a microvascularis szövődmények (közülük elsősorban a retinopathia) alakulása szerepeltek. Nézték továbbá a nem halálos szívelégtelenség és a cataractaműtétek kapcsolatát a vérnyomás alakulásával. A systolés vérnyomás alakulását tekintve 6 csoportot különítettek el (10 Hgmm-es emelkedéseket tekintve), az alsóba a 120 Hgmm alatti, a legfelsőbe a 160 Hgmm feletti systolés vérnyomások tartoztak.

Az említett szövődmények és a systolés vérnyomás csökkentése között szoros összefüggéseket találtak, így bármilyen, diabetesre visszavezethető szövődmény 12%-ban csökkent a systolés vérnyomás 10 Hgmm-es csökkentése során. 17%-ban csökkent a diabetes okozta halálozás ugyanilyen 10 Hgmm-es systolés vérnyomáscsökkentés esetén, az összes mortalitást tekintve 12% volt a kockázati arány. A másodlagos végpontba tartozó szövődményekben a 10 Hgmm-es systolés vérnyomás csökkentéssel kapcsolatos kockázati arány nagyjából hasonló redukciót mutatott, a microvascularis szövődmények mérséklődése lényegesen magasabb, 37%-os volt. Eltérően az előző (glykaemia és érrendszeri szövődmények kapcsolata) tanulmánytól, a systolés vérnyomás csökkenése a cataractaműtétek tekintetében nem mutatott összefüggést.

Ebben a tanulmányban is vannak bizonyos következtetések, melyek szerint direkt összefüggés van a

szövődmények kockázata és a systolés vérnyomás alakulása között, küszöbértéket viszont nem lehetett kimutatni, a legalacsonyabb systolés vérnyomásos csoportban éppúgy megvolt az összefüggés a szövődmények csökkenését illetően, mint a legmagasabb systolés vérnyomásos csoportban. A tapasztalatok szerint az ACE-gátló és a β -receptor-blokkoló vérnyomáscsökkentő szerek egyformán közrejátszóttak a systolés vérnyomás csökkentésében és ezzel az érrendszeri szövődmények redukálásában.

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

Az alsó végtag artériás megbetegedéseinek mágneses rezonancia-vizsgálata. Metaanalízis. Koelemay, M. J. W. és mtsai (Depts. of Vascular Surgery, Clinical Epidemiology and Biostatistics and Radiology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, PO Box 22700, 1100 DE Amsterdam, Hollandia): JAMA, 2001, 285, 1398-1345.

Az utóbbi évtizedben a nem invazív eljárások, például a színes duplex ultrahangvizsgálat, csökkentette az arteriográfia jelentőségét az alsó végtagok artériás megbetegedéseinek kimutatásában. A „time-of-flight” mágneses rezonancia azon a kontrasztképződésen alapszik, mely a telítetlen spin (vér), környező telített spin (perivascularis szövet) között, a telítetlen spin beáramlásával jön létre. A képkalkotás két- vagy háromdimenziós (2-D, ill. 3-D) lehet. A 2-D MRA elfogadható időn belül nagy területet képes ábrázolni, az áramlás irányában lévő elváltozásokkal szemben különösen érzékeny. A 3-D MRA során a képkalkotás javítására gadolinium kontrasztanyagra van szükség. A mágneses rezonanciás arteriográfia még nem standard eljárás, számos protokollt dolgoztak ki az alsó végtag artériáinak vizsgálatára, összehasonlítva a konvencionális arteriográfiával (CA) vagy az intraarterialis digitális subtractió angiográfiával (iaDSA).

A szerzők összegyűjtötték a MEDLINE (1985-től), az EMBASE (1988-tól) és a Current Content mágneses rezonanciás arteriográfia adatait angol, francia és német nyelven, 2000. májusig terjedő időben. Bevétek a tanulmányozott anyagba az MRA, CA vagy iaDSA összehasonlító adatait, de kihagyták a percutan transluminális angioplastica (PTA) után,

MRA-val végzett követéses vizsgálatok eredményeit. A minőségvizsgálatot két, egymástól független megfigyelő végezte a következő adatok figyelembevételével: az MR-technika pontos leírása (esetleges utánvizsgálatok céljára), a célélváltozás kvantitatív meghatározása: a stenosis vagy occlusio $\leq 50\%$, valamint $> 50\%$ kiterjedése, az MR és arteriográfias leletek objektív kiértékelése.

Az alsó végtagot három körülírt részre osztották: az aortoiliacalis tractus az infrarenalis aortától a femoropoplitealis szakaszig, a femoropoplitealis szakasz az arteria communis femoralistól a trifurcatióig, és az infra-poplitealis artériák a trifurcatiótól az arteria dorsalis pedisig.

Az irodalomban ismertett 3583 MRA-vizsgálat közül 157 az alsó végtag artériás megbetegedését tanulmányozta. Ezek között 46 vizsgálat végzett összehasonlítást az MRA és a konvencionális arteriográfia között, de 12 tanulmányt hiányos klinikai adatok miatt ki kellett zárni, így 34 vizsgálat beteginek adatait lehetett értékelni. Az eredményeket németül, egy esetben franciául közölték. A betegek és a vizsgálatok adatait a szerzők négy nagy táblázatban és egy ábrán foglalják össze.

Az áttanulmányozott irodalmi adatok alapján arra a következtetésre jutnak, hogy az MRA az alsó végtag teljes artériás hálózatának feltérképezésére nagyon hatásosan használható 50%-osnál nagyobb stenosisok kimutatására. A gadolinium kontrasztanyagos 3-D MRA, különösen az aortoiliacalis tractus tekervényes részénél a 2-D MRA-nál hatásosabb, a három részre osztott artériahálózat egyes részénél szignifikáns eltérést azonban nem észleltek.

A metaanalízisben szereplő tanulmányokat az elmúlt 8 év alatt publikálták, és e viszonylag rövid idő alatt is az MRA-technika lényeges változáson ment keresztül. A képkalkotás ideje több mint egy órától néhány percre csökkent. A műtermékek kiküszöbölését és a képminőség javítását a gadolinium kontrasztanyag, valamint a subtractió eljárások tették lehetővé. Nincsenek azonban összehasonlító vizsgálatok új kontrasztanyagokkal, vagy MR-szekvenciákkal, ami arra utal, hogy az MRA a klinikai gyakorlatban még fejlesztésre szorul.

Ismételten megállapították, hogy az MRA jól alkalmazható a konvencionális arteriográfián nem látható infrapoplitealis artériáknál. Multicentrikus vizsgálatokban az arteriográfia és az MRA, összehasonlítva az intraoperatív angiográfiával vagy a percutan transluminális angioplastica (PTA) után végzett angiográfiával, egyformán eredményes

volt, de van olyan adat is, mely szerint az arteriográfia hatásosabb, mint az MRA. Kevés adat áll rendelkezésre az MRA klinikai eredményeiről. A sebészi kezeléssel vagy PTA-n átesett betegek súlyos végtagschaemiában szenvedtek, de nem volt claudicatiójuk. Sajnálatosan, az ismertett vizsgálatok nem tartalmaztak alcsoportokat a betegség valamennyi stádiumára.

Néhány tanulmány végzett összehasonlítást a kezelési terv megállapítására arteriográfia és MRA alapján. Technikailag megfelelő MRA mellett 85%-os egyezést értek el. Kevés számú beteget vizsgáló tanulmányok a körülhatárolt artériás tractusokat gyakran önkényesen osztják további szegmentumokra.

A szerzők tapasztalatai szerint a diagnosztikus pontosságot ilyen esetekben túlbecsülték. Helyesebb lenne az adatokat szegmentről-szegmentre értékelni, ez lehetővé tenné valamennyi szegment szenzitivitása és szenzibilitása adatainak, valamint az egyes szegmente és artériás szakaszok nyers értékeinek összegyűjtését. Jóllehet a szerzők nem találtak különbséget a diagnosztikus pontosságban az egyes artériaszakaszok szerint, az MRA-adatok nem teszik lehetővé egyes specifikus artériaszakaszok értékelését. Ebből következik, hogy továbbra is bizonytalan, használható-e az MRA ezen érszakaszokon történő beavatkozások, például az arteria iliák PTA-kezelésének tervezésére.

A szerzők úgy látják, hogy a metaanalízis korlátja a közlési egyoldalúság is lehet, a következtetések túlzottan optimisták, mert csak a jó eredményeket publikálják.

Következtetésük végül is az, hogy az MRA igen alkalmas az alsó végtag artériás elváltozásainak diagnosztizálására. Pontosságát a 3-D gadolínium technika jelentősen javította, de további vizsgálatokra van szükség súlyos végtagschaemiában szenvedő betegek tanulmányozására. Az MRA szélesebb körben történő elterjesztéséhez standardizált eljárásra és az eredmények közlésére kell törekedni.

Gyenes György dr.

Dietetika

A hús is egészségkárosító lehet. Mayr, A. (München, Németország): Fortschr. Med. 2001, 143, 16.

A lakosság körében elterjedt az a nézet, hogy a disznóhús fogyasztása veszélyezteteti az egészséget. Ezért a lap

meginterjúvolta Mayr professzort (Ref.: *de az nem kerül ki a cikkből, hogy a nyilatkozó milyen intézet vezetője.*)

Bár nem megengedett, de egyes tenyésztők a disznók (és más hústenyésztőállatok) eledeléhez antibiotikumot kevernek és/vagy, ha betegek, antibiotikummal kezelik az állatot, de nem ritkán a keltetésnél rövidebb ideig adják a gyógyszert. Ez a kórokozókban rezisztenciát okozhat, ami veszélyes lehet az emberre, ha épp ezzel a kórokozóval fertőződik meg. Ugyanezt eredményezi azonban az is, ha a beteg ember túl rövid, vagy hosszú ideig kap antibiotikumot. Végül soron az állati eredetű veszély nem számottevő.

Ugyancsak „hírlík” az is, hogy veszélyt jelent az emberre, ha olyan állat húsát eszi, amelyet növekedést fokozó hormonnal „kezeltek”. A clenbuterol csoportba tartozó szereknek nincs semmi veszélyük. Szomatotropin individuálisan okozhat problémát a fogyasztó korától és hormonstatusától függően.

A házi orvos e problémák megelőzése terén azt teheti, hogy hangsúlyozza az állati eredetű ártalom csekély voltát és azt, hogy sokkal több gondot jelenthet, ha az általa (az emberorvos által) rendelt antibiotikumot a beteg nem az ajánlott ideig és adagban szedi; esetleg önállóan kezd antibiotikumot „szedgetni”.

Aszódi Imre dr.

A dohányzás ártalmai

Passzív dohányzási tendenciák cystás fibrosisban, 1993–1998 között. Smyth, A. és mtsai (Nottingham City Hosp., Anglia): Pediatr. Pulmonol., 2001, 31, 133.

A passzív dohányzás élénkíti a légutak gyulladást cystás fibrosisban (CP) infekció nélkül is. A dohányzás kimutatására érzékeny módszer a 24 órás féléletidejű cotinin mérése a nyálban vagy vizeletben.

Ötvenkét CF-es gyermekben kérdőíves adatfelvétel és cotininmérés történt ismételt, 34-nél 93-ban és 98-ban is. A cotininszint korrelált a dohányzás mértékével. A háztartások 46, illetve 44%-ában volt legalább egy dohányos, míg a dohányzást tiltottak tekintették 42, illetve 35%-ukban. A naponta elszívott cigaretták száma viszont nőtt, 15-ről 20-ra az öt év alatt.

A spirogram romlása és a dohányzás között azonban nem találtak je-

lentős kapcsolatot, ellentétben a feltételezéssel: a FEV₁ 10,3%-nyit csökkent a dohányos otthonokban felnövő CF-es gyermekeken, 11,2%-nyit a nem dohányos környezetben élőknél.

Legalább 200 főre kiterjedő vizsgálat adhatna választ a le nem zárt kérdésre: rontja-e a CF-es beteg kilátását a dohányfüstös környezet?

Apor Péter dr.

Érbetegségek

Az arteria carotis és vertebralis spontán dissectiójáról. Schievink, W. I. (Cedars-Sinai Neurosurgical Institute, Los Angeles, USA): N. Engl. J. Med., 2001, 344, 898-906.

A 7 oldal terjedelmű, 1 ábrát és 3 képet tartalmazó közlemény 76 irodalmi citátumot közöl. A szerző Fischer és Mokri 1970-ben leírt kórképének diagnosztizálási lehetőségét írja le előben. Nagyon jelentős figyelemfelhívó közlemény, részletes tanulmányozásra alkalmas.

Amerikai és francia statisztikák szerint 2,5–3%-ig terjed a kórkép incidenciája 100 000 lakosra vonatkoztatva. Az ischaemiás stroke 2%-áért felelős a spontán carotis-, vertebralis-dissectio. A fiatal és középkorú, stroke-ot szenvedett betegek között a kórkép jellemzőbb, itt akár 25%-os részvétel is elképzelhető az esemény okaként. Az a. carotis interna eredése és a koponyába történő belépése között alakul ki leggyakrabban. Mechanikai okként szerepelhet létrejöttében, hogy a koponyánál, illetve az oszlásnál „lehorgonyzott” pontok között a szabad, de mozgásnak kitett ér sérülékenyebb. (Ref.: *Ez a kialakulási mechanizmusa a mellkasi aorta decelerációs sérülésének is.*) Az intima berepedésével intramuralis haematoma alakul ki, rendszerint a tunica media alatt. A bedomborodó haematoma szűkületet, akár elzáródást okozhat. Sectióknál jelentős százalékban a repedés helye, az állumen és a valódi lumen közötti kapcsolat kimutathatatlan. Sokan feltételezik a primer intramuralis haematomaképződés lehetőségét.

Az Ehlers-Danlos-szindrómára emlékeztetően patológusok kötőszövet-betegséget diagnosztizálnak. Mások az autoszomális domináns örökölésű polycystás veséhez hasonlítják a kórképet. A halmozott családi előfordulás is ezen elképzelés felérellyel figyelmen kívül. Fibromuscularis dysplasiát és cysticus medianecrosis

észleltek az esetek 15%-ában. A körkép genetikai azonosítása nem sikerült (III. prokollagén, V. prokollagén COL3A1 és COL5A1). Kialakulásában az anamnézis alapján sejthető, hogy fejenállás, masszírozás hyperextensio, rotatio, mennyezetfestés, hányás, köhögési roham, resuscitatio, intubálás, chiropracticus eljárás szóba jöhet. A nyílt trauma, ütés stb. nem tartozik a körkép leírásába. Chlamydia pneumoniae-fertőzést is feltételeznek, persze a köhögés károsításával együtt. A szokásos rizikófaktorok (dohányzás, hypertonia, anticongi-piens) mint vascularis megbetegedést indukáló tényezők, szintén számításba veendők. A tünetek a haematoma nagyságától függenek, és a duplex scan bevezetésével többször kerülnek felfedezésre.

A szerzők jellemzőnek tartják a „caroticodynia”, a nyaki fájdalom megjelenését az esetek felében. Egyharmadban a betegek fejfájásról tesznek említést. Miosis, ptosis kevesebb, mint a betegek felében jelentkeznek. E tünetek a carotist körülfontó sympatheticus idegen izgalmanak tudhatóak be. Oculomotorius, trigeminus területi és facialis tünetek az igazolt esetek 12%-ában mutathatók ki. Cerebrális, illetve retinalis ischaemia 50–95%-ban jelentkezik. A diagnózis legbiztosabb módja az angiográfia. Kettős lument, sima felszínű bedomborodást vagy éles szélű elzáródást látnak az angiogramon.

A közlemény MR-angiográfias és DSA-felvételek alapján elemzi a jellemző tüneteket. Hangsúlyozza a szerző, hogy ultrahang segítségével megközelítően pontos diagnózist lehet felállítani, és ennek elsődlegességét hirdeti. CT-pozitivitás csak jelentős szűkület, esetleg elzáródás esetén tapasztalható. A kevés igazolt eset mortalitása 5% alatt van. A tünetek közül a fejfájás éveig megmaradhat. Rupturát még nem írtak le a körképben.

3–6 hónapig microplatelet terápiát kell beállítani, a magas vérnyomást – ha van – jelentősen csökkenteni kell. A dissectiók többsége spontán gyógyul. Magas elhelyezkedés miatt a sebészi beavatkozás területe mérsékelt (extra-intracranialis bypass). Előnyben részesítik a percutan transluminális tágitást és újabban a stentimplantációt, ezek eredményei még nem mérhetőek le.

[Ref.: Igen hasznos cikk, jól példázza a folyóirat-referálás szükségességét. 1970 óta ismert körkép, így mérlegelésünk fénykörébe kerül. Az ismeretek birtokában klinikánkon 2 esetről valószínűsíthetjük a patológiai folyamat leírt formáját. Másik jelentős tanulság az interventionalis ra-

diológia bővülő indikációs területe. A referens hangsúlyozottan ajánlja a közleményt tanulmányozásra.]

Nemes Attila dr.

Fül-orr-gégészet

A fülkagyló „magasan” való átlukasztása és a fülkagyló perichondritisének növekvő incidenciája. Hanif, J. és mtsai (Ear, Nose and Throat Department University Hospital of Wales, Cardiff, Ear, Nose and Throat Department Lister Hospital, Stevanage, Royal National Nose Throat and Ear Hospital, London, Anglia): *BMJ*, 322, 906-907.

A fülkagyló átlukasztása fülbevalóviselés céljából eléggé általános, és az utóbbi időben a divat következtében egyre inkább nő a többszörös lyukasztás. Gyakran „magas” átlukasztást végeznek, amely a porc átfúrását is jelenti a fülkagyló felső harmadában. Az ennek következtében fellépő fertőzés gyakran a fülkagyló perichondritisét okozhatja. Ez könnyen felismerhető szövődmény, de a kialakult subperiostealis abscessus gyakran a porc pusztulásával jár és csúnya deformitást okoz, mint „karfiolfül”, melynél igen kevés a remény kielégítő rekonstrukcióra. A legáltalánosabb kórokozó a fülkagyló perichondritisben a *Pseudomonas aeruginosa*, amelynek antibiotikus rezisztenciája egyre fokozódik. A fülkagyló lyukasztását legtöbbször nem orvosi személyzet végzi, így ékszereszek, fodrászok, vagy tetoválók. Ezek a személyek és ügyfeleik általában nem számolnak a fülkagyló porc-károsodásával. A szerzők három esetet mutatnak be, ahol a fülkagyló felül való lyukasztása perichondritist és abscessust okozott.

1. eset: 16 éves fiú sürgősségi osztályon jelentkezett a bal fülkagyló fájdalomával és duzzanatával. Két nappal ezelőtt a fülkagyló felső részén a porcot is átlukasztották. Vizsgálatkor subperichondralis abscessust diagnosztizáltak, általános anaesthesiában incisiót és drenázst végeztek. Ciprofloxacinot kapott. A gyógyulás után 3 hónappal a fülkagyló felső harmada mérsékelten deformált maradt.

2. eset: 21 éves nő a jobb fülkagyló kiterjedt perichondritisével jelentkezett 1 héttel a fülkagyló porc részén történt átlukasztás után. A jelentkezés előtt az általános orvos per os antibiotikummal kezelte – eredmény nélkül. Vizsgálatkor tályog még

nem alakult ki, de a következő napon már subperichondralis abscessus volt észlelhető, ezért incisiót, drenázst, nyomókötetést alkalmaztak. Három hét alatt a betegnél csúnya karfiolfül alakult ki.

3. eset: 23 éves nő csúnya, gyenyves fülkagylógyulladás miatt jelentkezett. A betegnél 5 hónappal korábban többszörös fülkagylóporc-lyukasztás történt. Elmondta, hogy a seb folyamatosan nem gyógyult, de a fülbevalót viselte, és ez állandó panaszt okozott. Felvételkor 3 váladékozó nyílás volt látható a bal fülkagyló nagyfokú duzzanatával. A sebek excisióját végezték, melynek során krónikus gyulladásos granulatiót találtak a porc károsodásával. Bár a kezdeti kozmetikai eredmény kielégítő volt, a beteget figyelmeztették, hogy a hegesedés egy idő után contractiót és a porc rész deformitását okozhatja.

A szerzők tapasztalataik alapján megállapítják, hogy a dekoratív célból történő többszörös fülbevaló viselés egyre népszerűbb. A cikk 2. ábráján látható, hogy a fülkagyló perichondritisének gyakorisága Angliában és Wales-ben 1990–1991 és 1997–1998 között duplájára emelkedett. Saját megfigyeléseik szerint is az utóbbi két évben a fülkagyló-perichondritis és perichondralis abscessus előfordulási gyakoriságának növekedését észlelték a fülkagyló felsőbb részén történt átlukasztás miatt. A Rochdale, Greater Manchester egészségügyi hivatala úgy találta, hogy az általános orvosok 95%-a kezelt szövődményeket, legtöbbször fertőzést, testrészek átlukasztása miatt. Ezért a Royal College of Nursing 2000 áprilisi kongresszusa ezzel részletesen foglalkozott. A kongresszus delegátusai egyhangúan javasolták a kormányzat felé, hogy 6 évnél fiatalabb gyermekeknél ne történjen köldök-, fül-, és orrátlukasztás.

A perichondritis lehetséges szövődménye általános. Kozmetikai következmény, mint karfiolfül, tekintélyes számú. Tudósítottak már fülátlyukasztás után fellépett endotoxikus shockról is. Számos magasan történt fülkagylóporc-átlukasztás utáni szövődményről jelentek meg közlemények. A porcon keresztüli fertőzés gyors lefolyású, és csak az erélyes kezelés előzheti meg a súlyosabb szövődményeket. A tartós kozmetikai problémák a fül végét alkotó porc destruktívából erednek. Igen fontos a perichondritis korai felismerése, amelynek tünete erythema és a fájdalom még a duzzanat előtt. Ha a perichondritis progrediál és tályog alakul ki, ez a porc perichondriumának károsodását okozza. Mivel a porc táplá-

lása a perichondriumon keresztül difúzió útján történik, necrosis és szerkezeti deformitás jöhet létre.

A fertőzés korai fázisában a kezelésnek a *Pseudomonas aeruginosa* és *Staphylococcus aureus* gócián kiirtásából kell állni. E kórokozók ellen per os ciprofloxacinn vagy iv. tycarcillin vagy karbenicillin szükséges. A beteget szigorúan meg kell figyelni, és felvenni fül-orr-gége osztályra. Abscessus legkisebb gyanúja esetén sebészi beavatkozás szükséges.

Nincsen törvényes szabályozás a testrészek átlukasztása ellen. Az orvosoknak ébernek kell lenniük és megelőzni a tekintélyes kozmetikai szövődeményeket, amelyek gyakran előfordulnak fiatalokon, akik szívesen elvégeztetik a fülkagyló magasabb részének többszörös átlukasztását is a divatos fülbevalók viselése miatt.

Tolnay Sándor dr.

Gasztroenterológia

Krónikus pancreatitis. Bornman, P. C., Beekingham, I. J. (University of Cape Town, Dept. of Surgery, Anglia): *BMJ*, 2001, 322, 660-663.

A krónikus pancreatitis incidenciája Angliában 1/100 000, prevalenciája 3/100 000. Főként 40–50 év közötti alkoholizáló férfiak betegsége. Kifejlődése egyenesen arányos az alkoholfogyasztás fennállásával, kevésbé arányos a fogyasztott mennyiséggel. Alutápláltság, vagy a cassava növénye (*a keményítőtartalmú tápióka alapanyaga. Ref.*) gyökerének rendszeres fogyasztása is elősegíti kialakulását.

A tünetek a nagy mennyiségű (150–200 mg/nap) alkoholfogyasztásnál is csak átlagosan 10 év múlva jelentkeznek. Ekkor már megfigyelhető a pancreasban a meszesedés, amely steatorrhoeával és a betegek egyharmadánál enyhe diabetesszel járhat. Megnő a pancreascarcinoma kialakulásának rizikója. Az életkilátások 10–20 évvel megrövidülnek.

Fő tünet a tompa vagy erős epigastralis, hátba sugárzó fájdalom, amely felülésre enyhül. Étkezés fokozhatja, ezért a betegek kerülnek az evést, lefogynak. A pancreas állományának 90%-os pusztulásánál már súlyos, folyékony zsírszék lép fel, nemritkán székelési incontinentiával. A diabetesez hypoglykaemia, főként alkoholfogyasztással párosulva akár halálhoz is vezethet. Korai diagnózis nehéz, hiszen ekkor a betegek tünet-

mentesek. Az endoscopos retrográd pancreatographia (ERP) kimutathatja a pancreasvezeték oldalágainak kaliberingszűkítéseit, de az esetek egy részében negatív is lehet a ductogramm. A pancreasfunkciós tesztek mellett a klinikai tünetek és az alkoholfogyasztás pontos detektálása nyújt segítséget. Előrehaladott betegségben a natív hasi felvételen meszesedés, a hasi CT-n tág, szabálytalan alakú pancreas, tágult Wirsung-vezeték, intrapancreaticus cysták és meszesedés látható. A klasszikus képet az ERP mutatja, ahol a vezeték szabálytalan tágulatai, helyenként szűkületek, kövekkel, cysták és a közös epevezeték szűkülete látható. (*A mágneses rezonanciavizsgálat az utóbbi évek modern készülékeivel azonos diagnosztikus pontosságú, mint az ERP, és noninvaszív. Ref.*)

A kezelés célja az akut subok ellátása, a fájdalomcsillapítás, a zsíremésztési zavar és a diabetes egyensúlyban tartása. Alapvető az alkoholabsztinencia. A betegek gondozását célszerű teammunkában végezni. A fájdalom csökkentésére (mivel kialakulásának egyik komponense szabad gyökös reakció) antioxidánsokat vezetnek be (szelén, béta-karotin, metionin, C-vitamin), melyek hatásának objektivizálásához randomizált tanulmányok szükségesek. A késői stádium fájdalmai súlyosak lehetnek. Oka a Wirsung-vezetékben lévő pangás, a pancreaszövet fibrosisa és a környező idegek károsodása. A betegnek tartós fájdalomcsillapítás szükséges, amely miatt nagy az addikció veszélye, ezért célszerű fájdalomambulanciára irányítani a beteget. Nagy dózisu pancreaszim-készítmények, plexus coeliacus-blokád sem mindig vezet célhoz. A steatorrhoea kezelésében a nagy koncentrációjú, enterosolvens bevonattal rendelkező microgranulatum készítmények használatosak, amelyek a 5-ös pH-érték alatt sem inaktíválódnak. A diabetes általában orális készítményekkel egyensúlyban tartható, de pancreasresectio után inzulinra is szükség lehet.

A pancreaskövek endoscopos módszerrel, vagy extracorporalis kőzúzással szüntethetők meg, amelyhez a pancreasvezeték szűkületének stenttel való áthidalása kapcsolódhat. Fontos a betegek megfelelő kiválasztása és a beavatkozáshoz a rutinos szakember, aki általában erre specializált centrumban működik. A fenti kezelések kudarca esetén kerül sor sebészi beavatkozásra, amely lehet duodenummegtartásos pancreasresectio (Beger-műtét), vagy kiterjesztett lateralis pancreato-jejunostomia (Frey-műtét). A korábbi kiterjesztett resectiókra (Whipple-műtét,

total pancreatectomia) ritkán kerül sor. Az eredmények az ötéves tünetmentesség szempontjából jók (60–70%), de hosszú távon már romlanak. A betegek egy részénél narcomania lép fel, ezért a tünetmentes periódus nem értékelhető.

A krónikus pancreatitis szövődésmenei közül legfontosabbak a pseudocysták (a betegek 25%-ában fejlődik ki), amelyeknél ritka a spontán remissio. A percutan drenázs nem elegendő, de a gynomornak nekifekvő, nem kemény falú cysta endoscoposan drenálható. Ruptura esetén az ascites vagy hydrothorax amiláztartalma diagnosztikus, ekkor iv., majd jejunalis táplálás szükséges, esetleg somatostatin-infúzió. A pancreasvezetékkel való tartós nedvszivárgás endoscopos stentelést vagy sebészi beavatkozást igényel. Icterust okozó epevezeték-szűkületnél – melyet pancreasfibrosisa okoz – átmeneti epeúti stentbehelyezés után műtét szükséges. A duodenum ritkán fellépő stenosisát is a fibrosisa okozza, amely esetben gastrojeunostomia lehet a megoldás. Vena lienalis thrombosis nagyfokú splenomegaliával és gynomorvaricositással jár, splenectomia lehet a tüneti megoldás. A gynomorvarixokon kívül az arteria lienalis pseudoaneurysmája is súlyos vérzészt okozhat. Ennek kezelése embolisatio vagy sebészi lekötés.

Székely György dr.

Genetika

Mit mondanak a szülőknek nemi kromoszóma számbeli aberrációjának praenatalis diagnóza után: interjú és kérdőíves tanulmány. Abramsky, L., Hall, S., Levitan, J. és mtsa (North Thames Perinatal Public Health Unit, Department of Medical and Community Genetics, Imperial College of Science, Technology, and Medicine, Northwick Park Site, Harrow HA1 3UJ, Anglia [az első két szerző]). E-mail: Labramsky@ic.ac.uk.: *BMJ*, 2001, 322, 460-466

A szerzők – a vizsgált körzet (North and South Thames Health Regions, Anglia) citogenetikai laboratóriumainak a diagnózis felállítását követő azonnali jelzése nyomán – olyan számbeli nemi kromoszómaanomáliákra vonatkozó adatokat dolgoztak fel (1998. márciustól 1999. szeptemberrel bezárólag), amelyek mindegyikében véletlenszerű volt a citogenetikai lelet, ugyanis a praenatalis vizsgá-

lat indoka általában a > 35 éves anyai életkor és a 21-es triszómia veszélye volt. Kikérdezték (telefoninterjú) a kóros leletet az adott házaspárral elsőként tudató egészségügyi szakdolgozókat (bába 16, szülész 10, genetikus tanácsadó 2, háziorvos 1) az általuk alkalmazott közlési formáról az esetről kapott értesítés vétele után azonnal, ill. magukat a párok tagjait (kérdőíves módszerrel) a közlés számukra elfogadható vagy elfogadhatatlan módjáról, egy és hat hónap elteltével. Az eredményeket az 1. táblázat tartalmazza.

Az utóbbiak válaszadási készsége igen alacsony volt: a nők 39%-a, férfi partnereik mindössze 30%-a reagált egyáltalán a szülésorvos közvetítésével postán kiküldött kérdőívre. Így szóba sem jöhetett bármiféle statisztikai értékelés.

Több esetben is az első szakmai felvilágosítás (telefonon) minden volt, csak szakszerű nem. Leginkább arra szolgált, hogy a genetikai tanácsadáson való megjelenést elérje. Többen, s nem csak a bábák, hanem orvosok is, felkészületlenül érezték magukat a kapott citogenetikai diagnózis megfelelő interpretálására. (Egy idézett példa [Klinefelter-szindrómáról szólva]: „Nem Down-szindróma, hanem valami egyéb kromoszómarendellenesség”. Ennek megfelelően egy apai vélemény: A konzultáns szemlátomást nem sokat tudott erről az állapotról, de elvárta volna tőlünk, hogy azonnal döntsünk a terhesség sorsáról a kóros leltre alapozva. Nem tettük, és most van egy aranyos fiúgyermekünk.”)

A szerzők javaslatai: Mindenütt legyen egy előkészített protokoll, amely eligazít az ilyen eredmények szakszerű közlését illetően, ide értve a bábák felkészítését is, akik – a dolgozat tanúsága szerint Angliában – telefonon szokták közölni az eredményt a páciensekkel. A praenatalis citogenetikai diagnosztika előtt már fel kell világosítani az asszonyokat a nem az adott vizsgálat eredeti tárgyát

képező esetleges egyéb rendellenességek előfordulásáról. Naprakész információ álljon rendelkezésre a lelet klinikai értelmezéséhez és a prognózis kifejtéséhez.

[Ref.: A téma érdekes és fontos. A megfelelő genetikai ismeretek terjesztése hazánkban is alapvető jelentőségű kell legyen. Alkalmastól jobb, ha nem a kezelőorvos, hanem a genetikai tanácsadó közli az eredményt az érintettekkel. Az ismert vizsgálatok kiterjedése, módszertana és a kapott válaszok értékelhetősége azonban erős kétélyeket támaszt az olvasóban. A referáló elgondolkodik azon, hogy a BMJ impakt faktora 5 föltt van, az OH-nak pedig nincs. És nem igazán biztos abban, hogy egy ilyen tanulmányt az utóbbi Szerkesztősége közlése feltétlenül alkalmasnak találja... Hacsak nem olvasói levélként, vagy rövid kivonat formájában, amilyen a fenti szöveg.]

Schlamadinger József dr.

Gerontológia és geriátria

Az idősek emberi méltóságának és önállóságának megőrzése az ápolási munka során. Lothian, K., Philp, I. (Sheffield Institute for Studies on Ageing, Northern General Hospital, Sheffield-England, Anglia): BMJ, 2001, 322, 668-670.

A 4 részből álló sorozat első közleményeként ez a cikk az idősek betegek ápolása során felmerült olyan problémákkal foglalkozik, mint az emberi méltóság és az önállóság megőrzése. A cikksorozat alapjául az irodalom ide vonatkozó részének alapos áttekintése szolgált, amely információkat adott a nemzeti szolgálat szerkezetéről az idősek emberek ápolását illetően Angliában.

Érzéketlenség és tiszteletlenség. Az egészségügyi szolgálat meg kell, hogy célozza az emberi méltóság és az auto-

nómia megőrzését és csökkentenie kellene a betegek szenvedését. Az irodalom alapján azonban ezt a célt még nem érték el. Idős betegek tanácsadó testületétől és hosszú ideje a szolgálatban dolgozóktól riasztó adatok kerülnek napvilágra az ápolás minőségéről.

Az adatok anekdotális formáját tekintve nehéz megítélni, hogy a rossz gyakorlat mennyire elterjedt. Az irodalmi adatok azt sugallják, hogy az emberi méltóság és önállóság az idősek betegek ápolása során alábecsült problémák. A méltóság elsősorban a beteg és az ápoló személyzet kapcsolatában szenved csorbát, nincsenek tekintettel a beteg privát szférájára és általános az érdektelenség az idősek betegek szükségleteinek és kívánságainak megértéséhez. Az önállóság akkor kerül veszélybe, amikor a beteg nem kap elegendő információt betegségét illetően, és nem tud választani a lehetséges megoldások között.

Javuló minőség. Hogyan javítható a minőség a geriátriai ellátás során? Az egyik lehetőség, hogy a jól működő gyakorlatot kell vizsgálat tárgyává tenni és általánosítani. Számos elismerő vélemény olvasható idős betegektől. Ezek a vélemények fényt derítenek a szolgálat olyan elemeire, amelyek lehetővé teszik az idősek betegek számára a méltóság és az önállóság megőrzését. Döntő jelentőségű az információátadás, valamint az ápoló személyzet és a beteg kapcsolatának minőségi javítása. Ezek a szempontok vonatkoznak az angliai akut ellátást végző kórházakra is.

A negatív hozzáállás kiküszöbölése oktatás segítségével. Az irodalmi adatokból az derül ki, hogy az ápolószemélyzet magatartása nagyban hozzájárul a kezelés eredményességéhez és a beteg méltóságának megőrzéséhez. Ez a fel fogás tükröződik a szakirodalomban is. A nővérek negatív hozzáállása az idősek betegekhez a méltóság, az identitás, az elhatározóképeség elvesztésével járhat. Ezt a véleményt képviseli egy nemrég megjelent riport is, amely az idősek emberekkel szembeni előítéleteket állapított meg az egészségügyi szolgálat csaknem minden szintjén. Néhány irodalmi adat azt is sugallja, hogy sok hivatásos ápoló még negatívabb magatartást tanúsít az idősekkel szemben, mint az átlagnépesség.

Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy az idősek betegekkel szembeni negatív magatartás alapos és folyamatos neveléssel javítható. Egy tanulmányban azt találták, hogy sokkal pozitívabb magatartást mutattak az idősekkel szemben azok, akik a krónikus osztályon dolgozó ápolók, szemben az akut osztályon dolgozókkal s ezt annak tulajdonították, hogy a króni-

1. táblázat: A citogenetikai vizsgálat eredményének következményei

Karyotypus	Esetszám	Terhesség folytatása	Terhesség megszakítása
47,XXY (Klinefelter-szindróma)	8	6	2
47,XXY/46,XY (Klinefelter-mozaik)	1	1	0
47,XXY	3	2	1
47,XXY/45,X	1	1	0
45,X /Turner-szindróma*)	2	0	2
47,XXX	8	7	1

*A szerzők fontosnak tartják megjegyezni, hogy ez a rendellenesség gyakori, de az ilyen conceptusok 98%-a spontán vetélés áldozata lesz

kus osztályon dolgozók alaposabb gerontológiai kiképzést kaptak. Svéd kutatók közölték, hogy geriátriai osztályra beosztott orvosok magatartása az idősokkal szemben pozitívabb volt, mint az általános osztályra delegáltaké. Néhány szerző utalt rá, hogy a gondozói hálózat számára több geriátriai képzés lenne szükséges.

Jelenleg összevisszaság észlelhető a geriátriai továbbképzésben. Jó lenne, ha nemcsak az idősokkal foglalkozó ápolószemélyzet részese lenne geriátriai oktatásban. Az a személyzet, amelyik megfelelően van kiképezve, nemcsak az idős betegek kezelését végzi eredményesebben, de megértőbbé válik az idősok emberi méltóságával és önállóságával szemben is.

Betegtájékoztatás. Az idősoknak pontos információkra van szükségük, hogy választani tudjanak a kezelés és a gondozás formái között. Ez a gyógykezelés minden szakaszában szükséges. Az irodalom elismeri, hogy a hatékony tájékoztatás az alappillére a minőségi betegellátásnak, de nagyon gyakran elhanyagolják. Az etnikai kisebbség idősének önállósága még inkább fenyegetett, mert az orvosi személyzet gyakran képtelen a megfelelő információ közlésére nyelvi problémák miatt. Ha ezek a gátak legyőzhetőek, abból számos előny származik. Megmarad a beteg önállósága, megfelelően informálható és nő a kezelés hatásfoka.

Kara József dr.

A gyakorlat kérdései

Meddig terjedjen a beteg felvilágosítása? R. M., Fortschr. Med., 2001, 143, 51.

Az orvosok ellen indított perek napjainkban nem a műhibákra, hanem a felvilágosítás elmaradására, nem eléggé alapos voltára irányulnak. Ennek egyes tapasztalt ügyvédek szerint főleg az az oka, hogy ez utóbbi esetekben nagyobb a kárigény sikeres megítélésének esélye, mint ha műhibára alapozzák a panaszt.

Németország Szövetségi Törvényszékének gyakorlatára hivatkozik az ismertetés. E szerint:

– egy újabb módszer lehetősége nem jelenti azt, hogy a régi már eleve nem jó, nem vezethet sikerre;

– ha egy újabb módszert már elég sok esetben alkalmaztak, nemcsak egyes helyeken végzik, meg kell említeni akkor is, ha az orvos egy régi metódust ajánl;

– ha az orvos saját praxisa – rendelője – nem a legmodernebben felszerelt, nem kell más modern praxisát ajánlania, hacsak az övé nem a legrégebb – már szinte elavult – felszereltségű.

Aszódi Imre dr.

Törékennyé teszi-e a pubertáskori fogamzásgátló tabletta szedése a csontokat? Fortsch. Med., 2001, 143, 12.

Az ABD-Magazinban megjelent egy cikk arról, hogy azon pubertáskori lányok körében, akik „korán” kezdik a fogamzásgátló tabletták szedését, gyakoribbak a csonttörések. A Fortsch. Med. ezért meginterjúvolta Felsenberg professzort (B. Franklin egyetem, Berlin), hogy igaz-e ez az állítás.

A professzor szerint a jelzett cikk egy csoportba sorolja a fiatal nőket és a kamaszkorú lányokat, pedig éppen hormonális vonatkozásban nagy a különbség e két csoport között.

A fiatal nőkben biztos nincs csontátlományvesztő hatása a tablettának. A pubertáskor lezárulásáig mindkét nemből azonos a csont-, és izomfelépítés mértéke. A nemi érés kezdetétől a lányok az ösztrogén hatására 15%-kal több csontot építenek fel, mint a fiúk. Ez végső soron tartalékanyagot jelent, mert a nő majd a terhesség és szoptatás alatt napi 1–1,5 g kalciumot veszít. Ha pedig a kislányok hormontablettával védekeznek 13–15 éves korukban, a csontanyagcseréje jelzést kap: pubertás lezárva. Nem képeznek tehát csonttartalékokot.

Amióta van tabletta, nem szaporodott a terhességi-szoptatási osteoporosis gyakorisága, így az az álláspont, hogy a törések gyakoribbak, tarthatatlan.

A jövőben ezt az egész kérdéskört pontosan meg fogják még vizsgálni.

[*Ref.: Talán nem lenne felesleges a raro-amenorrhoeás lányok és bizonyos versenysportolók csontjait is megvizsgálni. Kérdés, hogy ha bebizonyosodik a törékenység, fel kell-e világosítani erre a veszélyre a versenysportolói életpályára készülőket?*]

Aszódi Imre dr.

Gyógyszerészet

Nemkívánatos gyógyszerhatások: definíció, diagnózis, ellátás. Edwards, I. R., Aronson, J. K. (Uppsala Monitoring Centre, WHO Collabora-

ting Centre for International Drug Monitoring Uppsala, Sweden; Department of Clinical Pharmacology Radcliffe Infirmary, Oxford Anglia); Lancet, 2000, 356, 1255-1259.

A közlemény szerzői a kérdés nemzetközileg elismert szakértői. Az első szerző hivatalánál fogva mindig a legfrissebb információk birtokában van. Az eddig elfogadott definíciók és nevezéktan (mellékhatás, toxikus reakció) helyett egyértelműen a *nemkívánatos hatás*, illetve *reakció* általános alkalmazását javasolják, mivel ezzel fejezhető ki legjobban a jelenség, függetlenül a keletkezés mechanizmusától, patológiai okától.

Az osztályozást illetően a már korábban alkalmazott hat csoport fenntartását javasolják. Ezek a következők: A = dózisfüggő; B = nem dózisfüggő; C = krónikus, dózis- és időfüggő; D = időfüggő, késve fellépő; E = a gyógyszer elhagyása után jelentkező; F = eredménytelen terápia alacsony dózis alkalmazása miatt.

Megadják a témával kapcsolatos néhány gyakoribban használt kifejezés pontos értelmezését is:

Nem várt ártalmas reakció – jellege vagy súlyossága nincs összhangban a gyógyszer alkalmazási tájékoztatójában megadott adatokkal, illetve eltér a gyógyszer addig ismert hatásaitól.

Súlyosan ártalmas reakció – bármilyen, a gyógyszer által kiváltott reakció, amely bármelyik dózis esetében halált okoz, kórházi felvételt igényel vagy a kórházi tartózkodást megnyújtja, tartós vagy súlyos egészségkárosodást, illetve életveszélyes állapotot idéz elő;

– rosszindulatú daganat, fejlődési rendellenesség, születési deformitás kialakulása,

– súlyosnak minősítendő a reakció akkor is, ha az a megfelelő akut ellátásra nem reagál,

– a súlyos kifejezés alkalmazható az észlelt reakció fokozatának kifejezésére is, ilyen értelmezésben „enyhe”, „mérsékelt” vagy „súlyos” nem várt reakcióról is beszélhetünk.

Azonban egy súlyosnak minősített gyógyszer okozta bőrelváltozás nem biztosan sorolható a fentiek értelmében a súlyosan ártalmas reakció kategóriájába.

Ártalmas jelenséglártalmas tünet – bármilyen klinikai jelenség, amely gyógyszeres kezelés során előfordul, de nem hozható összefüggésbe a gyógyszer alkalmazásával.

Szignál – egy addig nem tapasztalt klinikai tünet és az alkalmazott gyógyszer közötti ok-okozat lehetséges összefüggésének közlése (rendszerint egynél több közlemény szükséges szignálként való elfogadáshoz, de ez

függ a klinikai tünet súlyosságától, valamint a közlés minőségétől is).

A diagnózis felállítása mindig a beteg komplex kórmézésének a része: lényeges azonban, hogy az észlelt tünet a gyógyszer farmakológiai vagy allergológiai tulajdonságaival összhangba hozható kell legyen. Az észlelt jelenség és a gyógyszer közötti ok-okozati összefüggések magyarázó tára a már korábban felállított (Karch & Lasagna, 1975.) valószínűségi szintek fenntartását javasolják (biztos, valószínű, lehetséges, kétséges, feltételes, meghatározhatatlan).

Ellátás: alapvető a gyanúba vett gyógyszer elhagyása és a beteg megfigyelése a gyógyszer eliminációjának ideje alatt. A klinikai teendőket a reakció jellege szabja meg.

A bejelentések és a követéses rendszer vizsgálati módozatait ugyancsak összefoglalják a megfelelő kritikai megjegyzésekkel. Felhívják a figyelmet arra, hogy minden egészségügyi alkalmazott felelősségteljes kötelessége a klinikailag jelentős nem kívánt gyógyszerhatások jelentése, függetlenül az ok-okozat bizonyosság fokától.

A WHO Monitoring Centre informatikai rendszere biztosítékot jelent a bejelentések jelentőségének megbízható értékelésére.

[Ref.: Magyarország 40 évvel ezelőtt csatlakozott a nemkívánatos gyógyszerhatások jelentésével kapcsolatos nemzetközi együttműködéshez (OGYI Mellékhatás-figyelő Szolgálat). Így a nemkívánatos gyógyszerhatásokkal kapcsolatos legfrissebb információk is eljutnak hozzánk, de a hazai bejelentések száma rendkívül alacsony, jöllehet ma már a Gyógyszertörvény (1998. XXV. tv.) is erre kötelezi a bejelentésben dolgozókat.]

Soós Gyöngyvér dr.

Hematológia

BCR-ABL tirozinkináz-specifikus inhibitor aktivitás Philadelphia-kromoszóma-pozitív krónikus myeloid leukaemia és akut lymphoblastos leukaemia blast krízisében. Druker, J. B., Sawyers, Ch. L., Kantarjian, H. és mtsai (Oregon Health Sciences Univ. L592, 3181 SW Sam Jackson Park Rd., Portland OR 97201, USA): N. Engl. J. Med., 2001, 344, 1038-1042.

Köztudott, hogy a BCR-ABL tirozinkináz, a Philadelphia- (Ph-) kromoszóma kiméra gén következménye, az a molekuláris elváltozás, ami krónikus

myeloid leukaemiát (CML) vált ki. A betegek kétharmadában a blastok myeloid, harmadában lymphoid eredetűek. Fel nőttek akut lymphoblastos leukaemiájában 20%-ban, gyermekek esetében 5%-ában található BCR-ABL fúziós protein. Tulajdonképpen minden CML-s betegben (ideszámítva a blastos krízist is) a BCR-ABL fehérje molekulatömege 210 kD, míg a felnőtt- és gyermekkori ALL-ban kisebb, 185, ill. 190 kD. Ismert, hogy a blastos krízis terápiarezisztens, és standard kemoterápiás indukcióban a komplett remisszió aránya 10%-nál kisebb; lymphoidblastos krízisben ez ugyan 50%, de a remisszió tartama rövid, vagyis a Ph-kromoszóma-pozitív ALL prognózisa rossz.

Az STI571 (4-[4-methyl-1-piperazinil/metil]-N-[4-metil-3-3[[4-/3-piridinil/-2-piridinil]amino]femil]benzamid metameszulfonát; Glicvec, Novartis) a BCR-ABL tirozinkináz aktivitásának hatékony és szelektív inhibitora. CML krónikus fázisában, I-fázisú vizsgálatokban az STI571 napi 300 mg-os adagban hatásosnak bizonyult minimális mellékhatásokkal. A vizsgálatnak az volt a célja, hogy hatékonyságát megállapítsák CML-ban és Ph-kromoszóma pozitív ALL blastos krízisében.

Összesen 58 beteg ismertető jegyeit táblázatban tüntetik fel, kitérve a myeloid és lymphoid blastos krízisre, a korábbi terápiára, citogenetikai eltérésekre. Az 58 beteg fenotípusa 38 esetben myeloid, 20-ban lymphoid – ideszámítva a 10 PH-kromoszóma-pozitív ALL-t is. A blastos krízises betegek egy részét már előbb is kezelték hagyományos terápiás protokollal. A betegek az STI-571-et általában jól tolerálták, leggyakrabban hányinger, hányás és ödéma fordult elő a betegek közel a felében, melyek többsége enyhe volt. Nagyobb adagok hatására emellett hasmenést és 3–4-es fokozatú neutro- és thrombocytopeniát találtak (40%, ill. 33%) a májenzimek emelkedésével, de mindezek ellenére a terápiát csak egy esetben kellett megszakítani. Az eredeti betegség progressziója miatt 16-an haltak meg, de senki sem az STL571 következtében.

A blastosejtek száma a perifériás vérben 50%-kal vagy nagyobb mértékben csökkent, mégpedig a betegek 79%-ában. A szer adagja napi 300–1000 mg között váltakozott. Myeloid fenotípusban 38 beteg közül 4 került komplett remisszióba, a csontvelői blastok aránya 6–15%-kal csökkent, és a remisszió mértékét tekintve nem volt különbség, akár 5%-nál kevesebb, akár ennél több blastsejt volt a csontvelőben. Lymphoid fenotípusban talált remisszió hasonló az

előbbihez, egyedül az 5%-os blastsejtes reakció volt kifejezettebb az előző csoporthoz hasonlítva (35% vs. 15%).

A terápia átlagos időtartama 74 nap volt. Myeloblastos krízisben a kezelést folytatva heten vannak remisszióban 101–349 nap elteltével. Mindössze 5 betegnél kellett később a kezelést befejezni, jórészt terápiás compliance és mellékhatások miatt. Az egyetlen beteg, akinél a folyamat az extramedullaris szervekre is kiterjedt, 243 nap múlva is komplett remisszióban van. Minden relapsusba került beteg változatlanul PH-kromoszóma-pozitív maradt. Az SCT kimenetele jobb a betegek blastos krízisében az első krónikus fázis után. Kevesebb és enyhébb a mellékhatás, ha a napi adag 300–400 mg. A terápiához tartozik a gyors reakció, jöllehet tumorlysis-syndroma mindössze egy esetben fordult elő. Előzetes vizsgálatokban derült ki, hogy fokozott a leukaemiás sejtek apoptosisa. STI571 járó betegnek is adható szigorú ellenőrzés mellett, folyadékpótlással és allopurinollal együtt. Az STI571-rezisztencia, ill. a terápia alatti rezisztencia kérdése intenzív kutatások tárgya. Blastos krízisben végzett CML-sejtvo-nalak elemzéséből az derült ki, hogy kis adagok esetében a BCR-ABL gén amplifikálódik, és a BCR-ABL protein fokozottabb jelenléte figyelhető meg a multidrog-rezisztencia protein expressziója nélkül. Az adatok összhangban vannak *in vitro* vizsgálatokkal, melyek szerint a BCR-ABL gémben a gyógyszer beáramlása v. koncentrációjának növekedése lényeges a rezisztencia kialakulásában, jöllehet egyéb mechanizmus is elképzelhető.

Bán András dr.

Idegsebészet

Craniopharyngeoma metastasi-sa? Esetismertetés és irodalmi áttekintés. Ito M., Jamshidi, J., Yamana, K. (Dept. of Neurosurg., Rinku General Medical Center, Kita 2-23, Rinkuourai Izumisanoshi, Osaka 598-0048, Japán): Neurosurgery, 2001, 48, 933-936.

A craniopharyngeomák totális sebészi eltávolítása az esetek többségében teljes gyógyuláshoz vezet, azonban a legjobban végzett műtéti technika mellett is előfordulhatnak kiújulások (2–21 évvel az első műtéti beavatkozás után). Arra vonatkozóan megoszlanak a vélemények, hogy a műtéttel eltávolított tumor maradványai ho-

gyan transzplantálódna és vezetnek kiújuláshoz.

Az osakai szerzők saját 65 éves férfibetegük kórtörténetének elemzése révén foglalkoznak a tumorkiújulás lehetőségével. Három évvel korábban egy másik intézetben történt a suprasellaris craniopharyngeoma eltávolítása subfrontalis behatolással, a sellára való áttérést nem észlelték. Két évig a beteg jól volt, majd a látótér beszűkülésével járó panaszok miatt jelentkezett újból a szerzők intézetében, ahol bilaterális alsó nasalis quadransnopiaát észleltek, a sella turcica most sem mutatott különösebb eltérést. MRI-vizsgálattal suprasellarisan cystás és solid tumoros összetevőjű laesiót észleltek a cortex jobb temporalis részére terjedően, körülötte ödémás elterés nem látszott. A suprasellaris terület tumormentesnek látszott. A jobb oldali carotis-angiográfia során az arteria cerebri media kiskökü megemelkedése látszott az avascularis temporalis laesio következtében. Jobb oldali temporalis craniotomia segítségével sikerült a subduralis régióból a cystás tumort teljes egészében eltávolítani, a cystában olajmaradványokat találtak. A szövettani vizsgálat benignus adamantinomatous típusú craniopharyngeomát igazolt, megegyezően az eredeti tumorról. A műtét után 1 évvel a beteg tünet- és panaszmentes volt.

Az esetismertetés kapcsán a szerzők összegyűjtötték az irodalomból a saját esetükön kívül azt a 7 közlést, amelyben az eredeti craniopharyngeoma műtét után (2–21 évvel később) a tumor kiújulását észlelték és ismét műtétre került sor. A kiújulást a betegek többségében transcranialis behatolás után találták, a közlemények nem szólnak arról, hogy transsphe-noidalis műtét után észlelték-e a tumor újbóli megjelenését.

Áttanulmányozva a közölt eseteket a szerzők úgy vélik, hogy a kiújulásokról részben az első műtétek során tumormaradványok transzplantációja lehet felelős, saját esetükben az eredeti helytől távolabbi daganat megjelenéséért nagy valószínűséggel a cerebrospinalis folyadék „transzplantációs” szerepe lehet felelős (az első műtét alkalmával a cystosus daganatból szóródhattak a tumorsejtek).

Iványi János dr.

Immunológia

Tolerancia és autoimmunitás. Kamradt, T., Michison, N. A. (Univer-sitátsklinikum Charité, Medizinische

Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany; Department of Immunology, University College London Medical School, London, Anglia); N. Eng. J. Med., 2001, 344, 655-664.

A T- és B-sejt-receptorok immunológiai specificitása számos génátrendeződés eredménye. T-sejt-receptorok elméletileg 10^9 nagyságrendben generalizálhatnak s egy részük a saját struktúrák megkötésére képes. A tolerancia az a folyamat, mely eliminálja vagy neutralizálja az autoreaktív T-sejteket. Az e folyamatban bekövetkező zavar autoimmunitás kialakulásához vezethet.

Az autoreaktív B-sejtek eltávolítása a B-sejt-készletből több módon lehetséges: a csontvelőben és a lép T-sejt-zónájában az éretlen B-sejtek klonális deléciójával vagy funkcionális inaktiválás (anergia) révén, míg a „receptor editing” elképzelés szerint megváltozhat egy B-sejt-receptor specificitása, ha autoantigénnel találkozik. A tolerancia és az autoimmunitás kialakulásában azonban a döntő szerepet a T-sejtek játsszák. A centrális tolerancia fő mechanizmusa a saját antigénnel reagáló T-sejtek deléciója a thymusban. Ennek során éretlen T-sejtek jutnak a csontvelőből a thymusba, ahol MHC-kötött endogén peptidokkal találkoznak. Azok a T-sejtek, amelyek a MHC-peptid komplexekre csak nagyon kis affinitású receptorokkal rendelkeznek, nem kapnak elegendő stimulust ahhoz, hogy megelőzzék a spontán apoptosist. Azok viszont, amelyek nagy affinitású receptorral rendelkeznek, negatív szelekció következtében szenvednek apoptosist. A megmaradó közepes affinitású receptorral rendelkező sejtek érnek meg a thymusban és kerülnek a keringésbe.

A centrális tolerancia alapja az antigén jelenléte a thymusban. Mivel ott nem fordul elő minden saját antigén, léteznie kell perifériás T-sejt-toleranciának is. Normális körülmények között a potenciálisan autoreaktív T-sejtek nem vesznek tudomást saját antigénjeikről (ignorancia), tolerálják őket. Ennek egyik oka az lehet, hogy az antigénszint alatta marad annak a küszöbértéknek, amely a T-sejt-aktiváláshoz és -delécióhoz szükséges. Előfordulhat, hogy az antigén fizikailag el van különítve a sejtől (vér-agy gát), vagy az MHC által prezentált peptid kostimuláció hiányában nem vált ki T-sejtes választ. A kostimuláció hiánya T-sejt-deléció is okozhat, csakúgy, mint bizonyos növekedési faktorok hiánya. A sejt-pusztulásban fontos szerepe van a

Fas-Fas ligand kölcsönhatásnak is. Mint ismeretes, az aktivált T-sejtek a Fas-t és ligandját egyaránt expresszálják, és a két molekula kölcsönhatása apoptosishoz vezet. E mechanizmus fontosságát jelzi, hogy Fas-defektusban szenvedő betegeknek gyakran van súlyos lymphoproliferatív betegsége.

A T-sejt-aktiválás szabályozása anergia, gátlás és szuppresszió révén történhet. Bizonyos anergiás T-sejtek IL-10-et termelnek, ami gátolja a T-sejt-aktiválást. A T-sejteken található CD152 antigén (citotoxikus T-lymphocytá asszociált protein 4, CTLA4) nagyobb affinitással köti a B-sejteken található CD80 (B7-1) és CD86 (B7-2) struktúrákat, mint a CD28 kostimuláló receptor, akadályozva ezáltal a T-sejt-aktiválást. Általában igaz, hogy a reguláló T-sejtek inhibitor citokinek termelésével (IL-10, TGF- β) gátolhatnak más T-sejteket.

Hogyan vezethet a T-sejt-tolerancia zavara autoimmun betegségekhez? Az egyik ok, hogy megváltozik az autoimmun T-sejtek thymuson belüli deléciójának mértéke. A másik szerint fertőző ágensek aktiválhatják a potenciálisan saját struktúrákkal reagáló T-sejteket. Az átmenet bekövetkezhet, ha a fertőzés során szöveti sérüléskor autoantigének szabadulnak fel, ha szuperantigének révén nagy T-sejt-populáció aktiválódik és ha mikrobiális fehérjék inflammatoricus citokinek és kostimulátor molekulák termelését idézik elő. Másik lehetőség lenne a szerkezeti hasonlóság a saját fehérje és a mikrobafehérje között. Valóban előfordulhat, hogy néhány T-sejt felismeri a hasonló aminosav-szekvenciákat, de *in vivo* bizonyíték nincs arra, hogy ez autoimmun betegséget okoz. Az infekció ugyanis nem csak az autoimmunást indítja be, de számos esetben aktiválhat protektív sejtpopulációkat is. Minél több fertőzés éri a gyermeket élete első évében, annál kisebb például az autoimmun diabetes kialakulásának veszélye későbbi élete során.

A humán genom analízise feltárt olyan locusokat, amelyek meglete hajlamosíthat sclerosiss multiplexre (SM), 1-es típusú diabetesre, szisztémás lupus erythematosusra (SLE) és Crohn-betegségre (CD). Az ily módon azonosított kromoszómaregiók magukban foglalják számos citokin, citokinreceptor és egyéb immunreguláló molekulák génjét. Más jól definiált genetikai laesiók fordulnak elő primer immundeficienciában és komplementdeficienciában, ezek növelik az autoimmunitás kialakulásának veszélyét. Vannak ún. háttér gének, amelyek nincsenek rokonságban

az immunrendszer génjeivel, de fontosak az I-es típusú diabetes és az autoimmun encephalitis kialakulásánál.

Terápiás beavatkozáskor nem csak az a cél, hogy a T-sejtek reaktivitását megelőzzék, hanem az is, hogy visszaállítsák a toleranciát. Haemophilia A-ban szenvedő páciensek VIII. faktor koncentrátumot kaptak, de a betegek 30%-ában antitest termelődött a készítmény ellen. Hogy megelőzzék az ezzel járó mellékhatásokat, a nagy dózisú VIII. faktor kezelést hosszan tartó infúzióval végezték s ezzel az elmúlt években 80%-ban sikerült toleranciát kiváltani. A tolerancia orálishan is kiváltható, bár az antigén orális adagolása a klinikai kipróbálás stádiumában SM, uveitis, rheumatoid arthritis (RA) és autoimmun diabetes esetén nem járt sikerrel. Mint említettük, a CD152 kölcsönhatásba lép a CD80 és CD86 molekulákkal, megelőzve a CD28 kostimuláló receptorral való kölcsönhatást T-sejt-aktiválásnál. Egereknél ez gátolta az arthritis és autoimmun encephalitis kialakulását, emberben pedig csökkentette a psoriasis aktivitását.

A helper T-sejtek kategorizálhatók az általuk termelt citokinek alapján is. A Th1-sejtek főleg TNF- β -t, IL-2-t és IFN- γ -t, a Th2-sejtek pedig IL-4-et, IL-5-öt és IL-13-at termelnek. A Th1-sejtek főleg az immunológiai védelemért, a Th2-sejtek az allergiás elváltozásokért felelősek. Az egyensúly befolyásolása immunmoduláns hatású lehet. TNF- α -ellenes monoklonális antitest alkalmazásával hatékonyan kezelték RA-t és CD-t, de ugyanez a kezelés az állapot rosszabbodását idézte elő SM-ben. Autológ őssejt-transzplantációt váltakozó sikerrel próbáltak ki RA-ben, SLE-ban, psoriasisban. Jelenleg még nem tudható, hosszú távon ez a kezelés milyen eredményekhez vezet, mivel nem tisztázódott egyértelműen, vajon képződik-e a kezelés után teljesen új T-sejt repertoár.

Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy az elmúlt évtizedben a tudomány nagy lépéseket tett a sejtek működésének, a tolerancia és autoimmunitás kialakulásának, befolyásolhatóságának területén. A transzgenikus és „knockout” egérmodellek kialakulása, a humán genom feltérképezése, a citokinek, inhibitor receptorok tanulmányozása óriási ismeretanyag felhalmozódásához vezetett. Nagy kihívás a kutatók és orvosok számára, hogy ez a tudás a gyógyítás javára váljon.

Csípő István dr.

Infektológia

Mannózkötő lektinhiány és akut légúti fertőzések kapcsolata a korai gyermekkorban. Koch, A. és mtsai (Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 Copenhagen S, Dánia): JAMA, 2001, 285, 1316-1321.

A mannózkötő lektin (mannose-binding lectin = MBL) egy szérumbeférje, ami hatását a mikroorganizmusok felszínén található mannózhoz és az N-acetil-glükózamin oligoszacharidokhoz kötődve fejt ki, aktívulva a komplementrendszerrel és kölcsönhatásba lépve bizonyos fagocitareceptorokkal. Az MBL2 gén 1. exonjának 3 variáns allélje egyforma mértékben okozhat alacsony szérumbel-szintet.

Korábbi, kórházakban végzett tanulmányok alapján felvetődött, hogy összefüggés van bizonyos fertőzések iránti érzékenység és az alacsony szérumbel-szint között. Jelen referátum által idézett prospektív tanulmány célja az volt, hogy megvizsgálja, milyen hatása van az MBL-hiánynak a 2 év alatti gyermekek légúti fertőzések iránti fogékonyságára.

Egy grönlandi kisvárosban élő 252, két év alatti gyermeket követtek heti gyakorisággal 1996. augusztus és 1998. augusztus között. A légúti fertőzések gyakoriságát, melyet anamnézis és fizikális vizsgálat segítségével határoztak meg, összevetették a vérből meghatározott MBL-genotípussal. A légúti fertőzések kockázata 2,08-szoros volt ($p < 0,001$) a MBL-deficit (n = 13) gyermekekben a normál genotípusúakhoz (n = 239) képest. A kockázatnak ezt a növekedését 6 és 17 hónapos gyerekek között észlelték (2,92-szörös) jelentősebb mértékben, 0 és 5 hónap közöttiekben kisebb mértékben (1,47-szeres). 18 és 23 hónapos korban az MBL-genotípus ilyen hatása nem volt kimutatható.

A felmérés eredményei alapján feltételezhető, hogy genetikai faktori, mint például az MBL-deficit fontos szerepet játszanak a szervezet védekezőképességében, különösen a gyermekkorban abban a sérülékeny időszakában, 6 és 17 hónapos kor között, amikor a maternalis immunitás már megszűnt, de a saját immunitás még nem eléggé fejlett.

Almási István dr.

Intenzív betegellátás

A halál utáni leletek összehasonlítása olyan betegek klinikai diagnózisával, akik az Egyesült Királyságban intenzív osztályon haltak meg. Twigg, S. J., McCrirrick, A., Sanderson, P. M. (Intensive Care Unit, Gloucestershire Royal Hospital, Great Western Road, Gloucester GL1 3NN, Anglia): Intensive Care Med., 2001, 27, 706-710.

Bár a boncolások aránya napjainkban nagyon mérséklődött, mégis vannak olyan adatok (elsősorban Észak-Amerikából), amelyek intenzív osztályokon meghaltak boncolás utáni eredményeit ismertetik és azt tüntetik fel, hogy a klinikai diagnózisok és a boncolás utáni diagnózisok között a mai kiválónak mondott feltételek ellenére is 6–40%-os eltérés lehet. A zömmel amerikai adatok mellett egy 700 ágyas területi angliai kórház intenzív osztályáról számolnak be most a szerzők az osztályon meghaltak post mortem és élőben megállapított diagnózisok közötti különbségekről.

1996–1999 között a 9 ágyas intenzív őrző osztályra 1718 beteg vettek fel, közülük 252 (14,7%) halt meg. 102 halottat boncoltak fel, ez 40,5%-os boncolási arányt jelent. Pontosan 97 beteg adatait tudták feldolgozni, és ennek a 97 betegnek elemezik részletesen haláloki (boncolási és klinikai) eltéréseit. Goldman ismeretes közlését vették alapul a klinikai és patológiai diszkrpanciák megállapítására (Goldman, L., Sayson, R., Robbins, S.: N. Engl. J. Med., 1983, 08, 1000-1005.). Fő eltérésnek tartották a klinikai és boncolási diagnózisok különbözőségét, ha a boncolási diagnózis figyelembevételével a beteg sorsa életében változtatható lett volna, ennél kisebb (II. fokú) eltérés esetében a beteg során nem változtatott volna a kórboncolással igazolt diagnózis.

A 97 boncolásra került halottból 4 felelt meg a Goldman-féle I. fokozatú eltérésnek és 19 a II. fokúnak, ez összesen 23,7%. A klinikai és boncolás utáni egyezések aránya 76,3%.

Az eltérések 4 fő csoportba tartoztak: fel nem ismert vérzések (7 beteg), myocardialis infarctus (5 beteg), thromboemboliás megbetegedés (5 beteg) és fertőzések szövődései (4 beteg).

Az I. fokozatba tartozó 4 eltérést a szerzők táblázatukban kiemelten jelölik meg. Az első beteg halálhoz vezető klinikai diagnózisa tüdőembólia volt, és utalás a vérző duodenalis ulcus sebészi megoldására, a patológiai diag-

nózisban az ulcusból származó további vérzés szerepelt első helyen. A második beteg esetében a klinikai diagnózis bronchopneumonia volt elsődlegesen, a boncolás mélyvénás thrombosisból származó tüdőembóliát igazolt, e mellett a betegnek nyelőcsőrákja is volt. A harmadik esetben a bal térdből kiinduló fertőzött arthritistől származó sokszervi elégtelenség és sepsis volt a klinikai diagnózis, boncolással a jobb térdben is találtak gennyes gyulladást. A negyedik betegnél a klinikai kép pneumonia, heveny veseelégtelenség és combnyaktörés volt, kórbonctanilag mindezek mellett a halál okaként elmeszesedett aortastenosiszt jelöltek meg. A fentebb már említett csoportosítás szerint a legtöbb diszcrepancia a vérzéses formákból került ki, a betegek kórházi tartózkodásának ideje nem volt hatással a klinikai és kórbonctani diagnózisok közötti eltérésekre.

Az angliai szerzők is egyetértenek azzal a megállapítással, hogy az intenzív osztályokon a legmagasabb szintű diagnosztikus és terápiás beavatkozások mellett elhaltakban is lehetnek olyan eltérések (szerencsére csak ritkán), melyek ismeretében már élőben gondolni lehetett volna arra, hogy a betegek kezelésének módosítása az életben maradás esélyeit növelhette volna.

Iványi János dr.

Képkalkotó eljárások

MR-angiográfia a veseartériák elváltozásainak diagnosztikájában. Fain, S. B. és mtsai (MR Laboratory, Mayo Clinic, Rochester, USA): *Radio-logy*, 2001, 218, 481-490.

Ahogy korábban a spirál-CT-angiográfiáknak, úgy napjainkban az egyre fejlődő technikájú MR-angiográfiáknak is egyik preferált területe a veseartériák elváltozásainak igazolása.

A 3-dimenziós MR-angiográfias vizsgálatokat kontrasztanyag adása után először csak a veseartériákra koncentrálván szűk vizsgálati mezővel végezték, majd második lépésben a vizsgált területet kiterjesztették az aorta alsó szakaszára, illetve az iliacaalis régióra. A vizsgálatok értékelésénél a veseartériák hemodinamikailag szignifikáns szűkületeit, az esetlegesen zavaró műtermékek jelenlétét, okát és a vizsgálatok diagnosztikai minőségét elemezték. Mind a 25 betegnél összehasonlították az MR-angiográfia eredményét a „gold standard”-nak tekintett hagyományos DSA-viz-

gálat eredményeivel. Az eredmények tekintetében a szűk vizsgálati mezővel végzett MR-angiográfia szenzitivitása 97%, specificitása 92%-nak bizonyult a szűkületek diagnosztikájában.

Összességében a megfelelő technikával elvégzett noninvasív MR-angiográfia diagnosztikai szempontból megfelelő információt nyújt a veseartériák állapotáról.

Puskás Tamás dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A Brill-Zinsser-kór. Lutwick, L. I. (State Univ. New York, Downstate Med. School, N. Y., USA): *Lancet*, 2001, 357, 1198-1200.

Brill 1898-ban közölt 17 sporadikus typhus-szerű esetet New Yorkban, majd összegezve tapasztalatait 1910-ben már 221 ilyen esetről számolt be. Azt hangsúlyozta, hogy nem hastyphus esetekről van szó. A 30-as évek elején már lehetővé vált a typhus, a tetű terjesztette kiütéses typhus és a patkánybolha révén terjedő endémias (murin) typhus elkülönítése, így Zinsser arra a megállapításra juthatott, hogy a Brill által leírt esetek még Európában akvirált kiütéses typhus fellángolásai. Csak 1951-ben sikerült Murray és Snyder kutatóknak a *Rickettsia prowazeki* izolálása a Brill-Zinsser-kórban szenvedőkből.

A *Rickettsiaceae* kórokozók hosszú perzisztálása a szervezetben több species esetén igazolt; a *R. (Orientia) tsutsugamushi* a felgyógyulás után még 1-2 évig izolálható a nyirokcsomókból, ugyanez áll a *R. rickettsiae*-re, de még inkább a *R. prowazekire*, melyet évtizedekkel korábban bevándorolt oroszokból izoláltak az USA-ban. Mivel Kelet-Európából folyamatos a bevándorlás újabb Brill-Zinsser-esetekről kell tartani; nem ismeretes ugyanis, hogy a latens állapot felszámolható-e antibiotikumkezeléssel. Továbbá az USA keleti területein egy rezervoárt ismertek fel a repülő mókásokban, melyekből sikerrel izolálták a *R. prowazekit*. Egyébként sporadikus Brill-Zinsser-eseteket az elmúlt évtizedekben regisztráltak az USA-ban, Kanadában és Európában.

Úgy tűnik, hogy a kiütéses typhus a II. világháború után sikerült felszámolni, azonban 1995 óta újra megjelentek kisebb járványok Oroszországban, Peruban, Algériában és egy nagyobb járványt regisztráltak Közép-Dél-Afrikában (Burundiban). Ez a járvány

45 000 embert érintett, és megjelent a szomszédos országokban is.

A közlemény leírja még egy lenygel bevándorló esetét, a diagnózis menetét és a terápiát.

[Ref.: A közleményben foglaltak – nevezetesen a kiütéses typhus újra felbukkanása – számunkra is figyelemfelkeltő jel: érkeznek hozzánk legális és illegális orosz, ukrán bevándorlók s van tetvesedés is.

Ami Afrikát illeti, csak egy afrikai kiütéses typhus gócról tudtunk, s ez Etiópia. Nem zárható ki, hogy létezett ilyen góc Burundiban is.]

Kétyi Iván dr.

A Chlamydia pneumoniae és az atherosclerosis: oka vagy csak résztvevője a folyamatoknak? Mahony, J. B., Coombes, B. K. (Dept. Pathol. Molec. Med., McMaster Univ., Reg. Virol. and Chlamyd. Lab., Hamilton, Ontario, Kanada): *FEMS Microbiol. Lett.*, 2001, 197, 1-9.

Az atherosclerosis első számú oka a szívbetegségeknek és a stroke-nak. Bár epidemiológiai vizsgálatok számos fontos rizikófaktort (hyperlipidaemia, elhízás, dohányzás, magas vérnyomás, genetikai fogékonyság és diabetes mellitus) leírták, az elmúlt 10 év egyik legérdekesebb felismerése a *Chlamydia pneumoniae* kapcsolata az atherosclerosis-sal.

A *C. pneumoniae* egy obligát intracelluláris bakteriális patogén, mely pneumóniát, bronchitist és pharyngitist okoz. Szeroepidemiológiai tanulmányok utaltak kapcsolatára a szívinfarktussal. Kimutatták a *Chlamydia-DNS*-t, elemi testeket és antigéneket humán atheromatosis laesiókban, állatkísérletek demonstrálták, hogy koleszterinmentes diétán tartott nyulakban a *C. pneumoniae* okozta légúti fertőzés az aorta atheromatosis laesióit indukálja, fokozza az intima megvastagodását és az atheroscleroticus elváltozásokat koleszterinben gazdag diéta esetén. Megállapították továbbá, hogy nyulakban ez a hatás visszafordítható azithromycin-kezeléssel. Jelenleg folyamatban vannak coronariabetegekben antibiotikumkezeléssel kapcsolatos vizsgálatok. A kérdés az, hogy okozója-e a *C. pneumoniae* az atherosclerosisnak, vagy csak hozzájárul az atherosclerosis kialakulásához. Kérdés, milyen arányú a részvétele a klinikai következményekben s ennek megfelelően potenciálisan megelőzhető-e vakcinálással, vagy antibiotikumkezeléssel.

Az atherosclerosis az artériafal progresszív krónikus gyulladása. A korai laesióban subendothelialis

felszaporodott koleszterint bekebelezett macrophagok található, melyeket „foam”-sejteknek neveznek. Ez a „zsírréteglacio” rendszerint az élet első évtizedében található az aortában, a második évtizedben a coronariákban és a 3–4. évtizedben az agyi artériákban. Ez klinikailag nem jelentős, de praecursora előrehaladottabb károsodásoknak, melyeket lipidben gazdag necroticus törmelék és tipikusan simaizomsejteken lévő extracellularis matrix jellemez, lipidben gazdag maggal. A fejlődő plakkok kalcifikálódhatnak, ulcerálódhatnak a luminalis felszínen, vagy haemorrhagiás jelleget ölhetnek és növekvő méretük korlátozza a vér áramlását. Az ezzel összefüggésben kialakuló myocardialis infarctus és stroke esetén a plakk destabilizálódik; ruptura, thrombusképződés és az ér elzáródása következhet be.

A *C. pneumoniae* részvételi lehetősége az atheroscleroticus folyamatokban. Ismert, hogy a *C. pneumoniae* megfertőzi a keringő CD14⁺ monocytákat, s ez a legvalószínűbb módja annak, ahogy a mikroba behatol az érfalba. Molestina és mások kimutatták, hogy az endothel *Chlamydia*-fertőzése interleukin- (IL-) 8, és monocyta kemotaktikus protein-1 (MCP-1) termelését indukálja, mely a monocyták és leukocyták átvándorlását az endotheliumon és a monocyták macrophaggáérését stimulálja. Az endothel aktiválásában szerepet játszik a mikroba lipopoliszacharid (LPS) antigénje, hő shock proteinje (hsp-60) és külső membrán protein komplexe. *In vitro* kimutatható, hogy az endothel fokozott mértékben termel adhéziós molekulákat (VCAM-1, ICAM-1), P-, E-selectint, továbbá citokineket (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α) *Chlamydia*-fertőzés hatására. Mindezen gyulladást keltő citokinek egyaránt érintik az endothelt, a macrophagokat és az intima simaizomsejtjeit, azaz a fertőzés krónikus gyulladáshoz vezet. A krónikus gyulladás következménye elsősorban a T-sejtes immunválasz aktiválása. Az atheroscleroticus plakkokban kimutatható a *Chlamydia*-antigénekre specifikus T-sejtek jelenléte. E T-sejtek aktiválják egyúttal a macrophagokat. Megjegyzendő, hogy Kayayoglu és másainak vizsgálata alapján a *C. pneumoniae* hsp-60 hő shock proteinje oxidálja az alacsony denzitású lipoproteint (LDL) és az oxLDL stimulálja a simaizomsejt-proliferációt, továbbá ezt veszik fel a macrophagok és alakulnak át így „foam”-sejteké. Végső soron ezek a biokémiai folyamatok vezetnek el a plakk-képződéshez.

Vannak bizonyítékok arra, hogy a *C. pneumoniae* közvetlenül részt vesz a végső stádium kialakításában, nevezetesen a plakk destabilizációjában és rupturájában. A simaizom sejtek fertőződése a szöveti faktor (TF) és a plazminogénaktivátor inhibitor faktor-1 (PAI-1) termelődését fokozza, mely procoagulans stádiumot teremt meg.

Igazolható a *C. pneumoniae* folyamatos jellegű fertőzése, s így az atheroma gyulladással állapotának fenntartása. Azáltal, hogy gátolja az antigénprezentáló sejtek MHC-I expresszióját és blokkolja az apoptosist, megemelik a CD8⁺ sejtek hatásától.

A szerzők végső konklúziója szerint mai ismereteink mégsem teszik lehetővé annak eldöntését, hogy a *C. pneumoniae* okozója az atherosclerosisnak, vagy csupán részt vehet annak kialakulásában, például a hyperlipidaemia synergicus faktorként. További állatkísérletek, a genom teljes szekvenciájának megismerése révén az ágens virulenciafaktorainak megismerése hozhat biztosabb támpontokat. Várható eredmények a már említett antibiotikus kezelések eredményeitől is.

[Ref.: A szerzők is óvatosságot tanácsos annak megítélésében, hogy mennyiben oki tényező a *Chlamydia pneumoniae* az atherosclerosis kialakulásában. Hozzá kell tenni, hogy ez a mikroba nem az egyedüli ágens, mely az atheromából kimutatható. Gyakran kimutatható a humán Cytomegalovírus (CMV) is.]

Kétyi Iván dr.

Hantavirusok. Schmaljohn, E. S., Nichol, S. T. (eds.) Curr. Top. Microbiol. Immunol., 2001, 256, 1-196.

Az európai orvostudomány a koreai (1951) háború alatt szembesült egy eddig ismeretlen kórképpel, melyet „haemorrhagic fever with renal syndrome”-ként (HFRS) írtak le. Csaknem 3000 ENSZ-katonára betegedett meg, és a letalitás 7%-os volt. Utánakeresve az irodalomban, kiderült, hogy orosz szerzők leírták a kórképet 1913-ban Kelet-Szibériában, észlelték az I. világháborúban Flandriában német és szövetséges csapatok katonái között. Pontos leírást adtak a japánok róla a 30-as évek közepén mandzsúriai hadjáratuk kapcsán, sőt előfordult a II. világháborúban is finn és német katonák között, sőt a koreai Lee megtalálta régi kínai orvosi leírások között is Kr. u. 960-ból.

Már a koreai háború alatt felmerült a kórokozó rezervoárjaként egy gyakori mezei egér, az *Apodemus agrarius*, sőt hipotetikusan az is, hogy az ágensnek nincs izeltlábú vektora. Ez

1961-ben megerősítést nyert; egy moszkvai intézetbe Kirovból vizipocokokat küldtek – *Clethrionomys glareolus* és *C. rutilus* – kullancsencephalitis terjesztésének gyanújával. A laboratórium 23 főnyi személyzetéből 20-an betegedtek meg HFRS-ben – igazolva az aeroszollal való terjedés eredeti feltevését.

A kórokozó izolálása csak 25 évvel később sikerült, 1982-ben. Egy kb. 100 nm átmérőjű burokkal rendelkező vírus egyszálú RNS-genommal, mely 3 szegmensből áll. Az ágens sajátságai alapján a Bunyaviridae családba nyert besorolást, Hantavirus genusként, s a koreai vírust egy folyóról *Hantaan* vírussal nevezték. Ezt követően a japán Osakában, majd a koreai Szöulban fordultak elő enyhébb HFRS-esetek, ez a *Seoul*-vírus, melynek hordozója egyaránt a *Rattus rattus* és a *R. norvegicus*. Ismerve a vándorpatkány és a hajózás kapcsolatát, igazolódott, hogy nem csak a Távol-kelet kikötőinek patkányai, de több európai, afrikai (Egyiptom) és amerikai (USA, Brazília) kikötő patkányai hordozzák a Seoul típusú hantavírust.

Elsősorban Fennoskandináviában ismert volt egy enyhébb megbetegedés, melyet „nephropathia epidemica”-nak neveztek, kb. 0,1%-os letalitással. Ennek ágense a *Puumala* Hantavirus. A járványos jelleget az adta, hogy a rezervoár, az említett *C. glareus* és *C. rutilus* 2–4 éves szaporodási ciklusú. Európa melegebb országaiban (Németország, Svájc, Belgium) ilyen ciklikusság nem található.

Szlovéniában egy izolálási helyéről, egy faluról kapta nevét a *Dobrava* Hantavirus species, melynek ugyan variánsait izolálták Szlovákiában, Észtszországban és Oroszországban, de a Balkánon elterjedt (Bosznia, Albánia, Görögország), és 9–12%-os letalitású HFRS-t okoz. Hordozója az *Apodemus flavicollis*.

Oroszországban a *Topografov* vírust a lemmingek hordozzák (*Lemmus sibiricus*), míg az emberre nem patogén *Tula* és *Khabarovszk* vírusokat a *Microtus fortis*. Ez csak annyiban érdekes, hogy általánosan elfogadott nézet szerint a Hantavirus és rezervoárja koevolúció részesei. Ebben az esetben e három vírus közös csoportban van a *Puumala* vírussal, míg minden más *Microtus* által terjesztett Hantavirus messze eltérő. Feltételezik, hogy valamely *Clathronomys* adta át az ősvírust a lemmingnek és a *Microtus fortis*nak.

1993-ban meglepő megbetegedéseket észleltek a Navajo indiánok területén (Új-Mexikó, USA), majd a szomszédos területeken is. A kórkép

igen gyors lefolyású, 60%-ban letális tüdőgyulladás volt, hatalmas tüdőödémával. Először prérükutyák által terjesztett pestisre gondoltak, de végül egy Hantavirust izoláltak, melyet *Sin Nombre* (névtelen) névvel illették. Abban az évben az El Niño uralkodott, bőséges volt a téli csapadék, így a földi dió termés is, és felszaporodott egy préri-sivatagi ún. szarvasegér, a *Peromyscus maniculatus*. Azóta több, mint 500 esetet észleltek a „Hantavirus pulmonary syndrome”-nak (HPS) nevezett kórképből. Kiderült, hogy ellenanyagok mutathatók ki a *Sin Nombre*-val szemben Argentína Chaco régiójában; Chile és Argentína andokbeli területén HPS-eseteket is észleltek, s itt bukkantak arra a kivételes lehetőségre is, hogy a HPS emberről-emberre is terjedhet.

Nem könnyű vírusok esetén éles határt húzni species és variáns között, ma mintegy 20 Hantavirus speciest fogadnak el. Úgy vélik, hogy a rágcslók fertőzősége már jóval az ember megjelenése előtt megtörtént, például a *Peromyscus* fajok mintegy 9 millió évvel ezelőtti jelentek meg Amerikában. Míután nincs vektor terjesztő, szóródása a különböző rágcsló gazdaszervezetek között erősen korlátozott. Jellemző módon az USA-ban csak a *P. maniculatus* és *P. polionotus*, vagy *P. glossypinus* egerek Hantavirustól mentesek. Egyes vírusspeciességek különböző módon, mértékben adaptálódtak emberre. Míután a folyamatosan fertőzött rágcsló vizelete, faecese, nyála magas számban tartalmazza a vírusrészecskéket, továbbá a vírus meglehetősen tartósan túlél a környezetben, az emberi fertőzés a légutakon keresztül, a por közvetítésével történik.

A HFRS-esetek 95%-a, 8–10%-os letalitással Koreában és Kínában fordul elő, védőoltást csak ezekben az országokban dolgoztak ki és alkalmaznak.

[Ref.: Magyarországon csak az 50-es évek elején, a Hantavírus izolálása előtt fordult elő néhány jóindulatú HFRS-eset. Ma talán csak a Dobrava vírus érinthet minket? A NATO-alakulatok katonái között észlelt rejtélyes „Balkán-szindróma” úgy tűnik nem egységes etiológiájú. HFRS-szerű klinikai kép esetén lehet Dobrava vírusra gondolni?]

Kétyi Iván dr.

Onkológia

A daganat oxigenizációja sugárterápia, kemoterápia és/vagy hipertermia után jelezheti a tumormentes túlélést. Ressel, A. és

mtsai (Department of Radiotherapy and Nuclear Medicine, and Department of Physiology, Medical University of Lübeck, Lübeck, Germany, Ratzeburger Allee 160, D-23538, Lübeck, Németország); Int. J. Radiation Oncology. Biol. Phys. 2001, 49, 1119-1125.

A daganatok oxigénellátása jelentősen befolyásolja a sugárkezelés és számos citotoxikus anyag hatásosságát. A szöveti oxigenizációt több tényező határozza meg, így a daganat vérellátása, a kapilláris szerkezet, a perfúzió mértéke és a daganat oxigénfelvétele. A daganatok oxigénellátottsága gyakran rosszabb, mint a környező ép szöveteké. Az esetek többségében a daganatok vascularizációja rosszabb, mint a gazdaszervezeté, és csaknem valamennyi daganatban kimutathatók az érrendszer különböző szerkezeti és funkcionális rendellenességei. A daganat hypoxiája: 1. csökkenti a sugárterápia és az O₂-függő citostatikumok hatásait, 2. a tumoron belüli anyagcserét és haemostasist, 3. a helyi daganatkontrollt és 4. a kezelt betegek hosszú távú tumormentes túlélését. Az oxigén a daganatokban egyenlőtlenül oszlik el (intratumoral heterogeneity) és hypoxiás területek gyakran közvetlenül jól oxigenizált területek mellett helyezkednek el.

A szerzők kísérleteikben – az irodalmi adatokkal megegyezően – hypoxiának minősítették a 10 mmHg vagy annál kisebb pO₂-értéket.

A hypoxiás daganatok oxigenizációja javításának egyik lehetősége a hipertermia, mely értágító hatása folytán fokozza a perfúziót és ezáltal számos daganat oxigénellátását javítja. A vérellátás javítása nem csupán az oxigénellátást, hanem tápanyagok és citotoxikus szerek tumorba jutását is elősegíti. A vérellátás egy kritikus hőmérsékletig javul, azon túl a citotoxikus anyagoknak a tumorra és az erekre gyakorolt közvetlen hatása miatt romlik. A kritikus hőmérséklet nagysága a daganattól függ. A kísérletek nagy részében a vérellátás javítását 35 °C és 42 °C közötti hőmérsékletnél észlelték. A hipertermia következtében növekszik bizonyos anyagok alkálalása, gyakoribbak a DNS-törések. Az eltérő citotoxikus mechanizmusok következtében a terápiás eredményt a sugárzás, a hipertermia és a kemoterápia együttes hatása javítja. A kombinációs kezelés előnyét az egyes terápiás beavatkozások szupraadditív hatása jelenti, a mellékhatások fokozódása nélkül.

A szerzők vizsgálataikhoz emberi fej-nyak daganatból származó laphámrák-biopsziás anyagot használ-

tak, melyet meztelen egéren sorozatban transzplantáltak. Kis, kb. 1 mm³-es darabot implantáltak a 6–8 hetes meztelen, 20–30 g-os nőstény egerek jobb hátsó mancsába. A kezelést akkor kezdték, amikor a daganat kb. 100 mm³-re nőtt (mintegy 3 hét).

Az egereket nyolc kezelési és egy kontrollcsoportba osztották, minden csoportban 10 egér vett részt a vizsgálatban. A csoportok a következők voltak:

1. Sugárterápia (R1 csoport (5×2 Gy); R2 csoport = 10×2 Gy)

2. Sugárterápia + hipertermia (R1H1 csoport = 5×2 Gy + 41 °C; R1H2 csoport = 5×2 Gy + 41,8 °C)

3. Sugárterápia + hipertermia + kemoterápia: ebben a csoportban mindegyik állat 2×5 Gy besugárzást és 41, ill. 41,8 °C hipertermiát, ifosfamidés/vagy cisplatin-kezelést kapott.

Az állatok daganatos lábát 10 MV fotonokkal (2 Gy naponta, 5 napon át) sugározták be lineáris gyorsítóval. A daganat kivételével az állatokat 10 cm-es fémtakarással védték a sugárzástól, 2,5 cm-es Perspexet helyeztek bolusanyagként közvetlenül a tumor fölé. Ennek célja az, hogy a dózismaximum a daganat felszínére kerüljön és a „build up” területet kompenzálják. A sugárkezelés alatt az állatokat étterrel narkotizálták. Az 5×2 Gy, ill. 10×2 Gy dózist úgy választották meg, hogy a daganat részleges remisszióba kerülésével, a visszafejlődő tumorban pO₂-méréseket lehessen végezni.

A hipertermiában részesülő állatokat (a kezelési ciklus első napján, közvetlenül a sugárkezelés után), a 60 percig tartó kezelés idejére, különlegesen kialakított ketrecekben tartották, melyben a vízszint csak az állat lábát és így a tumort érte. A ketrecekben az állatok szabadon mozoghattak, narkotizálásukra nem volt szükség. A hipertermia 41 °C volt, 60 percig.

A kemoterápiát illetően, a cisplatin kiterjedten használják a laphámrák kezelésében, az ifosfamid a multitrug protokollok ugyancsak gyakori alkotórésze. A szerzők a cisplatin és az ifosfamidot azért használták, mert daganatellenes hatásuk a hőmérséklet emelkedésével fokozódik. A kemoterápiás szereket az állatok farkába vezetett iv. katéterrel adták be, a sugárkezelés után és a hipertermia előtt. Az ifosfamidot kapó állatokat két részletben, 10 perccel a hipertermia előtt, ill. közvetlenül annak megkezdésekor injiciálták, az összdózis 32 mg/testsúlykilogramm volt. A cisplatin 2 mg/kg dózisban kapták, a hipertermia kezdetekor.

A hipertermiában nem részesülő állatoknál a pO₂-mérést közvetlenül a sugárkezelés után végezték, a hi-

pertermiával kezelteknél 30 perccel a kezdet után. A pO₂-mérést minden csoportban (10 egér csoportonként) az első, ötödik, nyolcadik és 12. napon végezték, dietil-éter narkózisban.

[Ref.: A számos táblázatot, ábrát tartalmazó értékelő részt, a recensio korlátozott terjedelme miatt csak részben, az eredmények összefoglalásával tudom ismertetni.]

A vizsgálat eredményei megerősítették a daganat átlagos pO₂-szintje és a kezelés hatásossága közötti összefüggést. Minél hatásosabban csökkent a daganat kezelése során a daganat növekedését, annál jobban csökken a hipoxiás sejtek aránya a daganatszövetben. Az irodalomban számos adat van a daganat oxigénellátottságáról a kezelés előtt és alatt, összefüggésben a tumormentes túléléssel, de nincs adat arról, milyen volt a tumormentes túlélés a 10 Hgmm alatti, kezelés utáni pO₂-szint mellett. A szerzők adatai szerint nem a kezelés előtti 10 Hgmm-nél alacsonyabb pO₂-szint, hanem a kezelés utáni, 10 Hgmm-nél alacsonyabb pO₂-érték áll szoros összefüggésben a tumormentes túléléssel. A „triple modality” csoportban, ahol az állatok 5×2 Gy besugárzást, 41,8 °C hipertermiát és 2 mg/kg cisplatint kaptak, az állatok 80%-ánál teljes remissziót értek el, a pO₂-érték a kezelés megkezdése utáni 12. napon 1% alatt volt. Ezzel szemben a csak sugárkezelésben részesült (5×2 Gy) állatoknak csak 16%-ánál észleltek teljes remissziót. Ebben a csoportban valamennyi pO₂-érték átlaga a 12. napon 14% volt, 10 Hgmm alatt. Úgy vélik, hogy az átlagos pO₂-érték emelkedését a véráramlás hipertermia általi fokozódása okozta. A tumorperfúzió hipertermia alatti javulása fokozza a gyógyszerfelszabadulást és növeli a sejtek citotoxikus hatás iránti érzékenységét. Emellett a hipertermia, a hipoxiás sejtek reoxigenizációjával csökkentheti a sugárérzékeny sejtek arányát a tumorban. A 42 °C-ig terjedő hipertermia csak akkor hatásos a daganatterápiában, ha sugár- és kemoterápiás kezeléssel együtt alkalmazzák. Ennek folytán a sugárkezelés, kemoterápia és hi-

pertermia csak kombinált kezelés formájában javítja a terápiás eredményeket.

A szerzők adatai szerint a tumorhipertermia (42 °C-ig), sugár- és kemoterápiával kombinálva („triple modality therapy”) jelentősen csökkent a daganat hipoxiás területeit. A „triple modality tumor therapy”-t először Hou és munkatársai vezették be 1989-ben, nyelöcsődaganatos betegeknek. Ezután még számos szerző igazolta különböző klinikai vizsgálatokban, hogy a „triple modality” kezelés lényegesen javítja az eredményeket. Állatkísérletes tapasztalataik alapján úgy vélik, hogy a tumormentes túlélést leghatásosabban a sugár- és kemoterápia (cisplatin) és a 41,8 °C-os hipertermia befolyásolta.

A szerzők a tumoroxigenizáció és a hosszan tartó tumormentes túlélés közötti összefüggést is tanulmányozták.

Kimutatták, hogy a magas medián pO₂ és különösen a kezelés utáni, 10 Hgmm-nél alacsonyabb pO₂-érték kis frakciója különösen szorosan függ össze a hosszan tartó tumormentes túléléssel.

[Ref.: Tisztában vagyok azzal, hogy az „ügy” bizonyos értelemben darázsészek. Sokan vannak mellette, még többen ellene, de tartok tőle, hogy az érvek és ellenérvek nem minden esetben nyugszanak objektív, tudományos alapon. Mint a nem gyógyítható betegségeknek gyakran, általában sok a szubjektív elem és ez érhető is. Magam több alkalommal voltam jelen az 1960-as évek közepén Drezdában, von Ardenne professzor fizikai laboratóriumában, ahol, tudomásom szerint Európában először konstruáltak megfelelő készüléket és végeztek hipertermiás állatkísérleteket. Az azóta eltelt évtizedekben a kérdés irodalma szinte áttekinthetetlenül vált. A jelentős amerikai folyóiratok közöttük a referált dolgozatnak is helyet adó -, számos publikációt közölnek, részben állatkísérletes, részben különböző lokalizációjú és szövettani felépítésű emberi daganatokon szerzett tapasztalatokról. Az 1997-es Carlos A. Perez és Luther W. Brady szerkesztésében megjelent „Principles and Practice of Radiation Oncology” 46. oldalán, 438. irodalmi idézettel tár-

gyalja a hipertermia biológiai, sugár-, kemoterápiás és hőhatásait. Az eljárás Magyarországon most van elterjedőben, ez indokolhatja talán a részletesebb ismertetést és kiegészítést.]

Gyenes György dr.

Az emlőrák incidenciájának és mortalitásának változása. Becker, N. (Abt. Klin. Epidemiol., Dtsch. Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Németország): Radiologe, 2001, 41, 337-343.

Az emlőrák évi 45 000 új megbetegedéssel és évi 18 000 halálozással ma is a nők leggyakoribb daganatos megbetegedése Németországban. Kiemelkedő jelentőségűnek tartják a szűrés megelőző szerepének tekinthető szűrővizsgálatot.

Tény, hogy egyes országokban, az utóbbi években az emlőrákos halálozás csökkenése figyelhető meg, de ezeknek nincs mindegyikében szervezett emlőrák-szűrés.

A szerző több ország (Németország, Finnország, Nagy-Britannia, Hollandia, Ausztria, Svédország, Amerikai Egyesült Államok, Kanada) rákregisztereinek adatait elemezve von le következtetéseket. Megállapítja, hogy a kedvező tendencia nem párhuzamos az emlőrák gyakoriságának csökkenésével, hanem a terápiás módszerek javulásával (adjuváns kezelés általánossá válásával) függhet össze. Jóllehet a szűrés fontossága vitathatatlan, utal arra az adatra, mely szerint az eredmények javulásában a szűrővizsgálat és a kezelés hatékonyságának aránya 2:5. Arról sem feledkezhetünk meg, hogy a mamográfias szűrés hatása csak 10 éves látenciaidő után mutatkozik meg.

Felhívja a figyelmet arra, hogy az eredmények javulásához az emlőrákos betegek ellátásának teljes programjában (az életmódi tényezőktől a szűrővizsgálatig) a megfelelő minőség biztosítása szükséges.

Pikó Béla dr

„Bármily hatalmasak legyenek is közkórházunk célszerűen megépített téglavarái, és bármily tökéletesek és mintaszerűek annak technikai berendezései, orvosi lelkiünk soha nem lehet elég alázatos és szolgálatkész ahhoz, hogy az intézmény létesülése szellemében mindig méltó maradjon a szenvedő emberiség bizalmára.”

Pető Ernő

Pályázati felhívás

Az **Egészségügyi Minisztérium III. Egészségpolitikai Főosztálya**, valamint a **Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet** és a **Magyar Kardiológusok Társasága**, mint a közérdekű kötelezettségvállalás intézőbizottsága pályázatot hirdet, **néhai Laping Miklósné** által végrendeletileg megjelölt tőkeösszeg éves kamatának megfelelő pályázati díj elnyerésére.

A vagyoni egy évi kamatösszegéből 2001. évben azok az elméleti vagy gyakorlati munkát végző kardiológusok részesülhetnek, akik a myocardialis infarctus gyakoriságának csökkentésére irányuló alap kutatások, illetve más országokban már sikerrel alkalmazott eljárások bevezetése vagy megelőzési modell kipróbálása terén jelentős kardiológiai eredményt értek el. A 2001. évben kiadott pályadíj egyéni, vagy kutatócsoportok kardiológusai által közösen benyújtott pályamunkával nyerhető el.

A benyújtott pályázat max. 20, szabvány szerint gépelt oldalon tartalmazza az elvégzett vizsgálatok célját, az alkalmazott vizsgálati és értékelési módszereket, az elért kutatási eredményeket, – részadatokkal együtt.

A pályázatot **2001. október 31.-ig** kell a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet főigazgatójához (1450 Budapest, Pf. 88., Haller u. 29.) benyújtani 3 példányban.

A kamatdíj odaítéléséről 3 tagú bizottság dönt:

- a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet főigazgatója,
- a Magyar Kardiológusok Társaságának elnöke és
- az Egészségügyi Minisztérium III. Egészségpolitikai Főosztályának vezetője.

A bizottság a pályadíjat feloszthatja több pályázó között is.

A döntéshez a bizottság mindhárom tagjának írásbeli egyetértése szükséges. Az eredmény kihirdetésére és a pénzjutalom vagy jutalmak átadására 2002. január első napjaiban kerülhet sor, ünnepélyes keretek között.

Meghívó

a **„Romhányi Orvostalálkozó”-ra** A szervezőbizottság nevében **Kellermayer Miklós** egyetemi tanár minden

érdeklődő kollégát szeretettel meghív a Romhányi professzor úr szellemiségét lelkigyakorlat-szerűen tovább éltetni kívánó évenkénti orvostalálkozó első rendezvényére.

Helyszín:

Szár, Római katolikus templom.

Időpont: *2001. szeptember 1. 10 óra.*

Előadást tart sorrendben:

Dr. Varga László kanonok,

Dr. Karlinger Kinga tud. főmunkatárs,

Dr. Kellermayer Miklós egyetemi tanár,

Dr. Tringer László egyetemi tanár,

Dr. Rohonyi Béla főorvos,

Dr. Bodósi Mihály egyetemi tanár.

Narrátor:

Dr. Horváth J. Attila egyetemi docens,

a Baranya Megyei Orvosi Kamara elnöke.

Psoriasis, ekcéma, herpes igazán hatékony kezelésére **ITCH STOPPER™** ORKI által minősített speciális amerikai therothériapiás készülékek kaphatók. „A hatékonyság 91,4%” egy klinikai teszt eredménye. Keressek a patikákban. A patikák a legnagyobb gyógyszer-nagykereskedőtől rendelhetik meg. Kérjük ajánlják betegeiknek! **BIOPTRON** lámpák javítása, bérbeadása!

Sax Kft., Tel.: 409-3643,

e-mail: saxkft@gepaard.net

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Keszthely Városi Kórház állást hirdet az alábbi három osztályra:

1. *Központi Anaesthesiológiai és Intenzív Betegellátó Osztályára szakvizsgával rendelkező vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló kolléga részére*

Pályázati feltétel: – orvosi diploma

Juttatások, egyéb információk:

– kiemelt bérezés

– az állás vállalkozási formában is elérhető, azonnal betölthető

– lakás megbeszélés tárgyát képezi.

– érdeklődni: *dr. Szép László* osztályvezető főorvosnál

Tel: 06/83 311-060/2003

2. *Sebészeti Osztályára sebész, traumatológus szakorvos vagy szakvizsga előtt álló kolléga részére*

Bérezés, lakás megegyezés szerint.

Érdeklődni: *dr. Benedek György*

osztályvezető főorvosnál

Tel: 83/311-060/1200

3. *Gyermekosztályra szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló kolléga részére.*

Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható. Rehabilitációs és fiziko-

terápiás szakképzésre lehetőség van.

Mindhárom pályázat benyújtása:

dr. Szenkovszky Adrienne igazgató főorvos Keszthely Városi Kórház 8360 Keszthely, Ady E. u. 2. Tel: 06 83 311-060/1100, 06-83-312-216

A Szent László Megyei Kórház Salgótarján (3100 Salgótarján Füleki út 64.)

főigazgatója pályázatot hirdet az alábbi munkahelyekre, *szakorvosok* részére:

– *Intenzív Osztály*

– *Neurológia (Stroke)*

– *Szemészet*

Mindhárom állásra vonatkozóan az illetmény kiemelt, lakás megbeszélés szerint.

– *Urológia*

– *Bőrgyógyászat*

– *Belgyógyászat*, kardiológiai és gastroenterológiai profil

– *Szülészet*

A fenti állások esetében az illetmény és lakás megbeszélés szerint.

Pályázati feltétel (valamennyi állásra)

– orvosi diploma

– szakirányú szakvizsga, ill. szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek.

Városi Rendelőintézet Tiszaújváros (3580 Tiszaújváros Bethlen Gábor u. 25.)

igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Fizio- és Balneoterápiás Gyógyfürdő Reumatológiai Szakrendelőjébe reumatológus szakorvos* részére.

Feltétel: reumatológiai szakvizsga, de szakvizsga előtt álló is jelentkezhet.

Bér: Kjt. szerint vagy vállalkozási szerződéssel. Lakást szükség esetén biztosítunk.

Tapolca (Balaton), Y – i lakótelep központjába létesített orvosi rendelőbe keresünk többek között *reumatológus, pszichiáter, urológus, bőrgyógyász* szakorvosokat.

Érdeklődni: Tel: 87/ 510-485,

Aranymozsár Patika, *Tamás István* gyógyszerész.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Embólia veszélye terápiás és diagnosztikus intravasculáris beavatkozásoknál - *in vitro* modell
Zana Katalin dr., Otal, Philippe dr., Rousseau, Hervé dr., Joffre, Francis dr., Fornet Béla dr.

A loratadin hatásai allergiás rhinitisben szenvedő gyermekeknél
Kósa Lajos dr., Kovács Nóra dr., Halász Adrien dr., Zsigmond Györgyi dr.

A magzat artériás vérkeringésének ultrahangvizsgálata: a rezisztenciaindex és a pulzatilitási index referenciaértékei a terhesség 28. és 41. hete között
Aranyosi János dr., Bettembuk Péter dr., Zatik János dr., Óvári László dr., Török Imre dr., Gődény Sándor dr.

Ritka betegségek ritka társulása: Langerhans-sejtes histiocytosis és lymphangioliomyomatosis együttes előfordulása a tüdőben
Márk Zsuzsa dr., Sági Zoltán dr., Mészáros Zsolt dr., Strausz János dr.

A hasnyálmirigyak patológiai diagnosztikája – tények, buktatók, kihívások
Zalatnai Attila dr.

A serdülőkori hipertonia epidemiológiája és a vérnyomást befolyásoló tényezők
Páll Dénes dr., Katona Éva dr., Fülesdi Béla dr., Jenei Zoltán dr., Paragh György dr., Polgár Péter dr., Kakuk György dr.

A nem szteroid gyulladásgátlók emésztőrendszeri mellékhatásai fokozott kockázatú betegekben – a specifikus ciklooxigenázgátlók szerepe
Prónai László dr.

Műbillentyű-endocarditis sebészi kezelésével szerzett tapasztalataink
Szabolcs Zoltán dr., Bartha Elektra dr., Gellér László dr., Hartyánszky István jr. dr., Minorics Csaba dr., Moravcsik Endre dr., Hüttl Tivadar dr., Szabó Tamás dr., Bodor Elek dr.

Kennedy-betegség egy progresszív beszédzavarban szenvedő férfiben
Kárteszi Judit dr., Morava Éva dr., Czako Márta, Gáti István dr., Czopf József dr., Kosztolányi György dr., Melegh Béla dr.

Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések
Fodor János dr., Polgár Csaba dr., Péley Gábor dr., Németh György dr.

A protonpumpagátlók összehasonlító vizsgálata
Herszényi László dr., Tulassay Zsolt dr.

Rádiótelefonok és pacemakerek elektromágneses kompatibilitásának vizsgálata
Gellér László dr., Thuróczy György dr., Merkely Béla dr.

Magzati fonokardiográfia új megközelítésben
Várady Péter dr., Wildt, Ludwig dr.

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

Retinalis microaneurysmák számának és lokalizációjának prognosztikai jelentősége 1-es típusú diabetes mellitusban
Vincze Péter dr., Madácsy László dr., Petheő István dr., Brooser Gábor dr.

Mycosis fungoides interferon-alfa- és PUVA-kezelése
Marschalkó Márta dr., Kovács János dr., Somlai Beáta dr., Berecz Margit dr., Hársing Judit dr., Dészaknai Márton dr., Horváth Attila dr.

Scientometriás és publikációs praktikák. A globalizáció megjelenése az orvosi publicisztikában
Fazekas Tamás dr., Varró Vince dr.

Kihordott terhesség iker foetus papyraceus mellett
Jakobovits Ákos dr., Szekeres Lajos dr.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

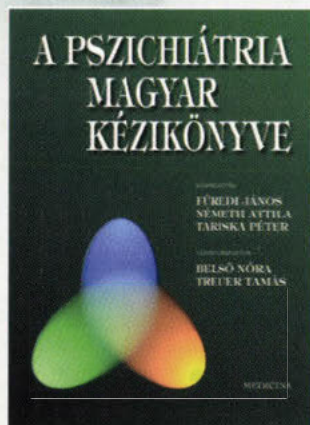
A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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



Dienes Zsolt:

Sürgősségi kardiológia az alapellátásban

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

Formátum: 142 x 197 mm

Terjedelem: 240 oldal

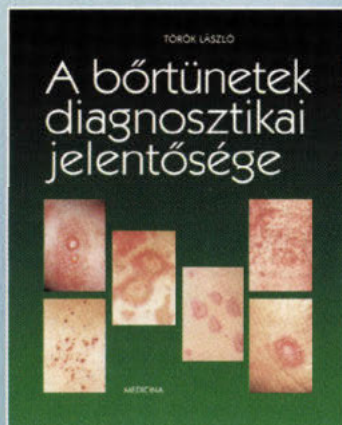
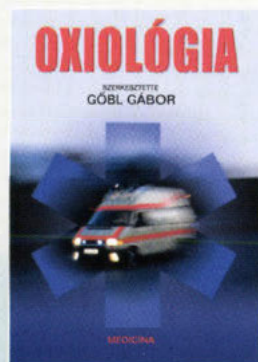
Bolti ár: 2400 Ft

Oxiológia

Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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



Török László:

A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, diagnosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem pótolhatók.

Hangsúlyt kap az a szemlélet, hogy az a klinikus jár helyes úton, ill. szolgálja legjobban betegei érdekeit, aki ötvözni tudja a bőrtünetekben rejlő nem invazív diagnosztikus lehetőségeket a legújabb eszközös vizsgálatokkal.

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





NeoRecormon®

epoetin beta

Builds blood
Builds strength
Builds hope

Optimális terápia tumoros anaemia kezelésére



„Here tumor cysplatin kezelése idején, Myeloma Multiplex és kis malignitású non-Hodgkin lymphoma kezelése során fellépő krónikus anaemia kezelésére”

(Magyar Közlöny, 2001/69. szám)

NeoRecormon® használatával betegénél

- a transfúzió szövődményeit elkerüli
- tartós hemoglobin szintet tart fenn
- életminőségét javítja
- kényelmesebb adagolást biztosít



builds hope

builds strength

builds blood



További információval rendelkezésére áll a
Roche (Magyarország) Kft. 2040 Budaörs, Edison utca 1.
Telefon: 23/ 446-800 • Fax: 23/ 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 34. szám

2001. augusztus 26.

490 Ft

Embolia veszélye terápiás és diagnosztikus
intravasculáris beavatkozásoknál – *in vitro* modell1837

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A loratadin hatásai allergiás rhinitisben szenvedő gyermekeknél.....1843

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A magzat artériás vérkeringésének ultrahangvizsgálata:
a rezisztenciaindex és a pulzatilitási index referenciaértékei
a terhesség 28. és a 41. hete között.....1847

RITKA KÓRKÉPEK

Ritka betegségek ritka társulása: Langerhans-sejtes
histiocytosis és lymphangioliomyomatosis
együttes előfordulása a tüdőben.....1851

HORUS

A magyar szívsebészet helyzete és kihívásai a millennium évében1855

Az „Egészség” 1900-as évfolyama1859

Kiváló magyar orvosok Bécsben.1861

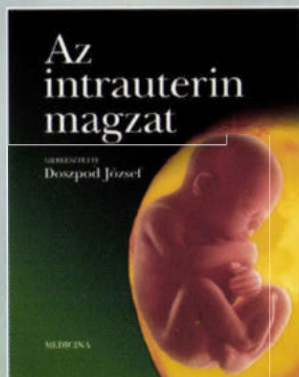
Emlékezés László Béla dr. kardiológusra.....1863



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata



Az intrauterin magzat Szerkesztette: Döszpöl József

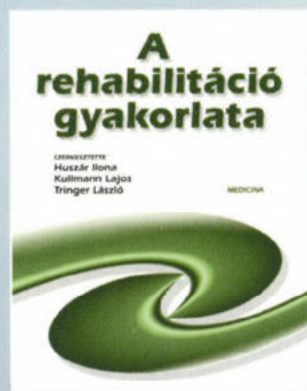
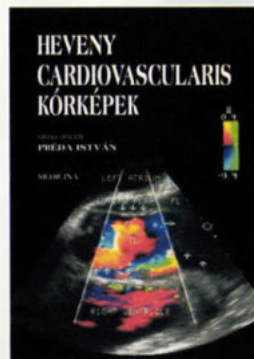
A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő kérdéseket, foglalkoznak a mola hydatidosával, az ikerterhességgel, a mesterséges megtermékenyítésből származó magzatokkal. Olvashatunk a terhést érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

Formátum: 193 x 250 mm
Terjedelem: 396 oldal
Bolti ár: 2800 Ft

Heveny cardiovascularis kórképek Szerkesztette: Préda István

A heveny kardiológiai katasztrófák patogenezisének rövid tárgyalása mellett kiemelten foglalkoznak a szerzők az egyes betegcsoportok intenzív terápiás, rendelőtüntetési vagy eseti szintű ellátásának terápiás kérdéseivel, illetve az ambuláns fázis lezajlása után az egyes kórképek további ellátási szintjének meghatározásával. A fejezetek felölelik a leglényegesebb területeket: a heveny ischaemiás coronaria szindrómák, illetve szívizominfartus témakörét, a hypertóniás krízisállapotokat, a masszív pulmonális embólia, a szívelégtelenség heveny formáinak el-látását, a cardiogen shock kezelésének legmodernebb elveit.

Formátum: 168 x 238 mm Terjedelem: 432 oldal Bolti ár: 2700 Ft



A rehabilitáció gyakorlata Szerkesztette: Huszár Ilona, Kullman Lajos, Tringer László

A rehabilitáció sajátosságainak összefoglalását követően az állapotfelmérés, a tervekészítés módszerével ismerkedhet meg az olvasó az orvosi, a pszichológiai, a pedagógiai, a szociális feladatok megoldásának szemszögéből. A szerzők külön foglalkoznak a családorvos szerepével és feladataival, valamint a gerontopszichiátriai speciális kérdésekkel, melyek az átlagéletkor növekedésével egyre időse-rőbbé válnak. A második rész módszerspecifikus. Részletezi a fizioterápia és a segédeszközök használatának megtanítását, megismerteti az ún. foglalkoztató terápia és a közösségi (elsősorban pszichiátriai) ellátás legújabb, de a gyakorlatban már eredményesen alkalmazott modelljeivel. A harmadik részben szakmák szerinti bontásban ismerkedhetünk meg az adott terület gyakorlati problémáival.

Formátum: 195 x 255 mm
Terjedelem: 372 oldal
Bolti ár: 3200 Ft



ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 34. szám – 2001. augusztus 26.



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr.,
Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr.,
Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr.,
Hagymási Krisztina dr., Hardy Géznáné 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 Sótónyi 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),
P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey),
N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz),
G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
P. Petrusz dr. (Chapel Hill), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama),
G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

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

Terjeszti a Magyar Posta Rt. és a Medicina Könyvkiadó Rt.
Előfizethető a kiadónál 1054 Budapest, Zoltán utca 8.,
telefon: (361) 331 0781, fax: (361) 312-2450, postautalványon
vagy átutalással a kiadó 10200940-21511787 számú
ABN-AMRO Banknál vezetett számlájára.
Előfizetési díj egy évre 16 000,- Ft, fél évre 9000,- Ft,
negyedévre 5000,- Ft.
Egyes szám ára 490,- Ft.

Subscription with postage and handling:
DEM 375 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 34. szám – 2001. augusztus 26.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

August 26., 2001. Volume 142. No. 34.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Embolia veszélye terápiás és diagnosztikus
intravasculáris beavatkozásoknál – *in vitro* modell
Zana Katalin dr., Otal, Philippe dr., Rousseau, Hervé dr.,
Joffre, Francis dr., Fornet Béla dr. 1837

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A loratadin hatásai allergiás rhinitisben
szenvédő gyermekeknél
Kósa Lajos dr., Kovács Nóra dr., Halász Adrien dr.,
Zsigmond Györgyi dr. 1843

EREDETI KOZLEMENYEK

A magzat artériás vérkeringésének
ultrahangvizsgálata: a rezisztenciaindex
és a pulzatilitási index referenciaértékei
a terhesség 28. és 41. hete között
Aranyosi János dr., Bettembuk Péter dr., Zatik János dr.,
Óvári László dr., Török Imre dr., Gődény Sándor dr. 1847

RITKA KÖRKÉPEK

Ritka betegségek ritka társulása: Langerhans-sejtes
histiocytosis és lymphangioleiomyomatosis együttes
előfordulása a tüdőben
Márk Zsuzsa dr., Sági Zoltán dr., Mészáros Zsolt dr.,
Strausz János dr. 1851

HORUS

A magyar szívsebészet helyzete és kihívásai
a millennium évében
Péterffy Árpád dr. 1855

Az „Egészség” 1900-as évfolyama
Szállási Árpád dr. 1859

Kiváló magyar orvosok Bécsben
Emed, Alexander dr. 1861

Emlékezés László Béla dr. kardiológusra
Vértes László dr. 1863

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1867

HÍREK 1878

PÁLYÁZATI HIRDETMEŒYEK 1879

In vitro evaluation of the embolic risk of diagnostic
and therapeutic intravascular procedures
Zana, K., Otal, Ph., Rousseau, H., Joffre, F.,
Fornet, B. 1837

CLINICAL STUDIES

Effect of loratidine in children with allergic rhinitis
Kósa, L., Kovács, N., Halász, A., Zsigmond, Gy. 1843

ORIGINAL ARTICLES

Doppler evaluation of the fetal arterial circulation:
reference values of the Resistance Index
and Pulsatility Index between the 28th and 41st
weeks of gestation
Aranyosi, J., Bettembuk, P., Zatik, J., Óvári, L.,
Török, I., Gődény, S. 1847

RARITIES

Coexistence of Langerhans' cell histiocytosis and
lymphangioleiomyomatosis in the lung
Márk, Zs., Sági, Z., Mészáros, Zs., Strausz, J. 1851

HORUS

The situation and challenges of Hungarian cardiac
surgery in the year of millennium
Péterffy, Á. 1855

The volume of Journal of Health (Egészség) in 1900
Szállási, Á. 1859

Excellent Hungarian doctors in Vienna
Emed, A. 1861

In memoriam László, Béla M. D. cardiologist
Vértes, L. 1863

FROM THE LITERATURE 1867

NEWS 1878

SÜRGŐSSÉGI TABLETTÁK



A SÜRGŐSSÉGI TABLETTÁK

- 3 napon belül adnak lehetőséget az abortusz megelőzésére nem védett szexuális aktus esetén, amikor a pár nem védekezett, vagy hiba történt a védekezés során, illetve ha nemi erőszak történt,
- jelenlegi tudásunk szerint, attól függően, hogy a menstruációs ciklus során mikor kerül alkalmazásra, befolyásolja az ovulációt, akadályozza a fogamzást és/vagy a beágyazódást,
- alkalmazása kimutatott terhességben célszerűtlen, bár a sürgősségi tablettáknak teratogén hatása nincs.

A RIGESOFT SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

- csak levonorgesztrelt tartalmaz,
- a vizsgálatok szerint 85%-ban akadályozza meg a nem kívánt terhesség létrejöttét,
- hatékonysága az első 24 órában a legteljesebb,
- alkalmazása során alacsonyabb a mellékhatások előfordulási aránya, mint a Yuzpe módszernél.

A FERTILAN SÜRGŐSSÉGI TABLETTA

- etinil-ösztradiolt és levonogesztrelt tartalmaz,
- 75%-kal csökkenti a nem kívánt terhességek előfordulását,
- hatékonysága az első 24 órában a legoptimálisabb,
- alkalmazása során fellépő mellékhatások (hányinger, hányás, szédülés, fejfájás, mellfeszülés) rövid időn belül rendeződnek.



„A virágnak megtiltani nem lehet...“!



RICHTER GEDEON RT.

2001. Cserépvári u. 10.

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

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetések közül 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, könyvismertetések, 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. címodaldal; 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 címodaldaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

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

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

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történéjk 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 oldaltól – 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 közleményből a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímét 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 klinikafarmakológiai 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 törként való megadását és a százalék-érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés részt legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények új-szerűsége 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 sorrolhatók 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 műtétrel 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 márkanev 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 etimológikus írásmód követendő.

A kézirat beküldése helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

Embolia veszélye terápiás és diagnosztikus intravasculáris beavatkozásoknál

– *in vitro* modell

Zana Katalin dr.¹, Otal, Philippe dr.², Rousseau, Hervé dr.², Joffre, Francis dr.² és Fonet Béla dr.¹

Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Radiológiai Klinika

(igazgató: Fonet Béla dr.)¹

Department of Radiology, CHU Rangueil, Toulouse, Franciaország

(igazgató: Joffre, Francis dr.)²

A kísérlet célja a diagnosztikus és terápiás endovasculáris beavatkozások embolisációs veszélyének összehasonlítása *in vitro* körülmények között. A vizsgálat során a következő endovasculáris technika tesztelése történt: vezetődrót, diagnosztikus katéter, ballonkatéter, öntáguló és ballonnal tágítható stent és mechanikus thrombectomiás katéter. A thrombus reprezentáló vérrög emberi vérből készült. A kísérlet kivitelezése fiziológiás sóoldattal feltöltött átlátszó szilikon csőrendszerben történt. A „keringést” elektromos pumpa tartotta fent. A „stenosis-t” külső kompresszió helyettesítette. A distalisán vándorló thrombusfragmentumok méretének és számának meghatározása filterrendszer segítségével történt. Vezetődrótok, pigtail és egyenes katéterek alkalmazása során nem volt észlelhető distalis embolisatio. A ballon-angioplastica jelentős distalis migrációt eredményezett, a részecskék mérete 100 µm–12 mm volt. A stentbehelyezés szignifikánsan kisebb mértékű embolisatiót eredményezett, mint a ballonos tágítás. Öntáguló stent behelyezése nem járt distalis részecskévándorlással, azonban kiegészítő ballonos tágítást követően szignifikáns distalis embolisatio volt mérhető. Ennek mértéke szignifikánsan nem különbözött a ballonnal tágítható stent behelyezése, valamint a mechanikus thrombectomia során észlelt embolisatiótól.

Kulcsszavak: thrombus, vascularis intervenció, distalis embolisatio, kísérleti modell

***In vitro* evaluation of the embolic risk of diagnostic and therapeutic intravascular procedures.** The purpose of the study was to evaluate the risk of distal embolisation in a silicon model during different endovascular diagnostic and therapeutic procedures. Endovascular technics, such as guidewire and catheter advancement, metal stent placement, balloon angioplasty and thrombectomy device were compared. Clots were produced from human blood sample. The transparent silicon model was filled with saline, flow was generated by an hydraulic pump. Stenosis was created by mechanical compression. The size of the circulating particles were measured with a mesh of nylon filters. No loose particles were detected using guidewire, pigtail and straight catheters. Balloon inflation induced embolisation of particles ranging from 100µm–12 mm in length. Deployment of self expandable metallic stents did not result in particle migration but secondary angioplasty inside the stent detached particles (ranging from 400µm to 12mm in length). Use of thrombectomy device resulted in significant particle migration (ranging from 400µm to 1500µm in length).

Key words: thrombus, interventional procedures, embolism, experimental

A percutan intervenció alkalmazásának kezdetétől számos cikk és tanulmány taglalja a beavatkozások rizikóit, ezen belül is a beavatkozás következtében fellépő embolisatio veszélyét. A percutan transluminális angioplastica (PTA) során fellépő distalis embolisatio mértékére vonatkozó ismereteink azonban hosszú éveken keresztül csak a klinikailag panaszt és tünetet okozó embolusokra korlátozódtak (1, 2, 6).

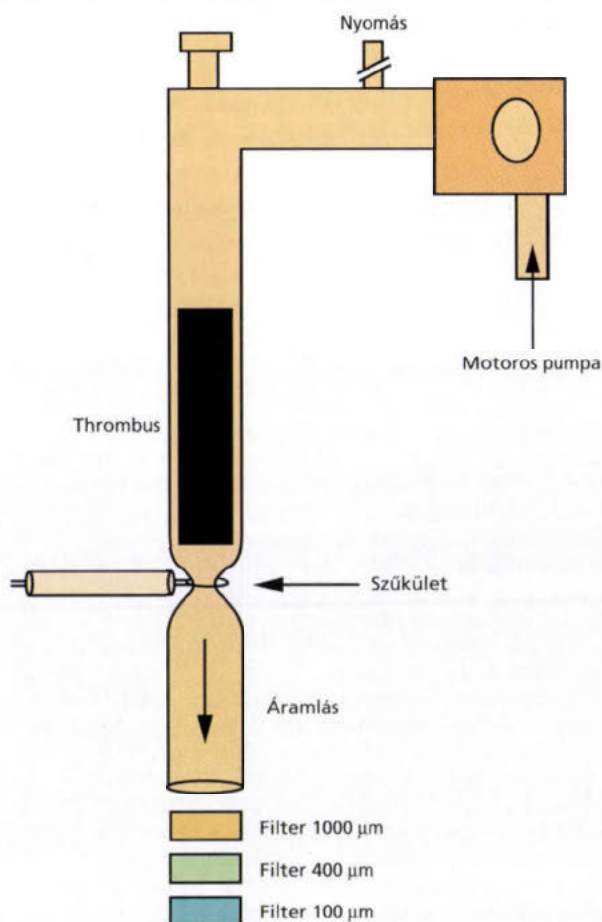
A témakörben publikált tanulmányok nagy többsége a carotis régiójában végzett ballon-angioplastica, valamint a stentbehelyezés során tapasztalható distalis embolisatio mértékének meghatározását tűzte ki célul (10, 12, 14–16, 18, 23). A közelmúltban végzett *in vitro* és *ex vivo* kutatások alapján azonban úgy tűnik, hogy a valós embolisációs rizikót a korábbiakban alábecsülték. Ezen *in vitro* modellek többségében a cél a különböző thrombectomiás módszerek tesztelése és összehasonlítása volt (3, 13, 17, 21).

Alsó végtagi angioplastica során a distalis embolisatio jól ismert potenciális szövődmény, melynek előfordulási gyakorisága 0,4%–4,5% közé tehető az irodalmi adatok alapján. Kompletter arteria iliaca commu-

nis-occlusio esetében ez az arány azonban magasabb (11). Doppler-ultrahangvizsgálattal végzett kísérletek azonban azt mutatták, hogy a beavatkozást követően – különösen az első két óra folyamán – klinikailag tünetmentes esetekben is kóros jelek detektálhatók az arteria femoralis communisban (1). Transcranialis Doppler-ultrahangvizsgálattal végzett tanulmányok carotis-angioplasticát követően 20–70%-os aszimptomatikus embolisatióról számolnak be (5, 20). Mindez arra enged következtetni, hogy a distalis embolisatio előfordulási gyakorisága nagyobb, mint amennyi az angioplasticát követő angiográfia során detektálható.

Anyag és módszer

A kísérlet kivitelezésére érendszer szimuláló transzparens szilikon modell szolgált (1. ábra). A csőrendszer átmérője 8 mm volt. A fiziológiás sóoldattal feltöltött csőrendszeren belül a keringést motoros pumpa tartotta fent. Külső leszorítás segítségével 90%-os stenosis hoz-



1. ábra: A kísérleti modell vázlatos rajza

tunk létre (2. ábra), majd ezt követően a megfelelő méretű thrombust közvetlenül a „stenosis”-hoz juttattuk.

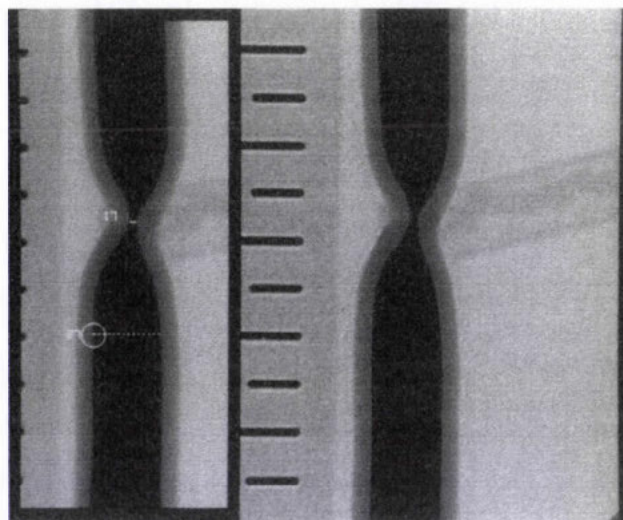
A vérrögöt emberi vérből állítottuk elő nátrium-citrát segítségével. Felhasználás előtt a vérrögöt 24–48 órán át szobahőmérsékleten tartottuk.

A thrombus méretét az alkalmazott eszköz paramétereire igazítottuk. A vérrög mérete vezetődírt használatakor 10 mm × 80 mm, angioplastica során 10 mm × 40 mm volt. Stent behelyezésekor a thrombus méretét a stent méretéhez igazítottuk. Thrombectomia során a thrombus 47 mm × 7 mm nagyságú volt.

A kísérlet során a thrombust tartalmazó szűkületen különböző eszközökkel haladtunk át, majd ezt követően mértük a distalis embolisatio mértékét. A következő, potenciálisan embolisációs rizikóval járó beavatkozásokat teszteltünk:

- teflon (Bard, Franciaország) és hidrofíli (Terumo, Franciaország) vezetődírtok (10 kísérlet);
- diagnosztikus és ballonkatéterek (felfújás előtt): pigtail katéter, guiding katéter (Cordis), multipurposus katéter (Cordis), ballonkatéter (Opta 5, Cordis) (5 kísérlet);
- ballonos tágítás (Opta 5, Cordis) (5 kísérlet);
- öntáguló (Wallstent, Scheider; Memotherm, Bard), valamint ballonnal tágítható stentek (Perflex, Cordis; Palmaz, Cordis) (5-6 kísérlet);
- recirculációs típusú mechanikus thrombectomiás katéter (Straub–Rotarex-katéter, Straub Medical, Svájc) (15 kísérlet).

A beavatkozásokat követően a periféria felé leszakadó vérrögdarabok számát és méretét a szűkülettől distalisán elhelyezett különböző méretű filterek segítségével



2. ábra: A kontrasztanyaggal feltöltött modellről készült röntgenfelvétel a 90%-os stenosisnak megfelelően

határoztuk meg. A filterek pórusai 1000, 400 és 100 µm méretűek voltak (Spectra-Mesh, Houston, Texas). A kísérletet követően a filterrendszer 3 percen át fiziológiás sóoldattal mostuk át 0,8 bar (12 PSI) nyomással. A filteren fennakadt vérrögök méretét és számát mikroszkóp segítségével határoztuk meg.

Az eredmények statisztikai feldolgozásakor F-próbát alkalmaztunk. Az F-próba értéke a kezelésekre $F = 14,62$, szignifikanciaszintje 0,00. A statisztikai elemzés eredményét a 6. táblázatban tüntettük fel.

Eredmények

A teflon és hidrofíli vezetődírtokkal történő áthaladás során nem észleltünk distalis embolisatiót, a thrombus szerkezete nem módosult. Egyenes és multipurposus katéterrel (5 F) történő behatolást követően ugyancsak nem volt észlelhető részecskeleszakadás, a vérrög ép maradt.

Pigtail katéter alkalmazása során a thrombuson belül hosszanti hasadást észleltünk, embolisatiót azonban nem tapasztaltunk.

1. táblázat: A distalisán detektált thrombusfragmentumok mérete és száma ballonkatéterrel (10 mm/40 mm) történő áthaladás során dilatáció nélkül

Kísérlet	Részecskeméret			
	> 10mm szám (db)	méret (mm)	1–10mm szám (db)	méret (mm)
1	0	-	2	2×6 Ø
2	1	1×12	1	3
3	0	-	2	8×1, 3×1
4	0	-	3	2 Ø
5	0	-	2	6×1, 4 Ø

A distalisán detektált thrombusfragmentumok mérete és száma ballonkatéterrel (10 mm/40 mm) történő áthaladás során dilatáció nélkül

2. táblázat: A distalisan detektált thrombusfragmentumok mérete és száma ballonkatéterrel (10 mm/40 mm) történő angioplasticát követően

Kísérlet	> 10mm (db)	Részecskeméret	
		1–10mm (db)	100–400 µm (db)
1	3	28	65
2	2	60	40
3	3	42	68
4	4	32	47
5	1	56	70

3. táblázat: A distalisan detektált thrombusfragmentumok mérete és száma öntáguló stenten belüli kiegészítő ballonos tágítást követően

Wallstent (Schneider) (35 mm × 10 mm)

Kísérlet	> 10mm (db)	Részecskeméret		
		1–10mm (db)	1 mm (db)	400 µm (db)
1	1	1	1	1
2	2	1	3	3
3	2	2	1	2

Memotherm (Bard) (100 mm × 10 mm)

Kísérlet	> 10mm (db)	Részecskeméret		
		1–10mm (db)	1 mm (db)	400 µm (db)
1	0	2	5	42
2	0	3	2	25
3	0	3	4	34

Az 1. táblázat a ballonkatéterrel történő áthaladást követő részecskeleszakadás mértékét tünteti fel. A perifériás migráció szignifikáns volt, a leszakadó részecskék 2 mm-től 12 mm × 1 mm nagyságúak voltak. Ballondilatáció következtében jelentős fragmentáció és distalis embolisatio (100 µm – 12 mm × 2 mm) volt tapasztalható (2. táblázat).

Öntáguló stentek – 35 × 10 mm Wallstent (Schneider) és 100 × 10 mm Memotherm (Bard) – alkalmazása esetében embolisatio nem észlelhető. Kiegészítő ballonos tágítás a stenten belül 400 µm – 12 mm hosszúságú részecskék distalis vándorlását eredményezte (3. táblázat). A ballonnal tágítható stent behelyezését követően (10×35 mm Perfex, Cordis) az első kísérletek során thrombuselongatiót tapasztaltunk. Ennek következtében a thrombus egy részét a ballon nem fedte le, mely magyarázza a nagyfokú perifériás részecskemigrációt. Ezt követően a vérrög hosszának csökkentésével a distalis embolisatio szignifikánsan kevesebb lett (4. táblázat). A részecskék száma csökkent (0–7 db), és méretük az esetek túlnyomó többségében 400 µm körüli volt.

A thrombectomia során tapasztalt eredményeinket az 5. táblázat tünteti fel. 1000 µm, illetve ennél nagyobb részecskék distalis leszakadását a 15 kísérlet során 2 esetben észleltünk, a részecske száma mindkét esetben 1 volt. A 400 µm-es filteren 0–4 db, 500–700 µm nagyságú részecskét észleltünk. Thrombectomiát követően a 100 µm-es filteren nem észleltünk thrombusfragmentumot.

4. táblázat: Ballonnal tágítható stent behelyezését követően kialakuló distalis embolisatio

Perfex (Cordis) (35 mm hosszú, 10 mm-es ballon) 25 mm hosszú vérrög

Kísérlet	Részecskeméret			
	1–10mm szám (db)	méret (mm)	400–1000 µm szám (db)	méret (µm)
1	3	6×4, 2×1	15	400
2	1	8×3	12	400

Ballonnal tágítható stent behelyezését követően kialakuló distalis embolisatio (25 mm-es valamint 15 mm-es thrombus esetében)

15 mm hosszú vérrög

Kísérlet	Részecskeméret			
	1–10mm szám (db)	méret (mm)	400–1000 µm szám (db)	méret (µm)
1	0	–	6	400
2	0	–	7	400
3	0	–	0	–

Palmaz (Cordis) (30 mm hosszú, 10 mm-es ballon) 15 mm hosszú vérrög

Kísérlet	Részecskeméret			
	1–10mm szám (db)	méret (mm)	400–1000 µm szám (db)	méret (µm)
1	0	–	3	400
2	2	2×1 Ø	0	–
3	1	1 Ø	4	400

Megbeszélés

Az intravasculáris beavatkozások embolisációs rizikójának kísérleti körülmények között való meghatározásával tudásunk szerint kevés tanulmány foglalkozott. A témakörben közölt cikkek többsége a különböző thrombectomiás módszerek összehasonlítását és tesztelését tűzte ki célul. A vezetődrótok, diagnosztikus katéterek és az alapállapotú (felfújás előtti) ballonkatéterek használata során fellépő embolisációs rizikót felmérő *in vitro* modellt eddig még nem közöltek más kutatócsoportok, így eredményeinket csak a klinikai tapasztalatokkal tudjuk egybevetni.

Kísérletünk alapján a vezetődrótok és diagnosztikus katéterek használata nem jár szignifikáns embolisációs veszéllyel. Ezek az eredmények a gyakorlati tapasztalatokkal összecsengenek, melyek arra utalnak, hogy a thrombuson való áthaladás során a vezetődrót, illetve diagnosztikus katéter nem okoz szignifikáns distalis embolisatiót az esetek döntő többségében (a rizikó mértéke 0,01–0,1% az irodalmi adatok alapján).

Pigtail katéterrel történő áthaladás során bár észlelhető vérröghasadás, ez azonban részecskemigrációval nem járt. Az angiográfiás gyakorlat is általában azt mutatja, hogy például arteria iliaca occlusión történő áthaladást követően a periférián legtöbbször nem észlelhető embolisatio, thrombushasadás azonban előfordulhat.

5. táblázat: Rotarex-katéter alkalmazását követően kialakuló distalis embolisatio

Kísérlet	A beavatkozás időtartama (min)	Filterméret				Az aspirált folyadék mennyisége (ml)
		1000 µm		400 µm		
		részecskeszám (db)	részecskeméret (µm)	részecskeszám (db)	részecskeméret (µm)	
1	3,5	0	-	2	600-700	200
2	2,5	0	-	2	800	90
3	2,0	0	-	0	-	100
4	1,5	0	-	4	500	90
5	1,0	0	-	1	500	110
6	1,5	0	-	1	700	90
7	1,0	0	-	0	-	100
8	1,0	0	-	1	500	80
9	0,5	0	-	2	600-700	50
10	1,3	0	-	0	-	120
11	1,0	1	1000	1	600	90
12	1,0	0	-	0	-	100
13	0,5	0	-	1	600	60
14	0,5	1	1000×1500	2	500	100
15	1,0	0	-	1	600	90

6. táblázat: Egytényezős szórásanalízis

Táblázat sorszáma	A distalisán vándorló részecskék száma (db)	A részecskék mérete átlag és szórás* (mm)	relatív szórás
1	11	4,91 ± 0,94	19,1
2	521	1,67 ± 0,08	4,9
3	140	1,03 ± 0,16	15,7
4	50	0,71 ± 0,19	26,3
4b	23	0,48 ± 0,43	90,0
5	19	0,65 ± 0,06	8,6
Összes	764	1,48 ± 0,07	4,5

* A szórás értéke a 95 százalékos konfidenciasáv szélességét jelöli. Ennek megfelelő a relatív szórás is

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a diagnosztikus angiográfia embolisációs rizikója igen alacsony. Ballonkatéterrel történő áthaladás során azonban nagyobb vérrögdarabok leszakadása tapasztalható már a ballon felfújását megelőzően is. Amennyiben összevetjük ezeket az eredményeket a stentbehelyezés során kapott eredményeinkkel, azt állapíthatjuk meg, hogy a ballon-angioplastica embolisációs rizikója szignifikánsan magasabb (6. táblázat).

Irodalmi adatok alapján ballon-angioplastica során az embolisációs rizikó 2–5% között van (1, 7, 11). Újabb kutatások alapján azonban úgy tűnik, hogy ezekben a tanulmányokban a valós rizikót valószínűleg aláértékelték. *Al-Hamali és mtsai* Doppler-ultrahangvizsgálat segítségével határozták meg az embolisatio mértékét PTA-t követően. Azt tapasztalták, hogy az első két óra folyamán tünetmentes esetekben is embolisatióra utaló jelek detektálhatók. Az alsó végtagon elvégzett PTA-t követően például tízből kilenc esetben észleltek microembolisatiót, renális PTA-t követően tízből egy esetben. Klinikai jeleket egyik esetben sem tapasztaltak (1).

Grüntzig és mtsai coronaria-PTA-t követően a szérum-kreatinin-foszfokináz emelkedéséből következtek aszimptomatikus distalis embolisatióra olyan

esetekben, amikor az angiográfia nem mutatott elzáródást (8). Mindamellett meg kell jegyezni, hogy ilyen kisméretű microembolusoknak klinikai jelentősége legfeljebb a carotis- és coronariarégióban lehet. A technikai lehetőségek és az indikációk körének bővülésével azonban olyan microembolisatio is szignifikánsá válhat, melynek korábban nem volt gyakorlati jelentősége.

Endoprotézis-behelyezést követő kiegészítő angioplastica az embolisációs rizikót növeli ugyan, azonban ennek mértéke a ballon-angioplasticához képest mérhetőbb a statisztikai elemzés alapján (6. táblázat).

A ballonnal tágítható stentek esetében azt a következtetést vonhatjuk le, hogy amennyiben a stent a thrombus elégtelenül fedi, az embolisációs rizikó jelentősen megnő. A megfelelő stentméret kiválasztása alapvető jelentőségű az eredmények vonatkozásában. Kísérleteink alapján azt mondhatjuk, hogy amennyiben a stent hosszát a thrombus méretéhez képest korrekten választjuk meg, az embolisációs rizikó öntáguló stentek esetében szignifikánsan alacsonyabb, mint ballonnal tágítható stentek esetében. Amennyiben az öntáguló stenten belül kiegészítő ballonos tágítást végzünk, az embolisációs rizikó nő. Ebben az esetben a ballonnal tágítható stent behelyezése során észlelhető részecskemigrációval közel megegyező mértékű distalis leszakadás észlelhető (6. táblázat).

Összehasonlítva a thrombectomia során tapasztalt embolisatiót az egyéb beavatkozások során tapasztalt embolisatio mértékével azt mondhatjuk, hogy a distalis embolisatio mértéke szignifikánsan alacsonyabb a ballon-angioplasticához képest. A thrombectomia során észlelt distalis embolisatio mértéke a ballonnal tágítható stentek behelyezésekor detektált migráció mértékével közel azonos.

Meg kell jegyezni azonban, hogy a klinikai gyakorlatban az endoprotézis-behelyezés, illetve egyéb intravasculáris beavatkozás következményei a thrombus korának, illetve az organizáció mértéké-

nek függvényei. Friss thrombusra jellemző például a deformációra, dislocációra való hajlam, míg régebbi thrombus esetében az organizáció következtében a protrusióra való hajlam sokkal kisebb. *Vorwerk és mtsai* klinikai kísérleteik során stentbeültetést végeztek friss vénás thrombosis kezelésére (22). Stentbehelyezést követően a thrombus rugalmas deformációját tapasztalták. Ebben az esetben a szekunder ballonos tágítást kerülni kell a nagyobb fragmentumok leszakadásának veszélye miatt.

Más a helyzet régebbi, már szervült thrombus esetében. *Manninen és mtsai* cadaveren végzett *ex vivo* kísérletsorozatukban a carotis-PTA-t és a stentimplantációt hasonlították össze. Kísérletükben nem találtak szignifikáns eltérést a distalis embolisatio mértékét illetően (13).

Az általunk alkalmazott kísérleti elrendezés az intimasérülés, valamint a thrombus szervülésének modellezésére nem alkalmas. Amennyiben a biológiai viszonyokhoz közelíteni szeretnénk, a *Manninen és mtsai* (13) által leírt *ex vivo* modell, vagy az érfal szerkezetét és viselkedését tökéletesebben modellező ún. wax-copy technikával készült modellek jöhetnek szóba.

Kísérletsorozatunk azért tekinthető eredeti megközelítésnek, mert először végeztünk olyan kutatásokat, melyek célja a diagnosztikus és terápiás intravasculáris beavatkozások összehasonlítása az embolisációs rizikó vonatkozásában *in vitro* körülmények között. A modell alkalmas újabb technikák tesztelésére az előzőekhez hasonló feltételek mellett, mely korrek összehasonlításra ad módot. *In vitro* jellegéből adódóan nagy előnye, hogy reprodukálható, lehetőséget nyújt a distalisan leszakadó fragmentumok méretének és számának pontos meghatározására, valamint a beavatkozás szabad szemmel követhető.

IRODALOM: 1. *Al-Hamali, S., Baskerville, P., Fraser, S. és mtsai:* Detection of distal emboli in patients with peripheral arterial stenosis before and after iliac angioplasty: a prospective study. *J. Vasc. Surg.*, 1999, 29, 354-351. – 2. *Blaisdell, F. W., Stelle, M., Allen, R. E.:* Management of acute lower extremity ischemia due to embolism and thrombosis. *Surgery*, 1978, 84, 822-834. – 3. *Bücker, A., Schmitz-Rode, T., Vorwerk, D. és mtsai:* Comparative *in vitro* study of two percutaneous hydrodynamic thrombectomy systems. *JVIR*, 1996, 7, 445-449. – 4. *Bücker, A., Schmitz-Rode, T., Vorwerk, D. és mtsai:* Acute massive pulmonary embolism: use of a rotatable pig-tail catheter for diagnosis and fragmentation therapy. *Radiology*, 1995, 197, 157-162. – 5. *Georgiadis, D., Lindner, A., Manz, M. és*

mtsai: Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke*, 1997, 28, 1203-1207. – 6. *Gordon, R. D., Fogarty, T. J.:* Peripheral arterial embolism. In *Vascular Surgery*. Szerk.: Rutherford, R. B. 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia. 1984, 451. old. – 7. *Grüntzig, A. R., Kumpe, D. A.:* Technique of percutaneous transluminal angioplasty with Grüntzig balloon catheter. *AJR*, 1979, 132, 547-552. – 8. *Grüntzig, A. R., Senning, A., Siegenthaler, W. E.:* Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 1979, 301, 61-68. – 9. *Hammer, H., Rousseau, H., Sentenac, B. és mtsai:* In vitro study of different caval filters, filtering capacity. *JVIR*, 1994, 5, 869-876. – 10. *Iyer, S. S., Roubin, G. S., Yadau, J. S. és mtsai:* Elective stenting for the extracranial carotid arteries. *Circulation*, 1997, 95, 376-381. – 11. *Labropoulos, N., Giannoukas, D., Volteas, S. K. és mtsai:* Complications of the balloon assisted percutaneous transluminal angioplasty. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1994, 35, 475-489. – 12. *Major ongoing stroke trials: carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS).* *Stroke*, 1996, 27, 358. – 13. *Manninen, H. I., Räsänen, H. T., Vaninen, R. L. és mtsai:* Stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty of human carotid arteries in cadavers in situ: distal embolisation and findings at intravascular US, MR imaging and histopathologic analysis. *Radiology*, 1999, 212, 483-492. – 14. *Moses, J. W., Moussa, I., Popma, J. J. és mtsai:* Risk of distal embolisation and infarction with transluminal extraction atherectomy in saphenous vein grafts and native coronary arteries. *NACI Investigators. New Approaches to Coronary Interventions. Catheter Cardiovasc. Interv.*, 1999, 47, 149-154. – 15. *Ohki, T., Roubin, G. S., Veith, F. J. és mtsai:* Efficacy of a filter device in the prevention of embolic events during carotid angioplasty and stenting: An *ex vivo* analysis. *J. Vasc. Surg.*, 1999, 30, 1034-1044. – 16. *Ohki, T., Marin, M. L., Lyon, R. T. és mtsai:* *Ex vivo* human carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potential. *J. Vasc. Surg.*, 1998, 27, 463-471. – 17. *Schmitt, H. E., Jäger, K. A., Jacob, A. L. és mtsai:* A new rotational thrombectomy catheter: system design and first clinical experiences. *CardioVasc. Inter. Rad.*, 1999, 22, 504-509. – 18. *Theron, J. G., Payelle, G. G., Coshun, O. és mtsai:* Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology*, 1996, 201, 627-636. – 19. *Trerotola, S. O., Johnson, M. S., Schauwecker, D. S. és mtsai:* Pulmonary emboli from pulse spray and mechanical thrombolysis: evaluation with an animal dialysis-graft model. *Radiology*, 1996, 200, 169-176. – 20. *Valton, L., Larrue, V., Arrue, P. és mtsai:* Asymptomatic cerebral embolic signals in patients with carotid stenosis. Correlation with appearance of plaque ulceration on angiography. *Stroke*, 1995, 26, 813-815. – 21. *Van Ommen, V. G., van der Veen, F. H., Dassen, W. R. és mtsai:* Distal embolisation during thrombectomy with use of the hydrolyser (Hydrodynamic thrombectomy catheter): *in vitro* testing. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 1997, 8, 933-937. – 22. *Vorwerk, D., Guenther, R. W., Schürmann:* Stent placement on fresh venous thrombosis. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1997, 20, 359-363. – 23. *Yadau, J. S., Roubin, G. S., Cates, C. és mtsai:* Angioplasty and stenting for restenosis after carotid endarterectomy: initial experience. *Stroke*, 1996, 27, 2075-2079.

(Zana Katalin dr., Budapest, Szabolcs u. 33-35. 1135)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

VISSZA A TERMÉSZETBE!

Jó úton jár
az allergia leküzdésében!

- naponta 1x
- nem álmosít
- nincs kardiovaszkuláris mellékhatása
- gazdaságos

Erolin[®]
loratadin



További részletes információval készséggel állunk rendelkezésére:
EGIS Gyógyszergyár Rt. Termék Osztály
Telefon: 469-2222 Fax: 383-9257
E-mail: marketing.opr@egis.hu
Felelős kiadó: Varga E



poratka
allergia



virágpollen
allergia



állatszőr
allergia

A loratadin hatásai allergiás rhinitisben szenvedő gyermekeknél

Kósa Lajos dr., Kovács Nóra dr., Halász Adrien dr. és Zsigmond Györgyi dr.

Svábhegyi Állami Gyermekgyógyintézet, Budapest, Légzésfunkciós Osztály
(igazgató: Simon György dr.)

A szerzők 25 allergiás rhinitisben szenvedő gyermeket vizsgáltak, akik fű-, gyom- és fapollenekre voltak érzékenyek. A pollenexpozíció ideje alatt a gyermekeknél nasalis lavage-t végeztek, majd négy hét loratadin-kezelés után a vizsgálatot megismételték. A nasalis mosófolyadékából triptáz, citokin (IL-5, TNF- α) kemokin és eosinophil kationos protein (ECP) (RANTES) meghatározása történt. A triptáz-, IL-5-, és ECP-szintek 4 hét után szignifikánsan csökkentek, a TNF- α - és RANTES-szintek nem változtak szignifikánsan. A szerzők hangsúlyozzák, hogy a loratadin hatásos gyulladásgátló szer, mely az azonnali típusú hypersensitívitas korai és késői fázisát egyaránt befolyásolja. Az allergiás rhinitis enyhébb formáiban önállóan is, a súlyosabb formákban antiallergiás szemcseppel és antihisztamin- vagy szteroidtartalmú orrsprayvel kiegészítve alkalmas a betegek kezelésére.

Kulcsszavak: gyermekkori allergiás rhinitis, triptáz, IL-5, ECP, TNF- α , RANTES, loratadin

Effect of loratadine in children with allergic rhinitis.

The authors examined 25 children with allergic rhinitis, who were sensitive to grass, weed and tree pollens. During the allergic season nasal lavage was performed then repeated after 4 weeks of loratadine treatment. Tryptase, IL-5, ECP, TNF- α and RANTES levels were measured from the nasal lavage fluid. Tryptase, IL-5, and ECP levels were decreased significantly while the decrease of RANTES and TNF- α levels was not significant. The authors emphasize that loratadine is an effective anti-inflammatory drug which affects the early and late phase of immediate hypersensitivity. In the moderate cases loratadine is enough to relieve the symptoms, while in the severe forms anti-allergic eye drops and nasal antihistamine or steroid spray has to be added.

Key words: allergic rhinitis in childhood, tryptase, IL-5, ECP, TNF- α , RANTES, loratadine

Az utóbbi 2–3 évtizedben a főbb allergiás megbetegedések – mint az asthma bronchiale, allergiás rhinitis és atópiás dermatitis – prevalenciája két-háromszorosra emelkedett (15). Jelentőségét tekintve ezen betegségek közül az asthma a legfontosabb, de a szénanátha gyakorisága az asthmaét meghaladja gyermekkorban is. Az allergiás rhinitis leggyakrabban 4–5 éves korban alakul ki (6), a prevalencia 10–14 éves korban a legmagasabb. A kórkép fontosságát növeli, hogy az allergiás rhinitisben szenvedő gyermekek 20%-a válik későbbi asthmássá (6). Emiatt fontos a kórkép korai megelőzése és kezelése.

A rhinitis allergica és az asthma bronchiale is az IgE által mediált allergiás megbetegedések közé sorolható. E kórképek hátterében álló immunológiai mechanizmust más néven I. típusú hypersensitívitas reakciónak nevezzük, és időbeli lefolyása valamint az inflammációban szerepet játszó citokinek különbözősége alapján korai és késői fázisra osztjuk.

Az allergiás gyulladás korai fázisának főbb mediátorai a hisztamin, a triptáz, a kináz, a kemotaktikus faktorok és az adhéziós molekulák. A triptáz az azonnali típusú hypersensitívitas reakció korai fázisának jellegzetes markere, a mastocyták degranulációjának érzékeny mutatója (13). A késői fázisban egyéb biológiai markerek mellett a fő hisztokompatibilitási komplex-II (MHC-II), az interleukin-4 (IL-4), IL-5,

IL-13 kap fontos szerepet (1, 14). Az általunk is vizsgált IL-5 kulcsszerepe részben abban áll, hogy az allergiás reakció késői fázisának irányításában fontos eosinophil sejtek működését szabályozza. Fokozza az eosinophil sejtek differenciálódását, életképességét, részt vesz a proliferációban és az eosinophil degranulációban (1). A tumornecrosis factor-alfa (TNF- α) nem specifikus gyulladáshoz vezető citokin, amely allergiás reakciókban – így szénanáthában is – szerepet játszik. Az eosinophil kationos proteinek (ECP) cytotoxicus aktivitásán kívül számos egyéb biológiai funkciója is van, többek közt fokozza a kallikrein képződését, a véralvadást, a humán basophil sejtekből a hisztamin kiáramlását (1, 14). A „regulated on activation normal T-cell expressed and secreted” (RANTES) nevű kemokinnek a T-memóriasejtekre és az eosinophil sejtekre gyakorolt kemotaktikus hatása miatt az allergiákban fontos szerepe van (12).

A második generációs antihisztaminok – így a loratadin is – enyhítik az allergiás gyulladás korai és késői fázisát (8, 9), csökkentik az azonnali típusú hypersensitívitasban szerepet játszó markerek szintjét. A loratadin hisztamin kiáramlást csökkentő hatása már 1 hetes kezelés után is kimutatható (10). Irodalmi adatok bizonyítják, hogy a loratadin hatékonyan csökkenti a különböző leukocyták (főként eosinophilek) transzigrációjáért felelős „intercel-

lular cell adhesion molecule-1" (ICAM-1) adhéziós molekulák expresszióját (5), ezáltal csökkenti a gyulladásozó sejtek extravasatióját is.

Vizsgálatunk célja az volt, hogy egy második generációs antihisztamin, a loratadin hatásait vizsgáljuk a gyermekkori rhinitis allergica fázisaiban. Szénanáthában szenvedő gyermekek orrmosó folyadékában: triptáz-, IL-5-, ECP-, TNF- α -, RANTES-meghatározást végeztünk.

Betegek és módszer

25 szezonális allergiás rhinitisben szenvedő beteget vizsgáltunk. A nemek aránya 18 lány és 7 fiú, az életkor 3–14 év között volt. A betegek fű-, fa- és gyomppollen-allergiában szenvedtek. Az allergiát a pozitív kórtörténettel, Prick-bőrtesztel (Alk-Soluprick) és allergénspecifikus IgE-mérésekkel (Carla) igazoltuk. Kezelés nélkül minden betegnek szezonális tünetei voltak.

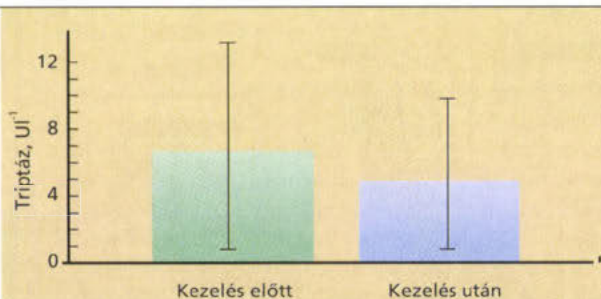
A betegeket az egyéni allergiának megfelelő pollenexpozíció kezdetén felvettük az allergológiai osztályra. A szülők minden esetben beleegyezési nyilatkozattal járultak hozzá a vizsgálatok elvégzéséhez. A vizsgálat beválasztási kritériuma az volt, hogy a gyermekeknek típusos allergiás tünetei legyenek. A vizsgálat indulása előtt a betegek gyógyszert nem szedtek.

A vizsgálat során nasalis lavage-t végeztünk, melynek során 20 ml szobahőmérsékletű fiziológiai sóoldatot fecskendeztünk az egyik orrlyukba 4x5 ml-es frakciókban, majd a mosófolyadékot felfogtuk. Centrifugálás után a mintákat -20 °C-on tároltuk. Ezután a gyermekeket loratadinnal kezeltük 4 hétig, majd ezután újra nasalis lavaget végeztünk. Triptáz-, IL-5-, ECP-, RANTES- és TNF- α -szinteket mértünk ELISA-módszerrel (Unilab). A mérések során a gyártó cég előírásait követtük.

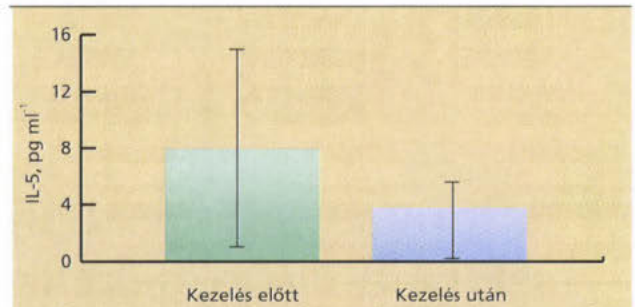
A statisztikai analízist: „Wilcoxon matched pairs” tesztet végeztük

Eredmények

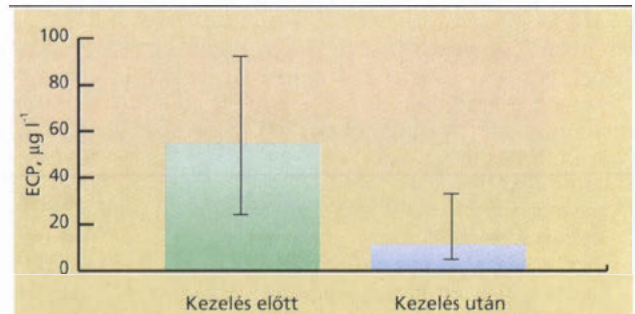
A triptáz ($\bar{x} \pm SD$: 6,80 \pm 6,10 vs. 5,50 \pm 4,50; $p = 0,0027$), IL-5 ($\bar{x} \pm SD$: 8,10 \pm 6,20 vs. 3,20 \pm 2,90; $p = 0,0001$), ECP ($\bar{x} \pm SD$: 55,40 \pm 33,10 vs. 14,5 \pm 10,1; $p = 0,0001$) szignifikánsan csökkentek a 4 hetes loratadin-kezelés hatására (1., 2., és 3. ábra). A TNF- α ($\bar{x} \pm$



1. ábra: Triptázszint változása 4 hét loratadin-kezelés hatására



2. ábra: Interleukin-5- (IL-5) szint változása 4 hét loratadin-kezelés után



3. ábra: Eosinophil kationos protein- (ECP-) szint változása 4 hét loratadin-kezelés hatására

SD: 2,20 \pm 1,40 vs. 2,10 \pm 1,20; N.S.) és RANTES- ($\bar{x} \pm SD$: 1,18 \pm 0,62 vs. 1,11 \pm 0,58 N.S.) szintek változása nem volt szignifikáns (4. és 5. ábra). A vizsgálat alatt gyógyszerellékhatást nem tapasztaltunk.

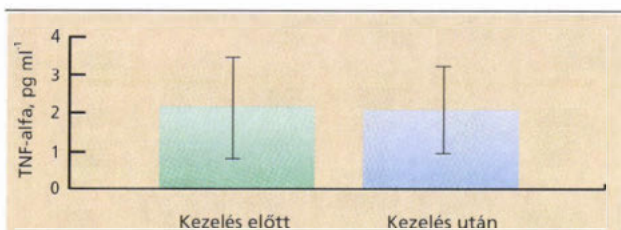
Megbeszélés

Rhinitis allergicában az általunk vizsgált citokinek szintje az irodalmi adatokkal egybehangzóan magasabb volt a tünetmentes kontrollokhoz képest. *Benson* és *Stannegard* rhinitis allergicában szenvedő gyermekek IL-4-, IL-5- és IL-10- szintjének emelkedését találta az allergiás szezon alatt (3). *Benson* 60 iskoláskorú, szénanáthás gyermek nasalis mosófolyadékában magasabb citokinszintet detektált allergénexpozíció hatására, mint egészséges gyermekeknél (2). A vizsgálatban részt vevő szénanáthás gyermekeknek jellegzetes tünetei voltak. A 4 hetes loratadin-kezelés hatására a tünetek mérséklődtek, a nasalis orrmosó folyadékban mért markerek szintje csökkent.

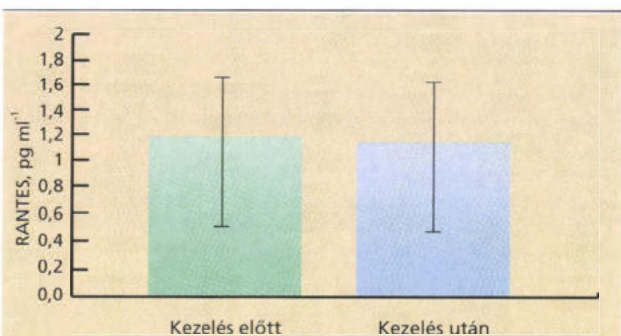
A citokinszintek rhinitis allergicában való szezonális emelkedése együtt jár az eosinophil sejtszám és az ECP-érték növekedésével (3, 4).

A vizsgálatunk során mért 5 mediátor szintjének loratadin hatására bekövetkező csökkenése nem volt egyenértékű. A triptáz, IL-5 és ECP esetében szignifikáns csökkenést tapasztaltunk, a TNF- α - és a RANTES-szintek csökkenése viszont statisztikailag nem volt szignifikáns.

A loratadin olyan második generációs antihisztamin, amelynek nemcsak anti-allergiás, de gyulladásozó



4. ábra: Tumornecrosis factor- α - (TNF- α) szint változása 4 hét loratadin-kezelés után



5. ábra: „Regulated on activation normal T-cell expressed and secreted” (RANTES-) szint változása 4 hét loratadin-kezelés hatására

csökkentő hatása is van. Részből az allergiás gyulladás korai fázisára hat, amit a triptázszint csökkenése bizonyít. A késői fázisra gyakorolt hatását az IL-5- és ECP-szintek csökkenése támasztja alá.

Hasonló eredményről számoltunk be szénanáthás gyermekek anterior rhinomanometriás vizsgálati kapcsán (8), mely az irodalmi adatokkal is megegyezik. (9)

A vizsgálat alatt nem tapasztaltunk gyógyszer-mellékhatást. A Gyermekgyógyászatban 1999-ben közölt tanulmányunk beszámol arról, hogy allergiás gyermekek 1 éven át tartó loratadin-kezelése során sem voltak nemkívánatos mellékhatások (11). Az antihisztaminokra jellemző központi idegrendszeri mellékhatások is ritkán jelentkeznek, bár teljesen a loratadin sem mentes ezektől (7). Vizsgálati eredményeink az irodalmi adatokkal (4) egyezően arra utalnak, hogy a loratadin önmagában is alkalmas az allergiás rhinitis tüneteinek kezelésére a betegség enyhe vagy közepes súlyos formáiban. A súlyosabb formákban a loratadin mellett szükség van szteroid- vagy antihisztamin-tartalmú nasalis spray-k és antiallergiás szemcseppek használatára is.

IRODALOM: 1. Barnes, P. J., Rodger, I. W., Thomson, N. C.: Asthma Basic Mechanisms and Clinical Management. Academic Press, Reprinted Second Edition, 1994. – 2. Benson, M., Strannegard, I. L., Wennergren, G. és mtsai: Interleukin-5 and 8 (IL-5 and IL-8) in relation to eosinophils and neutrophils in nasal fluids from school children with seasonal allergic rhinitis. *Ped. Allergy Immunol.*, 1999, 10, 178-185. – 3. Benson, M., Strannegard, I. L., Wennergren, G. és mtsai: Low levels of interferon-gamma in nasal fluid accompany raised levels of T-helper 2 cytokines in children with ongoing rhinitis. *Ped. Allergy Immunol.*, 2000, 11, 20-28. – 4. Berger, W. E., Fineman, S. M., Lieberman, P. és mtsai: Double blind trials of azelastine nasal spray monotherapy versus combination therapy with loratadine tablets and beclomethasone nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1999, 82, 535-541. – 5. Ciprandi, G., Pronzato, C., Ricca, V. és mtsai: Loratadine treatment of rhinitis due to pollen allergy reduces epithelial ICAM-1 expression. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, 27, 1175-1183. – 6. Dreborg, S., Backman, A., Basomba, A. és mtsai: Skin test used in type I allergy testing. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*, 1988, 44 (Suppl 10), 1-69. – 7. Horak, F., Stubner, U. P.: Comparative tolerability of second generation antihistamines. *Drug Saf.*, 1999, 20, 385-401. – 8. Kósa L.: Loratadine terápia értékelése rhinitis allergiában szenvedő betegekben rhinomanometriával. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 829-832. – 9. Mallick, A., Grant, A. J.: Antihistamines in the treatment of asthma. *Allergy*, 1997, 52 (Suppl. 34), 55-66. – 10. Miadonna, A., Cottini, M., Milazzo, N. és mtsai: In vivo and ex vivo inhibitory effects of loratadine on histamine release in patients with allergic rhinitis. *Allergy*, 1998, 53, 1183-1188. – 11. Novák Z., Kósa L.: Loratadine hosszan tartó biztonságos adásának vizsgálata gyermekkorban. *Gyermekgyógyászat*, 1999, 5, 490-495. – 12. Rajakulasingham, K., Hamid, O., O'Brien, F. és mtsai: RANTES in human allergen-induced rhinitis: cellular source and relation to tissue eosinophilia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 696-703. – 13. Swystun, V. A., Gordon, J. R., Davis, E. B. és mtsai: Mast cell tryptase release and asthmatic responses to allergen increase with regular use of salbutamol. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, 106 (1 Pt 1), 57-64. – 14. Winter, I., Moselholm, I., Reimert, C. M. és mtsai: Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, 1999, 54, 436-445. – 15. Working Group Sardinia: Evidence for an increase in atopic disease and possible causes. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 484-492.

(Kósa Lajos dr., Budapest, Eötvös u. 2. 1121)

OPEL DANUBIA

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON



Orvosoknak speciális kedvezmény!

OPEL DANUBIA Kft.

1118 Budapest Budaörsi út 62.

Szalon nyitva tartás: H-P: 8-18 SZ: 9-13

Tel: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880

Szerviz nyitva tartás: H-P: 7-18 SZ: 7-15

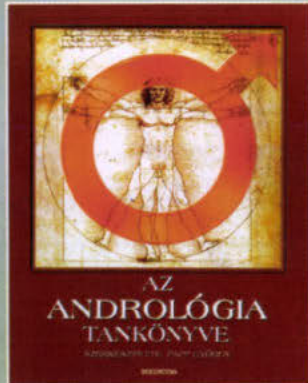
Tel: 310-0203, 310-2868

Használt gépkocsi telep nyitva tartás:

H-P: 9-17 SZ: 9-13

Tel: 310-2915

a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata



Az andrológia tankönyve

Szerkesztette: Papp György

A szerzők didaktikus módon foglalják össze az andrológia legkülönbözőbb aspektusait. A történeti áttekintés után a hím reprodukív szervek funkcionális anatómiájáról és mikrostruktúrájáról olvashatunk. Ezt követően ismertetik a nemzőképességi zavarok okainak és kivizsgálásának menetét, majd az andrológiai laboratóriumi vizsgálatokat, a hereleszállás zavarainak andrológiai jelentőségét, a fejlődési rendellenességek andrológiai vonatkozásait, az ondóúti gyulladások fertilitási következményeit és a férfi meddség endokrinológiai, biokémiai, immunológiai, genetikai okait tárgyalják.

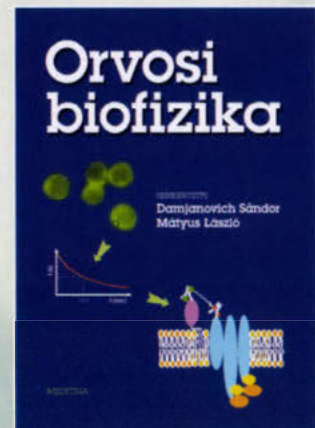
Formátum: 200 x 255 mm Terjedelem: 248 oldal Bolti ár: 3200 Ft

Orvosi biofizika

**Szerkesztette: Damjanovich Sándor,
Mátyus László**

A könyv felöleli az élő szervezetek főbb biofizikai mechanizmusainak magyarázatát és azon módszerek általános leírását, amelyekkel makromolekulák, sejtek, szervek, ill. az egész élő szervezet fizikai jellegű működése érthetővé és tanulmányozhatóvá válik. Értékes fejezete a könyvnek az információ elméleti és kibernetikai elemeket tárgyaló része is. A sok ábra a jelenségek és vizsgálatok megértését segíti elő. Külön érdekessége a könyvnek, hogy pl. a modern mikroszkópiai forradalom új orvostudományi és biológiai eredményeit olyanok ismertetik, akik maguk is részt vettek azok elérésében.

Formátum: 202 x 285 mm Terjedelem: 320 oldal Bolti ár: 3200 Ft



Reumatológia

Szerkesztette: Gömör Béla



Ez ideig egyetemeken a reumatológiának csak csekély részét oktatták, a belgyógyászat keretei között. Most jelent meg először Magyarországon a reumatológia tárgykörében egyetemi tankönyv. A könyvből megismerhetjük a mozgásszervi betegek alapvető vizsgálatának, a körelőzmény felvételének és a fizikális vizsgálatnak a módszereit, valamennyi kiegészítő diagnosztikai eljárás helyes alkalmazását és értelmezését. Ajánljuk orvostanhallgatóknak, házi orvosoknak, reumatológiai és ortopédiai szakvizsgára készülőknek.

Formátum: 200 x 253 mm

Terjedelem: 388 oldal

Bolti ár: 3900 Ft



A magzat artériás vérkeringésének ultrahangvizsgálata: a rezisztenciaindex és a pulzatilitási index referenciaértékei a terhesség 28. és 41. hete között

Aranyosi János dr., Bettembuk Péter dr., Zatik János dr., Óvári László dr., Török Imre dr. és Gődény Sándor dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr.)

A magzati Doppler-ultrahangvizsgálat egységes klinikai alkalmazásának elősegítése érdekében a szerzők ismertetik az arteria umbilicalis, az aorta descendens és az arteria cerebri media élettani terhesség harmadik trimeszterére jellemző rezisztenciaindex és pulzatilitási index referenciaértékeit. 164 szövődménymentes terhesség során 1–4 hetenként a magzati artériás keringést színekódolt Doppler-ultrahanggal vizsgálták. Az adatok retrospektív elemzésével meghatározták a hemodinamikai ellenállást jellemző rezisztencia index és pulzatilitási index hetenkénti átlagértékeit a szórásokkal. A 28. és a 41. hét közötti periódust harmadolva (I.: 28–31. II.: 32–36. III.: 37–41.) a vizsgált erekben összehasonlították a három időszak áramlási paramétereit. Az élettani hemodinamikai ellenállást az indexek hetenkénti átlagértéke ± 2 SD tartománya jelzi. A vizsgált gestációs időszakban az áramlási ellenállás az umbilicalis és a cerebriális artériák ellátási területében folyamatosan csökken, míg a hasi aortában nem változik. A magzati és köldökzsinór-artériák élettani keringési viszonyát a Doppler-indexek referencia-tartományai tükrözik, amelyek ismerete és alkalmazása a módszer diagnosztikus pontosságának feltétele.

Kulcsszavak: magzati artériás keringés, Doppler-ultrahang, referenciaértékek

Doppler evaluation of the fetal arterial circulation: reference values of the Resistance Index and Pulsatility Index between the 28th and 41st weeks of gestation. The authors established reference ranges for the Resistance Index and the Pulsatility Index of the umbilical artery, the fetal descending aorta and the middle cerebral artery in order to facilitate the uniform evaluation of the Doppler ultrasound examination in obstetrics. 164 patients with uncomplicated pregnancies between the 28th and 41st weeks of gestation were recruited for the longitudinal assessment of Doppler Resistance Indices and Pulsatility Indices in the fetal and umbilical arteries. Data were retrospectively analysed in order to establish the weekly mean values and standard deviations. The mean values of the indices in three periods (I.: 28-31, II.: 32-36, III.: 37-41 weeks) were compared. The normal haemodynamic resistance is reflected by the Doppler indices within the weekly mean ± 2 SD range. The results designate decreasing haemodynamic impedance in the umbilical and in the middle cerebral arteries while the resistance to the blood flow in the abdominal aorta is constant throughout the third trimester of gestation. The introduction and the clinical application of the reference values provides appropriate interpretation of the physiologic fetal blood flow patterns which is the prerequisite of the diagnostic accuracy of the Doppler ultrasound in obstetrics.

Key words: fetal arterial circulation, Doppler ultrasound, reference values

Az elmúlt évtized során a Doppler-ultrahang a szülészeti gyakorlat sokoldalú és hasznos vizsgálómódszerévé vált, mert az első trimesztertől alkalmas a kóros terhesség és a magzati veszélyállapot korai felismerésére és folyamatos monitorozására (8). Az uteroplacentaris és a magzati erek a Doppler-mérés számára könnyen hozzáférhetőek, a vizsgálat noninvaszív, reprodukálható és veszélytelen (13). Az

Rövidítések: AU = arteria umbilicalis; AD = magzati aorta descendens; MCA = magzati arteria cerebri media; RI = rezisztenciaindex; PI = pulzatilitási index

élettani terhességre jellemző véráramlási paraméterek normáltartományának ismertetését követően a szabályostól eltérő Doppler-értékek és a különböző perinatológiai kórképek közötti összefüggéseket is több munkacsoport tanulmányozta (1, 3, 14). A magzat és a lepény artériás keringésének ultrahangvizsgálata szinte valamennyi szülészeti központban rutin eljárássá, egyben a legmagasabb szintű noninvaszív diagnosztikus módszerré fejlődött. A Doppler-vizsgálatok javallata, módszere és az eredmények értékelése azonban világszerte nem egységes.

Intézetünkben az AU és a magzati AD, valamint az MCA áramlási paramétereit minden magzat Doppler-vizsgálata esetében meghatározzuk, mert így a lepényi perfusio jellege mellett a magzati artériás keringés eloszlásáról is információ nyerhető. A helyi terhespopulációra vonatkozó referenciatartományok ismerete javítja a módszer diagnosztikus pontosságát és alkalmazásának hatékonyságát. Ismereteink szerint a lepény és a magzat artériás keringését jellemző élettani Doppler-indexek a hazai szakirodalomban mindeddig egyetlen nagy esetszámot feldolgozó munkában kerültek vizsgálatra (14).

Célunk az AU valamint a magzati AD és az MCA RI és PI normálértékeinek meghatározása és bemutatása a szövödménymentes terhesség 28. és 41. hete között (6, 15). Elemeznünk kívántuk továbbá, hogyan változik a vizsgált erekben az áramlási ellenállás a harmadik trimeszter során.

Módszerek

1998. január és 1999. június között 164 szövödménymentes lefolyású singularis terhesség magzati Doppler-leleteit elemeztük. A 28. és a 41. gestációs hét között 1–4 hetenkénti gyakorisággal végeztük a vizsgálatokat tünet- és panaszmentes gravidáknál. A terhességi kor minden esetben biztos volt, amelyet a menstruációs anamnézis és az embriónális ultrahangleletek összevetésével határoztunk meg. A harmadik trimeszter során végzett ultrahang-biometria a terhességi kornak megfelelő magzati növekedési ütemet igazolt valamennyi esetben. Az átlagos gestációs kor $38,8 \pm 1,9$ hét (35–42), az újszülöttek átlagos születési súlya 3407 ± 634 g (2530–4200), 1 perces Apgar-értékeinek átlaga $9,65 \pm 0,65$ (7–10) volt.

Valamennyi Doppler-vizsgálatot egy személy végezte az intézet ATL HDI-3000 (Advanced Technology Laboratories, Bothen Washington) típusú készülékével, „fetal

Doppler” üzemmódban, 3,5–5 MHz-es abdominalis transducerrel. A legnagyobb sugárzási teljesítményt mindig 94 mW/cm^2 alatti szintre, a bemeneti szűrőt alacsony (50–100 Hz) frekvenciára, a mintavételi kapu méretét 1,5–6 mm-re, a vizsgált ér átmérőjének megfelelő szélességűre állítottuk. A besugárzási szög mindig 50° alatt maradt.

Az AU, az AD és az MCA keringésének mérését a magzat nyugalmi állapotában végeztük, közben a gravida kényelmesen, emelt párnájú vizsgálóasztalon, kissé oldalra fordulva helyezkedett el. A magzati szív működés frekvenciája élettani tartományban (120–160/perc között) volt. Az AU, AD és MCA ábrázolását és áramlásvizsgálatát a szakirodalomban közölt és az intézetünkben elfogadott irányelveknek megfelelően végeztük (3, 4). Jó minőségű kétdimenziós kép ábrázolását követően színkóddal azonosítottuk a vizsgálandó eret. A mintavételi kaput a köldökzsinór magzatvízben lebegő szakaszára irányítottuk, amely távol esett a bőrköldöktől és a lepényi beszajadástól. Az aorta áramlásának mérési pontját az arteria renalisok elágazása fölé helyeztük. Az MCA felkeresését a biparietalis átmérő vizsgálati síkjától kissé caudalisan kezdtük, a circulus arteriosus Willisii lüktetését színkódolt képen ábrázoltuk. Az MCA anterolateralis lefutású ér, amelynek distalis harmadára irányítottuk a mintavételi kaput. Figyelmet fordítottunk arra, hogy a magzati koponyát a transducerrel ne nyomjuk meg. A lüktető artériás véráramlásnak megfelelő zajmentes sebesség hullámokat legalább 8 szívciklus során követtük a monitoron, majd a mintavételt leállítottuk. A hullámformák elemzését, az RI és a PI értékeinek kiszámolását a készülék gyári programja automatikusan végezte.

Összesen 430 Doppler-mérés eredményének feldolgozásával határoztuk meg az AU, AD és MCA RI és PI normáltartományait a hetenkénti átlagértékek és szórások alapján. A vizsgálatokat a harmadik trimeszterben a 28. és 41. hét között végeztük, és ezt az időtartamot további három időszakra osztottuk abból a célból, hogy az artériák ellátási területében a hemodinamikai ellenállás alakulásának statisztikai elemzését elvégezzük. Az így kapott három időszak az I.: 28–31., a II.: 32–36. és a III.: 37–41. hét. A három időszak átlagos RI és PI értékeit hasonlítottuk egymáshoz ANOVA varianciaanalízissel. Az alcsoportok közötti eltérést LSD-próba használatával vizsgáltuk. A különbséget $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

1. táblázat: Az arteria umbilicalis rezisztenciaindexének (URI) referenciatartománya a hetenkénti átlagértékekkel (\bar{x} a szórásokkal (SD) és a vizsgálatok számával (n)

Terhességi kor (hét)	n	\bar{x}	SD	$\bar{x}-2$ SD	$\bar{x}-1$ SD	$\bar{x}+1$ SD	$\bar{x}+2$ SD	
I.*	28	11	0,622	0,084	0,454	0,538	0,707	0,792
	29	13	0,666	0,063	0,540	0,603	0,730	0,794
	30	12	0,645	0,089	0,466	0,555	0,735	0,824
	31	16	0,620	0,058	0,503	0,562	0,678	0,737
II.	32	14	0,607	0,066	0,475	0,541	0,673	0,739
	33	19	0,642	0,060	0,521	0,582	0,702	0,763
	34	31	0,599	0,079	0,440	0,519	0,679	0,759
	35	37	0,600	0,063	0,474	0,537	0,663	0,726
	36	51	0,581	0,069	0,442	0,512	0,652	0,722
III.	37	55	0,580	0,073	0,434	0,507	0,654	0,727
	38	78	0,579	0,085	0,409	0,495	0,665	0,750
	39	54	0,570	0,150	0,269	0,420	0,721	0,872
	40	26	0,560	0,054	0,452	0,506	0,615	0,669
	41	12	0,584	0,101	0,382	0,483	0,686	0,787

*I. > III. $p=0,014$

Az átlagérték 1 és 2 SD-vel csökkentett és növelt értékeit valamennyi táblázaton a gyakorlati hasznosítás elősegítése érdekében tüntettük fel

2. táblázat: Az arteria umbilicalis pulzatilitási indexének (UPI) referenciatartománya a hetenkénti átlagértékekkel (\bar{x}), a szórásokkal (SD) és a vizsgálatok számával (n)

Terhességi kor (hét)	n	\bar{x}	SD	$\bar{x}-2$ SD	$\bar{x}-1$ SD	$\bar{x}+1$ SD	$\bar{x}+2$ SD	
I.*	28	11	0,950	0,198	0,552	0,751	1,149	1,3477
	29	14	1,002	0,227	0,5478	0,775	1,230	1,458
	30	12	0,980	0,235	0,510	0,745	1,215	1,450
	31	16	0,948	0,159	0,629	0,788	1,107	1,267
II.**	32	13	0,893	0,131	0,630	0,761	1,025	1,156
	33	19	1,018	0,160	0,697	0,857	1,179	1,340
	34	31	0,958	0,262	0,433	0,670	1,221	1,483
	35	37	0,925	0,150	0,625	0,775	1,075	1,225
	36	52	0,871	0,169	0,532	0,702	1,041	1,211
III.	37	54	0,930	0,252	0,425	0,677	1,183	1,435
	38	78	0,870	0,175	0,520	0,695	1,045	1,220
	39	53	0,833	0,168	0,496	0,665	1,002	1,171
	40	26	0,821	0,136	0,548	0,684	0,958	1,095
	41	12	0,852	0,193	0,466	0,659	1,045	1,238

* I.>III, $p=0,031$

** II.>III, $p=0,020$

Eredmények

Az AU, AD és MCA vérkeringésének Doppler-vizsgálatát és az áramlási sebesség hullámformáinak automatikus analizisét minden magzatnál hiánytalanul sikerült elvégezni. A vizsgált erekre jellemző hetenkénti RI és PI átlagértékeket a szórásokkal az 1–6. táblázatban mutatjuk be a mérések számával. Az átlagtól való pozitív és negatív eltéréseket ($\bar{x} \pm 1$ SD és $\bar{x} \pm 2$ SD értékeket) a referenciaadatokat tartalmazó táblázatok klinikai gyakorlatban történő alkalmazásának megkönnyítése céljából tüntettük föl.

A varianciaanalízis az I., II., III. időszak átlagértékeinek összehasonlítása alapján a következő eredményeket hozta. Az AD-ben a 28. és 41. hét között nincs szignifikáns különbség az RI és PI értékek között. Megállapítható, hogy a leszálló aortában a hemodinamikai ellenállás a vizsgált időszakban nem változik (3. és 4. táblázat). Az AU RI értékei (1. táblázat) csökkennek az I. és a III. időszak elemzése szerint ($p = 0,014$). Az AU PI értékei is (2. táblázat) csökkenést mutatnak az I. és III. ($p = 0,031$) valamint a II. és III. ($p = 0,020$) időszak összehasonlítása alapján. Az MCA RI átlagértékei (5. táblázat) csökkennek az I. és II. ($p = 0,002$), az I. és III. ($p = 0,000$) valamint a II. és III. ($p = 0,000$) időszakok összehasonlítása szerint. Az MCA PI átlagértékei (6. táblázat) szintén szignifikáns csökkenést mutatnak az I. és III. ($p = 0,005$) továbbá a II. és III. ($p = 0,000$) periódus statisztikai összevetése szerint. Következésképpen az AU és az MCA RI és PI értékei a 28. és 41. hét között folyamatosan csökkennek.

Megbeszélés

Munkánkban 164 élettani terhesség követésével az umbilicális és a magzati artériás keringés hemodinamikai jellemzőit vizsgáltuk a 28. és a 41. gestációs hét között. Néhány, viszonylag kisebb esetszámú követéses vizsgálat (4, 10) és egy 1500 fölötti esetszámú keresztmetszeti tanulmány (3) a Doppler-indexek referenciatartományát korábban már ismertette, azonban az RI és PI értékeit együttesen egyik munka sem publikálta. A helyi (debreceni) terhespopulációra vonatkozó adatokat egy viszonylag nagyobb esetszámú longitudinális tanulmány eredményei alapján ismertetjük, amelyben a sebességhullám analizisét, az RI és PI értékeinek pontos kiszámítását egy korszerű ultrahangkészülék automatikusan végezte. A gyakorlati felhasználás elősegítése céljából intézetünk álláspontját ismertetjük: valamennyi artériában az $\bar{x} \pm 1$ SD közötti RI és PI értékeket tekintjük élettaninak, az 1 SD és 2 SD közötti tartomány a vizsgált ér által ellátott terület megváltozott keringési viszonyaira utal, amely hetenkénti Doppler-vizsgálatot és funkcionális tesztek végzését indokolja. A 2 SD határain kívül lévő index, különösen akkor, ha egy időben több verőérben is igazolható, a magzat veszélyállapotára utal, amely alapján folyamatos (szülészobai) észlelés válik szükségessé.

3. táblázat: A magzati aorta descendens rezisztenciaindexének referenciatartománya a hetenkénti átlagértékekkel (\bar{x}), a szórásokkal (SD) és a vizsgálatok számával (n)

Terhességi kor (hét)	n	\bar{x}	SD	$\bar{x}-2$ SD	$\bar{x}-1$ SD	$\bar{x}+1$ SD	$\bar{x}+2$ SD	
I.	28	11	0,740	0,057	0,627	0,683	0,797	0,854
	29	14	0,762	0,040	0,682	0,722	0,803	0,843
	30	12	0,780	0,057	0,666	0,723	0,837	0,894
	31	16	0,771	0,049	0,671	0,721	0,821	0,870
II.	32	14	0,793	0,036	0,720	0,757	0,830	0,867
	33	19	0,788	0,034	0,719	0,754	0,823	0,857
	34	31	0,779	0,046	0,687	0,733	0,826	0,872
	35	37	0,788	0,032	0,723	0,756	0,820	0,853
	36	51	0,777	0,039	0,699	0,738	0,817	0,856
III.	37	55	0,771	0,038	0,695	0,733	0,810	0,848
	38	78	0,781	0,037	0,706	0,743	0,819	0,857
	39	53	0,781	0,033	0,715	0,748	0,815	0,848
	40	26	0,768	0,036	0,696	0,732	0,805	0,841
	41	12	0,733	0,028	0,677	0,705	0,762	0,790

I.-II.-III. nincs szignifikáns különbség

4. táblázat: A magzati aorta descendens pulzatilitási indexének (API) referenciatartománya a hetenkénti átlagértékekkel (\bar{x}), a szórásokkal (SD) és a vizsgálatok számával (n)

Terhességi kor (hét)	n	\bar{x}	SD	$\bar{x}-2$ SD	$\bar{x}-1$ SD	$\bar{x}+1$ SD	$\bar{x}+2$ SD	
I.	28	11	1,402	0,188	1,025	1,214	1,591	1,780
	29	14	1,505	0,283	0,938	1,221	1,788	2,072
	30	12	1,435	0,153	1,127	1,281	1,589	1,742
	31	16	1,486	0,238	1,008	1,247	1,725	1,964
II.	32	14	1,622	0,225	1,172	1,397	1,848	2,074
	33	19	1,593	0,199	1,194	1,394	1,792	1,992
	34	31	1,527	0,237	1,051	1,289	1,765	2,003
	35	37	1,644	0,206	1,232	1,439	1,851	2,057
	36	52	1,578	0,248	1,082	1,330	1,827	2,076
III.	37	54	1,564	0,230	1,104	1,334	1,795	2,026
	38	78	1,636	0,218	1,199	1,418	1,855	2,074
	39	53	1,619	0,229	1,161	1,390	1,849	2,078
	40	26	1,517	0,252	1,012	1,265	1,770	2,023
	41	12	1,418	0,162	1,093	1,256	1,582	1,745

I.-II.-III. nincs szignifikáns különbség

A korábbi megállapításokkal összhangban eredményeink azt tükrözik, hogy az RI és PI értékek változása alapján az AU és az MCA ellátási területében a vasculáris ellenállás a harmadik trimeszterben fokozatosan csökken, míg az aorta descendensben a hemodinamikai impedancia nem változik számottevően (3). A biofizikai leletek élettani magyarázatát több tanulmány részletezte. Valamennyi vizsgált artériában a szív ciklus során a folyamatos áramlás már az első trimeszterben, a 10. héttől detektálható, és a diastolés áramlás iránya mindvégig pozitív (3, 7, 8).

Az élettani terhesség terminusáig az arteria umbilicális diastolés sebessége folyamatosan növekszik a lepény érrendszerének fejlődése következtében, amely az áramlási ellenállás naponta 2–3 százalékkal történő csökkenésével jár (7). Az aortában a 20. hétig a diastolés sebesség fokozatosan emelkedik, ettől kezdve az RI és PI értéke terminusig állandó marad (9). Ennek hátterében az feltételezhető, hogy a lepény és a vese cök-

5. táblázat: A magzati arteria cerebri media rezisztencia-indexének (CRI) referenciatartománya a hetenkénti átlagértékekkel (\bar{x}), a szórásokkal (SD) és a vizsgálatok számával (n)

Terhességi kor (hét)	n	\bar{x}	SD	$\bar{x}-2$ SD	$\bar{x}-1$ SD	$\bar{x}+1$ SD	$\bar{x}+2$ SD
I.*	28	11,0760	0,029	0,701	0,730	0,789	0,819
	29	13,0806	0,005	0,795	0,801	0,812	0,818
	30	12,0787	0,027	0,732	0,760	0,815	0,842
	31	16,0796	0,034	0,726	0,761	0,831	0,865
II.**	32	14,0792	0,043	0,706	0,749	0,836	0,880
	33	19,0795	0,040	0,714	0,755	0,836	0,876
	34	31,0769	0,052	0,664	0,716	0,822	0,874
	35	37,0776	0,043	0,691	0,734	0,820	0,863
	36	52,0763	0,059	0,643	0,703	0,823	0,883
III.***	37	55,0770	0,056	0,658	0,714	0,826	0,882
	38	78,0740	0,052	0,635	0,688	0,794	0,846
	39	53,0718	0,054	0,610	0,665	0,773	0,827
	40	27,0718	0,066	0,585	0,652	0,785	0,852
	41	12,0705	0,078	0,548	0,627	0,784	0,863

* I. > II. p=0,002
 ** II. > III. p=0,000
 *** I. > III. p=0,000

6. táblázat: A magzati arteria cerebri media pulzatilitási indexének (CPI) referenciatartománya a hetenkénti átlagértékekkel (\bar{x}), a szórásokkal (SD) és a vizsgálatok számával (n)

Terhességi kor (hét)	n	\bar{x}	SD	$\bar{x}-2$ SD	$\bar{x}-1$ SD	$\bar{x}+1$ SD	$\bar{x}+2$ SD
I.*	28	11,1422	0,037	1,347	1,385	1,460	1,498
	29	13,1513	0,185	1,143	1,328	1,698	1,883
	30	12,1495	0,217	1,060	1,277	1,713	1,930
	31	16,1656	0,178	1,298	1,477	1,835	2,014
II.**	32	13,1552	0,227	1,098	1,325	1,780	2,007
	33	19,1583	0,227	1,130	1,357	1,811	2,038
	34	31,1513	0,227	1,058	1,286	1,741	1,969
	35	37,1534	0,216	1,102	1,318	1,750	1,966
	36	52,1480	0,325	0,829	1,155	1,806	2,132
III.	37	54,1526	0,231	1,064	1,295	1,758	1,990
	38	78,1411	0,220	0,970	1,191	1,633	1,853
	39	52,1339	0,229	0,881	1,110	1,569	1,798
	40	26,1310	0,292	0,726	1,018	1,602	1,894
	41	12,1298	0,267	0,763	1,031	1,566	1,834

* I. > III. p = 0,005
 ** II. > III. p = 0,000

kenő áramlási impedanciáját a többi magzati szerv, a zsigerek és a végtagok fokozódó rezisztenciája ellensúlyozza (3, 11). Az aorta hullámformái a szívtől távolodva módosulnak, mert a diastolés komponens sebessége fokozódik. Következésképpen az RI és a PI értékek a hasi aortában alacsonyabbak, mint a mellkasiban (9). A leszálló aorta vizsgálatának és mintavételi helyének standardizálása ezért különösen nagy jelentőségű.

Az MCA-nak kitüntetett szerepe van az agy kéregálmányának táplálásában. A referenciaértékek elemzése alapján igazolódott, hogy az MCA által ellátott agyi erekben a rezisztencia a 25. hétig lassan fokozódik, a 25. és 30. hét során állandó, majd ezt követően, a terminusig folyamatosan csökken. Az alacsonyabb hemodinamikai ellenállással jellemezhető 25. hét előtti és 30.

hét utáni időszak az idegsejtek intenzív osztódásának két fázisával állítható párhuzamba (12). Az MCA alacsonyabb impedanciáját ugyanakkor a cerebrális vasodilatatio is okozhatja, ami a terminus előtt fokozatosan csökkenő oxigéntenzio következménye (15).

A magzati keringés Doppler-ultrahangvizsgálata a legmagasabb szintű noninvaszív diagnosztikus lehetőségét jelenti a veszélyeztetett terhességek ellátásában. A Doppler RI és PI normáltartománya a lépényi valamint a magzati perifériás és cerebrális vérkeringés élettani viszonyait tükrözi. A szülészeti gyakorlatban azonos szempontok alapján értékeljük valamennyi diagnosztikus módszer leletét (például petezsákátmérő, biparietális átmérő, amnioszkópia, kardiokográfia). Az egyre növekvő jelentőségű Doppler-vizsgálat eredményeinek egységes elvek szerinti véleményezéséhez az egészséges magzatok szabályos áramlási paramétereinek ismerete ezért alapvetően fontos. A kor színvonalának megfelelő szülészeti Doppler-vizsgálat során elengedhetetlen az áramlási sebesség hullámformájának számítógépes analízise és a kapott index viszonyítása a terhességi korra jellemző átlagértékhez. Az RI és PI referenciatartományának alkalmazása a klinikai gyakorlatban a Doppler-leletek egységes értelmezését teszi lehetővé, amely a pontos diagnózist biztosítja, és a magzati veszélyállapot korai felismerésének előfeltétele.

IRODALOM: 1. *Alfirevic, Z., Neilson, J. P.*: The current status of Doppler sonography in obstetrics. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1996, 8, 114-118. – 2. *Arbeille, P.*: Fetal arterial Doppler-IUGR and hypoxia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1997, 75, 51-53. – 3. *Arduini, D., Rizzo, G.*: Normal values of pulsatility index from fetal vessels: A cross sectional study on 1556 healthy fetuses. *J. Perinat. Med.*, 1990, 18, 165-172. – 4. *Arstrom, K., Eliasson, A., Hareide, J. H. és mtsa.*: Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancies. A longitudinal study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1989, 68, 171-178. – 5. *Bilardo, C. M., Campbell, S., Nicolaides, K. H.*: Mean blood velocities and flow impedance in the fetal descending thoracic aorta and common carotid arteries in normal pregnancies. *Early Hum. Dev.*, 1988, 18, 213-221. – 6. *Gosling, R. G., King, D. H.*: Ultrasonic angiography. In *Arteries and veins*. Szerk.: Marcus, A. W., Adamson, L. Churchill-Livingstone, Edinburgh. 1975, 61-98. old. – 7. *Gudmundsson, S., Marsal, K.*: Umbilical artery and uteroplacental circulation in normal pregnancy – a cross sectional study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1988, 67, 347-354. – 8. *Kurjak, A., Crvenkovic, G., Salihagic, A. és mtsai.*: The assessment of normal early pregnancy by transvaginal color Doppler ultrasonography. *J. Clin. Ultrasound.*, 1993, 21, 3-8. – 9. *Lingman, G., Marsal, K.*: Fetal central blood flow circulation in the third trimester of normal pregnancy: longitudinal study. II. Aortic blood velocity waveforms. *Early Hum. Dev.*, 1986, 13, 151-159. – 10. *Manabe, A., Hata, T., Kitao, M.*: Longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of alterations in regional vascular resistance of arteries in normal and growth-retarded fetuses. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1995, 39, 171-179. – 11. *Mari, G., Abuhamad, A. Z., Uerpaipojkit, B. és mtsai.*: Blood flow velocity waveforms of the abdominal arteries in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1995, 6, 15-18. – 12. *Mari, G., Deter, R. L.*: Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, 166, 1262-1270. – 13. *Marsal, K.*: Role of Doppler sonography in fetal/maternal medicine. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 1994, 6, 36-44. – 14. *Paulin F.*: Színkódolt Doppler-vizsgálatok szerepe az újszülöttek méhen belüli sorvadásának diagnosztikájában és a neonatális eredmények javításában. MTA doktori értekezés, 1993. – 15. *Pourcelot, L.*: Application cliniques de l'examen Doppler transcuteané. In *Velocimetric Ultrasonore Doppler*. Szerk.: Perroneau, P., Seminaire INSERM, Paris. 1974, 213-240. old.

(Aranyosi János dr., Debrecen, Pf. 37. 4012
 e-mail: aranyosij@yahoo.com)

Ritka betegségek ritka társulása: Langerhans-sejtes histiocytosis és lymphangioleiomyomatosis együttes előfordulása a tüdőben

Márk Zsuzsa dr.¹, Sápi Zoltán dr.², Mészáros Zsolt dr.³ és Strausz János dr.¹

Pest Megyei Tüdőgyógyintézet, Törökbálint (orvosigazgató: Strausz János dr.)¹

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház, Budapest, Patológia (osztályvezető főorvos: Bodó Miklós dr.)²

Fővárosi Önkormányzat Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest, Sebészet
(osztályvezető főorvos: Bodnár András dr.)³

A szerzők 24 éves nőbeteg esetét ismertetik, akinél két ritka pulmonális megbetegedést kórisméztek: Langerhans-sejtes histiocytosis, majd 4 év múlva a tüdő lymphangioleiomyomatosisát. A szövettani feldolgozásra mindkét alkalommal pneumothorax miatt végzett sebészeti beavatkozás után került sor. A beteg tünetei ismétlődő légmell, majd obstructív nehézlégzéses rohamok voltak. A Langerhans-sejtes histiocytosis miatt rövid ideig szteroidkezelés történt. A szerzők ismertetik mindkét kórkép jellegzetességeit, kezelési lehetőségeit. Hasonló közlést, melyben e két ritka betegség együttesen fordul elő, az irodalomban nem találtak. Lymphangioleiomyomatosis esetről az utóbbi 10 évben magyar közlés nem történt.

Kulcsszavak: Langerhans-sejtes histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, tüdő

Coexistence of Langerhans' cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis in the lung. This is a case history of a 24-year-old female patient in whom two rare pulmonary diseases occurred: Langerhans cell histiocytosis and four years later lymphangioleiomyomatosis were diagnosed. Both diseases were verified by the examination of the lung tissue removed by the surgery for pneumothorax. The patient's symptoms were characterised by coughing, dyspnoe, repeated pneumothorax. The authors summarised the characteristics and treatment of these diseases. This case history is worth of reporting for its unique rareness.

Key words: Langerhans' cell histiocytosis, lymphangioleiomyomatosis, lung

A pulmonalis Langerhans-sejtes histiocytosis (LCH) a granulomás betegségek közé tartozó, ismeretlen eredetű ritka megbetegedés. Lokalizálódhat kizárólag a tüdőre, de társulhat hozzá a csontok elváltozása. Fiatal felnőttekben fordul elő leggyakrabban. Patológiai szempontból mononuclearis sejtekből, eosinophil granulocytákból, lymphocytákból és plazmasejtekből álló granulómák jellemzik. Későbbi stádiumban a tüdőfibrosis hisztológiai képe jellemző (1, 5, 12).

A lymphangioleiomyomatosis (LAM) a nagyon ritka betegségek közé tartozik. Becslések 1/1 millióra teszik előfordulását. Valószínűleg ennél több eset létezik, de a betegség nyilvántartása egyes országokban meglehetősen hiányos. Első leírója *von Stössel* volt (17), aki a tüdő muscularis cirrhosisának nevezte el a ma LAM-nak ismert betegséget. 1975-ben az Orvosi Hetilapban *Kovács és munkatársai* ismertették egy fiatal férfibeteg esetét, akinél a diagnózis ugyancsak a tüdő muscularis cirrhosisa volt (11). Az LAM okát nem ismerjük. Gyakorlatilag csak nők között fordul elő. Megjelenése a menopausa után csak igen ritka. Patológiai jellegzetessége, hogy a

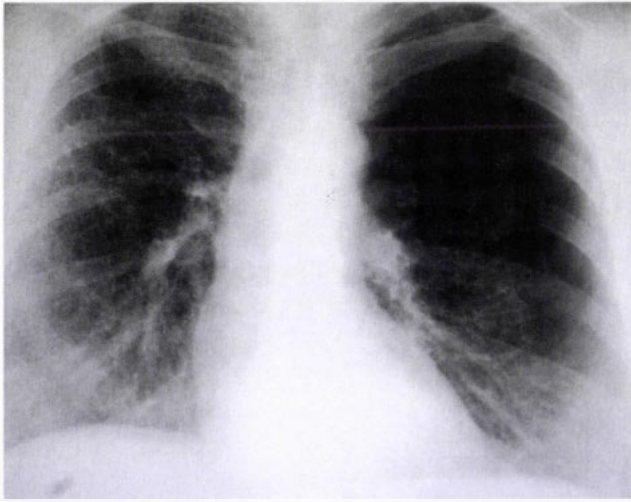
nyirokerek, vérekek és a légutak falában simaizom szaporodik fel (8, 13, 15, 16).

A tüdő jellegzetesen érintett. Klinikai tünetei a fokozódó nehézlégzés, ismétlődő légmell, vérköpés, és chylothorax. Mindezekhez a vese angiomyolipomája társulhat. Egyes esetekben sclerosis tuberosa rész-jelensége lehet (18).

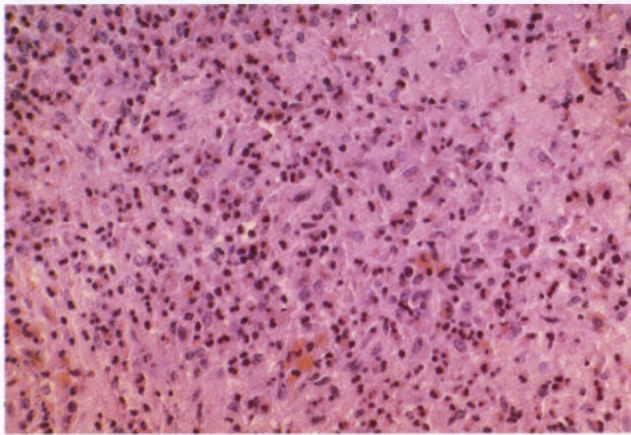
E közleményben fiatal nőbeteg esetét ismertetjük, akinél a fenti két ritka betegség egymással társult.

Esetismertetés

A 24 éves nőbeteg anamnézisében lényeges megbetegedés nem szerepel. 1993-ban egészséges gyermeket szült. 1996 szeptemberében kezelték első alkalommal jobb oldali pneumothorax miatt. Mellkas-röntgenfelvétél a légmellen kívül finom reticularis rajzolatot mutatott mindkét tüdőben (1. ábra). Miután mellkasi drenázs mellett a légmell nem gyógyult meg, műtétre került sor. A jobb felső lebeny atipusos resectiója, bullectomia és pleuroctomia történt. Az eltávolított tüdő hisztológiai vizsgálá-



1. ábra: PA mellkasfelvétel
Kétoldali reticularis rajzolot, bal oldali pneumothorax



2. ábra: Langerhans-sejtes histiocytosis
Kissé megnyúlt halvány magvú histiocyták keverednek eosinophil sejtekkel (HE 200x)

lata Langerhans-sejtes histiocytosis (eosinophil granulomatosis) igazolt.

Mikroszkóposan a tüdőállományban részben nagygóc, részben granulomatosis jellegű infiltratum látható. Az infiltratum elhelyezkedése interstitialis, néhol peribronchialis, perivascularis. Az infiltratum sejtjei elmosódó cytoplasmá határu, halvány eosinophil cytoplasmájú macrophag jellegű nagy sejtek, melyek magja ovoid vagy bab alakú, finoman diszpergált kromatinszerkezettel és longitudinális maghártagyűrődéssel. A maghártagyűrődéstől a sejtmagok gyakran kávészemre emlékeztetnek. A fent leírt sejtek – Langerhans-histiocyták – közé kevés eosinophil granulocytá és lymphocytá keveredik. A Langerhans-sejtek túlnyomó többsége phagocytáaktivitást nem mutat, egy-egy finoman vacuolizált, lipidcseppeket tároló sejt figyelhető csak meg (2. ábra). Elvértve néhány többmagvú óriássejt is észlelhető. A nagyobb infiltratumok centrumában néhol lumenképződés, illetve bronchializált köbös hámmal bélelt alveolusmaradvány figyelhető meg. Az infiltratum környezetében a tüdőállományban enyhe interstitialis gyulladás van. Az alveolushám desquamatiója látható. A desquamált sejtek az alveolusok lumenét kitöltik. Az elvégzett S 100



3. ábra: Mellkasi HRCT-vizsgálat
A tüdő vékonyfalú cystás átalakulása látható

immunhisztokémiai reakcióval a fent leírt Langerhans-sejtek egyértelmű pozitívítást adtak, amit megerősített az utólag elvégzett CD1a-vizsgálat.

A beteg ezt követően szteroidkezelést kapott: 1 mg/tskg methylprednisolont. Két hónapi gyógyszeresedés után mellékhatások miatt (20 kg-os hízás) a szteroidkezelést fel kellett függeszteni.

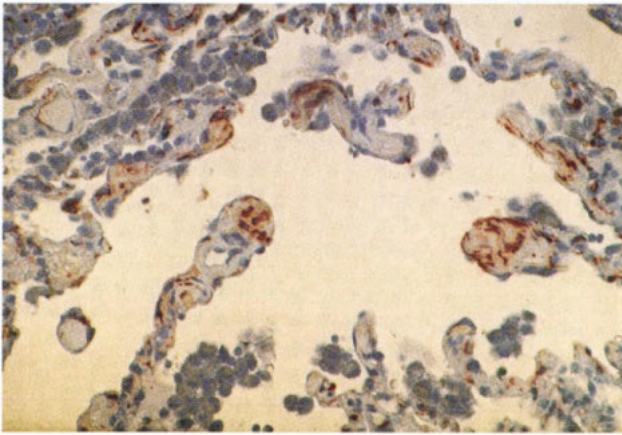
1997 októberében és 1998 júliusában terhességmegszakítás történt. 1997-től több alkalommal nehézlégzése volt, ilyenkor a légzésfunkciós vizsgálat obstructív légzészavart mutatott (FEV₁ a kell érték 75%-a). Tünetei inhalációs β_2 mimetikumra szűntek. A mellkas radiológiai vizsgálata lényeges progresszió miatt nem mutatott ki: mindkét tüdőben finom reticularis rajzolot volt látható.

1999 októberében újabb terhességmegszakítás történt. Decemberben bal oldali pneumothorax lépett fel, mely mellkasi szívókezelés mellett gyógyult. Mellkasi CT-vizsgálat a tüdő vékonyfalú cystás átalakulását mutatta (3. ábra).

2000. januárban ismételt bal oldali légmell miatt műtét történt: bal felső lebeny atípusos resectiója és pleuroctomia. Az eltávolított tüdő szövettani vizsgálata LAM-t igazolt. Eosinophil granulomatosis jelei a kivett tüdőrézben nem voltak láthatók.

A vizsgált metszetben olyan tüdőrészeket figyelhetők meg, ahol részben megtartott szerkezetű alveolusok, valamint kítágult emphysemás alveolusok mellett, kisebb-nagyobb gócbokban simaizom-proliferatio mutatkozik. Ezen simaizom-proliferatio jól láthatóan kis- és közepes bronchusok, ill. erek falából indul ki. Néhány helyen jól láthatók, hogy az alveolusok fala is megvastagodik, és itt is simaizom-, ill. myofibroblast-proliferatio mutatkozik. Mindezek mellett egyes területeken lymphoid aggregatumok láthatók, valamint néhány kítágult nyirokér is megfigyelhető. A leírt simaizom-proliferatio intenzív α -simaizom-aktin pozitívítást ad immunhisztokémiai eljárással, ugyanakkor az általunk használt HMB-45 nem bizonyult pozitívának (4. ábra).

A diagnózis felállítása óta eltelt fél év alatt a beteg állapota stagnált: mellkasröntgen és mellkas HRCT további



4. ábra: Lymphangioleiomyomatosis a tüdőben
Az alveolusok fala kiszélesedett, melynek oka simaizom-proliferáció, mely α -simaizom-aktin reakcióval jól látható (200 \times)

progressiót nem mutat. Légzésfunkció fiziológiás. A hasi CT- és UH-vizsgálat nyirokcsomó-, uterus-, vagy veseérintettségét nem igazolt. A koponya-MR sclerosis tuberosa utaló elváltozást nem igazolt (e betegségnek klinikai tünetei sem észlelhetők). A beteg felvilágosítása után a további tervezett terhességtől elállt. A későbbiekben semmiféle hormontartalmú gyógyszert nem volt hajlandó szedni a korábbi extrém mértékű hízás miatt, így az observáció és szükség esetén alkalmazott inhalációs β_2 mimetikumon kívül egyéb kezelésben nem részesül.

Megbeszélés

Mind a Langerhans-sejtes histiocytosis, mind a LAM önmagában is igen ritka, közlésre érdemes megbetegedés (7). A hazai irodalomban az utóbbi 10 évben LAM-estét nem közöltek, a két betegség együttes előfordulását pedig ezidáig nem publikálták.

A radiológiai elváltozások mindkét esetben hasonlóak: reticulonodularis, később fibroticus elváltozás látható, mely az egyes kórképekben különböző mértékben progrediál. A CT-felvételeken a gyakorlott vizsgáló már felfedezhet különbségeket: LAM-ban a góccal hiányoznak, histiocytosis-X-ben jellegzetesen jelen vannak (2, 4).

Mindkét betegség klinikuma hasonló: köhögés, dyspnoe, bizonytalan mellkasi fájdalmak, légmell, esetleg chylothorax (LAM-nál).

Az 1. táblázat tartalmazza a két kórkép klinikai, patológiai és hisztológiai jellegzetességeit.

Az ismertett fiatal nőbetegnél a chylothoraxon kívül a felsorolt valamennyi tünet jelentkezett. Mindkét megbetegedés esetén légmell miatt történt mellkassebészeti beavatkozás során nyert tüdőszövet részletes feldolgozása szolgáltatta a diagnózist. Bár az irodalmi adatok szerint a HMB-45 az esetek 75%-ában pozitív reakciót ad, az általunk végzett HMB-45 reakció negatív volt, de intenzív α -simaizom-aktin pozitivitást találtunk.

Mindkét betegség differenciáldiagnózisában szóba jön a többi disszeminált elváltozást okozó kórkép.

1. táblázat: A Langerhans-sejtes histiocytosis és a lymphangioleiomyomatosis klinikai, patológiai és hisztológiai jellemzői

	LAM	LCH
Nem	csak nők	férfi/nő arány=1/1
Életkor	praemenopausa	20–40 éves kor
Tünetek	nehézlégzés, zihálás, légmell, chylothorax, mellkasi fájdalom, köhögés, vérköpés	nehézlégzés, légmell, köhögés, általános tünetek (láz, fogyás, gyengeség)
Extrapulmonális manifestációk	vese, uterus, nyirokcsomók, máj, pancreas (sclerosis tuberosa)	csontok, központi idegrendszer, bőr
Mellkasröntgenfelvétel	reticularis árnyékoltság és cysticus elváltozások	reticulonodularis infiltratio cysticus átalakulással, vagy anélkül
HRCT	alveolaris árnyék, a nyirokvezeték kiszélesedése, hilusi és mediastinalis nyirokcsomó-megnagyobbodások	nodularis és cysticus elváltozások főleg a középső és felső lebenyekben
Patológia	LAM-sejtek, simaizom-proliferáció, HMB-45 pozitivitás	Langerhans-sejteket tartalmazó granulomák S100, CD1a pozitivitás
Tüdőfunkció	DLCO \downarrow , FEV \downarrow	DLCO \downarrow , VC \downarrow , FEV \downarrow
Kezelés	antiösztrogén progeszteron, β_2 -receptor-agonisták	corticosteroid (1 mg/tskg), cytotoxicus szerek
Prognózis	10 éves túlélés 20–40%	? eltérő irodalmi adatok
Differenciáldiagnózis	LCH, emphysema	LAM, hypersensitiv pneumonitis, sarcoidosis, idiopathiás tüdőfibrosis

LAM = lymphangioleiomyomatosis; LCH = Langerhans-sejtes histiocytosis; DLCO = szénmonoxid diffúziós kapacitás; FEV \downarrow = forszírozott kilégzési térfogat 1s alatt; VC = vitálkapacitás

A két betegség kezelése különböző, szteroid, ill. progeszteron. Az LAM kezelése nem egyértelmű. Mai ismereteink szerint a betegség progresszióját a terhesség és az ösztrogénkezelés gyorsítja, a petefészek-eltávolítás és a progeszteronkezelés pedig lassítja (14). Tamoxifen kedvező hatását is leírták. További lehetséges kezelés a tüdőtranszplantáció, bár néhány közlés az átültetett tüdőben is az LAM megjelenését írja le (6).

Az irodalmi áttekintés alapján az LAM lefolyása változó, de folyamatos progressiót mutat (9, 10). Langerhans-sejtes histiocytosis esetében hasonló rosszabbodással kell számolni. Mindkét betegség légzési elégtelenséggel végződik (3).

Betegünknel a Langerhans-sejtes histiocytosis diagnózisa óta eltelt 4 év alatt a radiológiai és klinikai kép romlása lassú volt. Tekintettel arra, hogy a két betegség együttes előfordulásával kapcsolatban tapasztalatok nincsenek, és nem ismerjük azokat a tényezőket sem, amelyek a lassúbb vagy gyorsabb progressióért felelősek, esetünk kimenetelét jósolni sem tudjuk.

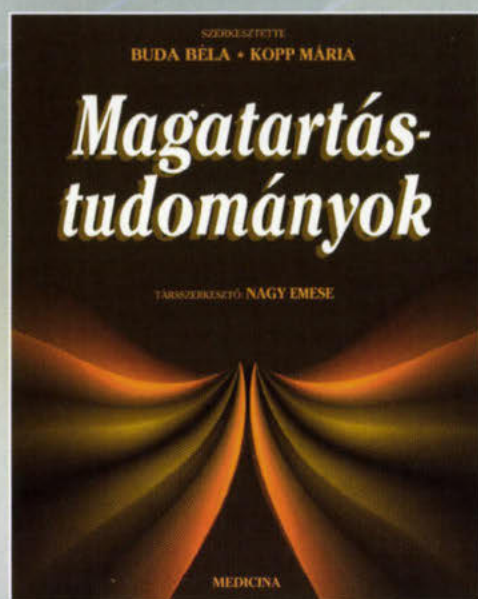
Esetünket egyedülálló ritkasága miatt tartjuk közlésre érdemesnek.

IRODALOM: 1. Arico, M., Egeler, R., M.: Clinical aspects of Langerhans' cell histiocytosis. *Haematol. Oncol. Clin. North Am.*, 1998, 12, 247-258. – 2. Bergin, C. J., Coblenz, C. L., Chiles, C. és mtsai: Chronic lung diseases: specific diagnosis by using CT. *Am. J. Roentgenol.*, 1989, 152, 1183-1188. – 3. Boehler, A., Speich, R., Russi, E. W. és mtsai: Lung transplantation for lymphangiomyomatosis. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1275-1280. – 4. Bonelli, F. S., Hartman, T. E., Swensen, S. J. és mtsai: Accuracy of high-resolution CT in diagnosing lung diseases. *Am. J. Roentgenol.*, 1998, 170, 1507-1512. – 5. Brauner M. W., Grenier P., Tidjani K. és mtsai: CT evolution of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Radiology*, 1997, 204, 497-502. – 6. Chu, S. C., Horiba, K., Usuki, J. és mtsai: Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangiomyomatosis. *Chest*, 1999, 115, 1041-1052. – 7. Crausman, R. S., Jennings, C. A., Tuder, R. M. és mtsai: Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 426-435. – 8. Johnson, S.: Lymphangiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax*, 1999, 54, 254-264. – 9. Kalassian, K. G., Foyle, R., Kao, P. és mtsai: Lymphangiomyomatosis: new insights. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1183-1186. – 10. Kitaichi, M., Nishimura, K., Itoh, H. és

mtsai: Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathological study of prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151, 527-535. – 11. Kovács J., Sági I., Fodor L.: Bronchiolaris emphysema. A tüdő muscularis cirrhosis. *Orv. Hetil.*, 1975, 116, 1877-1880. – 12. Minghini, A., Trogdon, S. D.: Recurrent spontaneous pneumothorax in pulmonary histiocytosis X. *Am. Surg.*, 1998, 64, 1040-1042. – 13. Olivieri, du Bois, R. M.: Interstitial Lung Diseases. *European Respiratory Monograph* 14. Vol. 5, 2000. – 14. Paquette, B., Fortier, P. K., Heroux, J. és mtsai: Oestrogen metabolism in lymphangiomyomatosis: catechol-O-methyltransferase pathway is not involved. *Thorax*, 2000, 55, 574-578. – 15. Tanaka, H., Imada, A., Morikawa, T. és mtsai: Diagnosis of pulmonary lymphangiomyomatosis by HMB 45 in surgically treated spontaneous pneumothorax. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 1879-1882. – 16. Taylor, J. R., Ryu, J., Colby, T.V. és mtsai: Lymphangiomyomatosis, clinical course in 32 patients. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1254-1260. – 17. Von Stössel, E.: Über muskuläre Zirrhose der Lunge. *Beitr. Klin. Tuberk.*, 1937, 90, 432-442. – 18. Warren, S. E., Lee, D., Martin, V. és mtsai: Pulmonary lymphangiomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. *Am. Thorac. Surg.*, 1993, 55, 998-1000.

(Márk Zsuzsa dr., Törökbalint, Munkácsy Mihály u. 70. 2045
e-mail: markzs@matavnet.hu)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Magatartástudományok

Szerkesztette: Buda Béla • Kopp Mária

A magatartástudományok mindinkább szerepet játszanak az elme-egészségügyi ellátásban, de az orvoslásban és az egészségügyben általában is, főleg a megelőzés és az egészségmegőrzés területén. Egészséglélektan, magatartásorvoslás, pszichoimmunológia, orvosi szociológia és antropológia, kommunikációelmélet, pszichofiziológia és több más új diszciplína jelenlegi állásának összefoglalása mellett a kötet áttekinti a különféle alkalmazási területeket. A mű interdiszciplináris munka, hiszen a biológiai alapoktól kezdve a lélektanon át a társadalomtudományokig és az etikáig sorra veszi a magatartástudományok minden területét.

Formátum: 200 x 253 mm

Terjedelem: 800 oldal

Bolti ár: 5200 Ft



A magyar szívsebészet helyzete és kihívásai a millennium évében

Nagy megtiszteltetés számomra és osztatlan örömmre szolgál, hogy az új évezredben elsőként nyertem el a Markusovszky Lajos Emlékérmét, és tarthatom meg az emlékelőadást. Itt szeretném megköszönni a Markusovszky Lajos Alapítvány kuratóriumának és az Orvosi Hetilap szerkesztőbizottságának, hogy a magyar orvostudomány – és elsősorban a hazai szívsebészet – fejlesztéséért, valamint az Orvosi Hetilap magas szakmai színvonalának megtartása és emelése érdekében végzett, közel két évtizedes tevékenységemet ezzel a magas kitüntetéssel ismerte el. Továbbá köszönetemet szeretném kifejezni Mindnyájuknak, akik megjelenésükkel és érdeklődésükkel megtisztelték ezt az ünnepséget és ezt az előadást.

Mi, magyarok nagyon szeretünk kitüntetések adni, de még jobban azokat kapni – és talán ezért is született meg katonai körökben az a kis pajkos hasonlat, hogy a kitüntetés olyan, mint a légítámadás. Magasból jön, az első vonalak mögé csapódik be és általában ártatlanokat talál el. Ez esetben a kitüntetés valóban magasból jött, az ország első és legjelentősebb orvosi folyóiratától, de jómagam még mindig az első vonalakban aktívan tevékenykedek a magyar szívsebészetért. Remélni szeretném, hogy ezen a téren nem vagyok teljesen érdemtelen, s most talán ez az adoma nem telitalálat.

Egyik jeles tanítómesterem, Viking O. Björk mondta, hogy az ilyen ünnepi beszédeknél az illetőnek önmagát kell nyújtania a hitelesség érdekében. Jómagam nem tudok saját élményt, tapasztalat nélkül valamiről beszélni, véleményt megfogalmazni. Háttorzongató csodálattal vagyok azok iránt, akik minden személyes tapasztalat hiányában képesek a pápai csalhatatlanság biztonságával véleményüket szinte ítéletszerűen nyilvánkoztatni. Közel hasonló helyzetbe kerültem most Markusovszky Lajossal. Marosvásárhelyen az egyetemen, ahol diplomámat szereztem, tanítottak orvostörténetet – de akkor, huszonegynéhány éves fejjel inkább a jövő, mint a múlt érdekelt –, és mint klinikai externista, mentesültem az előadásokon való részvételtől, így az orvostörténet-előadásokról is. Szerencsére segítséget kaptam a legilletékesebb helyről, Szállási Árpád orvostörténész professzor barátomtól, aki ellátott megfelelő irodalommal. Így ezt a hiányosságomat most pótolhattam, elolvastam néhai miniszterelnökünk, Antall József Markusovszkyról szóló írását (1) és véleményem szerint legjobb, ha őt idézem: „A pesti orvosi iskola nagy hatású szervező egyénisége, hatalmas munkabírású, éles eszű és keménykezű irányító-

ja, államférfiak és tudósok igaz barátja, a magyar művelődésügy, egészségügy szürke eminenciása volt évtizedeken keresztül Markusovszky Lajos”, aki 1844-ben védte meg disszertációját az „Orvos, mint nevelő” címmel „amely már valóságos program volt, szinte életművének előzetes foglalata.”

A Bach-korszak elején az orvosi szakajtó teljesen hiányzik hazánkból, mivel 1848-ban megszűnt az Orvosi Tár, amely 1831-től jelent meg. Ezt hivatott pótolni az 1857-ben megjelenő, és azóta is létező Orvosi Hetilap, melynek első szerkesztője és tulajdonosa Markusovszky Lajos volt. Az Orvosi Hetilap a magyar orvosgenerációk, így a mi családunk orvostagjainak is állandó szakfolyóirata. Arra is jól emlékszem, hogy első munkahelyemen, a Gutin lábánál, Kapnikbányán körzeti orvos kollégáimmal előfizettük, vartuk és olvastuk az Orvosi Hetilapot. Ez a folyóirat elkísért 30 éves svédországi tanulmányutamra is.

Az Orvosi Hetilap jelentősége felértékelődött az utóbbi években, ugyanis jegyzik a MEDLINE-on, és ezáltal az ott megjelent közlemények elérhetővé váltak az idézés számára, ellentétben a legtöbb magyar orvosi folyóirattal. Erre a tényre többször felhívtam fiatalabb kollégáim figyelmét, és jómagam is rendszeresen közlök az Orvosi Hetilap hasábjain. Most is megragadom az alkalmat, hogy tisztelettel fölhívjam figyelmüket az Orvosi Hetilap jelentőségére és abban színvonalas írások megjelentetésére.

A magyar szívsebészet helyzete az ezredfordulón

A hazai szívsebészet történetének ismerete megkönnyíti a jelenlegi helyzet jobb megértését (11), de idő hiányában csak egyetlen igen jelentős, de kevésbé közismert részletet ismertetek. 1959-60-ban elvégezték az első sikeres nyitott szívműtéteket, hazai készítésű szívmotorokkal, 5–6 évvel a világ- és európai premierek után. A '60-as évek elején a clevelandi PEMCO cég igazgatója, Köteles Béla és a református egyház meghatározó szerepet játszottak a hazai szívsebészet fejlődésében, fejlesztésében, amikor Magyarországnak adományoztak három modern, Kay-Cross-típusú PEMCO-szívmotort, melyek a Városmajori Klinikára, a Kardiológiai Intézetbe és Szegedre kerültek. Később, a '60-as évek végén hasonló módon két újabb szívmotor érkezett Clevelandból, amelyek Debrecenben, ill. a Szabolcs utcai klini-

Elhangzott 2001. április 26-án Budapesten, a Markusovszky Lajos ünnepségen.

kán kaptak elhelyezést. Ezek mellett Marosvásárhelyre is jutott PEMCO-szívmotor. Ezek a nemes adományok meghatározóak voltak a magyar és az egész Kárpát-medence szívsebészetének fejlődésében. Ahová Köteles Béla küldött PEMCO-szívmotort, ott a szívsebészet megfogant, fejlődésnek indult, kivirágzott és jelenleg is működik. Ezért a nagylelkű segítségért Köteles Bélát a Magyar Szívsebészeti Társaság a múlt évben Kudász József Emlékéremmel tüntette ki.

A millennium évében Magyarország 7 szívsebészeti központtal rendelkezik, amelyből 3 a fővárosban működik. A Semmelweis Egyetem két klinikája közül az egyik Budán, a Városmajor utcában, a másik Pesten, a Szabolcs utcában található. Az Országos Kardiológiai Intézet szervezeti és gazdaságilag két különálló osztályra tagozódik: a gyermek- és a felnőtt szívsebészetre. Orvosi fakultással rendelkező vidéki egyetemek (Debrecen, Pécs, Szeged) mindegyikén működik szívsebészet, továbbá Zalaegerszegen, a Megyei Kórházban is van szívsebészeti osztály (13).

Jelenleg összesen 20 szívműtő, 6 pacemaker műtő, 74 intenzív, 46 köztes (szubintenzív) és 274 osztályos ágy áll a betegek rendelkezésére. A szakorvosok száma 45, – közülük 5 egyetemi tanár, 6 egyetemi docens, 16 főorvos vagy adjunktus, 18 tanársegéd vagy szakorvos, valamint 30 szakorvosjelölt vagy alorvos –, valamint 49 aneszteziológus, összesen kb. 125 orvos foglalkozik közvetlenül a szívsebészeti betegekkel (14).

Az utóbbi 20 év alatt – 1980-tól számítva – Magyarországon 20 szívsebész szerzett minősítést, akik közül 3 akadémiai doktori, 17 kandidátusi, illetve PhD-fokozatot nyert el, továbbá 5 személy szerzett habilitációt (1. táblázat). A minősítést szerzettek közül ketten sajnálatos módon már nincsenek az élők sorában, egy akadémiai doktor nyugállományba vo-

nult, 1 kolléga elhagyta a pályát és egy másik külföldön tevékenykedik. A minősítettek és habilitáltak száma személyemmel eggyel gyarapodott, ezeket a minősítéseket még Stockholmban szereztem meg a '80-as évek elején. Svéd mércével mérve ez az arány lehetne jobb is, amely abban is tükröződik, hogy a 8 szívsebészeti osztály vezetői közül 2 kinevezett és egy megbízott vezető nem rendelkezik minősítéssel.

A 2000. évben elvégzett 6113 szívműtét közel 20%-os növekedést jelent az 1999. évhez viszonyítva, és számbelileg ez a legnagyobb emelkedés a magyar szívsebészet történetében (1. ábra). Ez a jelentős számbeli előrelépés elsősorban annak köszönhető, hogy két új korszerű klinika, a fővárosi gyermekszívsebészet és a pécsi kardiológiai központ kezdte el működését, valamint az összes többi központ is kisebb-nagyobb mértékben növelte teljesítményét.

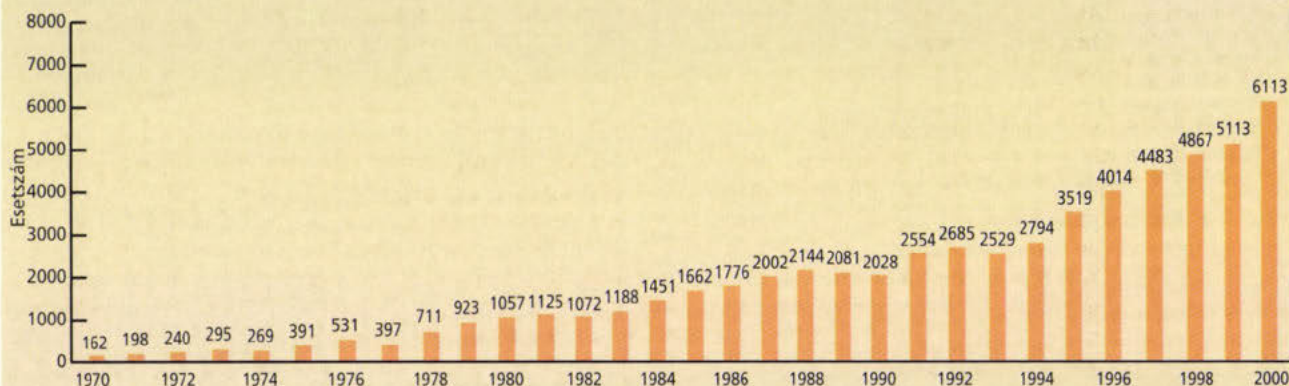
Az európai átlaghoz viszonyítva a hazai szívsebészet mennyiségi teljesítménye javulást mutat az évszázad utolsó évtizedében (2. ábra). A 40–50%-os elmaradást sikerült a legutóbbi 3–4 évben 20–30%-ra csökkenteni, és jó esély van arra, hogy az ország Európai Unióhoz való csatlakozása idejére utolérjük az európai átlagot. Ennek feltétele a jelenlegi kapacitás teljes kihasználása és Szegeden a rég várt modern szívközpont és szívsebészet megvalósítása. A számbeli teljesítményelmaradásunkat szinte teljes mértékben a koszorúérműtétek adják, ugyanis a billentyűbeavatkozások és a veleszületett szívhibák területén közel azonos a hazai szívsebészeti teljesítmény az európai átlaggal. Viszont elmaradás van a szívátültetésnél, az aortán végzett beavatkozásoknál, de ez összességében alig 100 műtétet jelent.

Itt kell megemlítenünk, hogy az elmaradás igen jelentős az invazív kardiológusok által végzett diagnosztikus és terápiás koszorúér-beavatkozások, a ballonos tágítás (PTCA) és a stentelés tekintetében

1. táblázat: Magyarországon 1980–2000 között minősítést szerzett szívsebészek száma a minősítés szerzésnek helye szerint

	GOKI Gyermek	GOKI Felnőtt	SE Városmajor u.	SE Szabolcs u.	Debrecen	Szeged	Összesen
Akadémiai doktor	1	-	1	-	1	-	3
Kandidátus, PhD	1	2	5	4	4	1	17
Habilitáció	1	1	1	1	-	1	5

GOKI = Gottsegen Országos Kardiológiai Intézet; SE = Semmelweis Egyetem



1. ábra: Nyitott szívűműtétek száma Magyarországon 1970–2000 között

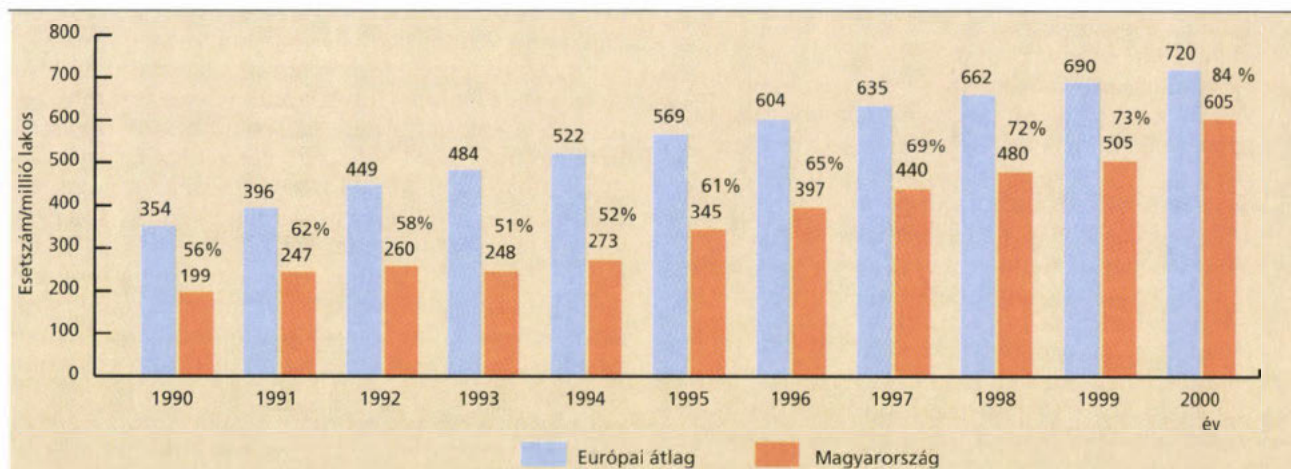
is, úgy az elektív, mint az akut beavatkozásokat tekintve. Az európai átlagtól az elmaradás a coronariaangiográfiát tekintve kb. 40%-os, és PTCA esetében megközelíti a 60%-ot (15). Ezeknek az adatoknak a birtokában megállapítható, hogy elsősorban a koszorúér-megbetegedések megfelelőbb, bizonyítékokon alapuló gyógyításával igen jelentős számú betegnél lehetne és kellene életet nyerni, munkaképességet és életminőséget javítani. Ez több tízezer embert érint, hiszen tudjuk, hogy minden harmadik beteg koszorúér-megbetegedés következtében hal meg Magyarországon. Ehhez természetesen nagyobb anyagi ráfordítás, jobb szervezettség és összehangolt tevékenység szükséges a szívbetegségekkel foglalkozók teljes körében. Svédországi tapasztalataimat összevetve a hazai valósággal, nemegyszer szomorúan kell megélnem, hogy a mondvacsinált érvekkel összehozott megoldások nem mindig a legcélravezetőbbek.

A magyar szívsebészet a minőség tekintetében megállja a helyét a nemzetközi összehasonlítással (2. táblázat). Nincs jelentős eltérés a korai műtéti halálozást tekintve. Nemzetközileg elfogadott a korai halálozás a műtét idején és az azt követő 30 napban. Több évtizedes hazai és külföldi tapasztalatom alapján azt mondhatom, hogy eltérés a meghalt betegeket tekintve a szövődményes esetekben mutatkozik a fejlett nyugati országok javára, a gazdagabb műszerezettség és még inkább a személyzet létszáma és néha minősége okán. A kereseti viszonyok sem ked-

veznek az igen megterhelő szívsebészeti intenzív osztályon dolgozó orvosok és szakdolgozók megtartására. Ez a kérdés megoldatlan a jelenlegi finanszírozási rendszerben.

A korai vagy sebészi halálozás igen lehangoló, mindenki számára elszomorító történés, és természetesen minden sebész, illetve klinikai osztály elsődleges feladatának tekinti ennek csökkentését, minimumra való visszaszorítását. De azt sem szabad elfelejteni, hogy a műtéti várakozó listán lévő betegek halálozása – Jánosi professzor úr vizsgálatai szerint – meghaladja a 10%-ot 1 év alatt, (5) és 4–18% között változik a betegség súlyosságát tekintve (6). A sebészi halálozás igen fontos minőségi mutató, de nem tanácsos egyedül, összefüggéséből kiragadva vizsgálni, mivel nem csak a sebészorvosi tevékenységet jellemzi, hanem függ a műtetre kerülők nemétől, betegségének súlyosságától, a műtét sürgősségétől, társbetegségektől, a beteg általános állapotától és biológiai korától (2). Saját tapasztalatból tudom, hogy nem sürgősségi, stabil anginás betegeken végzett koszorúér-áthidalások esetén a korai halálozás 1% alá szorítható.

Természetesen a műtétek célja a hosszú távú túlélés elérése, a beteg panaszainak megszüntetése vagy enyhítése és a munkaképesség visszaadása. A kormány „Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001-2010. között” egyik részfeladata a koszorúér-betegségek halálozásának 20%-kal való csökkentése 65 évnél fiatalabb lakosság körében –



2. ábra: Nyitott szívűtétek száma 1 millió lakosra vonatkoztatva Magyarországon és az európai átlag. Az 1999. és 2000. európai átlagok pontos adat hiányában az előző évek alapján becslés számok

2. táblázat: Nyitott szívűtétek száma és korai halálozása (30 napig)

Műtét típusa	Magyarország 1999		Magyarország 2000		Németország 1998		USA 1990-97	
	szám	mort. (%)	szám	mort. (%)	szám	mort. (%)	szám	mort. (%)
Koszorúér	3025	2,5	3 728	2,6	66 483	3,0	810 998	3,0
Billentű	1112	3,7	1.272	3,0	14 287	4,2	75 367	4,4
Koszorúér + billentyű	373	11,0	469	8,5	7 113	6,8	60 170	8,5
Veleszületett	430	5,3	479	4,2	4570	3,7	n.a.	n.a.
Aortaaneurysma	75	17,3	78	20,5	1791	11,1	n.a.	n.a.
Egyéb	98	17,3	82	20,7	4 030	12,8	128 154	8,8
Összesen	5 113	4,1	6 113	3,7	96 890	3,9	1 074 689	4,1

mort. = korai halálozás; n.a. = nincs adat

3. táblázat: Koszorúér-áthidalások

	Debrecen 1999–2000 (%)	Linköping 1995–2000 (%)	Összesen (%)
Betegek száma	129	150	279
Nőbetegek	18	23	21
> 70 év	20	37	29
Instabil angina	16	42	30
Redo-műtét	5	6	5
A. mammaia	93	93	93
A. radialis	1	1	1
Véna, LAD	2	2	2
Véna, NOLAD	4	4	4
Halálozás	0,8	1,3	1,1

Redo = ismételt áthidalás; LAD = bal anterior descendens koszorúér; NOLAD = nem LAD; Halálozás = korai halálozás (30 napon belül)

4. táblázat: Teljes artériás revascularisatio (TAR), Debrecen, 1999–2000

Betegek száma	607
Női betegek (%)	23
Életkor (év)	56,3 (26 – 80)
A. mammaia (%)	96
Bilat. a. mammaia	8
A. radialis (%)	80
Bilat. a. radialis (%)	29
Halálozás	12 (2,0 %)

Halálozás = korai halálozás (30 napon belül)

2010-ig. Véleményem szerint ebbe a programba mi, szívsebészek feltétlenül be kell kapcsolódjunk és részt kell vállaljunk. Ismerve a hazai szívsebészet jelenlegi teljesítményét, ezt a 20%-os halálozáscsökkentést minden különösebb nehézség nélkül megvalósíthatónak tartom, ha a bizonyítékokon alapuló gyógyítást alkalmazzuk a koszorúér-sebészetben. A *Braunwald* (4) és a *Hurst-féle* (7) közismert tankönyvekből egyértelműen kitűnik, hogy az a. mammaia internával végzett koszorúér-áthidalások esetén a betegek 10 éves túlélésének aránya 15–20%-kal jobb, mint a vénagraftokkal operáltaké. A múlt évben elvégzett 3728 koszorúérműtétnél 72%-ban alkalmaztunk a. mammaia graftokat, meglehetősen eltérő arányban a különböző központokban. Ez azt jelenti, hogy kb. 640-650 betegnél nem optimális koszorúér-áthidalás történt, ha a kívánatos és megvalósítható a. mammaia alkalmazási ráta alsó határát 90%-ban állapítjuk meg.

Hazai szívsebész kollégákkal többször vitába keveredtem (12), amikor kiálltam az a. mammaia graft minél gyakoribb alkalmazása mellett. Tettem ezt nem azért, mert a módszert mi honosítottuk meg Magyarországon a '80-as évek elején (10), hanem mert klinikai tapasztalatom és a szakirodalom adatai egyértelműen emellett szólnak (8). Vitapartnerem érveire ezekkel az adatokkal szeretnék válaszolni. Átnéztem az utóbbi években Debrecenben, ill. Svédországban általam operált betegek adatait, és ebből látható, hogy gyakorlatilag nincs ellenjavallata az a. mammaia felhasználásának, és csak néhány esetben az a. mammaia alkalmatlansága miatt kellett más megoldást alkalmazni (3. táblázat).

A vénagraftokról közismert, hogy megbetegednek és 7–10 évvel a műtét után kb. 50%-ban elzáródnak (3). Ezért világszerte próbálkozások történtek artériák alkalmazásával. Mi Debrecenben, az a. mammaia mellett az arteria radialist alkalmazzuk előszere-ttel és az operált betegek közel felénél sikerült a teljes artériás revascularisatiót megvalósítani (4. táblázat). A korai eredmények kedvezőek, hasonlóak az irodalmi adatokhoz (16). Az orvostudomány fejlődésében mindig fontos szerepet játszott az újabb eljárások keresése, amikor az alkalmazott módszer eredményei nem tökéletesek. Természetesen az újnak mindig meg kell birkóznia a régi, begyepesedett, konzervatív gondolkodással is.

A billentyűműtétek területén a billentyűmegtartó beavatkozások végzése jelenti a hazai szívsebészet számára az elsőrendű kihívást. Elsősorban a mitralis billentyű sebésze terén van még igen jelentős fejlődési lehetőség, és véleményem szerint, szinte minden mitralis beavatkozásnál meg kell fontolni, illetve kísérni a billentyűmegtartó műtétet (9), amelyeket Debrecenben mind gyakrabban végzünk. Jelenleg a mitralis plasztikák száma meghaladja a műbillentyű-beültetéseket klinikánk gyakorlatában. Az elvégzett plasztika minősége intraoperatív echokardiográfiával ellenőrizhető, és sikertelenség esetén a műbillentyű beültetése azonnal elvégezhető egy műtét keretén belül.

A magyar szívsebészet számára a legnagyobb kihívás a megoldatlan finanszírozás. Sajnálatos módon a hazai szívsebészet finanszírozását bekényszerítették az ún. „teljesítményarányos” térítési rendszerbe, amelynek semmi köze sincs a teljesítményhez és a való ráfordításhoz. Ehelyett a zárt kasszán belül pozícióharc és lobbizás folyik a különböző szakmák között a nagyobb részesedés eléréseért mások rovására. Ez a finanszírozási rendszer „genetikailag” hibásan kialakított (kódolt), és a HBSC (homogén betegcsoportok) visszatérő karbantartása ellenére sohasem lesz megfelelő. Ehelyett a szívsebészetnek olyan valós finanszírozásra lenne szüksége, amely lehetővé tenné és biztosítaná a műszerek karbantartását és beszerzését, valamint az ennél is fontosabbat, a munkatársak megtartását és létszámuk szükség szerinti fejlesztését.

Globalizálódó, pénzközpontú, publicitást és látszatsikert hajszoló, rohanó világunkban érdemes megállni egy pillanatra – Markusovszky példájából merítve –, és az egészségügyet egy ép, egészséges nemzedék létrehozására felhasználni. Markusovszky orvosi hivatásának alapelve most is időszerű, amely szerint: „Ne alacsonyítsa tudományát tehénné, mely őt vajjal láttandja el, ne pénz- és hírkeresés módjává” (1).

IRODALOM: 1. *Antall J.*: Markusovszky Lajos (1815-1893) In *Tanulmányok és arcképek a magyar medicina múltjából*. Szerk.: Antall, Birtalan, Schultheisz. Medicina Kiadó, Budapest. 1988, 3-38. old. – 2. *Bjessmo, S.*: Surgery for acute coronary syndromes: Doktori disszertáció, Elanders Gotab, Stockholm. 2001, 11-67. old. – 3. *Cameron, A. A., Green, G. E., Brogno, D. A.* és mtsai: Internal thoracic artery grafts: 20-year clinical follow-up. *J. Ann. Coll. Cardiol.*, 1995, 25, 188-192. – 4. *Gersh, B. J., Braunwald, E., Rutherford, J. D.*: Coronary Artery Bypass Surgery. In *Heart Disease. A textbook of cardio-vascular medicine*. Szerk.: Braunwald, E. 5th ed. W. B.

Sannders Comp., Philadelphia, 1997, 1316-1329. – 5. Jánosi A.: Személyes közlés. 2001. – 6. Koomen, E. M., Hutten, B. A., Kelder, J. C. és mtsai: Morbidity and mortality in patients waiting for coronary bypass surgery. Eur. J. Cardio-Thorac. Surg., 2001, 19, 260-265. – 7. Loop, F. D.: The surgical treatment of atherosclerotic coronary heart disease. In Hurst's The heart. Szerk.: Schlant, C. R., Alexander, R. W. 8th ed. McGraw-Hill Inc., New York, 1994, 1367-1380. old. – 8. Lytle, B.: Result of coronary artery bypass surgery. In Ischemic heart disease surgical management. Szerk.: Buxton, B., Frazier, O. H., Westaby S. Mosby International Ltd., London, 1999, 63-72. old. – 9. Nagy Zs., Bódi A., Vaszily M. és mtsai: A mitralis insufficiencia műtéti kezelése anuloplasticus öltéssel. Orv. Hetil., 1999, 140, 285-289. – 10. Péterffy Á., Homolay P., Szécsi J. és mtsai: A szívizom direkt revascularizációja az artéria mamma interna felhasználással. Orv. Hetil., 1989, 130, 1419-1423. – 11. Péterffy Á.: A magyar szív-

sebészet létrejötte, fejlődése és jelenlegi helyzete. Cardiol. Hung., 2000, 29, 107-114. – 12. Péterffy Á., Galajda Z.: Az arteria mamma interna a koszorúér áthidalások vezérelve. Cardiol. Hung., 2000, 29, 269. – 13. Péterffy Á.: A magyar szívsebészet története és jelenlegi helyzete. In Anno 2000. Orvostudomány Magyarországon. Szerk.: Kapocs G. Springer Tudományos Kiadó, Budapest, 2000, 147-150. old. – 14. Tomcsányi I.: A magyar szívsebészet helyzete 2001-ben. Egészségügyi Menedzsment, 2001, 3, 78-79. – 15. Vecsey T.: Az intervenció kardiológia helyzete hazánkban. Egészségügyi Menedzsment, 2001, 3, 76-77. – 16. Weinschelbaum, E. E., Macchia, A., Caramutti, V. M. és mtsai: Myocardial revascularization with radial and mammary arteries: initial and mid-term results. Ann. Thorac. Surg., 2000, 70, 1378-1383.

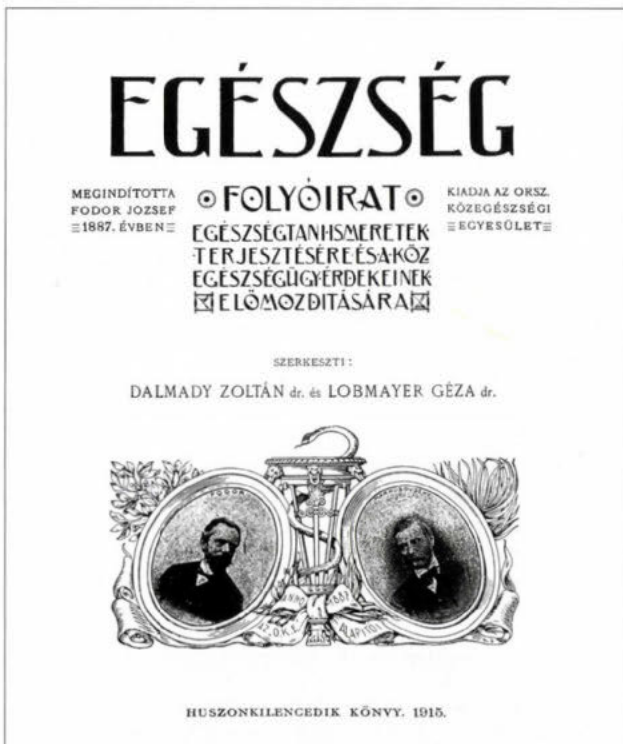
Péterffy Árpád dr.

Az „Egészség” 1900-as évfolyama

A századfordulói szaklapokban a *Magyar Orvosi Archivum* a gyógytudományok akkori állásáról, az *Orvosi Hetilap* főleg a gyakorlati alkalmazásáról, míg az *Egészség* az ország nem kevésbé fontos közegészségügyi helyzetéről ad széles körképet. Ismeretes, hogy az utóbbit Fodor József alapította 1887-ben és szerkesztette egy évtizedig. Szerzői között Babes Viktoról (így!) Balogh Kálmánon és Hőgyes Endrén át Markusovszky Lajosig a legjobb szakembereket találjuk, vagyis mindnyájan felismerték annak nem konkurens, hanem kiegészítő jellegét. A Markusovszky és Fodor közötti kapcsolat mindvégig harmonikus voltát különben sem kell bizonygatnunk.

A millenniumi esztendő után a nagy tudós szerkesztő az Országos Közegészségi Egyesület megértő támogatásával átadta székét a szemész Csapodi Istvánnak, aki Frank Ödön és Rigler Gusztáv közreműködésével folytatta tovább a fodori hagyományokat. A cikkíró gárda lényegében maradt, kivéve a minden szaklaponál természetesnek tekintett pár százalékos változást. Kezdetről várható volt, hogy az oftalmológus Csapodi István főszerkesztősége csak átmeneti megoldás lehet. Higiénikus szakember után kellett hát nézni, aki hosszabb távon tesz eleget ennek az egyáltalán nem könnyű feladatnak. Az *Egészség* ugyanis egyszerre volt tudományos és népszerűsítő periodika, egy közegészségügyi szempontból amúgy sem kedvező társországban.

Az *Egészség* 1900-as évfolyama nem csupán a kérek évforduló miatt érdekes most. Két fontos változás tartozik hozzá. Az egyik: Gerlóczy Zsigmondnak szerkesztővé történt kinevezése, a másik: elérkezett az igény és az idő a havonkénti megjelentetésre, így az évi hat szám megkétszereződött, kötetei természetesen vastagabbak lettek.



1. ábra: Az „Egészség” 1915-ös évfolyama



2. ábra: Az „Egészség” 1900-as évfolyama

Gerlóczy Zsigmond 1863. június 25-én született Pesten. Tízéves korában apja az egyesített főváros első alpolgármestere lett. Orvosi oklevelét az *Egészség* megindításának évében szerezte, majd Korányi-tanítványként a Rókus Kórház fertőző osztályára került (6). A közvetett klinikai diagnosztika fénykorában (röntgen, laboratórium) is felismerte a megelőzés jelentőségét, ezért első között szerzett közegészségügyi jellegű magántanári képesítést (5).

Gazdag életművét most nem feladatunk teljes jelentőségében ismertetni, megtette azt a Regöly-Mérei Gyula tanár a higiénikus szerkesztő halálának 30. évfordulója alkalmából (8). Megemlíthető még, hogy 1901-től ő adta elő a műegyetemen az építés-egészségügyet, de ez első világháború éveiben már Dalmady Zoltán és Lobmayer Géza szerkesztették a lapot, Fodor József és Markusovszky Lajos képének stilizált emblémájával a címlapon (1. ábra).

Térjük vissza a jubileumi kötetre (2. ábra). A kiadó szerepét betöltő Országos Közegészségügyi Egyesület elnöke akkor Schuschny Henrik volt. A június 15-től kinevezett Gerlóczy Zsigmond a bakteriológus Aujeszky Aladár, az iskolaorvos id. Juba Adolf, a nem szakorvosok közt nyilvántartott Jurkiny Emil és a kitűnő kémikus Kalecsinszky Sándor közreműködésével elkezdte a szerkesztést. A folyóirat színvonaláért felelős társaság választmányának „tisztikarában” megtaláljuk Hógyes Endre, Korányi Frigyes, Bókay János, Dollinger Gyula, Thanhoffer Lajos, Hutyra Ferenc és Than Károly személyét. Az illusztris névsor önmagáért beszél. Sajnos, az akkor már betegeskedő Fodor József csak a pártoló tagok sorában szerénykedett.

Beköszöntőjében Gerlóczy a következő sorokat írta: „Szerkesztői minőségemben elcsüggedek akkor, mikor az *Egészség* immár tizennégy évfolyamának alapjait olvasom, mert érzem elődeimmel szemben gyöngeségemet a lap szerkesztésére... ugyanakkor erőt is meríték és bátorságot a vállalkozáshoz, mert hisz' lényegesen könnyebb a helyzetem, mint volt azoké, kik megindították a folyóiratot” (4). Helyes helyzetértékelését a későbbi kötetek igazolták. Különös gondot fordítottak az iskolaegészségügyi szakosztályra, amelyért természetesen Juba Adolf volt a felelős. A teljesség igénye nélkül nézzük, mik foglalkoztatták akkor a szakembereket különösképpen. Például *Statisztikai kimutatás Magyarország egészségéről*, J. jelíggel, amelyből kiderül, hogy az ország lakossága 1900-ban minden hátrányos tendencia (fokozódó kivándorlás, csökkenő születés) ellenére 160 ezer fővel szaporodott. Holott a halálozás közel felét a hét éven aluli gyermekek tették ki. Ami a járványügyi helyzetet illette, hastífusz gyakorlatilag már nem volt, hólyagos himlő csak Trencsén megyében fordult elő, szaporodott viszont a tbc, s ami meglepő, gyermekágyi láz Semmelweis hazájában még mindig előfordult. Nem kevésbé érdekes a dohányzási szenvedély terjedésének tárgyalása. Mennyiségileg fogyasztásban a pipadohány vezetett, azt követte a török és egyiptomi papírszivarka (a cigaretta akkori neve), valamint a divatból azóta kiment burnót. A szerző az ártalmáról nem szól, csak a kincstár jövedelméről (3).

Ugyanezen közlési rovatban még egy másik, ma is fontos kérdés merül fel: a labdarúgás okozta sérülé-

sek. Történetesen egy Del Medico Ágoston nevű fővárosi bizottsági tag mozgalmat indított, hogy „ezt a veszedelmes játékot tiltsák ki, legalábbis az iskolai játékok sorából”. Az ellenérvelést nem szurkoló fanatizmus vezette. Többen rámutattak, hogy nincs az a sport, amelynek ne lenne bizonyos mértékű bal-eseti kockázata, s etéren a futball egyáltalán nem tartozik a veszélyesek kategóriájába, például a vívás-sal és lovaglással összehasonlítva. Másrészt közpanasz, hogy elhanyagolt nálunk a testedzés, így ezt az új, népszerűnek ígérkező és olcsón megoldható sportot betiltatni hiba lenne, ha egyáltalán lehetne. Minimálisra kell csökkenteni viszont a sérülési rizikófaktort, valamint megerhelő verseny helyett inkább a játékosságot szükséges szorgalmazni. Azóta nagyot változott a labdarúgás, de a 100 esztendővel ezelőtti intelmeket ma is érdemes megszívlelni.

Megjelent a „környezetszennyeződés” kérdése is, akkori gondokkal, Vámosy Zoltán tanársegéd tollából. *Mérgek a mindennapi életben* című cikke még nem „globális” jellegű. A gázfűtés és világítás akkor kezdett a városokban bevezetésre kerülni, szén-monoxid helyett a szerző még a szén-dioxid szót használja. Télen gyakran előfordult csőrepedés és a szagtalan gáz beszivárgott a lakásokba, váratlan tragédiákat okozva. Nem szólván a véletlenül, vagy szándékosan nyitva hagyott csapokról, a szegbeverés következtében a falban futó csövek sérüléseiről, továbbá rosszul megépített kályhákrol. A szén-dioxid főleg ősszel a borpincék veszélye. Aztán a festékek: a schweinfurti zöld, az arzéntartalmú auripigment, az ólomfestékkel befektített lószörpokróc, a már felismert nikotinártalom, a civilizációval járó veszélyek (10). A *Mérgek a konyhában és háztartásban* már a belső toxikációk kategóriájában tartoztak. Közöttük vezetett a konzervforrasztásnál használt ólom, e nehézfémet tartalmazó cukor és liszt, a rézedényekből ecet hatására kioldódott anyag, a gyufa foszfora. Növényekből az ismert mérgek, a csonthéjas gyümölcsökből készített tömény szeszciántartalma, a festett vörösborok, az alkoholizmus. Gombamérgezések, botulizmus, romlott húsok. Sajnos, mindegyiküknek megvan az időszerűsége.

Az *Egészség* biztosan szakszerűen, de nem tudni, milyen hatásokkal látta el fontos feladatát. Érdekes értékezés olvasható *A rovarok útján terjedhető betegségekrol* (1). A szerző még nem tud arról, hogy a pestis kórokozójának közvetítője a patkánybolha, viszont ismeri Sir Ronald Ross legújabb szúnyogkísérleteinek eredményeit. Érdekes megfigyelés, hogy ezek a kellemetlen vérszívók bizonyos szagokat nem szeretnek. Állítólag a kénbányákban dolgozó munkások között nem fordul elő váltóláz. A bolhák viszont nem kedvelik az ammoniákos istállóságokat, ezért a lovakon és kocsisokon nincsenek bolhák. Kutyaon, disznókon annál inkább. Falusi gyermekéveimből tanúsíthatom ezen állítások valóságát.

Hírgazdagok a lap rövid közleményei. Filep Gyula már tudósít a tuniszi pestisjárvány kapcsán a patkányok köztigazda szerepéről. Ugyanő számolt be a Koch-féle tuberkulinkísérlet szomorú kudarcáról. Rubinstein Mátyás orosházi orvos az ortodox zsidók némely nem higiénikus szokását kifogásolta, természetesen közegészségügyi szempontból. Például a kö-

rülhordozott tóra csokolgatását, valamint a kidduserlegből történő egymás utáni ivást. Mindkettő fertőző betegségek terjesztőjévé válhat.

A szanatóriumi ügyekről Kuthy Dezső számolt be, természetesen még csak külföldi tapasztalatok alapján. A kicsiny Svájc akkor már hét nagy szanatóriummal rendelkezett, nem véletlen hát Thomas Mann híres regényének a színhelyi megválasztása. A fjordok országa karitatív ténykedésével már akkor is kitűnt: a még korántsem gazdag Norvégia építette az első szanatóriumot Bergen város szegény tüdőbetegeinek (7).

Az olvasmányosság kedvéért megjelent az *Egészség, betegség* magyar közmondásokban című gyűjtemény, közöttük sok kevésbé ismert és találó megállapítás. Ilyenek például: „az egészséges könnyen ad tanácsot a betegnek”; „jó futót is utoléri a halál”; „ha az orvos fél, rettegni kell a betegnek”; „fehér cipő, sós túró, éhség ellen igen jó”; „nem mondja a gyermek, ha nem beteg”; „a nyavalya lóháton jön, gyakran távozik”. Valamennyi aranymondás.

A *gerincgörbület keletkezésének profilaxisa* remek iskolaorvosi tanulmány (9). Nagyon fontosnak tartja a baj korai felismerését, továbbá az összes megelőző szabályok lelkiismeretes betartását. Ennek megfelelően kell kialakítani az iskolapadokat, elsősorban azok méreteit és arányait. Ideális az ún. minusztanciás pad, amikor annak proximalis pereme pár centiméterrel meghaladja az ülőrész szélét. Így ritkább a kényszertartás. Jó, ha egyazon osztályban különböző nagyságú ülőhelyek vannak. Ha mindezek nem elegendőek, lép be a képbe az orvos. Javaslatára szokja meg a gyermek az ágyban a háton való fekvést. Tanuljon meg tanulni tenyerébe támasztott állal, hasi helyzetben szőnyegen. Ha mindezek nem használnak, következhet a speciális gyógytorna és végső esetben a fűző. Mindezek csakis a tanuló, a szülők, a pedagógus és az iskolaorvos együttműködése révén lehetnek eredményesek.

A szaklap nem csekély hányadát töltik ki a reklámszövegek. A példányszám nincs feltüntetve, ám az előfizetési díjakból anyagilag aligha kerülhettek volna egyenesbe, mivel az Országos Közegészségi Egyesület tagjai a tagsági díjuk fejében kapták. Szerencsére hirdettek órába helyezhető tyúkszemgyűrűt, párizsi hölgyport, papszinbort, haj-, szakáll- és bajuszfestéket, gyógyvizeket minden mennyiségben és minőségben.

A különböző vidékek népi táplálkozásának szakszerű vizsgálata szintén újdonságnak számított. Pl. egy állami tanítónő szociográfiás feldolgozása a Kibéd vidéki székhelyek táplálkozási szokásairól (2). Remek tanulmány egy szűkös körülmények közepette élő népközösség alimentáris találékonyágáról, ahol puliszka, fuszulyka és túró, valamint erdőkínálta szederféléségek szolgáltatták az energiát a napi nehéz munkához.

Nem túlzás talán, hogy az *Egészség* című lap körképét ad az akkori Magyarország közegészségügyi helyzetéről. A millenniumi kötet volt az utolsó, amelyet az alapító Fodor József még a kezébe vehetett. Bizonyára nem zavarta meg utolsó óráinak nyugalalmát. Egy nyomós okkal több, hogy száz év távlatából újra belelapozunk.

IRODALOM: 1. *Aniszföld E.*: Egészség, 1900, XIV, 121-129. – 2. *E. Keményfi K.*: A Kibéd vidéki székely köznép táplálkozása és táplálkozási befolyása a közegészségre. Egészség, 1900, XIV, 149-169. – 3. *Frank Ö.*: A dohányzás szenvedélye. Egészség, 1900, XIV, 118. – 4. *Gerlőczy Zs.*: Szerkesztői beköszöntő. Egészség, 1900, XIV, 85-86. – 5. *Győry T.*: Az orvostudományi kar története 1770-1935, Pázmány. Budapest. 1936, 800. old. – 6. *Hollán H.*: A Rókus Kórház története. Medicina, Budapest. 1967, 119. old. – 7. *Kuthy D.*: A szanatórium-ügy haladása külföldön 1899-ben. Egészség, 1900, XIV, 30-31. – 8. *Regöly-Mérei Gy.*: Gerlőczy Zsigmond emlékezete. Egészség, 1967, 1. – 9. *Sümei J.*: A gerincgörbület keletkezésének profilaxisa. Egészség, 1900, XIV, 87-97. – 10. *Vámossy Z.*: Mérgek a mindennapi életben. Egészség, 1900, XIV, 1-14.

Szállási Árpád dr.

Kiváló magyar orvosok Bécsben

Pollák József (1850-1916)

A modern fül-orr-gégészet megteremtője a második bécsi iskolában az albertirsai születésű Politzer Ádám volt. Asszisztensei közé tartozott többek között a Nobel-díjas Bárány, a „királyok orvosa”-ként ismert Neumann Henrik és Pollák József is. Pollák Baánon született, szegénysorsú családban, apja azonban mindent megtett annak érdekében, hogy fiából orvost neveljen. Pollák József Bécsben, 1873-ban szerezte orvosi diplomáját. Már medikusként a világhírű Hyrtl anatómiai intézetében dolgozhatott mint demonstrátor, a Politzer-klinikára 1876-ban került. A csupán negyvenéves Politzer ekkor már három éve igazgatta a klinikát. Pollákot hamarosan, 1889-ben, rendkívüli szorgalmának köszönhetően magántanárrá nevezték ki. Széles körű tudományos munkásságot fejtett ki, érte-

kezéseit a *Zeitschrift für Therapie, a Wiener Klinische Wochenschrift* és a *Zeitschrift für Ohrenheilkunde* című lapokban publikálta. Megjelent tanulmányai közül kiemelkedtek a hallóidegek elektromos ingerléséről és a tensor tympani működéséről írott munkái. Tanulmányaiban ismertette a fogak és a fül közti élettani kapcsolatot. Társszerzője volt a *Handbuch der Zahnheilkunde* című alapvető kézikönyvnek is.

Pollák József 1916. szeptember 14-én hunyt el Bécsben.

Schnitzler János (1835-1993)

Az albertirsai Politzer Ádám a modern fülészet első bécsi képviselője, Schnitzler János pedig a gégszet vezető professzora lett a császárvárosban. A Schnitzler

család még a negyvenes években Nagykanizsára költözött, ahol az apa asztalosként kereste kenyerét. János itt végezte középiskoláit, majd Pesten és Bécsben folytatta egyetemi tanulmányait. Kezdetben Josef Škoda belgyógyászati osztályán kapott állást, utóbb, 1863-tól a másik híres internista, Oppolzer professzor választotta asszisztensévé. Két esztendő múlva megkapta docensi kinevezését: a légzőszervek és a vérkeringés betegségeit oktatta a medikusoknak.

Különös figyelemmel fordult a gégeészet felé, 1872-től haláláig ő vezette a bécsi *Poliklinika* gégeészeti osztályát. 1874 és 1878 között a hangszálak működéséről és kórtanáról tartott előadásokat a *Gesellschaft für Musikfreunde* (Zenebarátok Társasága) konzervatóriumában, rendelőjét pedig a város leg-híresebb színészei és énekesei látogatták. E munkáját később a szintén magyar származású Réthi Lipót folytatta.

Schnitzler igen tehetséges oktatónak bizonyult. 1878-ban, professzori kinevezése kérvényezésekor túlzás nélkül számolhatott be arról, hogy hatéves munkássága alatt nem kevesebben, mint ötszázan vettek részt tanfolyamain. Hallgatói közül 175-en Németországból, 118-an az Egyesült Államokból, 62-en Oroszországból érkeztek, sőt még tíz ausztrál tanítvánnyal is büszkélkedhetett!

1882-ben nevezték ki a Poliklinika igazgatójává, ekkor lett a Monarchia Regierungsrat-ja (államtanácsosa) is.

Schnitzler munkássága fordulópontot jelentett a laryngológiában. Ő hívta föl elsőként a figyelmet a laryngoscopia és a rhinoscopia jelentőségére. Elsők között alkalmazta az inhalációs kezelést. Úttörő volt az elektrokauterizáció alkalmazásában is. Sikeresen próbálkozott a hipnózissal is bizonyos gégebajok gyógyításában. Különleges légzőkészüléket tervezett, amellyel a tüdő- és szívbetegségeket igyekezett kezelni. E készülőjét *Die pneumatische Behndlung der Lungen- und Herzkrankheiten* című könyvében (1874) publikálta.

Elsőként írta le helyesen a hangszálak bénulását. Robert Koch javaslatára a gégetuberculosist tuberculinnal gyógyította. Nagy érdemei voltak az osztrák szaksajtó fellendítésében is. A legtekintélyesebb bécsi orvosi folyóiratnak a *Wiener Medizinische Presse*-nek elindítója, 1876-tól 1886-ig szerkesztője volt, emellett 1887-ben ő alapította meg az *Internationale Klinische Rudschau*-t és 1890-ben a *Klinische Zeit- und Streitfragen* című alapot is.

Fő műve, a *Klinischer Atlas der Laryngologie* csak halála után, 1895-ben jelent meg. Számos európai szakmai társaság választotta tagjává, s a megtisztelő *Daneborg-rend* tulajdonosának is mondhatta magát.

Korán, ötvennyolc évesen hunyt el. Mindkét fia orvos lett: egyikük, Arthur azonban mint kiváló osztrák színmű- és regényíró szerzett hírnevet. Leá-

nyát, Johannát a verseci születésű Marcus Hajek, a bécsi egyetem későbbi gégeésziprofesszora (1911) vette feleségül.

Ullmann Imre (1861-1937)

Ullmann különleges helyet foglal el a sebészet történetében, hiszen ő foglalkozott elsőként szervátültetéssel.

Pécsett született, a helyi katolikus gimnáziumban végezte középiskolai tanulmányait. Bécsben járt egyetemre, itt is avatták orvossá, 1884-ben. A neves Albert professzor sebészeti osztályán kezdte tevékenységét, előbb mint gyakornok, majd mint asszisztens. Emellett Párizsban is dolgozott a Pasteur-Intézetben. Itt tudományos kíváncsiságból sikeresen oltotta be magát veszettség ellen: e személyes tapasztalatára támaszkodva vezette be utóbb Bécsben az oltást. Tuberculosissal kapcsolatos kutatásait 1891-ben Robert Koch mellett végezte: e kutatásokról *Beiträge zur Lehre der Osteomyelitis Acuta* című munkájában számolt be. Sebészi működését is ekkor kezdte: klinikai tevékenységében a legfőbb helyet úttörő transzplantációs kísérletei foglalták el.

Vesék, belek és egyéb szervek átültetésével foglalkozott. Egyik híres kísérlete során egy kutya veséjét a nyaki artériához kapcsolta: itt a vese tovább működött. 1892-től a Hartmann utcai *Klosterspital* sebészeti osztályának főorvosa lett. 1902-ben publikálta Bécsben *Die Fortschritte der Chirurgie in den letzten Jahren* című igen sikeres munkáját.

Sebészként európai hírnévre tett szert, számos külföldi sebésztársaság választotta tagjává. Munkássága elismerésképpen 1919-ben rendkívüli professzorrá nevezték ki. Művészet iránti vonzalma, gazdag műgyűjteménye Bécsben közismert volt. Intelligens, rokonszenves személyisége népszerűségnek örvendett diákjai és kollégái körében egyaránt. A sors kíméletes volt hozzá, hiszen nem kellett megélnie, hogy szeretett városába bevonultak a németek.

IRODALOM: Eisenberg, L.: *Das geistige Welt*. Wien, 1893. Bd. 2., 210. – Fischer, I. (Hrsg.): *Biographisches Lexikon des hervorragenden Ärzte der letzten fünfzig Jahre*. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1962. Bd. 2., 518., Bd. 3., 654. – Joseph Schnitzler. *Budapester Hygienische Zeitung*, 1893, 3, 2. – Kagan, S.: *The Jewish Medicine*. New York, 1952. 476., 492., 496. – Lesky, E.: *Die Wiener medizinische Schule im 19. Jahrhundert*. Graz-Köln, 1965, 417-419. – Lesky, E.: *Emerich Ullmann*. Münch. Med. Wochenschr., 1974, 21, 1081-1804. – Oesterreichisches Biographisches Lexikon 1815-1950. Wien, 1975. Bd. 9., 345., Bd. 10. 410-411. – Pagel, W. (Hrsg.): *Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker*. München-Berlin, 1962. Bd. 5. 517. *Personalia*. Archiv der Universitätsbibliothek Wien. – Winternitz, M.: *Johann Schnitzler*. *Internationale Klinische Rudschau*. 1893, 7, 697.

Alexander Emed dr.

„A természet a legparányibb részeiben a legnagyobb!”

Carl von Linné

Emlékezés László Béla dr. kardiológusra

László Béla 1905. február 27-én született Pécsen (1. ábra). A pécsi Reálgimnáziumban érettségizett 1923-ban. Édesapja Lőw Lajos, a pécsi Gázgyár tisztviselője, édesanyja, Kaufer Gizella, tanítónő. Bátyja László Ferenc író, újságíró (Pécs, 1896. augusztus 2. – Budapest, 1951. szeptember 1., a Magyar Életrajzi Lexikon megemlékezik életművéről, 2). László Béla már a gimnáziumban kitűnt széles körű humán érdeklődésével és előmenetelével. Ennek köszönhető, hogy a numerus clausus ellenére azonnal felvették a hírneves pécsi Tudomány Egyetemre, ahol 1930-ban nyerte el – 156/1929-30. számú – orvosi diplomáját. Ekkor kórházi állást frissen végzett diplomások már nemigen kaptak.



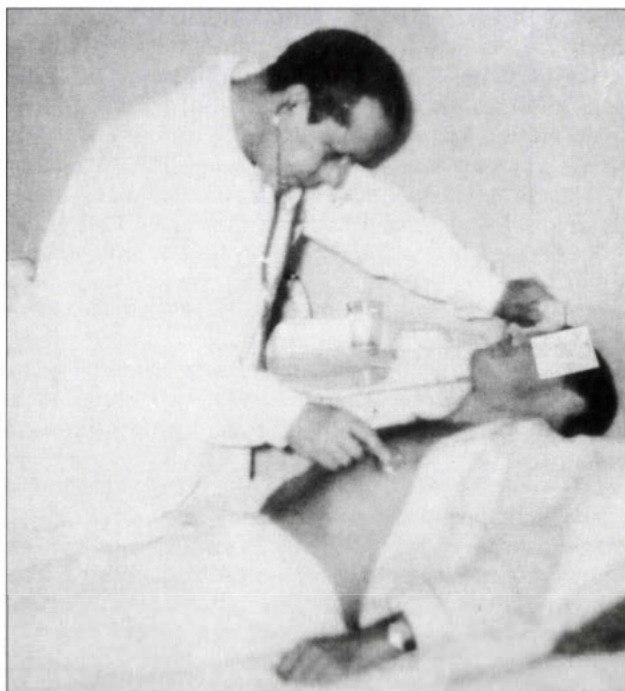
1. ábra: László Béla dr. fényképe

A szakmai pályáról

Kerepesen lett körorvos 1929-től 1934-ig. Közszeretnek és tiszteletnek örvendett. Belgyógyászati érdeklődése mellett és ellenére fogat húzott, szülést vezetett. Öt esztendő általános orvosi gyakorlat után díjtalan gyakornoki állást kapott az Apponyi Albert (később Szövetség utcai) Kórház II. Belgyógyászati Osztályán, amelyet Engel Károly főorvos vezetett. Az Országos Orvosi Kamara névjegyzéke László Bé-

lát orvosgyakornokként jelzi (1). Kardiológia iránti érdeklődése ekkor ébredt és egész szakmai útján végigkísérte. Már 1937-ben a gyógyászatban „A nagy vérnyomásos betegek elektrokardiogrammja” címmel publikált, 1938-ban látott napvilágot „A tabes-betegek vérnyomása” című írása a Budapesti Orvosi Újságban (4). Ugyanazon évben a „Pajzsmirigykiirtás szívbetegeknél”, majd 1942-ig vizsgálatok és közlemények sora az akkor gyakori aortitis lueticáról – amely a lueses esetek 20%-ában fennállt – az EKG értékeléséről és elektrokardiogramon alapuló prognosztizálhatóságáról.

1942–1944, háború, katonai behívók, munkaszolgálat, Ágfalva; Sopronkőhidáról visszatér a Budapest, Rákóczi út 68. alatti lakásba családjához, meggyötörve, de optimista lélekkel. Ez a lelki alkat és az empátia egyébként a gyakorló orvos belgyógyász László Béla dr. legfőbb vonzereje volt. Betegek százai ragaszkodtak személyéhez (2. ábra). Érdeklődő, nyílt személyisége betegeit vonzotta, és ezt munkatársai is értékelték. 1945 után továbbra is a Szövetség utcai Poliklinikán dolgozott. „A digitális elektrokardiogramm klinikai jelentőségéről” (Orvosok Lapja, 1948. 4. évfolyam, 27. szám, 865-867. oldal) című tanulmányát 1949-ben közli a Wiener Klinische Wochenschrift. Közben munkahelyén kardiológiai rendelőt vezet, ahol részben nagynevű kollégái – akiket akkor politikai okokból egyetemi tanszék helyett idehelyeztek (például prof. dr. Horay Gusztáv szemész) – és a vizsgálatra konzíliumba küldött betegek sora erősítette hitét a gyógyításban. Azon időszakból néhány további közleménye: „Tünetnélküli szívinfarcus következményes embóliából diagnosztizált esete”



2. ábra: Dr. László Béla beteget vizsgál a Budapest Fővárosi Korányi Frigyes és Sándor Kórház II. Belgyógyászati Osztályán

(Orvosi Hetilap, 1952, 93, 1100), „Az asthma bronchiale cardialis vonatkozásai” (Orvosi Hetilap, 1954, 95, 393.), „Adatok a szívizom nem hypoxaemiás anyagcsere-zavaraihoz” (Orvosi Hetilap, 1955, 96, 1188). A Belgyógyász Szakcsoport 1952 novemberében Budapesten, a Semmelweis-teremben tartotta évi Nagygyűlését. László Béla dr. „Szívelváltozások hepatitisben” címmel tartott előadást, amelynek szövege az Orvosi Hetilapban megjelent (1953, 94, 885.). Több közlemény fejlécében a Szövetség utcai Kórház „Belosztálya”, másutt pedig „Szívvizsgáló intézete” olvasható.

1948-tól a Magyar Újságírók Szövetsége Budapest VII. kerületi belgyógyász orvosa. Részt vesz a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat előadás-sorozataiban, népszerűsíti az Élet- és tudományban és szerkesztő betegek nemritkán a Magyar Rádióban is megszólaltatják, az akkori szabályoknak megfelelően szigorúan név nélkül.

1952-ben belgyógyász szakorvos lesz, az erről szóló – 188/952. számú – okmányt 1952. augusztus 31-én veszi át. Kis monográfiáját 1954-ben a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat, a József Attila Szabadegyetem jelenteti meg: „A szívbetegségekről”. A fejezetcímek: A szív bonctana és élettana, Rheumás szívgyulladás, A rheumás szívgyulladás következménye: a szívbillentyűhiba, A keringési elégtelenség kezelése, A rheumás szívbetegségek megelőzése, A koszorúerek görcse: angina pectoris, Koszorúér-elzáródás, szívizom-infarctus, Ideges szívzavarok.

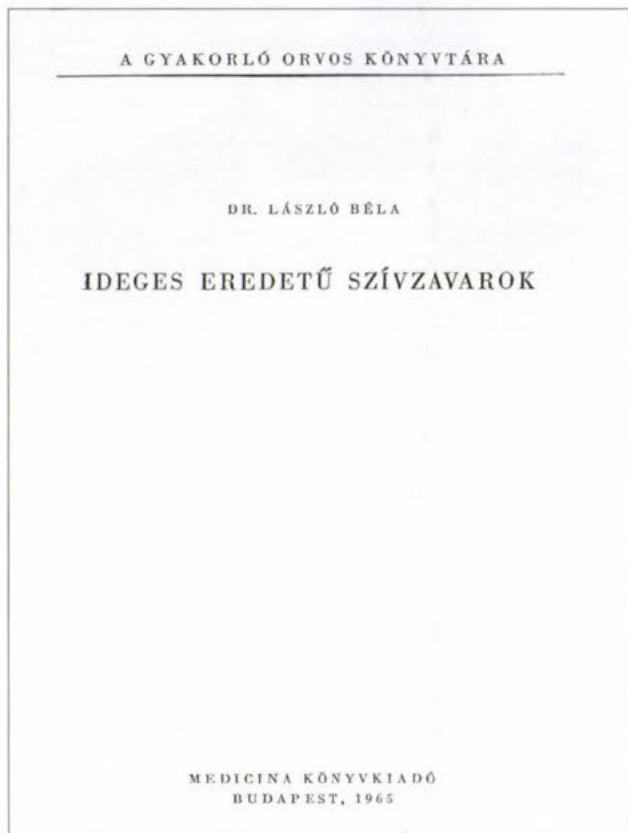
Ugyanakkor, a kardiológiai rendelésen túl, hiányzik az osztályos orvosi tevékenység. Mégis, bár felkínálják, visszautasítja a balatonfüredi Állami Szívszanatórium igazgató főorvosi állását. Nem tud elszakadni Budapest VII. kerületétől, az imádott, nyüzsgő Erzsébetvárostól.

1960-ban védi meg kandidátusi értekezését, amelynek címe: „Újabb klinikai adatok a szívizom anyagcserezavaraihoz”. Kiváló érzéssel foglalkozott a ma oly divatos ionáramlással, amit akkor elektrolitmegoszlásnak neveztek. Ezen belül főként a szívizomsejt és a szérumkáliumszint egymáshoz való viszonyát elemezte, különböző kórképekben és a hypokalaemia körülményei között. Vizsgálatai alapján a klinikumban előforduló hypokalaemiás kórképek súlyossága és az EKG-kép nem mutatott korrelációt.

Amikor megalakult Budapesten az Állami Geriátriai Kórház, osztályvezető belgyógyász főorvos lesz. A magyar gerontológusok nemzetközi jellegű konferenciáján, Budapesten, 1962. október végén igen fontos témát választ előadásához: „Gyógyszerártalmak az öregkori szívbetegségek kezelésében”. Vizsgálatai alapján rögzíti, hogy káliumsók adásával a várható digitáliszkumuláció kivédhető, illetve, ha az már kialakult, megszüntethető. Geriátriai működése révén vehet részt élete egyetlen külföldi kongresszusán, Dániában, Koppenhágában, 1965-ben. A nemzetközi gerontológiai konferencia előadója: „Gyógyszeres ártalmak a kardiológiai terápiában időseknel”. Az említett intézményben az egyik munkatársa, kitűnő gerontológusunk, Lengyel Éva dr. (3) beszélt László Béla dr.-ról. Sajnálkozva említette, hogy a tu-

dós főorvos csak rövid ideig dolgozott az intézetben, kardiológiai, EKG-ismereteit csodálták, rendkívüli tudású, betegcentrikus személyiség volt.

1965 jeles dátum. Ekkor adták ki az Orvostovábbképző Intézet által szerkesztett „A gyakorló orvos könyvtára” sorozatban László Béla „Ideges eredetű szívzavarok” című könyvét (Medicina Könyvkiadó, Budapest) (3. ábra). A 104 oldalas könyv korszerű ismereteket foglal össze, hasznos útmutatásokkal látja el az olvasót. A Bevezetés néhány sorát idézzük, megszívlelendő, reális gondolatok: „Helyesnek látszik ennek a könyvnek a bevezetőjében Staehelint említeni, aki a psychosomaticus gyógyításról írja: Paracelsus a 16. században úgy vélte, hogy a betegek gyógyításában a szeretetteljes magatartást értette, ami az orvost nem csak betegének aktuális betegségére, hanem a beteg teljes személyisége felé fordítja. Még valamiben fontolóra kell vennünk Staehelin szavait. Paracelsus mellett Asklepiost is idézi, aki 3000 évvel ezelőtt a következő terápiás alaptételt állította fel: „Először a szó, azután a növény, legvégül a kés”. Kétségtelen, hogy a sebészeti beavatkozás előtt a betegségek nagy többségében elsősorban a gyógyszeres kezelésnek van helye.” A könyv nagy fejezetei: Az ideges eredetű szívzavarok fogalma, előfordulása és gyakorisága, A szív és keringés anatómiai és működésbeli összefüggése a központi idegrendszerrel, Pathogenesis, Ideges szívpanaszok, Extrasystolia, Paroxysmalis tachycardia, Regulációs zavarok, vegetatív krízisek, A vegetatív szív működési zavarok objektív vizsgálata, Az ideges eredetű szívzavarok EKG vizsgálata, A vegetatív eredetű és az



3. ábra: Az „Ideges eredetű szívzavarok” című kötet címlapja

organikus szívbetegségek összefüggése, A vegetatív regulációs zavar elkülönítése egyéb kórképektől, Neurohormonalis összefüggések, A vegetatív regulációs zavar terapiája, Körtörténetek ismertetése. Megjegyezzük, hogy a szerző gondot fordít a psychotherapia és az életmód kérdéseire, valamint felhívja az orvosok figyelmét a legnagyobb lelkiismeretességgel történő betegvizsgálatra.

László Bélát a Budapest Fővárosi Korányi Frigyes és Sándor Kórház osztályvezető főorvosává nevezték ki. (Ezen intézményt a leghívebb magyar, Kosuth Lajos honvédorvosa, Rózsay József dr. az első magyar gerontológus alapította 1854-ben Elisabethineum néven. A teljes igazsághoz tartozik, hogy azóta átszervezések és összevonás miatt számos neve volt a kórháznak.) Gyógyít és publikál. Klinikai tanulmány összeállítására kéri fel az akkor induló beta-receptor-blokkoló, az Inderal vizsgálatáról. Ezt akkor medika leányával, Katalinnal együtt közli: „Therapeutische Erfahrungen bei der klinischen Anwendung von Inderal (Propranolol)” (Wiener Klinische Wochenschrift, 1967.).

1970. július 29-én 40 éves orvosi működése alkalmából átveszi jubileumi jutalmát. Munkahelyén előadásokat tart, például 1970. április 28-án „Az alternáló Tawara-szár block” címmel. Amikor a Korányi Frigyes és Sándor Közkórház 25. éves közkórházi működésének jubileumára kötet jelenik meg („Orvosi közlemények”), két értékes munkát jelen-

tet meg, mint a II. Belgyógyászati Osztály osztályvezető főorvosa: „Alternáló Tawara-szár block” (a kórház tudományos üléseinek 1970-1971-ben tartott sorában elhangzott előadás alapján), „Nehézségek a szívizominfarctus EKG diagnostikájában”.

László Béla családi életéről említjük, hogy felesége: Bíró Mária, egyetlen gyermekük Katalin, aki az orvostudomány kandidátusa tudományos fokozatot érte el, igazi humanista és vérbeli kutató.

László Béla orvostanár alkotó, hasznos éveit 1973. január 5-én, Budapesten bekövetkezett halála vágta el. Az orvosi hivatás szépséges művészetét gyakorolta, életművével nemzedékeknek adott példát.

Köszönetnyilvánítás. A szerző ezúton is köszöni a szóbeli közléseket, szakirodalmi anyagok és fényképek szíves rendelkezésre bocsátását. László Katalin dr. tanárnőnek, Lengyel Éva dr. főorvosnőnek, Mehesán Emma könyvtárvezetőnek és Tóth Lászlóné TIT-munkatársnak.

IRODALOM: 1. Az Országos Orvosi Kamara hivatalos névjegyzéke. I. évfolyam. Országos Orvosi Kamara, Budapest. 1938, 612. old. – 2. *László F.*: In Magyar Életrajzi Lexikon, második kötet. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1969, 36. old. – 3. *Lengyel É.*: Szóbeli közlés, Budapest. 1997. március 5. – 4. *Zsakó I., Jó J.*: Magyar ideg- és elmeorvosi bibliographia 1831–1935 években. Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Orvosi Könyvtára, Animula Egyesület, Budapest. 1993, 301. old.

Vértes László dr.

A Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikája (AITK)
és a Magyar Hipnózis Egyesület (MHE) közös szervezésű,
akkreditált kreditpontos **tanfolyamot** hirdet

Szuggesztív kommunikáció a szomatikus orvoslásban címmel

A 2001. szeptembertől 2001. decemberig minden második péntek délután és szombaton tartandó tanfolyam elvégzéséért az MHE hivatalos képzési rendjében *elismert minősítés* szerezhető.

Jelentkezési határidő: 2001. szeptember 15.

További információ és jelentkezés:
dr. Diószeghy Csaba, AITK: Bp. 1125, Kútvölgyi u. 4. (20-964 4220 vagy diocsaba@kut.sote.hu)
vagy dr. Varga Katalin, ELTE vakata@izabel.hu

Kérjük Szerzőinket, hogy a **folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetések**et elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában jutassák el a Szerkesztőségbe.

A **híreket, pályázati hirdetményeket** a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

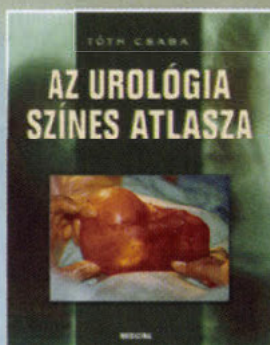
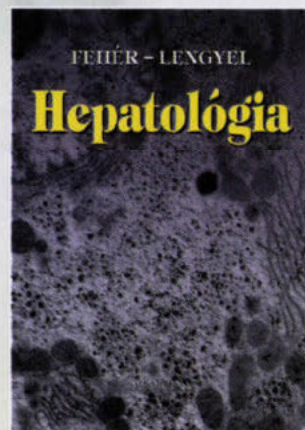
a **MEDICINA** **KÖNYVKIADÓ** ajánlata

Hepatológia

Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella

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

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



Tóth Csaba:

Az urológia színes atlasza

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

Formátum: 202 x 226 mm

Terjedlem: 104 oldal

Bolti ár: 2700 Ft

Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum

Cecil: A belgyógyászat lényege

A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

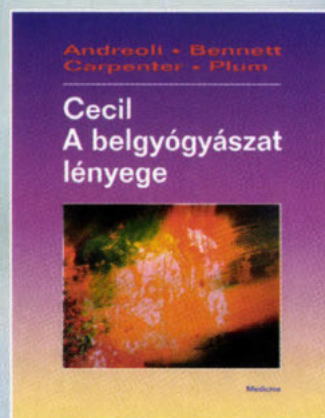
Fordította: Aszalós Zsuzsa, Drexler Miklós, Lengyel Gabriella,

Rácz Károly, Sipos Gábor, Sréter Lídia, Vereckei András

A „Cecil Essentials of Medicine” tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine” ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.

Szerkezeti és stiláris szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

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



Neurológia

Charcot–Marie–Tooth-betegség és az alvási apnoe syndroma együttes előfordulása: családvizsgálat. Dematteis M., Pépin J.-J., Deschaux Ch. és mtsai (Sleep Laboratory, Explorations Fonctionnelle, Cardio Respiratoires, Hôpital Michallon, Centre Hospitalier Universitaire, 38D43 Grenoble, Cedex 09, Franciaország [Prof. Patrick Lévy]): *Lancet*, 2001, 357, 267-272.

A Charcot–Marie–Tooth-betegség (CMT) a leggyakoribb örökletes polyneuropathia, magában foglal több, klinikai és genetikai szempontból különböző krónikus kórformát. Axonális (CMT2) és demyelinációs zavarral (CMT1) járó formája is ismeretes. A károsodás mindkét formában érintheti például a n. phrenicust is. Súlyos esetben a következményes rekeszdiaphragma funkció hypoventilációhoz vezethet.

A szerzők ismertetik családvizsgálataik eredményét egy CMT1A típusú formában szenvedő 66 éves férfibeteg kapcsán, akinél a rekesz működés-zavara nélkül létrejövő centrális apnoe syndromát észlelték. A vizsgálatban 13 családtag vett részt. Tíz családtag és a 66 éves férfibeteg vizsgálatakor igazolódott genetikailag a CMT autoszomális dominánsan öröklődő, demyelinációs kórformája a 17. kromoszómán a PMP22 gén duplikációjának kimutatásával. Négy legidősebb és egy gyermek családtagnak volt panasza. Ettől szinte függetlenül a neurológiai és az elvégzett perifériás elektrofiziológiai vizsgálat alátámasztotta klinikai szempontból a diagnózist minden genetikai eltérést mutató személynél. Az alvászvizsgálatok alapján 7 férfinak és 2 nőnek volt határozott alvási apnoe syndromája, két nő esetén határértékeket észlelték. A család 3 nem CMT-s tagjának nem volt apnoe syndromája.

A statisztikai számítások alapján a nem volt a fő meghatározó: a férfiak esetében súlyosabb apnoe syndroma, betegségstílus, károsodási szint mutatkozott. Klinikailag nem észlelték a diaphragmadyszfunkciót, ezért nem feltételezik a n. phrenicus neuropathia fennállását. Inkább valószínűsítik a pharynxinnervatio neuropathiás érin-

tettséget, mivel az apnoe-hypopnoe előfordulás nem korlátozódott a REM-fázisra, valamint az apnoe és a polyneuropathia súlyossága pozitívan korrelált egymással. A nemek közötti különbség a progeszteron myelinvédő tulajdonságának lehet a következménye. Elektrofiziológiai vizsgálat során jelentős amplitúdócsökkenés súlyosabb állapotú férfi CMT1 beteg esetén utalhat centrális apnoe syndroma fennállására is.

A vizsgálat alapján kétirányú klinikai összefüggés feltételezhető az alvási apnoe syndroma és az ismert perifériás idegrendszeri érintettség között a Charcot–Marie–Tooth-betegség ezen formájában, ezért e betegcsoportban az alvászvizsgálatot fontosnak tartják a szerzők.

Dibó György dr.

Onkológia

Bendamustin, vincristin, prednisolon (BOP) terápia progresszív, kis malignitású non-Hodgkin-lymphomákban. Kath. R. és mtsai (Medizinische Klinik I. Philippusstift, Hülmannstr. 17 45355, Németország): *Dtsch. Med. Wschr.*, 2001, 126, 198-202.

A bendamustin (Ribomustin) N-mustár-származék, melynek antimetabolikus aktivitása malignus lymphomákban és emlőrákban jól ismert. Annak ellenére, hogy a korai 60-as évek óta alkalmazzák, az egykori NDK-ban elég ritkán javasolták Hodgkin-, non-Hodgkin-lymphomák, CLL, plasmocytoma és emlőcarcinoma terápiajában. Hatásosnak bizonyult kissejtes tüdőrákban, valamint a fej és a nyak tumoraiiban. A gyógyszer monoterápiában és kombinációs protokollokban is bevetették. Általában 30 perces iv. infúzióban adják 100–200 mg/m²-es adagban az első két napon, ami 29 naponként több ciklusban megismételnek.

Mindössze 22 betegen (átlagos életkor 61,5 év; 39–77) elért terápiai eredményekről számolnak be. A kórfolyamat recidiváló v. refrakter immunocytomának (IC), centroblasto-centrocytás (CB-CC) és centrocytás (CC)

lymphomának felelt meg. A 75 éven felüli betegekben a bendamustin (B) adagja 50 mg/m², 75 éven aluliakban pedig 60 mg/m² az 1–5. napokban rövid infúziók formájában, amit vincristinnel és prednisolonnal kombináltak. Átlagosan a betegek 5 kemoterápiás ciklusban részesültek (2–8). A kemoterápia folyamán áramlási citometriával meghatározták az egyes lymphocytapopulációkat (CD4/8). A BOP terápia befejezése után a betegek kezelését IFN- α -val, chloramphenicolal és po. etoposiddal folytatták.

Remissziót 19 esetben találtak, ez 10 betegnél komplettnek, 9-nél részlegesnek bizonyult, háromnak az állapota nem változott, akik a „minimal response” csoportba kerültek. A folyamat egyik betegben sem progresszívult. Általában IC-ben és CB-CC-ben, valamint CC-ben észleltek hatást, mindössze egyetlen IC-s beteg állapota maradt változatlan.

A leggyakoribb mellékhatás a leuko- és a thrombocytopenia (III-IV. fokozatú), két betegben neurotoxicitás volt. A CD4/CD8 ráta ugyan csökkent, de nem társult az infekciók számának növekedésével.

Progresszív NHL-kban a kórfolyás változó, előfordul, hogy gyorsan progresszívul, sokáig stabil, v. tünetmentes. Különböző terápiai protokollokkal – COP-COP-bleomycin v. egyéb anthracyclin-tartalmú gyógyszerek – akár 33–100%-os remisszió is elérhető, az ötéves betegségmentes túlélés 0–50% között ingadozik. A B elsősorban recidiváló, ill. refrakter NHL-kban az utóbbi években nagyon hatékony antilymphoproliferatív cytostaticumnak bizonyult, amit a jelenlegi vizsgálatok is alátámasztanak. Egyéb alkiláló szerekkel szembeni keresztrezisztencia nem fordul elő, vagy csak minimális.

Röviddel ezelőtt közölt I. fázis vizsgálatban megállapították, hogy B terápia után a perifériás vérben a B-lymphocyták aránya több, mint 80%-kal csökken. Alopecia gyakorlatilag nem fordul elő, a leggyakoribb mellékhatás a WHO beosztás szerinti I–II. fokú haematotoxicitás, ennél súlyosabb, III-IV. fokú, viszonylag ritka, és ami lényeges, a terápiahoz kapcsolódó mortalitás nem fordult elő, jóllehet előzőleg kezelt immunszupprimált betegekben előfordulhat.

Saját és 300 kontrollált I/III. vizsgálatban kezelt betegekben szerzett tapasztalatok alapján a szerzők megállapítják, hogy nem tanácsos a kezdeti 200 mg/m² adagot átlépni. Egyéb fenntartó terápiával kombinálva a progresszió akár 16 hónapnál hosszabb időre is kitolódhat.

Bán András dr.

A „Szupportív módszerek az onkológiában” munkacsoport ajánlása a cytoprotectiv szerek klinikai alkalmazására. Büntzel, J., Bokemeyer, C., Wagner, W. (Klin. HNO-Krankh. Zentralklin Suhl, Med. Klin. Eberhard-Karls-Univ. Tübingen, Paracelsus-Strahlenklin. Osnabrück, Németország): *Onkologie*, 2001, 24, 81-86.

Cytoprotectiv szerek alatt olyan anyagokat értünk, melyek a daganatellenes kezelés során az ép szöveteket megóvják a káros hatásoktól anélkül, hogy a terápia hatékonyságát csökkentenék. Az ezekre a szerekre vonatkozó ismeretek nem minden esetben prospektív vizsgálatokon alapulnak, nemegyszer hiányzik az életminőség vizsgálata és a farmakoökonómiai elemzés.

A mesna (2-merkaptotetanolszulfon) tiolvegület, mely a húgyhólyagban lokális védelmet biztosít a nagy dózisú cyclophosphamid, az ifosfamid és a trophosphamid haemorrhagiás cystitist okozó hatása ellen, anélkül, hogy az egyéb szervi toxicitást csökkentené. A szerzők részletesen ismertetik az indikációt és alkalmazást.

Az amifostin ugyancsak tiol, mely a sejteket a szabad gyökök hatásától védi. Kezdetben radioprotectiv anyagként alkalmazták, s csak később került be a cytostaticumok hatását csökkentő szerek csoportjába. Tulajdonképpen prodrug, melyből defoszforilálás révén alakul ki a hatásos metabolit, ami a DNS-repairt segíti. Csökkenti a cisplatin-tartalmú cytostaticus kombinációk nephrotoxicitását, kedvezően befolyásolja a neutropenia és thrombopenia kialakulását s enyhíti a neuro- és ototoxicitást is. Sugárkezelésekben adva a xerostomiát és mucositist is csökkenti statisztikailag.

A dexrazoxan kelátképző vegyület, mely az antraciklin cytostaticumok cardiotoxicitását enyhíti.

A nátrium-szelenit az újabb kísérletes vizsgálatok ígéretes szere, melytől mind a sugárkezelés, mind a kemoterápia során a mellékhatások csökkentését remélik, de klinikai eredmények még nem állnak rendelkezésre.

Pikó Béla dr.

TNM-rendszer és a modern képalkotó diagnosztika. Golder, W. A. (Klin. Radiol. Nuklearmed., Univ. Benjamin Franklin, Freie Univ. Berlin, Németország): *Onkologie*, 2001, 24, 76-80.

A TNM-rendszer – melyet a negyvenes években Denoix francia sebész fejlesztett ki – világszerte elterjedt, jelenleg az 1997-es, ötödik kiadását használjuk. A klinikai és patológiai besorolás közötti eltérések csökkentése, illetve a prognosztikai pontosság javítása a korszerű képalkotó módszerek eredménye (például környező struktúrák infiltrációja, lágyszövetek terjedése).

Annak ellenére, hogy a postoperatív hisztopatológiai TNM- (pTNM-) osztályozás dominanciája vitathatatlan, ennek korlátaival is tisztában kell lennünk. A távoli áttétek (M-kategória) általában képalkotó módszerekkel állapíthatók meg, és a műtéti területen kívüli nyirokregiókra (N) is többnyire ez igaz. Speciális diagnosztikai feladatot jelent az „M” (szimultán multiplex tumorok ugyanazon szervben belül) és az „L” (nyirokerek inváziója, például lymphangiosis) illetve a „V” (vénák érintettsége) csoportok felismerése. A „certainty” (C) faktor is kapcsolódik a képalkotáshoz: a C1 standard radiológiai módszerekre, a C2 különleges képalkotásra (CT, MR, esetleg a már marginális jelentőségű konvencionális tomográfia és lymphangiographia) utal. A C3 pontosság korábban sebészi explorációt, biopsziát igényelt, de egyre inkább ebbe a kategóriába tartoznak majd az ikonográfiával vezérelt punctiók. Az R-kategória (residualis tumor) vizsgálata jelentős nehézségekkel járhat, de a prognózis szempontjából fontos.

A melybe terjedő fej-nyaki tumorokban az axiális képalkotás 20–30%-kal növelte a diagnosztikus pontosságot. A hörgőrákokban a TNM-rendszer mindhárom kategóriájában jelentős változást eredményezett a mellkasfal, a pericardium, a mediastinalis szervek és nyirokcsomók érintettségének, illetve a távoli áttétek (máj, mellékvese) kimutathatóságának javulása (jóllehet az agydaganatok és malignus lymphomák nem szerepelnek a TNM-rendszerben, a CT- és MR-diagnosztika jelentősége ezekben is meghatározó). A normális méretű nyirokcsomókban megbúvó micro-metastasisok kimutatása viszont ma is csak sebészi eltávolítást követő patológiai feldolgozás után lehetséges.

A jövőben a háromdimenziós rekonstrukcióktól és a különböző módszerek (CT, MR, szcintigráfia) képfüzójától még nagyobb eredmények várhatók.

Arról sem feledkezhetünk meg, hogy a TNM-rendszer alapvető feladatát, a prognózis becslését figyelembe véve számolnunk kell nem anatómiai paraméterek jelentőségével is, mint jelenleg a tumormarkerek és a jövőben esetleg az MR-spektroszkópia.

Minden fejlődés ellenére soha nem hagyhatjuk figyelmen kívül, hogy a képalkotó diagnosztika a komplex kórismezésnek csak az egyik alkotóeleme, és a leletek szintézise a beteget ismerő klinikus feladata maradt.

Pikó Béla dr.

A colorectalis carcinoma kemoterápiája – milyen a megfelelő kezelés idős betegek esetében? Honecker, F., Wedding, U., Kolb, G. és mtsa (Abt. Hämatol. Onkol. Rheumat. und Immunol. Med. Univ. Klin. Tübingen, Abt. Hämatol. Onkol. Friedrich-Schiller-Univ. Jena, Abt. Inn. Med. St.-Bonifatius-Hosp. Lingen Ems, Németország): *Onkologie*, 2001, 24, 87-94.

A colorectalis carcinoma (CRC) az iparosodott országokban a második leggyakoribb megbetegedés, mely a 7. és 8. dekád között egyre gyakoribb, a nők kétharmada és a férfiak több mint fele a betegség felismerésekor 70 évnél idősebb. A kezelés a stádiumtól függ. A korai, nyirokcsomóát-tét nélküli esetekben nincs egyértelmű ajánlás, a helyileg előrehaladott vagy regionális áttéteket adó betegségekben radikális sebészi megoldás után is adjuváns kemoterápia vagy rectumtumorban radiokemoterápia javasolt. A disszeminált CRC-kben egy nagy metaanalízis szerint a cytostaticus kezelés nemcsak az életminőséget és a tüneteket javítja, hanem a túlélés meghosszabbodását is eredményezi.

Ezzel szemben 75 évnél idősebb betegekben a kemoterápiát ritkábban alkalmazzák, tartva a komorbiditás (cardiovascularis, krónikus obstructív tüdőbetegségek, esetleg korábbi malignus betegségek), a csökkent szervi rezervfunkciók, a megváltozott farmakokinetika és a mellékhatások következményeitől, bár a tartózkodásban az idősök rosszabb szocioökonómikus helyzete is szerepet játszhat. Emiatt nemcsak az a lényeges, hogy a naptári életkor mellett a biológiai kort is figyelembe vegyük, hanem a CRC kezelésének időskori specialitásait is megismerjük.

Az idős betegek adjuváns kezeléséről kevés adat áll rendelkezésre, úgy tűnik, hogy – valamivel nagyobb mellékhatás-gyakoriság mellett – a

fluorouracil-tartalmú kombinációkat általában megfelelően tolerálják, s végbélrákban a radiokemoterápia is elvégezhető.

A CRC palliatív kezelésnek időskorban is alapszere a fluorouracil, általában folinsavval kombinálva. A toxicitás ilyenkor is valamivel nagyobb, mint fiatalokban, de a terápiás haszon kimutatható. Az orálisan alkalmazható prodrugok (tegafur/Ftorafur[®]), capecitabin, uracilftorafur) mellékhatásai a még csekély számú vizsgálat alapján kedvezőbbnek tűnnek, s elképzelhető, hogy az idősebb betegek kezelésében jelentőségük igen nagy lesz. Az újabb gyógyszerek közül az irinotecannal (Campto[®]) kevés tapasztalat van (a korai gyógyszervizsgálatokból a 75 évnél idősebb betegeket eleve kizárták), de úgy tűnik, hogy individuális (általában alacsonyabb) dózistartományban alkalmazható. Gondolni kell viszont a mellékhatások nagyobb számára és a magasabb életkorban ezek súlyosabb következményeire is. Az oxaliplatin mellékhatásprofilja idősebbekben és fiatalokban hasonló (neuropathia, leukopenia), s egy vizsgálatban úgy tűnt, hogy 65 év felett – a hasmenéstől eltekintve – talán jobban tolerálják.

Összességében úgy látszik, hogy a biológiai életkor és a kísérő betegségek és állapotok individuális mérlegelése mellett a CRC-ben szenvedő idős betegek esetében mind az adjuváns, mind a palliatív kezelés elvégezhető, a fiatalabb korosztályokhoz hasonló eredményekkel, tolerálható mellékhatások mellett.

Pikó Béla dr.

Plasztikai sebészet

Esztrétikai sebészet. Alam, M. és mtsai (Department of Dermatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA 02467, USA and Harvard Medical School, Cambridge, MA, USA): Lancet Perspectives, 2000, 356, s60.

A legutóbbi évtizedben többféle módszert dolgoztak ki a bőr és a hozzá tartozó szövetek esztétikusabbá változtatására. Az idősödő korosztály számának emelkedése ezt az igényt jelentősen növelte. A korral járó elváltozások a bőr színbeli egyenlőtlenségei, a hegek, ráncok, a subcutan zsírszövet megereszkedése és a hajhullás.

A lézersugár-kezelés különböző formái eredményesen alkalmazhatók

bizonyos esztétikai problémák megoldására. Ily módon eltüntethetők a hosszú ideig tartó fényexpozíciót követő finom ráncosodás, az acnék, a bányahimlő és a sebészi beavatkozások okozta hegek, továbbá a szem és száj körüli ráncok, amelyeknél az arc sebészi beavatkozása nem volt eredményes. Vascularis elváltozások, mint a felületes erek, teleangiectasiák, striák és a diffúz bőrvörösség eredményesen kezelhetők a különböző típusú lézerekkel. Pigmentált elváltozások, mint tetoválás, sötétbarna pigmentfoltok halványíthatók lézerral, amely szelektív módon károsítja a pigmentet, míg a környező szövetet megkíméli.

Injiciálható vagy implantálható töltőanyagok szükségesek a korral járó lágy szövetvesztések korrekációjához. Ezek az anyagok csökkentik az arc és az orr közötti barázdákat, ráncokat, javítják az elvékonyodott ajkak kontúrját és kitöltik a mély acné utáni hegeket. A bovin bőr kollagén implantátumokat felváltják az autológ kollagéntermékek, melyek hosszabb élettartamúak és alkalmazásuk során az allergiás reakciók kockázata kisebb. Zsírszövetet lehet nyerni továbbá nem az arc területéből, és implantálni lehet ugyanazon egyén arcbőre alá, hogy ezzel az immunreakció kockázatát eliminálják. Szintetikus implantálható anyagok is használatosak, melyeknek kitöltő hatásuk állandó, ugyanakkor nem okoznak immunológiai problémát.

Kortól függő zsírtárendeződs jöhet létre az arcon, az áll alatt és az állkapcsón. A cervicofaciális zsírszívás eltávolítja ezekből a területekből a zsírt, és javítja a nyak és az arc kontúrját. A zsírszívással ugyancsak nagymennyiségű zsírt lehet eltávolítani a diétára és testgyakorlásra rezisztens testtájokról, mint a felkarok, has, csípők és a combok. A beavatkozás minimális vérvesztéssel elvégezhető, és a postoperatív fájdalom és a sebésznyom minimális.

A hajtranszplantáció újabb technikái lehetővé teszik a természetesebb megjelenést.

Kósnai István dr.

A prevenció kérdései

Preventív stratégiák familiáris emlőrák-praedispositio esetében. Kiechle, M., Schmutzler, R. (Frauenklin. Techn. Univ. München, Univ. Frauenklin Bonn, Németország): Radiologie, 2001, 41, 366-370.

Az összes emlőráknak mintegy 5%-a vezethető vissza örökletes tényezőkre, ilyenkor családi halmozódás és 50 évnél fiatalabb korban kialakuló daganat a jellemző. Eddig két gént identifikáltak, a BRC1 (17q21) és a BRC2 (13q12-13) névvel jelölt tumorsuppresszor géneket, melyek homozigóta formában nemcsak az emlőrák, hanem az ovariumcarcinoma gyakori előfordulását is eredményezik. Ezek a halmozódó daganatos megbetegedéseknek mintegy feléért felelősek, ritkán fordul elő az ugyancsak mammarcarcinoma-rizikóval járó Li-Fraumeni-szindróma, az ataxia-teleangiectasia-szindróma és a multiplex hamartoma- vagy Cowden-szindróma.

A „Hereditaer Emlő- és Petefészekrák Konzorcium” centrumai szerint a betegknél akkor szükséges a BRCA-génmutáció vizsgálata, ha a családban legalább 2 emlő- és/vagy petefészekrák fordult elő, és abból legalább egyik 50 évnél fiatalabb korban; vagy 3 daganat korhatár nélkül; vagy emlőrák és ovariumrák, illetve kétoldali emlőrák 40 éves életkor alatt; vagy emlőrák 35 éves életkor alatt, vagy petefészekrák 40 évnél fiatalabb korban; a családban férfiaknál emlőrák fordult elő. (Ref.: Azaz nem mindenképpen, aki csak a rendelésben megjelenik!) A vizsgálatot csak 18 évnél idősebbekben végzik el.

A kimutatott géndefektus után merül fel a klinikai konzekvencia kérdése. A kemoprevenziót (antioestrogen hatású tamoxifen adásával) az USA-ban eredményesen találták, az európai vizsgálatok ezt nem tudták megerősíteni. Egyesek az orális contraceptívumok védő hatását írták le a BRCA-defektussal kapcsolatban kialakuló petefészekrákok esetében, de megjegyezték, hogy az emlőrák kockázatát fokozhatja. A kétoldali profilaktikus emlőablátio a kockázat 90%-os csökkentését eredményezte (az emlőszövet 5%-a visszamarad), ám a kontrollcsoport nem vett részt intenzív szűrőprogramokban. Jelenleg az emlők megelőzést célzó eltávolítását általában nem javasolják és a preventív oophorectomiáról is megoszlanak a vélemények.

A fentiek alapján elsősorban a szekunder prevenció javasolható. A betegknél havonta az emlő önvizsgálatát, 3 havonta fizikális vizsgálatot, 6 havonta ehhez az emlő ultrahangvizsgálatát, vaginalis sonographiát és fakultatív módon a CA-12-5 tumormarker meghatározását javasolják s évente tartják célszerűnek az emlők MR-vizsgálatát (25-60 éves korcsoport), mammoграфиát (30 éves kortól) és a székletből az occult vérzés kimutatását. Fontos, hogy a vizsgálatokra rendszeresen és a betegek élete végéig sor kerüljön.

Pikó Béla dr.

Az atorvastatin hatásai akut coronaria-syndromában a korán visszatérő ischaemiás eseményekre. A MIRACLE-tanulmány: egy randomizált, kontrollált tanulmány. Schwarz, G. G., Olsson, A. G., Ezekowitz, M. D. és mtsai (Cardiology Section (111B), Denver VA Medical Center, 1055 Clermont St, Denver, CO 80220 USA): JAMA, 2001, 285, 1711-17118.

Az akut coronaria-syndroma halálózása és a recidiváló koszorúér-események gyakorisága eddig is ismert volt. Nincs adat arra vonatkozóan azonban, hogy a korai szakban elkezdett statinkezelés mennyiben csökkenti ezen ischaemiás események bekövetkezésének gyakoriságát.

A vizsgálat célja annak megállapítása volt, hogy az akut coronaria-syndroma után korán (24–96 órán belül) adott 80 mg/die adagú atorvastatin mennyiben csökkenti a halálos események bekövetkezését és a nem halálos coronariaesemények gyakoriságát.

A vizsgálat randomizált, kettős vak elrendezésű volt, amelyet 1997 májusa és 1999 szeptembere között végeztek Európa, Észak-Amerika, Dél-Afrika és Ausztrália 122 centrumában.

A 3086 felnőtt beteg (18 éven felüliek, átlagos életkor 65 ± 12 év) kezelésére instabil angina pectoris vagy nem-Q típusú myocardiuminfarctus miatt került sor. Randomizálás után 1538 beteg került az atorvastatin- és 1548 beteg a placebo csoportba. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akik körében a szérumkoleszterin 7 mmol/l felett volt, azokat, akiknél PTCA-t vagy CABG-műtétet terveztek, vagy már elvégeztek, a Q-típusú myocardiuminfarctusos eseteket, a bal Tawara-szár-blokkos betegeket, a súlyos decompensatióban, súlyos máj- vagy vesebetegségben, vagy 1. típusú diabetes mellitusban szenvedőket.

A vizsgálatba bevont betegeket randomizálás után 80 mg/die atorvastatint vagy placebo-t kaptak 24–96 órán belül a kórházi felvétel után és 16 hétig követték őket. A statinkezelés mellett mindkét csoport betegei hasonló arányban béta-receptor-blokkoló, aszpirin-, nitrát- és heparinkezelésben is részesültek. A betegek csupán 1 százaléka részesült thrombocytá glycoprotein IIb/IIIa-receptor-blokkoló kezelésben.

A fő vizsgálati végpontok a halálos esetek, nem halálos myocardiuminfarctus, az abortált szívhalál vagy a visszatérő myocardiumischaemia bekövetkezése és a sürgős kórházi újrafelvételek voltak. A másodlagos végpontoknak a stroke bekövetkezését, a szívelégtelenséget, vagy az angina

rosszabbodását tekintették, amely kórházi újrafelvételt igényelt és bármilyen revascularisációs beavatkozás szükségességét is ide sorolták.

Az elsődleges végpontok bekövetkezési gyakoriságának megoszlása a következő volt: 228 beteg (14,8%) az atorvastatin-csoportban és 269 beteg (17,4%) a placebo csoportban szenvedett recidív ischaemiás történést (relatív kockázat [RK]: 0,84, 95% CI [0,70; 1,00], $p = 0,048$). Nem találtak szignifikáns különbséget a halálos, nem halálos myocardiuminfarctusok vagy szívmegállások kockázatában az atorvastatin- és a placebo csoport között. Az atorvastatin-csoportban a tünetekkel járó ischaemiás események és az emiatti kórházi újrafelvételek gyakoriságának kockázata alacsonyabb volt (6,2% versus 8,4%, RK: 0,74; 95% CI [0,57; 0,95]; $p = 0,02$). Hasonlóképpen nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az atorvastatin- és a placebo csoport között a másodlagos végpontok (koszorúér-revascularisatio, szívelégtelenség vagy angina pectoris rosszabbodása) incidenciájában. Kevesebb stroke fordult elő az atorvastatin-, mint a placebo csoport betegei körében (12 versus 24 esemény, $p = 0,045$). Az atorvastatin-csoportban az átlagos LDL-koleszterin-szint csökkenése jelentős volt: 3,2 mmol/l-ről 1,9 mmol/l szintre. Kóros tranzaminázszint-emelkedés (normális érték 3-szorosánál nagyobb szintre) gyakoribb volt az atorvastatin-, mint a placebo csoport betegeiben (2,5% versus 0,6%; $p < 0,001$).

A szerzők következtetése, hogy a lipidcsökkentő atorvastatin 80 mg/die adagban jól tolerálható, csökkenteni képes a koszorúér-események kiújulásának gyakoriságát a kezelés első 16 hetében, főleg a kórházi újrafelvételek tünetekkel járó angina esetekben.

Orosz István dr.

Pszichiátria

A krónikus primer alvászavar kognitív viselkedésterápiája. Randomizált, kontrollált vizsgálat. Edinger, J. D. és mtsai (Edinger-Psychology Service (116B), VA Medical Center, 508 Fulton St. Durham, NC 27705, USA, E-mail: jack.edinger@duke.edu): JAMA, 2001, 285, 1856-1864.

A krónikus primer alvászavar a lakosság kb. 5%-át érinti, ez részben kockázati tényező a depresszió szem-

pontjából, részben sokféle áttétlen át más tünetekhez és betegségekhez járul hozzá, és ezért az orvosi szolgáltatások gyakoribb igénybevételét okozza. Főleg alatókat szednek az érintettek. Az állapot pszichológiai eredetű, az alvással kapcsolatos beállítódási és viselkedési hibák eredménye, ezek kronifikálódnak és általában anamnézis hosszú, akár évtizedes is lehet. A kórkép kezelésében jó eredményeket értek el kognitív viselkedésterápiákkal, de ezek klinikai hatékonysága még nem volt bizonyított.

Az öttágú szerzői kollektíva ezt a bizonyítást tűzte ki célul. Két és fél éves periódusban 75 beteget választottak ki a kezelésre önkéntes jelentkezők közül, akik körében az állapot kritériumaira vonatkozó alapos felmérést végeztek. Ezt követően az eseteket három egyforma csoportba osztották, kellő – eléggé összetett – vak eljárások mellett, ezáltal gyakorlatilag megközelítették a kettős vak elrendezést. A terápiás csoport magnetofonkasszetta segítségével vezérelt kognitív korrekcióban és edukációban részesült, amely az alvási hibákat volt hivatott feltárni és pontos instrukciók alapján korrigálni. Az egyik kontrollcsoport progresszív izomrelaxációban részesült, míg a másik egy áldeszzenzitizációs kezelésben ment át, amelyben az alvási zavartünetekből állítottak össze hierarchizált listát (elképzelt jelenetek, amelyek kapcsán az instrukció szerint deszenzitizálták a „kondicionált arousal” állapotokat...).

A kipróbálás gondos etikai megfontolások és szabályok szerint történt, a páciensek tudták, hogy 1:3 esélyük van arra, hogy a valószínűleg leghatékonyabb kezelésben részesüljenek. Különösen gondos volt az eredmények mérése, amihez objektív eszközöket is igénybe vettek (a kezelés előtt és után 2 héttel polyszonnográfiás vizsgálat) és sokféle szubjektív mérőeszközt, amelyeket a kipróbálás, ill. a terápia után 6 hónappal is elvégeztek.

A kognitív viselkedésterápiás csoport mindkét kontrollcsoportnál jobb eredményeket ért el, különösen a lefekvés és felkelési idő között töltött éber időszakok csökkenése terén, de általában is nőtt az alvásidejük és csökkent az alvással összefüggésbe hozható panaszok és tünetek előfordulása. A két kontrollcsoport között nem volt számottevő különbség. Az eredmények hosszabb távon is megmaradtak. A kognitív viselkedésterápia alkalmazását ezért ebben az állapotban ajánlani lehet.

Buda Béla dr.

A nagy dózisú alfa-interferon okozta depresszió megelőzése paroxetinnel. Musselman, D. L., Lawson, D. H., Gumnick, J. F. és mtsai (Dept. of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, 1639 Pierce Dr., Snite 4000, Atlantice, GA 30322 [Dr. A. H. Miller], USA): *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 961-966.

A közlemény igen figyelemreméltó intézetek és kutatók összmunkája, a kutatómunka és annak közreadása rendkívül korrekt: bizonyítja, hogy az alfa-2b-interferon okozta depresszió – mely „mellékhatásként” jelentkezik – kivédhető paroxetinnel.

Állatkísérletekben citokin okozta depressziószerű tünetek kivédhetőek antidepresszánsokkal. Ez a megfigyelés adta az ötletet emberi gyógyszerkezelésre.

Kettős vak vizsgálat során 40, melanoma malignumban szenvedő beteg kapott állapotát javítására nagy dózisú alfa-2b-interferont (20 millió U/m² iv. hetente négy napig, az első négy héten; majd 10 millió U/m² subcutan, hetente három napig, nyolc héten át), ezek közül randomszerűen 20 beteg az interferon-terápia előtt két héttel kezdett el szedni fokozatosan emelkedő dózisban átlagosan 31 mg/nap paroxetint, melyet az interferon-terápia 12 hete alatt is szedett. A randomszerűen kiválasztott másik 20 beteg placebót kapott, ugyanezen módszerrel.

Az alfa-2b-interferon-terápia 12 hetében a paroxetint szedő betegek csoportjában 18-ból 2-nél jelentkezett major depresszió (11%), míg a placebocsoport 20 betegéből 9-nél (45%). Súlyos depresszió miatt a paroxetinnel kezelt közül csak egy betegnél kellett az alfa-2b-interferonkezelést a tervezett 12 hétnél hamarabb abbahagyni (5%), ugyanakkor a placebocsoportban ez a szám 7 (35%). A paroxetint a betegek jól tolerálták, a terápia mellékhatása mindkét csoportban azonos volt.

Következtetésük, hogy az alfa-2b-interferonnal kezelt melanoma malignumos betegnél az interferon okozta major depresszió paroxetin-előkezeléssel és kezeléssel lényegesen javítható, ill. esetenként megelőzhető, korrekt megfigyelésen alapul. Más betegségeknel, ahol alfa-2b-interferon-terápia szükséges, ajánlják a paroxetin-preveniót. Részletezik az interferon depressziót okozó és a paroxetin ezen depressziót eredményesen megelőző és kezelő hatásának mechanizmusát.

Gaszner Péter dr.

Repülésorvostan

A tünetmentes mélyvénás thrombosis gyakorisága és megelőzhetősége hosszú távú repülések során: randomizált vizsgálat.

Scurr, J. H. és mtsai (Lister Hospital, Chelsea Bridge Road, London SW1W 8RH Anglia): *Lancet*, 2001, 357, 1485-1489.

Tartós (leginkább interkontinentális) repülőút után az utasoknak mintegy 20%-ában fordulhatnak elő mélyvénás thrombotikus jelenségek. A thrombosis leginkább a II. osztályon utazók körében fordul elő („economy class disease”). Mivel a kérdéssel foglalkozó közlemények nem egységesek abban, hogy tulajdonképpen milyen hosszú ideig tartó repülőutazás után veszélyeztetettek az utasok a mélyvénás thrombosis kialakulását illetően, a londoni szerzők a Stamford kórház bevonásával randomizált vizsgálatot folytattak a kérdés jobb megközelítéséért.

Önkéntes repülőutasokat vontak be az említett kórház ellenőrző vizsgálatának segítségével a randomizált kísérletbe úgy, hogy az utasok egyik része térd alatti elasztikus kompressziós harisnyát viselt az utazás során, a másik részük pedig e nélkül utazott. Valamennyi utasnál feltétel volt az, hogy az egyhuzamban történő utazás átlagosan legalább 8 óránál hosszabb ideig tartson, és a résztvevők 6 héten belül visszatérjenek a kórházi ellenőrzésre. Tulajdonképpen 479 egyént vontak be a kísérletbe, különböző okokból azonban az utazók felét eleve kizárták. Így 231 utas maradt, akiket megfelelően osztottak el úgy, hogy rugalmas harisnyát használtak-e vagy sem. Azonos számú (16–15) utazó még így is kimaradt a végleges értékelésből, s a végén 100-100 utazó adatait tudták aszerint értékelni, mélyvénás thrombosis jelei megvoltak-e már a repülőút előtt vagy csak utána. Az ilyen módon 2 részre osztott önkéntes utasoknál nagyon részletes kórelőzményi felvétel történt varicositasra, lezajlott thrombotikusokra vonatkoztatva, azonos módon vették figyelembe a repülőút idejét, laboratóriumi vizsgálatok közül a teljes vércép mellett megnézték az V. faktor (Leiden) és a protrombingén mutációjának esetleges jelenlétét, valamint a repülés előtt és után a D-dimer viselkedését (ennek normális értékét 120 pg/l-nek vették). Az utazás előtt ultrahangvizsgálattal győződtek meg arról, hogy mélyvénás thrombotikus jelei fennállnak-e. A gyógyszerke-

zet (aspirin, hormonkészítmények, antihypertensívumok, gyomorfekélyellenes szerek) szedő utasok aránya a 2 csoportban azonos volt.

Az értékelés szerint a tartós repüléssel összefüggésbe hozható mélyvénás thrombosis (eseteikben tünetmentesen) a lábszáron 12 esetben (10%) fordult elő, de csak azokban az utasokban, akik nem hordtak elasztikus rögzítést lábukon. Négy további utason, akik viselték a repülőút alatt az elasztikus kompressziós harisnyát, felszínes thrombophlebitis fejlődött ki (varicositasuk ismert volt). Valamennyi utason duplex ultrasonográfia segítségével ellenőrizték a (tünetmentes) mélyvénás thrombosis meglétét, az utazásból eleve kizárták azokat, akiknek postthromboticus vénás károsodásuk volt.

A precízen végrehajtott ellenőrzések eredményeként a szerzők véleménye szerint a tartós repülőúttal kapcsolatba hozható 10%-os mélyvénás thrombosis kialakulása reális szövődménynek látszik, s ez az arány mindenképpen felhívja a figyelmet a megelőzés (a szerzők által is alkalmazott elasztikus kompressziós harisnyák viselése) fontosságára.

Iványi János dr.

A resuscitatio kérdései

Javuló túlélési esélyek hirtelen szívhalálban – az automata defibrillátorok szerepe. Marengo, J. P., Wang, P. J., Link, M. S. és mtsai (New England Cardiac Arrhythmia Center, Division of Cardiology, New England Medical Center, 750 Washington St, Boston, MA 02111, USA, E-mail: nestes@lifespan.org): *JAMA*, 2001, 285, 1193-1200.

Szív- és érrendszeri megbetegedés következtében évente közel 1 millió ember hal meg az Egyesült Államokban. Ezen események jelentős részében az ok a hirtelen szívhalál, amely általában kórházon kívül, váratlanul következik be, és így a túlélési arány nagyon alacsony, mindössze 1–5%. Ha a beteghez az elsősegélynyújtók időben érkeznek, még gyakran kamrai tachycardiát vagy kamrafibrillációt észlelnek, ami defibrillációval hatékonyan megszüntethető. A hirtelen szívhalál túlélésében tehát nagy jelentősége van a kórházba juttatás előtti ellátásnak.

Az American Heart Association (AHA) a hirtelen szívmegeállás ellátásáról kiadott ajánlásában (Chain of

Survival) a terápiás teendők között elsőként emeli ki az időben elvégzett defibrillációt.

Kísérletes és humán adatok is bizonyítják, hogy a korai defibrilláció 90%-nál is magasabb túlélést biztosít, minden további elkésett perc 10%-kal csökkenti a túlélés valószínűségét. Zsúfolt nagyvárosokban, ahol a mentőszolgálat a riasztás után csak hosszabb idővel képes a beteghez eljutni, a túlélési arány 2%-nál is alacsonyabb. A probléma leküzdésére az AHA forgalmas közterületeken (repülőtereken, bevásárlóközpontokban, nagyobb irodaházakban, sportcentrumokban, kaszinókban stb.) elhelyezett, könnyen kezelhető automata defibrillátorokból (*automated external defibrillator, AED*) álló hálózat felállítását javasolta. A készülékek használatát az ajánlás minimálisan képzett elsősegélynyújtókra (rendőrökre, tűzoltókra, légikísérőkre, biztonsági őrökre) és felkészített laikusokra is kiterjesztené (*public access defibrillation, PAD*).

Az automata defibrillátorok utóbbi két évtizedben bekövetkezett technikai fejlődése nem szakemberek számára is lehetővé tette a biztonságos és hatékony használatot, számos kérdés azonban még megválaszolatlan. A problémával foglalkozó irodalmat elemezve egy amerikai munkacsoport vizsgálatot készített az automata defibrillátorok technikai fejlődéséről, hatékonyságáról és szerepének jövőbeni lehetséges megnövekedéséről a hirtelen szívhalál okozta mortalitás csökkentésében.

A szerzők a MEDLINE segítségével megkeresték az összes, a témával kapcsolatos angol nyelvű publikációt, mely 1966 és 2000 decembere között jelent meg. A keresésben a következő kulcsszavakat használták: electric countershock, heart arrest, resuscitation, emergency medical services, automated external defibrillator, automatic external defibrillator, public access defibrillation, public access defibrillator. A talált 4816 közleményből a munkacsoport 101-et választott ki alaposan megvizsgálva az adatok hitelességét. Áttanulmányozták ezenkívül az AHA, a North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE) és az American College of Cardiology (ACC) 1999. és 2000. évi kongresszusának a témával foglalkozó összes absztraktját és előadását. Az automata defibrillátorokat gyártó cégek termékeiről kiadott tájékoztatókat is feldolgozták.

Az automata defibrillátorokat 1970-ben fejlesztették ki, és 1979-ben vezették be a klinikai gyakorlatban. A készülékek a testre helyezett elektródákon keresztül monitorozzák

a beteget, illetve szükség esetén a defibrilláció is ezek segítségével történik. A jelentős fejlesztéseknek köszönhetően mára a készülékek súlya, mérete jelentősen csökkent, a köztéri elhelyezés igényeinek is megfelelnek.

Az AED készülékek kezelése sok szempontból leegyszerűsödött s így használatukhoz csak minimális felkészítés szükséges. Ez azért is fontos, mert a képzett elsősegélynyújtók gyakran éveket nem találkoznak olyan beteggel, akinél indokolt a defibrillátor használata. Az egyszerű alkalmazásnak köszönhetően jelentősen csökkent az észleléstől az első defibrillációig szükséges idő is. Az öntapadó elektródák felhelyezését a mellkasfalra magyarázó ábrák segítik. A bekapcsolás után a készülék hangszórón keresztül is irányítja az elsősegélynyújtót teendőiben. A szív működést egy arrhythmiaelemző algoritmus automatikusan vizsgálja és ha indokolt, a sokkot leadó gomb megnyomását javasolja. A terápia után rögtön újra megvizsgálja a szívritmust és eldönti, hogy szükséges-e újabb defibrilláció. A készülék az EKG-t folyamatosan rögzíti, lehetővé téve ezzel a későbbi elemzést. Vizsgálatok szerint kórházon kívül történt szívhalál esetén képzett elsősegélynyújtónak a készülék bekapcsolása után csupán 25 másodpercre van szüksége az első sokk leadásához. Egy másik felmérés szerint nem felkészített diákoknak átlagosan 90 másodpercig tart ugyanez.

A számítástechnika fejlődésének köszönhetően az automata defibrillátorok arrhythmiaelemző funkciója rendkívül kifinomult, és csak valóban indokolt esetben javasol a készülék terápiát. Az új készülékek az AHA által 1997-ben kiadott, az automata defibrillátorok biztonsági követelményeit tartalmazó ajánlásnak maximálisan megfelelnek. A legtöbb tanulmány szerint ezek a defibrillátorok gyakorlatilag 100%-os specificitással és szenzitivitással ismerik fel a kamrafibrillációt.

Az impedancia alapú defibrilláció bevezetése, a nagyobb elektródatalp és a bifázisos hullámforma alkalmazása hatékonyabbá és kisebb energiaigényűvé tette a terápiát. A nagyobb elektródatalp csökkenti a mellkas ellenállását, és így növelik a defibrilláció sikerét.

A korábbi defibrillátorok a terápiában kétféle monofázisos hullámot alkalmaztak, azonban az ICD (implantable cardiac defibrillator) készülékekben széles körben használt bifázisos hullámforma kisebb sokkenergiánál is hatékonyabbnak bizonyult, mint a monofázisos forma. Kórházon kívül bekövetkező kamra-

fibrillációs esetek ellátását vizsgálva *Poole és munkatársai* kimutatták, hogy 150 J energiájú bifázisos sokkot alkalmazva a betegek 89%-ánál az első defibrilláció sikeres, míg az esetek 97%-ában a ritmuszavar megszüntetéséhez kevesebb, mint három sokkra volt szükség. Kísérletes adatok szerint az alacsonyabb energiával leadott sokk jobb szív működést biztosít a defibrilláció után. Az AED készülékek ezen eredmények miatt ma már bifázisos hullámformát alkalmaznak.

Az ólom és nikkel-kadmium akkumulátorokat a korszerű defibrillátorokban felváltották a nem feltölthető lítium elemek, melyek 5 évig is működőképesek, kisebbek és könnyebbek. A készülékek adott időközönként ellenőrzik saját működésüket, és hiba esetén figyelmeztetik a felhasználót. A fejlesztéseknek köszönhetően a gépek karbantartási igénye, mérete és ára is jelentősen csökkent (3000–4500 dollár).

Bár a sürgősségi ellátásban dolgozó szakemberek biztonsággal és hatékonyan tudják használni a hagyományos defibrillátorokat is, mégis sok sürgősségi hálózatnál elterjedt az automata defibrillátor könnyű, biztonságos kezelése, hordozhatósága és azonos hatékonysága miatt. Számos helyen AED készülékeket használva a kamrafibrilláció mortalitásának csökkenéséről számoltak be. A korai defibrilláció elősegítése érdekében néhány körzetben képzett elsősegélynyújtókat (rendőröket, tűzoltókat stb.) is elláttak automata defibrillátorokkal, hiszen gyakran előfordul, hogy ők hamarabb érkeznek egy beteghez, mint a mentőszolgálat szakemberei. A kezdeményezés a kiválasztott területeken komolyan csökkentette a defibrillációig eltelt időt, és a túlélést más tényezőktől függetlenül javította. A biztató eredmények ellenére sok tanulmányban említik, hogy olyan körzetekben, ahol a sürgősségi ellátórendszer gyorsan eljut a beteghez, az AED készüléket használó rendőröknek, tűzoltóknak nincs szerepük a túlélés javításában. A kórházon kívül bekövetkező hirtelen szívmegállás magas mortalitásához hozzájárul az is, hogy a komplex cardiopulmonalis újraélesztést végző szakemberek késve érkeznek, és ilyen esetekben a korai defibrilláció gyakran kevés. Mindezt figyelembe véve elmondható, hogy hirtelen szívhalál esetén az életmentő láncban a többi terápiás beavatkozás mellett nagy szerepe van a korai defibrillációnak.

Az AED alkalmazása otthonokban, repülőkon, középületekben stb. (*public access defibrillation – PAD*):

A legtöbb szívleállás otthon történik, ezért több tanulmány megvizsgálta az automata defibrillátor lehetséges használatát a betegek felkészített családtagjainak segítségével. Az eredmények szerények voltak, mivel a veszélyeztetett betegcsoport leghatékonyabb kezelése az ICD-beültetés. Az AED készülékeknek azon veszélyeztetett betegek körében lehet jelentősége, akiknél az ICD alkalmazása kontraindikált.

A Quantas Légitársaság 1991-ben a nagyobb repülőtereken és hosszabb légi járatain automata defibrillátorokat helyezett el. A vizsgálat 64 hónapja alatt 46 szívmegállást regisztráltak, és a defibrilláció az esetek 26%-ában volt sikeres. Ez az arány eléri a jól működő sürgősségi hálózatok eredményeit. Az American Airlines hasonló felmérése szerint a sokk alkalmazása a kamrafibrillációs esetek 40%-ában vezetett teljes felépüléshez. Egy másik munkacsoport kasszinókban végzett vizsgálatot, ahol az automata defibrillátorokat a biztonsági személyzet alkalmazta. Azon betegeknél, akikben a szívhalált kamrafibrilláció okozta, 53%-os volt a túlélés. Az első sokk leadásához AED készülékek segítségével átlagosan csupán 4,4 percet volt szükség, míg a mentőszolgálat helyszínre érkezéséig 9,8 perc telt el átlagosan.

A coronariaöregben bekövetkező szívmegállások túlélési aránya nagyon magas, 90%-os. Egyéb osztályokon ez az eredmény sokkal gyengébb. Percet telhetnek el még kórházon belül is, amíg a riasztott újraélesztő csapat a beteghez eljut és az első defibrilláció megtörténik. Emiatt egyre több osztályt szerelnek fel automata defibrillátorokkal és készítik fel a nővéreket a készülékek kezelésére. Az AED gépek alkalmazása műtömben is előnyös egyszerűségük és biztonságosságuk miatt.

Az előzetes vizsgálatok szerint egy automata defibrillátorokból álló hálózat működtetése a hirtelen szívhalál mortalitásának csökkentése érdekében a költségeket tekintve is kedvezőbb, mint az egyéb módszerek. Az AHA az újraélesztésre vonatkozó 2000. évi ajánlásában a PAD-programot olyan helyeken javasolja, ahol a mentőszolgálat 5 percen belül nem tud a beteghez érkezni, és ahol 5 évente legalább egyszer szükség van az automata defibrillátorra.

Az Egyesült Államokban az automata defibrillátorok alkalmazásának törvényi szabályozása hosszú ideig nem volt megoldott, akadályozva ezzel a készülékek széles körű elterjedését. A technikai fejlesztések azonban az indokolatlan használat veszélyét és

az elsősegélynyújtó egészségkárosodásának lehetőségét minimalizálták. Ennek köszönhető, hogy mára már az USA 45 állama elfogadta azt a törvényt, mely az automata defibrillátort jó szándékkal használó elsősegélynyújtót védi. Az amerikai elnök 2000-ben kezdeményezte, hogy határozzák meg az AED készülékek felszerelésének feltételeit középületekben és a kereskedelmi légitársulatokon. Ez az intézkedés becslések szerint évente 20 000 ember életét mentheti meg.

Következtetésként tehát elmondható, hogy a hirtelen szívhalál napjainkban nagy közegészségügyi problémát jelent. Mind az állatkísérletes, mind a humán adatok azt bizonyítják, hogy a korai defibrillációnak komoly szerepe van a mortalitás csökkentésében. Számos körzetben a korai terápiának az szab gátat, hogy a sürgősségi ellátás nem képes elég hamar eljutni a beteghez. Az automata defibrillátorok alkalmazása ilyen területeken jelentősen hozzájárulhatnak a szívmegállás okozta halálozás csökkentéséhez. Az AED készülékek technikai fejlesztése a gépeket könnyebbé, egyszerűen kezelhetővé és olcsóbbá tette, s így megteremtette a lehetőséget ahhoz, hogy ezek a defibrillátorok nem szakemberek számára is biztonságosan alkalmazhatóvá váljanak és mind szélesebb körben terjedjenek el.

Az automata defibrillátorok fontos részét képezik az életmentő hálózatok működésének és a jövőben gyors elterjedésük várható. További vizsgálatok szükségesek azonban annak eldöntésére, hogy ezeket az életmentő készülékeket milyen körzetekben és helyeken szükséges elérhetővé tenni. Fontos lenne újabb tanulmányok készítése a PAD program költséghatékonyaságáról is. Az AED készülékek szerepe a gyermek, illetve csecsemő sürgősségi ellátásban jelenleg szintén megválaszolatlan kérdés.

Gellér László dr.
Gergely Mihály dr.

Szív- és keringési betegségek

Arteria coronaria-meszesedés: a kutatólaboratóriumtól a betegágyig. Kharbanda, R., Vallance, P. (Center for Clinical Pharmacology and Therapeutics University College, Rayne Institute London, Anglia): J. R. Soc. Med., 2001, 94, 61-64.

A koszorúér-meszesedés szövődményei a nyugati országok vezető ha-

lállokai. Elsődleges fontosságú teljességében feltárni a koszorúér-meszesedés keletkezésének, létrejöttének és következményes szövődményeinek cellularis, molekuláris történéseit.

Az arterioscleroticus plakk-képződéstől a heveny coronaria-syndromáig vezető út rendkívül komplex, és minden aspektusból még nem teljesen ismert folyamat. A Royal Society of Medicine emiatt rendezett „Coronary artery disease: from bench to bedside” címmel szimpóziumot, amelyre – a kérdéskör egyes kiemelt részeinek megvitatása céljából – neves elméleti szakembereket és klinikusokat hívtak meg és az itt elhangzottakat lényegét foglalták össze a szerzők dolgozatukban.

Az arteria coronaria sclerosis a többféle (és egymástól különbözőképpen kezelendő; Ref.) coronaria-syndromát – angina pectorist, instabil anginát, heveny szívizominfarktust [a kórélettani-klinikai történések lényegét jobban tükröző besorolás: stabil effort angina pectoris; instabil angina pectoris; akut myocardialis infarctus (AMI): Q AMI és non-Q AMI; Prinzmetal-angina; még kifejezőbb: perzisztens ST-szakasz-elevációval járó akut coronaria-syndromák; perzisztens ST-szakasz-emelkedés nélküli heveny coronaria-tünetcsoportok (Eur. Heart J., 2000, 21, 1406-1432.): Ref.] hoz létre.

A coronariameszesedés patológiáját, kórélettantát tekintve, a scleroticus plakk semmiképpen sem tekinthető csupán a koszorúér-keringést akadályozó statikus gátnak, az sokkal inkább egy dinamikus (funkcionális; Ref.) lipidgazdag vagy fibroticus laesio, amely simaizomsejteket és lipidekkel megrakott macrophagot (habos sejt – „foam cell”) tartalmaz.

Lipidgazdag, sérülékenyebb plakk vékony rostos fedőlemezzel inkább akut coronaria-tünetcsoportot indukál, míg a nagy fibrosus plakk stabil angina pectorist okoz.

A lipoprotein-részecskék fölhalmozódása tekinthető az érlemeszesedés legkezdetibb szakának. Experimentális modellekben a proatherogen diétát néhány hét múltán a monocyták endothelre tapadása és érfalba történő vándorlása követi. Az érfalba migrált monocyták macrophaggá differenciálódnak úgy, hogy lipoproteineket kebeleznek be (habos sejtek) (a kollagénlebontást a habos sejtekből kilépő metalloproteinázok segítik, így járulnak hozzá a plakkruptúra kialakulásához; Ref.). A macrophagok és a monocyták molekuláris élettanának megfejtsé alapvető fontosságú a scleroticus plakk biológiájának megértéséhez: a 2 úgynevezett „scavenger receptor” (scavenger – tisztító; utcaseprő; szemétevdő; Ref.): az A-típusú (SRA) és a CD36 te-

szik lehetővé, hogy a macrophagok képesek a módosított, oxidált alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDLs) bekebelezni (habos sejtek keletkezésére).

SRA- és/vagy CD36-génhiányos egerek ellenállóak kísérletes atherosclerosis szemben (!). Az SRA és/vagy CD36 jelentős intracellularis csökkenése a macrophagfenotípust lényegesen módosítja, gátolja az oxidált LDL macrophag általi felvételét, így a habos sejtek kialakulását lehetetlenné teszi; ilyen hatású a glitazon (is), melynek klinikai tesztelése jelenleg még tart.

A scleroticus plakk egy másik lényeges sejt alkotóeleme a simaizomsejt. Simaizomsejt-szaporulat az atheroscleroticus plakkokban mindig kimutatható, de – paradox módon – a fokozott simaizomsejt-apoptosis is. A plakkok közvetlen közelében számos mitogénstimulus hat, mindazonáltal a vulnérabilis plakkokból izolált simaizomsejtek a sejtosztódás sebességét csökkentik, azok sokkalta érzékenyebbek a programozott simaizomsejt-halált indukáló ingerekre. Az apoptosist stimuláló enzimek legfontosabbja a kaszpáz, annak expressziója a scleroticus plakkokban lényegesen fokozódik. Mindez emlékeztet a simaizomsejt-halált előmozdító és a lipidmag felületét vékonyító, immunsejt-mediátorokat produkáló gyulladásos állapotokra [bizonyítást nyert, hogy az intimába vándorolt simaizomsejtek (myointimalis sejtek) a kontraktilis fázisból a szintetikus fázisba kerülnek át (a kontraktilis fenotípusban a sejtek jól reagálnak a vasoconstrictor endothelin, catecholamin, angiotenzin és a vasodilatator NO, prostaglandin E, prosztaciklin, leukotrién, neuropeptid anyagokra), ezért ezen utóbbi fázisú simaizomsejt működésének minél teljesebb föltárása elvezethet a coronariasclerosis megelőzéséhez; Ref.].

Az atheroscleroticus plakkok keletkezésére, azok instabillá válásának okára vonatkozó vizsgálati adatok egyre inkább a gyulladásos folyamatok felé mutatnak. A plakkban a macrophagok és a T-lymphocyták között immunológiai kölcsönhatás áll fenn. A plakk-képződés korai szakában a T-lymphocyták az endotheliumhoz rögzülnek (állatkísérletekben ezen folyamat gátlása/blokkolása csökkenti az atherogenesis). A CD40 adhéziós molekulának ligandjával (CD40L) való interakciója (az ilyen jellegű reakciót először a T- és a B-sejtes immunreakció részeként írták le; Ref.) a gyulladásos citokinek keletkezését indukálja; állatkísérletekben a CD40L hiánya a fibroticus laesio kialakulását szignifikánsan csökkenti és a T-sejtekből származó gamma-interferon hiánya

pedig magának az atherosclerosisnak a kialakulását gátolja. Instabil AP-ban lényegesen megnövekedett a CD25-öt (az IL-2-receptort) expresszáló T-lymphocyták száma; az immunsejtek (beleértve a T- és a B-lymphocytákat is) az atherogenesisben és a plakkok instabillá válásában is részt vesznek. [A monocytakon/macrophagokon kívül a CD3+ és a CD4+ T-lymphocyták az atherogenesis minden fázisában részt vesznek, ami az autoimmun mechanizmus szerepére utal; mindezt az a tapasztalati megfigyelés is alátámasztja, hogy szívtranszplantáció utáni rejectio esetén a koszorúér-arteriákban kiterjedt scleroticus plakkok láthatók (a reakciókban a feltételezett antigén az oxidált LDL-molekula); Ref.]

Az inflammatio lehetséges atherogenitása az endothel közbeiktatásával fejeződik ki. A gyulladós folyamatok olyan mértékben képesek az endothelműködést károsítani, mint akár a kezeletlen magasvérnyomás- vagy a cukorbetegség; a helyi és/vagy szisztémás gyulladás az endothel-függő relaxáció elmaradása révén fejti ki keringéskárosító hatását. [Az endothel által derivált NO szükséges ahhoz, hogy a szervezet az éppen szükséges mennyiségű koszorúér-keringést fenn tudja tartani. Az endotoxinaemia a koszorúér endothelrendszerének „kábulatát” („stunning”) okozhatja – működését megbéníthatja; Ref.]

Bár az utóbbi időben több, az atherosclerosis etiopatogenezisében bizonyítottan szerepet játszó génelváltozást verifikáltak, a génterápiás próbálkozások nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket: sem a transzkriptív erg-1 faktoron véghezvitt manipulációk, sem a géntranszfer-kísérletek (az angioplastica során a vascularis növekedésfaktor-gén kateéteres átvitel a koszorúérfalba). [Most hogy a Human Genom Project sikeresen befejeződött, lehetővé válik annak az eddig utópisztikus elképzelésnek a realizálása, hogy a teljes genom szekvenciát a különböző genotípusokkal korreláltassuk; néhány évtized alatt – a rutinszerű genotipizálása támaszkodva – minden genetikailag (is) determinált anyagcsere-konstellációnak, így a koszorúér-sclerosisnak megfelelő „személyre szabott” megelőzése, kezelése lehetséges lesz; Ref.]

A coronariasclerosis diagnosztikájának finomabbá és megbízhatóbbá tételében az utóbbi időben jelentős haladást könyvelhetünk el. Az intracoronariás ultrahangvizsgálattal már most is háromdimenziós felvételeken kitűnően láthatóvá tehető a lipidgazdag instabil coronariaplakk. Állatkísérletes körülmények között lehetővé vált, hogy miniatürizált MRI-vel intracoronariás többdimenziós sorozatfelvételek segítségével a plakkok változását

tanulmányozhatjuk, és azok instabillá válásának folyamatait legkezdetibb szakaszaiban képileg precízen nyomon követhetjük (klinikai alkalmazása rövidesen várható: ilyen irányú vizsgálatok jelenleg már folynak; Ref.).

Fischer Tamás dr.

A pitvarfibrilláció. Falk, R., H. (Section of Cardiology, Boston Medical Center, Boston, USA); N. Engl. J. Med., 2001, 344, 1067-1078.

A pitvarfibrilláció (a továbbiakban PF) az EKG-jellemzők alapján gyors, irreguláris pitvari tevékenység, amelynek hullámai alakban, nagyságban és időben is jelentős változékonyságot mutatnak. Az utóbbi időben számos új ismeretet szereztünk a PF kialakulásának mechanizmusáról, a specifikus ioncsatornákat érintő gyógyszeres és nem gyógyszeres kezeléssel, és néhány betegnél a genetikailag meghatározott predispozícióról is.

Epidemiológia. A PF incidenciája felnőttkorban minden tizedik életévvel megduplázódik, ennek megfelelően 55–64 életek között 2–3 új eset/1000 fő/év, míg a 85 és 94 évesek között 35 új eset/1000 fő/év várható. A PF független kockázati tényező a halálozás szempontjából, a relatív kockázat 1,5 férfiak és 1,9 nők körében. Az idiopathiás („lone atrial fibrillation”) PF oka nem ismeretes, de a pitvarokban kialakuló fibroticus területek elősegíthetik fellépését. A Framingham-vizsgálat szerint a stroke kockázata négyszeres ezen betegek körében, mint sinusrhythmus esetén, de 60 éves életkor alatt a PF viszonylag jó prognózisú. Annak eldöntése, hogy a PF kezelése csökkenti-e a mortalitást, csak prospektív, randomizált vizsgálatok révén lehetséges. Ilyen vizsgálat már folyamatban van az Egyesült Államokban, az „Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) tanulmány keretében.

Hisztológiai és elektrofiziológiai jellemzők. A PF kardiális és nem kardiális okok miatt jöhet létre. A pitvari fibrosis, gyulladás elősegíti PF kialakulását. Trigger lehet az autonóm tónus megváltozása, a pitvarfalfeszülést akut vagy krónikus megváltozása, pitvari ectopiás fókusis is. A szívűrtétek potenciális triggert jelentenek PF kialakulása szempontjából.

A legtöbb esetben multiplex reentry, pseudoreentry köröknek kell lenniük, amelyek az épp ingerelhető pitvari területeken alakulnak, változnak. A pitvari sejtek egy meghatározott kritikus tömege is szüksé-

ges egy minimális microentry fennállásához és a ritmuszavar fennmaradásához. A gyógyszeres kezelés a reentry-körök hullámhosszának növelése révén kedvező hatású, az invazív technikák pedig a pitvari segmentum nagyságának csökkentése révén eredményesek a PF megelőzésében.

A másik mechanizmus egy gyors kisülési fókusz, vagy fókuszok kialakulása a vena pulmonalis körül. Ezen göcök kisülése PF-hoz hasonló képet ad, vagy gyakrabban az ectopiás aktivitás rövid kisülései eredményeként tartós PF kialakulását segítheti elő. Az irreguláris tachyarrhythmia hatására a pitvari szöveteken ún. „elektromos remodelling” jön létre. Ez lerövidíti a pitvari rostok refrakter periódusát és ez kedvez a kisebb reentry körök kialakulásának. Verapamillal történő előkezelés csökkenti a remodelling kiterjedtségét, amely alapján a cytosol Ca^{2+} -tartalmának emelkedése a patomechanizmus fontos tényezője. Ezt kihasználhatjuk cardioversio előtti verapamil-kezeléssel a PF visszatéréseinek kockázatának csökkentésében. A PF tartós fennállása a pitvar mechanikus dysfunctióját eredményezi, amely a sinusrhythmus visszatérése után még 2–4 hétig fennáll. Ez magyarázhatja a thromboemboliás rizikó növekedését ebben a periódusban.

Hemodinamikai hatások. A pitvari kontrakció kiesése révén a verővolumen akár 20%-kal is csökkenhet. A kamrafrekvencia PF-ban változó lehet, és azon betegek körében, akiknél a kamrafrekvencia nem kellően kontrollált, ultrastrukturális kamraelváltozásokat és „tachycardia által létrehozott cardiomyopathiát” eredményezhet bal kamrai dysfunctióval.

Tünetek. A betegek egy részében minimálisak vagy hiányoznak, míg másokban súlyosak lehetnek, főleg a PF kezdetekor. A panaszok palpitiótól a tüdőödéma kialakulásáig változhatnak, de a gyengeség, és egyéb nem jellegzetes tünetek a gyakoribbak. Időseknél a kognitív funkciók is csökkennek, ennek oka cerebriális microembolisatio vagy hypoperfusio egyaránt lehet. Paroxysmalis PF esetén a tünetmentes epizódok gyakoribbak, mint a tünetekkel járók. Az életminőség jelentősen rosszabbodhat. Kisebb tanulmányok szerint a megfelelő frekvenciakontroll diltiazemmel éppolyan tünetcsökkenést eredményezhet, mint a sinusrhythmus fenntartása amiodaronnal.

PF kezelésének megközelítése. A kezelés során három kérdésre kell választ adni: 1. cardioversio szükségességének, idejének és a beavatkozás módjának meghatározása, 2. antikoaguláns terápia szükségességének

eldöntése emboliás stroke megelőzése céljából és 3. biztosítani a megfelelő kamrafrekvenciát, amíg a beteg PF-ja fennáll, amelyre jól áttekinthető algoritmusok állnak rendelkezésünkre.

Frissen diagnosztizált PF. Nem minden beteg számára szükséges kórházi felvétel, csak azon esetekben, akikben komoly tünetek vannak, nagy az embolisatio veszélye (szívelégtelenség), és a korai cardioversióra (CV) alkalmasak. Néhány esetben, például pulmonalis oedema, akut myocardiuminfarctus, instabil angina esetén urgens CV válhat szükségessé, de akkor is, ha széles QRS-sel járó gyors kamrai frekvencia alakul ki. A PF kialakulásakor a kamrafrekvencia 110–130/min közötti, WPW-szindrómában lehet 250/min körüli is. Ha praexcitatio nélkül a kamrafrekvencia 150/min felett van, hyperadrenerg állapot, hyperthyreosis, láz vagy akut gastrointestinalis vérzés fennállására kell gondolni. Lassú kamrafrekvencia esetén fokozott vagustónus, a vezetési rendszer betegsége jön szóba, de fiatal sportolók esetében sem ritka állapot. A kamrafrekvencia kontrolljára a kalciumcsatorna-blokkolók közül a diltiazem vagy verapamil, a béta-receptor-blokkolók közül az esmolol, metoprolol vagy propranolol ajánlott, de a digoxin is megfelelő eredményű lehet. 24 órán belüli spontán konverzió gyakori, a betegek mintegy kétharmadában észlelhető, de ha a PF 24 óránál tovább tart, a konverzió valószínűsége csökken. Egy hét után spontán konverzió ritka. A spontán megszűnés után a PF újra jelentkezhet. Az arrhythmia nélküli periódus hossza előre nem jósolható, de nem szükséges minden beteg esetében antiarrhythmias vagy tartós antikoaguláns kezelés.

Antiarrhythmias kezelés. Korai gyógyszeres konverzió (CV) lehetséges 48 óránál nem régebbi PF esetén vagy tartós warfarin-terápiában részesültek körében. 24–48 órás folyamatos EKG-monitorozás mellett a következő gyógyszerek ajánlottak iv. vagy per os bevittel: flecainid, propafenon, procainamid, kinidin, disopyramid, sotalol, dofetilid, amiodaron és ibutilid.

Antikoaguláns kezelés. Tekintettel arra, hogy sok esetben a PF kezdetét pontosan nem lehet meghatározni, antikoaguláns kezelés szükséges. Két alternatív megközelítés lehet: az egyik az ambuláns beállítás 2,1–3,0 INR értékre, három héttel a cardioversio előtt, és transsophagealis echokardiográfiával (TEE) vezérelt CV; a másik multiplan-TEE végzése pitvari thrombus kizárása céljából, rövid tá-

vú antikoagulálás, majd CV, ezt követően warfarin adása. A CV után legalább 3–4 hétig szükséges az antikoaguláns adása, de a PF újra jelentkezése az első három hónapban a legvalószínűbb, ezért ha nem áll fenn kontraindikáció, az antikoaguláns kezelést ezen időtartamig célszerű fenntartani.

Rekurrens paroxysmalis PF. Stroke kialakulásának rizikója ugyanolyan, mint perzisztáló PF esetében. 65 év alatt, hypertonia és kardiális betegség nélkül antikoaguláns kezelés nem szükséges.

Antiarrhythmias kezelés. Propafenon, flecainid és sotalol ajánlott. Sok esetben teljesen nem szüntetik meg az arrhythmia, de megnövelik a paroxysmusok közötti intervallumokat, és a tünetekkel járó paroxysmusokat tünetmentessé tehetik (például sotalol alkalmazása során).

Perzisztáló PF. A CV szükségessége sok esetben, főleg a tünetmentes betegek körében nem kellően meghatározott, másrészt az antiarrhythmias kezelés során a proarrhythmias mellékhatásokra is gondolni kell.

Cardioversio. Szinkronizált DC-shock során legalább 300 J energia leadása szünteti a PF-t, de az újabb, bifázisos hullámformájú defibrillátorok esetén a szükséges energia mennyisége ennél kisebb. Ha a CV nem sikeres, vagy rövid időn belül újra PF jelentkezik, előzetesen iv. adott ibutilid adása eredményes lehet, de rossz balkamra-funkció esetén megfontolandó alkalmazása „torsade de pointes” kialakulásának veszélye miatt. A transvenosus internalis CV is eredményes lehet. Sikeres CV után sinusrhythmus fenntartására jó balkamra-funkció esetén sotalol, dofetilid, amiodaron és disopyramid ajánlott, csökkent balkamra-funkció esetén dofetilid és amiodaron jön szóba.

Tartós antikoaguláns kezelés. A perzisztáló és paroxysmalis PF eseteiben a warfarin egyaránt hatásos a stroke-prevenció céljából. Idős betegek körében intracranialis haemorrhagia kialakulásának veszélye csak 3,0 feletti INR esetén áll fenn. Az antithromboticus kezelés ajánlásai: 65 év alatt stroke kialakulásának rizikótényezői hiányában szalicilát adása, 65–75 év között aszpirin- vagy warfarin-terápia egyéb rizikófaktorok nélküli esetekben, 75 év felett egy vagy több stroke rizikófaktor mellett tartós warfarin-kezelés, kontraindikációk hiányában.

Szívfrekvencia-kontroll. Digoxin időseknél, ülő életmódúaknál alkalmazható, de a terhelés kiváltotta tachycardiát nem szünteti. Béta-receptor-

blokkoló, verapamil és diltiazem jobb. Béta-receptor-blokkoló koszorúér-betegség egyidejű fennállása esetén kedvező, a verapamil alkalmazása során a digoxin szedőknél a szérumdigoxinszint emelkedésére gondolni kell.

Terápiarezisztens PF. Az AV-csomó ablatiója és PM-implantáció főleg perisztens PF és bal kamrai dysfunctio esetén ajánlott, amely után a betegek életminősége, közérzete lényegesen javulhat. A tachycardia által mediált cardiomyopathias esetekben is javul a balkamra-funkció a betegek jelentős hányadában.

Fokális ablatio. A vena pulmonalis és a jobb pitvari gyors kisülésű fókuszos megszüntetése radiofrekvenciás energia alkalmazásával sikeres a pitvari ectopiás góccok megszüntetésében, akár IC-típusú szer, vagy amiodaron kombinációjával. A „maze procedure” 1987-ben Cox és Maitai vezették be ezt a sebészeti módszert, amelyet egyes pitvari rudimenter szövetek és a vena pulmonalisok közötti összeköttetés esetén alkalmaznak, amelyeket intracardialis mapping módszer segítségével mutatnak ki. Óvatos incisio révén ezen kapcsolat megszakításával a sinuscsomóból az ingerület a pitvaron keresztül közvetlenül az AV-csomóba jut. A bemetszés révén nem lesz elegendő pitvartömeg a többszörös reentry körök kialakulásához, így a PF nem jön létre. A módszer mitralis billentyű-műtéttel együtt is sikeresen elvégezhető, újabban pedig a minimálisan invazív sebészeti beavatkozás során cryoablatióval kombinálják. A katéteres „maze procedure” még kísérletes stádiumban van.

PM-kezelés során kétüregű pacemaker beültetésére kerül sor (magasan a jobb pitvarba és a sinus coronarius ostiumába), „antitachycardia burst pacing” lehetőséggel, vagy a biatrialis módszer révén az elektródák magasan a jobb pitvarba, illetve a proximális sinus coronariusba kerülnek (gyakran VVI vagy VVIR üzemmóddal). Implantabilis pitvari defibrillátor alkalmazása során az eszköz internalis shock leadás révén szünteti a PF-t. Újabban ezen eszközöket pitvari defibrillátor mellett a kamrafibilláció megszüntetésére is alkalmassá tették. Antitachycardia burst pacelés is lehetséges. Amennyiben a PF nem jár hirtelen hemodinamikai instabilitással, a pitvari defibrillátor aktiválását a beteg is el tudja végezni és ezáltal elkerülhető a váratlan és fájdalmasabb shock bekövetkezése.

Orosz István dr.

Terápiás kérdések

Hormonpótló terápia és kogníció (szisztematikus áttekintés és metaanalízis). LeBlanc, E. S., Janowsky, J., Chan, B. K. S. és mtsa (Evidence-based Practice Center and the Department of Medicine and Neurology, Oregon Health Sciences University, Portland, USA): JAMA, 2001, 285, 1489-1499.

A kiindulási hipotézis szerint a postmenopausalis hormonpótló terápia megelőzheti a kognitív funkciók hanyatlását és a demencia kialakulását. A korábbi elemzések arra utaltak, hogy a hormonpótlásban részesülők rizikója alacsonyabb a demencia vonatkozásában, ugyanakkor a különböző metodikai problémák miatt ezek az eredmények nem egyértelműek. A szerzők a vizsgálat során a MEDLINE, a HealthSTAR, a PsychINFO és a Cochrane Library adatbázisában talált közlemények metaanalízisét végezték el.

A különböző kognitív funkciók elemzése során egyik területen (emlékezés, munkamemória, figyelem, fogalomalkotás és következtetés, motoros sebesség, nyelvi működések) sem találtak meggyőző, egyértelmű eredményeket. A különféle részfunkciók esetében több tanulmány talált kedvező hatást, de nem volt olyan teszt, ami minden vizsgálatban pozitív lett volna, és számos teszt közül egy-két részesztben észleltek csak kedvező hatást. Úgy tűnik, hogy a tünetek is befolyásolják a hormonpótló terápia kognitív teljesítményre gyakorolt hatását. A változások azokban a nőkben voltak a legkifejezettebbek, akikben postmenopausalis tünetek voltak észlelhetők, leginkább a verbális memória, a figyelem, a következtetés és a motoros sebesség területén. Lehet azonban, hogy a hatás átteleles módon a postmenopausalis tünetek (hőhullámok, alvászavar, hangulati problémák) javulásának köszönhető, mert a tünetek okozta állapot nem teszi lehetővé a kognitív készségek maximális mobilizálását. Kevés adat van arra, hogy milyen szerepet játszik a terápia időtartama és a dózis. Az eredmények arra utalnak, hogy a hosszabb ideje terápiaiban részesülők teljesítménye jobb. A demenciaszűrő tesztekben a korai vizsgálatok nem találtak kedvező hatást, bár az eszközök túl egyszerűek voltak (például Mini Mentál Teszt) és nem voltak alkalmasak finom változások detektálására. Két friss vizsgálatban szenitív, multidimenzionális tesztek használatával azt találták,

hogy a hormonpótló terápiaiban részesülők jobb teljesítményt nyújtottak.

Tizenkét tanulmányban találták azt, hogy a hormonpótló terápia 34%-kal csökkentette az Alzheimer-betegség kockázatát. Ugyanakkor ezek a tanulmányok módszertanilag kritizálhatóak. Lehet, hogy az eredményeket a résztvevők szelekciója is befolyásolta, mert a terápiaiban részesülők általában jellemző volt, hogy magasabban képzetek, fiatalabbak és gyakrabban estek át hysterectomián. Lehet, hogy a hormonpótló terápiaiban részesülőknél azért is alacsonyabb az Alzheimer-betegség kockázata, mert eleve egészségesebbek és egészségesebb életmódot folytatnak. Erre utalnak egyes eredmények, ahol azt találták, hogy a fizikális egészségi státusz jobb kognícióval társult.

Az alaphipotézis szerint a hormonpótló terápia csökkenti az Alzheimer-betegség kockázatát, azáltal, hogy javítja a kognitív teljesítményt és késlelteti a klinikai tünetek megjelenését. Az eddigi vizsgálatok ezzel kapcsolatban nem konzisztensek. Három friss vizsgálatban azt találták, hogy a hormonpótló terápia nem javította a kognitív funkciókat demens nőknél. Jelenleg nem ismert, hogy milyen neuropatológiai mechanizmusokon keresztül fejtheti ki pozitív hatását a hormonpótló terápia. Az biztosnak látszik, hogy az ösztrogénnek nincs káros hatása a kognitív folyamatokra. Nincs adat egyelőre arra, hogy az ösztrogén szerepet játszik-e más típusú demenciákban, és nem vonható le következtetés a progresszteron szerepével kapcsolatban sem (egy friss kohorszvizsgálat eredményei arra utalnak, hogy rontja a kognitív teljesítményt).

Klinikai szempontból tehát a legfontosabb, hogy a hormonpótló terápia javíthat egyes kognitív működéseket tünetes nőbetegekben, de nem gyakorol egyforma hatást minden kognitív folyamatra.

[Ref.: A tanulmány fontos terület áttekintését tűzte ki céljául, a bizonyítékon alapuló orvoslás szempontjai szerint. Sajnos az eredmények így is csak valószínűséget tükröznek, amelynek oka – és ez a kognitív kutatás problémája is – hogy a különféle vizsgálatok olykor teljesen más módszert alkalmaznak, így az adatok alig összehasonlíthatók. Az Alzheimer-betegség vonatkozásában pedig rendelkezésre áll olyan tesztgyűjtemény, ami kellően specifikus és szenitív (CERAD-tesztgyűjtemény), és alkalmas arra, hogy a betegség korai fázisában is detektálja a kognitív deficitet. Mindazonáltal az eredmények azt sugallják, hogy érdemes a hormonpótló terápia alkalmazni, mert javít

ja az életminőséget és nagy valószínűséggel kedvező hatást gyakorol a kognitív teljesítményre is.]

Herold Róbert dr.

Leukotriénmódosító szerek a gyermekkori asthma kezelésében. Bisgaard, H. (Copenhagen University Hospital, Dánia): *Pediatrics*, 2001, 107, 381.

Az asthma kezelésében az inhalált szteroidok bevezetése (1972) óta nem volt új hatásmechanizmusú gyógyszer. A leukotrién- (LT-) antagonisták és -módosító szerek kifejlesztése nem empirikus alapokon, hanem a molekuláris biológia segítségével történt, az 1938-ban megsejtett anyag kémiai természetét 4 évtizeddel később definiálták és Nobel-díjjal is jutalmazták e munkát.

A sejtmembránból az aktivált foszfolipáz arachidonsavat szabadít fel, amely vagy prosztanoidokká alakul a ciklooxygenáz hatására, vagy az 5-lipoxygenáz segítségével leukotriéneké formálódik. Ezek egyik osztálya a nem peptid LTA₄ és LTB₄, a másik a ciszteinil LT-k: LTC₄ és az ebből extracellulárisan keletkező LTD₄, LTE₄. Az LT-receptorok a hörgőszimaizomban és a tüdőszöveti macrophagokban is megtalálhatók.

Az LT-k aktiválása antigénreakcióra és egyéb biológiai jelekre következik be. Túlzott mértékben termelődnék asthmaásokban, sípóló kisgyermekek hörgőiben, cystás fibrosisban. Hatásukra hörgőszűkület áll be, a hisztaminhoz képest százszor-ezerszer nagyobb mértékben. Az LTD₄ a helyi véráramlást és a permeabilitást is fokozza, oedematá idézve elő. Mito-genetikusan aktivitásuk folytán a remodelingben is szerepük van. Fékezik a ciliaris tisztító tevékenységet.

A zileuton napi 4-szer adandó, mérsékelt, a teofilinhez hasonló hatékonyságú a 12 éven felüliek asthmaájában. A májfunckiókat rendszeresen ellenőrizni kell. Gyermekekben kettős vak, placebokontrollos, random tanulmány eddig nem készült.

A zafirlukast (AstraZeneca) 7 éves kortól adható, a mérsékelt és súlyos asthmaások tüneteit ritkítja, a FEV₁ 11%-kal javult a placebóval szemben, csökkent a béta₂-receptor-agonisták iránti igény, ritkult az éjszakai felébredés, kisebb mértékű lett a fizikai terhelés kiváltotta bronchospasmus.

A montelukast (Merck) napi egy adagja néhány nap-hét szedés után hasonlóan csökkentette az asthmaások tüneteket, 6–13%-os javulást váltott ki a spirometriás értékekben.

Közös jellemzőik, hogy nem használhatók sürgősségi szerként, hogy az aszpirinérzékeny asthmaásokban jó hatásúak, hogy a beszívott szteroid kiegészítéseként alkalmazhatók a legjobb hatásfokkal és e tekintetben helyettesíthetik a hosszú hatású hörgőtágítókat, hogy monoterápiában nem hatékonyak eléggé. A montelukast preventív szerként is használható kisgyermekekben, 2 éves kortól.

Az enyhe asthmaásokban nem végeztek e szerekkel kettős vak, placebo-kontrollos, random tanulmányt.

Apor Péter dr.

Az ACE-gátlók hatása az angiográfiás vizsgálat során jelentkező restenosisokra coronariastent-implantáció után (PARIS): egy randomizált, kettős vak, placebóval ellenőrzött, farmakogenetikai vizsgálat. Meurice, T., Bauters, C., Hermant, X. és mtsai (Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille cedex, INSERM U508, Institut Pasteur de Lille, and Hôpital Cardio-Vasculaire, BP Lyon-Montchat, Lyon, Franciaország): *Lancet*, 2001, 357, 1321-1324.

A koszorúérstent-beültetés csökkenti a koszorúér-restenosisot és az újabb ischaemiás események bekövetkezését. Azonban a beavatkozások után kialakuló in-stent restenosisok nem ritkák és kezelésük is nehézkes. Predisponáló tényező lehet in-stent restenosis kialakulására a beültetett stentek száma, a koszorúér átmérője, de örökletes tényezőknek is jelentősége van. Jelen szerzők és mások is kimutatták, hogy az angiotenzin-I-konvertáló enzim deléciós (D) allél polimorfizmusa fokozott kockázatot jelent in-stent restenosis kialakulása szempontjából (DD genotípus esetében).

A szerzők vizsgálatának célja annak igazolása volt, hogy vajon a nagy dózisú ACE-gátló alkalmazásával történő ACE-blokád, amely köztudottan a simaizomsejteken antiproliferatív hatást fejt ki, csökkenti-e az angiográfiás vizsgálat során észlelt in-stent restenosis kockázatát. Előzetesen már voltak negatív adatok ezzel kapcsolatban, de ezen tanulmányok kedvezőtlen eredményeit azzal magyarázták, hogy a restenosisok zömmel a vascularis remodelling részeként jelentkeztek az angioplastica helyén, és feltételezték, hogy a neointimalis sejtproliferáció csak kis szerepet játszott a restenosisok kialakulásában.

A szerzők 1998. január és 1999. június között 546 betegnél végeztek NIR-stent beültetést. Kizárták a vizsgálatból a 75 évnél idősebbeket, a

szülőképes korban levő nőbetegeket és azokat, akiknél 48 órán belül akut myocardiuminfarctus zajlott le. 345 beteg esetében, akik megfeleltek a bevételi kritériumoknak, genotípus-meghatározást végeztek előzetes betegbelegyezés után (Hardy-Weinberg-ekvilibrumban); 115 beteg DD genotípusúnak, 172 beteg ID és 58 II genotípusúnak bizonyult. A 115 DD genotípusú betegből 91-et vontak be a vizsgálatba, akik közül 46 beteg 40 mg quinalaprilt és 45 beteg placebót kapott. A hypertonia és hypercholesterinaemia kivételével, amely gyakoribb volt a kontrollcsoportban ($p = 0,03$), a klinikai jellemzőkben a két csoport között lényeges különbség nem volt. A kezelést a stent beültetése után 48 órán belül elkezdték és 6 hónapig folytatták. Három betegnél CABG-műtétet végeztek a követés során (mindannyian a quinalapril-csoportból); tíz betegnél a quinalaprilrel kezelték közül, és hétnél a kontrollcsoportból ismételt coronarographiára volt szükség, vagy ismételt coronariastentbeültetés történt. 79 beteg teljesítette a vizsgálatot, 38 beteg a quinalapril-csoportban és 41 a placebocsoportban. A quinalapril-csoportban 36 beteg (95%) kapta 40 mg adagban a gyógyszert, míg két beteg (5%) 20 mg-ot szedett naponta. Mindegyik beteg hat hónap múlva ismételt coronarographiás vizsgálaton esett át.

A minimális lumenátmérő késői csökkenése („late loss in MLD”, a restenosis egyik kvantitatív jelzője), mint elsődleges végpont, szignifikánsan magasabb volt a quinalapril-csoportban, mint a kontrollcsoportban (átlagosan 1,11 mm [$\pm 0,70$] versus 0,76 mm [$\pm 0,60$]; $p = 0,018$). A másodlagos végpontok szempontjából is egy konzisztens trend mutatkozott: az angiográfiás vizsgálat során fokozott in-stent restenosis hajlamot tapasztaltak a kezelt csoportban.

Az előzetes feltételezésekkel ellentétben az ACE-gátló kezelés DD genotípusú koszorúérbetegek körében a koszorúérstent-implantáció után nem csökkenti a restenosis gyakoriságát, sőt inkább fokozott restenoticus folyamat igazolható, a kontrollcsoporttal történő összehasonlítás alapján.

A szerzők eredményei megkérdőjelezik a tartós ACE-gátló kezelés jogosultságát stentimplantáció után, bár hangsúlyozzák azt is, hogy tanulmányuk angiográfiás jellegű vizsgálat volt, és a klinikai végpontokat nem elemezték. Egy másik, a QUIET-tanulmány szerint PTCA utáni quinalapril-kezelés a klinikai végpontokra nem volt hatással. Másrészt a betegek szelektált populációt képeztek (DD genotípusúak) és a megállapítások az egyéb

koszorúérstent-beültetésben részesült betegek nehezen általánosíthatók. A BANFF-tanulmányban a quinalapril javította az áramlás által mediált vasodilatációt az II és ID genotípusban, de a DD genotípusú beteg esetében nem.

A szerzők véleménye szerint egy nagyobb, a klinikai és angiográfiai végpontokat is elemző tanulmány szükséges az ACE-gátló kezelés végleges ajánlásához stentimplantáció után. Az ACE-gátló kezelés hatását mindhárom genotípusban tanulmányozni kell, figyelemmel az ACE-gátlás és az ACE I/D polimorfizmus közötti interakciókra is. A szerzők tervezik az angiotenzin-II-receptor-antagonisták hatásainak elemzését is, amely gátolhatja a simaizom-proliferációt és nem befolyásolja a brandikininmetabolizmust.

Orosz István dr.

Trópusi medicina

Chagas-betegség. Umezawa, E. S. és mtsai (Instituto de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Univer-

sidade de Sao Paulo, CEP 05403-000, Sao Paulo, Brazília): Lancet, 2001, 357, 797-799.

A szerzők egy eset kapcsán ismertetik a Chagas-kór főbb jellegzetességeit és a jelen helyzetet.

A betegséget felfedező *Chagas C. R. J.* 1879-ben született. Orvosi diplomáját Rio de Janeiroban szerezte, majd maláriával kezdett foglalkozni. Az Amazonas medencéjében épülő vasút mentén találkozott először a kellemetlen borbély-, vagy csokolózó poloska nevű vérszívóval (*Triatoma*), amely a mennyezetről az alvó ember arcára éjt le magát. A poloskákban kimutatta a később *Trypanosoma cruzi*-nak nevezett kórokozót, ezt később egy heveny lázas beteg gyermek vérében is megtalálta. A láz múltával a *Trypanosoma* eltűnt a vérből és a betegnek később sem voltak panasza.

A kórkép endemiás Közép- és Dél-Amerika számos vidékén. Krónikus formája 16–18 millió embert érint, évente 50 000 halálesetet okoz.

A *heveny forma* a fertőzést követően 1 héttel indul lázzal, a nyirokcsomók megnagyobbodásával és a behatolással azonos oldali szemhéj-

duzzanattal (*Romaña-jel*). A kórokozó a vérben gyakran kimutatható, IgM-osztályú ellenanyagok jelennek meg. Connatalis fertőzés is előfordul, abortust okozhat. A transzfúziós eredetű fertőzés sem ritka, különösen azokban az országokban, ahol a vektort eradikálták.

Az *idült esetek* 60–70%-os *indeterminált forma*, körjelek, tünetek nélkül. Ezek 2–3%-a azonban évente – tisztázatlan okból – klinikailag súlyos formába fordul át, majd ismét tünetmentessé válik.

A *cardialis típusra* a szívizom fibrosisa jellemző arhythmiával, thromboemboliával. A halál oka szívelégtelenség.

Az *emésztőszervi változatra* a bélfalban a plexus submucosus és myentericus degenerációja és lymphocytás beszűrődése jellemző, ez megaloesophagus és megacolon kialakulásához vezet.

A kezelés jórészt tüneti (szívszerek, sebészet), a kemoterápia hatása bizonytalan.

Intenzív kutatások folynak a *T. cruzi*-fertőzések patológiájának és a betegség immunológiájának tisztázására.

Budai József dr.

HÍREK

Szemelvények a gyermekgyógyászatból

Csecsemő és gyermekgyógyászati szakvizsgára felkészítő tanfolyam. Évente egyszer kerül megrendezésre a háromhetes, szakvizsga-előkészítő tanfolyam. Keresztmetszeti képet ad a gyermekgyógyászat fő témáiról, aktualizálja és kiegészíti a már klasszikusnak számító tankönyvi adatokat. Emellett a határterületek aktuális kérdéseit is bemutatja. Időpontja:

2001. október 1. – 2001. október 19.

Szervező: Semmelweis Egyetem Budapest, Általános Orvostudományi Kar I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika (tanszékvezető:

Prof. Dr. Tulassay Tivadar) és

II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika (tanszékvezető: Prof. Dr. Fekete György) A tanfolyam helye:

I. sz. Gyermekklinika tanterme
Címe: 1083 Budapest, Bókay u. 53.
A tanfolyam költsége: 10.000 Ft/fő
Jelentkezni lehet: dr. Reusz Györgynél
1083 Budapest, Bókay u. 53.
Tel.: 3343186/2611, Fax: 3247795
e-mail: reusz@gyer1.sote.hu
Jelentkezési határidő: 2001. szeptember 1.
Kérjük a határidőt betartani. Utólagos jelentkezést nem tudunk figyelembe venni.

Amerikai-Magyar Orvosszövetség – 33. Szimpózium

2001. október 28. – november 02.

Sarasota (Florida)

A hazai és külföldön élő magyar orvosok, az egészségügy egyes szakterületeinek neves képviselői tartanak előadásokat a legújabb tapasztalati és tudományos eredményekről.

A konferencián résztvevők elismerő oklevelet kapnak a State University of Buffalo Medical School igazolásával. A Nemzetközi Betegségélezési Társaság (NEBET) orvosok, egészségügyi szakemberek részvételét szervezi programokkal, pihenéssel.

Időpont: 2001. október 27 – november 04., vagy október 27 – november 11.

Részvételi díj: 9 napra 299.000 Ft-tól, 16 napra 399.000 Ft-tól

Információ: Nagy Lajos Andrásné

Tel: 06.30/318-9753

Tel/Fax/rög: 06-23-450-106

E-mail: nagyfmlly@freemail.hu

Szögi László Tel: 327-4307

Fax: 327-4308

E-mail: office@kepler.hu

Postacím: NEBET 2092 Budakeszi,

Vásárhelyi Pál u. 25.

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 betegeknek! BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása!

Sax Kft., Tel.: 409-3643,

e-mail: saxkft@gepaard.net

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére.

Munkahely és munkakör megnevezése:

1. *Belgyógyászati osztály: 2 fő rezidens*

Pályázati feltételek:

Csatolandó:

- pályázat
- önéletrajz

Juttatások, egyéb információ:

A betölthető állásokkal, ill. az előszerződéssel kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Dr. Elek Attila* igazgató főorvostól / tel.: 06-53-351-761/

2. *Ifjúsági orvos*

Pályázati feltételek:

- gyermekgyógyász vagy ifjúsági szakorvosi képesítés
- orvosi diploma
- magyar állampolgárság

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- MOK tagság igazolása
- Diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata

Juttatások, egyéb információ:

Bér: KJT alapján megegyezés szerint

Az állás azonnal betölthető

3. *2 fő gyógytornász*

Pályázati feltételek:

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- diploma másolat
- magyar állampolgárság

Juttatások, egyéb információ:

Bér: KJT alapján megegyezés szerint

Lakás: megegyezés szerint

Az állás azonnal betölthető.

4. *Védőnői Szolgálat*

Körzeti védőnő

Pályázati feltételek:

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- diploma másolat
- magyar állampolgárság

Juttatások, egyéb információ:

Bér: KJT alapján megegyezés szerint

Lakás: megegyezés szerint

Az állás azonnal betölthető.

Pályázatok benyújtása: *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére

Városi Rendelőintézet Tiszaújváros (3580 Tiszaújváros Bethlen Gábor u. 25.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Fizio- és Balneoterápiás Gyógyfürdő Reumatológiai Szakrendelőjébe reumatológus szakorvos* részére. Feltétel: reumatológiai szakvizsga, de szakvizsga előtt álló is jelentkezhet. Bér: Kjt. szerint vagy vállalkozási szerződéssel. Lakást szükség esetén biztosítunk.

Keszthely Városi Kórház állást hirdet az alábbi három osztályra:

1. *Központi Anaesthesiológiai és Intenzív Betegellátó Osztályra szakvizsgával rendelkező vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló kolléga részére*

Pályázati feltétel: - orvosi diploma

Juttatások, egyéb információk:

- kiemelt bérezés
- az állás vállalkozási formában is elérhető, azonnal betölthető
- lakás megbeszélés tárgyát képezi.
- érdeklődni: *Dr. Szép László* osztályvezető főorvosnál

Tel: 06/83 311-060/2003

2. *Sebészeti Osztályára sebész, traumatológus szakorvos vagy szakvizsga előtt álló kolléga részére*

Bérezés, lakás megegyezés szerint.

Érdeklődni: *Dr. Benedek György*

osztályvezető főorvosnál

Tel: 83/311-060/1200

3. *Gyermekosztályra szakorvos, illetve szakvizsga előtt álló kolléga részére.*

Bérezés megegyezés szerint. Lakás megoldható. Rehabilitációs és fizioterápiás szakképzésre lehetőség van.

Mindhárom pályázat benyújtása:

Dr. Szenkovszky Adrienne igazgató főorvos Keszthely Városi Kórház 8360 Keszthely, Ady E. u. 2.

Tel: 06 83 311-060/1100,

06-83-312-216

Mohács Város Kórháza (Mohács, Szepessy tér 7.) igazgatója pályázatot hirdet a kórház *Csecsemő-gyermek osztályán osztályvezető főorvos* munkakör betöltésére.

Pályázati feltételek:

- Szakirányú végzettség
- Vezetői- és legalább 5 éves szakmai gyakorlat

- Személyi adatokat tartalmazó részletes szakmai önéletrajz
- Végzettségeket tartalmazó okiratok másolata
- Vezetői elképzelések
- Nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról
- Erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi)
- MOK tagságról szóló igazolás
- OONY igazolvány (alapnyilvántartásba vételről igazolás)

Előny:

- Neonatológiai gyakorlat

- Második szakvizsga

- Orvos házaspár

Pályázati határidő: a megjelenéstől számított 30 nap. Bérezés megegyezés szerint. Szolgálati lakás megbeszélés tárgya.

Jelentkezés: *Dr. Dénes László* igazgató főorvosnál.

Telefon: (69) 511-150,

Fax: (69) 311-913

A Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az újonnan kialakított *Sürgősségi Betegellátó Osztály osztályvezető főorvos*, valamint *szakorvosi állás* helyeire.

Belgyógyászati, aneszteziológusi, sürgősségi orvosi szakvizsgával rendelkezők jelentkezését várjuk.

Keresünk még *aneszteziológus és intenzív terápiás neonatológus, infektológus, klinikai onkológus, radiológus, szájszész, traumatológus szakorvosokat*, valamint központi gyógyszerárunkba *gyógyszerészeket*.

Szakvizsgához közelállók jelentkezését is elfogadjuk.

A meghirdetett álláshelyekkel kapcsolatban részletes információt – bérezés, elhelyezés tárgyában – az intézet vezetőjétől, *Dr. Kovács József* főigazgató főorvostól vagy *Dr. Szabó Zoltán* orvos-igazgatótól lehet kérni a 36/410-313-as telefonon.

A pályázatokat a főigazgató címére (3301 Eger I. Pf: 15., Széchenyi u. 27.) kérjük benyújtani.

„A legjobb orvos gyakran a legrosszabb beteg.”

Plinius

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

A hasnyálmirigyrák patológiai diagnosztikája
– tények, buktatók, kihívások
Zalatnai Attila dr.

A serdülőkori hipertonia epidemiológiája és a vérnyomást befolyásoló tényezők
Páll Dénes dr., Katona Éva dr., Fülesdi Béla dr., Jenei Zoltán dr., Paragh György dr., Polgár Péter dr., Kakuk György dr.

A nem szteroid gyulladásgátlók emésztőrendszeri mellékhatásai fokozott kockázatú betegekben
– a specifikus ciklooxygenázgátlók szerepe
Prónai László dr.

Műbillentyű-endocarditis sebészi kezelésével szerzett tapasztalataink
Szabolcs Zoltán dr., Bartha Elektra dr., Gellér László dr., Hartyánszky István jr. dr., Minorics Csaba dr., Moravcsik Endre dr., Hüttl Tivadar dr., Szabó Tamás dr., Bodor Elek dr.

Kennedy-betegség egy progresszív beszédzavarban szenvedő férfiben
Kárteszi Judit dr., Morava Éva dr., Czakó Márta, Gáti István dr., Czopf József dr., Kosztolányi György dr., Melegh Béla dr.

Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések
Fodor János dr., Polgár Csaba dr., Péley Gábor dr., Németh György dr.

A protonpumpagátlók összehasonlító vizsgálata
Hersényi László dr., Tulassay Zsolt dr.

Rádiótelefonok és pacemakerek elektromágneses kompatibilitásának vizsgálata
Gellér László dr., Thuróczy György dr., Merkely Béla dr.

Magzati fonokardiográfia új megközelítésben
Várady Péter dr., Wildt, Ludwig dr.

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

Retinalis microaneurysmák számának és lokalizációjának prognosztikai jelentősége 1-es típusú diabetes mellitusban
Vincze Péter dr., Madácsy László dr., Petheő István dr., Brooser Gábor dr.

Mycosis fungoides interferon-alfa- és PUVA-kezelése
Marschalkó Márta dr., Kovács János dr., Somlai Beáta dr., Berecz Margit dr., Hársing Judit dr., Désaknai Márton dr., Horváth Attila dr.

Scientometriás és publikációs praktikák. A globalizáció megjelenése az orvosi publicisztikában
Fazekas Tamás dr., Varró Vince dr.

Kihordott terhesség iker foetus papyraceus mellett
Jakobovits Ákos dr., Szekeres Lajos dr.

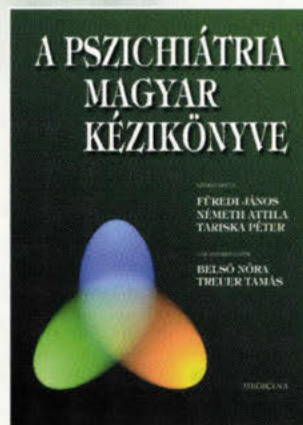
Adenovírus vektorok és klinikai alkalmazásuk a génterápiában
Ádám Éva dr., Nász István dr.

A Mycobacterium tuberculosis komplex direkt kimutatására szolgáló Amplicor gyorseszteszt rutinszerű alkalmazása magyarországi betegpopuláción
Somoskövi Ákos dr., Bártfai Zoltán dr., Ködmön Csaba dr., Hutás Imre dr.

Postanoxiás myoclonus kezelése és hosszú távú követése
Janszky József dr., Holló András dr., Halász Péter dr.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A pszichiátria magyar kézikönyve
Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter
Második, átdolgozott és bővített kiadás



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

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



Dienes Zsolt:
Sürgősségi kardiológia az alapellátásban

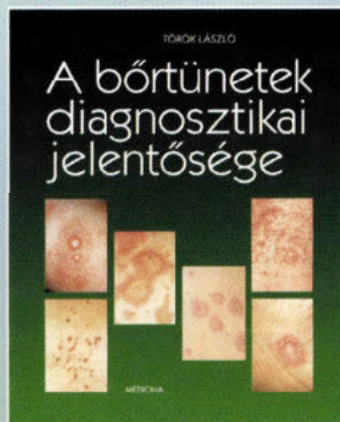
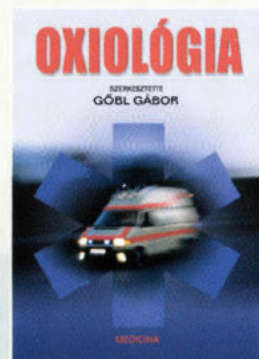
A szerző belgyógyász-oxiológus, több évtizedes mentőorvosi és mentőkórházi gyakorlattal. Könyvében a sürgősségi kardiológiai diagnosztikát és ellátást a helyszíntől a sürgősségi osztályos kezelés végéig követi, felhívja a figyelmet a gyakori hibákra, tévedésekre. Tanácsokat ad a beteg elhelyezésére,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

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

Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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



Török László:
A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége
Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, diagnosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem pótolhatók.

Hangsúlyt kap az a szemlélet, hogy az a klinikus jár helyes úton, ill. szolgálja legjobban betegei érdekeit, aki ötvözni tudja a bőrtünetekben rejlő nem invazív diagnosztikus lehetőségeket a legújabb eszközös vizsgálatokkal.

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



MINDIG EGYÜTT



HOLOXAN 500 mg, 1 g és 2 g injekció
UROMITEXAN 400 mg injekció

HOLOXAN 500 mg, 1 g és 2 g injekció

Az ifoszfamid mustámtörzű származék (oxazafosforin), mely a metabolizmus során aktív metabolitok képződésén keresztül válik hatásosá. Fő hatásmechanizmusa valószínűleg a DNS és RNS szálak közötti keresztkötések létesítése, ezáltal a fehérjeszintézis gátlása. 3,8-5 g/m² adagban alkalmazva a bifázisos folyamat terminális felezési ideje 15 óra. 1,6-2,4 g/m² adag után a mono-fázisos felezési idő 7 óra. Az alkalmazott adag 70-86%-ban választódik ki a vesén át. **Hatóanyag** 500 mg, 1000 mg és 2000 mg ifoszfamidum poramullánként. **Javallatok** Fej- és nyak-, hasnyálmirigy-, tüdő-, petefészek-, méhnyak-, emlő- és here carcinoma; lágyszövet sarcomák; malignus lymphomák. **Ellenjavallatok** Hatóanyag iránti túlérzékenység, terhesség, szoptatás, húgyúti elzáródás, csontvelő aplasia, súlyos myelosuppressio, húgyúti fertőzések vagy akut urothelialis toxicitás, vesekárosodás (szérum kreatinin > 120 μmol/l, máskárosodás (szérum bilirubin > 17 μmol/l, az alkalis foszfatáz vagy transzamináz szint a normál érték több, mint 2-3-szorosa). **Adagolás** Adagja a beteg klinikai állapotától és az alkalmazandó kezelési módszertől függ. A kezelés során mesna (Uromitexan) alkalmazása szükséges (l. alább). A szokásos összadag egy kezelési ciklus során 8-10 g/terület m² egyenlő adagokra osztva, 30-120 perces iv. infúzióban naponta 5 napig, 2-4 hetenként vagy 5-6 g/m² 24 órás iv. infúzióban 3-4 hetenként. A kezelési ciklus csak akkor ismételtető, ha a fehérvérsejtszám min. 4000/mm³, a trombocytaszám pedig min. 100.000/mm³, illetve ha a betegnek nincsenek urethelium toxicitásra, vese- vagy májkárosodásra utaló tünetei. Gyermeken történő alkalmazásával kapcsolatban nincs megfelelő tapasztalat. A poramulla tartalmú injekcióhoz való desztillált vízben vagy fiziológias sóoldatban kell feloldani. Az oldatot csak további higítás után (<4%-os oldat) lehet beadni közvetlenül vagy 5%-os glükóz, ill. 0,9%-os nátriumklorid infúzióban (30-120 perc) vagy 24 órán át (3 l infúziós oldatban). Az injekciós, ill. infúziós oldat elkészítésekor kesztyűt és maszkot kell viselni. Ha az ifoszfamid oldat bőrre, nyálkahártyára, vagy szembe kerül, onnan azonnal bő vízzel le kell mosni. A mesna általános egyszeri adagja az ifoszfamid összadag 20%-a, az ifoszfamid adagolás megkezdésekor (0. óra), majd 4 és 8 órával azt követően megismételve. A mesna összadagja az ifoszfamid összadag 60%-a. Szükség esetén az egyszeri adag az ifoszfamid összadag 40%-ára emelhető, naponta 4-szer 3 óránként beadva (0., 3., 6. és 9. óra). A 24 órás ifoszfamid infúzió esetén az infúzió előtt az ifoszfamid összadag 20%-ának megfelelő mesna adagot kell iv. bolus injekcióban beadni, majd az ifoszfamid összadag 100%-át kell az ifoszfamid infúzióval egyidejűleg (az infúzióban elkeverve) beadni 24 órán át, és ezután újabb 12 órás mesna infúzió (az ifoszfamid összadag 180%-a. Az utolsó 12 órás mesna infúzió helyett iv. bolus injekció is adható a 28., a 32. és a 36. órában. **Mellékhatások** A mellékhatások dóziszfüggők, az urothelialis toxicitás általában dózislimitáló. **Vérképző rendszer:** Gyakrabban leukopenia, thrombocytopenia, anaemia. **Gastrointestinalis rendszer és máj:** Gyakrabban émelygés, étvágytalanság, hányás (antiemetikumokkal ellensúlyozható); ritkán hepatotoxicitás (SGOT, SGPT, bilirubin, LDH-szint emelkedés), stomatitis, hasmenés vagy székrekedés. **Urogenitalis rendszer:** Gyakrabban pollakiuria, dysuria, haematuria, oliguria, szérum-húgysavszintemelkedés, karbamid nitrogén és/vagy szérum kreatininszint emelkedés, kreatinin clearance csökkenés, acidamiria, proteinuria, glukosuria, foszphaturia. Az urotoxikus hatásos mesna (Uromitexan) egyidejű alkalmazásával általában megelőzhető. A nephrotoxicitás általában reverzibilis, de egyes esetekben Franconi-szindróma és diabetes insipidus alakulhat ki. **Központi idegrendszer:** Gyakrabban aluszékonyság, zavartság, dezorientáltság, nyugtalanság; ritkán hallucináció, eholalia, tonusos-clonusos görcsök, kóma, reverzibilis encephalopathia. **Egyéb:** Gyakrabban alopecia; kevésbé gyakran phlebitis, láz; ritkán szívritmuszavar és szívelégtelenség, polineuropathia, dermatitis, tüdőfibrosis. **Gyógyszerközös hatások** Óvatosan adható együtt: antikoagulansokkal, elsősorban warfarinnal (vérzékenység fokozódás veszélye), myelosuppresszív és nephrotoxikus hatású gyógyszerekkel, élő vírus vakcinákkal. **Figyelmeztetés** A kezelés csak a citostatikus kemoterápiában jártas orvos által vagy felügyelete mellett végezhető. A kezelési ciklusok előtt és után a vizelet laborvizsgálatát, a kezelés során a vérkép, a vese- és májműködés, valamint a szérum elektrolit szint rendszeres ellenőrzése szükséges. A beteget a vizeletürítés mennyisége, a proteinuria és a haematuria szempontjából lehetőség szerint 4 óránként kell ellenőrizni. A kezelés során biztosítani kell a folyadék egyensúlyt. Az 5 napig tartó adagolás során a folyadékbevitel minimum 2 liter/24 óra kell legyen. Az ifoszfamid esetleges antidiuretikus hatása miatt a megfelelő mennyiségű vizeletürítéshez diuretikum alkalmazása válhat szükségessé. Cystitis, haematuria, súlyos központi idegrendszeri tünetek jelentkezésekor a kezelést meg kell szakítani. Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható előzetes szívbetegség, nephrectomia, sugár- vagy cystotikus kemoterápia, valamint idős- és gyermekkorban, diabetes mellitus és myelosuppressio esetén. Az ifoszfamid mutagen, teratogen és karcinogén hatású, hosszú távú kezelés esetén másodlagos tumorok kialakulását idézheti elő. A kezelés során és azt követően legalább 3 hónapig megfelelő fogamzásgátlás (nem hormonális) alkalmazása szükséges. Terhesség idején nem vagy csak az előny/kockázat szigorú mérlegelésével adható. A kezelés alatt a szoptatást meg kell szakítani. **Tuladagolás:** Várható következménye a haemorrhagiás cystitis és a myelosuppressio, melyek általában spontán javulnak, de addig széles spektrumú antibiotikum és szükség esetén teljes vértranszfúzió alkalmazása válhat szükségessé. Ha a tuladagolás észlelése 24 órán belül, vagy legfeljebb 48 órán belül történik, iv. mesna adagolása előnyös lehet az urotoxikus hatások kivédésére. Egyébként szupportív kezelés, analgetikumok alkalmazása és a folyadék egyensúly fenntartása szükséges. Megjegyzés: Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetben felhasználásra. **Eltartása:** szobahőmérsékleten (25 °C alatt). **Csomagolás** 1 poram. (500 mg, 1 g és 2 g inj.)

UROMITEXAN 400 mg injekció

A mesna szulhidril csoportot tartalmazó merkapto vegyület, mely a vesében kiválasztódva megkötő az egyidejűleg alkalmazott oxazafosforinok (ifoszfamid, ciklofoszfamid, trofoszfamid) utotoxikus metabolitjait és detoxikálja azokat. Parenterális alkalmazást követően 8 órával teljes mértékben kiválasztódik a vizelettel. A mesna élettanilag közömbös, nem befolyásolja az oxazafosforinok egyéb fő, illetve mellékhatásait. **Hatóanyag** 200 mg mesnam, valamint nátrium-edta, nátrium-klorid 4 ml steril vizes oldatban ampullánként. **Javallatok** Oxazafosforinok (ifoszfamid, ciklofoszfamid, trofoszfamid) urotoxicitásának megelőzése, elsősorban ifoszfamid, ill. nagy dózisú (10 mg/tkg felett) ciklofoszfamid vagy trofoszfamid kezelés és az oxazafosforinnal kezelt magas rizikó csoportba (előzetes medencei sugárkezelés előzetes ifoszfamid, ciklofoszfamid vagy trofoszfamid terápiát követő cystitis, anamnézisen szereplő húgyúti megbetegedések) tartozó betegek esetén. Ellenjavallatok Mesnával vagy egyéb merkapto vegyülettel szembeni ismert túlérzékenység. **Adagolás** Általános egyszeri adagja az oxazafosforin összadag 20%-a az oxazafosforin terápia kezdetén (0. óra) és 4, ill. 8 órával azt követően megismételve. A mesna összadagja az oxazafosforin összadag 60%-a. **Pl. Oxazafosforin adag:** 0. óra = 2 g, 4. óra = 0,8. óra = 0. **Mesna adag:** 0. óra = 400 mg, 4. óra = 400 mg, 8. óra = 400 mg. **Amennyiben szükséges, elsősorban gyermekek, előzetesen károsodott urethelium vagy nagy adagú oxazafosforin kezelés esetén** a mesna egyszeri adagja az oxazafosforin összadag 40%-ára emelhető, naponta 4-szer, 3 óránként beadva (0., 3., 6. és 9. óra) **Pl. Oxazafosforin adag:** 0. óra = 2 g, 3. óra = 0., 6. óra = 0. **Mesna adag:** 0. óra = 800 mg, 3. óra = 800 mg, 6. óra = 800 mg, 9. óra = 800 mg, **24 órás ifoszfamid infúzió esetén** az infúzió előtt az ifoszfamid összadag 20%-ának megfelelő mesna adagot kell iv. bolus injekcióban beadni, majd az ifoszfamid összadag 100%-át kell az ifoszfamid infúzióval egyidejűleg (az ifoszfamid infúzióban elkeverve) beadni 24 órán át, és ezután újabb 12 órás mesna infúzió (az ifoszfamid összadag 60%-a) következik. A mesna teljes adagja ebben az esetben az ifoszfamid összadag 180%-a. Az utolsó 12 órás mesna infúzió helyett iv. bolus injekció is adható a 28., a 32. és a 36. órában. **Pl. Ifoszfamid adag:** 0. óra = 0; 0-24 óra = 5 g/m² inf.; 24. óra = 0; 28. óra = 0; 32. óra = 0; 36. óra = 0. **Mesna adag:** 0. óra = 1 g/m² inj.; 0-24 óra = 5 g/m² inf.; 24. óra, 28. óra, 32. óra, 36. óra = 3 g/m² infúzió vagy 1 g/m² infúzió vagy 1 g/m² infúzió. **Mellékhatások** Esetenként túlérzékenységi reakciók (viszketés, bőrpír, urticaria, oedema, anaphylaxiás reakciók vérmomasséssel és szapora szívveréssel, valamint átmeneti transzamináz szintemelkedés). Uromitexan terápiát követő allergiás túlérzékenységi reakciók gyakrabban lépnek fel autoimmun betegségekben szenvedőkön, mint tumoros betegeknél. Ritkán irritatio az injekció beadási helyén. **Gyógyszerközös hatások** A mesna *in vitro* inkompatibilis ciszplatinnal és mustámtörzűekkel. **Figyelmeztetés** Fokozott elővigyázatossággal alkalmazható keringési elégtelenség esetén. Terhesség és szoptatás idején az előny/kockázat mérlegelésével adható. A mesna kezelés befolyásolhatja a ketontestek kimutatását a vizeletben, hamis pozitív eredményt adhat. **Tuladagolás** szulhidril csoporttal kevés a tapasztalat. Nagy adag intravenásan adott mesna (60 mg/tkg felett) hányingert, hányást, hasmenést, fejfájást, végtagfájdalmat, vérmomasséssel, szapora szívverést, bőreakciókat, gyengeséget és fáradtságot okozhat. Az oxazafosforinokkal egyidejűleg alkalmazott mesna kezelés esetén ezek a reakciók nem különíthetők el egyértelműen a citostatikumok okozta mellékhatásoktól. A tünetek észlelésekor szupportív kezelés javasolt. Megjegyzés: Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetben felhasználásra. **Eltartása** szobahőmérsékleten. **Csomagolás** 15 ampulla.