ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

142. évfolyam, 35. szám 2001. szeptember 2.

490 Ft

A hasnyálmirigyrák patológiai diagnosztikája – tények, buktatók kihívások 1885

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A serdülőkori hypertonia epidemiológiája és a vérnyomást befolyásoló tényezők 1891

A nem szteroid gyulladásgátlók emésztőrendszeri mellékhatásai fokozott kockázatú betegekben – a specifikus ciklooxigenázgátlók szerepe 1899

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Műbillentyű-endocarditis sebészi kezelésével szerzett tapasztalataink 1907

KAZUISZTIKA

Kennedy-betegség egy progresszív beszédzavarban szenvedő férfiben 1915

EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM KÖNYVTÁRA 1088 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 35 • 1881–1936 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

A pszichiátria magyar kézikönyve

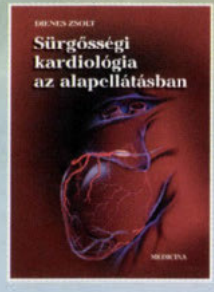
Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás



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

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



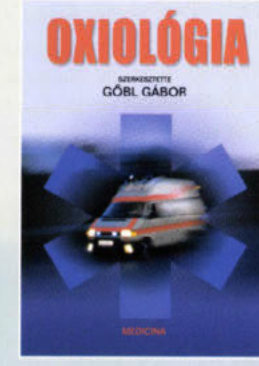
Dienes Zsolt: Sürgősségi kardiológia az alapellátásban

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

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

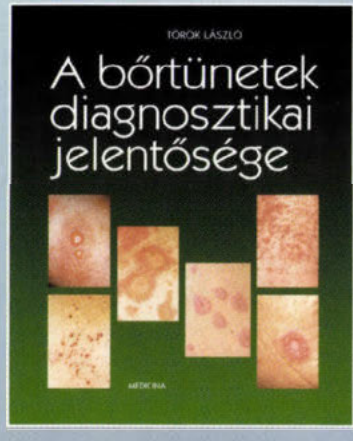
Oxiológia

Szerkesztette: Gőbl Gábor



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

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



Török László: A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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

MEDICINA

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 35. szám – 2001. szeptember 2.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

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

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

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 35. szám – 2001. szeptember 2.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 2., 2001. Volume 142. No. 35.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A hasnyálmirigyrák patológiai diagnosztikája – tények, buktatók, kihívások
Zalatnai Attila dr. 1885

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A serdülőkori hypertonia 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. 1891

A nem szteroid gyulladásgátlók emésztőrendszeri mellékhatásai fokozott kockázatú betegekben – a specifikus ciklooxigenázgátlók szerepe
Prónai László dr. 1899

KLINIKAI TANULMÁNYOK

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. 1907

KAZUISZTIKA

Kennedy-betegség egy progresszív beszédzavarban szenvedő férfiben
Kárteszi Judit dr., Morava Éva dr., Czakó Márta dr., Gáti István dr., Czopf József dr., Kosztolányi György dr., Melegh Béla dr. 1915

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1919

HÍREK 1932

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1933

OH-QUIZ 1934

Pathological diagnosis of pancreatic cancer – facts, pitfalls, challenges
Zalatnai, A. 1885

REVIEW ARTICLES

The epidemiology of adolescent hypertension and factors influencing blood pressure
Páll, D., Katona, É., Fülesdi, B., Jenei, Z., Paragh, Gy., Polgár, P., Kakuk, Gy. 1891

Gastrointestinal side effects of non-steroidal antiinflammatory drugs in high-risk patients – role of selective cyclooxigenase inhibitors
Prónai, L. 1899

CLINICAL STUDIES

Our experiences with surgery of the prosthetic valve endocarditis
Szabolcs, Z., Bartha, E., Gellér, L., Hartyánszky, I. jr., Minorics, Cs., Moravcsik, E., Hüttl, T., Szabó, T., Bodor, E. 1907

CASE REPORTS

Kennedy disease in a patient with progressive speech disorder
Kárteszi, J., Morava, É., Czakó, M., Gáti, I., Czopf, J., Kosztolányi, Gy., Melegh, B. 1915

FROM THE LITERATURE 1919

NEWS 1932

OH-QUIZ 1934

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.

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

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

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

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

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

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus úton is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (ábrák, táblázatok) külön fileként kérjük elküldeni. A megformázott floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát előnyben részesítjük.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

A hasnyálmirigyrák patológiai diagnosztikája – tények, buktatók, kihívások

Zalatnai Attila dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar,
I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (igazgató: Kopper László dr.)

A jól differenciált pancreasrák és a krónikus fibrotizáló pancreatitis elkülönítése a differenciáldiagnosztika egyik nehéz területe, és ez a patológus számára is sokszor okoz problémát. A szerző felvázolja azokat az objektív nehézségeket, melyek mindkét irányban tévedéshez vezethetnek. A két folyamat nemritkán egymás mellett is fennállhat; egyfelől hosszan tartó krónikus pancreatitis talaján hasnyálmirigyrák alakulhat ki, másrészt pancreasrák környezetében gyakori az idült gyulladás jelenléte. Az adenocarcinomák az esetek nagy részében erős desmoplasticus stromareakcióval járnak, ugyanakkor a krónikus gyulladás egyik jellegzetessége a nagy tömegű kötőszövetképződés, ami a makroszkópos kép nagyfokú hasonlóságát okozza. Mikroszkópos összetévesztésre az ad lehetőséget, hogy krónikus pancreatitisben a fibroblastburjánzás széttolja, szabálytalanul torzítja a mirigyeket, és a kísérő, ismétlődő regenerációs aktivitás sejtes atípiához is vezethet. Éppen emiatt, citológiai vizsgálatnál mindig az egész sejtpopulációt kell értékelni, mivel a magelváltozások önmagukban félrevezetők lehetnek. Bár az irodalomban számos, magas érzékenységű metodikát is ismertettek az elkülönítés megkönnyítésére (apomucinok, CAM 17.1, telomerázaktivitás, Y-kromoszóma-vesztés stb.), mindeddig legmegbízhatóbbnak a citológiai/szövettani minták sejtről sejtre, mirigyről mirigyre történő, igen alapos elemzése tűnik. Molekuláris patológiai módszerek jelenleg nem játszanak lényeges szerepet a differenciáldiagnosztikában.

Kulcsszavak: hasnyálmirigyrák, krónikus pancreatitis, patológia

Pathological diagnosis of pancreatic cancer – facts, pitfalls, challenges. Discrimination between the well differentiated pancreatic carcinoma and the chronic fibrotizing pancreatitis is one of the most difficult diagnostic problems in the field of pancreatology, and it is also a challenge for the pathologist. The author outlines those objective facts that might lead to diagnostic errors. The two diseases may coexist; on the one hand, malignant tumor can be developed as a complication of a long-standing chronic pancreatitis, while on the other hand, pancreatic carcinoma is frequently accompanied by chronic inflammation. The majority of adenocarcinomas induce a striking desmoplastic stromal reaction, but the chronic pancreatitis is also characterized by a vigorous fibroblast proliferation leading to the possibility of macroscopical misdiagnosis. Microscopically, the pancreatitis can be mistaken for carcinoma, because the actively growing connective tissue irregularly separates the ducts and in addition, the continuous regenerative activity may lead to regressive atypia. For that reason, cytopathologist must evaluate several criteria together, because the nuclear alterations by themselves can be misleading. Although there are some promising new differential diagnostic techniques (apomucins, CAM 17.1, telomerase activity, loss of chromosome Y), so far the most reliable method has been the meticulous evaluation of the cellular and histological findings by the well trained pathologist. To date, molecular pathological methods have shown no advantage in the differential diagnosis.

Key words: pancreatic cancer, chronic pancreatitis, pathology

A krónikus pancreatitis és a pancreasrák egyaránt gyakori kórkép, melyek elkülönítése nem mindig problémamentes. A nehézségekről szinte mindnyájunknak vannak keserű tapasztalatai, és még a nagy sebészi centrumokban végzett pancreasresectiók tanúságai szerint is kb. 5–10% közé tehető az az arány, amelyben a pancreasrák miatt operált betegről a szövettani vizsgálat során végül is kiderül, hogy csak krónikus pancreatitisről volt szó, vagy – rosszabbik esetben – éppen fordítva (9, 28). A bizonytalanság csak részben adódik jelenlegi diagnosztikus módszereink korlátaiból, sokkal lényegesebb azonban annak megértése, hogy (*a*) e két folyamat patológiai jellemzői nagymértékben átfedhetik egymást, másrészt (*b*) pancreasrák és krónikus pancreatitis egymás mellett is fennállhatnak.

Mivel jelenleg nincs a birtokunkban olyan, egyértelműen megbízható vizsgálómódszer, amellyel e két kórképet teljes biztonsággal egymástól el tudnánk különíteni, a patológusnak perdöntő, és senkire át nem hárítható felelőssége van a diagnózis felállításában. Anélkül, hogy az egyéb diagnosztikus szakmák kompetenciáját egy pillanatig is elvitatnánk, emlékeztetnünk kell arra, és tényként kell leszögeznünk, hogy az egyes vizsgálómódszerek megbízhatóságát (érzékenységét és specificitását) a szövettani diagnózishoz viszonyítjuk, mintegy azt tekintve 100%-osnak. A végső szót tehát a patológus mondja ki. Azt gondolhatnánk tehát, hogy a szöveti kép abszolút megbízhatón tükrözi a pancreasban zajló folyamatokat, és ezt kiolvasni csak a gyakorlatlan kollégák nem tudják. Sajnos, ez nem így van. Jelen tanulmány célja éppen az, hogy körvonalazza azokat a buktatókat, melyek a patológus szemszögéből nézve felmerülnek, és rámutasson arra, hogy a krónikus pancreatitis és pancreasrák esetenként hasonló megjelenését a mirigyes állomány (= parenchyma) és a kötőszöveti stroma milyen egymásra hatása hozza létre. Reményeim szerint ez az össze-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

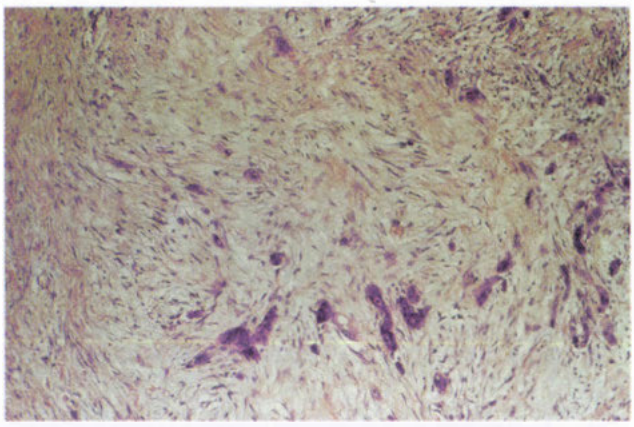
foglaló közelebb visz mind a közös nyelv megtalálásához, mind a patológiai tevékenység árnyaltabb megítéléséhez.

A pancreasrák differenciáldiagnosztikai szempontból fontos patológiai vonásai

A hasnyálmirigyrák az esetek 80–85%-ában a kis vagy a középnagy ductusokból eredő adenocarcinoma, mely azonban praeneoplasticus elváltozások talaján alakul ki. Állatkísérletes rendszerekből jól ismert, hogy a tényleges daganatos burjánzást hámhyperplasia, papillaris hyperplasia, atípusos hyperplasia, in situ carcinoma előzi meg, azonban humán tumorok esetében ezekről a stádiumokról lényegesen kevesebb információval rendelkezünk. A ductalis papillaris hyperplasiáról például többen úgy tartják, hogy in situ carcinomává fejlődhet, de ezt a vélekedést ténylegesen meggyőzően még nem sikerült igazolni (12). (A súlyos dysplasia és a carcinoma in situ szövettani elkülönítése egyébként csaknem lehetetlen, ezért a WHO klasszifikációja szerint azonos megítélés alá esnek, – a nőgyógyászati terminológiában használt CIN III analógiájára). A fenti elváltozások általában sokáig perzisztálhatnak, de nincs megbízható adatunk arra vonatkozóan, hogy ez milyen időbeli lefolyást jelent. Ezek a stádiumok azonban mindenképpen a basalis membránon belül maradnak, a szerv kötőszövetes alapállománya eltéréseket még nem mutat és önmagukban való felismerésük csak a véletlennek köszönhető, egyéb okból végzett műtétek során.

A megindult invázióval, a basalis membrán áttörése révén egy újabb folyamat is kezdetét veszi: a tumorsejtek közvetlen kapcsolatba lépnek a pancreas stromájával, és az általuk kibocsátott faktorok megindítják az intenzív fibroblastos proliferációt, kísérő kollagénszaporulattal. Ez a *desmoplasticus reakció* adja a pancreasráknak azt a rendkívül szívós, tömött tapintatot, ami számos további szövődmény forrásául szolgál, és ami tulajdonképpen a klinikai tünetek megjelenéséhez vezet. Gyakorlati szempontból fontos annak megértése, hogy a stromaburjánzás nem feltétlenül arányos a daganatos mirigyek mennyiségével: nemegyszer előfordul, hogy a nagy tömegű, kollagéndús háttér olyan markáns, hogy benne a tumorsejtcsoportok mintegy „elvesznek", csak néhány apró sejtfészek jelenik meg „libasorba rendeződve". Ez a jellegzetesség komoly tévedés forrása lehet, és az álnegativitás egyik fontos objektív oka, ha a citológiai vagy biopsiás mintába csak ezek a területek kerülnek *(1. ábra)*.

A probléma másik oldalát a daganatsejtek morfológiája jelenti. A mérsékelten vagy gyengén differenciált carcinomákat a sejtek kifejezett alaki polimorfiája, a magok szabálytalansága, a feltűnő nucleolusok, az oszlások nagy száma jellemzi, azonban a jól differenciált (grade I) formákban a daganatsejtek zavarbaejtően kevés olyan morfológiai jellegzetességet mutathatnak, amit a malignitás egyértelmű kritériumának szokás tartani. Így például a tumoros mirigyeket bélelő sejtek sokáig megőrizhetik polaritásukat, a magok egy sorban, azonos magasságban helyezkedhetnek el, a cytoplasma nem mutat fokozott basophiliát, a magok között legfeljebb csak enyhe méretbeli különbözőségek vannak, oszló alakok teljességgel hiányozhatnak stb. *(2. ábra)*. Ez szintén tévesen benignus folyamat impresszióját keltheti.



1. ábra: Jelentős fokú desmoplasticus reakcióval kísért pancreasrák, melyben daganatsejtcsoportok csak elszórtan jelennek meg. Ez a jellegzetesség a mintavétel álnegativitását okozhatja (HE, 100×)



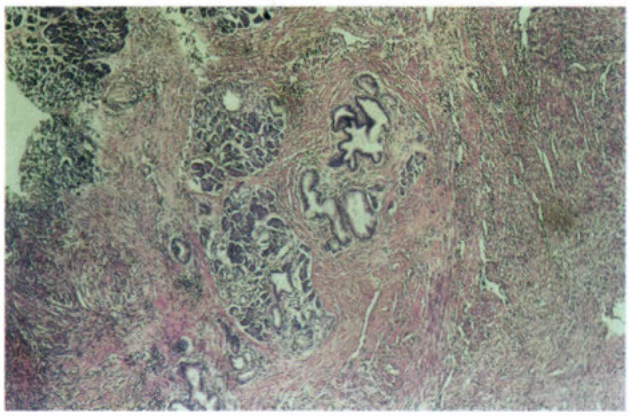
2. ábra: Magasan differenciált ductalis adenocarcinoma
A mirigyek kontúrja szabályos, a daganatsejtek polaritása megtartott, a malignitást jellemző mageltérések hiányoznak. A rosszindulatúság tényét csak a perineuralis infiltráció igazolja (HE, 200×)

A krónikus pancreatitis differenciáldiagnosztikai szempontból fontos patológiai vonásai

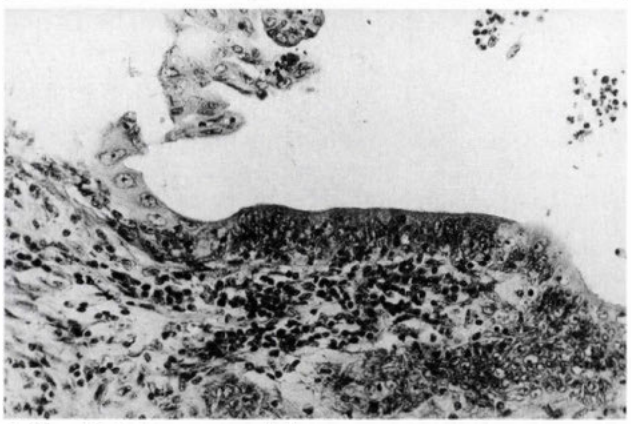
A krónikus pancreatitist elsősorban a progresszív fibrosis kialakulása jellemzi, ami az acinusok fokozatos atrophiájával, majd eltűnésével jár. A kötőszövetes stromaburjánzást bőséges idült gyulladásos infiltratum kíséri, melyben főleg a $CD8^+$ (szuppresszor)

lymphocyták dominálnak (8). A folyamatban ugyanakkor a ductusok is kifejezett elváltozásokat mutatnak: a kötőszöveti rosttömeg széttolja vagy szabálytalanul torzítja őket, miáltal a nagy mennyiségű kollagénrost közé ágyazódva azt az impressziót keltik, mintha a stromában invázió jelenne meg, holott a folyamat éppen ellenkező irányú *(3. ábra)*. Segítséget jelenthet, ha a ductusok/ductulusok megtartják lobularis jellegüket, de ez nem mindig van így. A mirigyekben ugyanakkor kifejezett hámelváltozások is megjelennek, amit részben a gyulladásos sejtek behatolása, részben a hegesedés miatti kiürülési-elvezetési akadály, továbbá a folyamatos hámpusztulást kísérő regenerációs-proliferációs tevékenység indukál *(4. ábra)*.

Bár a krónikus fibrotizáló pancreatitis többnyire a szerv egészét érinti, a betegek 15–30%-ában körülírt laesio formájában jelentkezik, főleg a fej területén (9, 32). A burjánzó, igen tömött kötőszövet ráterjedhet a környező szervekre és choledochus- vagy duodenumstenosist is okozhat. Mindezen tulajdonságai miatt a WHO is a tumorszerű elváltozások közé sorolja a krónikus pancreatitist (12).



3. ábra: Krónikus pancreatitis
A kötőszövet jelentős mértékben felszaporodott, az acinusok sorvadtak, a ductusok szabálytalanul tágultak, kanyargós lefutásúak (HE, 40×)



4. ábra: Krónikus pancreatitis
A tágult ductus hámja szabálytalanul kiszélesedett, többrétegűvé vált, a gyulladásos sejtek cellularis atípiához vezetnek, ami az álpozitivitás hátterében állhat (HE, 200×)

A pancreasrák és a krónikus pancreatitis viszonya

A két kórkép elkülönítését tovább nehezíti, hogy egyidejűleg egymás mellett is fennállhatnak. Ha a problémát a hasnyálmirigyrák oldaláról nézzük, a tumoros ductuselzáródás mögött másodlagosan krónikus gyulladás léphet fel. Valóban, előzetes pancreatitises anamnézis nélküli pancreasrákos resecatumokban a daganat szomszédságában 11–40%-os gyakorisággal találtak krónikus obstructiv pancreatitist (17, 23). Másfelől viszont, egyre inkább teret hódítani látszik az a nézet, miszerint a krónikus pancreatitist fakultatív rákelőző állapotnak kell tekinteni.

A praeneoplasticus jelleget számos érv támogatja, de zavaró ellentétes eredményeket is figyelembe kell venni. Több szerző említi, hogy krónikus pancreatitises beteganyaguk utánkövetése során 3–4%-ban észlelték a pancreasrák kialakulását (23, 30), jóval gyakrabban, mint ami az átlagos populációban várható. Számos közlemény beszámolt arról, hogy a pancreasrákban közel univerzális jelenségnek számító K-ras mutáció krónikus pancreatitisben is gyakori (25–42%) (18, 21, 29), mások azonban ezt nem tudták megerősíteni (13, 19, 25), és az utánkövetés időszakában malignus folyamat kialakulását is csak ritkán észlelték. Másfelől viszont, krónikus pancreatitisben szenvedőkben kromoszómainstabilitás is igazolható, ami kedvez a carcinoma képződésének (4). Igen tekintélyes kórházi beteganyag 19 éves utánkövetése során krónikus pancreatitises betegekben 3,8-szer gyakoribb rákelőfordulást találtak, ami mérsékelt kockázatfokozódást jelent. Ez azonban csak a diagnózis felállítása utáni első 10 évre igaz, ám a 10 évnél régebben fennálló esetekben a pancreasrák előfordulása már megegyezik a normálpopulációéval, ami nehezen magyarázható, ha a krónikus pancreatitis tényleges praeblastomatosis lenne (7).

Gyakorlati szempontok

A klinikum oldaláról a két legfontosabb alaphelyzet, hogy *a*) a betegben lényegesebb anamnesztikus háttér nélkül egy körülírt gócos elváltozás mutatkozik a pancreasban, vagy pedig *b*) hosszan tartó krónikus pancreatitis követése során jelenik meg egy bizonytalan dignitású terime. Az elkülönítésben a klinikai tünetek nem orientáló jellegűek. Még az erős, egyértelmű lokalizációt sugalló fájdalom sem igazít útba, hiszen az idült gyulladás egyik leggyakoribb prezentációs tünete is éppen ez. Csökkent glükóztolerancia mindkét folyamattal együttjárhat. A CA19-9- és CEA-szintek emelkedése éppen a határértékeknél jelent kevés diagnosztikus segítséget. Az ultrahangvizsgálat során látható pancreasvezeték- és epeúttágulatok a krónikus pancreatitisek 20%-ában is megjelennek (9), és a 2 cm-nél kisebb laesiók meg-

nyugtató elkülönítése CT-vel sem biztos. Ígéretes vizsgálómódszernek bizonyulhat viszont a pozitronemissziós tomográfia (PET). A legérzékenyebb eljárásnak talán az endoszkópos retrográd choledochopancreatographia (ERCP) tekinthető, de a pancreasrákos esetek kb. 10%-ában normális pancreatogramm mutatkozik. Elkerülhetetlenül lesznek tehát olyan elváltozások, amelyek pontos diagnózisa csak kizárólag patológiai értékeléssel lehetséges.

Pancreasminták citológiai értékelése

A tumorgyanús elváltozásokból részben az ERCP során nyerhetünk sejteket, részben vékonytű-aspirációs citológiával (FNAC), akár percutan behatolásssal, vagy műtét során direkt módon. Általános az a vélemény, hogy az aspirációs technika találati pontossága felülmúlja a pancreasnedvbe leváló sejtek értékelésével nyert információtartalmat, de különböző szerzők a percutan FNAC diagnosztikus pontosságát 50% és 100% közé teszik (2, 16, 26, 33). Abszolút biztonság nem érhető el, mindkét irányú tévedés előfordul.

Krónikus pancreatitisből származó mintákban is lehetnek hyperchrom magvak, szabálytalan magkontúrok, durván összecsapzódott kromatin, feltűnően nagy nucleolusok, fokozott mag/plazma arány, vagy a magok erőteljes alaki változatossága. Ezek a jelek a gyulladásos/regresszív atípia megnyilvánulásai, és ha csak kisszámú sejtet tudunk értékelni, igen óvatosan kell nyilatkozni jelentőségükről. Malignus tumorra egyértelműen jellemző viszont a háromdimenziós sejtcsoportok megjelenése, a magok egymásra vetülése és szabálytalan orientációja, valamint a magvak *jelentős* megnagyobbodása, feltűnő magkontúrtorzulással együtt. Sajnos azonban ezek a jellegzetességek éppen a jól differenciált carcinomáknál nem mindig észlelhetők, előfordul, hogy a tumorsejtek benignus küllemet öltenek. A citológiai jeleket tehát nem egymagukban, hanem az egész sejtpopulációt komplexitásában kell értékelni (16).

Szövettani minták értékelése

Az előzőekben láttuk, hogy némelykor a citopatológiai vizsgálat is bizonytalan a dignitást illetően, ilyenkor a resectiós mintából kell a végleges diagnózist megadni. A probléma lényegében ekkor is ugyanazokból a sajátságokból adódik, mint amelyek az eddigi vizsgálatok buktatói voltak: szívós, nem élesen elhatárolt, környezetéhez rögzülő, szürkésfehér szövetszaporulat kerül vizsgálatra, szabad szemmel csak a durva necrosisok és a távolabbi pancreasszövetben megjelenő calcificatiós területek adhatnak némi támpontot (előzőek malignus folyamatra, utóbbiak krónikus pancreatitisre utalnak). A szövettani képet a torzult mirigyek, a gyulladásos sejtek jelenléte, a burjánzó stroma jellemzi, és ha nem észlelhető perineuralis terjedés vagy zsírszöveti infiltratio, a magasan differenciált carcinoma diagnózisának megerősítéséhez esetenként szükség lehet egyéb segítségre is.

Kézenfekvőnek tűnik például megvizsgálni a tumorgyanús terület környezetét, vannak-e olyan, praeneoplasticusnak tartható elváltozások, melyek utal-hatnak egy megindult malignisatiós folyamatra. Ilyen adatok találhatók például *Chen* nagy esetszámot felölelő munkájában *(1. táblázat)*(3).

1. táblázat: Praeneoplasticusnak tartható elváltozások tumorgyanús területek környezetében

Elváltozás	Előfordulási gyakoriság (%)	
	tumoros minták környezete	nem tumoros minták
Hyperplasia simplex	90	25
Papillaris hyperplasia	50	12
Atípusos hyperplasia	8	–
Mucintermelő sejtek hyperplasiája és kehelysejtes metaplasia	40	17
Laphám-metaplasia	47	4

Látható, hogy bár a pancreasrák környezetében gyakrabban vannak jelen ezek a (korai?) laesiók, azonban megtalálhatók krónikus pancreatitis eseteiben is, tehát egy adott mintára nézve biztos támpontot nem jelentenek. Súlyos dysplasia/in situ carcinoma gyakran társul invasiv adenocarcinomával, de lehet olyan konstelláció is, amikor a krónikus pancreatitisben (mellett?) kifejlődő malignus folyamat csak az in situ carcinoma stádiumáig jut el, tehát ilyenkor nem pancreasrákot kísérő, megelőző stádiumokról van szó. Az intraductalis papillaris mucinosus neoplasiák legalább 50%-a is társul invasiv adenocarcinomával (6), ugyanakkor viszont az esetek másik fele nem.

Egy újabb lehetőség a mucintermelés kimutatása. Nem károsodott ductusokban szulfatált mucin nem, vagy csak alig található (3), a pancreasrák burjánzó mirigyeiben viszont (a nem mucinosus non-cysticus carcinoma eseteiben is!) lényeges eltolódás van a nyák összetevői között. Újabban a különböző apomucinok immunhisztokémiai expresszióját is vizsgálták (27). Normális ductusokban és krónikus pancreatitis eseteiben csak a MUC-1 mutatható ki, míg pancreasrákos mintákban emellett a MUC-3, MUC-5/6 is, egyaránt nagy gyakorisággal (80–100%). A problémás esetek elkülönítésére ez is felhasználható. Ugyancsak ígéretesnek tűnik a CAM 17.1 elnevezésű monoclonalis antitest, mely a nyák glikoproteinjével ad igen specifikus reakciót (10). A normális ductusokban és krónikus pancreatitisben csak gyenge, míg a pancreasrákos mintákban igen erőteljes expresszió észlelhető.

Bár az ezüstözhető nucleolaris organizátor régiók (AgNOR) iránti lelkesedés világszerte lecsengőben van, mégis érdemes említést tenni róla. A festési technika viszonylag egyszerű, és ahol a metodikát megbízhatóan alkalmazzák, ott hasznos lehet két fo-

lyamat elkülönítésében. Ismert, hogy az AgNOR-szemcsék száma és mérete arányos a sejtek proliferációs aktivitásával. Krónikus pancreatitisben a hyperplasiás és metaplasiás hámsejtek magjában átlagosan 1,9–2,2 szemcsét találni, papillaris hyperplasiás és dysplasiás sejtekben 3–3,3-at, míg pancreasrákos mintákban jóval 4 fölötti értékeket (5). Megfelelő technikai háttér esetén, automatikus képanalizátorral tovább növelhető a biztonság (20).

Említeni kell néhány kevésbé ismert, de a közeljövőben talán hasznosnak bizonyuló egyéb lehetőséget is. Így például immunhisztokémiai módszerrel vizsgálták a cathepsin-E expresszióját is, mely a pancreasrákok 72%-ában, míg krónikus pancreatitiseknek csak 9,3%-ában jelent meg (1). Ugyancsak ígéretesnek tűnik a telomeráz-aktivitás meghatározása is, mivel japán szerzők PCR-en alapuló vizsgálatai alapján carcinomás szövetekben ez igen erősen szignifikáns mértékben magasabbnak bizonyult, mint krónikus pancreatitisekben (24), és így specifikus markernek vélik. Sajnos, ezek a vizsgálatok még kisszámúak, és további megerősítésre szorulnak, de jelzik, hogy a morfológián túl több más lehetőséget is számba kell vennünk.

Molekuláris patológiai megközelítések

Manapság a molekuláris patológia korszakát éljük, így áttekintésünkből nem hagyható ki ez a terület sem. A p53 protein fokozott expressziója számos daganatféleségben hasznos differenciáldiagnosztikai marker, de sajnos, a pancreasrák nem tartozik ezek közé. Különböző tanulmányok 40–67%-ban adják meg a pozitív esetek arányát, ugyanakkor a krónikus pancreatitises esetek 59%-ában is fokozott expresszió figyelhető meg, tehát a mindennapos diagnosztika céljára nem alkalmas (14). Az átfedés tulajdonképpen érthető is, mivel a krónikus gyulladás ismétlődő DNS-károsodást eredményezhet.

Bár a K-ras onkogén mutációja (a 12. codonon) igen nagy gyakoriságú eltérés (78–95%) pancreascarcinomában, de újabban jelentősége kétségessé vált, és úgy látszik, hogy önmagában ez sem tekinthető megbízható differenciáldiagnosztikai eszköznek. Vannak ugyan szerzők (19), akik egyáltalán nem tudtak detektálni ilyen mutáns gént krónikus pancreatitisben, azonban mások szerint ez a betegek 25–42%-ában is kimutatható (13, 18, 29). Emiatt más egyéb, a malignitást igazoló eljárást is igénybe kell venni. Ugyancsak nem alkalmas a malignitás kizárására vagy megerősítésére az EGF, EGF-receptor, TGF-alfa, cERB-B2, Bcl-2, cyclin D1, Ki-67 vizsgálata sem, mivel még pancreasrákos mintákban is csak 44–69%-os pozitivitást mutatnak (11, 15).

Újabban egy igen érdekes eredmény is napvilágot látott: *Wallrapp és mtsai* számoltak be arról, hogy férfi pancreasrákos minták többségében az Y-kromoszóma elveszett, míg maradék kisebb részében deletiót találtak, krónikus pancreatitisben ez ellenben mindig intaktnak bizonyult. Emiatt a szerzők a PCR, ill. interfázisú FISH-technikán alapuló eljárást megbízható módszernek tartják e két folyamat elkülönítésében (31).

Az áramlási citometriás vizsgálatoknak nincs szerepük a differenciáldiagnosztikában, mivel a pancreasrákok egy része diploid.

Következtetés

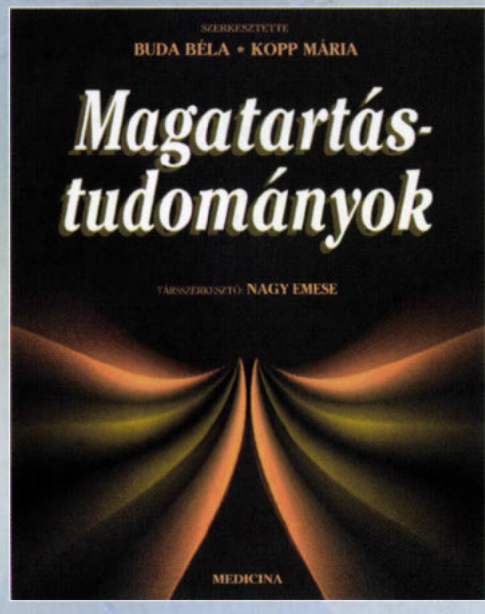
A jól differenciált ductalis adenocarcinoma legnagyobb diagnosztikus kihívása a krónikus fibrotizáló pancreatitis. Bár néhány ígéretes technika (apomucinok, CAM 17.1, telomeráz-aktivitás, Y-kromoszóma-vesztés) segítséget jelenthet e két elváltozás elkülönítésében, a mindennapi gyakorlatban egyelőre még mindig legmegbízhatóbbnak a citologiai/szövettani minták igen alapos elemzése, a malignitás klaszszikus ismérveinek sejtről sejtre, mirigyről mirigyre való értékelése tűnik. Másként megfogalmazva, a diagnózis legfontosabb tényezője a jól képzett, jó szemű patológus.

IRODALOM: 1. *Azuma, T., Hirai, M., Ito, S. és mtsai:* Expression of cathepsin E in pancreas: a possible tumor marker for pancreas, a preliminary report. Int. J. Cancer, 1996, *67*, 492-497. – 2. *Beazley, R. M.:* Needle biopsy diagnosis of pancreatic cancer. Cancer, 1981, *47*, 1685-1687. – 3. *Chen, J., Baithun, S. I., Ramsay, M. A.:* Histogenesis of pancreatic carcinomas: a study based on 248 cases. J. Pathol., 1985, *146*, 65-76. – 4. *Cottliar, A. S., Fundia, A. F., Moran, C. és mtsai:* Evidence of chromosome instability in chronic pancreatitis. J. Exp. Clin. Cancer, 2000, *19*, 513-517. – 5. *Cylwik, B., Nowak, H. F., Puchalski, Z. és mtsai:* AgNORs in duct epithelial lesions in chronic pancreatitis and in pancreas cancer cells. Hepatogastroenterology, 1998, *45*, 1130-1134. – 6. *Dugan, M. C., Sarka, F. H.:* Current concepts in pancreatic cancer: symposium summary. Pancreas, 1998, *17*, 325-333. – 7. *Ekbom, A., McLaughilin, J. K., Karlsson J. M. és mtsai:* Pancreatitis and pancreatic cancer. J. Natl. Cancer Inst., 1994, *86*, 625-627. – 8. *Emmrich, J., Weber, I., Nausch, M. és mtsai:* Immunohistochemical characterization of the pancreatic cellular inifltrate in normal pancreas, chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. Digestion, 1998, *59*, 192-198. – 9. *Evans, J. D., Morton, D. G., Neoptolemos, J. P.:* Chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. Postgrad. Med. J., 1997, *73*, 543-548. – 10. *Gansauge, F., Gansauge, S., Parker, N. és mtsai:* CAM 17.1 – a new diagnostic marker in pancreatic cancer. Br. J. Cancer, 1996, *74*, 1997-2002. – 11. *Gansauge, F., Gansauge, S., Schmidt, E. és mtsai:* Prognostic significance of molecular alterations in human pancreatic carcinoma - an immunohistological study. Langenbecks Arch. Surg., 1998, *383*, 152-155. – 12. *Klöppel, G., Solcia, E., Longnecker, D. S. és mtsai* (in collaboration with pathologists in 7 countries.): International Histological Classification of tumors. 2nd ed. Springer, Berlin, 1996., Corrected printing: 1998. – 13. *Lüttges, J., Diederichs, A., Menke, M. A. és mtsai:* Ductal lesions in patients with chronic pancreatitis show K-ras mutations in a frequency similar to that in the normal pancreas and lack nuclear immunoreactivity for p53. Cancer, 2000, *88*, 2495-2504. – 14. *Maacke, H., Kessler, A., Schmiegel, W. és mtsai:* Overexpression of p53 protein during pancreatitis. Br. J. Cancer, 1997, *75*, 1501-1504. – 15. *Mäkinen, K., Hakala, T., Lipponen, P. és mtsai:* Clinical contribution of bcl-2, p53 and Ki-67 proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma. Anticancer Res., 1998, *18*, 615-618. – 16. *Mitchell, M. L., Carney, C. N.:* Cytologic criteria for the diagnosis of pancreatic carcinoma. Am. J. Clin. Pathol., 1985, *83*, 171-176. – 17. *Moossa, A. R., Levin, B.:* The diagnosis of „early" pancreatic cancer: The University of Chicago experience. Cancer, 1981, *47*, 1688-1697. – 18. *Mulligan, N. J., Yang, S., Andry, C. és mtsai:* The role of p21ras in pancreatic neoplasia and chronic pancreatitis. Hum. Pathol., 1999, *30*, 602-610. –

19. *Orth, M., Gansauge, F., Gansauge, S. és mtsai*: K-ras mutations at codon 12 are rare events in chronic pancreatitis. Digestion, 1998, *59*, 120-124. – 20. *Pollok, A.*: Nucleolar organizer regions in exocrine pancreas in chronic pancreatitis and ductal adenocarcinoma. Diagnostic value and cytophysiologic correlate. Gen. Diagn. Pathol., 1997, *142*, 199-209. – 21. *Queneau, P. E., Adessi, G. L., Thibault, P. és mtsai*: Early detection of pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis: diagnostic utility of a K-ras point mutation in the pancreatic juice. Am. J. Gastroenterol., 2001, *96*, 700-704. – 22. *Rozenblum, E., Schutte, M., Goggins, M. és mtsai*: Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. Cancer Res., 1997, *57*, 1731-1734. – 23. *Schlosser, W., Schoenberg, M. H., Rhein, E. és mtsai*: Pankreaskarzinom bei chronischer Pankreatitis mit entzündlichem Pankreaskopftumor. Z. Gastroenterol., 1996, *34*, 3-8. – 24. *Suehara, N., Mizumoto, K., Muta, T. és mtsai*: Telomerase elevation in pancreatic ductal carcinoma compared to non-malignant pathological states. Clin. Cancer Res., 1997, *3*, 993-998. – 25. *Tabata, T., Fujimori, T., Maeda, S. és mtsai*: The role of Ras mutation in pancreatic cancer, precancerous lesions, and chronic pancreatitis. Int. J. Pancreatol., 1993, *14*, 237-244. – 26. *Tatsuta, M., Yamamoto, R., Yamamura, H. és mtsai*: Cytologic examination and CEA measurement in aspirated pancreatic material collected by percutaneous fine-needle aspiration biopsy under ultrasonic guidance for the diagnosis of pancreatic carcinoma. Cancer, 1983, *52*, 693-698. – 27. *Terada, T., Ohta, T., Sasaki, M. és mtsai*: Expression of MUC apomucins in normal pancreas and pancreatic tumors. J. Pathol., 1996, *180*, 160-165. – 28. *Van Gulik, T. M., Moojen, T. M., van Geenen, R. és mtsai*: Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer. Ann. Oncol., 1999, *10* (Suppl. 4), 85-88. – 29. *Van Laethem, J. L., Bourgeois, V., Parma, J. és mtsai*: Relative contribution of Ki-ras gene analysis and brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic diseases. Gastrointest. Endosc., 1998, *47*, 479-485. – 30. *Wakasugi, H., Funakoshi, A., Iguchi, H. és mtsai*: Pancreatic carcinoma associated with chronic pancreatitis. Intern. Med., 1999, *38*, 951-956. – 31. *Wallrapp, C., Hahnel, S., Boeck, W. és mtsai*: Loss of the Y chromosome is a chromosomal imbalance in pancreatic cancer and allows differentiation to chronic pancreatitis. Int. J. Cancer, 2001, *91*, 340-344. – 32. *Yamaguchi, K., Chijiiwa, K., Saiki, S. és mtsai*: „Mass-forming" pancreatitis masquerades as pancreatic carcinoma. Int. J. Pancreatol., 1996, *20*, 27-35. – 33. *Yamamoto, R., Tatsuta, M., Noguchi, S. és mtsai*: Histocytologic diagnosis of pancreatic cancer by percutaneous aspiration biopsy under ultrasonic guidance. J. Clin. Pathol., 1985, *83*, 409-414.

(Zalatnai Attila dr., *Budapest*, Üllői út 26. 1085
e-mail: zalatnai@korb1.sote.hu)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Magatartástudományok
Szerkesztette: Buda Béla • Kopp Mária

A magatartástudományok mindinkább szerepet játszanak az elme-egészségügyi ellátásban, de az orvoslásban és az egészségügyben általában is, főleg a megelőzés és az egészségmegőrzés területén. Egészséglélektan, magatartásorvoslás, pszichoimmunológia, orvosi szociológia és antropológia, kommunikációelmélet, pszichofiziológia és több más új diszciplína jelenlegi állásának összefoglalása mellett a kötet áttekinti a különféle alkalmazási területeket. A mű interdiszciplináris munka, hiszen a biológiai alapoktól kezdve a lélektanon át a társadalomtudományokig és az etikáig sorra veszi a magatartástudományok minden területét.

Formátum: 200 x 253 mm
Terjedelem: 800 oldal
Bolti ár: 5200 Ft

MEDICINA

A serdülőkori hypertonia epidemiológiája és a vérnyomást befolyásoló tényezők

Páll Dénes dr.[1], Katona Éva dr.[1], Fülesdi Béla dr.[2], Jenei Zoltán dr.[1], Paragh György dr.[1], Polgár Péter dr.[1] és Kakuk György dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belklinika (igazgató: Kakuk György dr.)[1]
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék (igazgató: Uray Éva dr.)[2]

A szerzők összefoglalják a serdülőkori vérnyomást meghatározó és befolyásoló tényezőket. Ismertetik a serdülőkori hypertonia definícióját, prevalenciájának adatait, a serdülőkorban észlelhető magas vérnyomás prediktív hatását a felnőttkori cardiovascularis szövődményekre. Felhívják a figyelmet arra, hogy az irodalmi adatok szerint a tizenéves korban észlelt magas vérnyomás esetén a felnőttkori hypertonia előfordulásának valószínűsége lényegesen magasabb. Kitérnek arra is, hogy hazánkban egyelőre nem állnak rendelkezésre széles körben hozzáférhető, a helyi populációra jellemző nomogram adatok a serdülőkori hypertonia vonatkozásában. Véleményük szerint egy populációs szintű hypertoniaszűréssel felderíthetők a vérnyomást hazánkban befolyásoló tényezők és a serdülőkori hypertonia legfontosabb rizikófaktorai. Az emelkedett vérnyomású fiatalok további vizsgálatával kiemelhetők a hypertoniások, akiknek gondozása, kezelése és követése révén a célszervkárosodások kialakulásának veszélye jelentősen mérsékelhető.

Kulcsszavak: serdülőkori hypertonia, rizikótényezők, prevalencia, gondozás

The epidemiology of adolescent hypertension and factors influencing blood pressure. The authors summarize the determining and influencing factors of adolescent hypertension. An overview of the definition and prevalence of hypertension in adolescence is given and the predictive role of the adolescent hypertension on the incidence of adult cardiovascular diseases is pointed out. According to the previous literature data, adult hypertension is more frequent in those people who have had hypertension in their adolescence. There are no widely used, population-based nomograms of adolescent hypertensives available. According to the opinion of the authors, a population-based hypertension screening program would help in delineating the factors influencing adolescent blood pressure, and the most frequent risk factors for hypertension in Hungary. With the follow-up and appropriate treatment of the hypertensives the reduction of target-organ damages may be possible.

Key words: hypertension in adolescence, risk factors, prevalence, care

A vérnyomás az életkor előrehaladtával fiziológiásan emelkedik, ezzel párhuzamosan nő a hypertonia gyakorisága is. A felnőttkori hypertonia prevalenciája mind Európában, mind Amerikában magas: életkortól, nemtől és földrajzi helyzettől függően 15–35% között változik (29). A 18–35 évesek között a magasvérnyomás-betegség előfordulási gyakorisága 10% alatti, 50–59 év között közelíti a 40%-ot, míg a 70 év feletti életkorban meghaladja a 60%-ot (16).

A felnőttkori hypertonia prevalenciáját illetően Magyarországon *Sonkodi és mtsai* Csongrád városában végezték az első nagy esetszámú vizsgálatot (52). A legfrissebb magyar epidemiológiai adatokat a *Szegedi és mtsai* által készített Szabolcs-Szatmár-Bereg megyei „Hypertonia Regiszter" szolgáltatja, mely több mint 30 000 felnőtt adatát öleli fel (56).

Serdülőkorban a magasvérnyomás-betegség előfordulási gyakorisága lényegesen alacsonyabb. A 14–18 éves korosztálynál a hypertonia prevalenciája 1–1,5% (57).

Hazánkban a fiatalkort érintő egyetlen epidemiológiai vizsgálatot *Török és mtsai* végezték, akik 12–13 éves iskolásokat vizsgáltak, és jó korrelációt észleltek a kezdeti és a 4 évvel későbbi vérnyomásértékek között (59). A 14–18 éves korosztályban a hypertonia prevalenciáját illetően Magyarországon epidemiológiai vizsgálat ez ideig nem történt.

Hazánk a cardio- és cerebrovascularis betegségek előfordulási gyakoriságát tekintve a világon kiemelt helyet foglal el. Tekintettel e betegségek magas mortalitására, az akut esemény lezajlása után többnyire visszamaradó életminőség- és munkaképesség-csökkenésre, valamint arra a tényre, hogy a cardio- és cerebrovascularis betegségek egy részének oki kezelése még napjainkban sem ismert, a rizikófaktorok felderítése és kezelése alapvető jelentőségű. Ezért tartottuk indokoltnak, hogy átfogó képet nyújtsunk a cardio- és cerebrovascularis betegségek egyik legfontosabb rizikófaktora, a hypertonia serdülőkori előfordulásával, annak prediktív értékével és a fiatalkori vérnyomást befolyásoló tényezőkkel kapcsolatosan.

A serdülőkori hypertonia definíciója

A vérnyomás folyamatosan változó paraméter, a normális és a kóros közötti határ meghúzása mesterséges. A hypertonia egy, a normálistól való kvantitatív (és nem kvalitatív) eltérés, tehát nem vonható éles határ az élettani és a kóros vérnyomásérték közé (23). A serdülő korosztálynál a gyermekkorhoz hasonlóan epidemiológiai definíciót alkalmaznak: az átlag +2 SD feletti vérnyomás tekinthető hypertoniának.

A serdülőkori hypertonia kérdésével foglalkozó mértékadó nemzetközi társaságok évente egy alkalommal, szűrővizsgálat céljából vérnyomásmérést javasolnak (3–6, 37, 57). Serdülőkorban a hypertonia diagnózisának felállításához több, különböző alkalommal kivitelezett és ismételt vérnyomásmérés szükséges.

A serdülőkori vérnyomást meghatározó legfontosabb tényező a testméret. A normális vérnyomás az életkor, illetve a testmagasság növekedésével fiziológiásan emelkedik, a növekedéssel párhuzamosan a kóros értékek is magasabbá válnak. A fiatalok különböző növekedési üteme miatt – az életkor és a nem figyelembevétele mellett – a testmagasság számításba vétele pontosabb klasszifikációt tesz lehetővé. Azonos nem, életkor és testmagasság esetén a testtömeg további módosító szerepet játszik. Bár jól ismert, hogy a testtömeg egyértelmű pozitív korrelációban áll a vérnyomással, ez az összefüggés feltételezhetőleg oki eredetű, vagyis a testsúlytöbblet szerepet játszik a magasabb vérnyomásértékekben (37).

Amennyiben a fiatal systolés és/vagy diastolés vérnyomása meghaladja a korra, nemre és testmagasságra jellemző csoport 90 percentilis értékét, további ellenőrző mérések javasoltak. Hypertoniáról a jelenleg is érvényben levő nemzetközi (37) és hazai ajánlás (8) alapján akkor beszélünk, ha legalább három különböző időpontban észlelt 3–3 vérnyomásmérés átlagos eredménye meghaladja a korra, nemre és testmagasságra jellemző érték 95 percentilis értékét.

1. táblázat: Különböző életkorú fiúk 90 és 95 percentilis systolés és diastolés vérnyomásértékei a testmagasság (25, 50, 75 percentilis) függvényében

Életkor (év)	RR percentil	Systolés vérnyomás a magasság függvényében (Hgmm)			Diastolés vérnyomás a magasság függvényében (Hgmm)		
		25%	50%	75%	25%	50%	75%
14	90	123	125	126	77	78	79
	95	127	128	130	81	82	83
15	90	125	127	129	78	79	80
	95	129	131	133	83	83	84
16	90	128	130	132	80	81	82
	95	132	134	136	84	85	86
17	90	131	133	134	82	83	84
	95	135	136	138	86	87	88

(Forrás: National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics, 1996, *98*, 649-658.)

A legfontosabb epidemiológiai vizsgálatok adatait foglalja össze az az 1996-ban megjelent ajánlás, mely több mint 61 000 gyermek és serdülő vérnyomását elemzi (37). Figyelemreméltó azonban, hogy mind a 10 feldolgozott vizsgálat az Egyesült Államokban készült, illetve a vizsgálatban részt vettek mindössze 56%-a volt kaukázusi rasszhoz tartozó. Az adott életkorra és testmagasságra vonatkoztatott 90 és 95 percentilis vérnyomásértékeket fiúk esetén az *1.*, lányoknál a *2. táblázat* foglalja össze.

2. táblázat: Különböző életkorú lányok 90 és 95 percentilis systolés és diastolés vérnyomásértékei a testmagasság (25, 50, 75 percentilis) függvényében

Életkor (év)	RR percentil	Systolés vérnyomás a magasság függvényében (Hgmm)			Diastolés vérnyomás a magasság függvényében (Hgmm)		
		25%	50%	75%	25%	50%	75%
14	90	121	122	124	78	79	79
	95	125	126	128	82	83	83
15	90	122	124	125	79	79	80
	95	126	128	129	83	83	84
16	90	123	125	126	79	80	81
	95	127	128	130	83	84	85
17	90	124	125	126	79	80	81
	95	127	129	130	83	84	85

(Forrás: National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics, 1996, *98*, 649-658.)

A serdülőkori hypertonia prevalenciája

A 14–18 éves fiataloknál a hypertonia prevalenciáját illetően jelentősen különböznek az irodalmi adatok: a nagy esetszámot felölelő vizsgálatok szerint a magasvérnyomás-betegség előfordulási gyakorisága 0,4–12% között van. A nagy különbség és a magas gyakoriság oka az, hogy korábban a diagnózis felállításában nem egységes kritériumrendszert alkalmaztak. A napjainkban általánosan elfogadott ajánlás alapján (37) elvégzett vizsgálatok is figyelemreméltó különbséget mutatnak a különböző országok populációi között, melynek okai földrajzi, etnikai eltérésben kereshetők: Indiában 0,5% (7), az Egyesült Államokban 1,1% (50), Angliában 1–3% (18), Izraelben 2,2% (28) a serdülőkori hypertonia prevalenciája. Dél-Európában egyértelműen magasabb előfordulási gyakoriságot közöltek: Görögországban 3% (19), Törökországban 4% (60). A legmagasabb prevalenciát Lengyelországban (7%; 32) és Észtországban (6–12%; 24) észlelték. A fenti vizsgálatok eredményeit is figyelembe véve a legszélesebb körben elfogadott érték – az 1996-os ajánlásban (37) is szereplő – 1–1,5% (23).

Tizennégy és 18 éves kor között a magasvérnyomás-betegség essentialis formája a leggyakoribb, a

secundaer hypertonia gyakorisága az összes eset kb. 10–20%-a (18). Más adat szerint a másodlagos hypertonia a serdülő populáció 0,1%-át érinti, melynek 60–70%-a renalis eredetű (23). Minél fiatalabb a gyerek, illetve minél magasabb a vérnyomás, annál nagyobb a gyanú a secundaer hypertoniára (21). A serdülőkori hypertonia megjelenésének gyakori formája az izolált systolés hypertonia, mely szintén egyértelműen kóros folyamat: prediktív a felnőttkori hypertonia kialakulására, és tartós fennállása esetén célszervkárosodások alakulhatnak ki (57).

A cardiovascularis rizikófaktorok halmozódása serdülőkorban

A legfontosabb cardiovascularis rizikótényezők (hypertonia, obesitas, dyslipidaemia, hyperinsulinaemia, csökkent glükóztolerancia, mozgásszegény életmód, dohányzás, alkoholfogyasztás) halmozott, együttes előfordulása már a serdülő korosztályban is megfigyelhető. Görögországban a serdülőkori hypertoniás lányok 41%-a elhízott, 14%-ának emelkedett a koleszterinszintje (19).

Hazai adatok alapján az elhízottak mindössze 14,4%-ának nincs egyéb rizikófaktora, a kontroll 79,1%-ával szemben. Az elhízottak 8,9%-ánál – az obesitas mellett – 4 szív- és érrendszeri rizikófaktor (hypertonia, dyslipidaemia, csökkent glükóztolerancia, hyperinsulinaemia) fordul elő, a normális testsúlyúaknál ilyen mértékű rizikóhalmozódás nem észlelhető (17). Szintén magyarországi vizsgálat eredménye, hogy fiatalkori (45 év alatti) coronariabetegség szempontjából pozitív családi anamnézisű fiatalok rizikófaktorainak (testtömegtöbblet, hypertonia, magas éhomi vércukor, emelkedett lipidszint), halmozódása már gyermekkorban észlelhető (54).

Újabb megközelítés szerint a serdülőkori essentialis hypertonia gyakorlatilag egy syndroma, melyhez magasabb cardiovascularis rizikó társul és a magas vérnyomás csak a tünetegyüttes egyik jele (23). A hypertoniás serdülők 60%-ának van legalább egy életmód-változtatással befolyásolható cardiovascularis rizikófaktora (60), tehát a 14–18 éves hypertoniás fiatalok több mint felénél gyógyszeres kezelés nélkül is számottevő vérnyomáscsökkenés érhető el.

A serdülőkori vérnyomást befolyásoló tényezők

Számos olyan tényező ismert, melyek az adott populációban a fiziológiás vérnyomás-határértékeket befolyásolják. Az általunk legfontosabbnak tartottakat és hatásukat a vérnyomásra az alábbiakban részletezzük.

Földrajzi és etnikai tényezők

A 14–18 éves fiatalok átlagos vérnyomásértéke jelentős földrajzi és etnikai különbséget mutat. *Sharma és mtsai* az indiai serdülő fiúk és lányok vérnyomásértéke között nem észlelt különbséget: a 13–16 évesek 90 percentilis vérnyomásértéke 126/79 Hgmm, a 95 percentilis érték 132/82 Hgmm volt (49). Fiúk esetén ez megegyezik az amerikai adattal (37), de az indiai lányok vérnyomása magasabbnak bizonyult. Egy argentin vizsgálat a 15 éves fiúknál észlelt az amerikainál magasabb vérnyomásértéket (95 percentilis: 140/80 Hgmm), míg az ugyanilyen életkorú lányok vérnyomása nem különbözött az amerikai adatoktól (95 percentilis: 130/80 Hgmm) (12). A 14–15 éves fiatalokon végzett dániai felmérés egyértelműen magasabb vérnyomásértékeket közölt. A 90 percentilis vérnyomásérték a fiúknál 139/80 Hgmm, a lányoknál 133/84 Hgmm volt, míg a 95 percentilis érték fiúknál 144/84 Hgmm, lányoknál 138/88 Hgmm (25). Az egyetlen közép-európai vizsgálat még a dániai adatoknál is magasabb vérnyomásértékeket bizonyított: a 95 percentilis érték a lengyel fiúknál 152/88 Hgmm, a lányoknál 145/88 Hgmm volt (32).

Az afrikai rasszhoz tartozó fiatalok vérnyomása, különösen az éjszakai vérnyomásérték magasabb, mint a kaukázusi rasszhoz tartozóké, és az éjszakai vérnyomáscsökkenés kisebb fokú (31, 42). Az afrikaiaknál nagyobb a hypertonia prevalenciája is, nők esetén a hypertonia gyakorisága több mint kétszerese a kaukázusi rassz adataihoz képest (44). Nyolc epidemiológiai vizsgálat metaanalízise alapján az alacsonyabb testtömegindexű fiataloknál az afrikai rasszhoz tartozók vérnyomása magasabb, és több közöttük a hypertoniás, míg a legmagasabb BMI-tartományban a kaukázusiak között van több magasvérnyomás-betegségben szenvedő (46).

Mindezen epidemiológiai adatok mellett igen érdekes az a megfigyelés, hogy a fiatal korosztály vérnyomása az utóbbi évtizedekben fokozatosan csökkent (33).

Az etnikai különbségek etiológiai magyarázata még nem teljesen tisztázott, de bizonyított a feketék alacsonyabb plazma-reninaktivitása, valamint a renin-angiotenzin és a vasopressin rendszer közötti egyensúly eltérése az afrikai és a kaukázusi populációk között (26). Szintén ismert, hogy a magasvérnyomás-betegségben szerepet játszó G-protein béta3 alegységének polimorfizmusa jelentős földrajzi különbséget mutat (51).

Nem szerepe

A jelenleg érvényben levő amerikai ajánlás 10 vizsgálat metaanalízise alapján készült, melynek során a 14–18 éves fiúk vérnyomását a lányokéhoz viszonyítva átlagosan 5/2 Hgmm-rel magasabbnak észlelték. Ennél lényegesen nagyobb különbséget (11/6 Hgmm) találtak izraeli vizsgálók a két nem között (28). Egy ausztrál munkacsoport a serdülő fiúk systolés vérnyomását 14 Hgmm-rel mérte magasabbnak (34). A belga epidemiológiai vizsgálat fiúk-

nál csak 3 Hgmm-rel észlelt magasabb értéket, míg a fiúk és a lányok diastolés vérnyomása nem különbözött szignifikánsan (40). Indiában sem a systolés, sem a diastolés vérnyomást illetően nem volt különbség a két nem között (49). Érdekes módon Szaúd-Arábiában (53) és Nigériában (2) a serdülő lányok systolés és diastolés vérnyomása is magasabbnak bizonyult a fiúkéhoz képest, 5/2 illetve 1/10 Hgmm-rel.

Életkor szerepe

Jól ismert tény, hogy a vérnyomás az életkorral párhuzamosan nő. Ennek serdülőkori mértékét korábban 1,5/1 Hgmm/évnek tapasztalták (13). Az Egyesült Államok adataira támaszkodó 1996-os ajánlás (37) a fiúk systolés vérnyomását illetően kifejezettebb, évi 2–3 Hgmm-es növekedést vesz figyelembe. Földrajzi területtől függetlenül valamennyi epidemiológiai vizsgálat (India; 49, Belgium; 40, Nigéria; 2) az életkorral párhuzamos vérnyomás-emelkedésről számolt be. A két paraméter között szignifikáns pozitív lineáris összefüggést mutattak ki, melynek korrelációs koefficiens értéke a systolés értéknél 0,66 (fiúk), 0,58 (lányok), míg a diastolés értéknél 0,53 (fiúk) és 0,45 (lányok) (53).

Testtömeg és testmagasság

Számos epidemiológiai vizsgálat egybehangzó adata alapján szignifikáns és erős pozitív korreláció észlelhető a testtömeg, a testmagasság és a BMI, illetve a vérnyomás között (1, 15, 34, 41, 43, 48, 49, 53). A vizsgálók egyetértenek abban, hogy a vérnyomást befolyásoló tényezők közül a testtömegindex, azon belül is a testtömeg jelentősége a legnagyobb (12, 58). A testtömeg és a tenzió összefüggése oki jellegű, az elhízás jelentős mértékben felelős az emelkedett vérnyomásért. A hypertoniások között lényegesen több az elhízott (61). Az indiai epidemiológiai vizsgálat alapján a túlsúlyosak 3,5%-a, a normális testsúlyúak 0,23%-a hypertoniás (7). A fizikai aktivitás hiánya és a testtömegtöbblet között is igen szoros összefüggés van. A rendszeres testmozgás és a vérnyomás között erős negatív korreláció áll fenn, illetve a rendszeres testmozgást nem végzők között több a hypertoniás (34).

Öröklődés

A legtöbb vizsgálat adatai szerint a hypertoniás szülők gyermekeiben a magasvérnyomás-betegség gyakrabban fordul elő. *Verma* eredményei alapján a serdülőkori essentialis hypertoniások 86%-ának pozitív volt a családi anamnézise (61). *Anand és mtsai* 0,2%-os hypertoniaprevalenciával szemben pozitív családi anamnézis esetén 5,9%-ban észleltek magasvérnyomás-betegséget (7). Mindkét szülő hypertoniája esetén a magasvérnyomás-betegség kialakulásának rizikója többszörös: *Mo és mtsai* vizsgálata alapján a negatív családi anamnézisű fiatalok 1,3%-a, míg az egyik szülő magasvérnyomás-betegsége esetén 2,4%-a volt hypertoniás. Amennyiben azonban mindkét szülő magasvérnyomás-betegségben szenvedett, úgy a serdülők 11,7%-ának volt hypertoniája (35). Az anya hypertoniája esetén – melyhez alacsonyabb születési súly társul – szignifikánsan magasabb az utód serdülőkori systolés és diastolés vérnyomásértéke is (27). A családi anamnézis fontosságát hangsúlyozva, anya és gyermek között szorosabb korrelációt észleltek, mint az apa és a gyermek között (36).

Születési súly

Irodalmi adatok alapján, anyai hypertonia esetén a serdülő nagyobb eséllyel kialakuló hypertoniájában az alacsony születési súly is szerepet játszhat (48). *Brenner és mtsai* megállapították, hogy az alacsony születési súllyal járó alacsony nephronszám és a hypertonia rizikója között fordított arányosság van (14). A születési súly és a glomerulusszám között erősen szignifikáns pozitív korrelációt figyeltek meg, míg az alacsony glomerulusszám a hypertonia kialakulásának rizikófaktora lehet (30). Hazai szerzők az alacsony súllyal születettek serdülőkori vizsgálata során relatív hypercortisolismust észleltek, és a magasabb hypertoniaprevalencia hátterében a hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg tengely eltérését valószínűsítik (55). Az elmúlt években számos vizsgáló megerősítette a születési súly és a serdülő vérnyomása közötti negatív korrelációt (34,48), illetve azt, hogy az alacsony születési súly esetén a felnőttkori hypertonia incidenciája magasabb (10).

Egyéb tényezők

Ismert tény, hogy a rossz szociális helyzetben élő felnőttek vérnyomása magasabb. A serdülő korosztály esetén is tettek egyes vizsgálók hasonló megfigyeléseket (2), míg másoknak (9) ezt nem sikerült megerősíteni. A dohányzás és az alkoholfogyasztás populációs szintű vérnyomást befolyásoló szerepe a 14–18 éves életkorban nem egyértelmű. *Milligan és mtsai* ausztrál fiatalok vizsgálata során a dohányzók és az alkoholfogyasztók vérnyomását magasabbnak észlelték (34). Valószínűleg a rövid expozíciós idő is szerepet játszik a nem egyértelmű eredményekben.

A serdülőkori és felnőttkori hypertonia kapcsolata

A serdülőkorban észlelt vérnyomásértékek fontosságát és a belőlük levonható következtetéseket nagymértékben meghatározza az, hogy milyen összefüggés áll fenn a fiatalkori és a felnőttkori vérnyomásértékek között. A fiatalkori hypertonia ellenőrzésének és kezelésének jelentőségét a későbbiekben, a kezelés nélkül várható vérnyomás alakulása szabja meg. Megoszlanak a vélemények annak vonatkozásában, hogy a serdülőkori vérnyomásértékek mennyire

prediktívek a későbbiekre. Serdülők egy év különbséggel mért vérnyomása között a korrelációs koefficiens (r) systolés értéknél 0,62-nek, a diastolés értéknél 0,4-nek adódott (1). Egy hasonló populációban a négy év múlva végzett kontroll során a korreláció foka mérséklődött: systolés r = 0,39, diastolés r = 0,37 (11). Más vizsgálók a kiindulási vérnyomás prediktív értékét 50%-osnak véleményezték a 4 évvel későbbi vérnyomásra vonatkozóan, mely ismételt mérésekkel, hosszú követéssel és standardizálással tovább növelhető (22). A korreláció mértéke valószínűleg magasabb lenne, de a hypertoniások vérnyomáscsökkentő kezelése, illetve a magasvérnyomás-betegek nagyobb lemorzsolódási aránya is csökkenti azt (38).

A vérnyomásértékek varianciája az életkor növekedésével csökken (20), ezért a serdülőkori vérnyomásértékből levonható következtetések megbízhatóbbak, mint a gyerekkori vérnyomás és a későbbi tenzió közötti összefüggés. Tizenhárom év és 60 Hgmm-es diastolés érték felett a vérnyomás variabilitása a felnőttekéhez hasonlít (45). Megoszlanak az irodalmi adatok az iskoláskor kezdetén, illetve a serdülőkorban észlelt vérnyomás közötti összefüggésről: korábbi adatok mérsékelt korrelációról (systolés r = 0,32, diastolés r = 0,29), alacsony prediktív értékről számoltak be (39). Egy újabban napvilágot látott adat szerint a 6. és a 15. évben mért vérnyomás között kifejezetten magas fokú korrelációt észleltek (systolés r = 0,8, diastolés r = 0,54), és a vizsgálat kezdetén a felső vérnyomás quartilisbe tartozó fiatalok 70%-ának vérnyomása 9 év után is ugyanabban a csoportban volt (47). Hasonló eredményt kaptak korábban magyar szerzők is 12–13 évesek 4 éves követése során (58).

Összefoglaló megjegyzések

Az atherosclerosis folyamatának már a második életévtizedben kimutatható jelei vannak, mely folyamat progresszióját ebben a korban leginkább a hypertonia és a dohányzás befolyásolja.

A fiatal- és a felnőttkori hypertonia kapcsolatát a „tracking" jelenség szemlélteti: a gyermek- vagy serdülőkorban magasabb vérnyomás-percentilisbe esők a növekedés és fejlődés során is általában e tartományban maradnak, vagyis jó megközelítéssel megjósolható, hogy ki tartozhat később a fokozott rizikójú populációba. Mivel a serdülőkori vérnyomásértékek prediktívek a felnőttkori vérnyomásértékekre, ezért a fiatalkori szűrővizsgálat nagy jelentőségű. A hypertonia diagnózisának felállításakor – a rizikófaktorok halmozódása miatt – a komplex cardiovascularis status felmérése elengedhetetlen.

A jelenleg érvényben levő nemzetközi ajánlás (37) vérnyomásnomogramjai 1976 és 1991 között végzett 10 epidemiológiai vizsgálat adataiból származnak. Valamennyi vizsgálatot az Egyesült Államokban készítették, és a vizsgálatban részt vevő fiatalok közel fele nem a kaukázusi rasszhoz tartozott. A nomogramok adatait – mivel korábban több vizsgálatban csak egy alkalommal történt vérnyomásmérés – valamennyi esetben az első mért vérnyomásérték alapján határozták meg. Tekintettel arra, hogy a serdülők vérnyomásmegoszlása is jelentős földrajzi és etnikai különbséget mutat, a más populációra jellemző 15–20 évvel ezelőtti normálértékek nem feltétlen alkalmazhatók hazánk fiataljaira.

Magyarország 14–18 éves korosztályát érintő, populáció alapú, reprezentatív vizsgálat a vérnyomásnormálértékeket és a magasvérnyomás-betegség prevalenciáját illetően ez ideig nem történt. Egy ilyen szempontok szerint végzett vizsgálattal a hazai normálértékek megalkotása mellett, a magyar serdülők vérnyomását befolyásoló tényezőire és azok jelentőségére is fény derülhet. Mindezek mellett az emelkedett vérnyomású fiatalok további vizsgálatával kiemelhetők a hypertoniások, akik gondozása, követése révén a célszervkárosodások kialakulásának veszélye jelentősen mérsékelhető.

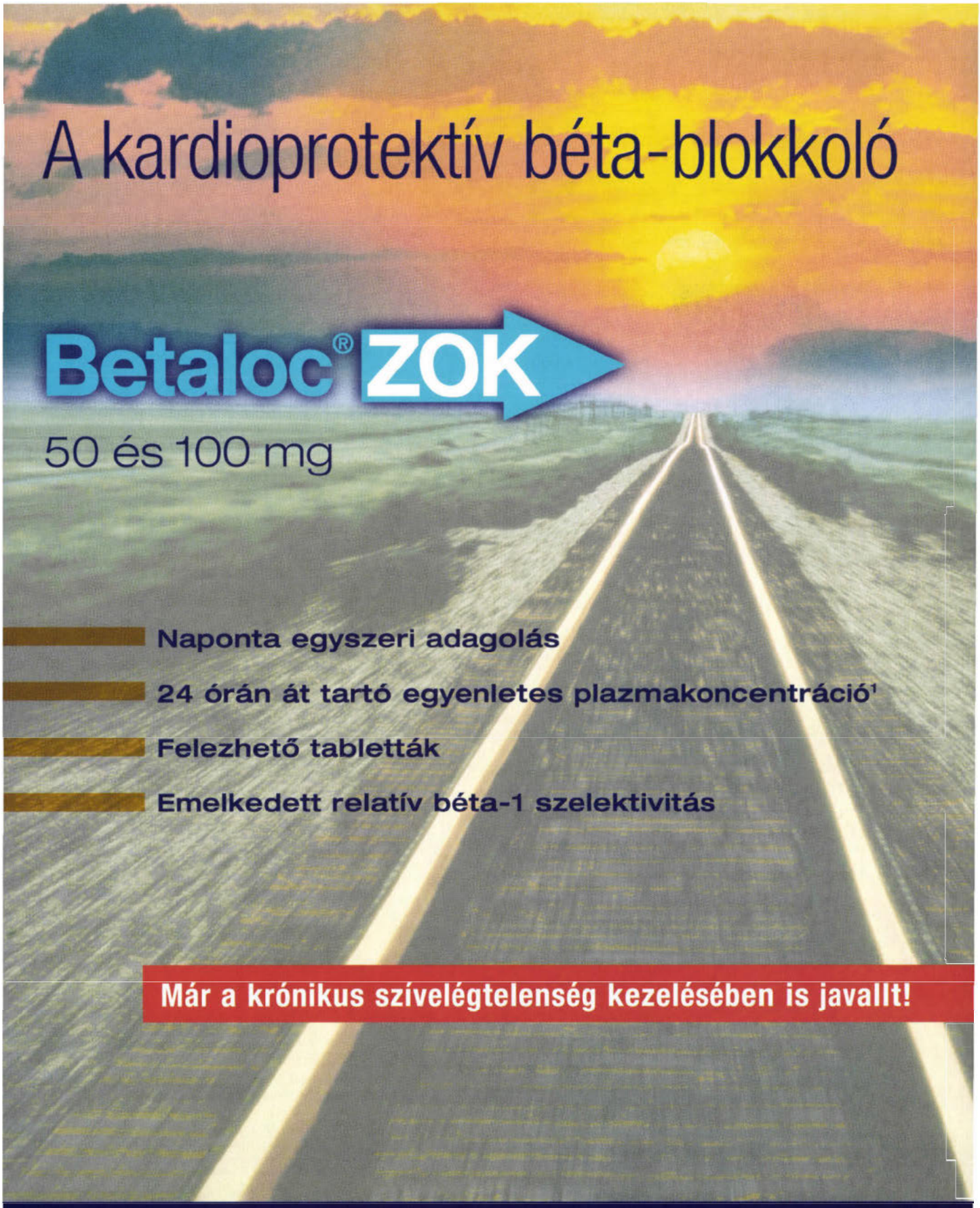
IRODALOM: 1. *Adams-Campbell, L. L., Ukoli, F. A., Silverman, J. A. és mtsai*: Tracking of blood pressure and anthropometric measures in Nigerian children. J. Hum. Hypertens., 1992, *6*, 47-51. – 2. *Akinkugbe, F. M., Akinwolere, A. O., Kayode, C. M.*: Blood pressure patterns in Nigerian adolescents. West. Afr. J. Med., 1999, *18*, 196-202. – 3. *American Academy of Family Physicians:* Age charts for periodic health examination. American Academy of Family Physicians; Kansas City. 1994. – 4. *American Academy of Pediatrics*: Recommendations for preventive pediatric health care. Pediatrics, 1995, *96*, 373-374. – 5. *American Heart Association*: Integrated cardiovascular health promotion in childhood. A statement for health professionals from the Subcommittee on Atherosclerosis and Hypertension in Childhood of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Circulation, 1992, *85*, 1638-1650. – 6. *American Medical Association:* AMA guidelines for adolescent preventive services (GAPS): recommendations and rationale. American Medical Association; Chicago. 1994. – 7. *Anand, N. K., Tandon, L.*: Prevalence of hypertension in schoolgoing children. Indian Pediatr., 1996, *33*, 377-381. – 8. *Az Országos Belgyógyászati Intézet, a Belgyógyász Szakmai Kollégium és a Magyar Hypertonia Társaság állásfoglalása*: A hypertonia ellátásának szakmai és szervezeti irányelvei. Hypertonia és Nephrologia, 1998, *S2*, 25-48. – 9. *Balogun, J. A., Obajuluwa, V. A., Olaogun, M. O. és mtsai*: Influence of parental socioeconomic status on casual blood pressures of Nigerian school children. Int. J. Cardiol., 1990, *29*, 63-69. – 10. *Barker, D. J., Bull, A. R., Osmond, C. és mtsai*: Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. Br. Med. J., 1990, *301*, 259-262. – 11. *Beckett, L. A., Rosner, B., Roche, A. F. és mtsai*: Serial changes in blood pressure from adolescence into adulthood. Am. J. Epidemiol., 1992, *135*, 1166-1177. – 12. *Bendersky, M., Resk, J., Kuschnir, E. és mtsai*: Blood pressure control in children of Cordoba, Argentina. Hypertension, 1992, *19*, 273-278. – 13. *Berenson, G. S., Cresanta, J. L., Webber, L. S.*: High blood pressure in the young. Ann. Rev. Med., 1984, *35*, 535-560. – 14. *Brenner, B. M., Garcia, D. L., Anderson, S.*: Glomeruli and blood pressure: less of one, more of the other. Am. J. Hypertens., 1988, *1*, 335-347. – 15. *Buonomo, E., Pasquarella, A., Palombi, L.*: Blood pressure and anthropometry in parents and children of a southern Italian village. J. Hum. Hypertens., 1996, *10*, S77-S79. – 16. *Burt, V. L., Whelton, P., Roccella, E. J. és mtsai*: Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension, 1995, *25*, 305-313. – 17. *Csábi, G., Török, K., Jeges, S. és mtsai*: Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. Eur. J. Pediatr., 2000, *159*, 91-94. – 18. *Dillon, M. J.*: Investigation and management hypertension in children. A personal perspective. Pediatr. Nephrol., 1987, *1*, 59-68. – 19. *Elisah, M., Papanikolau, N., Letzaris, G. és mtsai*: Atherosclerotic risk factors in female students of northwestern Greece. J. Hum. Hypertens., 1993, *7*, 533-537. – 20. *Elkasabany, A. M., Urbina E. M., Daniels, S. R. és mtsai*: Prediction of adult hypertension by K4 and K5 diastolic blood pressure in children:

the Bogalusa Heart Study. J. Pediatr., 1998, *132*, 687-692. – 21. *Falkner, B., Sadowski, R. H.*: Hypertension in children and adolescents. Am. J. Hypertens., 1995, *8*, 106-110. – 22. *Gillmann, M. W., Cook, N. R.*: Blood pressure measurement in childhood epidemiological studies. Circulation, 1995, *92*, 1049-1057. – 23. *Goonasekera, C. D. A., Dillon M. J.*: Measurement and interpretation of blood pressure. Arch. Dis. Child, 2000, *82*, 261-265. – 24. *Grunberg, H., Thetloff, M.*: The cardiovascular risk factor of Estonian school children. Acta Pediatr., 1998, *87*, 37-42. – 25. *Hansen, G. L., Host, A. H., Laetgaard, J. és mtsai*: Blood pressure among school 14–15 year old children. Blood pressure determination in school children aged 14–15 years in the county of Vejle by school physicians. Ugeskr. Laeger., 1991, *153*, 916-918. – 26. *He, J., Klag, M. J., Appel, L. J. és mtsai*: The renin-angiotensin system and the blood pressure differences between blacks and whites. Am. J. Hypertens., 1999, *12*, 555-562. – 27. *Himmelmann, A., Svensson, A., Hansson, L.*: Blood pressure and left ventricular mass in children with different maternal histories of hypertension: the Hypertension in Pregnancy Offspring Study. J. Hypertens., 1993, *11*, 263-2680. – 28. *Jaber, L., Eisenstein, B., Shohat, M.*: Blood pressure measurements in Israeli Arab children and adolescents. Isr. Med. Assoc. J., 2000, *2*, 118-121. – 29. *Lamm G.*: A hypertonia epidemiológiája. In A hypertonia kézikönyve. Szerk.: Farsang Cs. Medintel Könyvkiadó, Budapest. 2000, 14-28. old. – 30. *Manalich, R., Reyes, L., Herrera, M. és mtsai*: Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomerusli in humans: a histomorphometric study. Kidney Int., 2000, *58*, 770-773. – 31. *Manantunga, A. K., Jones, J. J., Pratt, J. H.*: Longitudinal assessment of blood pressure in black and white children. J. Pediatr., 1993, *22*, 84-89. – 32. *Mareczek, S., Wyka, S., Odrobina, S. és mtsai*: Arterial blood pressure of high school adolescents in Cracow – screening test. Przegl. Lek., 1995, *52*, 115-118. – 33. *Mc Carron, P., Okasha, M., McEwen, J. és mtsai*: Changes in blood pressure among students attending Glasgow University between 1948 and 1968: analysis of cross-sectional surveys. BMJ, 2001, *322*, 885-888. – 34. *Milligan, R. A., Burke, V., Dunbar, D. L. és mtsai*: Associations between lifestyle and cardiovascular risk factors in 18-year-old Australians. J. Adolesc. Health, 1997, *21*, 186-195. – 35. *Mo, R., Omvik, P., Lund-Johansen, P.*: The Bergen blood pressure study: offspring of two hypertensive parents have significantly higher blood pressures than offspring of one hypertensive and normotensive parent. J. Hypertens., 1995, *13*, 1614-1617. – 36. *Munger, R. G., Prineas, R. J., Gomez-Marin, O.*: Persistent elevation of blood pressure among children with a family history of hypertension: the Minneapolis Children's Pressure Study. J. Hypertens., 1988, *8*, 647-653. – 37. *National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents*: Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Presssure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics., 1996, *98*, 649-658. – 38. *Nelson, M. J., Ragland, D. R., Syme, S. L.*: Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. Am. J. Epidemiol., 1992, *136*, 633-645. – 39. *Palti, H., Gofin, R., Adler, B. és mtsai*: Tracking of blood pressure over an eight year period in Jerusalem school children. J. Clin. Epidemiol., 1988, *41*, 731-735. – 40. *Paulus, D., Saint-Remy, A., Jeanjean, M.*: Blood pressure during adolescence: a study among Belgian adolescents selected from a high cardiovascular risk population. Eur. J. Epidemiol., 1999, *15*, 783-790. – 41. *Pozzan, R., Brandao, A. A., da Silva, S. L. és mtsai*: Hyperglycemia, hyperinsulinemia, overweight, and high blood pressure in young men adults: the Rio de Janeiro Study. Hypertension, 1997, *30*, 650-653. – 42. *Profant, J., Dimsdale, J. E.*: Race and diurnal blood pressure patterns. A review and meta-analysis. Hypertension, 1999, *33*, 1099-1104. – 43. *Rabbia, F., Veglio, F., Pinna, G. és mtsai*: Cardiovascular risk factors in adolescence: prevalence and familial aggregation. Prev. Med., 1994, *23*, 809-815. – 44. *Rabinowitz, A., Kushner, H., Falkner, B.*: Racial differences in blood pressure among urban adolescents. J. Adolesc. Health., 1993, *14*, 314-318. – 45. *Rosner, B., Cook, N. R., Evans, D. A. és mtsai*: Reproducibility and predictive values of routine blood pressure measurements in children. Am. J. Epidemiol., 1987, *126*, 1115-1125. – 46. *Rosner, B., Prineas, R., Daniels, S. R. és mtsai*: Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. Am. J. Epidemiol., 2000, *151*, 1007-1019. – 47. *Sánchez-Bayle, M., Munoz-Fernández, M. T., Gonzales-Requejo, A. és mtsai*: A longituinal study of blood pressure in Spanish schoolchildren. Arch. Dis. Child., 1999, *81*, 169-171. – 48. *Schieken, R. M.*: New perspectives in childhood blood pressure. Curr. Opin. Cardiol., 1995, *10*, 87-91. – 49. *Sharma, B. K., Sagar, S., Wahi, P. L. és mtsai*: Blood pressure in schoolchildren in Northwest India. Am. J. Epidemiol., 1991, *134*, 1417-1426. – 50. *Sianiko, A. R., Gomez-Marin, O., Prineas, R. J.*: Prevalence of „significant" hypertension in junior high school-aged children: the Children and adolescent Blood Pressure Program. J. Pediatr., 1989, *114*, 664-669. – 51. *Siffert, W., Forster, P., Jockel, K. H. és mtsai*: Worldwide ethnic distribution of the G-protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in caucasian, chinese and black african individuals. J. Am. Soc. Nephrol., 1999, *10*, 1921-1930. – 52. *Sonkodi, S., Varro, V., Mohacsi, G. és mtsai*: Hypertension screening in a Hungarian town. J. Hum. Hypertens., 1989, *3*, 105-110. – 53. *Soyannwo, M. A., Kurashi, N. Y., Gadallah, M. és mtsai*: Blood pressure pattern in Saudi population of Gassim. Afr. J. Med. Sci., 1998, *27*, 107-116. – 54. *Szamosi, T., Murber, A., Szamosi, T. és mtsai*: Atherosclerosis risk factors in children of high risk families. Acta Physiol. Hung., 2000, *86*, 185-190. – 55. *Szathmári M., Reusz G., Tulassay T.*: Kis születési súlyú fiatal felnőttek mellékvese hormonjainak vizsgálata és ezek összefüggése a szénhidrát-anyagcsere és a cardiovascularis rendszer egyes paramétereivel. Orv. Hetil., 2000, *141*, 1967-1973. – 56. *Szegedi J., Valikovics F., Görögh S. és mtsai*: A hypertoniabetegség epidemiológiai jellemzői Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében. Forum Medicorum, 1998, *4*, 5-7. – 57. *Task Force on Blood Pressure Control in Children*: Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children – 1987. Pediatrics, 1987, *79*, 1-25. – 58. *Török, E., Gyárfás, I., Csukás, M.*: Factors associated with stable high blood pressure in adolescents. J. Hypertens., 1985, *3*, S389-390. – 59. *Török, E., Gyárfás, I., Csukás, M.*: Prediction of stable high blood pressure in adolescents. Clin. Exp. Hypertens. 1986, *8*, 547-555. – 60. *Ucar, B., Kilic, Z., Colak, O. és mtsai*: Coronary risk factors in Turkish schoolchildren: randomized cross-sectional study. Pediatr. Int., 2000, *42*, 259-267. – 61. *Verma, M., Chatwal, J., George, S. M.*: Obesity and hypertension in children. Indian Pediatr., 1994, *31*, 1065-1069.

(Páll Dénes dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449



A készítmény részletes ismertetését az alkalmazási előirat tartalmazza.
(OGYI-eng. száma: 4370/40/2001)

Ref. 1: Sandberg European Journal of Clinical Pharmacology (1988)

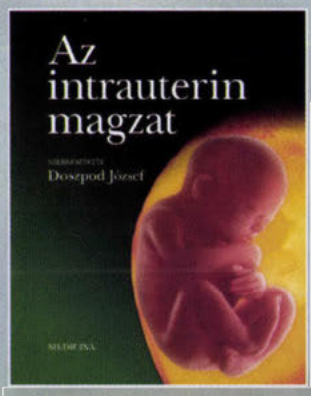
AstraZeneca Kft. 2045 Törökbálint, Park u. 3.
tel.: 36-1 457-7855, fax: 36-1 457-7857
www.astrazeneca.hu

HU401 / 2001 július

AstraZeneca

ÉLEN AZ ÉRTÉKTEREMTÉSBEN

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Az intrauterin magzat

Szerkesztette: Doszpod József

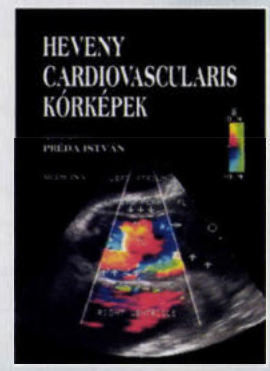
A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő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

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

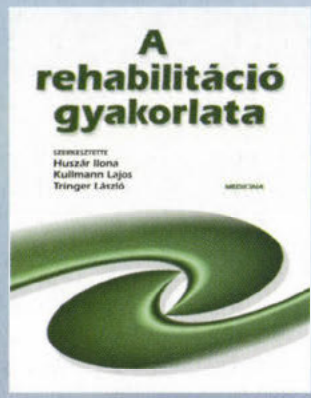
Heveny cardiovascularis kórképek

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 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 időszerűbbé 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

MEDICINA

A nem szteroid gyulladásgátlók emésztőrendszeri mellékhatásai fokozott kockázatú betegekben – a specifikus ciklooxigenázgátlók szerepe

Prónai László dr.

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

A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) a világon a legtöbbet szedett gyógyszercsoport, emésztőrendszeri mellékhatásaik gazdasági kihatása jelentős (3–4% klinikai tünetekkel járó és 1,5% életveszélyes emésztőrendszeri szövődmény/év). A specifikus ciklooxigenáz-2-gátlók (coxibok) minden vonatkozásban ugyanolyan hatékonyak, mint a hagyományos NSAID szerek, szedésük során azonban a súlyos, életveszélyes emésztőrendszeri szövődmények gyakorisága felére csökken. A fokozott kockázatú (fekélyes anamnézisű, 65 évnél idősebb, antikoaguláns kezelésben részesülő) betegekben a coxibok szedése mellett jóval ritkább a súlyos emésztőrendszeri szövődmény, ebben a betegcsoportban e szerek költséghatékonyak. A tartósan NSAID-t szedő betegek jelentős része kiegészítő savgátló/prosztaglandinanalóg gyógyszeres kezelésre szorul, coxibok szedése mellett azonban a kiegészítő gyógyszerekre nincs szükség. A coxibokkal való kezelés emiatt a tartósan NSAID-t szedő betegekben is olcsóbb, mint a hagyományos NSAID + a kiegészítő gyógyszeres kezelés. Azok a betegek, akiknél a coxibok szedése mellett is jelentkezik emésztőrendszeri szövődmény, szintén kiegészítő savgátló/prosztaglandinanalóg gyógyszeres kezelésre szorulnak.

Kulcsszavak: ciklooxigenáz-2-gátló szer (coxib), emésztőrendszeri mellékhatások, nem szteroid gyulladásgátlók, költséghatékonyság, fokozott kockázatú beteg

Gastrointestinal side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in high-risk patients – role of selective cyclooxygenase inhibitors. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are the most widely used drugs in the world. Gastrointestinal (GI) side effects of NSAID have a significant economical impact (3–4% clinical GI event, and 1.5% serious/life threatening GI event/year). Selective cyclooxigenase-2 inhibitors (coxibs) are equally effective as non-selective NSAID with about 50% reduction of serious/life threatening GI events. Serious GI events are significantly less in high-risk patients (history of peptic ulcer disease, age over 65 years, treatment with anticoagulants), therefore the use of coxibs is cost-effective in these population. Most of patients with long-term NSAID therapy also require co-therapy with acid suppression or prostaglandin analogue, but coxibs may replace both. The treatment with coxibs in long-term NSAID users thus is cheaper then non-selective NSAID + co-therapy. Patients with GI adverse events during coxib therapy require co-therapy with acid suppression or prostaglandin analogue.

Key words: coxib, cost-effectiveness, gastrointestinal side effects, high-risk patient, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Az NSAID szerek, beleértve az aszpirint is, nem csak hazánkban, de az egész világon a legtöbbet szedett gyógyszercsoport. Az Amerikai Egyesült Államokban, 2000-ben például 111 millió receptet írtak fel, ezek összköltsége meghaladja a 4,8 milliárd dollárt (140 milliárd forint) (24). A felírt gyógyszerek 1/3-át és az összes költség 60%-át a specifikus ciklooxigenáz-2-gátlók (coxibok) alkotják. Mindezen túl a recept nélkül kapható fájdalomcsillapítók éves forgalma több, mint 3 milliárd dollár, melyből az NSAID-k (beleértve az aszpirint is) 60%-ot, az acetaminophen 40%-ot tesz ki (13). E szereket a 65 évnél idősebbek 70%-a hetente legalább egyszer, 35%-uk pedig naponta szedi (35).

Magyarországon 2000-ben az 1 főre jutó nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) fogyasztás majdnem elérte a 10 millió dobozt, ami azt jelenti, hogy az újszülöttektől az aggastyánokig mindenki fogyasztott 1 dobozt (7).

Egy korábbi felmérés szerint hazánkban az ízületi betegség/mozgásszervi panaszok miatt gyógyszert szedő lakosság 30%-ának vannak emésztőrendszeri panaszai, 16%-uk keresi fel orvosát, 6–7%-uk kórházba kerül, 15%-uk pedig rendszeresen kiegészítő savgátló gyógyszert szed (21). Egy friss német tanulmány szerint az összes kórházi kezelést indokló gyógyszermellékhatás 32,9%-áért az emésztőrendszeri vérzések tehetők felelőssé (25).

Az aszpirint hagyományosan a legolcsóbb gyógyszernek tekintik, de egy nemrég készült felmérés szerint az aszpirint szedők sokkal gyakrabban szednek kiegészítő protonpumpagátlót, H_2-receptorblokkolót vagy egyéb savkötő szert, mintegy 10-szer gyakrabban vannak emésztőrendszeri tüneteik és a kezelésükre fordított költségek is jelentősek (4).

Az NSAID szerek szedéséhez társuló gastrointestinalis morbiditási és mortalitási adatokat az *1. táblázat* mutatja be (29).

Bár a halálos emésztőrendszeri és veseszövődmények számát tekintve pontos hazai adatok nem állnak rendelkezésre, feltételezzük, hogy a szövődmények gyakorisága az NSAID szert szedők számával arányos. A fenti adatokat a hazai viszonyokra kive-

1. táblázat: Az NSAID-k használatához kapcsolódó gastrointestinalis morbiditás és mortalitás az Egyesült Államokban

Diagnózis	Éves becsült érték (betegek száma)		
	NSAID-t kapó	hospitalizáció	halálozás
Osteoarthrosis	8 000 000	56 000	8 800
Rendszeres gondozás alatt nem álló rheumatoid arthritis*	3 000 000	21 000	3 300
Rheumatoid arthritis	2 000 000	30 000	4 400
Összesen	13 000 000	107 000	16 500

* valószínűsíthető adat

títve ez évente több, mint 5000 emésztőrendszeri szövődmény miatti kórházi felvételt és mintegy 800 közvetlen NSAID által okozott halált jelent.

Az emésztőrendszeri károsodás endoszkópos jelei

Egyetlen tabletta aszpirin bevételét követő 15–30 percen belül subepithelialis vérzések figyelhetők meg a gyomornyálkahártyán és az aszpirin tartós szedése (napi 4×25 mg) gyakorlatilag mindenkiben gyomorerosiók kialakulásához vezet. A fenti eltérések azonban a mucosát érintik, míg a nagyobb méretű erek a submucosában vagy mélyebben helyezkednek el. Ezért a subepithelialis vérzések és erosiók nem vezetnek jelentős emésztőrendszeri vérzéshez, perforációhoz vagy elzáródáshoz.

Fekélynek általában a mélységben a 3 mm-es méretet is meghaladó nyálkahártyahiányt nevezzük, mely általában egyhetes NSAID szedés mellett alakul ki. Egy 900 önkéntest magában foglaló vizsgálat alapján standard dózisú NSAID vagy aszpirin 7 nap alatt 8%-ban okozott fekélyt (18). A hagyományos NSAID szerekkel végzett prospektív, kettős vak vizsgálatok alapján az összesített (gyomor- vagy nyombél-) fekélygyakoriság 3 hónap alatt 25–30%, 6 hónap alatt pedig 45% (15). Egy adott időpontban a rendszeresen NSAID-szedő betegek 15–30%-ának van fekélye (11).

A legtöbb endoszkóposan észlelt fekély nem okoz klinikai tüneteket. A beteg és orvosa számára gyakorlati gondot a klinikailag szignifikáns eltérések, a vérzés, perforáció és az elzáródás jelentik.

A klinikailag észlelt kockázat

Klinikai tünetek csak a betegek kis hányadában jelentkeznek, de az NSAID szert fogyasztók hatalmas száma miatt ez igen nagy abszolút esetszámot jelent. A nagy esetkontrollált vizsgálatok alapján a NSAID szert szedők szignifikáns emésztőrendszeri történéseinek gyakorisága az átlagos gyakoriság 6–8-szorosa. Ritka eseményeknél azonban az abszolút gyakoriság hasznosabb adat, mint a gyakran idézett relatív kockázat vagy az ún. Odds-arány. A nagy kohorszvizsgálatok adatait az *2. táblázat* összegzi.

A prospektív klinikai vizsgálatok pontosabb adatokat is szolgáltatnak. Három ilyen nagy vizsgálat adatait összegzi a *3. táblázat*. Ezek alapján évente az NSAID-t szedő arthrosisos betegek 3–4%-ában lép fel klinikailag jelentős felső emésztőrendszeri történés; 1,5%-ukban ez súlyos (perforáció, elzáródás, súlyos vérzés), a többi eset kisebb vérzés vagy a tünetek alapján végzett vizsgálat során felfedezett fekély.

Az NSAID szerek nem csak a felső, de az alsó emésztőrendszert is érintik. Az ARAMIS-vizsgálatban a rheumatoid arthritises betegek 13%-ának, míg az osteoarthrosisos betegek 32%-ának kórházi beutalása az alsó bélszakaszt érintő szövődmény miatt történt (30).

A hajlamosító tényezők

Az alábbi tényezők fokozzák az NSAID-k szedésének kockázatát (15):

Korábbi fekély az anamnézisben: 2,3–4,8-szeres kockázat.

Életkor: 60 év felett 2,5–5,5-szeres kockázat.

Antikoaguláns kezelés: a Tennessee betegcsoportban az NSAID és antikoaguláns együttes szedése

2. táblázat: Gastroenterologiai kórházi felvételek NSAID szert szedő és nem szedő populációban

Vizsgált populáció	Felvétel		Éves kórházi felvételi arány		
	NSAID +	NSAID –	ok	NSAID + (%)	NSAID – (%)
Tayside, Skócia>50 éves (19)	52 293	73 792	Bármilyen GI történés	1,29	0,53
			Szövődményes eset	0,74	0,23
Odense, Dánia (8)	31 503	107 197	Fekély-/erosiovérzés	0,25	0,05
Tennesse Medicaid>65 éves (33)	27 067 (betegév)	134 560 (betegév)	Felső GI vérzés/perforáció	1,67	0,42
ARAMIS Arthritis Adatbank					
Osteoarthritis (30)	2199	1035	Bármilyen GI történés	0,73	0,29
Rheumatoid arthritis	8471 (betegév)	3753 (betegév)	Bármilyen GI történés	1,46	0,27

12,7-szeres, míg csak NSAID szedése 4-szeres kockázatot jelent a 65 év feletti populációban.

Kortikoszteroidok egyidejű szedése: 1,8-szeres kockázat.

A NSAID növekvő dózisa: 65 év feletti éves hospitalizáció 1,0%-os a kis, 1,7%-os a közepes és 2,2%-os nagy dózisú NSAID szedése esetén.

A rheumatoid arthritis súlyossága: Az ARAMIS-adatbank adatai szerint 1,3-szeres kockázat (30).

Szív- és egyéb társbetegségek: A MUCOSA-vizsgálat alapján a szívbetegség 1,8-szeres kockázatot jelent, a többi betegségben nincs számszerű adat (27).

A NSAID szedésének időtartama: Az első hónapban 8-szoros, az 1–3 hónapban 3,3-szoros és 3 hónap után 1,9-szeres. A prospektív vizsgálatokban (például CLASS) azonban a kockázat az idővel nem csökken (28).

Helicobacter pylori: Eddigi ismereteink alapján a H. pylori-fertőzés önmagában nem növeli az NSAID szer szedése mellett kialakuló fekélyek számát, de növelheti az aszpirinszedés mellett kialakuló fekélyvérzés *Chan* vizsgálatai alapján H. pylori pozitív 17% vs. H. pylori negatív 4% (5). Miután azonban mind a H. pylori-fertőzés, mind az NSAID szer szedése a fekélybetegség független kockázati tényezői, az eradikáció szükségességét egyénenként kell mérlegelni.

A kockázat mértéke

A hagyományos NSAID szerek közül az ibuprofen mellett a legkisebb, míg ketorolac mellett a legnagyobb a kockázat. Több nem szelektív NSAID, például a nem acetilált szalicilátok, az etodolac, a nabumeton és a meloxicam szedése szignifikánsan kevesebb emésztőrendszeri mellékhatással jár, mint a naproxen vagy az aszpirin szedése (12, 15). A legkevesebb emésztőrendszeri mellékhatással és bizonyítottan kevesebb súlyos, életveszélyes szövődményaránnyal a specifikus ciklooxigenázgátlók (coxibok; Magyarországon jelenleg a celecoxib és a rofecoxib van forgalomban) rendelkeznek.

Az aszpirin által okozott tünetek

Az aszpirint egyre szélesebb körben használják a vascularis történések megelőzésére. Annak ellenére, hogy igen kiterjedt vizsgálatok történtek, az emésztőrendszeri szövődmények számbavétele egyiknek sem volt elsődleges célja. Egy nagy kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban (Aspirin Myocardial Infarction Study) 4524 beteg szedett napi 2×500 mg aszpirint vagy placebót 3 évig (14). A fekélybetegség miatti hospitalizáció 1,4% volt az aszpirint szedő és 0,2% a placebocsoportban (RR: 9,5, 95%-os CI: 2,9–31,1). Miután ebben a vizsgálatban a friss vagy anamnesztikus fekélyes betegeket kizárták, a vizsgálat valószínűleg alábecsüli a valódi kockázatot. Az Egyesült Királyságban végzett TIA-vizsgálatban 2435 beteg szedett 300, 1200 mg aszpirint vagy placebót 7 évig (31). Az emésztőrendszeri vérzések miatti hospitalizáció 0,9%, 2,1% és 0,2% voltak. Egy újabb vizsgálatban a kis dózisú aszpirint szedő betegek éves hospitalizációs aránya 1,2%-nak bizonyult, és ehhez a nem aszpirin típusú NSAID szedése független kockázati tényezőnek bizonyult (26).

Már 75 mg aszpirin is 2,3-szeresére növeli a kockázatot. A filmbevonattal ellátott aszpirin nem csökkenti a kockázatot, mert a vérzést okozó hatás döntően szisztémás és nem helyi (15).

3. táblázat: NSAID szert szedő arthritises betegek emésztőrendszeri szövődményei prospektív, kettős vak, randomizált vizsgálatok alapján

Vizsgálat[a]	Alkalmazott kezelés		Éves előfordulási arány[b]			
			klinikai felső GI esemény[c]		szövődményes felső GI esemény[d]	
	kontroll NSAID	kezelt csoport	kontroll (%)	kezelt (%)	kontroll (%)	kezelt (%)
MUCOSA (27)	10 NSAID (n = 4439)	misoprostol 4×200μg + NSAID (n = 4404)	3,1	1,6	1,5	0,7
CLASS (28)	ibuprofen 3×800 mg, diclofenac 2×75 mg (n = 3987)	celecoxib 2×400mg (n = 3995)	3,5 [e]2,9	2,1 [e]1,4	1,5 [e]1,3	0,8 [e]0,4
VIGOR(2)	naproxen 2×500 mg (n = 4047)	rofecoxib 1×50 mg (n = 4029)	4,5	2,1	1,4	0,6

[a]A MUCOSA- és a VIGOR-vizsgálatban csak rheumatoid arthritises (RA) betegek, míg a CLASS-vizsgálatban 73% osteoarthrosisos és 27% RA beteg volt. [b]A VIGOR- és a MUCOSA-vizsgálatban az átlagos követés <6 hónap volt, a megadott incidenciaértékek a 6 hónapnál kapott adatok megduplázásából származnak. A VIGOR- és a CLASS-vizsgálat 100 betegévre vonatkoztatott adatok, bár a VIGOR-vizsgálatban az átlagos nyomon követés 9 hónapos volt, míg a CLASS csak az első 6 hónap adatait adta meg. [c]Perforáció, elzáródás, vérzés és a klinikai tünetek alapján felfedezett szövődménymentes fekély. [d]Perforáció, elzáródás, vérzés (MUCOSA- és CLASS-vizsgálatban endoszkóposan igazolt, a VIGOR-vizsgálatban súlyos vérzés). [e]A CLASS-vizsgálatban a betegek 21%-a szedett kis dózisú aszpirint. Az [e]-vel külön jelölt sorban az aspirint nem szedő csoport adatai láthatók

A szövődmények megelőzése

Általános szabályként elmondható, hogy a NSAID szerek szedése mellett mindig jelentkeznek mellékhatások. Ezek csökkentésének módja: 1. a lehető legkisebb dózisú NSAID szer szedése, a lehető legrövidebb ideig; 2. a fokozott kockázatú betegekben kiegészítő gyógyszeres kezelés és 3. a kevesebb mellékhatásokkal járó coxibok adása.

Kiegészítő gyógyszeres kezelés

A placebokontrollált, kettős vak vizsgálatok alapján a 8 hetes standard dózisú H_2-receptor-blokkoló kezelés alkalmas a nyombél-, de hatástalan a gyomorfekély kivédésére (15). A megkettőzött dózisú famotidin (2×40 mg) szignifikánsan csökkentette a gyomorfekélyek számát egy 24 hetes vizsgálatban (8% vs. 20%) (34). A standard dózisú protonpumpagátlók mellett szignifikánsan kevesebb a gyomor- és nyombélfekély, mint a standard dózisú H_2-receptorblokkolók szedése mellett (36). A misoprostol (egy szintetikus prosztaglandinanalóg) szignifikánsan csökkenti mind a gyomor-, mind a gyombélfekély gyakoriságát, de napi 4-szeri adagolás mellett az emésztőrendszeri mellékhatások (hasmenés, hányinger) gyakorisága jelentős. Egy 6 hetes, kettős vak vizsgálatban diclofenac szedésekor a napi 2×200 µg misoprostol kiegészítő kezelést kapó csoportban nem csökkent szignifikánsan sem a gyomorfekélyek (4% vs. 1%), sem a nyombélfekélyek (1% vs. 4%) száma (1).

A protonpumpagátlók és a misoprostol közvetlen összehasonlítása során az előbbiek szignifikánsan kevesebb mellékhatással szedhetők. *Hawkey* 6 hónapos vizsgálatában a napi 2×20 mg omeprazol vagy 2×200 µg misoprostol mellett gyomorfekély 13%, ill. 10%-ban, míg nyombélfekély 3%, ill. 10%-ban fejlődött ki (10). Mellékhatások miatt a misoprostolt szedő csoportban 8%-ban, míg az omeprazolt szedő csoportban 4%-ban kellett abbahagyni a kezelést. A 12 hetes napi 30 mg lansoprazol és a 4×200 µg misoprostol mellett azonos számú fekély fejlődött ki, míg a hasmenés gyakorisága 7% vs. 22% volt (15).

Míg tehát a misoprostol és a protonpumpagátlók azonos hatékonyságúak a NSAID-k által okozott fekélyek kivédésében, a protonpumpagátlók jobban csökkentik a dyspepsiás panaszokat és kevesebb mellékhatást okoznak.

Ellentétben a nemzetközi tapasztalatokkal, hazánkban a NSAID-k mellé kiegészítő kezelésként szedett gyógyszerek több, mint 70%-ban H_2-receptor-blokkolók, és csak <5%-ban protonpumpagátlók (21).

A MUCOSA-vizsgálat alapján *(3. táblázat)* az adatokat egy évre kivetítve, 132 beteget kell misoprostollal kezelni ahhoz, hogy egy fekélyszövődményt megelőzzünk (27). A kockázatcsökkenés fél év alatt 51%. Bár a MUCOSA-tanulmány alapján az endoszkópos vizsgálat alkalmas az emésztőrendszeri szövődmények gyakoriságának megjósolására, az eddigi adatok alapján bizonyítottan csak a misoprostol kiegészítő gyógyszeres kezelés csökkenti az emésztőrendszeri történések gyakoriságát.

A specifikus COX_2-gátlók (coxibok)

A kettős vak, endoszkópiával ellenőrzött vizsgálatok alapján arthrosisos betegekben mind a celecoxib, mind a rofecoxib szedése mellett szignifikánsan kevesebb fekély alakul ki, mint a nem szelektív NSAID-k szedésekor. A kockázatcsökkenés féléves szedés alatt 50–65%. Ahhoz, hogy évente megelőzzünk egy klinikai tünetekkel járó emésztőrendszeri szövődményt, 40–65 beteget kell coxibokkal kezelni a hagyományos NSAID-k helyett. Ahhoz, hogy kivédjünk egy súlyos emésztőrendszeri szövődményt, évente 120–125 beteget kell hasonló módon kezelni.

Gazdasági megfontolások

Az NSAID-k okozta szövődmények költségkihatásai alapvető fontosságúak a kiegészítő, ill. megelőző kezelés tervezésekor. Az NSAID szerek okozta emésztőrendszeri szövődmények ellátása igen jelentős kiadás. A *4. táblázat* a Franciaországban, míg az *5. táblázat* az Egyesült Államokban, Angliában és Brazíliában végzett felmérés adatait ismerteti.

A Quebec Biztosítási Adatbank adatai alapján (1993–1997) minden egyes NSAID szedésére kiadott 1 USD-ra 0,66 USD költségű szövődmény esik (23). *Bloom* vizsgálatai alapján az arthrosisos betegek kezelésére fordított összes kiadások 31%-át az

4. táblázat: A NSAID kezeléshez társuló gastropathia orvosi költségei Franciaországban (22)

Kezelés	1987-es becsült költség (FF)*
Ambuláns	
Endoszkópia + biopsia	516
Csak endoszkópia	384
H_2-receptor-blokkoló	330
Összesen	1 230
Kórházi	
Műtét nélkül	19 020
Műtéttel	48 148

* FF = francia frank

5. táblázat: NSAID által okozott gastropathia 6 hónapos kezelési költségei* iparosodott országokban (USD) (6)

Kezelési mód	USA	Anglia	Brazília
Ambuláns	901	540	87
Kórházi			
konzervatív	3 450	1 548	133
műtéti	15 700	2 533	555

* Az 1995-ös ár amerikai dollárban

emésztőrendszeri szövődmények elhárítása teszi ki (2), gyógyszerekre ennek 42%-át, kórházi kezelésre 38%-át, míg az orvosi költségekre 20%-át költötték. A Tennessee orvosi vizsgálatok alapján, 1989-ben a 65 évnél idősebb, rendszeresen NSAID-t szedők évente 111 USD-t költöttek az emésztőrendszeri betegségekre (55 USD kórházi, 48 USD gyógyszerekre, 8 USD az ambuláns vizsgálatokra) (32, 33).

Massachusettsi vizsgálatok alapján a fekélyellenes szerek éves költsége a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél 211 USD, az osteoarthrosisos betegeknél pedig 80 USD volt (16). Ebben a vizsgálatban a kórházi kezelések évente csak 16 USD-ba kerültek. Rheumatoid arthritisben 427 USD-t, míg osteoarthrtosisban 79 USD-t költöttek évente.

A gazdasági elemzések alapján tehát a szövődmények ellátása (a súlyos szövődmények ellátásán kívül jelentős költség a dyspepsia miatti kiegészítő gyógyszeres kezelés ára) költségekkel jár.

Ha a költségeket figyelmen kívül hagyhatnánk, minden beteg coxib és kiegészítő protonpumpagátló kezelésben részesülne. Mivel nem ez a helyzet, a költség-haszon elemzések feladata annak eldöntése, hogy mikor milyen kezelést alkalmazzunk. Elvben három eset lehetséges: 1. a kezelés költséghatékony, tehát a modernebb, de drágább szerre fordított kiadások megtérülnek a kevesebb mellékhatás miatt csökkenő egyéb költségek (kórházi kezelés + dyspepsia kezelése) miatt; 2. a kezelés drágább ugyan, de a mellékhatások csökkenése miatt ezt a többletköltséget a társadalom elfogadhatónak tartja; végül 3. a kezelés nem költséghatékony és a társadalom nem fogadja el a többletkiadásokat. A MUCOSA-vizsgálat adatait felhasználva, az Ontario (Kanada) egészségügyi megelőzési tervben 1 súlyos emésztőrendszeri szövődmény megelőzése 94 766 kanadai dollárba kerül (20). Ugyanez az anamnézisből ismert fekélybetegség esetén már csak 14 943 kanadai dollár, és ha az illető 75 évnél idősebb, akkor csak 4101 kanadai dollár. A fokozott kockázatú betegekben tehát a kiegészítő gyógyszeres kezelés költséghatékony.

A coxibok és költségeik

A coxibok költséghatékonyságára hazai adatok nem állnak rendelkezésre. Bár a nemzetközi klinikai vizsgálatokból származó hatékonyság-mellékhatás adatok átvehetőek, nem rendelkezünk hazai költségadatokkal, mert a HBCS nem költség-, hanem térítési kategória, valamint a jelenlegi számított direkt egészségügyi költségek nem tartalmazzák az amortizációt. Ha mégis szeretnénk valamilyen arányosított költségvetést készíteni, akkor a számításokat az amerikai adatokból végezhetjük el, figyelembe véve az ambuláns ellátás, a kórházi ellátás és a gyógyszerek árának abszolút és relatív (egymáshoz viszonyított) költségeit.

A *6. táblázat* amerikai adatok alapján 1000 arthrosisos beteg 1 éves kezelésének becsült kiadásait tartalmazza, ha a hagyományos NSAID-t coxibokra cseréljük ki. A számítás a MEDICARE térítési átlagköltségeit (orvosi vizitdíj, endoszkópia, laboratóriumi vizsgálatok, emésztőrendszeri vérzés ellátásának átlagos költsége) veszi figyelembe (2, 17, 28). Az elméleti modell alapján egy klinikai tünetekkel járó emésztőrendszeri szövődmény megelőzése 28 186 USD (667 950–104 236/20 klinikai tünet), a súlyos/életveszélyes szövődményes megelőzése pedig 66 319 USD (667 950–104 236/8,5 súlyos szövődmény).

Bár az elemzés adatai nyilván megkérdőjelezhetők, nyilvánvaló, hogy a coxibokra fordított kiadásokat alapvetően négy tényező határozza meg: 1. a hospitalizációt indokló emésztőrendszeri szövődmények száma; 2. a protonpumpagátló vagy misoprostol kiegészítő kezelésben részesülő betegek aránya; 3. az adott ország kórházi, a szövődményeket ellátó egységének költségei és 4. az adott országban a kiegészítő kezelésre fordított összegek.

Az amerikai elemzés alapján, ha a hospitalizáció abszolút kockázata eléri vagy meghaladja a 10,6%-ot a coxibok használata költséghatékony. A fekélyes anamnézisű, 65 évnél idősebb betegekben a kockázatcsökkenés ennél nagyobb, tehát ebben a csoportban a coxibok önmagukban költséghatékonyak.

Ha a betegek jelentős része szed protonpumpagátlót, ill. misoprostolt, és coxibokkal ez kiváltható, akkor ez szintén csökkenti a kiadásokat, mert a coxibok olcsóbbak, mint a hagyományos NSAID + kiegészítő gyógyszeres kezelés. Az analízis alapján, ha a korábban NSAID-t + protonpumpagátlót szedő betegcsoport 48,3%-a coxibra vált anélkül, hogy tovább szedné a protonpumpagátlót, a kezelés költséghatékony. (A betegek egy része a dyspepsiás panaszok, a társuló reflextünetek, ill. a korábbi emésztőrendszeri történés miatt tovább fogja szedni a protonpumpagátlót.)

6. táblázat: Költséghatékonysági elemzés hagyományos NSAID helyett adott coxibokkal 1000 arthrosisos beteg 1 éves kezelésére (kohorszvizsgálat) (15)

Költségtényező	Költség (USD)
Költségnövekedés coxibokkal:	667 950
Átlagos költség: 1,95 USD (1×25 mg rofecoxib) – 0,12 USD (2×500 mg naproxen)	
Coxibok mellett csökkenő kiadások:	104 236
Kevesebb kórházi felvétel emésztőrendszeri szövődmények miatt: 0,8% (5326 USD/vérzés miatt felvett beteg)	42 614
A kiegészítő gyógyszeres kezelés igényének csökkenése:	45 041
7% (3% PPI [3,2 USD/nap])	
3% (H_2-receptor-blokolók [0,1 USD/nap])	
1% (misoprostol/Arthrotec 75 [2,44 USD/nap])	
Az ambuláns endoszkópiák számának csökkenése:	8200
1,5% felső endoszkópia (546 USD/vizsgálat)	
Az ambuláns vizitek számának csökkenése:	8381
2% szakorvosi konzultáció (138 USD)	
4% háziorvosi kontroll (58 USD)	
6% többlet laborköltség (vér, Weber stb., 55 USD)	

Tekintettel arra, hogy hazánkban mind a kiegészítő gyógyszeres kezelés, mind a coxib-kezelés drága, ha a coxibok kiváltják a kiegészítő savgátló kezelést, akkor a költségek nem növekednek.

Összefoglaló megjegyzések és javaslatok

Az endoszkópos vizsgálatok során a rendszeresen NSAID szert szedő betegek felének gyomorerosiója, 15–30%-ának pedig peptikus fekélye van. Az NSAID által okozott a emésztőrendszeri panaszok/tünetek gyakorisága azonban ennél sokkal ritkább. Szövődmények az esetek 3–4,5%-ában, súlyos, az életet veszélyeztető szövődmény pedig évente 1,5%-ban fordul elő. A kohorszvizsgálatok alapján, a NSAID szerek szedése miatti éves hospitalizációs arány 0,25–1,25%.

A NSAID-k szedése mellett jelentkező emésztőrendszeri szövődmények kockázatát fokozza az anamnézisben szereplő fekély, az idősebb életkor, a párhuzamosan szedett antikoaguláns vagy szteroid szer, a NSAID dózisa és a szedés időtartama. További kockázati tényező a rheumatoid arthritis, a szív-, vagy más súlyos betegség. A dyspepsia igen gyakori NSAID szedése mellett.

Eddigi ismereteink alapján a H. pylori jelenléte önmagában nem fokozza a NSAID által okozott emésztőrendszeri szövődményeket, ezért ha az anamnézisben nem szerepel fekély, a H. pylori eradikációja nem indokolt.

A keringési betegségek megelőzésére szedett (akár alacsony dózisú, akár bevonattal rendelkező ún. enteric coated) aszpirin is hozzájárul az emésztőrendszeri szövődmények kialakulásához. A NSAID-k szedése ilyenkor fokozza a kockázatot. A H. pylori jelenléte fokozhatja az aszpirin által okozott felső emésztőrendszeri vérzések gyakoriságát.

7. táblázat: Az emésztőrendszeri szövődmények gyakoriságának csökkentése NSAID-t szedőkben

Fájdalomcsillapításra lehetőleg ne NSAID szer használatát javasolja
Használja a lehető legkisebb dózisú NSAID-t
A hagyományos NSAID-k közül lehetőleg válassza a kevesebb szövődményt okozó szereket:
etodolac, nem acetilált NSAID-k
Használjon coxibot a fokozott kockázatú betegekben:
anamnézisben peptikus fekély vagy egyéb emésztőrendszeri esemény
időskor (>65 év)
antikoaguláns kezelés
kortikoszteroidkezelés
kis dózisú aszpirinkezelés cardiovascularis profilaxisra
súlyos rheumatoid arthritis
Használjon kiegészítő kezelést (protonpumpagátlót vagy misoprostolt)
fokozott kockázatú betegekben, akik hagyományos NSAID-t vagy kis dózisú aszpirint szednek
azokban a betegekben, akiknek volt felső emésztőrendszeri szövődményük és jelenleg coxibot szednek

A NSAID-k okozta emésztőrendszeri szövődmények számának/súlyosságának csökkentésére a 7. *táblázatban* összefoglaltak javasolhatók.

Összefoglalva, az emésztőrendszeri szövődmények szempontjából alacsony kockázatú betegek valószínűleg továbbra is hagyományos NSAID-t fognak szedni, míg a fokozott kockázatú betegek coxibokat. A magas kockázatú, a keringési szövődmények megelőzésére aszpirint szedő betegek kiegészítő gyógyszeres kezelésre szorulnak. Általában a protonpumpagátlók jobbak (napi egyszeri szedés, kedvezőbb mellékhatásprofil), mint a misoprostol vagy a H_2-receptor-blokkolók. Azok a betegek, akiknél a coxibok szedése mellett is jelentkezik emésztőrendszeri szövődmény, kiegészítő gyógyszeres kezelésre szorulnak.

IRODALOM: 1. *Agrawal, N. M., van Kerckhove, H. E. J. M., Erhardt, L. J. és mtsa*: Misoprostol coadministered with diclofenac for prevention of gastroduodenal ulcers. A one-year study. Dig. Dis. Sci., 1995, *40*, 1125-1131. – 2. *Bloom, B. S.*: Direct medical costs of disease and gastrointestinal side effects during treatment for arthritis. Am. J. Med., 1986, *84 (Suppl 2A)*, 20-24. – 3. *Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A. és mtsai*: Comparison of upper intestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1520-1528. – 4. *Burgess, M. I., Densem, C. G., Brooks, N. H. és mtsai*: The real cost of aspirin. Postgrad. Med. J., 2000, *76*, 734-735. – 5. *Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Chung, S. C. S. és mtsai*: Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory therapy to prevent peptic ulcers. Lancet, 1997, *350*, 975-979. – 6. *Drummond, M., Ferraz, M. B., Mason, J.*: Assessing the cost effectiveness of NSAID: an international perspective. J. Rheumatol. (Canada), 1995, *22*, 1408-1411. – 7. *Gömör B.*: Szelektív ciklooxigenáz (COX-2)-gátlás. Orv. Hetil., 1999, *140*, 395-399. – 8. *Hallas, J., Lauritsen, J., Dalsgard Villadsen, H. és mtsai*: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, indentifying high-risk groups by excess risk estimates. Scand. J. Gastroenterol., 1995, *30*, 438-444. – 9. *Hansen, J. M., Hallas, J., Lauritsen, J. M. és msta*: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and complications: a risk factor analysis for clinical decision-making. Scand. J. Gastroenterol., 1996, *31*, 126-130. – 10. *Hawkey, C. J., Karrasch, J. A., Szczepanszki, L. és mtsai*: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 1998, *338*, 727-734. – 11. *Hawkey, C., Laine, L., Simon, T. és mtsai*: Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum., 2000, *43*, 370-377. – 12. *Henry, D., L-Y Lim, L., Garcia Rodriguez, L. és mtsai*: Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ, 1996, *312*, 1563-1566. – 13. *Infoscan Services, Internal Analgesics Category, Total Food, Drug and Mass Merch, 52 weeks ending July 16, 2000.* Plymouth Meeting, PA: Information Resources, Inc. 2000. – 14. *Kurata, J. H., Abbey, D. E.*: The effect of chronic aspirin use on duodenal and gastric ulcer hospitalisations. J. Clin. Gastroenterol., 1990, *12*, 260-266. – 15. *Laine, L.*: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology, 2001, *120*, 594-606. – 16. *Lanes, S. F., Lanza, L. L., Radensky, P. W. és mtsai*: Resource utilization and cost of care for rheumatoid arthritis in a managed care settings. The importance of drug and surgery costs. Arthritis Rheum., 1997, *40*, 1475-1481. – 17. *Langman, M. J., Jensen, D. M., Watson, D. J. és mtsai*: Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. JAMA, 1999, *282*, 1929-1933. – 18. *Lanza, F. L.*: A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Scand. J. Gastroenterol., 1989, *24 (Suppl 163)*, 24-31. – 19. *MacDonald, T. M., Morant, S. V., Robinson, G. C. és mtsai*: Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. BMJ, 1997, *315*, 1333-1337. – 20. *Maetzel, A., Ferraz, M. B., Bombardier, C.*: The cost-effectiveness of misoprostol in pre-

venting serious gastrointestinal events associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arthritis Rheum., 1998, *41*, 16-25. – 21. *Nagy L.*: Hazai felmérés előzetes adatai (személyes megbeszélés). – 22. *de Pouvourville, G.*: The economic consequences of NSAID-induced gastropathy: the French context. Scand. J. Rheumatol., 1992, *96*, 49-53. – 23. *Rahme, E., Joseph, L., Kong, S. X. és mtsai*: Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus acetaminophen: retrospective cohort study of an eldery population. Arthritis Rheum., 2000, *43*, 917-924. – 24. *Retail & Provider Perspective, National Prescription Audit*, 1999-2000, Plymouth, PA: IMS Health, 2000. – 25. *Ruof, J., Hulsemann, J. L.*: Cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors: socioeconomic and pharmacoepidemiologic aspects. Z. Rheumatol., 2000, *59*, 124-127. – 26. *Serrano, P., Lanas, A., Arroyo, M. T. és mtsai*: Risk stratification of upper gastrointestinal bleeding in cardiovascular patients on low dose aspirin. A cohort study (abstr). Gastoenterology, 2000, *118*, A862. – 27. *Silverstein, F. E., Graham, D. Y., Senior, J. R. és mtsai*: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Intern. Med., 1995, *123*, 241-249. – 28. *Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L. és mtsai*: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial. JAMA, 2000, *284*, 1247-1255. – 29. *Singh, G.*: Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Am. J. Med., 1998, *105(1B)*, 31S-38S. – 30. *Singh, G., Ramsey, D. R.*: NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. J. Rheumatol., 1998, *25 (Suppl. 51)*, 8-16. – 31. *Slattery, J., Warlow, C. P., Shorrock, C. J. és mtsa*: Risk of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin-analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. Gut, 1995, *37*, 509-511. – 32. *Smalley, W. E., Griffin, M. R., Fought, R. L. és mtsa*: Excess costs from gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J. Gen. Intern. Med., 1996, *11*, 461-469. – 33. *Smalley, W. E., Ray, W. A., Daugherty, J. R. és mtsai*: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalization for peptic ulcer disease in the eldery. Am. J. Epidemol., 1995, *141*, 539-545. – 34. *Taha, A. S., Hudson, N., Hawkey, C. J. és mtsai*: Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatoy drugs. N. Engl. J. Med., 1996, *334*, 1435-1439. – 35. *Talley, N. J., Evans, J. M., Fleming, K. C. és mtsai*: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and dyspepsia in the eldery. Dig. Dis. Sci., 1995, *40*, 1345-1350. – 36. *Yeomans, N. D., Tulassay, Z., Juhasz, L. és mtsai*: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 1998, *338*, 719-726.

(Prónai László dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088
e-mail: pronai@bel2.sote.hu)

„A tudomány véges és bizonytalan... valójában az igazság aszimptótája. Folytonosan közeledik feléje, és sohasem éri el. Mindamellett nagy dolgokra képes..."

Victor Hugo

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

SZAKMAI PROGRAMJAIT,
valamint
EGÉSZSÉGÜGGYEL, ORVOSTUDOMÁNNYAL
kapcsolatos
PÁLYÁZATOK, ÖSZTÖNDÍJAK FELHÍVÁSAIT
15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemig.

OPEL DANUBIA

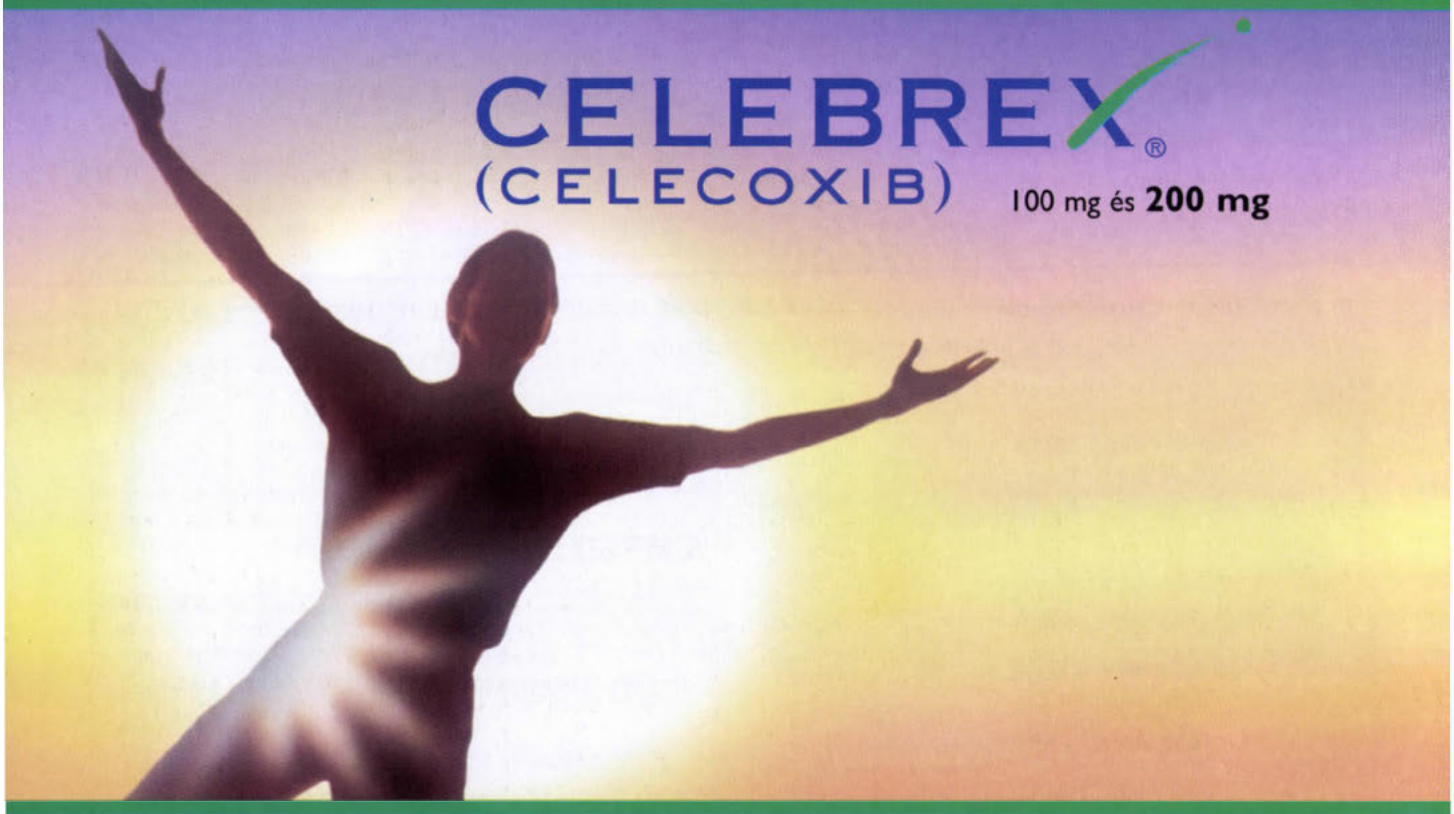
EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON



Orvosoknak speciális kedvezmény!

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

- **AZ ELSŐ SPECIFIKUS COX-2 GÁTLÓ**[1]
- **HATÉKONY AZ OSTEOARTHROSISOS FÁJDALOM ÉS GYULLADÁS KEZELÉSÉBEN NAPONTA EGYSZER ADVA**
- **AZ EGYETLEN SPECIFIKUS COX-2 GÁTLÓ A RHEUMATOID ARTHRITIS KEZELÉSÉRE**
- **KIEMELKEDŐ GI, CARDIOVASCULARIS ÉS RENALIS BIZTONSÁG**[2]



Az alkalmazási előírás összefoglalása:
Farmakoterápiás csoport: ATC kód: M01A H01 (coxib; szelektív COX-2 gátló). **Hatóanyag:** 100 mg ill. 200 mg celecoxibum kapszulánként. **Adagolás:** Osteoarthrosis: 200 mg naponta egyszer vagy két egyenlő részletben. Rheumatoid arthritis: 200-400 mg naponta két részletben. **Ellenjavallatok:** Terhesség, szoptatás. Ismert NSAID allergia, asthma, rhinitis, oedema. Aktív peptikus fekély, GI vérzés, gyulladásos bélbetegségek. Súlyos vese-, máj- és szívbetegség. **Mellékhatások** (leggyakoribb): Perifériás oedema, folyadék retenció, hasi fájdalom, hasmenés, dyspepsia, flatulencia, szédülés, álmatlanság, felső légúti fertőzések, bőrkiütések.
Figyelmeztetés: A gyomor-bél rendszer felső szakaszának perforációja, fekélye, vagy vérzése előfordult celecoxib kezelés mellett is. Óvatosan adandó az anamnézisben szereplő GI gyulladásos betegségek, krónikus szívelégtelenség, hypertonia, oedema-készség, vese- és májbetegség esetén, valamint diuretikum és warfarin egyidejű szedésekor. Megjegyzés: Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport). A készítmény alkalmazása előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előiratot!
OGYI eng. száma: 11574/41/2000

[1] 1. Drugs 59 (4): 957-80, Apr 2000
[2] Silverstein F. E. et al: JAMA, September 13, 2000 284, N 10 1247-1255

PHARMACIA
1126 Budapest, Istenhegyi út 18.
Tel.: 488-0960 Fax: 214-1754

® a Searle védjegyzett neve

Pfizer
Társ a gyógyításban
1123 Budapest, Alkotás u. 53.
MOM Park "F" Épület
Tel.: 488-3700 Fax: 488-3777

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. és Bodor Elek dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Ér- és Szívsebészeti Klinika (igazgató: Nemes Attila dr.)

A műbillentyű-beültetések ritka, de veszélyes szövődménye a műbillentyű-endocarditis. A szerzők 11 év klinikai anyagának retrospektív módszerekkel történő elemzésével értékelik a műbillentyű-endocarditisek kezelésével szerzett tapasztalataikat. A vizsgált időszakban 2357 izolált műbillentyű-beültetést végeztek. A műtéti indikációk között 1,8%-ban (43/2357) szerepelt a műbillentyű-endocarditis. A 43 beavatkozást 38 betegen végezték. A betegek átlagos életkora 52,5 év volt. Kétszer annyian voltak a férfiak, mint a nők. Az esetek 86%-ában a hemokultúra pozitív, 14%-ában a hemokultúra negatív volt. A károsodott működésű műbillentyű cseréjére 14%-ban akut, 79%-ban sürgető és 7%-ban elektív jelleggel került sor. 55%-ban aorta-, 45%-ban mitralis pozícióban lévő műbillentyű cseréje történt. Az eltávolított műbillentyűk 63%-a volt mechanikus, míg 37%-uk biológiai. A fertőződött, funkciójukban károsodott és eltávolított műbillentyűk 39,5%-a egy évnél fiatalabb volt. A primer műbillentyű beültetésekor jelen lévő fertőzött környezet praedispositiót jelentett a későbbi endocarditisrecidívák számára. Aortapozícióban a fertőzött és eltávolított xenograftok átlagos életkora szignifikáns mértékben haladta meg az eltávolításra került mechanikus billentyűkét ($p = 0,048$). A mitralis billentyűk vonatkozásában ilyen különbséget nem találtak. Az eltávolított műbillentyűk helyére 75,5%-ban mechanikus, 22,5%-ban biológiai billentyűt ültettek. Homograft beültetésére egy esetben került sor. A primer műbillentyűcserék korai műtéti halálozása 10,5% volt. 20%-ban fordult elő endocarditisrecidíva. A műbillentyűcserét túlélt betegek átlagos utánkövetési ideje 45,5 hónap volt. A kétéves túlélést 74%-nak, az ötévest 64%-nak, míg a 10 évest 51%-nak találták. A szerzők véleménye szerint a műbillentyű-endocarditisek műtéti kezelésében a xenograftok és a mechanikus műbillentyűk továbbra is megfelelő alternatívát képviselnek a homograftok és freestyle stentless billentyűk alkalmazásával szemben.

Kulcsszavak: szívsebészet, műbillentyű-endocarditis, szövődmények, prevenció

Our experiences with surgery of the prosthetic valve endocarditis. Prosthetic valve endocarditis (PVE) is a rare but dangerous complication that may occur after the implantation. The authors retrospectively summarize their 11-year experience in treating PVE. 2357 prosthetic valve (PV) implantations were performed over 11 years at the Department of Cardiovascular Surgery, Semmelweis University, Budapest, PVE was found to be the indication for operation in 1,8% of the cases (43/2357). 43 surgical interventions were carried out on 38 patients (mean age: 52,5 yrs, male/female ratio: 25/13). Blooad cultures were positive in 86% and negative in 14% of the cases. The infected PV-s were replaced emergently (14%), urgently (79%) or electively (7%). The explanted valves were aortic in 55% and mitral 45% of the cases, 63% were mechanical and 37% biological. PVE followed the primary PV implantation in less than a year in 39,5%. Infected environment during the primary PV implantation was found to be a predisposing factor for the late endocarditis episodes. The mean age of the infected and explanted aortic bioprosthetic valves was significantly higher than that of explanted mechanical valves ($p < 0,05$). No such difference could be found at the mitral valves. The explanted valves were replaced by mechanical (75,5%) or biological (22,5%) devices. Homograft was implanted once. Early postoperative mortality of the primary PV replacements was 10,5%) devices. Homograft was implatned once. Early postoperative mortality of the primary PV replacements was 10,5%. Endocarditis reoccured in 20% of the cases. Means follow-up duration was 45,5 months. Two-, five- an 10-year survival were 75%, 64% and 51% respectively. In conclusion in the surgical treatment of PVE, bioprosthetic and mechanical valves are suitable alternatives as opposed to homografts and freestyle stentless valves.

Key words: cardiac surgery, prosthetic valve endocarditis, complication, prevention

A műbillentyű (Mb-) beültetések ritka, de változatlanul veszélyes szövődménye a műbillentyű-endocarditis (MbE). Előfordulási gyakoriságát 0,1-4%/évre teszik (19). Az MbE-ek kezelésével kapcsolatos közlemények száma nagy, jelezve, hogy a hatékonyabb antibiotikumok megjelenése, a homograftok, a freestyle stentless billentyűk alkalmazásának terjedése ellenére is, súlyos prognózisú kórkép maradt. A kezelési stratégiák többnyire megegyeznek abban, hogy

Rövidítések: Mb = műbillentyű; MbE = műbillentyű–endocarditis; IE = infectiv endocarditis

az elsődleges ellátásnak a keringés stabilizálására, a sepsis megszüntetésére, nem utolsósorban a góctalanításra kell irányulnia. A gyulladásos folyamat mindezek ellenére fellazíthatja az Mb-t befogadó annulust, melyből a tartóöltések kiszakadhatnak, periannularis tályogok, emboliaveszélyes – többé-kevésbé – mobilis felrakódások (vegetációk) alakulhatnak ki a műbillentyűn vagy annak varrókeretén. Biológiai Mb (xenograft) esetén maga a billentyű állománya is károsodhat (fenestratio, ruptura). Ezek a gyulladásos eredetű patomorfológiai károsodások az esetek többségében az érintett Mb működését is károsítják (dysfunctio). A károsodott funkciójú Mb cseréjének időpontja, a beültetésre kerülő Mb típusának (mechanikus, biológiai, homograft, freestyle stentless) megválasztása, a postoperativ antibiotikus kezelés célzottsága és tartóssága döntően befolyásolja az Mb-csere várható kimenetelét, a recidívamentesség tartósságát. Az ajánlott perioperativ kezelési stratégiák és az élő gyakorlat között nemritkán találunk eltéréseket.

A tanulmány célja:

1. a műbillentyű-endocarditisek sebészi kezelésével (1989-1999) szerzett tapasztalataink retrospektív áttekintésével a korai és késő MbE gyakoriságának megállapítása,
2. az MbE-t befolyásoló tényezők vizsgálata (az eltávolított protézis életkora, az Mb típusa, pozíciója, a fertőzött vagy steril környezet),
3. a korai és késői postoperativ eredmények áttekintése, az operált betegek kumulatív túlélési idejének Kaplan–Mayer-módszerével történő megállapítása.

Betegek és módszerek

A retrospektív vizsgálatba minden olyan műbillentyűs beteget bevontunk, akiknél jól dokumentálhatóan jelen voltak az MbE klinikai jelei: láz, laboratóriumi eltérések, új, az Mb dysfunctiója miatt kialakult zörej, pozitív echokardiográfiás vizsgálati lelet, pozitív hemokultúra (Duke-kritériumok) (6). Minden beteget egy esetként vettünk figyelembe, függetlenül attól, hogy a vizsgált időszakban visszatérő MbE miatt ismételt műtétre került sor.

A vizsgált 11 év során 2357 izolált billentyűműtétet végeztünk. Kizártuk azokat a betegeket, akiknél a billentyűműtét mellett egyéb beavatkozásra, például coronariaáthidalásra is szükség volt. A műtéti indikációk között 6,7%-ban (159/2357) fordult elő az infectiv endocarditis (IE), 116 esetben (73%) natív billentyű, 27%-ban (43/159) MbE-ről volt szó *(1. táblázat)*. Az izolált billentyűműtétek között 345 alkalommal (14,6%) került sor ismételt (REDO) műtétre, azaz olyan beavatkozásra, ahol a korábban beültetett Mb-t kellett kicserélni annak károsodott funkciója miatt. A 345 REDO beavatkozás közül 43 esetben (12,5%) végeztünk Mb-cserét MbE miatt. A 43 műtétet 38 betegen végeztük. Négyüknél – még a vizsgált időszakon belül – kényszerültünk műbillentyűjük másodszori, egynél pedig harmadszori kicserélésére visszatérő MbE miatt. Aorta Mb-t 21 (19 betegnél), mitralist 16 (14 betegnél), mindkettőt 6 esetben (5 betegnél) kellett kicserélni, tehát összesen 49 Mb-cserét végeztünk. Az eltávolított billentyűk 63,3%-a (31/49) volt mechanikus, 37%-a (18/49) biológiai. Az operáltak átlagos életkora 52,5 (16–72) év volt, kétszer annyian voltak a férfiak, mint a nők (25/13). Hat akut, 34 sürgető, 3 elektív beavatkozásra került sor. Az akut műtéteket olyan súlyos keringési elégtelenség miatt végeztük, mely mögött az Mb súlyos dysfunctiója állt. A sürgető és elektív jelleggel operált 37 esetben az Mb-csere indikációja a fertőzés következtében kialakult paravalvularis nyiladék (leak, 86%), periannularis tályog (31%), emboliaveszélyes, 5 mm-nél nagyobb és/vagy terápiarezisztens, mobilis vegetáció (63%), a xenograft valvularis állományának fenestratiója, rupturája (2 eset), illetve ezek kombinációja volt.

1. táblázat: Műbillentyű-endocarditis miatt 1989 és 1999 között végzett műbillentyűcserék adatai

Jellegzetesség	Esetszám	Arány (%)
REDO Mb-csere MbE miatt*	43/345	12,5
Betegek száma	38	
Férfi/nő	25/13	
Átlagos életkor	52,5 év	
Hemokultúra		
pozitív	37/43	86
negatív	6/43	14
A műtét jellege		
akut	6/43	14
sürgető	34/43	79
elektív	3/43	7
Az eltávolított Mb pozíciója		
aorta	27/49	55
mitralis	22/49	45
Az eltávolított Mb típusa		
mechanikus	31/49	63
biológiai	18/49	37
Patomorfológiai elváltozások		
paravalvularis leak	42/49	86
emboliaveszélyes vegetáció	31/49	63
periannularis tályog	13/49	26
xenograft-fenestratio, ruptura	2/18	11

* Összes izolált billentyűbeültetések száma 1989-1999: 2357. Ebből ismételt REDO műtét: 345 (14,6%)
Mb = műbillentyű; MbE = műbillentyű-endocarditis

Műtéti megoldások

Az MbE miatt végzett műtétek technikai jellegzetességeinek, mellkasnyitással, perfúzióval kapcsolatos részleteit, valamint az átlagos aortakirekesztés, perfúziós és műtéti időket, a *2. táblázat* foglalja össze. Az endocarditises Mb cseréje során törekedtünk a tökéletes debridement elérésére, lehetőség szerint minden fertőzött és necroticus szövetet eltávolítottunk. Az annulust, az annularis tályogokat Betadinos, majd antibiotikum-tartalmú oldatokkal öblítettük, mostuk, dörzsöltük ki.

A beültetendő Mb tartóöltéseit, de magát a protézist is, 10 percig antibiotikumot tartalmazó oldatban áztattuk. Az öltések megtámasztására gyakrabban pericardium, ritkábban saját készítésű, individuális méretre szabott teflonfoltocskákat alkalmaztunk. Az annularis tályogüregek kezelésének esetre szabott technikáját azok mérete, de még inkább septicus vagy már „kihűlt" volta határozta meg. Zaj-

2. táblázat: Műbillentyűcserék általános műtéttechnikai jellemzői és fontosabb időparaméterei

Jellegzetesség	Esetszám		
Behatolás			
median sternotomia	41		
jobb oldali thoracotomia	1		
Kanülálások			
aorto-atrialis/bicavalis	36		
femoro-femoralis	4		
femoro-atrialis	2		
Moderált hypothermia	27–30 °C		
Krisztalloid cardioplegia	Bretschneider		
REDO műtét típusa	aorta	mitralis	aorta + mitralis
Átlagos aortakirekesztés (min)	118	114	168
perfúzió (min)	178	149	219
műtéti idő (min)	260	240	323

ló IE esetén az abscessus mechanikus tisztítása és a tályogüregnek a bal kamra felé történő nyitva hagyása volt az irányadó, főleg nagyobb méretű abscessusok esetén. A „kihűlt" tályogüregeket teflon- vagy pericardiumfoltocskákkal megtámasztott öltésekkel zártuk. Ahol a tályogüreg mérete, mélysége alapján felmerült egy ventriculoatrialis defectus esetleges későbbi kialakulásának lehetősége, ott a tályogüregeket mechanikus tisztításuk után pericardiumfolttal zártuk le.

Az eltávolított Mb helyére az esetek többségében (75,5%) mechanikus (37/49), 11 esetben (22,5%) biológiai billentyűt, egy betegnél pedig homograftot ültettünk. Az IE következtében dysfunctióssá vált aorta-Mb mellett egy esetben az aortagyök is súlyosan károsodott, két betegnél pedig az aorta ascendens valódi, illetve álaneurysmájára derült fény. Ennél a három betegnél az aortagyököt és aorta ascendenst Bentall szerint rekonstruáltuk (2 estben mechanikus billentyűt tartalmazó, egy esetben homograft conduittal).

Eredmények

A hemokultúra 37 esetben (86%) pozitív, 6 esetben (14%) negatív volt. A kitenyésztett kórokozók többsége Staphylococcus (59%) és Streptococcus (27,3%), ritkábban Enterococcus és Escherichia coli volt. Egy esetben az igen ritka Listeria monocytogenes nőtt ki a hemokultúrából. A 11 év során gombás endocarditisszel nem találkoztunk.

A kardiológiai vagy infektológiai osztályokon folytatott gyógyszeres kezelés eredményeként 30 esetben a betegek bakteriaemiája megszűnt, és a műtétre à froid stádiumban került sor. A műbillentyűcserét 13 esetben kellett sepsisben, az IE aktív állapotában (pozitív hemokultúra) elvégezni. A fertőzött Mb-k életkorát (beültetésük és eltávolításuk között eltelt idő) elemezve azt találtuk, hogy az esetek 39,5%-ában (17/43) egy évnél, 56%-ában (24/43) két évnél fiatalabb billentyűt kellett eltávolítani. Három esetben fordult elő, hogy a billentyűbeültetést két hónapon belül követte annak fertőződése és cseréje. Nyolc fertőzött billentyű (18,6%) viszont 10 évnél is idősebb volt.

Vizsgáltuk, hogy az IE miatt műbillentyűcserére került betegeknél milyen műtéti indikációk alapján történt a billentyűk hajdani beültetése *(3. táblázat)*.

3. táblázat: A fertőzött műbillentyűk eredeti beültetésének okai

Ok	Fertőződés ideje		Összesen
	≤2 év	>2 év	
Natív billentyű endocarditis	5	3	8
Műbillentyű-endocarditis	5	0	5
Reumás vitium	9	11	20
Xenograft-dysfunctio	5	5	10
Összesen	24	19	43

A már eredendően fertőzött környezet (natív IE, illetve MbE) praedisponáló faktora lehet a két éven belül bekövetkező recidív MbE-eknek (10 vs. 3), bár szignifikáns különbség – a kis elemszám miatt – az elvégzett χ^2 teszttel nem volt kimutatható. Reumás vitiumok, valamint xenograft-dysfunctiók miatt beültetett műbillentyűknél ilyen összefüggést nem találtunk (14 vs. 16).

Elemeztük, hogy az egyes műbillentyűtípusok (mechanikus vs. biológiai) és pozíciójuk (aorta vs. mitralis) között felfedezhető-e bármilyen különbség az estleges gyulladásos szövődményekkel szembeni fogékonyságukban *(4. táblázat)*. A duplabillentyűs betegeket kizártuk az összehasonlíthatóság kedvéért: egyrészt egy betegbe nem feltétlenül kerültek azonos típusú billentyűk, másrészt nem azonos mértékben váltak érintetté az infektív folyamat során, harmadrészt az sem ítélhető meg mindig, hogy melyik billentyűn volt a primer elváltozás. A mitralis pozícióban fertőződött mechanikus és biológiai billentyűk átlagos életkorában szignifikáns különbsé-

4. táblázat: A fertőzött műbillentyűk típusa, pozíciója és átlagos életkora az infekció bekövetkeztekor

Pozíció	Mechanikus műbillentyű		Xenograft		p
	esetszám	életkor (hó)	esetszám	életkor (hó)	
Aorta (21)	13	24,4 (2–144)	8	105,7 (4–216)	0,048
Mitral (16)	12	61,5 (3–166)	4	35,5 (2–108)	NS

5. táblázat: Aorta-műbillentyűk átlagos életkorában megnyilvánuló különbségek annak függvényében, hogy fertőzött, vagy steril környezetbe kerültek-e beültetésre (p = NS)

	Fertőzött környezet		Steril környezet	
Billentyű típusa	mechanikus (3)	biológiai (3)	mechanikus (10)	biológiai (5)
Átlagos életkor (hónap)	6,33 ± 5,8	22,5 ± 17,5	29,4 ± 13,8	139 ± 81,1

get nem találtunk. Aortapozícióban viszont a fertőzött xenograftok átlagos életkora szignifikánsan meghaladta a mechanikus billentyűkét (p = 0,048 Mann–Whitney-teszt). Megnéztük, hogy az endocarditises aortabillentyű-típusok átlagos életkorában megnyilvánuló különbséget befolyásolta-e az, hogy a billentyűt hajdan fertőzött, vagy steril környezetbe ültettük-e be *(5. táblázat)*, de ilyen jellegű szignifikáns kapcsolatot nem találtunk (p = NS).

Műtéti halálozás, korai postoperativ szövődmények

Az MbE miatt elvégzett Mb-cserék korai – 30 napon belüli – összhalálozása 11,6% (5/45) volt. Az első Mb-cserén átesett 38 beteg közül négyen haltak meg (10,5%). A másodszor is Mb-cserére (tehát harmadik nyitott szívműtétre) került négy beteg közül egy halt meg (25%) 30 napon belül. Recidiváló endocarditis miatt harmadszor is Mb-cserére került betegünk túlélte negyedik szívműtétjét is.

A meghalt öt beteg közül kettőt akutan operáltunk. Mindketten cardiogen shock állapotában kerültek felvételre. A műtét előtti transoesophagealis echovizsgálat a mitralis, illetve az aortapozícióban lévő mechanikus billentyű instabilitását, hintázását mutatta, jelezve a billentyűk annulusból történő majdnem teljes kiszakadását. Az egyik esetben a beteget még a műtőbe szállítás előtt intubálni kellett légzési elégtelenség, mélyülő agyi hypoxia miatt. A másik betegnél a műtőasztalra történő fektetés során alakult ki reanimatiót szükségessé tevő keringésösszeomlás. A másik három elvesztett beteget sürgető jelleggel operáltuk.

A műtőasztalon meghalt két beteg közül az egyiknél uralhatatlan vérzés, a másiknál kezelhetetlen balkamra-gyengeség (low cardiac output syndroma) vezetett a sebészi kezelés kudarcához. A halálos agyi szövődmények egyike a műtét során kialakult diffúz cerebralis hypoxia volt. Ennél a betegnél egyébként 7 héttel korábban, részben maradandó neurológiai tüneteket okozó agyembólia zajlott le. A másik betegben, akinél homograft conduitot implantáltunk, a 12. postoperativ napon következett be halálos kimenetelű agyembólia.

Korai postoperativ szövődmény 23,5%-ban fordult elő *(6. táblázat)*. A nem halálos szövődmények közül a végleges pacemakerbeültetést szükségessé tevő, III. fokú atrioventricularis blokk érdemel említést. A szövődménynek ezt a viszonylag gyakran előforduló típusát minden esetben nagy annularis abscessussal szövődött aorta-MbE műtéti ellátása kapcsán észleltük.

A műtéteknél vett szövetmintákból rutinszerűen történt baktériumtenyésztés, antibiotikumérzékenység vizsgálta céljából. A 43 esetből 39-ben nem nőtt ki kórokozó, tehát a műtéti terület mikrobiológiai szempontból steril volt. Négy betegnél Staphylococcus tenyészett ki, ugyanaz a törzs, amelyik a műtét előtti hemokultúrákból is izolálható volt.

6. táblázat: Postoperativ szövődmények és halálozás

Nem halálos korai szövődmények	Esetszám	Halálozás (30 napon belüli)	Esetszám
10/43 (23,5%)		5/43 (11,6%)	
III. fokú AV-blokk → PM-impl.	6	Mors in tabula	2
Kamrafibrilláció → sikeres reanimáció	1	Agykárosodás	2
Postop. vérzés → reoperáció	1	Sepsis + korai paravulvalaris leak	1
Tartós gépi lélegeztetés → tracheostomia	1		
Korai paravalvularis leak	1		

A betegek elbocsátásakor minimum négy hétig, maximum 6 hónapig tartó antibiotikum-kezelést írtunk elő.

Utánkövetés

Primer MbE miatt operált 38 beteg közül 34-en élték túl az Mb-cserét *(7. táblázat)*. Korai műtéti halálozásuk tehát 10,5% volt. A 34 túlélő beteg közül 30 beteg sorsát követhettük. A betegek többsége személyesen jelent meg ellenőrzésen. Fizikális vizsgálat és echokardiográfia történt esetükben. Néhány beteg állapotáról háziorvosuk adott információt. Négy beteg sorsa maradt ismeretlen.

A műbillentyűcserét túlélt és ellenőrzött 30 beteg közül hatnál (20%) recidivált az IE. Az átlagos recidívaidő 10,4 hónap (2–27 hónap) volt. Négyen ke-

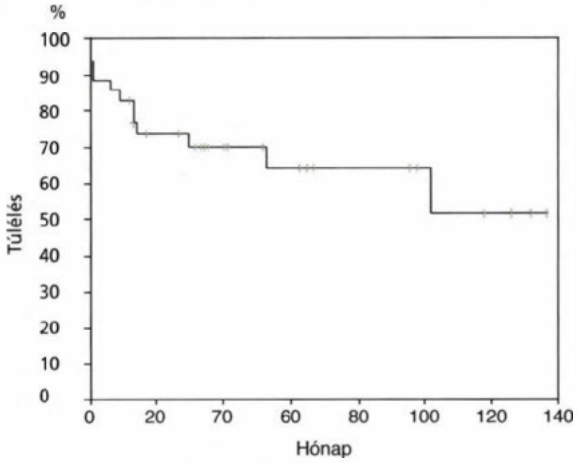
7. táblázat: Műbillentyű-endocarditis – utánkövetés. Átlagos utánkövetési idő: 45,5 (2–135) hónap

Jellegzetesség	Esetszám	Arány (%)
MbE miatt operált betegek száma	38	
első Mb-csere	38	
korai halálozás	4/38	10,5
Utánkövetés számára elérhetetlen betegek	4/34	11,8
Utánkövetett betegek	30	88,2
Az utánkövetett betegek összhalálozása	5/30	16,7
recidív MbE*	6/30	20
második Mb-csere	4/30	13,3
korai halálozás	1/4	25
késői halálozás	1/4	
harmadik Mb-csere	1/30	3,3
korai halálozás	0	
késői halálozás	1/1	
A napjainkig utánkövetett betegek száma	25/38	65,8
NYHA-I-II.	23/25	92
NYHA III.	2/25	8

MbE = műbillentyű-endocarditis
* A recidiva megjelenéséig eltelt idő átlagosan 10,4 (2–27) hónap

rültek másodszor is műbillentyűcserére, egy korai műtéti halálozással. A három túlélő beteg közül kettőnél az endocarditis ismét recidivált 3, illetve 5 hónappal később. Az egyik beteg ennek következtében meghalt. A másiknál harmadszor is kicseréltük dysfunctiossá vált, fertőzött billentyűjét. Tartós gyógyulást az ő esetében sem sikerült elérni. Három hónappal később endocarditise recidivált és meghalt.

Az ellenőrzött betegek közül egy volt, aki obliteratív verőérbetegség, tehát nem szív eredetű ok miatt halt meg, 14 hónappal inficiálódott műbillentyűjének cseréje után. A betegek utánkövetéses ellenőrzésekor életben talált 25 beteg (az operáltak 65,8%) közül ketten voltak NYHA III. stádiumban. Teljesen panaszmentes volt 55%-uk (NYHA I.), míg NYHA II. stádiumban volt 37%-uk. Utánkövetett betegeink kumulatív túlélési görbéjét Kaplan-Meyer-módszerrel ábrázoltuk *(1. ábra)*. Az átlagos utánkövetési idő 45,5 (2–135) hónap. A kétéves túlélést 74%-nak, az ötévest 64%-nak, a tízévest pedig 51%-nak találtuk.



1. ábra: A műbillentyű-endocarditis miatt operált betegek túlélési görbéje Kaplan–Meyer szerint

Megbeszélés

Az Mb-beültetések ritka, de igen súlyos szövődménye az MbE. Előfordulására minden olyan műbillentyűs betegnél gondolni kell, akiknél nehezen csillapítható magas láz jelentkezik, melyet a beteg nehezen magyarázható elesettsége kísér. Növeli a gyanút a közelmúltban történt fogászati kezelés, általános sebészeti, nőgyógyászati beavatkozás, esetleg lezajlott influenza, vagy éppen csak banálisnak tartott felső légúti hurut. Tömegesen a véráramba kerülő mikroorganizmusok nagy sűrűségben halmozódhatnak fel az Mb varrókeretén, illetve az azt befogadó annulusban.

A diagnosztikában – az ismételten pozitív hemokultúrák mellett – perdöntő szerepe van a magas specificitású transoesophagealis echovizsgálatnak. Nem ritka ugyanis, hogy a hemokultúra negatív IE-ben ez saját anyagunkban 14%-ban (6/43) fordult elő. A negatív vizsgálat nem feltétlenül jelenti a bakteriaemia hiányát. Gondolnunk kell arra, hogy a rendelkezésünkre álló hagyományos módszerek többsége nem alkalmas a lassan növekvő mikroorganizmusok tenyésztésére, ahogy például a Bartonella quintana esetében sem (17). A pozitív hemokultúrákból leggyakrabban a Staphylococcusok valamint a Streptococcusok valamelyik törzse tenyészett ki (12). Saját betegeinknél is ezek a mikroorganizmusok fordultak elő a leggyakrabban. Egy esetben találkoztunk az igen ritkán előforduló Listeria monocytogenesszel. A Listeria-endocarditis ritkaságára jellemző, hogy 1999 augusztusáig mindössze 59 esetet közöltek (9). Az MbE-ek azon eseteit, ahol a billentyű infekciója az implantációt követő 60 napon belül következik be, korainak nevezzük, az azon túliakat későieknek (19). A műbillentyű-endocarditisek általában 10–20%-a minősül korainak (4, 19, 21), mások szerint az esetek egyharmada korai, kétharmada pedig késői (18). Saját anyagunkban ez az arány eltért az irodalmi adatoktól. Amennyiben a recurráló műbillentyű-endocarditises eseteket is beszámítjuk, úgy összes esetünk 7%-a (3/43) minősült korainak, míg 93%-uk (40/43) későinek.

A 11 év során izolált billentyűműtéten átesett 2357 estből 2198-ban nem volt kórtörténeti adat az IE. Közülük mindössze két betegnél (0,1%; 2/2198) alakult ki gyógyszeres kezelésre nem reagáló, ezért műbillentyűcserét szükségessé tevő korai MbE. A korai MbE-ekben a patogén mikroorganizmusok nagy valószínűséggel már az előző műtét alkalmával megtapadtak a beültetett Mb varrókeretén. A korai MbE előfordulásának gyakorisága éppen ezért érzékeny mutatója egy adott szívsebészeti munkacsoport tevékenységének. A két hónapon belül kialakuló MbE-eknek gyakoribb oka, hogy az Mb már eleve fertőzött, gyulladásos környezetbe került beültetésre. Ezekben az esetekben az elégtelen debridement lehetőségén túl az esetlegesen elmaradt góctalanításnak is oki szerepe lehet. Mindazonáltal három korai estünkből csak egy ilyen beteg volt. Nála mitralis billentyű-endocarditis miatt került sor műbillentyű-beültetésre.

Hatékony kezelés hiányában az MbE magas, 10–59%-os morbiditással és mortalitással járó betegség (1). Az akut MbE kezelésének két szintje van, mely közül természetesen az első is nyújthat – nem is ritkán – definitív gyógyulást. Ugyanakkor, ha igaz az, hogy az IE-t lehetőleg nem kezelni, hanem megelőzni kell, úgy három kezelési szintről beszélhetünk:

1. *Prevenció:* Már az Mb-beültetést megelőzően gondos góckutatást, szükség esetén góctalanítást kell végezni. Fontos ennek hangsúlyozása, mert sajnálatos tapasztalat ennek figyelmen kívül hagyása. Nem felesleges felhívni a figyelmet az asepsis, antisepsis szabályainak a műtét során történő betartására. Említettük, hogy a korai MbE-ek egy részénél a kórokozók többnyire már a primer műtét során megtapadnak a műbillentyűk varrókeretén. Fontos része a prevenciónak az Mb-beültetést követő betegtájékoztatás. A beteg aktív és tudatos szerepvállalása az

MbE megelőzésében nélkülözhetetlen. Generalizált infekció, lokális gyulladásos góc, iatrogén infekció lehetőségét is magában rejtő fogászati, sebészeti, nőgyógyászati beavatkozás alkalmával haladéktalanul profilaktikus – műbillentyűs betegeknél parenteralis – antibiotikum-kezelést kell kezdeni. Terápiarezisztens láz esetén mielőbb rögzíteni kell a beteg kardiális státuszát. A műbillentyű funkcióját fizikális és transoesophagealis echovizsgálattal egyaránt vizsgálni kell. Fontos a hemokultúra korai és megismételt vizsgálata.

2. *Az endocarditis gyógyszeres kezelése:* Az MbE diagnózisának felállításakor azonnal el kell kezdeni a hatékony és célzott antibiotikum-kezelést. Minél korábbi a diagnózis, annál valószínűbb, hogy az MbE-t a szövődménymentes stádiumban sikerült felfedni. A műbillentyű-endocarditiseknek éppen ezek a korai, szövődménymentes esetei azok, melyekben igen eredményes lehet már önmagában az antibiotikum-kezelés is (12). Mások szerint az antibiotikum terápiás sikere nemcsak a korai stádiumban elkezdett kezeléstől, hanem még inkább a kórokozó mikroorganizmus típusától függ. A Staphylococcusok, Gram-negatív baktériumok és gombák által okozott endocarditisek esetén a konzervatív kezeléstől kevés remény várható (19). Ugyanakkor más kórokozók, így például az Enterococcusok által okozott MbE-ek 70–80%-a sikeresen gyógyítható idejében elkezdett antibiotikum-terápiával (19, 20).

Valószínű, hogy a korai stádium és a kórokozó mikroorganizmus fajtája mellett az inficiálódott műbillentyű típusa is befolyásolhatja a konzervatív terápia sikerességét. Feltételezésünk szerint xenograftok esetén jobbak a gyógyszeres kezelés esélyei. Erre vonatkozólag nem áll elég adat rendelkezésünkre, de számos tapasztalati tény szól emellett. A xenograft-endocarditisek eredményesebb kezelhetőségét támaszthatja alá saját anyagunk elemzése során tett megfigyelésünk: az IE következtében károsodott funkciójú és cserére szorult xenograftok életkora aortapozícióban szignifikáns mértékben meghaladta a mechanikusakét *(4. és 5. táblázat)*. Ez független volt attól, hogy az adott műbillentyűket annak idején steril vagy septicus környezetbe implantáltuk. Ez a tapasztalati tény vezetett arra, hogy sebészi beavatkozást igénylő akut endocarditisek esetén a mechanikus műbillentyűkkel szemben gyakran előnyben részesítjük a xenograftokat még akkor is, ha egyébként a xenograft beültetésének egyéb indikációja nem áll fenn. Az MbE-ek gyógyszeres kezelésével egy időben tisztázni kell az infekció eredetét. Amennyiben az ok, vagyis a góc az endocarditis észlelésekor is jelen van, azt haladéktalanul szanálni kell, hiszen az endocarditis eredményes kezelésének ez az alapfeltétele.

3. *Kombinált műtéti és antibiotikumos kezelés:* A korrekt konzervatív kezelés ellenére is progrediáló MbE kezelésében előtérbe kerül a sebészi megoldás. Az aortalefogási valamint az extracorporalis perfúziós idő hossza, továbbá a műtétek átlagos időigénye híven szemlélteti, hogy az MbE miatt szükségessé váló műbillentyűcsere nem tartozik az egyszerű szívsebészi feladatok közé *(6. táblázat)*.

A sebészi kezelés indokolttá válik (2, 11):
- a congestiv szívelégtelenség tüneteinek megjelenésekor, ami mögött az Mb dysfunctiója áll,
- annularis tályog echokardiográfiás diagnózisa esetén (függetlenül attól van-e regurgitatio, shunt vagy fistula);
- pitvar-kamrai disszociáció következtében kialakuló III. fokú AV-blokk esetén;
- nagyvérköri, de ezen belül is elsősorban cerebralis embolisatio esetén;
- 5 mm-nél nagyobb, emboliaveszélyes, terápiarezisztens, mobilis vegetatio jelenlétében;
- terápiarezisztens endocarditis, fennállásakor, ha a klinikai képet a sepsis tünetei uralják.

Mások szerint a műtét akkor is indokolt, amennyiben – az ismételt hemokultúrákból a Staphylococcusok valamelyik törzse nő ki, melyeknél a konzervatív kezelés esélyei csekélyek (19, 20).

Az MbE-ek fenti szövődményei esetén a mielőbbi műbillentyűcsere halálozása alacsonyabb, mint az erőszakoltan folytatott gyógyszeres kezelésé: 23% vs. 56% (2, 21). A műtét halasztását az sem indokolhatja, ha a fenti szövődmények észlelésekor a bakteriaemia még fennáll. Septicus állapotban lévő betegnél kétségtelenül nagyon szigorúan kell értékelni a beteg kardiális állapotát és az MbE jelen lévő szövődményeit. Ugyanakkor a pozitív praeoperativ hemokultúrák nem prediktív faktorai a korai és késői postoperativ halálozásnak (15). Érdekes tapasztalat, hogy pozitív perioperativ hemokultúra mellett operált betegeknél a műtét során eltávolított specimenekből (vegetáció, necroticus annularis szövet, inficiálódott Mb) igen gyakran nem tenyészthető ki kórokozó, feltehetőleg azért, mert minden beteg antibiotikus kezelésben részesül. Ugyanakkor a pozitív billentyűkultúrák prediktív faktorai a korai és késői recurráló endocarditiseknek, jóllehet a korai postoperativ halálozást nem befolyásolják (15). A septicus állapotban operált 13 betegünk közül 9 esetben volt a billentyűkultúra negatív, és csak négy 4 esetben volt pozitív. Az utóbbiak közül egy beteg a 12. postoperativ napon exitált. A másik három betegnél 2, 3, 5 hónap múlva az endocarditis visszatért. Mind a négy estben Staphylococcus-endocarditisről volt szó.

A műtét tartós sikerének feltételei:
1. tökéletes debridement, azaz a gyulladásos és necroticus szövetek teljes eltávolítása,
2. a destruálódott annulus rekonstrukciója,
3. billentyűpótlás megfelelő protézissel,
4. tartós és célzott perioperativ antibiotikus kezelés,
5. gondos utánkövetés.

Míg a debridement tökéletességének fontosságát, az antibiotikus kezelés korrektségét és az utánkövetés szükségességét hangsúlyozzuk, addig érdemes külön szólni az annularis abscessusok szerepéről és ellátásról, valamint a választandó műbillentyűkről.

Annularis tályog gyakoribb aorta- (83%), mint mitralis MbE esetén (23–35%), ugyanakkor sipolyok és pseudoaneurysmák gyakoribbak mitralis MbE-ben, mint aorta-MbE esetén (14). Aorta-MbE miatt operált betegeink 52%-ában (14/27), mitralis MbE-ben csak 4,5%-ban (1/22) találtunk periannularis abscessust. Az aorta annularis tályogjainak szélsőséges esete a részleges vagy teljes

aortoventricularis diszkontinuitás kialakulása, következményes III. fokú AV-blokkal (1, 7). Gyakorlatunk során ilyennel nem találkoztunk, viszont műtét után gyakori volt a végleges PM-beültetést igénylő III. fokú AV-blokk kialakulása. A transoesophagealis echokardiográfiás vizsgálat rutinszerű alkalmazása az abscessusnak sokkal gyakoribb és az infekció korábbi fázisában történő észlelelését teszi lehetővé (5). A vélemények megoszlanak abban, hogy a periannularis abscessusok befolyásolják-e a korai, illetve késői postoperativ halálozást (1, 5, 10). Szignifikánsnak minősülő kapcsolatot a fenti vonatkozásban mi nem találtunk. A 30 napon belül elhaltaknál 40%-ban (2/5), a késői postoperativ időszakban meghaltaknál 50%-ban (2/4), az utánkövetés számára elveszett betegek között 25%-ban (1/4) volt jelen abscessus a műtét idején.

Az annularis abscessus végleges diagnózisa a műtéti lelet alapján állítható fel. Amennyiben a perivalvularis üreget necroticus szöveti törmelék tölti ki, úgy biztosak lehetünk az abscessus diagnózisában. Nem ilyen egyértelmű a helyzet azoknál a periannularis praeformált üregeknél, melyek „üresek". Ezek lehetnek kihűlt, krónikus abscessusok is, de ugyanilyeneket alakíthat ki a hosszabb ideje fennálló paravalvularis áramlás is. Kis és közepes nagyságú abscessusok jórészt eredményesen kezelhetőek az abscessus zárásával. Nagy abscessusok esetén az üreget pericardiumfolttal zárjuk. Két esetben a necroticus szövettörmeléktől megtisztított tályogüreget a bal karma felé nyitva hagytuk annak reményében, hogy a véráram folyamatos kimosási (wash out) hatása segíti a tályogüreg recidivamentes gyógyulását.

Ideális billentyű az eltávolított, fertőzött műbillentyű pótlására még nincs. A beültetendő billentyű típusa a korai halálozást nem befolyásolja, ugyanakkor az 5–10 éves kumulatív túlélés, az endocarditisrecidíva, valamint a korai és késői szövődményként egyaránt előforduló perivalvularis nyiladékok (leak) gyakorisága nagyban függ a választandó protézis típusától. Felnőttkori MbE-ek műtéti kezelése során a fertőzött műbillentyű pozíciójától függően a homograftok, stentless (freestyle) billentyűk, biológiai és mechanikus műbillentyűk felhasználása közül választhatunk. Lehetőség szerint homograft vagy stentless biograft beültetésére kellene törekednünk (3, 8, 11, 14). Flexibilitásuk miatt ezek a billentyűk igen jól idomulnak az akár súlyosan destruálódott annulushoz is. Az ilyen erősen károsodott annulusoknál a homograft és stentless conduitok alkalmazása a gyulladásos, necroticus szövetek sokkal radikálisabb eltávolítását teszik lehetővé. Ez fontos lehet az endocarditisrecidíva csökkentésében (16). Mindazonáltal homograft nem áll mindig rendelkezésre, a stentless biograftok beültetése még sok centrumban, így a mienkben is, tanulási periódusban van. Vannak munkacsoportok melyek jó tapasztalatokat szereztek az ezüsttel impregnált varrókeretű mechanikus műbillentyűk alkalmazásával (2, 8). Az antibakteriális hatású ezüst csökkenti a baktériumok megtelepedési és szaporodási lehetőségét. Mindazonáltal hosszú távú tapasztalatok ezzel a billentyűtípussal még nincsenek. A vizsgált 11 év során stentless billentyűk alkalmazására nem nyílt lehetőségünk. Homograftot összesen három esetben implantáltunk. Natív billentyű endocarditisében két (1,7%; 2/16), MbE-ben pedig egy esetben. Klinikánkon működik homograftbank, mégis a kellő tapasztalat és gyakorlat megszerzésére még nem volt lehetőségünk. MbE súlyosabb eseteiben, életkortól függetlenül, többnyire xenograftokat implantáltunk, 65 éven felüli betegeknél pedig minden esetben. 65 éves kor alatt, à froid stádiumba került MbE-eknél mechanikus műbillentyűt implantáltunk. A betegeket a műtét után 2–6 hónapig kezeltük per os adagolású antibiotikummal.

Összegezés

Műbillentyű-endocarditisek műtéti kezelésében a xenograftok és mechanikus műbillentyűk alkalmazásával egyaránt jó eredményeket lehet elérni. Mindazonáltal septicus állapotban műbillentyűcserére kerülő betegeknél az endocarditisrecidíva szempontjából a biograftok előnyösebbnek tűnnek, mint a mechanikus billentyűk. Fontos az indikációs kritériumok szigorú betartása, valamint a korrekt sebészi technika alkalmazása. A sebészi kezelés eredményességét fokozza a hatékony és tartós perioperativ antibiotikus kezelés. Műtéteink korai eredményei, valamint az operáltak kumulatív túlélési ideje alapján kijelenthető, hogy kezelési stratégiánk eredményessége nem marad el az irodalomban közölt eredmények többségétől (4, 5, 14, 19). Véleményünk szerint a műbillentyű-endocarditisek műtéti kezelésében, a xenograftok és a mechanikus műbillentyűk továbbra is elfogadható alternatívát képviselnek a homograftok és freestyle stentless billentyűk alkalmazásával szemben.

IRODALOM: 1. *Baumgartner, F. J., Omari, B. O., Robertson, J. M. és mtsai*: Annular abscessus in surgical endocarditis: anatomic, clinical, and operative feature. Ann. Thorac. Surg., 2000, *70*, 442-447. – 2. *Bertrand, S., Houle, R., Vermesm, E. és mtsai*: Preliminary experience with Silzone-coated St. Jude medical valves in acute infective endocarditis. J. Heart Valve Dis., 2000, *9*, 131-134. – 3. *Carrel, T., Nguyen, T., Kipfer, B. és mtsai*: Definitive cure of recurrent prosthetic endocarditis using silver-coated St. Jude Medical heart valves: a preliminary case report. J. Heart Valve Dis., 1998, *7*, 531-533. – 4. *Castillo, D. J. C., Anguita, S. M. P., Ramirez, M. és mtsai*: Short and long-term prognosis of prosthetic valve endocarditis in non-drug addicts. Revista Espanola de Cardiologica, 2000, *53*, 625-631. – 5. *Danchin, N., Retopurnay, G., Stchepinsky, O. és mtsai*: Comparison of long term outcome in patient with or without aortic ring abscess treated surgically for aortic valve infective endocarditis. Heart, 1999, *81*, 171-181. – 6. *Durak, D. T., Lukes, A. S. Bright, D. K., and the Duke Endocarditis Service*: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Am. J. Med., 1994, *96*, 200-209. – 7. *Fujii, H., Suehiro, S., Shibata, T. és mtsai*: Succesfull aortic root replacement for prosthetic valve endocarditis using the freestyle bioprosthesis: report of two cases. Jap. J. Throac. Surg., 2000, *53*, 323-327. – 8. *Garcia, F. R., Montero, A. J. A., Gil, A. O. és mtsai*: Employment of St. Jude „silzone" valve in the surgical treatment of early prosthetic valve endocarditis: a preliminary case report and review of the literatura. Revista Espanola de Cardiologica, 2000, *53*, 139-141. – 9. *Hood, S., Baxter, R. H.*: Listeria endocarditis causing aortic root abscess and a fistula to the left atrium. Scottish Med. J., 1999, *44*, 117-118. – 10. *John, R. M., Pugsley, W., Treasure, T. és mtsai*: Aortic root complications of infective endocarditis. Influence on surgical outcome. Eur. Heart J., 1991, *12*, 241-248. – 11. *Knosalla, C., Weng, Y., Yankah, A. C. és mtsai*: Surgical treatment of active aortic valve endocarditis with associated periannular abscessus 11 year result. Eur. Heart J., 2000, *21*, 490-497. – 12. *Kurland, S., Enghoff, E., Landelius, J. és mtsai*: A 10-year retrospectiv study of infective endocarditis at a university hospital with special regard to the timing of surgical evaluation in S. viridans endocarditis. Scand. J. Infectious Dis., 1999, *31*, 87-91. – 13. *Lengyel, M.*: The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: exprience of 31 cases and review of the literature. J. Heart Valve Dis., 1997, *6*, 204-211. – 14. *Niwaya, K., Knott-Craig, C. J., Santangelo, K. és mtsai*: Advantage of autograft valve replacement for complex aortic valve endocarditis. Ann. Thorac. Surg., 1999, *67*, 1603-1608. – 15. *Renzulli, A., Carozza, A., Marra, C. és mtsai*: Are blood and valve cultures predictive for long-term outcome following surgery for infective endocarditis?

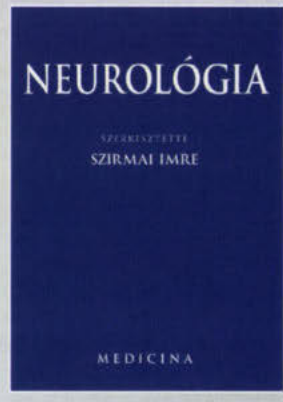
Eur. J. Card. Thorac. Surg., 2000, *17*, 228-233. – 16. *Sakaguchi, T., Sawa, Y., Ohtake és mtsai*: The freestyle stentless bioprosthesis for prosthetic valve endocarditis. Ann. Thorac. Surg., 1999, *67*, 533-535. – 17. *Simon-Vermont, I., Altwegg, M., Zimmerli, W. és mtsa*: Duke criteria-negative endocarditis caused by Bartonella quintana. Infection, 1999, *27*, 283-285. – 18. *Threkeld, M. G., Cobbs, C. G.*: Infectious disorders of prosthetic valves and intravascular devices. In. – 19. *Truninger, K., Jost, C. H., Attenhoffer, S. B. és mtsai*: Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? Heart, 1999, *82*, 714-720. – 20. *Wolf, M., Witchitz, S., Chastang, C. és mtsai*: Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consquences for treatment decision. Chest, 1995, *108*, 688-694. – 21. *Yu, V. L., Fang, G. D., Keys, T. F. és mtsai*: Prosthetic valv endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. Ann. Thorac. Surg., 1994, *58*, 1073-1077.

(Szabolcs Zoltán dr., *Budapest*, Városmajor u. 68. 1122)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *márkaboltjai*

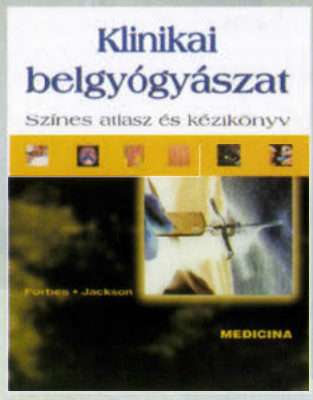
Neurológia

Szerkesztette: Szirmai Imre



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

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



Forbes • Jackson

Klinikai belgyógyászat

Színes atlasz és kézikönyv

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

Formátum: 214 × 280 mm *Terjedelem:* 534 oldal *Bolti ár:* 6800 Ft

Reumatológia

Szerkesztette: Gömör Béla



Ez ideig egyetemeinken 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 × 253 mm *Terjedelem:* 388 oldal *Bolti ár:* 3900 Ft

Kennedy-betegség egy progresszív beszédzavarban szenvedő férfiben

Kárteszi Judit dr.[1], Morava Éva dr.[1], Czakó Márta dr.[2], Gáti István dr.[3], Czopf József dr.[3], Kosztolányi György dr.[1] és Melegh Béla dr.[1]

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet (igazgató: Kosztolányi György dr.)[1]
Magyar Tudományos Akadémia, Pécsi Tudományegyetem Klinikai Genetikai Tanszéki Kutatócsoport, Pécs (vezető: Méhes Károly dr.)[2]
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika (igazgató: Czopf József dr.)[3]

A Kennedy-betegség egy olyan felnőttkorban kezdődő neuromuscularis betegség, amelyre a végtagok proximalis izmainak és a bulbaris izomzat gyengesége jellemző. A betegséget kísérheti gynaecomastia, felnőttkorban kialakuló fertilitaszavar és szenzoros neuropathia. A Kennedy-betegség X-kromoszómához kötött recesszív öröklődésű, és az Xq11-q12 régióban található androgénreceptor gén N-terminális végén található CAG bázishármasok megsokszorozódása következtében alakul ki. A szerzők egy 50 éves beteget vizsgáltak, akinél tíz éve progrediáló alsó végtagi izomgyengeség és fokozatos romlást mutató nyelés- és beszédzavar állt fenn. A klinikai tünetek azonban nem utaltak egyértelműen Kennedy-betegségre, és az autoszomális domináns öröklésmenetre utaló családtörténet is félrevezető volt. A Kennedy-betegséget egy polimeráz láncreakción alapuló módszerrel lehetett igazolni.

Kulcsszavak: Kennedy-betegség, tripletexpanzió, androgénreceptor gén

Kennedy disease in a patient with progressive speech disorder. Kennedy disease is an adult onset neuromuscular disease characterized by slowly progressive proximal and bulbar muscle weakness. The disease associates with gynecomastia, adult onset infertility and sensory neuropathy, and caused by pathologic expansion of CAG repeats at the N-terminal region of the androgen-receptor gene at Xq11-q12. We report on a patient presenting with slowly progressive muscle weakness of the lower extremities, progressive dysartry and swallowing difficulties. The clinical symptoms were not fully specific for the disease. Moreover the family history was suggestive for an autosomal dominant trait meaning a diagnostic pitfall at the original examination. Finally the firm diagnosis of the Kennedy disease was established by a polimerase chain reaction based method.

Key words: Kennedy disease, trinucleotide extension, androgen-receptor gene

A Kennedy-betegség, vagy spinalis és bulbaris izomatrófia (SBMA) egy X-kromoszómához kötött öröklődésű, felnőttkorban kezdődő és lassú romlást mutató betegség (7, 14). A betegség előfordulása egyes szerzők szerint elérheti az 1/50 000 gyakoriságot (15). Jellemző a végtagok proximalis izomtömegének lassú, fokozatos csökkenése és gyengülése mellett az arc- és a bulbaris izomzat sorvadása is. A klinikai tünetek aszimmetrikusan lépnek fel. A diagnosztikában irányadó lehet a perioralis izomzatban és a nyelvben látható fasciculatio, a nyelvatrófia, a beszédzavar, valamint nyelési nehézség kialakulása. Egyes esetekben a gynaecomastia lehet az első klinikai jel (6). A betegség kísérő tüneteként szenzoros neuropathia és késői felnőttkorban jelentkező infertilitas lehetséges (2, 3).

Az SBMA kialakulásának hátterében az Xq11-12 régióban található androgénreceptor gén N-terminális végén található CAG bázishármasok megsokszorozódása áll (9). Egészséges egyénekben a CAG bázishármasok ismétlődésszáma 12 és 34 között van, míg a klinikailag beteg személyekben ez a 40–62 közötti tartományba emelkedik (13). A CAG bázishármasok száma egyenes arányban áll a betegség súlyosságával (8). Más hasonló molekuláris genetikai mechanizmuson alapuló betegségekkel szemben Kennedy-betegségben nem jellemző a bázishármas-megsokszorozódás anticipációja egymást követő nemzedékekben (1, 4).

Rövidítések: SBMA = spinalis és bulbaris izomatrófia

Esetismertetés

Betegünk időre, átlagos testméretekkel született. Pszichomotoros fejlődése normális ütemben zajlott. A heteroanamnézis szerint egyik fiútestvérénél és leányánál enyhe „myopathiás" jelek találhatók, egyebekben tünet- és panaszmentesek. Édesanyjának testszerte apró, látható izomrángásai voltak, de járó- és beszédképességét 70 éves koráig megtartotta.

Az 50 éves férfi panaszai 10 évvel ezelőtt kezdődtek, lábait gyengének és ügyetlennek érezte, nem tudott futni. Ezután testszerte izomrángások léptek fel, és először a vállövi izmok, majd fokozatosan az alsó végtag proximalis izmai is sorvadni kezdtek. Beszéde meglassult, nasalis színezetűvé vált, és artikulációs zavar alakult ki. A beszédzavar mellett nyelési nehezítettség és gyakori félrenyelés is megjelent. A nyelés- és beszédzavar lassú progressziót mutatott, és jelenleg közepesen súlyos fokúnak mondható.

Fizikális vizsgálata során a végtagok proximalis részén csökkent izomtömeg, gyengült izomerő, renyhe ínreflexek, száj körüli izomrángás, nyelvatrófia és fasciculatio, renyhe lágyszájpad- és garatreflex volt észlelhető. Hosszúpályatünet, kóros reflex vagy érzészavar nem volt észlelhető. Lassú, orrhangú beszéd és dysarthria volt megfigyelhető.

A laboratóriumi vizsgálatok közül a szérum-CK-szint 1088 U/l, a szérum-GOT 63 U/l, a szérum-GPT 97 U/l és a szérum-LDH 475 U/l volt. Az elvégzett ENG-EMG-vizsgálat perifériás neurogen laesiót mutatott. A klinikai kép alapján progresszív spinalis izomatrófia gyanúja merült fel, és a beteg már e miatt került genetikai vizsgálatra.

Az ismertetett betegnél elvégzett PCR-vizsgálat során egy 47-es ismétlődési számot mutató, a kóros tartományba eső terméket (348 bp) detektáltunk, a kontrollmintából amplifikált termék mérete nem haladta meg a 34-es ismétlődési számot, amely 309 bázispárt jelent.

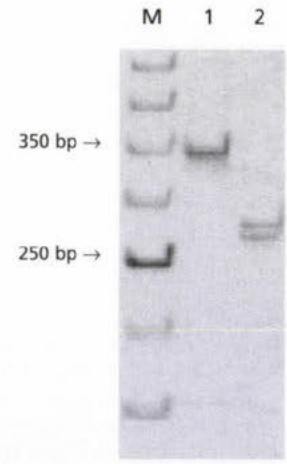
Módszer

A DNS-izolálás perifériás vérből kisózással történt (12). A polimeráz láncreakcióhoz használt primerpárok: SBMA-A: TCCAGAATCTGTTCCAGAGCGTGC, és SBMA-B: GCTGTGAAGGTTGCTGTTCCTCAT (16). A PCR elegyben 50 µl végtérfogatra a következő oldatok voltak: 1 X PCR-puffer (50 mM KCl; 10 mM Tris-HCl; 0,1% Triton X-100); 1 mM $MgCl_2$; 200 µM a dATP, dCTP, dTTP, dGTP nukleotidok mindegyikéből; 0,04 µM SBMA-A primer; 0,04 µM SBMA-B primer; 40 ng/µl DNS. A PCR kivitelezése MJR PTC-150 típusú készüléken történt.

A PCR az elegy 6 perces 95 °C-os denaturációja és 10 perces 72 °C-os inkubálása után indult, ekkor az elegybe 1 U Taq-polimeráz került. A PCR-program a következő: 35 cikluson keresztül 1 perc denaturálás 96 °C-on, 1 perc primer kötődés 62 °C-on és 1 perc extenzió 72 °C-on, amelyet 10 perc végső extenzió követett. A detektálás 2%-os agarózgél-elektroforézissel és 8%-os poliakrilamidgél-elektroforézissel, etidium-bromidos festéssel és ezüstözéssel történt (10), a gélekről fotó készült *(1. ábra)*.

Megbeszélés

A definitív molekuláris genetikai diagnózis lehetősége nagy jelentősségű a felnőttkorban fellépő spinalis muscularis atrófiák csoportjában. A Kennedy-betegséget az egyéb spinalis muscularis atrófiáktól a bulbaris tünetek, valamint az X-kromoszómához kötött öröklésmenet különíti el. A differenciáldiagnosztikában a mitokondriális myopathiák, az izomdisztrófiák (törzsövi), a Charcot–Marie–Tooth-betegség és az amyotrophiás lateralsclerosis (ALS) is szóba kerül. A diagnózis felállításában a klinikai kép mellett segít a szérum-CK-szint meghatározása, az EMG-ENG elvégzése és az izom hisztológiai képe. Mitokondiális myopathia diagnózisa felállítható igazolt mutáció vagy a jellegzetes klinikai tünetek mellett észlelt specifikus szövettani eltérések alapján. Izomdisztrófia esetében többszörösen emelkedett szérum-CK-szint és rostpusztulást mutató szövettani kép található. Immunhisztológiai eljárások és mutációanalízis is segíti a diagnózis felállítását. Charcot–Marie–Tooth-betegségben a klinikai kép és az EMG-ENG-lelet alapján felállított diagnózis megerősíthető a 17p11.2 régió esetleges duplikációjának kimutatásával (fluoreszcens in situ hibridizációs vizsgálattal).



1. ábra: A PCR termékek elektroforetikus képe az androgén receptor gén vizsgálata esetén
1 = SBMA gyanúja miatt vizsgált férfi: tripletexpanziót mutató allél; 2 = egészséges női kontroll: két, a normál tartományba eső allél (M: molekuláris marker; 50 bp-os létra).

Betegünknél a klinikai kép, a kissé emelkedett szérum-CK-szint és az EMG-ENG-lelet alapján neurogen eredetű izombetegség merült fel.

A vizsgált beteg esetében az édesanyjánál és leányánál található enyhe „myopathiás" jelek miatt felvetődött a domináns öröklésmenet lehetősége. Ez nem támogatta egyértelműen a Kennedy-betegséget. A betegségre jellemző CAG tripletismétlődés megsokszorozódása alapján azonban a diagnózist egyszerű laboratóriumi vizsgálattal alá lehetett támasztani. A vizsgált betegben a talált CAG-ismétlődésszám 47 volt. Az átlagos magyar populációban a leggyakoribb ismétlődésszám 23 (5).

Az X-kromoszómához kötött recesszív öröklésmenet miatt a beteg fiúgyermekei nem örökölhették a betegséget. A beteg testvérei és leánya nem éltek a molekuláris genetikai vizsgálat lehetőségével. A beteg leányánál található „myopathiás" jelek pontos értékelése az esetleges hordozó állapot kimutatása révén lehetséges. Az irodalomban beszámoltak hordozó nőkben észlelt enyhe tünetekről (11).

Hordozó állapot kimutatása esetén egy leendő magzat praenatalis genetikai vizsgálata komoly

etikai dilemmát jelent ebben a késői, lassú progressziót mutató betegségben (17).

Összefoglalóan megállapítható, hogy a bemutatott PCR-módszer segítségével a Kennedy-betegség klinikai diagnózisa molekuláris genetikai szinten gyorsan és bizonyossággal igazolható volt.

Köszönetnyilvánítás: A munka az 1261/1997 sz. FKFP támogatás felhasználásával készült.

IRODALOM: 1. *Amato, A. A., Prior, T. W., Barohn, R. J. és mtsai*: Kennedy's disease: a clinicopathological correlation with mutations in the androgen receptor gene. Neurology, 1993, *43*, 791-794. – 2. *Antonini, G., Gragnani, F., Romaniello, A. és mtsai*: Sensory involvement in spinal-bulbar muscular atrophy (Kennedy disease). Muscle Nerve, 2000, *23*, 252-258. – 3. *Dowsing, A. T., Yong, E. L., Clark, M. és mtsai*: Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. Lancet, 1999, *354*, 641-643. – 4. *Grewal, R. P., Leeflang, E. P., Zhang, L. és mtsa*: The mutation properties of spinal and bulbar muscular atrophy disease alleles. Neurogenetics, 1998, *1*, 249-252. – 5. *Gyüriis, P., Molnár, J., Melegh, B. és mtsai*: Trinucleotide Repeat Polymorphism at Five Disease Loci in Mixed Hungarian Population. Am. J. Med. Genet., 1999, *87*, 245-250. – 6. *Hausmanowa-Petrusewicz, I., Borkowska, J., Janczewski, Z.*: X-linked adult form of spinal muscular atrophy. J. Neurol., 1983, *229*, 175-188. – 7. *Kennedy, W. R., Alter, M., Sung, J. H.*: Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset: a sex-linked recessive trait. Neurology, 1968, *18*, 671-680. – 8. *La Spada, A. R., Roling, D. B., Harding, A. E. és mtsai*: Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature Genet., 1992, *2*, 301-304. – 9. *La Spada, A. R., Wilson, E. M., Lubahn, D. B. és mtsai*: Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. Nature, 1991, *352*, 77-79. – 10. Melegh, B., Molnár, J.: Nonisotopic method for precise detection of (CAG)n repeats. Clin. Chem., 1997, *43*, 1096-1097. – 11. *Mariotti, C., Castellotti, B., Pareyson, D. és mtsai*: Phenotypic manifestations associated with CAG-repeat expansion in the androgen receptor gene in male patients and heterozygous females: a clinical and molecular study of 30 families. Neuromuscular Disord., 2000, *10*, 391-397. – 12. *Miller, S. A., Dykes, D. D., Polesky, H. F.*: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Mucleic Acid. Res., 1988, *16*, 1215. – 13. *Rosenberg, R. N.*: DNA-triplet repeats and neurologic disease. N. Eng. J. Med., 1996, *335*, 1222-1224. – 14. *Sobue, G., Matsuoka, Y., Mukai, E. és mtsai*: X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a clinicopathological study. Brain, 1989, *112*, 209-232. – 15. *Vogt, P. H.*: Risk of neurodegenerative diseases in children conceived by intracytoplasmic sperm injection? Lancet, 1999, *354*, 611-612. – 16. *Watkins, W. S., Bamshad, M., Jorde, L. B.*: Population genetics of trinucleotide repeat polymorhisms. Hum. Mol. Genet., 1995, *4*, 1485-1491. – 17. *Yapijakis, C., Kapaki, E., Boussiou, M. és mtsai*: Prenatal diagnosis of X-linked spinal and bulbar muscular atrophy in a Greek family. Prenat. Diagn., 1996, *16*, 262-265.

(Melegh Béla dr., *Pécs*, Szigeti út 12. 7624)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *márkaboltjai*

MEDICINA
Könyvkiadó Rt.

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

Kereskedelmi osztály

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

MEDICINA

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.

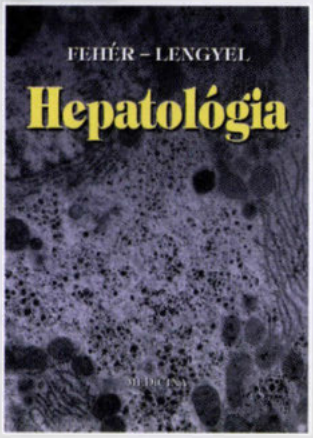
Medicina Könyvesbolt
7624 Pécs, Szigeti út 12. Telefon: (72) 536-000/1720

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

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Hepatológia

Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella



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

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



Tóth Csaba:

Az urológia színes atlasza

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

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

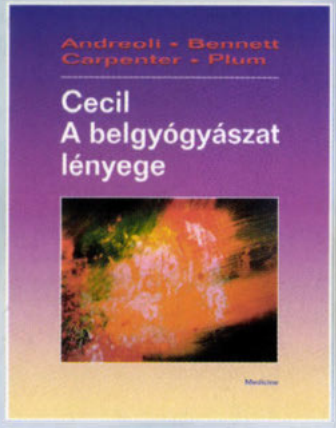
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum

Cecil: A belgyógyászat lényege

A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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



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

MEDICINA

Balneoterápia

A szaunafürdőzés haszna és kockázata. Hannuksele, M. I. és mtsai (Dept. Int. Med. Univ. Oulu, Kaajanintie Oulu, Finnország): Am. J. Med., 2001, *110*, 118-126.

A Finnországban évezredes múltra visszatekintő szaunafürdőzés divatja világszerte terjed. A közlemény összefoglalja előnyeit és kockázatait, szív-, tüdőbetegségekben, hypertoniában, reumás kórképekben és bőrbetegségekben.

A faburkolatú és padlózatú finn fürdő elektromosan hevített kövekkel száraz levegőt és magas hőmérsékletet biztosít. A kívánatos hőmérséklet 80–100 °C az arc, 30 °C a padló magasságában, a relatív páratartalom 10–20%. A ventilációt az óránként 3–8-szori levegőcsere biztosítja.

A szaunában a bőr hőmérséklete gyorsan emelkedik 40 °C körüli értékre, az izzadás hamarosan bekövetkezik, átlagos mennyisége 0,5 kg. A bőr véráramlása megkétszereződik, elérheti a perctérfogat 50%-át is, miközben a belső szervek véráramlása csökken. A szívfrekvencia és a perctérfogat emelkedik, de a verővolumen nem változik. A szauna vérnyomásra gyakorolt hatása változó, a gyakori fürdőzés csökkenti a vérnyomás variabilitását.

A szaunázást követő hidegexpozíció aktiválja a sympathicus idegrendszert, hatására a bőr erei összehúzódnak. A szívfrekvencia fokozott sympathicus aktivitás ellenére csökken, a verővolumen és a vérnyomás növekszik. Mindezek a változások néhány óra múltán megszűnnek.

Finnországban a fürdőzés alatt és után 24 órán belül 102 esetben fordult elő – egy év alatt – hirtelen halál. A halál oka 1/3 részben akcidentális, például alkoholos eredetű, többségben myocardialis infarctus, melyben az alkoholfogyasztás addicionális szerepet játszott. A szaunázás során kialakuló myocardialis infarctus mégis ritkának tekinthető. Helsinkiben több, mint 1600 eset közül 29-nél hozták azt a fürdőzéssel összefüggésbe. Hirtelen szívhalál szaunázás következtében 6 év alatt 77 esetben fordult elő.

Stabil coronariabetegségben szenvedők jól tűrik a szaunázást. A fürdőzés alatt készített EKG ritkábban jelzett ischaemiát és ectopiát, mint fizikai terhelés alkalmával. Myocardialis infarctus után 7 héttel újból szaunázó betegek 10 éves követésük során csak 2%-ban számoltak be anginájáról, mely normális napi tevékenységük alatt 60% gyakorisággal lépett fel. Finn szerzők a szaunázásnak a bal kamra ejekciós frakcióját 7–8%-kal növelő, hypertoniát csökkentő hatása miatt szívbetegek és bypassműtéten átesettek rehabilitációjára ajánlják.

A szerzők a szaunázás alatti alkoholfogyasztás tilalmára hívják fel a figyelmet, mivel alkohol hatására súlyos hypotensio és ritmuszavar alakulhat ki. Hypertonia és hirtelen halál hátterében a többségben középkorú férfiak 25%-ánál szívbetegség, a többieknél alkohol volt a kiváltó tényező.

A magas vérnyomás nem ellenjavallata a szaunázásnak, sőt rendszeres fürdőzés hatására a vérnyomás csökken. Szívelégtelenség, aortastenosis, instabil angina és akut myocardialis infarctus a szaunázás kontraindikációja.

A szaunázás gyógyszer-metabolizációra gyakorolt hatásáról kevés az ismeret. Eddigi megállapítások szerint fokozódik a transdermalis nitroglicerin, a nikotin és a rövid hatású insulinok felszívódása.

A szaunázás csökkenti a pulmonalis pangást, javítja a tüdőfunkciókat. Hatására javul a krónikus bronchitis és az asthma. Egyes megfigyelések szerint alkalmas krónikus obstructiv tüdőbetegségben szenvedők rehabilitálására, mások szerint nem. A rendszeres fürdőzés mérsékli az akut légúti infekciók gyakoriságát, de nem ajánlott heveny légúti betegségben.

A szauna, mint termoterápia javítja a reumás betegségeket, csökkenti a fájdalmat, növeli az ízületek mobilitását. A szaunázás veszélytelen a bőrre, a transdermalis vízvezetést sem növeli. Bár ritkán alkalmazzák bőrbetegségek gyógyítására, psoriasisban kedvező hatásról számoltak be. Szaunázók között gyakoribbak a gombás bőrelváltozások, a szexuálisan átvihető fertőzések előfordulása valószínűtlen.

A szaunázás nem hat a fertilitásra. Terhességben a hő hatására növekedhet a neuralis fejlődési rendellenességek gyakorisága. Hypertoniás terhesek szaunázása nem ajánlott.

A finn gyerekek átlagosan hetente egyszer szaunáznak. Számukra rövidebb fürdőzés és alacsonyabb hőmérséklet javasolt. Gyerekeken a respiratoros és cardialis következmények a felnőttekével megegyezőek. A vérnyomás nem változik, sinuscsomóleállást néhány esetben tapasztaltak.

Holländer Erzsébet dr.

Biológia

Az RNSi és az agyfunkció: jó úton járt McConnell? Smailheiser, N. R. és mtsai (UIC Psychiatric Institute, University of Illinois at Chicago, MC912, 1601 W. Taylor Street, Chicago, IL. 60612, USA): Trends in Neurosci., 2001, *24*, 216.

A hatvanas években feltételezték, hogy kémiai extraktumokkal elő lehet segíteni a tanulást. McConnell planáriákon végzett kísérletei alapján feltételezte, hogy ez az anyag az RNS. Jóllehet utóbb patkányokon is tapasztaltak hasonlókat, mivel a kísérleteket nem mindenki tudta reprodukálni, McConnell és elmélete háttérbe szorultak.

A közelmúltban egy új jelenséget fedeztek fel, az RNS-interferenciát (RNSi). A jelenség lényege, hogy a sejtbe bejuttatott kettős szálú RNS kis interferáló RNS-ekre hasítódik, amelyek ezután RNS-specifikus fehérjékhez kapcsolódnak és a cél-mRNS-hez kötődnek. Ezt követően hasítás és RNSi-re specifikus nukleázok általi emésztés következik be, aminek következménye az egyes individuális génfunkciók elnyomása. A dolog érdekessége az, hogy ún. endogén, antisense RNS-ek is szintetizálódhatnak, amelyek a fent leírt idegen RNS-hez hasonlóan viselkedhetnek. A továbbiakban a jelenség a már ismertetett módon zajlik le. Ezt a jelenséget leírták Drosophilában, planáriákban és gerincesekben, például egérben is. Az RNSi kiváltható kétszálú RNS *in vivo* testbe injiciálásával vagy állatokkal történő etetéssel is. A génfunkció gátlása nem csupán élethosszig jelen

lehet, hanem idővel erősödhet is, és más, az injiciálástól távolabb lévő régiókban is terjedhet.

A szerzők a dolgozatban sorba vették azokat a lehetőségeket, amelyek amellett szólhatnak, hogy az RNSi részt vesz az agyban a génexpresszió szabályozásában. Több állatfajban több génről kimutatták, hogy antisense RNS-t is expresszál. Például egéragyban az SCA8 transzkriptum reagál az aktint szervező fehérje (KLHL-1) mRNS-ével. Ha a sejten belül képződne a kettős szálú RNS, akkor az az RNSi triggere lehetne és a gén hosszú távú kikapcsolását eredményezné. Ami a memóriához hasonlóan akár önerősítő folyamat is lehet.

Az RNSi emlősön történő ellenőrzésének modellje a következő lenne: a kontroll és a tanított állat agyának mRNS-ét össze kellene hasonlítani, és a tanított állatban azonosítani kellene azon mRNS-molekulákat, amelyek mennyisége a kontrollhoz képest a tanulás során csökkent. Az azonosított mRNS-molekulák segítségével dupla szálú RNS-t készítve és azt egy nem trenírozott állat agyába juttatva ellenőrizni lehetne, hogy az elősegíti-e a tanulást.

Bizonyos, az elméletet alátámasztó kísérleti adatok rendelkezésre állnak. Egyrészről az agyban vannak downregulált gének (például cFOS, neurogranin), másrészt knock-out (ryanodin-receptor, cannaboid CB1-receptor, nociceptinreceptorok) egértörzsekben a tanulás facilitációját írták le, harmadrészt valószínűsíthető, hogy az RNSi-hez szükséges biológiai rendszer rendelkezésre áll az agyban is.

A dolgozatban 28 irodalmi hivatkozás van.

[Ref.: A dolgozat egy új molekuláris biológiai lehetőséget tekintett át, de visszautalt rég elfeledett kísérletekre is. A referálást az indokolja, hogy korunk egyik fontos orvosi problémáját jelentik a memóriazavarok és a tanulási problémák. Emellett talán az a motiváció is jelen volt, hogy elégtételt adjon egy méltatlan sorsra kárhoztatott kutatónak. Nem árt e helyen is emlékeztetni a valamiféle hasonló jellegű mechanizmussal ható prionfertőzésre. James V. McConnell *(1925–1990) a hatvanas években végezte planáriakísérleteit. McConnell feltételezte, hogy az átvitt RNS-molekulák megzavarták a tanulásért és a memóriáért felelős köröket. Kísérleteit azonban többen nem tudták megismételni, a munkát zsákutcaként félredobták és McConnell elvesztette tudományos presztízsét. A sors iróniája, hogy az Unabomber egy levélbombájának áldozataként hunyt el. Ma már a dupla szálú RNS-ek felfedezése után valószínűsíthető, hogy a kísérleti körülmények közti apró eltérések vezethettek a reprodukálhatóság körüli problémákhoz. Nevezetesen, a dupla szálú RNS ahhoz, hogy hatást fejtsen ki, el kell érjen egy minimális hosszúságot, másrészt az életideje igen rövid. Csak zárógondolatként említem meg, hogy Loewi acetil-kolinos kísérleteit sem tudták hosszú ideig megismételni az acetil-kolin gyors lebomlása miatt. Mit tesznek az apró eltérések, és mit egy kitört laboratóriumi ablak – mint Loewi esetében? Neki utóbb a felfedezés Nobel-díjat jelentett. McConnellnek már bizonyosan nem!]*

Kalapos Miklós Péter dr.

Dermatológia -venerológia

A bőr laphámrákja. Alam, M. és Ratner, D. (Dept. Dermatol., Columbia Univ. New York, USA): N. Engl. J. Med. 2001, *344*, 975-983.

A leggyakoribb daganatféleségeket reprezentáló nem melanoma bőrtumorok 80%-a basalioma és 20%-uk laphámrák (LHR). Utóbbi incidenciája jelentősen emelkedett az elmúlt két évtizedben. Az okok között első helyen említendő a jórészt életmódi változással kapcsolatos, megnövekedett ultraibolya (UV) fényterhelés. Elsősorban a napfényben található UVB sugártartomány tehető felelőssé a daganatkeltő hatásért, ám ehhez az UVA hullámhossztartomány is hozzájárul. Fontos kockázati tényezőt jelent a gyermekkorban elszenvedett napégés, ill. a napfény-expozíció és szerepe van a bőrtípusnak is. Az LHR okai között említendő még az ionizáló sugárzás, a papillomavírusok okozta fertőzések, kémiai anyagok (arzén, policiklikus, aromás szénhidrogének), a szervtranszplantációt követő, gyógyszeresen előidézett immunszuppresszált állapot és a bőr krónikus gyulladásos elváltozásai és betegsége (például fekélyek, discoid lupus erythematosus, lichen ruber planus).

A bőrön jelentkező LHR fő prekurzorainak az aktinikus keratosis, a genitáliák Bowenoid-papulosisa valamint az epidermodysplasia verruciformis tarthatók. Utóbbi két elváltozás kialakulásában papillomavírusok játszanak fontos szerepet. Mindezek a prekurzorok in situ carcinoma jellegzetességeit mutathatják. A leggyakoribb carcinoma in situ a bőrön a Bowen-kór, a glans penis nyálkahártyáján pedig az erythroplasia Queyrat. *(Ref.: Mindkettő obligát praecancerosisnak tartható, míg az aktinikus keratosis, a Bowenoid-papulosis, valamint az epidermodysplasia verruciformis fakultatív praecancerosis.)* Az invazív LHR recidiválásának és metastasisképzésének valószínűsége a tumor nagyságával áll egyenes arányban. Bizonyos lokalizációban (ajak, fülkagyló) ez a rizikó nagyobb. Sérült vagy krónikus beteg bőrön megjelenő LHR esetén a metastasis kockázata 40%-os is lehet.

Mivel a korai LHR eredményesen kezelhető és jó prognózisú, a betegség korai felismerése nagyon fontos. A megfelelően végzett electrodesiccatio és curettage, excisio vagy cryotherapia a határozottan elkülöníthető primer elváltozások esetén akár az esetek 90%-ában is gyógyító hatású lehet. A sebészi kimetszés lehetővé teszi a tumor széleinek hisztológiai vizsgálatát, gyors sebgyógyulást és elfogadható kozmetikai eredményt biztosít.

Jól elkülöníthető daganatok esetében, ha azok nem a fejbőrön, a fülkagylón, szemhéjakon és az orron találhatóak, 4 mm biztonsági zóna alkalmazása javasolható. A magasabb metastasiskockázatú, nagyobb (> 2 cm) LHR estén a biztonsági zóna növelése (6 mm) ajánlott. Azoknál a betegeknél, akik állapotuk miatt nem viselnék el a sebészi beavatkozást vagy a daganat inoperabilis, a frakcionált irradiáció a választandó terápia. Nyirokcsomó-érintettség esetén sugárkezelés és nyirokcsomó-dissectio a legcélravezetőbb kezelés, távoli metastasisok estén a szisztémás kemoterápia és a biológiai válaszmódosítók alkalmazása jelenti az egyetlen terapiás lehetőséget.

Sebők Béla dr.

Diabetológia

Az alsó végtag amputációinak változatlan incidenciája egy német városban 1990–1998 között. Trautner, Ch. és mtsai (Stephanstr. 67, D-10559 Berlin, Németország): Diabetes Care, 2001, *24*, 855-859.

A bielefeldi és a düsseldorfi egyetemek diabetológiai munkaközössége (utóbbi vezetője *Berger prof.*) jelen közleményében feldolgozta Leverkusen városban lakó diabeteses betegek alsó végtagi amputációinak incidenciáját 1990–1998 között. Célja annak meghatározása volt, hogy az 1989-ben megfogalmazott St. Vincent-i

deklaráció irányelvei mennyiben érvényesülnek. Úgy tűnik – legalábbis német vonatkozásban –, hogy a 2-es típusú diabeteses betegek esetében sem a normálishoz közel álló vércukorszint, sem a karbantartott vérnyomás nem csökkenti olyan mértékben a végtag-amputációinak incidenciáját, mint ahogyan az elvárható lenne.

A szerzőcsoport összegyűjtötte 1990–1991 valamint 1994–1998 között a 160 ezres lakosú városban lakó diabetesesek végtag-amputációs adatait. Csak az első amputáción átesett betegeket vették be a feldolgozásba. Leverkusenben 3 kórház működik, ezek adatait tanulmányozták át a feldolgozás szempontjából, és viszonyították az egész népességben, valamint a nem diabetesesekben végzett végtag-amputációk számához. A nem traumás eredetű amputációk száma a fenti időszakban összesen 375 volt, 36 betegnek azonban már korábban is volt amputációja, így feldolgozásra összesen 339 beteg került.

A műtétre kerültek többsége (54%) a férfiak közül került ki, diabeteses 256 fő volt, ez 75,5%-ot jelent. Mindkét nemre vonatkoztatva legtöbb műtét a 60–79 évesek között volt, függetlenül attól, hogy az illetőnek volt-e diabetese vagy sem. A 256 diabeteses közül 180-nak volt biztos 2-es típusú megbetegedése, az átlagos életkor 71,3 év volt (a nőké átlagosan 74,5 év, a férfiaké 68,6 év), összesen 145 beteg részesült inzulinkezelésben. Ami a műtéteket illeti, a legtöbb a lábujjakra vonatkozott (ez 102 esetet jelent).

Az évenkénti feldolgozás szerint az derült ki, hogy a 256 amputált diabeteses beteg évenkénti megoszlása nem sokban tért el, 32–44 műtét/év/beteg között ingadozott. Ugyanezekben az években a nem diabeteses 83 betegen évenkénti megoszlásában sem volt jelentősebb számbeli eltérés.

Úgy tűnik tehát, hogy a St. Vincent-i deklaráció elvei nem érvényesültek a vizsgált populációban, azaz 5 év alatt nem feleződött meg az amputációra szoruló diabetesesek száma. Ebből tehát az következik, hogy Leverkusenben is módosítani, javítani kell a diabeteses betegek gondozását, ezen belül a diabetesesek lábával fokozottabban kell törődni a háziorvosoknak, diabetológusoknak, és ki kell alakítani a multidisciplinaris lábgondozói teameket erre specializált kórházi egységekben, mert ezekre máshol már van példa s az eredmények sem maradtak el.

Iványi János dr.

„Diabeteses szabadságos láb tünetcsoport"– a probléma dimenziói és a betegek jellemzői. Morbach, S. és mtsai (Diab. Foot Clinic, Dept. of Internal. Med., Marienkrankenhaus, Widumgasse 5, D-59494 Soest, Németország): Pract. Diab. Int., 2001, *18*, 48-50.

A német szerzőcsoport utal az előző közlemény szerzői közül *Stanaway*-ra, aki 1999-ben közölte elsőnek „a diabeteses szabadságos láb tünetcsoport"-ot.

A németek is az utazó népek közé tartoznak, szabadságuk során bejárják a világot, így a melegebb égövi országokat, tengerpartokat is. Ebből adódóan a német diabetesesek között is egyre gyakrabban fordulnak elő a szabadsággal kapcsolatos lábproblémák.

A szerzők 435 olyan diabeteses közül válogattak ki 17-et (3,9%), akiken ugyancsak az ún. szabadságos diabeteses lábsérülések alakultak ki. Az ő betegeik között is domináltak a férfiak, az idősebb korú és zömmel 2-es típusú diabetesesek, a kb. fele arányban észlelt egyidejű retino- és neuropathiás szövődmények, s valamennyiükön észlelték a diabeteses neuropathia megjelenését is (a többi betegen ez a szövődmény 79%-ban fordult elő). Szerencsére (!) a 17 betegen perifériás vascularis megbetegedés csak a betegek 1/4-ében fordult elő, előzetes amputáció még nem volt, viszont a szabadságos lábsérülésük miatt jóval több kis amputációra került sor (23,5% vs. 13,3%).

Összehasonlítva a német adatokat a *Stanaway* által közöltekkel, a hasonlóság eléggé egyértelmű a betegek nemét, életkorát, diabetestartalmát és -típusát, a hospitalisatio szükségességét és időtartamát illetően is, sőt azonos volt azon betegek aránya is, akiknek már előzetes laesiójuk is volt (40%, illetve 41%).

Végső fokon a szabadságos láb tünetcsoport kialakulása kapcsán a saját tanulságok is hasonlóak az Egyesült Királyságban észleltekhez. Így a nemzetközi utazások szaporodásával megnőtt a diabeteses betegek új szövődményeinek veszélye, ezeken belül a speciálisnak mondott lábsérülések aránya. A német szerzők is hangsúlyozzák, hogy az utazási irodák figyelmét is fel kell hívni arra, meleg égövi tájakra utazó diabeteses betegek esetében a fent említett szövődmények is kialakulhatnak, ezek azonban megelőző intézkedésekkel elkerülhetők.

Iványi János dr.

Bazális inzulinterápia 2-es típusú diabetesben. Rosenstock, J. és mtsai (Dallas Diabetes and Endocrine Center, 7777 Forest Lane, Siute C-618, Dallas, TX 75230, USA): Diabetes Care, 2001, *24*, 631-636.

Gyűlnek a közlemények az elhúzódó hatású inzulinanalóg glarginnal, ezekben leginkább az NPH inzulinnal hasonlítják össze. A jelenlegi amerikai közleményben 59 diabetessel foglalkozó központ 518 olyan 2-es típusú diabeteses beteg terápiás tapasztalatairól írnak, akik korábban bazális inzulinjukat (NPH) naponta egyszer vagy kétszer kapták. A Hoechst-gyár által kifejlesztett és a frankfurti Aventis cég által forgalomba hozott inzulin-analóg glarginnal folytattak nyílt és multicentrikus vizsgálatot.

518 betegről van szó a közleményben, akiken 28 héten át folyt a terápiás kísérlet. Mindannyiuknál ügyeltek arra, hogy az éhomi vércukorszint ne haladja meg a 6,7 mmol/l-t. Így a tanulmány végén az átlagos napi inzulinadag mindkét csoportban 0,75 E/kg volt. A 2 csoportba osztott azonos számú (259-259) beteg klinikai jellemzőiben jelentősebb különbség nem volt. A kétfajta inzulinnal való kezelés nyílt voltát az magyarázta, hogy a glargininzulin világos színű folyadék s így könnyen elkülöníthető az NPH inzulintól. A terápiás vizsgálat elsődleges végpontja a HbA_{1C} viselkedése volt. A vizsgálat végére mindkét csoportban azonos HbA_{1C}-csökkenést jegyeztek fel a 8,5%-os kiindulási értékhez viszonyítva. Az éhomi glükózszint is azonos módon csökkent mindkét csoportban. Az NPH inzulinnal kezeltek többsége (81,5%) naponta kétszer kapta ezt az inzulinfajtát, 18,5%-uk csak bedtime formában.

Az adatok további elemzése derítette ki, hogy tulajdonképpen a glargininzulin a hypoglykaemiás jelenségek megnyilvánulásában múlta felül az NPH inzulin kezelést. Enyhe tünetekkel járó hypoglykaemiás epizódok ugyan mindkét csoportban azonosak voltak (60% feletti gyakorisággal), azonban az éjszakai hypoglykaemia az inzulinglarginnal kezeltek között szignifikánsan kevesebbszer fordult elő, mint az NPH inzulinozottak között (26,5% vs. 35,5%). Megvizsgálták a glargininzulin biztonságosságát is összehasonlítva az NPH inzulinnal. Jelentős különbség a kétféle inzulinozottak között alig volt: a glargininzulinozottakból 9-en, az NPH inzulinozottakból 7-en hagyták abba a kezelést mellékhatások miatt. Ezek a mellékhatások az injekció fájdalmasságá-

ban nyilvánultak meg elsősorban, mégpedig nagyobb számban a glargininzulinos csoportban (10,4% vs. 7,7%). Ami a glargininzulin előnyét jelentette még az NPH inzulinokkal szemben, az a kisebb testtömegnövekedés volt (átlagosan 0,4 kg vs. 4 kg).

Iványi János dr.

A hypoglykaemia megállapítása GlucoWatch-biographerrel. Pitzer, K. R. és mtsai (Cygnus, Inc., 400 Penobscot Dr., Redwood City, CA 94063, USA): Diabetes Care, 2001, *24*, 881-885.

A miniatürizált és vérvétel nélküli vércukor-meghatározásra használatos elektrokémiai bioszenzor elv alapján működő vércukormérővel az elmúlt években már jó tapasztalatok gyűltek össze, elsősorban a jelen közlemény első szerzőjének közreműködésével (*Tamada, J. A., Pitzer, K. R.*: JAMA, 1999, *282*, 1839-1844, valamit *Tierney, M. J., Pitzer, K. R.*: Ann. Med., 2000, *32*, 632-641).

A jelen közleményben a szerzőcsoport azt vizsgálta több ezer, a készülék és a hagyományos laboratóriumi módszerrel meghatározott vércukorszintek összehasonlításával, hogy a biographer-készülék pontossága a gyakorlatban hogy válik be, és menynyiben jelzi a hypoglykaemiás szinteket (összehasonlítva a laboratóriumi vércukormérések eredményeivel).

Ez a Kaliforniában előállított automata készülék iontophoresis módszerrel működik a bőrre helyezve, és úgy van beállítva, hogy óránként 3 alkalommal jelzi a vércukorszintet 12 órán keresztül. A kalibrálás során az előállítók arra is ügyeltek, hogy a 3,9 mmol/l-nél kisebb vércukorszint esetében hangjelenséggel riasztva jelezze a hypoglykaemia felléptét. A készülék hatásosságára utalva a szerzők *Bolinder J. és mtsai* közlésére hivatkoznak, akik azt állapították meg, hogy a vércukorszint több, mint napi 7-szeri önellenőrzése nincs párhuzamban a hypoglykaemiás jelenségek gyakoribb észrevételével (*Bolinder, J. és mtsai*: Diabetes Care, 1997, *20*, 64-70).

A vizsgálatban 18 évnél idősebb 1-es és 2-es típusú diabetesesek vettek részt, akik inzulinkezelést kaptak. A betegekkel naplót vezettek az étkezések és az inzulinok beadási idejéről. A protokoll elkészítésében 4 klinikai tanulmányt végeztek, valamennyiben összehasonlították a biographer és az ön-, valamint a laboratóriumi vércukorszint-ellenőrzések eredményeit. Az összehasonlítások szempontjai a következők voltak: pontosság, otthoni körülmények utánzása, otthoni környezet, laboratórium metodikai összehasonlítás. Az összes vizsgálat száma 14 487 volt, ebből 1091 esett a biographerrel történt meghatározásokra. Az értékelés során összehasonlították a 3,9 mmol/l alatti vércukorértékeket a készülék által jelzett és hypoglykaemiásnak tartott riasztás során mért értékekkel. A lehetőségek közül elsősorban a valódi pozitív és a valódi negatív jelzéseket vették figyelembe. Kiderült, hogy a 3,9-5,6 mmol/l vércukortartományban a valódi pozitív esetek és a negatív esetek is szaporodtak, utóbbiak azonban a vércukorszint növekedése során egyre kisebb gyakorisággal fordultak elő. Így például 4,4 mmol/l-es értéknél a biographer 42%-ban jelzett pozitívan és csak 3%-ban riasztott akkor, amikor hypoglykaemia nem volt. Az okokat elemezve a szerzők kitérnek arra, hogy a biographer működése részben a bőr hőmérsékletével (nedvességével) is összefüggésben van, másrészt a riasztás elmaradása olyan esetekben fordulhat elő leginkább, amikor a kalibrálási időszaktól távolabbi időpontban jelentkezik a hypoglykaemia.

Mindezek ellenére a nagyon részletes vizsgálatok mégis arra utalnak, hogy a biographer használható eszköz, és nagyobb hatásossággal jelzi a hypoglykaemia felléptét, mint az a hagyományos önellenőrző és/vagy laboratóriumi módszerrel meghatározott vércukorszint esetén várható lenne.

Iványi János dr.

A rossz nyálelválasztási funkció szcintigráfiás bizonyítéka 2-es típusú diabetesben. Kao, Ch-H., Tsai, Sh-Ch., Sun, Sh-Sh. (Dept. of Nuclear Med., Taichung Vet. General Hosp., 160 Taichung Harbor Rd., Section 3, Taichung 40705, Taiwan): Diabetes Care, 2001, *24*, 952-953.

Diabeteses betegek között szájnyálkahártya- és nyálelválasztási szövődmények nem ritkák (*Ben Aryeh, H. és mtsai*: J. Diabetes Complications, 1993, *7*, 57-62).

A tajvani szerzőcsoport kvantitatív nyálmirigy-szcintigráfia segítségével erősítette meg az említett elváltozások lehetőségét 2-es típusú diabeteseseken. Negyven, 10 évnél hosszabb ideje fennálló 2-es típusú diabetesesen, valamint korban és nemben illesztett 36 egészséges egyénen végezték a vizsgálatokat. Valamennyi diabeteses beteg szénhidrátháztartása egyensúlyban volt, és egyéb szisztémás megbetegedésük vagy autonom neuropathiájuk nem volt. Előzetesen egy 10 kérdésből álló kérdőívet töltettek ki velük, melynek kérdései szájuk állapotára vonatkozott. A diabeteseseket 2 csoportba osztották a válaszok alapján, az egyikbe kerültek a xerostomiás panaszokat említők, a másikba, ezen panaszok nélküliek. Valamennyi résztvevőt felkértek arra, hogy a szcintigráfiás vizsgálat előtt ne szedjenek olyan gyógyszereket, amelyek a nyálelválasztást valamilyen fokban befolyásolják.

Intravénásan 5 mCi 99m-Tc-pertechneátot kapott minden résztvevő, és a beadás után 15–15 percenként vizsgálták a pertechnetát felvételét a 4 nagy nyálelválasztó mirigyben. A nyálelválasztás fokozására 15 perccel a pertechnetát beadása után 200 mg aszkorbinsavat fogyasztattak el a résztvevőkkel.

Az eredmények megerősítették azt, hogy a szájszárazságról panaszkodó betegek pertechnetát-felvétele és a nyálmirigyek stimulált nyálelválasztásának aránya az első és a második mérési periódusban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a panaszmentesekben. A szájszárazság nélküli diabetesesek és az egészséges kontrollok között sem a pertechnetát felvételében, sem a nyálelválasztás fokozódásában nem vettek észre különbséget.

A nyálmirigyek szcintigráfiás vizsgálatát a szerzők jó módszernek tartják a nyálmirigyek hypofunctiójának korai megítélésére, és ezzel az esetleges prevencióra is (jobb szénhidrát-anyagcsere biztosítása).

Iványi János dr.

Gasztroenterológia

A pszichoszomatikus betegségmodellek helicobacterizálódása? Avagy: a pH-tól a Hp-ig. Leib, O. (Deutsche Klinik für Diagnostik, 65011 Wiesbaden, Németország): Dt. Ärztebl., 2001, *98*, A 886-890.

Az „Orvosi világképek", valamint „Napjaink témája" fejléc alatt megjelent írás áttekinti a fekélybetegség kezelésében az elmúlt évtizedek alatt végbement paradigmaváltozást, aminek következményeképpen háttérbe szorultak az eddig hangsúlyozott pszichoszomatikus tényezők. Érdekes és gondolatokat ébresztő írás, ami az olvasóban végül is olyan szájízt hagy maga után, hogy a szerző nem akar teljesen szakítani a pszichoszomatikus konstrukció eddigi tervrajzával.

Világképek visszatükrözik a világról alkotott eddigi tapasztalatainkat, ismeretanyagunkat és magukban foglalják a világ szerkezetét és értelmét. Olyan gondolkodási modell, tehát szellemi konstrukció, amely megkönnyíti a világban való eligazodásunkat.

Orvosi világképeink több lépésben jönnek létre, mint: egy kórkép körülhatárolása a jellegzetes tünetek/tüneti csoportok alapján, majd az ok identifikálása, s végül a kezelési módozatok/lehetőségek felvázolása. Az ok felismerése igen hosszú időt vehet igénybe, mint a skorbutnál, vagy fordítva, igen rövidet, mint a BSE-nél (kergekór).

Az ulcuskérdést 1950–1960 között a psyche, stressz és gyomorsav fogalmak uralták, ami tulajdonképpen *W. Beaumont*nak 1833-ban tett azon megállapításához kapcsolódik, hogy emocionális tényezők befolyásolják a gyomorsavtermelését, aminek bizonyítása és további kiegészítése 100 évvel később történt meg.

1948-ban *F. H. Dunbar* felállította az ulcus-személyiség posztulátumát, amit, mint olyant, végül is nem sikerült bizonyítani.

1950-ben pedig *F. Alexander* 7 olyan kórképet nevezett meg, ahol kifejezett lelki-testi, vagy testi/lelki kölcsönhatások érvényesülnének: ulcus pepticum, colitis ulcerosa, asthma bronchiale, essentialis hypertonia, neurodermatitis atopica, hyperthyreosis és rheumatoid arthritis.

Az ezt követő időkben se szeri, se száma azon munkáknak, amelyek ezt „bizonyították", ill. a bizonyításokkal „egyetértettek"; a félelem és szorongás szerepét vizsgálták; családi halmozódást találtak, vagy pedig éppen nem találtak stb.

A 80-as évek ulcusparadigmája az ún. Schwarz-f. diktumra épült, ami szerint: sav nélkül nincs ulcus, amiből következett az egyetlen logikusnak tűnt következtetés: a savtermelés fékezését célzó kezelés. *(Ref.: A szerző meg sem említi a sebészeti eljárásokat, sem pedig a Nyugaton alkalmazott lélekgyógyászati „kezelési" modellt.)*

1981–1982-ben a kórboncnok *J. Robin Warren* rutin gyomorbiopsiás anyagban baktériumokat talált, mire fel a fiatal *Barry J. Marshall*-lal véghez vitte azt a nagy munkát, aminek része volt a Pettenkofer vibrióivásával analóg, Marshallnak saját magán végrehajtott kísérlete is! Ennek végén állt a minden kétséget kizáró eredmény: az ulcust baktérium okozza, és ennek megfelelően antibiotikummal gyógyítható.

1990–1995 között végbement azon paradigmaváltozás, amit igen-igen találóan és frappánsan fejez ki: a pH-tól a Hp-ig. De világképeink a fejekben keletkeznek *(Ref.: Ami szellemi energiaigényes folyamat!)*, így érthető lehet, miért tartott olyan sokáig elfogadásuk. *(Ref.: Amiben nyílván döntő szerepet játszhatott a „sav nélkül nincs ulcus" diktum mellett a savak axiómaként elfogadott baktericid hatása.)*

Amilyen világos a cikk eddigi mondanivalója, annyira elmosódóak befejező részei, amiben a szerző a pszichés tényezőket boncolgatja tovább; mondja, hogy a világképek soha sem teljesek. *(Ref.: Tiszta igaz s mindig is csak a kor lehetőségei között mozoghat)*; hogy a gyógyításnak vannak az egzakt tényeken túli összetevői is, amik a beteg személyiségéből adódnak. *(Ref.: Bizonyos.)* Mégis, úgy tűnik, hogy nem tud lelkesedni a pszichés tényezők szerepének a „helicobacterizálódás" miatti zsugorodása felett s argumentációi nem egészen követhetők.

[Ref.: Az ulcus kezelésében történt változás csak az ipar és a környezet kérdésében végbement paradigmaváltozáshoz hasonlítható. A 80-as évekig a sok-sok és erősen füstölő gyárkémény egyenesen a fejlett ipari ország szimbóluma volt, amit elérendő, mindenre képesek voltak az elmaradott országok. Ma pedig a füstöt okádó gyárkémény egyenesen a súlyos vétekké avanzsált környezetszennyezésnek és az elmaradottságnak lett a jelképe. A füstölő gyárkéménynek pozitív jelképpé való megtevése tulajdonképpen a fázó cigány gondolatmenete szerint történt: „hol füst van, ott tűz is van; hol tűz van, ott meleg is van."

Szemeink előtt jöttek létre, alakultak ki új világképek, mint az arteriosclerosis és Chlamydia-infekció; vagy a Lyme-kór, ill. a Borrelia burgdorferi okozta dermatológiai, neurológiai és ízületi panaszoknak egy egységes kórképpé foglalása s ami még fontosabb, az antibiotikus kezelés lehetőségének megnyitása.

Bizonyára nincs messze a porckorongsérv merőben új értelmezése sem, ti. eddigi, a fizikai megterhelés és a degeneratív folyamatok által dominált világképünk kiszolgált, hiszen, a világ asszonyai és leányai, akik hagyományosan fejükön hordanak terhes csomagokat, csodával határos módon nem kapnak tömegesen nyaki porckorongsérvet. Ha pedig egy tanító kerül műtétre ezzel – ami nem is ritka – nyílván nem fejének roppant terhelő súlya miatt.

Kik fabrikálják az új világképeket? Analitikus és szociális intelligenciájú személyek, akik nem feltétlenül azonosak a világjáró globalizálókkal. A Lyme-kór tisztázásánál például egy háziasszony érdemei vetnek árnyékot több orvosra.

Mindazonáltal az orvosi társadalom, akár csak valamennyi más, a tudományokra támaszkodó szakma, két részre szakadt: van a túlnyomó nagy rész, amely a mindennapi munkát néha belefásulva, akár rezignáltan is, végzi, ill. „csak" gyógyít; és vannak a kevesebbek, akik a világképeken barkácsolnak, a sokat tudók. A mindennapok munkájába belefásultakra fakadt ki Einstein, mondván: „Szégyeljék magukat azok, akik a tudományból és technikából profitálnak s nem értettek meg belőle többet, mint a tehén azon növény botanikájából, amit jóízűen zabál."

Einstein kritikus kijelentése mögött rejtőzködik egy lóláb is: ha a tehén elkezd botanizálni, akkor igen félő, hogy vagy megtagadja, vagy egyszerűen elfelejti a tejelést. El kell dönteni tehát, mire van szükség: okos tehénre, vagy fejőstehénre? A dolgok belső logikája szerint mindkettőre egyszerre törekedni kilátástalan s így értelmetlen.]

Szőcs Károly dr.

Iatrogén ártalmak

Hyperkalaemiás quadriparesis idült diclofenac-kezelés során. Patel, P. és mtsai (Department of Health Care of the Eldery, Glan Clwyd Hospital, Bodelwyddan Rhyl, Denbigshire, Anglia): Postgard. Med. J., 2001, 77, 50.

Az ismert, köszvényes arthritisben szenvedő 76 éves nőt 1 napos újabb panaszok miatt vették fel: olyan fokú általános végtaggyengeséget említ, ami miatt képtelen ágyából felkelni. Kórelőzményéből kiemelendő hypertoniája, enyhén csökkent veseműködése, hypothyreosisa, kétoldali – osteoarthritis miatti – csípőprotézise, valamint 4 évvel korábbi, rák miatti méhműtéte. Ízületi panaszai miatt 10 hónapja szed napi 100 mg diclofenac-natriumot. Egyéb gyógyszerei: allopurinol, omeprazol, nifedipin, tamoxifen és thyroxin.

Felvételekor Glasgow-kómaskála szerinti értéke 15/15, érverése 70/min, légzésszáma 18/min, vérnyomása 140/65 Hgmm. Minden végtagjának ereje 3/5 értékű, csökkent tónussal és mély ínreflexekkel. Agyideg- vagy érzéskiesés, továbbá daganatos kiújulásra utaló jel nincs, kisagyműködése is rendben. Laboratóriumi leletei: vizelet pH. 6, egyébként eltérés nélkül; szérumértékei: kálium: 6,9, nátrium: 137, bikarbonát: 14, urea: 18,9 mmol/l, kreatinin: 195 mmol/l. Anionrés (gap): normális, base excess: –7 mmol/l, kreatinin clearance: 20 ml/ min; 24 órás vizelet nátriumkiválasztás: 53 mmol (norm: 135–256), káliumürítés: 26 mmol (norm. 35–90). A többi laboratóriumi érték normális, ugyanúgy az EEG és a mellkasi radiológiai felvétel, valamint az agyi CT is. Keze-

lés: a diclofenac azonnali kiiktatása és a hyperkalaemia megszüntetése (dextróz + inzulin + iv. kalcium-glükonát), folytatva ezt per os kalcium- és nátrium-bikarbonát adásával. A beteg gyengesége a káliumszint csökkenésével párhuzamosan javult s állapota a 8. napra annyira rendeződött, hogy a kalciumbevitelt elhagyhatták.

Betegüknek hyperkalaemiája, csökkent vizeletbeli kálium- és nátriumürítése és kompenzált metabolikus acidosisa volt. Ismert, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők – amilyen a diclofenac is – okozhatnak hyperkalaemiát, azáltal, hogy normoreninaemiás hypaldosteronismust idéznek elő (= hyperkalaemia + metabolikus acidosis), gátolva a reninfelszabadulást (release). Egyébként a hyperkalaemia neurológiai jelei ritkák (ugyanis a cardiotoxicitas általában megelőzi ezek kifejlődését), de ha kialakulnak, ritkában flaccid generalizált vagy focalis izomgyengeséggel is találkozhatunk. Jóval kevésbé gyakori a légzőizmok érintettsége, anélkül, hogy agyidegtünetek is kimutathatók lennének. Ugyancsak ritkaság a szenzoros laesio is. A magas szérumkáliumszint miatt az izomfibrillumok összehúzódásra képtelenné válnak, s ez okozza a paresist, mely megfelelő kezelésre reverzíbilis. Az elsődleges hyperkalaemiás periodicus paralysis időskorban ritka, inkább a másodlagos formával találkozhatunk. A GSM-ben (= committee for safety of medicines) nem találtak a szerzők diclofenac okozta hyperkalaemiás paralysist, mely elváltozást az alábbi készítmények idézheti elő: β-receptorblokkolók, heparin, angiotenzinkonvertáló enzimgátlók, káliummegtakarító diureticumok, pentamidin, trimethoprim és cyclosporin-A.

A nem szteroid gyulladásgátlók okozta hyperkalaemiás bénulás időskorban ritka, de felismerése fontos, mert az időben nyújtott szakszerű kezelést gyógyulás koronázza.

Major László dr.

Képalkotó eljárások

A vizeletgyűjtő rendszer tumorának képalkotó módszerekkel észlelhető jellemzői. Pickhardt, P. J. és mtsai (Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University of Medicine, USA): AJR, 2001, *176*, 627-633.

A vizeletgyűjtő rendszer tumoros elváltozása viszonylag ritka, de az utóbbi időben az irodalom egyre több figyelmet fordít erre a témára. A folyamat a medullából indul ki és infiltratív növekedést mutat. A szerzők 17 beteg adatai alapján ennek az elváltozásnak a képalkotó módszerekkel kimutatott jellegzetességeit ismertetik. Az elváltozások 1,5–19 cm nagyságúak voltak. A 16 esetben (94%) a CT-vizsgálat igazolta a medulla érintettségét, míg a kéregállományra való terjedés 15 betegnél volt megfigyelhető. Infiltratív jelleget 11 esetben láttak, ezen belül 6 betegnél cystosus elváltozás is kialakult. UH-vizsgálat során a kóros terület a normális veseparenchymához képest 6 esetben magasabb, a többi betegnél megegyező echogenitásúnak bizonyult. A T2 súlyozott MR-vizsgálat során valamennyi csökkent jelintenzitású területként ábrázolódott. Az angiográfiás vizsgálatok során a tumorok érszegény térfoglalásként jelentek meg. A medullaérintettség és az infiltratív növekedés jellemző a folyamatra. A nagykiterjedésű tumort már nehezen, vagy egyáltalán nem lehet elkülöníteni a vesesejtes eredetű malignus daganattól.

Puskás Tamás dr.

A spirál-CT-vizsgálat lehetőségei az endometriumcarcinoma állapot-meghatározásában. Hardesty, L. A. és mtsai (Dept.'s of Radiology and Pathology Magee Women's Hospital, University of Pittsburgh, USA): AJR, 2001, *176*, 603-606.

Az endometriumcarcinoma az egyik leggyakrabban előforduló nőgyógyászati tumor. A praeoperativ vizsgálat célja a tumor kiterjedésének, valamint a környező nyirokcsomók érintettségének pontos megítélése. Ezt a képalkotó módszerek közül leghatékonyabban az MR-vizsgálattal lehet elérni.

A szerzők a spirál-CT-vizsgálat lehetőségeit elemzik. 25 endometriumtumoros betegnél végeztek hasi, és medencei spirál-CT-vizsgálatot, és azok eredményeit 3 radiológus egymástól függetlenül értékelte. Orális és intravénás kontrasztanyag adását követően minden esetben egy korai és egy késői fázisú vizsgálat történt. A vizsgálatokat két szempontból értékelték: a tumor mélységi kiterjedése és a cervix érintettsége szerint. Valamennyi betegnél a műtétet követően a szövettani eredményeket összehasonlították a CT-vizsgálatok leleteivel. Azt találták, hogy az elváltozás mélységi kiterjedése, illetve a cervix érintettsége tekintetében a CT-vizsgálatok szenzitivitása 83% és 25%, specificitása 42% és 70%. Ha ezeket az eredményeket összehasonlítjuk az MR-vizsgálatok igazoltan 90%-nál magasabb értékeivel, megállapítható, hogy a spirál-CT-vizsgálat nem jelent alternatívát, a képalkotó módszerek közül továbbra is az MR-vizsgálat nyújtja a legpontosabb információt.

Puskás Tamás dr.

Lipidológia

Új esetek keresésének eredményessége ismert familiáris hypercholesterinaemiás betegek rokonai között. Bhatnagar, D., Morgan, J., Siddiq, S. és mtsai (Dept. of Gastroenterology, University Hospital of South Manchester, Manchester, Anglia): BMJ, 2001, *320*, 1497-1500.

A familiáris hypercholesterinaemia heterozigóta formája Európában és Észak-Amerikában 500 emberből egyben fordult elő, így ez a leggyakoribb potenciálisan halálos örökletes betegség. Az ilyen betegekre jellemző felnőttkorban az emelkedett szérumkoleszterinszint, az ínxanthomák jelenléte, valamint a koszorúér-betegség korai kialakulása. A betegek életkilátásai statinkezeléssel, úgy tűnik, javíthatóak. A feltételezett beteglétszám jelentős része nem diagnosztizált. A tünetegyüttes leggyakrabban az LDL-receptor mutációja következtében alakul ki. A familiáris hypercholesterinaemiás betegekben már fiatalon magas rizikót hordozó koleszterinszint mérhető, ami statinkezelést tesz szükségessé.

A szerzők célja az volt, hogy teszteljék egy genetikai regiszter hasznosságát az új esetek felismerésében. Két közeli lipidklinika betegei közül választották ki azokat, akiknél a koleszterinszint 7,5 mmol/l felett volt, valamint ínxanthomák voltak jelen. A betegektől részletes anamnézist vettek fel a cardiovascularis rizikót illetően, majd első fokú rokonaikat is behívták vizsgálatra.

A behívott rokonok 72%-a vett részt a vizsgálatban, ezek 60%-ában lehetett igazolni a heterozigóta statust a koleszterinszint alapján. A frissen diagnosztizált férfiaknál csak 26%-ban, nőknél csak 19%-ban lehetett xanthomákat kimutatni, míg a már ismert heterozigóta férfiak 91, a nők 87%-ában volt jelen ez az eltérés. A frissen diagnosztizált betegeknél a koszorúér-betegség ritkább volt, mint a már ismert esetekben. Emiatt náluk valószínűleg nem került volna sor koleszterinszint-mérésre, ha nincs ez a vizsgálat.

A közlemény megállapítja, hogy ez a szűrési módszer költséghatékonyabb, mint a populációszintű szűrés. A heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek cardiovascularis rizikója magasabb, mint ami rizikófaktoraik alapján számolható, ezt figyelembe véve kell számukra a megfelelő kezelést meghatározni.

Palik Éva dr.

Máj- és epeút-betegségek

A kóros májfunkciós próbák kapcsolata az alapellátással. Az eredmények felülvizsgálata és befolyásoló hatása. Sherwood, P. és mtsai (Division of Gastroenterology, Queen's Medical Centre, Nottingham, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 276-278.

A mindennapi gyakorlatban a specifikus hasi panaszok miatt gyakran végeznek májfunkciós vizsgálatokat. Bizonytalan, hogy szükséges-e a tünetekkel nem járó, enyhén pozitív eredményeket nyomon követni, ill. gyakori hiba, hogy a kóros eredményeket alkoholos károsodásnak tulajdonítják. Kevés adat áll rendelkezésre az enyhén pozitív májműködési próbák felülvizsgálatáról, melyet a szerzők 1995 első 6 hónapjában végeztek el, oly módon, hogy 8200 májfunkciós lelet közül kiemelték a kóros eredményeket.

Kórosnak tekintették az értékeket, ha a gamma-glutamiltranszferáz, az alanin-aminotranszferáz és az alkalikus foszfatáz koncentrációja legalább két alkalommal meghaladta a referenciatartomány felső határát. Tizenöt hónappal később újból áttekintették a számítógépes adatbázist, az abban feltüntetett biokémiai, virológiai, immunológiai és képalkotó vizsgálatok eredményét. Kizárták a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknek egyéb, súlyos egészségi problémáik voltak, a többiek vizsgálatait – amennyiben hiányosak voltak – kiegészítették.

A vizsgált személyek között 933 esetben találtak kóros eredményeket. Közülük 873 beteg sorsát követték. A vizsgálatokat 53%-ban háromszor, 15%-ban négyszer ismételték meg. Korábban ismert májlaesiója volt 531 betegnek, 342-nél a kóros eredmény a szűrővizsgálat alkalmával derült ki. Utóbbiak több mint felénél a háziorvos nem végzett további vizsgálatokat, 66 beteget részlegesen vizsgáltak, virológiai, autoantitest-, szérumferritin-, ill. hasi UH-vizsgálat 10–28 esetben történt. 157 esetben történt teljes körű ambuláns és/vagy kórházi kivizsgálás, 101 esetben májbiopszia is. Közülük 62%-ban állapítottak meg kórházi kezelést és folyamatos ellenőrzést igénylő májbetegséget. A májlaesio leggyakoribb oka (42 beteg) alkoholos károsodás, 26 esetben steatosis volt. Ezt követte a vírushepatitis, 1–2 esetben örökletes, krónikus májbetegség, autoimmun hepatitis, choledocholithiasis, illetve antitripszinhiány fordult elő.

A 157 beteg 38%-ában a májpróbák spontán negatívvá váltak. Az ennek ellenére elvégzett klinikai vizsgálatok szintén negatív eredménnyel zárultak.

A májfunkciós próbák átmeneti pozitivitása alkoholabúzus, enyhe vírusinfekció vagy gyógyszerhatás következménye volt. A tartósan pozitív lelet idült, leggyakrabban alkoholos májbetegséget jelzett. A standard májfunkciós próba olcsó vizsgálat, a további lépések megtétele előtt többhetes alkoholabsztinenciát követő megismétlése indokolt. A szerzők eseteiben is gyakori volt a spontán negatívvá válás.

Ismeretes, hogy negatív májfunkciós lelet krónikus májbetegségekben is előfordul. A funkciós próbák tartós pozitivitása hátterében az életkilátásokat rontó, vagy éppen kezelhető betegségek állhatnak. A szerzők által elemzett esetekben magas volt azoknak az aránya, akiket az alapellátás orvosai alkoholos bántalmat feltételezve nem vizsgáltak tovább. Ez az eljárás részben korrekt volt, részben nem, mert a krónikus alkoholfogyasztó is szenvedhet más májbetegségben, melyet a biopszia tisztáz. A szerzők tapasztalatai szerint az alkoholizmus multidiszciplináris probléma

A közlemény tanulsága, hogy az alapellátásban felfedezett kóros májműködésű betegek kisebb, de nem elhanyagolható részében nem végeznek adekvát vizsgálatokat. Tartósan pozitív májpróbák gasztroenterológiai vagy hepatológiai kivizsgálást igényelnek.

Holländer Erzsébet dr.

Májbiopszia. Bravo, A., Sheth, G., Chopra, G. (Liver Center Division of Gastroenterology, Beth. Israel Deaconen Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 495-500.

Az első percutan májbiopsziát *Paul Ehrlich* hajtotta végre Németországban 1883-ban. Akkor ez 6–15 percig tartott. *Menghini* 1958-ban ismertette az „egy másodperces" májbiopszia technikáját. A májbiopszia ezt követően vált széles körben elterjedt beavatkozássá.

A májbiopszia a legalkalmasabb eljárás a májbetegségek természetének és súlyosságának diagnosztizálására. Ezenkívül alkalmas a gyógykezelés hatásosságának értékelésére, nyomon követésére is.

Jelenleg több módszer is ismert és használatos a májszövet kivételére. Ezek a percutan biopszia, a transjugularis biopszia, a laparoszkópos biopszia és az UH- vagy CT-vezérelt vékonytű-biopszia. Valamennyi módszernek van előnye és hátránya is. A biopszia során nyert májszövethenger 1–3 cm hosszú, 1,2–2 mm átmérőjű. A máj össztömegének ez 1/50 000-ed részét teszi ki. Fontos, hogy ez a minta legalább 6–8 portalis triast tartalmazzon.

A májbiopszia elvégzése indikált a következő esetekben: autoimmun, valamint alkoholos és nem alkoholos eredetű krónikus hepatitis, hepatitis virosa B és C, haemochromatosis (a vastartalom meghatározásával), Wilson-kór (a réztartalom meghatározásával), primer biliaris cirrhosis és primaer sclerotisáló cholangitis, tartósan fennálló eltérés a májfunkciót jellemző biokémiai paraméterekben, hepatotoxicus gyógyszerek adása esetén fellépő funkciókárosodás, a máj tömegének meghatározása, májtranszplantáció esetén az átültetett máj állapotának vizsgálata, illetve a transzplantáció előtt a donor állapotának vizsgálata, ismeretlen eredetű láz okának keresése (májszövetkultúrával). Egyes esetekben a májbiopszia elősegítheti sarcoidosis, AIDS, lymphoma, amyloidosis diagnózisának felállítását.

Májbiopszia elvégzése indokolt lehet akkor is, ha a diagnózis ismert. Ugyanis egyes betegségek stádiuma, prognózisa, a továbbiakban célszerű kezelés megválasztása vonatkozásában fontos információkat nyerhetünk (például jellemző, hogy hepatitis C fennállása esetén a májenzimek aktivitása nem korrelál a szöveti folyamat súlyosságával). Hasonlóképpen a nem absztinens betegek esetében, akik alkoholos hepatitisben szenvednek, nem lehet megítélni a vérszérum biokémiai paramétereinek segítségével a folyamat súlyosságát, csak a szövettani kép mérvadó.

A percutan májbiopszia elvégzéséhez aspirációs (Menghini–Kletskin-, Jamshidi-tűket), kimetsző (Vim–Silverman-, Tru-cut tűket) és elsütő szerkezettel ellátott rugós, kimetsző tűket használnak. A kimetsző tűk használatakor hosszabb ideig van a tű a májban, ez a vérzés veszélyét növeli.

Vérzéses szövődmény a tűk vastagságának növelésével párhuzamosan is gyakoribbá válik. Májcirrhosis esetén kimetsző tűk használata célszerű, mert az aspirációs tűk használatakor a kinyert fibroticus, merev májszövethenger sokszor töredezetté válik. Célszerű a vakon végzett percutan májbiopszia előtt UH-vizsgálatot végezni az epehólyag, a vesék, a tüdő, illetve egyéb képletek helyzetének felmérése céljából. A percutan májbiopszia a járóbeteg-ellátás keretei között is elvégezhető, természetesen csak bizonyos feltételek fennállása esetén. Ilyen feltételek a következők: Ha a beteg bármilyen rendellenességet tapasztal 30 percen belül vissza tudjon érni a beavatkozást elvégző intézetbe. Olyan megbízható személynek kell a biopsziát követő 24 órában a beteg mellett lenni, aki szükség esetén segítséget tud nyújtani. Nem szabad fokozott kockázatú beteget járóbetegként pungálni. Az intézménynek, ahol járóbetegeken végeznek májbiopsziát, megbízható laboratóriummal, vér tárolására és transzfúzióra alkalmas részleggel, fekvőbetegek ellátására alkalmas részleggel kell rendelkeznie. Gondoskodnia kell arról, hogy a biopszia után legalább 6 órán keresztül a beteget képzett személyzet obszerválja. Amennyiben a biopsziát követően vérzés, epecsorgás, ptx, a májon kívül egyéb szerv megszúrásának gyanúja merül fel, vagy az első 4 órán belül egyszeri fájdalomcsillapítás nem elég a beteg fájdalmainak megszüntetésére, a beteget az osztályra fel kell venni.

A percutan májbiopszia ellenjavallata: a rosszul kooperáló beteg, vérzékenység (protrombinidő 3–5 másodperccel több a kontrollnál, thrombocytaszám kisebb mint 50 000/mm^3, vérzési idő több mint 10 perc, a beavatkozást megelőzően 7–10 napon belül a beteg nonszteroid antiflogisztikumot szedett), ismeretlen okú vérzés az anamnézisben, nincs elérhető, transzfúzióra alkalmas vérkészlet, haemangioma vagy más vascularis tumor, illetve Echinococcus-cysta gyanúja. Relatív ellenjavallat a kóros elhízás, ascites, haemophilia, jobb pleuraűri vagy subdiaphragmalis infekció.

A percutan májbiopszia lehetséges szövődményei: A máj gazdag vascularisatiója ellenére a szövődmények ritkák. Amennyiben mégis előfordulnak, úgy 60%-ban 2 órán belül, 96%-ban 24 órán belül fellépnek. A betegek 1–3%-a szorul a biopszia után intézeti kezelésre, a leggyakrabban fájdalom és hypotensio miatt. A leggyakoribb szövődmény a biopszia helyén jelentkező átmeneti lokális fájdalom és a vagovasalis reakció következményeként hypotensio. Néha előfordulhat súlyos intraperitonealis vérzés is, elsősorban az arteria hepatica vagy a vena portae valamelyik ágának sérülésekor. Fokozott kockázati tényező: májrák vagy -cirrhosis fennállása, idős életkor, illetve 3-nál több próbálkozás a biopsziás szúráskor. Ilyen vérzés gyanúja esetén azonnal fel kell készülni transzfúzióra, készenlétben kell állnia sebésznek és angiográfusnak. Meg kell kezdeni a folyadék-, illetve a vérpótlást és amennyiben ennek ellenére sem stabilizálódik a beteg keringése, angiográfia és katéteres embolizáció, illetve sebészi exploráció indikált.

Kis intrahepaticus vagy subcapsularis haematomák májbiopszia után panaszmentes betegekben sem ritkák. Nagyobb haematomák jobb bordaív táji fájdalommal, tachycardiával, hypotensióval, hematokriteséssel járnak. A konzervatív kezelés az ilyen típusú szövődmények esetében általában kielégítő eredményt ad. Ritkább szövődmény a haemobilia, amely kb. 5 nappal a biopszia után lép fel, sárgasággal és gastrointestinalis vérzés tüneteivel jár. Transitoricus bacteriaemia májbiopszia után 5,8–13,5%-ban fordul elő. Tünetet általában nem okoz. Igen ritkán előfordulhat septicaemia, főként biliaris obstructióban szenvedő, illetve cholangitises betegeknél. Rutinszerű antibiotikum-profilaxis májbiopszia előtt nem ajánlott. Egyéb ritka szövődmények lehetnek még a biliaris ascites, a biliaris pleuritis és peritonitis, ptx, haemothorax, subcutan emphysema, pneumoperitoneum, pneumoscrotum, subphrenicus abscessus, carcinoid krízis, anaphylaxiás reakció (Echinococcus-cysta megsértése után), haemobilia által kiváltott pancreatitis és a biopsziás tű törése. A percutan májbiopszia mortalitási rátája 1/10 000-1/12 000. Letális szövődmény leginkább cirrhosisban és májmalignomában szenvedőknél fordul elő.

Transjugularis májbiopszia. 1967-ben írták le a májerek transjugularis katéterezésének módszerét. Ezt a módszert is felhasználhatjuk májbiopszia elvégzéséhez. Indikációk: coagulopathiák, jelentős ascites és kóros obesitas, vascularis tumor vagy peliosis hepatis gyanúja, percutan májbiopszia sikertelensége, valamint egyidejűleg transjugularis intrahepaticus portalis shunt felhelyezésének szükségessége. Technikája: percutan pungálni kell a vena jugularis internát. Ezután be kell vezetni egy katétert és az érrendszeren keresztül eljutni a jobb vena hepaticába. A májbiopsziát ezen a katéteren át kell elvégezni. A beavatkozás 30–60 percig tart. EKG-monitorozás szükséges, mivel a katéter átvezetése a szíven aritmiát indukálhat. Mintavétel a katéteren átvezetett tűvel, aspirációval történik. Kicsi, töredezett szövetdarabok nyerhetők. Nagy gyakorlattal rendelkező centrumokban a betegek 80–97%-ában kapnak 0,3–2 cm hosszú hengereket, amelyek értékelhető szövetminták. Szövődmény előfordulásának gyakorisága 1,3–20,2% között mozog a különböző centrumokban. A mortalitás 0,1–0,5%. Szövődményként hasi fájdalom, nyaki haematoma, átmeneti Horner-szindróma, dysphonia, cardialis aritmia, ptx, a májban artriovenosus vagy arteriobiliaris fistula kialakulása, a májtok perforációja fordul elő.

Laparoszkópos májbiopszia. Diagnosztikus laparoszkópiát használunk peritonealis laesiók, ismeretlen eredetű ascites, intraabdominalis malignoma előrehaladottságának meghatározására, ismeretlen eredetű hepatosplenomegalia és intraabdominalis – tisztázatlan eredetű – reszisztencia vizsgálatára. Lokális anesztéziában, megfelelő szedálás mellett hajtjuk végre. Az utóbbi időben a modern diagnosztikai, főleg radiológiai eszközök birtokában egyre ritkábban folyamodunk ehhez az eljáráshoz. Mindenképpen ellenjavallott súlyos cardiopulmonalis betegség, intestinalis obstructio, bakteriális peritonitis fennállásakor. Relatív kontraindikáció a rosszul kooperáló beteg, a súlyos coagulopathia, kóros elhízás, nagy hiatus hernia. Szövődményként vérzés, haemobilia, lépsérülés, ascitescsorgás, hasfali haematoma, vagovasalis reakció, elhúzódó hasi fájdalom, zsigeri szerv perforációja jelentkezhet.

Aspirációs vékonytű-biopszia. Lundquist bizonyította, hogy vékony tűvel (14 G) végzett aspirációs biopszia során nyert citológiai anyag vizsgálata általában megegyező eredményt ad a sebészi úton nyert nagyobb májszövet vizsgálatával. Ez a vékonytű-biopszia UH- vagy CT-vezérléssel történik fokális laesiók vizsgálatára. 80–95%-ban sikeres. A pozitív citológiai lelet jól orientál, a negatív nem zárja ki biztonsággal a daganatot. A legújabb típusú, automata elsütő szerkezettel ellátott rugós UH-CT-vezérelt biopsziás tűk használata igen biztonságos, szövődmény máj-haemangioma vagy Echinococcus-cysta esetén sem nagyon fordul elő.

Pollák Richard dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Az Escherichia coli hőlabilis enterotoxinjának, mint mucosalis adjuváns genetikai detoxifikált formájának (LTK63) potenciálja, melyet nem befolyásolt kedvezőtlenül az adjuvánssal szemben fennálló immunitás. Hagan D. T. és mtsai (Chiron Corp., Emeryvile, CA, USA): J. Infect. Dis., 2001, *183*, 351-354.

Az elmúlt években jelentősen növekedett a gyermekkori oltási sémákba illesztett védőoltások, vakcinák száma. A nem népszerű parenteralis vakcinákról, érthető módon, az érdeklődés a mucosalis vakcinálás lehetőségei felé fordult. Ezt alátámasztja az a WHO program is, mely harcot indított a fejlődő országokban gyakori nem steril fecskendők, tűk használata ellen, melyekkel hepatitis B-, C-vírusok, vagy HIV átvitele gyakori. Hozzátehetjük, hogy a mucosalis vakcinálás az egyedüli módja annak, hogy a fertőzés kapujában szekretoros immunitás alakuljon ki.

A mucosalis vakcinák legpotensebb adjuvánsa a koleratoxin és az *Escherichia coli* rokon hőlabilis toxinja (LT). Ezek azonban olyan mértékben toxikusak, hogy már 5 mg erős diarét vált ki, így humán célra nem alkalmazhatók. Ennek alapján a szerzők egy LT situs-specifikus mutagenezisét alkalmazták, és sikeresen nyertek egy atoxikus molekulát (LTK63), mely adjuváns képességét megtartotta. A mutáció egyetlen aminosav-szubsztitúció a toxin enzimatikus A-régiójában. Voltak azonban olyan irodalmi adatok, melyek ha immunitás áll már fenn az adjuváns LT molekulával szemben, adjuváns szerepe nem érvényesül.

Ennek alapján a szerzők két vakcinát alkalmaztak nasalisan, mindkettő tartalmazta az LTK63 adjuvánst. Az egyik az influenzavírus H1N1 haemagglutininjét, a másik a *Neisseria meningitidis-C* tokpoliszacharida-diphtheria toxoid konjugátumot tartalmazta. A kísérleteket egereken és Yucatán törpemalacokon végezték. Az egyik vakcinával immunizált állatok immunválaszát vetették össze azokkal, melyeket már az alternatív vakcinával immunizáltak. A revakcinálás hetekkel később történt, amikor az anti-LT immunválasz magas szinten volt.

Főleg a törpemalacok mutattak biztató eredményeket – az atoxikus LT adjuvánssal végzett nasalis vakcinálás azonos szintű immunválaszt eredményezett, mint a konvencionális vakcinák. Ez különösen igaz az influenzavakcinára, ahol a nasalis dózis azonos volt a konvencionális intramuscularissal, és jól kifejezett, jobban keresztreagáló, szekretoros IgA-válasz indukálódott. Továbbá az LTK63 komponens citotoxikus T-lymphocyta választ is indukált. Hasonlóan biztató volt a meningococcus C-konjugátum eredményessége, igazolva, hogy ez a vakcina is adható nasalisan. Végül, de nem utolsósorban az anti-LT immunválasz nem befolyásolta a detoxifikált LT adjuváns hatását.

[Ref. Ma hazánkban 10 ágenssel szemben immunizálunk gyermekkorban, több esetben revakcinálás szükséges és ezek közül csak a Sabin-típusú poliovakcina (OPV) nem parenteralis. Előbb-utóbb be kell illeszteni a meningococcus konjugált vakcinát, a pneumococcus konjugáltat, kívánatos lenne a varicellavakcina – elsősorban a nem kevés zoster eset előfordulása miatt. Nem lenne felesleges egy hepatitis A-vakcina stb. A szakirodalom szerint mintegy 30 vakcina áll bevezetésre készen...

Nyilvánvaló, hogy a végletekig mindez parenteralis adagolással nem vihető végbe, így a fenti cikk és eredményei feltétlenül figyelmet érdemelnek.]

Kétyi Iván dr

A humán Herpesvirus-6A-DNS csontvelő-transzplantáció után gyakran kimutatható a plazmában, de ritkán a perifériás leukocytákban. Siegest, W. és mtsai (Charité-Campus Virchow, Abt. Innere Med, etc., Berlin, Németország): J. Infect. Dis., 2001, *183*, 130-133.

A humán Herpesvírus-6 (HHV-6) két jól elválasztható variánssal – A és B – rendelkezik. A HHV-6B-fertőzés korai csecsemőkorban történik és *exanthema subitumhoz* vezethet, de 1 éves korra a gyermekek 67–92%-a szeropozitívvá válik. A vírus látensen perzisztál a nyirokcsomókban és monocytákban, de reaktiválódhat immunszuppresszált betegekben. Csontvelő-transzplantáció esetén a reaktiválódott vírus opportunista patogén – szerepe van a graft-versus-host reakcióban és a csontvelő-szuppresszióban. A HHV-6A klinikai jelentősége ismeretlen, betegséget nem sikerült asszociálni a vírus primer fertőzéséhez. Mindezek mellett a HHV-6A gyakrabban található a liquorban, a bőrben és tüdőben, és ez eltérő epidemiológiára és patogén potenciálra utalhat.

A szerzők PCR-rel 25 csontvelő-transzplantált beteg plazmájában és perifériás leukocytáiban vizsgálták a HHV-6A- és -6B-DNS jelenlét. A HHV-6B egyaránt gyakori volt a betegek plazmájában és perifériás leukocytáiban, míg a HHV-6A ugyan gyakori volt a plazmában, de a leukocytákban csak egy esetben tudták kimutatni. Miután a szerzők kvantitatív PCR-technikát alkalmaztak, a vírus látens, vagy aktivált állapotát el lehetett különíteni.

A plazma és leukocyta vírustartalma a HHV-6B esetén arra engedett következtetni, hogy a plazmában a vírus a leukocytáktól eredt. Az a tény, hogy a HHV-6A gyakorlatilag csak a plazmában volt megtalálható, arra utal, hogy a vírus replikációja más szövetben történik, nem a leukocytákban. Feltehetően ez a tüdő, ti. egészségesek kb. 60%-ában a tüdőben mindkét variáns megtalálható, de hasonló eredményre jutottak csontvelő-transzplantáltak pneumonitise esetén is.

A vírus receptora a CD46 antigén, mely minden magvas sejt felszínén expresszálódik – így elvileg számos sejtféleséget képes fertőzni a HHV-6 mindkét variánsa, különbséget azonban már észleltek a replikációban és a kiváltott sejtlysisben.

[Ref.: A három látens jellegű herpeszvírus – HHV-6, -7 és -8 az immunszuppresszionak, ill. immundeficiencia (AIDS)-nak köszönheti felismerését.]

Kétyi Iván dr.

Invazív pneumococcus-megbetegedések Angliában és Wales-ben: a vakcináció kérdése. Crook D. és mtsai (Dept. Microbiol., J. Radclife Hosp., Oxford, Anglia): J. Infect. Dis., 2001, *183*, 239-246.

A *Streptococcus pneumoniae* egyik legfontosabb oka a súlyos fertőzéseknek és halálozásnak gyermekekben és felnőttekben a fejlett és fejlődő országokban egyaránt – így a prevenció elsőrendű jelentőségű. A rezisztens törzsek kialakulása és terjedése a vakcinációra helyezi a hangsúlyt.

1977-ben törzskönyvezték az első 14-valens poliszacharida vakcinát az USA-ban és 1983-ban a 23-valenset, melyet széles körben alkalmaznak. Ennek hatékonysága prediszponáló faktorokkal rendelkező felnőttekben nem egészen tisztázott, míg a legnagyobb rizikócsoportot alkotó gyermekekben nagyrészt hatástalan – lévén T-independens antigén. Az új, poliszacharida-protein konjugátumot tartalmazó vakcina T-dependens, már csecsemőkben immunogén és immunológiai memóriát vált ki. Hatékonyságát igazolták az USA-ban és Finnor-

ságban; kimutatva jelentéktelen mellékhatásait, azt, hogy 97%-os védelmet nyújt invazív pneumococcus-fertőzésekkel szemben, 73%-os hatékonyságát radiológiailag megerősített akut légúti fertőzéssel szemben, de csak 6–7%-os védelmet akut otitis media kialakulásával szemben. Ez utóbbi korlátozott hatékonyság sem lebecsülendő. Továbbá a konjugált vakcina védelmet nyújt a vakcinában foglalt szerotípusok hordozásával szemben, s így redukálja a pneumococcus-transzmissziót (csoportimmunitás).

Annak eldöntése, hogy milyen korban kell alkalmazni a vakcinát, függ az adott ország epidemiológiai helyzetétől, milyen életkorokban magas az invazív pneumococcus-fertőzések száma, milyen klinikai manifesztációk dominálnak. Bár a vakcina összeállításánál a „globális epidemiológiát" vették alapul, segítséget jelenthet a szerotípusok gyakoriságának ismerete az adott populációban.

A szerzők oxfordi központtal, egy több évre kiterjedő surveillance rendszert szerveztek. Az adatokból kiderült, hogy Angliában és Wales-ben a 7-valens konjugált vakcina az izolált szerotípusok 51–79%-át fedte, míg a 11-valens egységes magas fedést biztosított minden korcsoport számára. Csecsemőkben és 5 év alatt a szerotípusok előfordulási gyakorisága a következő volt: 14, 19, 6, 18, 1, 9, 23, 4, 3, 7 és 8 – okozta az esetek 81-93%-át. A 11-valens vakcina 15%-kal emelte a fedést – figyelembe véve a felnőtteket is. A korspecificitás lényegében fedte az európai átlagot, de az incidencia alacsonyabb volt, mint az USA-ban, különösen az 1 évnél fiatalabbak esetén (37,1–48,1 százezrelék, szemben az USA 154 százezrelékes morbiditásával). Alacsony volt a morbiditás fiataloknál és felnőtteknél, idősebb felnőtteknél fokozatosan, majd 65 év felett drámaian emelkedett a morbiditás. Váratlan, hogy csecsemőknél az invazív kórképekben alacsony a meningitis incidenciája (3–5% – míg például 28–30% B-streptococcus, 18–33% *E. coli* esetén még a *Listeria* okozta meningitis incidenciája is magasabb – 5–7%). Egyébként a fejlődő országokban a csecsemők védelmére a legjobban bevált a terhes anyák vakcinálása. Az akut otitis mediával szembeni korlátozott védelemmel szemben a vakcináltak körében a pneumococcus okozta otitis media 34%-kal csökkent.

Végül a szerzők a 11-valens vakcinát találták a leginkább „cost-effectivnek", de hangsúlyozzák, hogy országonként előzetes vizsgálatok alapján kell a vakcinát megválasztani és a vakcinálás időpontját meghatározni.

[Ref.: A rezisztens pneumococcus-törzsek nálunk is elterjedtek, így előbb-utóbb napirendre fog kerülni a védőoltáson alapuló prevenció. A szerzők kétségeit a felnőtteknél alkalmazott (olcsóbb) poliszacharida vakcina hatékonyságát illetően nem mindenki osztja, de a magas rizikójú 0–5 éves korosztály esetében egyedüli választási lehetőség a konjugált vakcinák valamelyike. Csak szervezés kérdése egy olyan hazai felmérés, mely az invazív pneumococcus-fertőzések klinikai manifesztációjának korcsoportokra osztott statisztikáját nyújtaná.

Ugyancsak igény lenne egy szerotípus surveillance-ra, ha nem is várunk jelentős eltérést az európai szerotípus megoszlástól.]

Kétyi Iván dr.

Nefrológia

Az alvási apnoe javulása éjszakai hemodialízissel kezelt betegekben. Hanly, J. P., Pierratos, A. (Humber River Regional Hospital, Torontói Egyetem, Kanada): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 102-107.

Az alvási apnoe (óránként 15-nél több apnoe/ hypopnoe epizód) gyakori jelenség a krónikus veseelégtelenségben szenvedő (KVE) betegekben, előfordulását érdemben sem a hagyományos (heti átlag 3×4 órás) krónikus hemodialízis (CHD), sem a peritonealis dialízis (CAPD) nem befolyásolja. Létrejöttében hypocapnia (metabolikus acidózis kompenzálása), felsőlégúti obstrukció és centrális mechanizmusok együttes szerepét feltételezik.

A szerzők az általuk 1993 óta működtetett speciális, éjszakai (nokturnális) otthoni hemodialízis eljárással (NHD) kezelt 14 beteg poliszomnográfiás vizsgálatát végezték alvási laboratóriumban. Feltételezték, hogy a többi dialízismódszernél hatásosabb NHD kedvezően befolyásolja az alvási apnoét is. A vizsgálat önkontrollal történt: a betegeket először hagyományos CHD-vel, majd NHD-vel kezelték. Mindkét periódusban minden betegnél két komplex alvásvizsgálatot végeztek: a hagyományosan kezelteknél egyet közvetlenül a CHD kezelés napjának éjszakáján, majd egyet kétnapos CHD szünet után, ezt követően hathetes NHD periódus után egy vizsgálat történt NHD kezelésen, egy pedig a kezelés nélküli éjszakán. A biokémiai vizsgálatok mellett folyamatosan kétcsatornás EEG, elektrookulogram, submentalis és tibialis EMG-regisztrálás történt, mérték a légúti áramlás sebességét, a légzési munkát (pletizmográfia) valamint transzkután érzékelőkkel a vér oxigén- és széndioxid-telítettségét. Az adatokat elektronikusan tárolták és értékelték.

A 14 vizsgált beteg közül CHD után két nappal, hétnél észleltek a definíció szerinti alvási apnoét (átlag 46 ± 19 epizód/óra), mely a kezelés napján 44 ± 22-re csökkent. NHD kezelés alatt az index 9 ± 9-re ($p = 0,05$) csökkent, a NHD nélküli éjszakán 19 ± 15-re ($p = 0,006$) emelkedett. A CHD periódushoz viszonyítva alacsonyabb volt a NHD betegek sekreatinin szintje, magasabb volt ugyanakkor alvás alatti oxigéntelítettségük és pCO_2-értékük is. Utóbbit a szerzők a légzésszabályozás stabilizálódásának jeleként értékelték.

Az NHD jelentősen csökkenti az alvási apnoés epizódokat, a kedvező hatás a kezelés nagyobb heti adagjával (a hagyományos CHD-nek mintegy kétszerese) és részben alkalmazási módjával (gyakori kezelések, kisebb metabolikus kilengésekkel) függ össze.

[Ref.: A cikk a hemodialízis hazánkban eddig még nem alkalmazott otthoni, naponta végzett módszerével szerzett kedvező tapasztalatokról számol be. Gotch összefoglalója szerint az elmúlt 18 évben világszerte kb. 150 beteg került napi (heti 5–6 napon végzett) hemodialízis programba (Gotch, F. A.: Daily hemodialysis: Is it a complex therapy with unproven benefits? Blood Purif., 2001, 19, 211-216.). A szerzők az NHD korán elhunyt úttörőjének (Uldall, J.) munkatársai, akik 1999-ben már 37, az otthoni kezelést sikeresen végző betegről számoltak be (Pierratos, A.: Nocturnal home hemodialysis: an update on a 5-year experience. Nephrol. Dial. Transplant., 1999, 14, 2835-2840.). Az éjszakai tartós forma bevezetése a torontói munkacsoport nevéhez fűződik. Indoka a dialízis hatásfokának növelése a hemodinamikai stabilitás fenntartása mellett. Az NHD a hagyományos, heti 3×4 órás HD teljesítményének 2-2,5×-ét nyújtja, a só-víz háztartás kiváló egyensúlya és a foszfátanyagcsere javulása mellett. Feltétele az otthoni, jól kezelhető, egyszerű, telemetrikusan ellenőrzött dialíziskészülék, a kellő kézügyességű, együttműködni képes beteg, a biztonságos vérnyerés (többnyire a v. jugularis tartós kanülje) az alkalmazást lehetővé tevő edukációs és ellenőrző csapat valamint az alkalmazás technikai és finanszírozási feltételei. Utóbbiak miatt hazánkban egyelőre az NHD bevezetése nem tekinthető realitásnak, bár szakmai – rehabilitációs indokai ugyanúgy adottak lennének, mint a már sikeresen működő CAPD programnak. A kanadai munkabér-költségek mellett az otthoni NHD még a napi alkalmazás mellett is gazdaságosabb, mint a kór-

házban hetente háromszor végzett CHD, s a mérleget tovább billenti az otthoni kezelés felé a szállítási- és gyógyszerigény csökkenése, nem utolsósorban a jobb otthoni és munkahelyi rehabilitáció esélye.

Zakar Gábor dr.

Neurológia

Az alvás és emlékezetkiesés egy esete. Corridan, B. J. és mtsai (Ealing, Hammersmith and Fulham Mental Health NHS Trust, Southall, Middlesex, UK and Department of Neurology, Ealing Hospital NHS Trust, Middlesex, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 524.

A 59 éves egyedül élő özvegy férfi 1998 szeptemberében izgatottan telefonált a fiának, mert a délutáni szundikálásból felébredve elveszítette az emlékezőképességét, az elmúlt 3 év eseményeit nem tudta felidézni. Hat hete már volt hasonló élménye, amikor alvás után az előző napokat nem tudta felelevéníteni. Korábban hypertensiója, 1986-ban szívinfarktusa volt. Pszichiátriai betegsége, migrénje vagy epilepsziája nem volt. A feje nem fájt.

A vizsgálat az elmúlt 2 hétre teljes retrográd amnéziát és az 50 évre hézagos emlékezési zavart talált. A frontalis, parietalis és temporalis lebenyre vonatkozó tesztek eredményei normálisak voltak. Az előzetes diagnózis: TGA (transient global amnesia). Öt napot a fiánál töltött, aki észrevette, hogy „valahányszor aludni ment, az emlékezése kiesett". A fiát minden reggel megkérdezte, miért van itt, mi történt?

1998 decemberében újabb epizódra ébredt. Három órán belül megvizsgálták. Az elmúlt pár hét eseményeire nem emlékezett. A következő 8 hónapban 3 hasonló élménye volt ébredés után. E történések folyamán az emlékezés zavarával tisztában volt. Az utolsó eset után végzett agyi MRI enyhe atrófiás elváltozásokat és ischaemiás jeleket észlelt, főleg a frontalis lebenyben. Az EEG epilepsziát diagnosztizált. Az intelligenciavizsgálatok a kognitív működéseket épnek találták.

1999 szeptemberében carbamazepin szedése után az amnéziás zavarok megszűntek, de 9 hónap elteltével a szert a mellékhatások miatt elhagyták. Négy hónap múlva újabb epizódok jelentkeztek. Az antiepileptikumot ismét adták. 2001 januárjában újabb emlékezetkiesés nem volt.

A TEA-t (transient epileptic amnesia) 1990-ben írták le először. A 60. év körül kezdődik, a férfiak között gyakoribb. Ébredéskor lép fel, múló emlékezetkieséssel jár, az antikonvulzív terápiára jól reagál, az egyéb kognitív funkciók épek.

A TGA-t és a TEA-t a rohamok gyakorisága is elkülöníti. A TGA ritkán mutatkozik, a TEA évenként legalább háromszor fordul elő. A TEA lefolyása rövidebb, az anterográd amnézia jelentéktelen, ezért a beteg a rosszullétet felismerheti.

Kollár Lajos dr.

Onkológia

Vénás thromboemboliával társuló carcinomák prognózisa. Sorensen, H. és mtsai (Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dánia): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1846-1850.

A carcinoma és vénás thrombosis társulását *Trousseau* már több mint 100 éve megfigyelte. Az őt követő vizsgálatok szerint thromboembolia után a carcinoma diagnózisának valószínűsége szignifikánsan növekszik. Mindmáig kevés ismeret van a thromboemboliával szinkron, vagy azt követően felfedezett carcinomák prognózisáról.

A szerzők követéses módszerrel vizsgálták a két betegség társulásának gyakoriságát, a daganat felfedezésekor annak kiterjedését, a thrombosisban szenvedő és nem szenvedő betegek túlélését. A Dán Nemzeti Betegregiszterből 1991–1992 évben valamennyi nem pszichiátriai kórház betegei közül kiemelték azokat, akik thromboemboliában szenvedtek, a terhességi megbetegedések kivételével. Az így nyert adatokat összevetették a Carcinoma Regiszter frissen felfedezett daganatos eseteivel (kivéve a non-melanoma bőrrákot). Összesen 34 000 beteg adatait vizsgálták. A thromboemboliás daganatos eseteket életkor és nem szerint illesztett, hasonló számú, thromboemboliában nem szenvedett daganatos beteggel hasonlították össze.

A thromboemboliás esemény során felismert carcinomák 44%-ában távoli metasztázisokat találtak. Utóbbiak gyakorisága a nem thromboemboliás kontrollcsoportban 35% volt. A thromboemboliát követő első éven belül felismert daganatokat 39%-ban kísérte távoli áttét, a kontrollokban ennek gyakorisága 32% volt. Amennyiben a daganat megállapítása és a thromboembolia között több mint egy év telt el, a távoli metasztázisok gyakorisága a két csoportban nem különbözött.

A thromboemboliával egyidejűleg kórismézett carcinomás betegek egyéves túlélése 12%, a kontrolloké 36% volt. A thromboemboliát követő első évben felismert daganatok prognózisa is rosszabb volt, mint a kontrolloké: az egyéves túlélés 38, ill. 47%. A thromboemboliát több mint egy évvel követően a túlélés csak enyhe, nem szignifikáns különbséget mutatott a kontrollok javára: 55%, a thromboemboliás csoport 53%-ával szemben.

A szerzők az eredmények alapján megállapítják, hogy daganatos betegekben a thromboembolia a carcinoma előrehaladott és agresszív természetére utal. Más, kisebb esetszámú vizsgálatok is azt találták, hogy a carcinomás betegek 35%-a a pulmonalis embolia után egy éven belül meghal.

A véralvadás és fibrinolysis egyensúlya a daganat növekedésével felborul. Adatok vannak arról, hogy az antikoaguláns kezelés a carcinoma incidenciáját és halálozását csökkenti. Utóbbi összefüggés kifejezettebb alacsony molekulasúlyú heparin alkalmazásakor, mint standard heparinkezelés mellett. Ezen ismeretek birtokában felvetődik, hogy daganatos betegeken agresszívebb antikoaguláns kezelés indokolt, mint a nem carcinomához társuló thrombosisokban. A szerzők nem vállalkoznak a kérdés eldöntésére, de fontosnak tartják a thrombosissal társult, rossz prognózisú carcinoma korai felismerését és kezelését.

Holländer Erzsébet dr.

Orvosképzés

Az államvizsgák értéke az orvosképzésben. van der Vleuten, C. (Dept. of Educational Development and Research, Univ. of. Maastricht, PO Box 616, 6200 MD Maastricht, Hollandia): BMJ, 2000, *321*, 1217-1219.

A legtöbb egyetemen, különösen Angliában, az orvostanhallgatók képzésük befejeztével záróvizsgát tesznek. Az oktatók azonban mostanában kétkedéssel fogadják az államvizsgák értékét.

Az államvizsgáknak két funkciója van: a szelektív, vagy beszámoló funkció és a nevelő funkció. A *szelektív funkció* célja, hogy a társadalom

számára kellően képzett orvosok kerüljenek ki az egyetemről. Ki kell rostálni azokat a hallgatókat, akik a gyakorlat számára alkalmatlanok, nehogy kárt okozzanak. Ugyanakkor a kompetens hallgatók kapjanak engedélyt a gyakorlati munkára és a továbbképzésre. A *nevelő funkció* azt jelenti, hogy a hallgatók átismétlik és összegezik mindazt, amit képzésük során tanultak.

Szelektív funkció. A vizsga legyen megbízható és érvényes. A „megbízható" vizsgaeredmény alatt az értékelés precizitását értjük. Az érdemjegyek legyenek reprodukálhatók. A vizsga megbízhatóságát mérni lehet. Az eredményt a megbízhatósági koefficiens fejezi ki, egy 0-tól (egyáltalán nem megbízható) 1-ig (tökéletesen megbízható) terjedő skálán. Ez a megbízhatósági koefficiens, mint korrelációs koefficiens fogható fel, az adott mérés és egy hasonló körülmények között végzett hipotetikus újramérés között.

Az „érvényességet", vagy „megalapozottságot", ellentétben a „megbízhatósággal" nem lehet egyetlen koefficienssel kifejezni. Az érvényességnek ugyanis különböző formái vannak. Ezek:

1. Érvényes tartalom. Akkor beszélhetünk tartalmilag érvényes vizsgáról, ha a vizsgát gondosan megtervezik, úgy, hogy a témákat megfelelően kiválasztják és mérlegelik.

2. Érvényes felépítés. Ez azt jelenti, hogy az értékelés differenciálni tud ismert különbségekkel rendelkező csoportok – például egy adott területen kezdők és haladók – között.

3. Konvergens, divergens és prediktív érvényesség. A vizsga megalapozottságát tükrözi az érdemjegyek viszonya más vizsgák érdemjegyeihez. Ha két vizsga várhatóan hasonló érdemjegyekhez vezet, konvergens, ha a vizsgák eredményei mennyiségileg különböző érdemjegyeket mutatnak, divergens érvényességről van szó. Ha a felmérés eredménye az államvizsga után valószínűsíthető professzionális sikerekre utal, a „prediktív" érvényesség kifejezést használják.

A hallgató értékelését megnehezíti, hogy a klinikai alkalmasság *tartalma specifikus.* Az, hogy a hallgató egy területen (például kardiológiában) jártas, még nem jelenti azt, hogy egy másik szakterületen (például gyermekgyógyászatban) is megfelelő. A tartalom problémája azonban egy adott szakágon belül is jelentkezik (például az egyik kardiológiai beteget jól kezeli, a másikat nem). Lényeges ezért az adott szakterületen belül, a témák széles körű felvetése, például többválasztásos kérdések segítségével.

Az államvizsga nem alkalmas arra, hogy megállapítsuk milyen széles körű a hallgató tudása, sem egyetlen beteg részletes klinikai vizsgálata, sem több eset rövid elemzése alapján. A záróvizsgán a teljes tananyagból vett mintának jellegzetesnek és általánosíthatónak kell lennie. Ha egy szűk tárgykörben a specifikus tartalom miatt nehéz a mintavétel, menynyivel inkább nehéz egy széles tárgykörben. Maga a vizsgáztató személye is befolyásolja az eredményt, természetes ezért, hogy több vizsgáztatóra van szükség. Hozzátartoznak az államvizsgákhoz a döntési hibák. A kitöltendő teszteknek és a tesztek értékelésének is mindig vannak korlátai.

A klinikai alkalmasság mérésére napjainkban a *Miller* által leírt, elegáns és egyszerű modellt javasolják. Miller az alkalmasságot *piramis* alakban ábrázolja, amelynek különböző szintjei vannak, melyek a következők:

1. *„Tudja"* szint. Ez a piramis alapja, a tényleges tudásból áll.

2. *„Tudja hogyan"* szint. Ez az alap fölötti réteg, az a képesség, hogy a hallgató a tudását használni tudja.

3. *„Megmutatja hogyan"* szint. Ez a még magasabb szint, ami a vizsgázónak azt a képességét tükrözi vissza, hogy egy gyakorlati helyzetben megfelelően jár el.

4. *„Megteszi"* szint. Ez a Miller piramis csúcsa, a legmagasabb szint, ami a hallgatónak a szokásos gyakorlatban betöltött aktuális magatartására vonatkozik.

A piramisnak minél magasabb szintjét vizsgáljuk, annál autentikusabb lesz a klinikai kiértékelés. A záróvizsga írásbeli részével csak a Miller piramis „tudja hogyan" szintjét lehet mérni. A szóbeli rész értékelése, mivel nincs benne a beteg tartós megfigyelése, ugyaneddig a szintig terjed. Sok helyen ma már az államvizsgához hozzátartozik az *objektíven felépített klinikai vizsgálat,* amelynek során a vizsgáztató felszólítja, hogy „mutassa meg hogyan" végzi a feladatot. Bár ez a Miller piramis magasabb, harmadik szintje, mégis csak izoláltan, rövid idő alatt, a teljes tananyagból találomra kiragadva méri a hallgató ügyességét (például a térd vizsgálata 5 perc alatt).

Ha a hallgatót a Miller piramis legmagasabb szintjén akarjuk vizsgálni, akkor magatartását a mindennapi klinikai gyakorlatban kell megfigyelni. Az oktató egy kurzus, vagy egy klinikai rotáció végén mondhat erről véleményt. Sorozatosan, napi munkája során kell a hallgatót figyelemmel kísérni, felmérve munkáját a klinikum számos területén, értékelve az anamnézisfelvételt, fizikális vizsgálatot, differenciáldiagnosztikát, kezelést és kommunikációt. Ha a megfigyelést számos alkalommal végezzük és az értékelést különböző oktatók végzik, valóban megbízható, érvényes és informatív adatokat kapunk a hallgató legmagasabb szintű alkalmasságáról. A klinikai munkából való mintavétel értékesebb, mint a záróvizsga tipikus modellje, amelynek során valamennyi szükséges információt egyetlen alkalommal, rövid idő alatt kell összegyűjteni.

Nevelő funkció. A vizsgák mozdítják elő a hallgató tudását. A hallgatók ismétlik és integrálják tudásukat és ügyességüket, hogy a záróvizsgára megfelelően felkészüljenek. Az államvizsga mellett ágáló nevelési elv az „alapos ismeretek ellenőrzése". Egy adott pillanatban demonstrált tudás azonban még nem jelenti azt, hogy a hallgató az orvosi munkára ténylegesen alkalmas. Ha az egyetlen vizsgára memorizált ismeretanyagot nem használják és nem ismétlik, akkor hamar el is felejtik. Azt is számításba kell venni, hogy az orvostudomány állandóan fejlődik, mozgásban van. Amit ma megtanultunk, az holnapra már elavult lehet. Ez a józan érv is amellett szól, hogy az államvizsga nevelő funkciójának ne tulajdonítsunk túlzott jelentőséget.

Összefoglalva, a záróvizsgák nem tudják teljesíteni sem szelektív, sem nevelő funkcióikat. Ideális oktatási program, korszerű tanterv mellett, ha a képzés során a hallgatók értékelését folyamatosan végzik, nincs szükség államvizsgára. A folyamatos értékeléshez folyamatos tanulás szükséges, a kettő összetartozik.

Sándor Tamás dr.

Orvosi statisztika

Másképpen a bizonyítékokról: mi a probléma a szignifikanciatesztekkel? Sterne, J. A. C. és Smith, G. D. (Dept. Social Medicine, University of Bristol, Bristol, BS8 2PR, Anglia): BMJ, 2001, *323,* 226-231.

A különböző tudományos vizsgálatok eredményét a szerzők általában aszerint értékelik, hogy a kísérleti mintából számított statisztika értéke meghaladja-e az 5%-os szignifikanciaszinthez tartozó kritikus értéket ($p < 0,05$). Az ily módon levont következtetések közül azonban minden huszadik eleve hibás, hiszen a szignifikánsnak tűnő eltérés/hatás pusztán a

véletlen műve. Nem meglepő ezek után, hogy az irodalomban több mint 300 életmódbeli és egyéb tényezőről állapították meg, hogy fokozza a coronariabetegség kockázatát.

A fordított eset az, amikor figyelmen kívül hagyunk olyan megfigyelt hatásokat, melyek pusztán a kis mintaszám miatt nem bizonyultak szignifikánsnak. A nagyszámú vizsgálat miatt szükségszerűen gyakori tévedések és megalapozatlan következtetések az 5%-os mitikus szignifikanciaszint kritikátlan alkalmazásából fakadnak. A következtetések megbízhatóságát természetesen növelhetjük, ha a szokásos 5% szint helyett egy kisebb (például 0,1%) értéket választunk, de az igazi probléma mélyebben rejlik.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a szignifikáns vs. nem szignifikáns osztályozás sokszor értelmetlen, főleg ha figyelembe vesszük, hogy számos tudományos vizsgálat értékelésekor nem is kényszerülünk igen/nem döntésekre. Javaslatuk szerint az adatokat az adott klinikai probléma kontextusában jóval árnyaltabban kell elemezni. Érvelésükben Pearson 60 évvel korábban megfogalmazott megállapítására is hivatkoznak, mely szerint bármely vizsgálat értékelésénél a p értékével rögzített elsőfajú hiba (elvetjük a nullhipotézist, noha igaz) mellett az ún. másodfajú hibát (igaznak fogadjuk el a nullhipotézist, noha valójában hamis) is figyelembe kell venni. A vizsgálatot megelőzően a nullhipotézis mellett mindig egy alternatív feltevést is meg kell fogalmazni, és a mintaszámot úgy kell meghatározni, hogy a vizsgálat kellő statisztikai erővel alkalmas legyen a klinikailag releváns eltérések/hatások kimutatására. Egy kis p-érték természetesen felhívja a figyelmet arra, hogy esetleg valamilyen hatás nyomára bukkantunk, de a talált hatások/eltérések konfidenciaintervallumait is be kell mutatni ahhoz, hogy megítélhessük a várható hatások valószínű mértékét.

A tudományos közlemények színvonalának emelésében az orvosi folyóiratok szerkesztőire hárul az a feladat, hogy a jövőben ne elégedjenek meg a szignifikáns, ill. nem szignifikáns megjelölésekkel, és fokozottan követeljék meg a szerzőktől, hogy a szokásos hipotézisvizsgálatok mellett más technikákat (például Bayes-módszer) is alkalmazzanak. Ezek segítségével ugyanis azokat a következtetéseket is be tudják mutatni, melyek a saját adatok és a korábbi tapasztalatok kombinálásából származnak.

Deutsch Tibor dr.

Perinatalis kérdések

Megelőzhető a perinatalis és csecsemőhalálozás? Marcon de Vargas, P. R. (Hospital Universitário António Moraes, Rua Dom Pedro I, 131. Maruipe, 29043-470 Viktória, ES, Brazília): Lancet Perspectives, 2000, *356*, s13

Az elmúlt 100 évben a fejlett világban a higiénés körülmények és a táplálkozás javulása, a nagyobb tudás, a vakcináció és az antibiotikus kezelés alkalmazása soha nem látott mértékben javította az egészségügyi helyzetet. Ennek egyik fokmérője a csecsemőhalálozás csökkenése és a várható élettartam meghosszabbodása. A kevésbé fejlett országokban széles rétegek számára ez ma sem realitás. Brazíliában a csecsemőhalálozás 1980-ban 85,6‰ volt, 1996-ra 37,5‰-re csökkent, az ország egyes régiói között azonban óriási az eltérés. A kormányzat programokat hirdetett a különbségek felszámolására, a 28 napon túli halálozás csökkenését már elérték. A perinatalis halálozás (halott magzatok + a születés után 7 napon belül meghalt újszülöttek) azonban emelkedett.

A szerző Viktória tartomány egyik olyan kórházában patológus, ahol a nagyon szegény betegek ellátása történik. Intézményükben a meghalt csecsemők és a halva született magzatok boncolási aránya csaknem 100%. Az esetek 24,1%-ában találtak fejlődési rendellenesség nélküli halva született magzatot, 25,6%-ban friss magzati elhalást, asphyxia és/vagy szülési sérülés miatt bekövetkezett 7 napon belüli halálozást mutattak ki. A halál oka 25,5%-ban koraszülöttséggel, 12,2%-ban súlyos fejlődési rendellenességgel volt magyarázható, míg 12,6%-ban egyéb specifikus tényezők szerepét igazolták (például 5,9%-ban kongenitális syphilis).

A halva születettek és a meghalt újszülöttek 81%-ánál a halálozás elkerülhető lett volna megfelelő szintű terhességi tanácsadással és magasabb színvonalú szülőszobai és a neonatalis ellátással. Alátámasztja ezt az a tény is, hogy a boncolt magzatok és újszülöttek 66%-ában az anyák többször jártak tanácsadáson és kórházban szültek. Ellentétben a fejlett országokkal, itt nem a fejlődési rendellenesség a vezető halálok, a mortalitás csökkenése az állami szolgáltatások effektivitásának fokozásától várható. A szegény réteg számára biztosított egészségügyi ellátással meg sem közelíthetők a gazdagok esélyei Brazíliában.

Ertl Tibor dr.

A prevenció kérdései

Agresszív és konvencionális lipidcsökkentő kezelés hatásának összehasonlítása familiáris hypercholesterinaemiában az atherosclerosis progressziójára (ASAP): egy prospektív, randomizált, kettős vak tanulmány. Smilde, T. J., van Wissen, S., Wolersheim, H. és mtsai (Dept. of Medicine, University Medical Center, Nijmegen, Dept. of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, Hollandia): Lancet, 2001, *357*, 577-581.

A magas LDL-koleszterin-szint igazoltan atherosclerotikus kockázati tényező. A szerzők vizsgálatának célja annak meghatározása volt, hogy az agreszszív statinkezeléssel történő koleszterinszint-csökkentés hatékonyabb-e, mint a hagyományos kezelés familiáris hypercholesterinaemiában. A szerzők ebből a célból nagy dózisú atorvastatin-kezelés hatását elemezték a simvastatinnal kezelt betegekkel összehasonlítva a carotisrendszer atherosleroticus folyamatának progressziójának mérésével.

Randomizált, kettős vak klinikai tanulmány keretében 325 familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő beteget vizsgáltak. Előzetesen 1997–1998 között familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő, 30–70 éves férfiak és nők szűrését végezték el. A betegek körében, kezeléstől függetlenül, az LDL-koleszterin-koncentráció 4,5 mmol/l felett maradt. Összesen 377 egyént szűrtek ki, akik közül 330 beteget randomizáltak. Öt beteg kiesése után 325 beteget vontak be a vizsgálatba. 160-at randomizáltak az atorvastatin-csoportba (66 férfi, 94 nő) és 165 beteget a simvastatin-csoportba (62 férfi, 103 nő) Mindkét csoport betegei körében 29%-ban (46 beteg az atorvastatin- és 48 beteg a simvastatin-csoportban) lipidcsökkentő kezelés előzetesen nem történt. A betegek átlagos életkora 48 év volt (± 10 év); az átlagos testtömeg index 26 (± 3) kg/m^2; és az átlagos szisztolés és diasztolés vérnyomásuk 131 (± 16) és 79 (± 8) Hgmm volt. Cardiovascularis betegség (31%), dohányzás (32%) és egyéb gyógyszeres kezelés (52%) azonos arányban oszlott meg a két csoportban.

A betegek 80 mg atorvastatint (n = 160), illetve 40 mg simvastatint (n = 165) kaptak naponta, placebokezeléssel váltakozva (a napi adag 4 tabletta volt mindkét esetben). A vizsgálat elsődleges végpontja a carotisrendszer intima-media vastagság (továbbiak-

ban IMT) változása volt, amelyet kvantitatív V-mód ultrahangvizsgálattal mértek két év múlva. A kiindulási IMT értékek az arteria carotis communis és interna, valamint a bifurkáció mérései alapján 0,93 mm (SD 0,22) volt az atorvastatin- és 0,92 mm (SD 0,21) a simvastatin-csoportban.

A 345 beteg közül 45 beteg nem fejezte be a vizsgálatot (13%), terhesség bekövetkezése (két beteg a simvastatin-csoportban), transzaminázszint-emelkedés (mindkét csoportban), menorrhagia (egy beteg a simvastatin-csoportban), emocionális distressz (két beteg a simvastatin- és 3 beteg az atorvastatin-csoportban), elégtelen hatás, haláleset (három beteg, közülük kettő kardiális és egy daganatos eredetű volt), TIA, polyarthritis, appendicitis, instabil angina pectoris, gyomorperforáció stb. bekövetkezése miatt.

Az atorvastatin-kezelésben részesültek körében a szérum-koleszterinkoncentráció nagyobb mértékben csökkent, mint a simvastatin-kezelésben részesültek esetében. A HDL-koleszterin-szint mindkét csoportban növekedett. A triglicerid koncentráció 29%-kal csökkent az atorvastatin-csoportban és 18%-kal a simvastatin-csoportban. A lipoprotein (a) szintje egyenlő mértékben csökkent mindkét csoportban, de az apolipoprotein B koncentrációja jobban mérséklődött az atorvastatin-, mint a simvastatin-kezelés során. Az LDL/HDL-koleszterin aránya 7,32-ről 3,12-re csökkent (–57%) az atorvastatin- és 7,62-ről 3,73-ra (–49%) a simvastatin-csoportban. Az LDL/apolipoprotein B aránya 13,5%-kal és 11,5%-kal csökkent az atorvastatin-, illetve simvastatin-csoportban. Az LDL-koleszterin-koncentráció 3,0 mmol/l alá az atorvastatinnál kezeltek körében 43 betegnél (27%) csökkent, és 12 betegnél (7%) a simvastatin-csoportban. A betegek mindkét szert jól tolerálták.

A carotisrendszerben az IMT regressziója 106/160 (66%) esetben volt megfigyelhető az atorvastatin- és 69/165 (42%) esetben a simvastatin-csoportban. Kétéves kezelés után az atorvastatinnal kezeltek körében az IMT csökkent (–0,031 mm, 95% Ci [–0,007; 0,055], p = 0,0017), ezzel szemben a simvastatinnal kezeltek csoportjában növekedett (0,036, 95% CI [0,014; 0,058], p = 0,0005). A falvastagság-változás statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott a két csoport között (p = 0,0001).

Következtetésük, hogy az atorvastatinnal történő agresszív LDL-koleszterinszint-csökkentéssel (legalább 45%-os csökkenés) együtt a carotisrendszer intima-media vastagsága is csökken familiáris hypercholesterinaemiában, míg a konvencionális LDL-csökkentés esetében ez nem mutatható ki.

Orosz István dr.

HÍREK

II. Kelet-magyarországi Diabetes Hétvége

Kecskemét, 2001. október 26 – 27.

Színhely: Erdei Ferenc Művelődési Központ (Deák Ferenc tér 1.)

Program

2001. október 26. (péntek)

14.00 Megnyitó

Cukorbetegség és terhesség

Üléselnök: *Dr. Baranyi Éva, Dr. Földesi Irén*

14.15 Dr. Tamás Gyula: Gesztációs diabetes: pathogenesis, diagnózis és kezelés

15.00 Dr. Kerényi Zsuzsa: Gesztációs diabetes: előfordulás, szűrés és utánvizsgálat

Szünet

15.30 Dr. Baranyi Éva: Praegesztációs diabetes és terhesség gondozásának aktuális kérdései

Szünet

16.15 Kerekasztal: Terhesség és a cukorbetegség

Moderátor: *Dr. Juhász Márta*

Résztvevők: *Dr. Tamás Gyula, Dr. Kerényi Zsuzsa, Dr. Baranyi Éva, Dr. Egyed Jenő, Dr. Halmos Tamásné, Dr. Földesi Irén, Dr. Kékes Katalin, Dr. Gyimesi András, Dr. Neuwirt Gyula, Dr. Juhász Elek*

Szakdolgozói szekció

15.30 A terhességi cukorbetegség szűrése és gondozása. (Workshop)

Moderátor: *Dr. Halmos Tamásné, Bánvölgyi Györgyné*

19.30 Vacsora és társasági program a Tanyacsárdában

2001. október 27. (szombat)

Metabolikus szindróma, 2-es típusú cukorbetegség és a gondozás aktuális kérdései

Üléselnök: *Dr. Gyimesi András, Dr. Vén Gabriella*

9.00 Dr. Jermendy György: A háziorvos szerepe a 2-es típusú cukorbetegség felismerésében és kezelésében. A metabolikus szindróma korszerű szemlélete

Szünet

Felkért szakértők válaszolnak

A szünetben találkozás *Dr. Jermendy Györggyel, Dr. Vándorfi Győzővel* és *Dr. Winkler Gáborral*

10.10 Dr. Maros Zoltán: A diabetes-szűrés jelentősége az alapellátásban Cost-benefit szempontokat is figyelembe vevő szűrési technika egy lehetséges modellje

10.30 Dr. Pénzes János: A team-munka és a megosztott gondozás jelentősége a diabetes mellitusban szenvedők kezelésében

10.50 Dr. Bruncsák András: Bázis – bólus koncepció lehetősége az oralis antidiabeticus kezelésben; glinidek

11.10 Dr. Mecseki László: Diabeteses láb

Szünet

11.40 Dr. Neuwirth Gyula: A beteg edukáció új lehetősége. DESG

12.10 Dr. Borda Ferenc: A klubélet szerepe az edukációban

12.30 Dr. Valenta Borbála: Integrált megyei egészségügyi rendszer kidolgozása Szabolcs-Szatmár megyében és szerepe az diabetologiai ellátásban

Zárszó

Regisztráció és információ pénteken 11 órától, szombaton 8 órától a helyszínen.

Az előcsarnokban gyógyszergyártó és forgalmazó cégek mutatják be termékeiket.

Érdeklődés és előzetes jelentkezés:
Dr. Juhász Márta és Dr. Vén Gabriella
Bács- Kiskun-Megyei Önkormányzat Kórháza III. sz. Belgyógyászati Osztály és Cukorbeteggondozó
Kecskemét, Nyíri út 38.
Telefon: 76/516-700, Fax: 76/481-219

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

---

Meghívó a **VII. Országos Sürgősségi Konferenciára**

Ideje: *2001. november 9-11.*

Helye: Székesfehérvár

– Heveny ischaemiás szindrómák sürgősségi ellátása
– Stroke sürgősségi ellátása
– Gyermek- és felnőttkori sürgősségi traumatológiai ellátás és szervezése
– Reszuszcitáció

Minden érdeklődőt szeretettel várunk

Tudományos szervező: *Dr. Csingár Antal.* Tel.: 26/22 535-500, Mobil: 06/30 216-7793.

Információ:
New Instant Bt. 06/1212-2232

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Szent Pantaleon Kórház (2400 Dunaújváros Korányi S. u. 4-6.) főigazgatója, *Dr. Máté-Kasza László* pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:

Radiológiai Osztályra *osztályvezető főorvos* (CT-ben jártasság szükséges) és **Pszichiátriai Osztályra** *osztályvezető főorvos* részére

A két munkakör pályázati feltételei:
- szakirányú szakvizsga
- 10 éves szakorvosi gyakorlat
- tudományos munkában való jártasság
- vezetési alkalmasság
- koncepcióval kapcsolatos elképzelések
- részletes szakmai önéletrajz
- képesítést igazoló okiratok másolata
- erkölcsi bizonyítvány
- igazolás a működési nyilvántartásba való felvételről

A pályázati anyaghoz csatolandó:
- szakmai koncepcióval kapcsolatos elképzelés
- nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról

Lakhatási lehetőség és bérezés megbeszélés alapján.
A munkakörök a pályázat elbírálása után azonnal elfoglalhatók.

Belgyógyászati Osztályra *szakvizsgával rendelkező* vagy *közvetlenül szakvizsga előtt álló orvos* részére.
A bérezés kiemelt és lakhatási lehetőség biztosított.

Kardiológiai Osztályra szakvizsgával rendelkező vagy közvetlenül szakvizsga előtt álló *kardiológus szakorvos* részére
Juttatás: kiemelt bérezés, lakhatási lehetőség megbeszélés szerint

Traumatológiai Osztályra *pályakezdő*, ill. *traumatológiából szakvizsgázott orvos* részére
Juttatás: kiemelt bérezés, lakás megbeszélés tárgya.

Bőr- és Nemibeteggondozóba *bőrgyógyászatból szakvizsgázott orvos* részére

Radiológiai Osztályra *radiológiai szakvizsgával rendelkező orvos* részére, ill. gyakorlattal rendelkező pályakezdő orvosok jelentkezését várjuk. CT-jártasság előnyt jelent.

Általános Sebészeti Osztályra *szakorvos* és *orvos* részére
Sebészeti szakvizsgával vagy szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek. *Érsebész szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* előnyt élvez.

TBC Gondozó Intézetbe *tüdőgyógyászatból szakvizsgázott orvos* részére

Pszichiátriai Osztályra *szakorvos* és *orvos* részére (szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek)

Urológiai Osztályra *szakorvos* vagy *szakvizsga előtt álló orvos* részére

Fül-orr-gégészeti Osztályra *szakorvos* vagy *közvetlenül szakvizsga előtt álló orvos* részére

Belgyógyászati Osztály Nephrológiai részlegébe *belgyógyászati* ill. *nephrológiai szakvizsgával rendelkező szakorvos* vagy *közvetlenül szakvizsga előtt álló orvos* részére.

EUROCARE Rt. 13. sz. Dialízis Állomáson napi 4 órás állás biztosítható.

A fenti állásokra vonatkozóan a bérezés és a lakhatási lehetőség megegyezés alapján.

Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályra *szakvizsgával rendelkező szakorvos* részére, de közvetlenül szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek

Csecsemő- és Gyermekosztályra *szakvizsgával rendelkező* vagy *közvetlenül szakvizsga előtt álló orvos* részére
Neonatológiai szakvizsga előnyt jelent.

A két utolsó állás bérezése kiemelt, lakhatási lehetőség megbeszélés tárgyát képezi.

Keszthely Városi Kórház állást hirdet az alábbi három osztályra:

1. *Központi Anaesthesiologiai 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 elláthatő, 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 fizikoterápiás 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 **Váci Fegyház és Börtön** felvételre keres határozott időre *fogorvost*. Vállalkozók előnyben, de pályakezdők jelentkezését is várjuk.
Bérezés megegyezés szerint.
A foglalkoztatás idejére, ha szükséges, lakás megoldható.
Jelentkezni lehet az intézet személyügyi és szervezési osztályán.
Cím: Vác, Köztársaság u. 62-64.
Tel.: 27-314-066/118.

A **Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar Onkológiai Tanszék vezetője** pályázatot hirdet *belgyógyász szakorvos* munkakör betöltésére.
Pályázati feltételek:
- magyar állampolgárság
- büntetlen előélet
- orvosegyetemi diploma
- belgyógyászati szakvizsga vagy ahhoz közeli állapot
- angol nyelvismeret

Előnyt jelent klinikai onkológiai szakképesítés.
A pályázathoz csatolandó:
- szakmai önéletrajz
- diploma másolata
- szakorvosi bizonyítvány másolata
- nyelvismeretet igazoló okirat másolata
- Orvosok Országos Nyilvántartási Igazolvány másolata
- Magyar Orvosi Kamarai tagságot igazoló okirat másolata
- három hónapnál nem régebbi hatósági erkölcsi bizonyítvány
- nyilatkozat arról, hogy az elbírálásban résztvevők megismerhetik a pályázatot

A pályázatot a megjelenéstől számított 30 napon belül a Debreceni Egye-

tem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Személyzeti Csoportjához (4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. vagy Postafiók 15.) kell benyújtani.

A **Heves Megyei Rendőr-főkapitányság** vezetője pályázatot hirdet a BM alapellátás *gyógyító szakorvosi* beosztás betöltésére.
Pályázati feltételek:
– orvostudományi egyetemi végzettség, általános orvosi diploma
–általános orvostani vagy háziorvostani szakképesítés vagy belgyógyászati szakorvosi képesítés és 10 év körzeti-illetve háziorvosi gyakorlat
– büntetlen előélet
– magyar állampolgárság és megfelelés a beosztáshoz meghatározott egyéb feltételeknek
Pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
– diploma, szakképesítés, OONYI-ba vételről szóló dokumentum közjegyző által hitelesített másolatai
– Magyar Orvosi Kamarai tagság igazolása
– nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról
Állományviszonya: közalkalmazott
Bérezés: megegyezés szerint
Lakást biztosítani nem tudunk.
A pályázatot a Heves Megyei Rendőrfőkapitányság vezetőjéhez „saját kezű felbontásra" címezve (3300 Eger, Eszterházy tér 2.) a megjelenéstől számított egy hónapig lehet benyújtani.
Érdeklődni a Heves Megyei Rendőrfőkapitányság Egészségügyi Osztály vezetőjénél, *dr. Kozma Mihály* ro. alezredesnél lehet a 36/522-109 vagy 522-111/13-80 telefonon.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXIII/1. C. A colchicin nem kontraindikált glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányban.

CXIII/2. D. A beningus monoclonalis gammopathiára még nem jellemző a plasmocytomában gyakori bacterialis fertőzés előfordulása.

CXIII/3.B. A prostatarák 95%-ban adenocarcinoma és hisztológiailag többgócú.

CXIII/4. D. Penicillin által okozott haemolyticus anaemia esetén nagy valószínűséggel cephalosporin-kezelés esetén is fellép ez a mellékhatás.

CXIII/5.A. A per os adható antiviralis lamivudin a krónikus hepatitis B új gyógyszere.

CXIII/6. B. Krónikus hepatitis B-ben nem jellemző thyreoditis jelentkezése.

CXIII/7. D. Egészséges felnőttekben 90%-ban gyógyul a HBV-fertőzés.

CXIII/8. E. Addison-kór nem társul HCV-infekcióhoz.

CXIII/9. A. Interferon adása autoimmun hepatitisben kontraindikált.

CXIII/10. C. Ha az ascites fehérvérsejtszáma eléri a 250/mm^3 értéket, nagy a valószínűsége a spontán bacterialis peritonitisnek (SBP), 5000/mm^3 sejtszám esetén biztosnak vehető a diagnózis. Az ascites magas proteintartalma inkább védő hatású SBP ellen.

CXIV. sorozat

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

CXIV/1. Az iv. gamma-globulin terápiával kapcsolatos állítások közül melyik az igaz?
A. A nagy dózisú iv. gamma-globulin immunthrombocytopeniában képes remissziót előidézni.
B. Lassan kell beadni a gamma-globulin injekciót, mert nagy a spontán anticomplementer aktivitása.
C. Biztonságosan adható szelektív IgA-hiányos betegeknek.
D. Adása a HIV-infekció nagy kockázatával jár.

CXIV/2. A vakcina immunológiai hatásaira érvényes, KIVÉVE:
A. A primer immunválasz a vakcina beadása után 1 héten belül jelentkezik.
B. Az ismételt antigénexpozíció esetén jelentős IgM- és IgG-képződés várható.
C. A vakcina hatásához – a B-sejtek IgG termeléséhez – szükséges a T-sejtek helper funkciója.
D. A primer válasz mindig gyengébb, mint az antigén ismételt adására jelentkező reakció.

CXIV/3. Az endocarditis lentára jellemző állítások, KIVÉVE:
A. A szérumban keringő immunkomplexek szintjével párhuzamos az extracardialis manifesztációk aktivitása.
B. A betegek kb. felében kimutatható rheumatoid faktor.
C. Immunkomplex nephritis esetén jelentős lehet a komplement haemolyticus aktivitás csökkenése.
D. Csak ritkán észlelhető sarcolemma elleni antitest előfordulása.
E. Előfordulhat álpozitív Wassermann-reakció.

CXIV/4. Melyik állítás érvényes e szelektív IgA-hiányra?
A. Az IgA-hiányos beteg hajlamos szérum okozta anaphylaxiás reakcióra.
B. Friss plazma adására javul a klinikai kép.
C. Kompenzáló mechanizmusként fokozódik a secretoros komponens képződése.
D. Megnő az sLgM-szint a secretumokban.
E. Az IgA-hiányt ritkán kíséri autoimmun betegség.

CXIV/5. Asthma bronchiale esetén jellemző, KIVÉVE:
A. Felnőtt asthmások 30%-ában ételallergének is kiváltják a rohamot.
B. Légúti allergénekre való érzékenység a betegek 25%-ában kimutatható.
C. A specifikus allergén inhalációja fokozza a nem specifikus bronchus-hiperreaktivitást.
D. Az allergén inhalálása után az asthmások 50%-ában észlelhető egy késői fázisú pulmonalis reakció.

CXIV/6. Az atópiás dermatitisre érvényes:
A. Normális szérum-IgE-szint alapján kizárható a diagnózis.
B. A betegek fogékonyak herpes simplex- és Staphylococcus-infekciókra.
C. Rendszerint normális a cellularis immunreaktivitás.
D. A haemolyticus complement aktivitás párhuzamos a betegség aktivitásával.

CXIV/7. A primer immunválasz folyamán szükséges, hogy
A. A CD8 T-sejtek stimulálják a macrophagokat.
B. A CD4 T-sejtek stimulálják a macrophagokat IL-1-secretióra.
C. A B-sejtek reagáljanak az IL-1-re.
D. Az antigénprezentáló macrophagok bemutassák az antigént a B-sejteknek.

CXIV/8. A penicillinallergiára érvényes:
A. A penicillint kapó betegek 20%-ában allergiás reakció léphet fel.
B. A penicillinallergiások 25%-a cephalosporinra is érzékeny.
C. Alacsony titerű IgM-antitest a penicillin „nagy" antigéndeterminánsa ellen csaknem minden penicillint kapó betegben kimutatható.
D. A per os adott penicillin nagy valószínűséggel anaphylaxiát okoz.

CXIV/9. A sarcoidosisra vonatkozó igaz állítások, KIVÉVE:
A. A gyulladás helyén a CD4 T-sejtek száma megnőtt.
B. A cutan anergia gyakori.
C. Polyclonalis immunglobulin-szaporulat észlelhető.
D. A vérképben lymphocytosis észlelhető.
E. A keringő immunkomplexszint a szérumban emelkedett lehet.

CXIV/10. Egy 15 éves lány akut vírushepatitis klinikai tüneteivel kerül kórházba, azonban a vírusszerológiai leletek negatívak. Májbiopsziát végeznek, ami kezdődő cirrhosist, lymphocytás/plasmasejtes infiltrációt, hepatocellularis necrosist mutat. Melyik a lehetséges alternatíva?
A. A beteg HLA B27 pozitív.
C. Magas szérum-immunglobulin (IgG) észlelhető.
D. Nagy valószínűséggel AMA-pozitivitás is fennáll.
E. Spontán gyógyulás várható 1–2 hónap alatt.

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

A rendezvények és a kongresszusi híranyagok *leadásának határideje* a lap megjelenése előtt **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

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 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 gyorsteszt 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.

Mágneses rezonanciavizsgálat szerepe az emlőelváltozások diagnosztikájában
Boné Beáta dr., Szabó Botond dr., Palkó András dr., Aspelin, Peter dr.

Ultrahanggal vezérelt hidrosztatikus desinvaginatio
Weisenbach János dr., Hock András dr., Molnár Szilvia drd.

A gyomor Epstein–Barr-vírusgenom pozitív lymphoepitheliomaszerű carcinomája
Lukács Miklós dr., Bodorkós Imre dr., Völgyi Zoltán dr., Lakatos László dr., Tárnok Ferenc dr., Brittig Ferenc dr., Máhr Károly dr., Hafner János dr., Kelényi Gábor dr.

Szigetsejt citoplazma és glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek kis súllyal született fiatal felnőttekben
Luczay Andrea dr., Vásárhelyi Barna dr., Madácsy László dr., Pánczél Pál dr., Tulassay Tivadar dr.

Fiatalkori méhtestrák
Orosz András dr., Zs. Tóth Ferenc dr., Molnár Anna dr., Orosz Gábor drd.

A közlemények sorrendje nem tekinthető véglegesnek.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

PANORÁMA

NAGYÚTIKÖNYV-SOROZATA

PANORÁMA



Terjedelem: 973 oldal
Ár: 3200 Ft



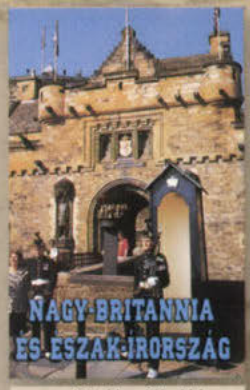
Terjedelem: 590 oldal
Ár: 1850 Ft



Terjedelem: 673 oldal
Ár: 2600 Ft



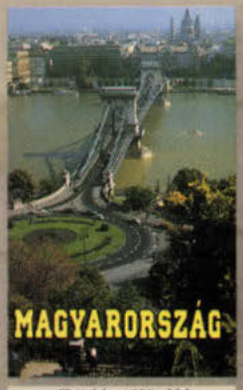
Terjedelem: 543 oldal
Ár: 2400 Ft



Terjedelem: 380 oldal
Ár: 2800 Ft



Terjedelem: 718 oldal
Ár: 3400 Ft



Terjedelem: 898 oldal
Ár: 2780 Ft



Terjedelem: 508 oldal
Ár: 2600 Ft

A Medicina Könyvkiadó ügyfélszolgálata:

Telefon: 302-6293, Fax: 302-6293
e-mail: medkiad@mail.matav.hu

Ütőkártya ischaemiás szívpanaszok ellen



RADIEX COMMUNICATIONS

Az első myocardialis sejtvédő a stabil angina pectoris kezelésében

PREDUCTAL®

trimetazidin

naponta

3 tabletta

Alkalmazási előírás:

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

IDŐS BETEGNEK: Nem szükséges az adag módosítása. ***SEBÉSZETI ALKALMAZÁS:*** Narkózis esetén speciális óvintézkedésre nincs szükség. Terhesség és szoptatás időszaka alatt alkalmazása kerülendő (elegendő klinikai tapasztalat hiányában). Állatkísérletek nem számoltak be embriotoxikus vagy teratogén hatásról. Túladagolásról eddig még nem számoltak be. Eltartása: szobahőmérsékleten (15-25°C).

Megjegyzés: csak vényre rendelhető. **Csomagolás:** 60 db filmtabletta (Servier).

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

SERVIER

SERVIER HUNGÁRIA KFT. WEST END IRODAHÁZ B TORONY, 1062 BUDAPEST, VÁCI ÚT 1-3 . TEL.: 238-7799, FAX: 238-7966

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

142. évfolyam, 36. szám 2001. szeptember 9.

490 Ft

Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések 1941

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A protonpumpagátlók összehasonlító vizsgálata 1953

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Rádiótelefonok és pacemakerek elektromágneses kompatibilitásának vizsgálata 1963

ORVOSI TECHNIKA

Magzati fonokardiográfia új megközelítésben 1971

HORUS

Az orvostudományi szakirodalom és szaksajtó időszerű epistemologiai kérdései 1977

Farkas Andor életműve, orvosszakértői tevékenysége 1980

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

Antal Géza: Külső húgycsőmetszés átjárhatatlan heges húgycsőszornál a Brainard-féle kutaszolás segélyével 1985

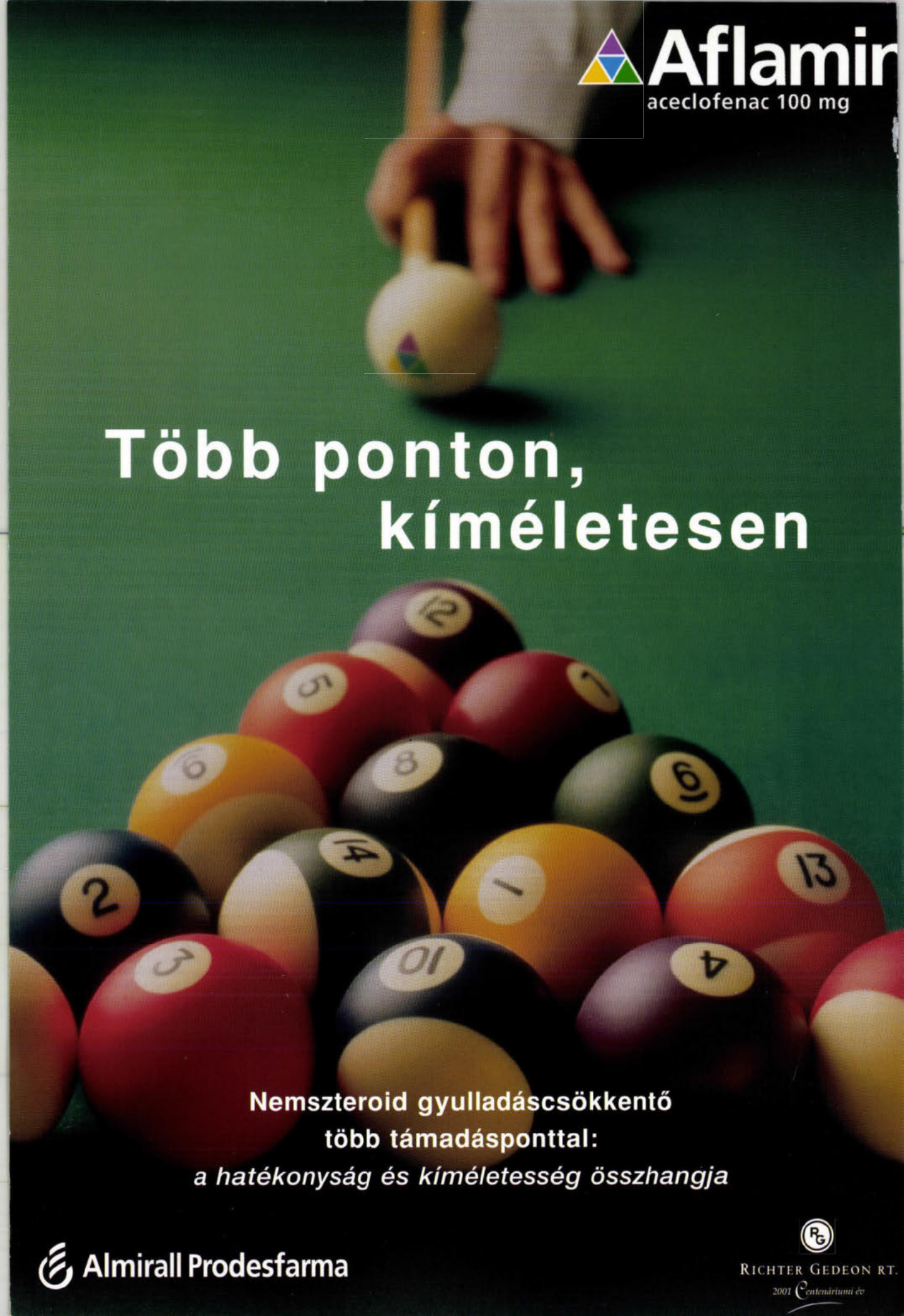
EMLÉKEZETI TÚMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 36 • 1937–2000 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus


Aflamir
aceclofenac 100 mg
Több ponton,
kíméletesen
Nemszteroid gyulladáscsökkentő
több támadásponttal:
a hatékonyság és kíméletesség összhangja
Almirall Prodesfarma
RG
Richter Gedeon Rt.
2001 Centenáriumi év

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 36. szám – 2001. szeptember 9.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

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

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

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (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: 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

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 36. szám – 2001. szeptember 9.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 9., 2001. Volume 142. No. 36.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések
Fodor János dr., Polgár Csaba dr., Péley Gábor dr., Németh György dr. 1941

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A protonpumpagátlók összehasonlító vizsgálata
Herszényi László dr., Tulassay Zsolt dr. 1953

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Rádiótelefonok és pacemakerek elektromágneses kompatibilitásának vizsgálata
Gellér László dr., Thuróczy György dr., Merkely Béla dr. 1963

ORVOSI TECHNIKA

Magzati fonokardiográfia új megközelítésben
Várady Péter, Wildt, Ludwig dr. 1971

HORUS

Az orvostudományi szakirodalom és szaksajtó időszerű epistemologiai kérdései
Karasszon Dénes dr. 1977

Farkas Andor életműve, orvosszakértői tevékenysége
Vértes László dr., Horváth Imre dr. 1980

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

Antal Géza: Külső húgycsőmetszés átjárhatatlan heges húgycsőszornál a Brainard-féle kutaszolás segélyével
Kommentár: Romics Imre dr. 1985

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1989

HÍREK 1997

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1999

Management of the axilla in breast cancer: evidences and unresolved issues
Fodor, J., Polgár, Cs., Péley, G., Németh, Gy. 1941

REVIEW ARTICLES

Comparison of proton pump inhibitors
Herszényi, L., Tulassay, Zs. 1953

ORIGINAL ARTICLES

In vitro and *in vivo* study of electromagnetic compatibility for cellular phones and pacemakers
Gellér, L. Thuróczy, Gy., Merkely, B. 1963

MEDICAL TECHNICS

Fetal phonocardiography in a novel approach
Várady, P., Wildt, L. 1971

HORUS

Actual epistemological questions of the medical scientific literature
Karasszon, D. 1977

Andor Farkas M.D., his life-work and his activity as a medical expert
Vértes, L., Horváth, I. 1980

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL AT ONE TIME AND TODAY

Géza Antal: External urethrotomy of scarred urethrostenoses by the method of Brainard's
Comment: Romics, I. 1985

FROM THE LITERATURE 1989

NEWS 1997

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



NOVYNETTE®

alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta

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

REGULON®

dezogesztrel tartalmú filmtabletta

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

„A virágnak megtiltani nem lehet...“!

RICHTER GEDEON RT.

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

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

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

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

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

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus úton is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (ábrák, táblázatok) külön fileként kérjük elküldeni. A megformázott floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát előnyben részesítjük.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések

Fodor János dr.[1], Polgár Csaba dr.[1], Péley Gábor dr.[2] és Németh György dr.[1]

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Sugárterápiás Osztály (osztályvezető főorvos: Németh György dr.)[1]
Általános- és Mellkassebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Köves István dr.)[2]

A tanulmányban a szerzők azt vizsgálták, hogy milyen tudományos bizonyítékok vannak az axilla kezeléséhez, és ezek alapján mi tekinthető optimális klinikai gyakorlatnak. Az axilla kezelésével kapcsolatos publikációk kereséséhez a MEDLINE adatbázisát használták. Az evidenciák szintjét standard kritériumok alapján határozták meg: 1. randomizált vizsgálatok metaanalízise, 2. randomizált vizsgálat, 3. prospektív és retrospektív tanulmány, 4. szakbizottságok és munkacsoportok jelentése-véleménye. Az axillaris nyirokcsomóáttét valószínűsége egyenesen arányos a primer tumor méretével, de a kockázat kis (≤ 10 mm) tumoroknál is 10–20% körül van. Jelenleg az axillaris dissectio a legmegbízhatóbb eljárás az axilla osztályozásában: az áttét jelenlétéről és kiterjedéséről is teljes információt ad. A pontos osztályozáshoz legalább 10 nyirokcsomó vizsgálata szükséges. A nyirokcsomó-mintavétellel („sampling") az áttét kiterjedése nem állapítható meg. Az őrszem-nyirokcsomó-biopsia ígéretes alternatívája a dissectiónak, de megbízhatóságát még vizsgálják. In situ ductalis emlőrákban nincs szükség dissectióra, mivel a nyirokcsomó-áttét valószínűsége 1% alatt van. Invazív emlőrákban a nem kezelt axillában a recidíva kockázata általában 10–40% között van. I–II. stádiumú emlőrákban a recidívák megelőzésére legalább az I–II. szint nyirokcsomóinak a dissectióját kell javasolni standard kezelésként. Ha az axillaris recidíva kockázata axillaris dissectio után is nagy (≥ 4 nyirokcsomó infiltrált, a pozitív axillából kevesebb mint 6 nyirokcsomót távolítottak el), ajánlott a regionális besugárzás. Nincs azonban magasabb szintű bizonyíték, amely támogatná a postdissectiós axillaris sugárkezelés hasznosságát. Az evidenciák alapján a recidívák megelőzésében a sugárkezelés megfelelő alternatívája a dissectiónak. A kezelés eldöntéséhez a következőket kell mérlegelni: a beteg kívánsága, kora, általános állapota, a szisztémás kezeléshez szükségese a patológiai osztályozás és a kezelések okozta morbiditás. Jelenleg nincs olyan jól meghatározott betegcsoport, akinél az axilla kezelése biztonsággal mellőzhető lenne. Klinikailag nyirokcsomó negatív betegeknél, ha bizonyos esetekben a kezelés helyett a „megfigyelést" elfogadhatónak tartjuk, arról a beteggel és az érdekelt szakorvosokkal együtt kell dönteni. Az axilla kezelésének hatása a túlélésre bizonytalan. A tudományos bizonyítékok, illetve a vizsgálatok eredményei ellentmondásosak. Megfelelő evidenciák nyeréséig maximális regionális tünetmentességre kell törekedni, és minél több beteg számára biztosítani kell, hogy előre tervezett kontrollált vizsgálatokban kapja meg a kezelést. A betegeket pontosan kell tájékoztatni a kezelések előnyeiről és a várható mellékhatásokról is. A dissectio és besugárzás kombinálása jelentősen emeli a morbiditás kockázatát.

Kulcsszavak: emlőrák, axilla, evidenciákra alapozott kezelés

Management of the axilla in breast cancer: evidences and unresolved issues. In this study the evidences governing the management of the axilla were examined and on the base of these evidences, the optimal clinical practice was outlined. Computerized searches for publications, debating specific treatment of axilla, were done of MEDLINE data. Level of evidence was determined using standard criteria: 1. metaanalysis of randomized trials, 2. randomized trial, 3. prospective and retrospective studies, 4. reports and opinion of expert committees and working teams. The probability of lymph node involvement is related directly to the size of the primary tumour, and even with small tumour (up to 10 mm), the risk of nodal metastases is in the order of 10–20%. To date, the best strategy for determining complete lymph node status (qualitative and quantitative information) is through axillary dissection. For an accurate staging, at least ten nodes have to be obtained. Formal axillary sampling does not provide total quantitative data in patients with involved axilla. Sentinel node biopsy is a promising alternative to axillary dissection for staging but it is still under way. Axillary dissection should be omitted in patients with ductal carcinoma in situ since the probability of nodal involvement is less than 1%. In invasive breast cancer, the risk of axillary recurrence in the untreated axilla varies from about 10% to 40%. For women with stage I-II breast cancer at least level I and II axillary node dissection should be offered as the standard procedure to reduce the risk of regional recurrence. Women at high risk of axillary recurrence (≥ 4 involved nodes, < 6 nodes were obtained from a positive axilla) will require axillary irradiation after axillary dissection. However, there is a lack of higher level evidence to support the benefit of post-dissection axillary irradiation. Evidences suggest that axillary irradiation is as effective as axillary dissection in preventing regional recurrence. The following factors have to be considered for decisions regarding dissection or irradiation: patient wishes, general condition, age, the nessecity of pathological nodal status for systemic therapy and the risk of post-treatment morbidity. At this time, there is no well defined subgroup of patients in whom axillary intervention can be safely omitted. In selected patients with clinically negative axilla, the decision to observe the axilla rather than use surgery or irradiation should be made jointly between the women and her specialists (surgeon, radiation and medical oncologist). The benefits of axillary treatment in prolonging survival are unclear. Studies have reported different effects on survival. Until evidences remain insufficient, the risk of axillary recurrence has to be minimized, and more and more patients have to be provide to get treatments in randomized clinical trials. Patient should be fully informed about the benefits and the potential side effects of treatments. A combination of radiotherapy and axillary dissection results an increased morbidity rate compared with either alone.

Key words: breast cancer, axilla, evidence based management

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Az emlőrák kezelése jelentősen változott az utóbbi évtizedekben. A betegek nagyobb részét mastectomia helyett emlőmegtartó műtéttel és besugárzással kezeljük. Egyre több beteg kap szisztémás kezelést (kemo- és hormonterápiát) akkor is, ha az axillaris nyirokcsomók tumormentesek. Az axilla lokális kezelése – műtét és besugárzás – azonban a mai napig ellentmondásos.

Az axillaris nyirokcsomók kezelésének kettős célja van:

1. Az axillaris nyirokcsomókba adott áttétek eltávolítása műtéttel vagy eliminálása besugárzással és ezáltal a hónalji relapsus megelőzése, illetve a távoli áttétek egyik potenciális forrásának megszüntetése.

2. Az eltávolított nyirokcsomókban a daganatos betegség jelenlétének és kiterjedésének megállapítása patológiai módszerekkel (minőségi és mennyiségi patológiai osztályozás, pN). Ezek az információk a további sugár- és szisztémás kezelések indikálásához szükségesek, valamint az axillaris nyirokcsomók statusa a legfontosabb prognosztikai tényező is.

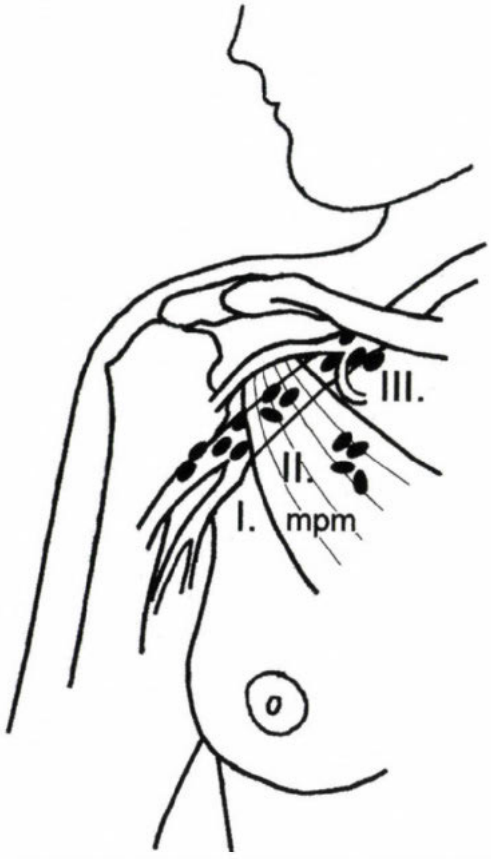
Operábilis emlőrákban a betegek jelentős részénél nincs áttét a hónalji nyirokcsomókban. Náluk az axillaris régió kezelése felesleges. Kérdés, hogy axillaris áttétnél a lokális kezelések milyen mértékben képesek csökkenteni a betegség helyi kiújulásának arányát és esetleg javítani az emlőrák-specifikus túlélést. Tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy milyen tudományos bizonyítékok vannak az axilla kezeléséhez és ezek alapján mi tekinthető optimális klinikai gyakorlatnak.

Módszer

Az axilla kezelésével kapcsolatos tanulmányok kereséséhez a MEDLINE adatbázisát használtuk. A tanulmányokból nyert evidenciák szintjét standard kritériumok alapján határoztuk meg (34, 88). Az irányelveket az *1. táblázat* ismerteti. Az axillaris nyirokcsomók háromszintes csoportosítását az anatómiai dissectióhoz az *1. ábra* szemlélteti. Az I–II–III. szint (level I–II–III) dissectiója során a vena axillaris alatti összes nyirokcsomót eltávolítják az axillaris szövettel együtt. A mintavétel (sampling), melynek legalább célja négy nyirokcsomó eltávolítása a műtétet az alsó szinten kezdve, nem anatómiai dissectio és nem jelenti az axilla kezelését (57, 90, 100).

1. táblázat: A tudományos bizonyítékok szintjei

Szint	Az evidencia típusa
1.	Randomizált klinikai vizsgálatok metaanalíziséből nyert evidencia
2.	Randomizált klinikai vizsgálatból nyert evidencia
3.	Prospektív de nem randomizált vizsgálatokból, párosított eset-kontroll és retrospektív analitikus tanulmányokból nyert evidenciák
4.	Szakbizottságok és munkacsoportok jelentése-véleménye



1. ábra: Az axillaris nyirokcsomók három szintje
I. lateralis nyirokcsomók a vena axillaris, musculus latissimus dorsi és a musculus pectoralis minor lateralis széle között;
II. centrális nyirokcsomók a musculus pectoralis minor lateralis és medialis széle között;
III. apicalis nyirokcsomók a musculus pectoralis minor medialis széle és Halsted-ligamentum (apex axillae) között
mpm = musculus pectoralis minor

Eredmények

Áttétek gyakorisága az axillaris nyirokcsomókban

In situ ductalis emlőrákban elméletileg nem lehet áttét az axillaris nyirokcsomókban, hiszen a daganat még nem törte át a basalis membránt. Klinikai tapasztalatok alapján az áttét gyakorisága 1% alatt van (65, 96). Tehát in situ emlőrákban nincs szükség axillaris dissectióra (3. szintű evidenciák).

Invazív daganatnál a primer tumor méretének jelentős hatása van az axillaris áttét incidenciájára. Gyakorisága T1a (≤ 5 mm): 3–21%; T1b (> 5 mm, ≤ 10 mm): 15–26%; T1c (>15 mm, ≤ 20 mm): 35–57%, T2 (> 20 mm, ≤ 50 mm); 50–60% (25, 33, 39, 64, 90, 97, 98). *Carter és mtsai* 24 740 operábilis rákot elemző tanulmányában a betegek 45,5%-ánál volt áttét az axillaris nyirokcsomókban, és 5 cm-nél nagyobb tumoroknál a gyakoriság 70,1% volt (12). Egy jól tervezett prospektív vizsgálatban (43), ahol a dissectióval nyert nyirokcsomók átlagos száma 23

volt, az áttétek incidenciája szintén progresszíven emelkedett a primer tumor méretével együtt (T1a-b: 15%; T1c: 32%; T2: 71%). A nyirokcsomóáttét gyakoriságának nagy változatossága részben a primer tumor mérésének nem egységes voltából adódik. Az UICC TNM-osztályozás (104) előírja ugyan, hogy az invazív komponenst kell mérni mikroszkóp alatt, de a szabályt csak kevesen alkalmazzák (90). A gyakoriság függ a patológiai vizsgálómódszerektől is. Sorozatmetszettel és immunhisztokémiai vizsgálattal gyakrabban találnak áttétet, mint hagyományos fénymikroszkópos vizsgálattal (14, 23, 45, 53, 54, 103). A primer tumor méretén kívül az axillaris nyirokcsomóba adott áttétnek jelentős rizikófaktora az érbetörés, a daganat differenciáltsága („grade") és a betegek kora is (39, 71).

Az emlőrák először az I–II. szint nyirokcsomóiba ad áttétet. Az izolált III. szint metastásis („skip" metastasis) 1–3%-ban fordul elő (14, 80, 93). Viszont ha az I. szint nyirokcsomói pozitívak, akkor a betegek jelentős százalékánál van áttét a felsőbb szintek nyirokcsomóiban is. *Veronesi és mtsai* 1446 esetet elemző tanulmányában a felsőbb szintek involváltsága a betegek 44%-ában fordult elő (105). Negatív őrszemnyirokcsomó mellett a többi axillaris nyirokcsomó az estek 5–7%-ában még involvált lehet. Ilyenkor az áttét általában az I. szint nyirokcsomóiban van, de előfordulhat a III. szint nyirokcsomóiban is (58, 103, 106). Pozitív őrszemnyirokcsomóbiopsiánál a többi axillaris nyirokcsomó az esetek 10–70%-ban érintett és micro-metastasisnál ritkábban, mint macrometastasis esetében (14, 15, 66, 92, 103, 110).

Az axilla osztályozása („staging")

Fizikális vizsgálat

Az Europian Organization for Research and Tretmant of Cancer 22881/10882 számú kilinikai vizsgálatában a fals negatív és fals pozitív arány 15, illetve 51% volt (88). *Danforth és mtsai* (17) anyagában a klinikailag negatív axilla (N0) T1-es tumoroknál 23%-ban és T2-es tumoroknál 43%-ban volt pozitív (pN1) patológiai vizsgálattal. Tehát a fizikális vizsgálat pontatlan módszer az axilla osztályozásában (3. szintű evidenciák).

Nem invazív eljárások

A leggyakrabban használt eljárások közül a mammográfiás, ultrahangos, lymphoscintigraphiás, MR-(mágneses rezonancia) és PET-(pozitron emissziós tomográfia) vizsgálatot említhetjük. A PET költséges és a micrometastasisok pontos detektálására alkalmatlan, míg a többi eljárás nem elég szenzitív és specifikus (1, 2, 52). A Milánói Nemzeti Rák Intézet (43) nagy multicentrikus vizsgálat indítását javasolja a PET megbízhatóságának kiderítésére. Tapasztalatuk szerint az axilla statusának megállapításában a PET érzékenysége, specificitása és pontossága összességében 89,8%-os volt az összes betegre vonatkoztatva. Négy betegnél volt a PET fals negatív. Az eltávolított 78 nyirokcsomó közül ötben volt áttét, és ezek közül háromban csak micrometastasist észleltek. Tehát a nem invazív eljárásokkal az axilla érintettsége pontosan nem állapítható meg, illetve a PET megbízhatóságát még vizsgálják (3. szintű evidenciák).

Axillaris dissectio

Az axillaris dissectióval nyerhető, illetve a műtéti anyagban azonosítható nyirokcsomók száma nagy szórást mutat. A tartomány 0-tól 63-ig is terjedhet (43, 73, 86, 89). Számuk függ az anatómiai különbségektől, az alkalmazott sebészi technikától és a patológus jártasságától is. A nyirokcsomók 75%-a az I-II. szintben található. Átlagosan az I. és II. szintből 9-9, míg a III. szintből 6 nyirokcsomót nyerhetünk (18). Kérdés, hogy mikor tekinthető a dissectio megfelelőnek, vagyis hány nyirokcsomót kell eltávolítani (vizsgálni), ahhoz, hogy egy nyirokcsomó pozitív beteget ne klasszifikáljunk tévesen nyirokcsomó negatívnak? Ehhez minimálisan 6–10 nyirokcsomó vizsgálatát tartják szükségesnek (4, 55, 90, 95). A Danish Breast Cancer Group az évek során háromról tízre emelte a téves besorolás elkerüléséhez szükséges nyirokcsomók számát (4).

További kérdés, ha legalább egy nyirokcsomóban van áttét, akkor milyen kiterjedt legyen az axillaris műtét? *Kiricuta és Tausch* szerint ha az I. szint nyirokcsomói közül 1–3-ban van áttét, akkor több mint 13 nyirokcsomó vizsgálata szükséges az áttét kiterjedésének pontos meghatározásához (55). Pozitivitás esetén legalább az I–II. szint dissectiója ajánlott, hogy involvált nyirokcsomók ne maradhassanak vissza (90). A Radiation Therapy Oncology Group 9915 számú protokollja, melyet 2000. június 15-én aktiváltak és a mastectomiát követő besugárzás hatását vizsgálja, a randomizált tanulmányba való beléptetés feltételeként szabta meg minimálisan 10 axillaris nyirokcsomó vizsgálatát (102). Axillaris dissectióval tehát biztonságosan osztályozható az axilla, ha legalább 10 nyirokcsomót tartalmaz a műtéti anyag. Pozitivitás esetén az involváltság kiterjedésének megállapításához minimálisan az I-II. szint dissectiója szükséges (3-4. szintű evidenciák). Randomizált klinikai vizsgálatban még nem hasonlították össze az I–II. szint dissectiójának megbízhatóságát a teljes (I–II–III. szint) dissectióéval.

Nyirokcsomó-mintavétel („sampling")

Az edinburghi vizsgálatban (100) 417 beteget randomizáltak két csoportba: axillaris dissectio vs „sampling". A nyirokcsomópozitivitás incidenciájában nem volt lényeges különbség a két csoport között, 40% vs 42% . A mintavétellel „kezelt" betegeket ismét randomizálták: nincs további műtét vs axillaris dissectio. A pozitív esetek gyakorisága nem emelkedett az utóbbi ágon. A vizsgálók szerint mintavétellel eldönthető, hogy az axilla hisztológiailag pozitív vagy negatív, és ezért megfelelő eljárás az axillaris nyirokcsomók osztályozásához (2. szintű evidencia). Más vizsgálatok szerint a fals negativitás aránya 8–14% is lehet (19, 32, 57). A Yorkshire Breast Cancer Group vizsgálata (8) is azt bizonyította közvetve, hogy negatív mintavétel után is maradhat infiltrált nyirokcsomó az axillában, ugyanis nyirokcsomó negatív betegeiknél szignifikánsan

(p = 0,0008) alacsonyabb volt az axillaris recidíva ötéves aránya dissectióval, mint mintavétellel (2,4% vs. 7,1%). Ezt a műtéti eljárást többen (8, 32, 57, 90) kritizálják, mert nem ad elég információt az áttét kiterjedésének mértékéről, és a nyirokcsomók megtalálása technikailag sem könnyű. A sikertelen mintavétel aránya 0,5–25% között van (37, 57, 100). Ott alkalmazható, ahol kicsi a valószínűsége, hogy az axillában áttét van (kis, jól differenciált primer tumor), vagy amikor a nyirokcsomók involváltságának mértéke nem befolyásolja a szisztémás kezelés típusát (idős betegek). Tehát a mintavétel csak bizonyos feltételek mellett lehet alternatívája a dissectiónak (3. szintű evidenciák).

Őrszemnyirokcsomó-biopsia

Az őrszemnyirokcsomó-biopsia szenzitivitása, specificitása és pontossága avatott kezekben meghaladja a 90%-ot az axilla minőségi osztályozásában (15, 16, 58, 76, 103, 106). A nottinghami Breast Unitban (67) kétszáz betegen vizsgálták, hogy a négy nyirokcsomós mintavétel milyen gyakran tartalmazza az őrszemnyirokcsomókat, és összehasonlították a két módszer szenzitivitását is. Az őrszemnyirokcsomó 153 (80%) betegnél a mintában volt. A 60 nyirokcsomó-pozitív beteg közül kettőnél nem találták meg az őrszemnyirokcsomót és 8 esetben a nyirokcsomóbiopsia fals negatív volt. Véleményük szerint az őrszemnyirokcsomó-biopsiának semmi előnye nincs a mintavételhez viszonyítva (3. szintű evidencia).

A Louisville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study Group (110) prospektív vizsgálata szerint, ha az őrszemnyirokcsomó pozitív, még kis tumoroknál is jelentős a kockázata annak, hogy a nem őrszemnyirokcsomókban is van áttét (T1a: 14%; T1b: 22%; T1c: 30%; T2: 45%; T3: 57%). Viszont 5% alatt van a kockázata annak, hogy a többi nyirokcsomóban is van áttét akkor, ha T1-es tumornál csak micrometastasis (≤ 2 mm) van az őrszemnyirokcsomóban (14). Az őrszemnyirokcsomó-biopsia technikai felkészülés és begyakorlás után alkalmas eljárás lehet az axilla minőségi osztályozására hazai klinikai kutatások szerint is (16, 77). Ebben a vonatkozásban a legígéretesebb alternatívája az axillaris dissectiónak, de megbízhatóságát még tovább kell vizsgálni (3-4. szintű evidenciák).

Endoszkópos axillaris lymphadenectomia

Kuehn és mtsai (59) az endoszkópos axillaris lymphadenectomia alkalmazhatóságát vizsgálták az axilla osztályozásában és kezelésében 53, klinikailag axilla negatív, emlőrákos betegben. Az eltávolított nyirokcsomók számának medián értéke 17 (10-től 28-ig) volt. A műtét 60–150 percig tartott. Rutinszerű alkalmazását a hosszú műtéti idő miatt nem javasolják. Véleményük szerint klinikailag negatív axillánál az őrszemnyirokcsomó-biopsia amúgy is vonzóbb eljárás.

Minden invazív eljárás során az axillaris nyirokcsomók klasszifikációjához szükséges mennyiségi és minőségi információt a nyirokcsomók sorozatmetszet- és immunhisztokémiai vizsgálata pontosabbá teszi (14, 23, 45, 53).

Az axilla kezelése

A kezeletlen axilla

A Henrietta Banting Breast Centerben (7) 112 beteget klinikailag negatív axillával egyedül lumpectomiával kezeltek, tehát a maradék emlőre sem adtak besugárzást. Az axillaris recidíva tízéves becsült gyakorisága 28% volt. Részletezve: <1 cm-es primer tumorral 10%, 1–2 cm-essel 26% és > 2 cm-essel 33% (p = 0,04).

Wong és mtsai (109) 92 idősebb (49–87 év) beteget T1-es tumor és klinikailag negatív axilla mellett lumpectomiával és a maradék emlő besugárzásával kezelt. Tehát csak az alsó axillaris nyirokcsomók kaptak besugárzást. Ötven hónapos medián követés után izolált axillaris recidívát nem észleltek. Egy másik szériában az axillaris recidíva gyakorisága 19% volt mastectomia simplex után, ha a klinikailag negatívnak ítélt axillát nem kezelték (6).

Az NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project) B-04 randomizált vizsgálatban (31) 236 klinikailag axilla negatív betegnél a hónaljból egyetlen nyirokcsomót sem távolítottak el mastectomia után, és sugárkezelést sem adtak. Az axillaris recidíva gyakorisága 21% (50/236) volt. Később (30) a 10 éves túlélést is elemezték, ami 58% volt radikális mastectómia, 59% mastectomia és besugárzás, és 54% egyedül mastectomia után (p = 0,5).

A Cancer Research Campaign (11) multicentrikus vizsgálatában az I–II. stádiumú emlőrákos betegeket függetlenül az axilla klinikai statusától egyszerű mastectomiával kezelték. A betegeket két ágra randomizálták: az egyik csoport teljes lokális-regionális besugárzást kapott, a másikat csak megfigyelték. Az ötéves lokoregionális recidíva aránya a 2243 értékelhető betegnél a sugárkezelt ágon 10,9%, és a csak megfigyelt betegeknél 29,9% volt (p < 0,001). Az utóbbi csoportnál a recidívát azonnal operálták és sugárkezelést is adtak. A túlélésben nem volt lényeges különbség a két csoport között (p = 0,38).

A Yorkshire Breast Cancer Group prospektív vizsgálatában (8) a betegek 2–7 éves követése után az axillaris recidíva gyakorisága 12% (10/83) volt a mastectomiával kezelt betegeknél, ha a pozitív nyirokcsomó-mintavételt nem követte dissectió. A Nottingham-i klinikai vizsgálatban (69) mastectomia és pozitív nyirokcsomó-mintavétel után két ágra (mellkasfali és axillaris besugárzás vs nincs sugárkezelés) randomizálták a betegeket. A 77. beteg beléptetése után a vizsgálatot leállították, mivel a nem sugárkezelt csoportban az axillaris recidíva gyakorisága ötéves követésnél 41% volt. A „South-east Scottish" randomizált vizsgálatban (101) 175 beteg mastectomia és negatív nyirokcsomó-mintavétel után nem kapott további kezelést. Tizenötéves medián követés után az axillaris recidíva aránya 17,7% volt.

A John Wayne Cancer Institute-ban (41) az axillát nem kezelték, ha az őrszemnyirokcsomó-biopsia eredménye negatív volt. Két éven belül axillaris recidívát nem észleltek. Hosszú ideig követett betegcsoportról még nincs irodalmi adat.

Az axilla kezelésének elhagyásakor az axillaris recidívák aránya elfogadhatatlanul magas, de a túlélés

lényegesen nem rosszabb (2. és 3. szintű evidenciák). Az utóbbi megállapítás nincs összhangban más randomizált vizsgálatok eredményével, amelyekben a lokoregionális recidívák megelőzése lényegesen javította a túlélést (3, 48, 73, 84). Továbbá nincs magasabb szintű evidencia arra, hogy idős betegeknél klinikailag negatív axilla és kis tumor mellett emlőmegtartás után az axilla sugárkezelése mellőzhető-e.

Sebészi kezelés

Dissectio

Az axillaris recidíva nem gyakori (0–3%) az I-II. ± III. szint dissectiója után (30, 35, 60, 85, 90, 105, 108). A William Beaumont Hospital szériájában emlőmegtartás és axillaris dissectio után tumormentes, 1–3 pozitív, és ≥ 4 pozitív nyirokcsomóval az axillaris recidíva ötéves aktuariális aránya 0,3 %, 0% és 9% volt, azonos sorrendben (108). Az Országos Onkológiai Intézet anyagában a tízéves aktuariális gyakoriság azonos sorrendben 0,6%, 3,6% és 5% volt (35). A Mayo Klinika tanulmányában, mastectomia és axillaris dissectió után (81) az izolált lokoregionális recidívák 3 éves aránya 4–7 pozitív nyirokcsomóval 14% és több mint héttel 22% volt. Az NSABP B-04 randomizált klinikai vizsgálatban (30) az axillaris recidívák 10 éves aránya axillaris dissectio után nyirokcsomó negatív betegekben 1,4%, nyirokcsomó pozitívakban 1%, és a nem vagy elégtelenül operáltakban 19% volt. Tehát az axillaris dissectio általában megfelelő eljárás az axillaris recidívák megelőzésére, de kiterjedt áttétnél a recidívák gyakorisága jelentős lehet (3. szintű evidenciák).

Elégtelen dissectio

Graversen és mtsai (42) anyagában a patológiailag negatív axillában az axillaris recidívák ötéves aktuariális gyakorisága 10% volt, amikor egy-két, 5% amikor 3-4 és 3% amikor 5 vagy több nyirokcsomó volt a műtéti anyagban. Az NSABP B-04 vizsgálatban (31) egy–öt, vagy több mint öt vizsgált nyirokcsomóval az axillaris recidíva aránya 12 és 0% volt, azonos sorrendben. Az Országos Onkológiai Intézet anyagában (35) az axillaris recidívák tízéves aktuariális aránya 5,6% (2/36) és 0,8% (4/561) volt ($p = 0,0044$), ha ≤ 5 illetve több mint 5 nyirokcsomó volt a műtéti anyagban. Az Eastern Cooperative Oncology Group vizsgálatában (89) az axillaris recidívák tízéves aktuariális aránya 7% volt 1–3 nyirokcsomó pozitív betegekben, amikor a vizsgált nyirokcsomók száma csak 2–5 és 1,5%, amikor több mint 10 volt ($p = 0,0009$). Ugyanebben a tanulmányban négy, vagy több mint négy involvált nyirokcsomóval az axillaris recidívák aránya a következő volt: 12% négy–öt, 8% hat–tíz és 6% több mint tíz eltávolított nyirokcsomóval ($p = 0,63$). A kanadai London Regional Cancer Centre anyagában (27) 77 hónapos medián követés után, az axillaris recidíva aktuariális aránya szignifikánsan ($p = 0,002$) nagyobb volt, ha kevesebb mint 10 nyirokcsomót távolítottak el, mint ha 10-et vagy annál többet. Tehát elégtelen dissectio után a recidíva gyakoribb. Az eltávolított nyirokcsomók száma hatással van a a recidívák gyakoriságára (3. szintű evidenciák).

Sugárkezelés

A besugárzás képes jelentősen csökkenteni a lokoregionális recidívák gyakoriságát. Ezt igazolta az Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (24) metaanalízise, amelyben 36 randomizált vizsgálat eredményeinek matematikai szintézisét végezték el (1. szintű evidencia). Az adjuváns sugárkezelés korai emlőrákban 19,6%-ról 6,7%-ra csökkentette a lokoregionális recidívák gyakoriságát tízéves követés után ($p < 0,001$). A hatás független volt a műtét típusától. Az axillaris recidívák arányát azonban külön nem elemezték, az erre vonatkozó adatok hiányában. A tízéves teljes elhalálozás aránya hasonló volt a két csoportban (40,3% műtéttel és sugárkezeléssel vs 41,4% egyedül műtéttel, $p = 0,3$).

Sugárkezelés axillaris dissectio után

A brit kolumbiai vizsgálatban (84) mastectomia és axillaris dissectio után a nyirokcsomó pozitív praemenopausás betegeket két ágra randomizálták. Kemoterápiát valamennyi beteg kapott. Besugárzást (teljes regionális és mellkasfali) csak az egyik ágon levők. 150 hónapos medián követés után a sugárkezelés 23,4%-ról 11,6%-ra csökkentette a lokoregionális recidívák arányát ($p = 0,003$), míg az emlőrákos elhalálozást 29%-kal redukálta (2. szintű evidencia). Mivel az axillaris recidívákat külön nem elemezték, így nem lehet megbecsülni, hogy az axilla sugárkezelése mennyivel segítette az eredmények javulását. A hasonlóan tervezett (mastectomia és axillaris dissectio után kemoterápia és sugárkezelés igen vs nem) dániai vizsgálatban (73) a besugárzás szintén szignifikánsan javította a túlélést és a lokoregionális tünetmentességet is (2. szintű evidencia). A vizsgálatot többen kritizálták mert az eltávolított nyirokcsomók számát (medián 7) kevésnek találták (38, 86). A lokoregionális recidívák magas arányát a nem sugárkezelt ágon részben ennek tulajdonítják. A vizsgált nyirokcsomók száma 133 betegnél 0–3, 511-nél 4–9 és 211-nél 10 vagy több volt. A lokoregionális recidívák aránya azonos sorrendben 40%, 32% és 27% volt. Az axillaris recidívák gyakoriságát a többi anatómiai lokalizációtól elkülönítve szintén nem elemezték.

Az Országos Onkológiai Intézet 1980-as évekből való szériájában (35) az axillaris recidíva tízéves aktuariális gyakorisága mastectomia után 1,3% (11/894) és emlőmegtartó műtét után 1,2% (4/415) volt. Az összes nyirkcsomó pozitív betegre vonatkoztatva az eredményt, az axillaris relapsus aránya besugárzással 2,8% és sugárkezelés nélkül 2,5% volt. *Vicini és mtsai* dolgozatában (108) emlőmegtartó műtét és axillaris dissectio után a regionális sugárkezelésnek nem volt lényeges hatása az axillaris recidívák gyakoriságára, sem a nyirokcsomó pozitív, sem a nyirokcsomó negatív betegeknél. Emlőmegtartó műtéttel vagy mastectomiával kezelt betegeknél I-II. stádiumú emlőrákban, ha az axillaris dissectio megfelelő volt, általában nem javasolják az axillaris mező rutinszerű használatát, mert az axillaris recidíva incidenciája alacsony (21, 27, 46, 90). Dissectio után az axilla sugárkezelése általában mellőzhető (3. szintű evidenciák). Szükséges azonban a nyirokcsomóáttétek kiterjedése szerint külön is vizsgálni a sugárkezelés hatását.

Áttét 1–3 axillaris nyirokcsomóban

Az Országos Onkológiai Intézet anyagában (35) az axillaris recidíva tízéves aktuariális gyakorisága 4,6% (5/134) volt besugárzással és 3,6% (2/57) besugárzás nélkül (p = 0,6519). *Vicini és mtsai* dolgozatában (108) emlőmegtartó műtét után az axillaris recidívák ötéves aktuariális gyakorisága 0% volt az axilla besugárzásával és a sugárkezelés elhagyásakor is. *Recht és mtsai* (91) emlőmegtartó műtét után külön axillaris mezőt nem használtak. Az axillaris recidíva incidenciája 77 hónapos medián követésnél 2,1% (1/47) volt. Egy másik, az előbbivel azonos kezelést alkalmazó szériában (40) nyolcéves medián követés után axillaris recidívát nem észleltek (0/89). Az előbbi szerzők szerint emlőmegtartás után elegendő a tangenciális és nem szükséges külön axillaris mező felhelyezése. Az American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 1998-as konszenzus megbeszélése (47) randomizált klinikai vizsgálat indítását javasolta a besugárzás értékének pontos megállapítására mastectomia után. Randomizált vizsgálaton kívül az axilla csúcsának sugárkezelését nem ajánlja, ha dissectio után a pozitív nyirokcsomók száma csak 1–3 volt (3-4. szintű evidencia).

Áttét négy vagy több axillaris nyirokcsomóban

Az Országos Onkológiai Intézet anyagában (35) az axillaris recidíva tízéves aktuariális gyakorisága sugárkezelés után 2% (1/56) és besugárzás nélkül 5,2% (1/22) volt (p = 0,4872). *Vicini és mtsai* (108) tanulmányában az axillaris recidívák ötéves aktuárialis gyakorisága 0% volt besugárzás után és 9% besugárzás nélkül (p = 0,148). *Ewers és mtsai* (26) mastectomia és axillaris dissectio után nem észleltek axillaris recidívát sem a sugárkezelt (0/52), sem a nem sugárkezelt (0/46) betegeknél. Tehát nincs tudományos bizonyíték az axilla sugárkezelésének támogatására. A szakbizottságok és munkacsoportok (47, 70, 85, 111) – megfelelő evidenciák nyeréséig is – javasolják az axilla csúcsának besugárzását, ha több mint három nyirokcsomóban volt áttét (4. szintű evidenciák).

Az áttét a nyirokcsomó tokján túl terjed mikroszkópos vizsgálattal

Az Országos Onkológiai Intézet anyagában (35) sugárkezeléssel az axillaris recidíva tízéves aktuariális gyakorisága 1,9% (2/170), míg annak hiányában 1,4% (1/85) volt (p = 0,7872). A William Beumont Hospital betegei közül 25-nél állapították meg patológiai vizsgálattal a nyirokcsomóáttét extracapsularis terjedését. Emlőmegtartó műtét után 19 kapott teljes axillaris sugárkezelést, hatnál pedig csak tangenciális mezőket használtak. Az axillaris recidíva nyolcéves aktuariális gyakorisága mind a két csoportban 0% volt (108). A Johns Hopkins Hospital egyik szériájában (68) mastectomia és axillaris dissectio után 487 betegnél volt áttét az axillában. Az áttét 43 betegnél extranodalisan terjedt. Sugárkezelést egyik beteg sem kapott. Axillaris recidíva a 79 hónapos medián követés alatt nem fordult elő. Más szerzők (22, 28, 49, 61, 78) szerint sem jelenti a nyirokcsomóáttét mikroszkópikus extracapsularis terjedése az axillaris recidíva fokozott veszélyét axillaris dissectio után, ezért az önmagában nem indikációja az axilla sugárkezelésének (3. szintű evidenciák).

A dissectióval nyert nyirokcsomók száma kevés

Recht és mtsai (91) szerint emlőmegtartó műtét után a sugárkezelt nyirokcsomó pozitív betegeknél az eltávolított nyirokcsomók számának nem volt lényeges hatása az axillaris recidívák gyakoriságára, de adatokat nem közöltek. Saját vizsgálatunkban (35) az összes beteg vonatkozásában az axilla sugárkezelésekor az eltávolított nyirokcsomók száma (≤ 5 vs. > 5) szintén nem volt lényeges hatással (p = 0,4357) az axillaris recidívák tízéves aktuariális gyakorisága (3% vs. 1,4%, azonos sorrendben). Tehát ha a betegek besugárzást is kapnak, az eltávolított nyirokcsomók számának nincs jelentős hatása az axillaris recidívák gyakoriságára (3. szintű evidenciák). Vizsgálatunkban (35), ha a pozitív axillából kevesebb mint 6 nyirokcsomó került vizsgálatra, akkor az axillaris recidíva tízéves aktuariális aránya besugárzással 0% (0/17) és sugárkezelés nélkül 8,3% (1/12) volt (p = 0,2340).

A kérdés, hogy elégtelen dissectió után a besugárzás mellőzése mennyire kockázatos, evidenciák hiányában nem válaszolható meg. A közvetett bizonyítékok alapján – az eltávolított nyirokcsomók számának van hatása a recidívák gyakoriságára, de ez sugárkezeléssel kompenzálható – a szakbizottságok és munkacsoportok (47, 70, 75, 85, 111) megfelelő evidenciák nyeréséig is javasolják az axilla sugárkezelését, ha gyanú van arra, hogy a pozitív axillában daganatos nyirokcsomó maradt vissza (4. szintű evidenciák).

Sugárkezelés axillaris dissectio helyett

Az NSABP B-04 randomizált klinikai vizsgálatban (29) a radikális mastectomiát hasonlították össze az egyszerű mastectomiával és besugárzással, klinikailag nyirokcsomó negatív és pozitív betegekben is. A nyirokcsomó negatív betegeknél a regionális recidíva aránya radikális mastektomia után 2,5% és mastectomia és sugárkezelés után 1,9% volt 36 hónapos medián követés után. A nyirokcsomó-pozitív betegeknél az eredmény azonos sorrendben 4,7%, illetve 6,7% volt. A daganatmentes túlélésben szintén nem volt lényeges különbség a két kezelési csoport között. Tehát a besugárzás megfelelő alternatívája az axillaris dissectiónak mastectomia után nyirokcsomó negatív és nyirokcsomó pozitív betegeknél is (2. szintű evidencia). *Hoskin és mtsai* (51) az 50 évnél idősebb betegeknél, ha az axilla klinikailag negatív volt az axillát emlőmegtartó műtét után külön nem kezelték. Az axillaris recidíva incidenciája 5,3% (5/94) volt 35 hónapos medián követés után. Véleményük szerint a betegek egy része megkímélhető az axillaris dissectiótól és a teljes axilla besugárzásától is. Elegendő a maradék emlő sugárkezelése, ugyanis a tangenciális mezők lefedik az első szint nyirokcsomóit.

Az Institut Curie randomizált vizsgálatában (10) a beléptetés feltétele volt a maximálisan 3 cm-es tumor és a klinkailag negatív axilla. Lumpectomia után a betegeknél vagy I/II. szintű axillaris dissectio történt, vagy besugárzást kaptak az axillára. A maradék emlőt mind a két ágon sugarazták. A dissectiós ágon a betegek 2,1%-ánál (7/332) és a sugárkezelt ágon 0,9%-ánál (3/326) alakult ki axillaris recidíva (p =

0,09) 54 hónapos median követés után. A vizsgálat azt bizonyítaná (2. szintű evidencia), hogy az axillaris dissectio bizonyos feltételek mellett helyettesíthető besugárzással. A túlélés viszont szignifikánsan jobb volt (p = 0,014) axillaris dissectio után. Így ez a dissectio preferálását igazolja kis tumorok és klinikailag negatív axilla mellett is, bár dissectio után a nyirokcsomó pozitív betegek szisztémás kezelést is kaptak.

Haffty és mtsai (44) 327 nőbeteget I–II. stádiumú emlőrákkal kizárólag lumpectomiával és besugárzással kezeltek az axilla klinikai statusától függetlenül. A tízéves teljes túlélés 71%, és a regionális recidíva ötéves aktuariális aránya 3% volt. Azt a következtetést vonták le, hogy válogatott betegeknél – idős kor, a műtét kontraindikált, a dissectio hisztológiai eredménye nem befolyásolja a szisztémás kezelést – az axilla besugárzása helyettesítheti a műtétet. *Recht és mtsai* (91) 355 I–II. stádiumú emlőrákban szenvedő nőbeteget, ha az axilla klinikailag negatív volt, emlőmegtartó műtéttel és az emlő és axilla besugárzásával kezeltek. Axilláris recidívát 77 hónapos medián követés után 3 (0,8%) betegnél észleltek. Több (5, 20, 62, 72, 87, 109) retrospektív tanulmány igazolta, hogy klinikailag negatív axilla mellett a megfelelő technikával és dózissal végzett sugárkezelés az axillaris dissectio alternatívája lehet válogatott betegekben (3. szintű evidenciák).

Az edinburghi Breast Unit randomizált vizsgálatában (13) a 70 év alatti betegeket ha a primer tumor klinikailag 4 cm vagy annál kisebb volt, lumpectomia után két csoportba sorolták. Az egyik csoport axillaris dissectio után csak az emlőre kapott besugárzást. A másik axillaris mintavétel után az emlőn kívül az axillára is kapott sugárkezelést, ha a minta pozitív volt. Az utóbbi csoport betegeinek ötéves túlélése néhány százalékkal jobb volt (86,6% vs 82,1%), de a különbség nem volt szignifikáns. Az axillaris recidíva aránya mind a két ágon 3,4% volt (8/232 vs. 8/234). Nyirokcsomó-mintavétel („sampling") után a besugárzás bizonyos feltételek mellett helyettesítheti a dissectiót (2. szintű evidencia).

A Scottish Cancer Trials Breast Group (36) prospektív kontrollált tanulmányában azt vizsgálta, hogy emlőmegtartó műtét után szükséges-e a betegek sugárkezelése, ha szisztémás kezelést (kemo- vagy hormonterápiát) is kapnak. A betegek kb. 60%-át axillaris dissectio helyett mintavétellel „kezelték" mind a két ágon. A sugárkezelt ágon a maradék emlőt és az axillát is sugarazták. A betegek másik csoportja csak szisztémás kezelést kapott. A betegek túlélésében 5,7-éves medián követés után nem volt lényeges különbség. A relapsusmentes túlélés lényegesen jobb volt a sugárkezelt betegeknél (relatív kockázat 0,54). Az axillaris recidívák aránya 1,4% vs 11,1% volt, szintén a sugárkezelt betegek javára. Az azonos oldali emlőrecidívák aránya is lényegesen magasabb volt a nem sugárkezelt betegeknél (5,8% vs 24,7%). Tehát a szisztémás kezelés nem elégé hatásos a lokális-regionális recidívák megelőzésében. A sugárkezelés „sampling" után, a dissectio elhagyásakor is megfelelő lokoregionális tumorkontrollt biztosít (2. szintű evidencia).

Nem megfelelő sugárkezelés

A Guy's Hospital randomizált vizsgálatában (48) az emlőmegtartó műtétet hasonlították össze a radikális mastectomiával. Az emlőmegtartó műtét után a betegeknél axillaris dissectio nem történt, a maradék emlőre és az axillára is besugárzást kaptak. Az axillát 300 kV-os röntgensugárral kezelték, és az összdózis 30 Gy volt. Több mint tízéves követés után az axillaris recidíva aránya a klinikailag negatív axillaris status mellett 19% (22/117) és pozitív mellett 21% (13/63) volt, a sugárkezelt betegeknél. Radikális mastectomia után a recidíva gyakorisága csak 1% és 3% volt. Radikális mastectomia után a túlélés is szignifikánsan jobb volt, mint emlőmegtartás és besugárzás után (p < 0,01).

Langlands és mtsai (60) randomizált vizsgálatában az egyszerű mastectomiával és besugárzással kezelt betegek túlélése és axillaris kontrollja is szignifikánsan (p < 0,05) rosszabb volt, mint a radikális mastectomiával kezelteké. A tízéves túlélés 51,5% vs 61%, és az axillaris recidívák incidenciája 12,4% vs 2,7% volt. A betegeket 2 MeV Van de Graaff generátorral kezelték, és az összdózis csak 42,5 Gy volt.

A South-East Scottish randomizált vizsgálatban (101) egyszerű mastectomia és axillaris mintavétel után a betegek negatív axillával axillaris besugárzást kaptak vagy csak megfigyelték őket. A besugárzás kb. felére (17,7%-ról 8,7%-ra) csökkentette ugyan az axillaris recidívák arányát, de az más vizsgálatok eredményeihez viszonyítva még így is magas (35, 89, 90, 108). Az axilla dózisa ebben a vizsgálatban is alacsonyabb (42,5 Gy) volt mint a standardnak tartott 50 Gy. Tehát a nem megfelelő dózissal és technikával végzett besugárzás nem helyettesítheti az axillaris dissectiót (2. szintű evidenciák).

Az axilla kezelésének kockázata

Sebészi kezelés

Seroma

A seromaképződés gyakori axillaris dissectio és ritka mintavétel után. A drénezés ideális időtartama nem ismert. Hosszú ideig bentartott drén után is szükséges lehet a leszívás (94, 95).

Sebfertőzés

A sebfertőzés gyakorisága kb. 10%. Idős és legyengült betegeknél valamint ismételt savóleszívás után gyakoribb. Profilaktikus antibiotikus kezelés csökkenti a gyakoriságát (95).

Vállmerevség és mobilitáscsökkenés

A merevség gyakori közvetlenül a műtét után. A korai mobilizálás és a gyógytorna fontosak a mobilitás megőrzésében. Dokumentált evidencia nincs a mozgáskorlátozottság pontos okáról (50). *Chetti és mtsai* (13) randomizált vizsgálatában a mobilitáscsökkenés nagyobb volt dissectio mint „sampling" után (p = 0,003), valamint „sampling" és az axilla sugárkezelése után, mint egyedül „sampling" után (p = 0,004). Az idő teltével a mozgáskorlátozottság csökkent, és a követés 3. évében a különbség már nem volt szignifikáns (2. szintű evidencia).

Motoros idegek károsodása

A károsodás ritka. A műtét alatt három ideg veszélyeztetett: nervus pectoralis medialis, nervus serratus anterior és a nervus latissimus dorsi. Az utóbbi károsodása nagyon ritka (99).

Paraesthesia és zsibbadtság

Enyhébb formája nagyon gyakori lehet (80%). A fájdalommal is járó esetek aránya 5% alatt van (64).

Nyirokpangás

Az axillaris dissectionak legjelentősebb mellékhatása. Gyakorisága irodalmi adatok szerint nagy szórást mutat. A klinikailag is nyilvánvaló oedema nem túl gyakori (90). *Cabanes és mtsai* (10) randomizált vizsgálatában, amiben az axillaris dissectiot hasonlították össze az axillaris besugárzással, gyakorisága mind a két ágon 2% volt. Az edinburghi randomizált vizsgálatban (9) 5% volt a sugárkezelt és 10% a lymphadenectomiás karon (2. szintű evidenciák).

A yorkshire-i vizsgálatban (8) a dissectiót az axillaris mintavétellel hasonlították össze. A karduzzadás aránya 5 és 2,8% volt, azonos sorrendben. Egy másik prospektív kontrollált vizsgálatban (13) a követés harmadik évében a karduzzadás mértéke szignifikánsan nagyobb volt axillaris dissectio mint „sampling" ($p = 0,005$), vagy mint „sampling" és besugárzás után ($p = 0,04$) (2. szintű evidencia).

Sugárkezelés

Nyirokpangás

Egyedül besugárzás után a gyakorisága 2–8% (9, 10, 56). A műtét és sugárkezelés kombinálása jelentősen növeli a kockázatot, és a betegek több mint egyharmadát is érintheti (90). *Ververs és mtsai* tanulmányában (107) axillaris dissectio után a karduzzadás gyakorisága 9% volt. Az axilla és a supraclavicularis régió sugárkezelése a kockázatot 3,6-szorosára növelte (3. szintű evidencia). A brit-kolumbiai vizsgálatban (84) a karduzzadás dissectio és besugárzás után háromszor gyakoribb volt, mint egyedül dissectio után (2. szintű evidencia). Az Uppsala – Orebro Breast Cancer Study Group (63) randomizált klinikai vizsgálata azt igazolta, hogy emlőmegtartó műtét után a maradék emlő besugárzása nem növeli a nyirokoedema gyakoriságát (2. szintű evidencia).

Bordatörés

A bordatörés ritka (< 2%). Inkább a mellkasfali vagy az emlő, mint az axillaris mező területén alakulhat ki (79).

Plexus brachialis károsodás

Beugárzáson kívül daganatos beszűrődés is okozhatja. Általában 50 Gy feletti dózis után alakulhat ki. A kockázat 0–2% között van. A besugárzási mezők összelapolódása, vagy az egy időben adott kemoterápia a kockázatot fokozza (79).

Pneumonitis

Gyakorisága 0,5–7% között van, a besugárzási mezők számától, a dózistól és a besugárzott térfogat nagyságától függően. Axillaris-supraclavicularis mező használata után gyakoribb (79).

Sarcoma

Lehet csont- vagy lágyrészsarcoma. Az orthovoltos röntgenkezelés fokozott kockázatot jelentett. A gyakorisága 1–2 ‰ (74). *Polgár és mtsai* (82) anyagában a postirradiatiós angiosarcoma gyakorisága 0,46 ‰ volt. Előfordulhat a mellkasfalon, a maradék emlőben és a nyirokpangásos felkaron is.

Következtetés

Az axillaris nyirokcsomóáttét valószínűsége kis (≤ 10 mm) invazív tumoroknál is jelentős. Az axillaris dissectio (I–II. szintű vagy teljes) a legmegbízhatóbb eljárás az axilla osztályozásához. Az áttét jelenlétéről és kiterjedéséről is teljes információt ad. A dissectio megfelelő, ha legalább 10 nyirokcsomó kerül vizsgálatra. A nyirokcsomó-mintavétellel („sampling") az áttét pontos kiterjedése nem állapítható meg. Az őrszemnyirokcsomó-biopsia és a nem invazív módszerek (elsősorban a PET) megbízhatóságát még vizsgálják.

In situ emlőrákban nincs szükség dissectióra, mivel az áttét valószínűsége 1% alatt van. Invazív emlőrákban, a recidívák megelőzésére minimálisan az I–II. szint nyirokcsomóinak az eltávolítása a standard kezelés. Megfelelő axillaris dissectio után általában nincs szükség az axilla sugárkezelésére. Daganat visszamaradásának gyanújakor (≥ 4 nyirokcsomó infiltrált, a pozitív axillából kevés nyirokcsomót nyertünk) az axilla sugárkezelése javasolt, de megfelelő evidenciák hiányában a kezelés pontos értéke nem ismert. A recidívák megelőzésében a sugárkezelés megfelelő alternatívája a dissectiónak. Ilyenkor a kezelés eldöntéséhez a következő tényezőket kell mérlegelni: a beteg kívánsága, általános állapota, kora, a szisztémás kezeléshez szükséges-e a nyirokcsomók involváltságának hisztológiai verifikálása, a kezelések okozta morbiditás kockázata. A dissectio előnye, hogy általa az axilla egyben osztályozható és kezelhető is.

Az őrszemnyirokcsomó-biopsia és az axillaris mintavétel nem számít kezelésnek. A hisztológiai vizsgálat eredménye szerint tovább kell az axillát kezelni (műtét vagy besugárzás).

Az axilla kezelésének hatása a túlélésre bizonytalan. Megfelelő evidenciák nyeréséig maximális regionális tünetmentességre kell törekedni, és minél több beteg számára biztosítani kell, hogy előre tervezett kontrollált vizsgálatokban kapja meg a kezelést.

Az axilla kezeléséről az érdekelt diszciplinák képviselőinek (sebész, sugárterápeuta és klinikai onkológus) együtt kell határozni, és a megbeszélésbe a beteget is be kell vonni. A kezelésből származó előnyök mellett a kezelések okozta morbiditást is mérlegelni kell. A dissectio és a besugárzás kombinálása jelentősen emeli a morbiditás kockázatát.

IRODALOM: 1. *Adler, L. P., Crowe, J. P., Al-Kaisi, N. K. és mtsa:* Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with (F-18) 2-deoxy-2fluoro-D-glucose PET. Radiology, 1993, *187*, 743-750. – 2. *Allan, S. M., McVicar, D., Sacks, N. P. M.:* Prospects for axillary staging in breast cancer by magnetic resonance imaging. Br. J. Radi-

ol., 1993, *66*(Suppl.), 15-16. – 3. *Auquier, A., Rutqvist, L. E., Host, H. és mtsai:* Post-mastectomy megavoltage radiotherapy: the Oslo and Stockholm trials. Eur. J. Cancer, 1992, *28*, 433-437. – 4. *Axelsson, C. K., Mouridsen, H. T., Zedeler, K.:* Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. Eur. J. Cancer, 1992, *28A*, 1415-1418. – 5. *Baeza, M. R., Sole, J., Leon, A. és mtsai:* Conservative treatment of early breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1988, *14*, 669-676. – 6. *Baum, M., Coyle, P.:* The clinical behaviour of untreated axillary nodes following simple mastectomy for early carcinoma of the breast. Clin. Oncol., 1980, *6*, 221-224. – 7. *Baxter, N., McCready, D. R., Chapman, J. A. és mtsai:* Clinical behaviour of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. Ann. Surg. Oncol., 1996, *3*, 235-240. – 8. *Benson, E. A., Thorogood, J.:* The effect of surgical technique on local recurrence rates following mastectomy. Eur. J. Surg. Oncol., 1986, *12*, 267-271. – 9. *Bruce, J.:* Operable cancer of the breast: a controlled clinical trial. Cancer, 1971, *28*, 1443-1452. – 10. *Cabanes, P. A., Salmon, R. J., Vilcoq, J. R. és mtsai:* Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. Lancet, 1992, *339*, 1245-1248. – 11. *Cancer Research Campaign Working Party:* Cancer Research Campaing (King's/Cambridge) Trial for early breast cancer. A detailed update at the tenth year. Lancet, 1990, *2*, 55-60. – 12. *Carter, C. L., Allen, C., Donald, E.:* Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24, 740 breast cancer cases. Cancer, 1989, *63*, 181-187. – 13. *Chetty, U., Jack, W., Prescott, R. J. és mtsai:* Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomised controlled trial. Br. J. Surg., 2000, *87*, 163-169. – 14. *Chu, K. U., Turner, R. R., Hansen, N. M.:* Do all patients with sentinal node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? Ann. Surg., 1999, *229*, 536-541. – 15. *Cody, H. S.:* Sentinal lymph node mapping in breast cancer. Oncology (Huntingt), 1999, *13*, 25-34. – 16. *Cserni, G., Boross, G., Baltás, B.:* Value of axillary sentinal nodal status in breast cancer. W. J. Surg., 2000, *24*, 341-344. – 17. *Danforth, D. N., Findlay, P. A., McDonald, H. D. és mtsai:* Complete axillary lymph node dissection for stage I-II carcinoma of the breast. J. Clin. Oncol., 1986, *4*, 655-662. – 18. *Davidson, T.:* Why I favour axillary node clearance in the management of breast cancer. Eur. J. Surg. Oncol., 1995, *21*, 5-7. – 19. *Davies, G. C., Millis, R. R., Hayward, J. L.:* Assessement of axillary lymph node status. Ann. Surg., 1980, *192*, 148-151. – 20. *Deloushe, G., Bachelot, F., Permont, M. és mtsai:* Conservation treatment of early breast cancer. Long-term results and complications. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1987, *13*, 29-34. – 21. *Dewar, J. A., Sarrazin, D., Benhamou, E. és mtsai:* Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1987, *13*, 475-481. – 22. *Donegan, W. L., Steine, S. B., Samter, T. G.:* Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. Cancer, 1993, *72*, 778-782. – 23. *Dowlatshahi, K., Fan, M., Snider, H. C. és mtsa:* Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Cancer, 1997, *80*, 1188-1197. – 24. *Early Breast Cancer Trialists, Collaborative Group:* Effect of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. N. Engl. J. Med., 1995, *333*, 1444-1455. – 25. *Ecsedy G., Szrenka J., Nagy K. és mtsa:* Szükséges-e minden esetben elvégezni az axillaris lymphadenectomiát korai emlőrákban? Magy. Seb., 1997, *50*, 201-205. – 26. *Ewers, S. B., Attewell, R., Baldetorp, B. és mtsai:* Flow cytometry DNA analysis and prediction of loco-regional recurrence after mastectomy in breast cancer. Acta Oncol., 1992, *31*, 733-740. – 27. *Fisher, B. J., Perera, F. E., Cooke, A. L. és mtsai:* Long-term follow-up of axillary node-positive breast cancer patients receiving adjuvant systemic therapy alone: pattern of recurrence. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, *38*, 541-550. – 28. *Fisher, B. J., Perera, F. E., Cooke, A. L. és mtsai:* Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy: an indication for radiotherapy? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, *39*, 915-920. – 29. *Fisher, B., Montague, E., Redmond, C. és mtsai:* Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. Cancer, 1977, *39*, 2827-2839. – 30. *Fisher, B., Redmond, C., Fisher, E. R. és mtsai:* Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N. Engl. J. Med., 1985, *312*, 674-681. – 31. *Fisher, B, Wolkmar, N., Bauer, M. és mtsai:* The accuracy of clinical nodal staging and limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. Surg. Gynecol. Obstet., 1981, *152*, 765-772. – 32. *Fisher, C. J., Boyle, S., Burke, M. és mtsa:* Intraoperative assessment of nodal status in the selection of patients with breast cancer for axillary clearance. Br. J. Surg., 1993, *80*, 457-458. – 33. *Fodor J., Molnár L., Tóth J. és mtsa:* Az axilla kezelése korai emlőrákban: a biztonságos elhagyás kérdése. Magy. Seb., 1999, *52*, 7-10. – 34. *Fodor J., Polgár Cs., Németh Gy.:* Az operábilis emlőrák bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: az 1990-es évek eredményeinek elemzése. Orv. Hetil., 2000, *141*, 1551-1555. – 35. *Fodor, J., Tóth, J., Major, T. és mtsai:* Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999, *44*, 281-287. – 36. *Forrest, A. P. M., Stewart, H. J., Everington, D. és mtsai:* Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of Scottish trial. Lancet, 1996, *348*, 708-713. – 37. *Forrest, A. P. M., Stewart, H. J., Roberts, M. M. és mtsa:* Simple mastectomy and axillary node sampling (pectoral node biopsy) in the management of primary breast cancer. Ann. Surg., 1982, *196*, 371-378. – 38. *Fowble, B.:* Postmastectomy radiation in patients with one to three positive axillary nodes receiving adjuvant chemotherapy: an unresolved issue. Sem. Radiat. Oncol., 1999, *9*, 230-240. – 39. *Gajdos, Cs., Tartter, I. P., Bleiweiss, I. J.:* Lymphatic invasion, tumor size, and age are independent predictors of axillary lymph node metastases in women with T1 breast cancer. Ann. Surg., 1999, *230*, 692-696. – 40. *Galper, S., Recht, A., Silver, B. és mtsai:* Factors associated with regional nodal failure in patients with early stage breast cancer with 0-3 positive axillary nodes following tangential irradiation alone. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999, *45*, 1157-1166. – 41. *Giuliano, A. E.:* Mapping a pathway for axillary staging: a personal perspective on the current status of sentinal lymph node dissection for breast cancer. Arch. Surg., 1999, *134*, 195-199. – 42. *Graversen, H. P., Blichert-Toft, M., Andersen, J. A. és mtsa:* Breast cancer: risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. Eur. J. Surg. Oncol., 1988, *14*, 407-412. – 43. *Greco, M., Crippa, F., Agresti, R.:* Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose-Positron Emission Tomography: clinical evaluation and alternative management. J. Natl. Cancer Inst., 2001, *93*, 630-635. – 44. *Haffty, B. G., McKhann, C., Beinfield, M. és mtsai:* Breast conservation therapy without axillary dissection. Arch. Surg., 1993, *128*, 1315-1319. – 45. *Hainsworth, P. J., Tjandra, J., Stillwell, R. G. és mtsai:* Detection and significance of occult metastases in node-negative breast cancer. Br. J. Surg., 1993, *80*, 1780-1790. – 46. *Halverson, K. J., Taylor, M. E., Perez, C. A. és mtsai:* Regional nodal management and patterns of failure following consrvative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993, *26*, 593-599. – 47. *Harris, J. R., Halpin-Murphy, P., McNeese, M. és mtsai:* Consensus statement of postmastectomy radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999, *44*, 989-990. – 48. *Hayward, J., Caleffi, M.:* The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. Arch. Surg., 1987, *122*, 1244-1247. – 49. *Hetelekidis, S., Schnitt, S. J., Silver B. és mtsai:* The significance of extracapsular extension of axillary lymph node metastases in early-stage breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, *46*, 31-34. – 50. *Hladiuk, M., Huchcroft, S., Temple, W. és mtsai:* Arm function after axillary dissection for breast cancer: a pilot study to provide parameter estimates. J. Surg. Oncol., 1993, *11*, 1536-1544. – 51. *Hoskin, P. J., Rajan, B., Ebbs, S. és mtsai:* Selective avoidance of lymphatic radiotherapy in the conservative management of early breast cancer. Radiother. Oncol., 1992, *25*, 83-88. – 52. *Ilkhanipour, Z. S., Harris, K. M., Staigler, M. J. és mtsa:* Characteristics of axillary adenopathy as a predictor of malignancy at mammography and sonography. Radiology, 1993, *189* (P), 244. – 53. *International (Ludwig) Breast Cancer study Group:* Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. Lancet, 1990, *335*, 1565-1568. – 54. *Jannink I., Fan, M., Nagy, S. és mtsai:* Serial sectioning of sentinal nodes in patients with brast cancer: a pilot study. Ann. Surg. Oncol., 1998, *5*, 310-314. – 55. *Kiricuta, C. I., Tausch, J.:* A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. Cancer, 1992, *69*, 2496-2501. – 56. *Kissin, M. W., Querci-della-Rovere, G., Easton D. és mtsai:* Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. Br. J. Surg., 1986, *73*, 580-584. – 57. *Kissin, M. W., Thompson, E. M., Price, A. B. és mtsai:* The inadequacy of axillary sampling in breast cancer. Lancet, 1982, *i*, 1210-1212. – 58. *Krag, D., Weaver, D., Ashikaga, T. és mtsai:* The sentinal node in breast cancer: a multicenter validation study. N. Engl. J. Med., 1998, *339*, 941-

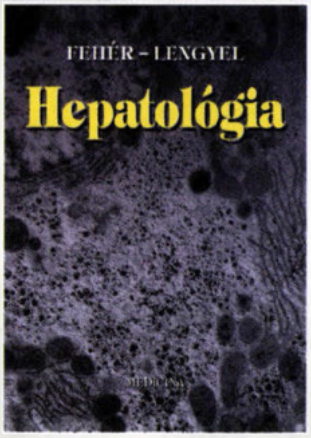
946. – 59. *Kuehn, T., Santjohanser, D., Grab, D. és mtsai:* Endoscopic axillary surgery in breast cancer. Br. J. Surg., 2001, *88,* 698-703. – 60. *Langlands, A. O., Prescott, R. J., Hamilton, T.:* A clinical trial in the management of operable cancer of the breast. Br. J. Surg., 1980, *67,* 170-174. – 61. *Leonard, C., Corkill, M., Tompkin, J. és mtsai:* Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. J. Clin. Oncol., 1995, *13,* 47-53. – 62. *Leung, S., Otmezguine, Y., Calitchi, E. és mtsai:* Locoregional recurrences following radical external beam irradiation and interstitial implantation for operable breast cancer – A twenty-three year experience. Radiother. Oncol., 1986, *5,* 1-10. – 63. *Liljegren, G., Holmberg, L.:* Arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without postoperative radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomised trial. Eur. J. Cancer, 1997, *33,* 193-199. – 64. *Lin, P. P., Allison D. C., Wainstock, J. és mtsai:* Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. J. Clin. Oncol., 1993, *11,* 1536-1544. – 65. *McGee, M. J., Yumans, F., Clingan, F. és mtsai:* The value of axillary dissection in T1a breast cancer. Am. J. Surg., 1996, *172,* 501-505. – 66. *McMasters, K. M., Giuliano, A. E., Ross, M. I. és mtsai:* Sentinal lymph node biopsy for breast cancer - not yet the standard of care. N. Engl. J. Med., 1998, *339,* 990-995. – 67. *McMillan, R. D., Barbera, D., Hadjiminas, D. J. és mtsai:* Sentinel node biopsy for breast cancer may have little to offer four-node-samplers: results of a prospective comparison study. Eur. J. Cancer, 2001, *37,* 1076-1080. – 68. *Mignano, J. E., Zahurak, M. L., Chakravarthy, A. és mtsai:* Significance of axillary lymph node extranodal soft tissue extension and indications for postmastectomy irradiation. Cancer, 1999, *86,* 1258-1262. – 69. *Morgan, D. A. L., Archer, S. G., Blamey, R. W.:* Nodal sampling with selective irradiation: the Nottingham strategy for axillary treatment. Br. J. Cancer, 1996, 74 (Suppl. XXVIII), 11. – 70. *Németh, G., Fodor J., Polgár Cs.:* Sugárterápiás irányelvek. Magy. Onkol., 2000, *44,* 24-27. – 71. *Olivotto, I. A., Jackson, J. S. H., Mates, D. és mtsai:* Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma. Cancer, 1998, *83,* 948-955. – 72. *Osborne, M. P., Ormiston, N., Harmer, C. L. és mtsai:* Breast conservation in the treatment of early breast cancer: A 20-year follow-up. Cancer, 1984, *53,* 349-355. – 73. *Overgaard, M., Hansen, P. S., Overgaard, J. és mtsai:* Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N. Engl. J. Med., 1997, *337,* 949-955. – 74. *Pendlebury, S. C., Bilous, M., Langlands, A. O.:* Sarcoma following radiation therapy for breast cancer: a report of three cases and a review of the literature. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, *31,* 405-410. – 75. *Perez, C. A., Taylor, M.:* Breast: Stage Tis, T1, and T2 Tumors. In. Principles and practice of radiation oncology. Szerk.: Perez, C. A., Brady, M. Lippincott-Raven, New York. 1998, 1269-1414. old. – 76. *Péley G., Farkas E., Téglás M.:* A kettős jelöléses őrszem nyirokcsomó-biopszia sebészi alkalmazhatósága és pontossága emlőrákban. Magy. Seb., 2000, *53,* 241-246. – 77. *Péley G., Sinkovics I., Liszkay G. és mtsai:* Az intraoperatív gamma-próba általt vezérelt őrszem nyirokcsomó-biopszia jelentősége a melanoma malignum és az emlőrák kezelésében. Orv. Hetil., 1999, *140,* 2331-2338. – 78. *Pierce, L. J., Oberman, H. A., Strawderman, M. H. és mtsa:* Microscopic extracapsular extension in the axilla: is this an indication for axillary radiotherapy? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, *33,* 253-259. – 79. *Pierce, S. M., Recht, A., Lingos, T. I.:* Long-term radiation complications following conservative surgery and radiation therapy in patients with early stage breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1992, *23,* 915-923. – 80. *Pigott, J., Nichols, R., Maddox, W. A. és mtsai:* Metastases to upper levels of the axillary nodes in carcinoma of the breast and its implications for nodal sampling procedures. Surg. Gynecol. Obstet., 1984, *158,* 255-259. – 81. *Pisansky, T. M., Ingle, J. N., Schaid, D. J. és mtsai:* Patterns of tumour relapse following mastectomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. Cancer, 1993, *72,* 1247-1260. – 82. *Polgár, C., Orosz, Z., Szerdahelyi A. és mtsai:* Postirradiation angiosarcoma of the chest wall and breast: issues of radiogenic origin, diagnosis and treatment in two cases. Oncology, 2001, *60,* 31-34. – 83. *Ptaszinsky, A., Van der Bogaert, W., Van Glabbeke, M. és mtsai:* Patient population analysis in EORTC Trial 22881/10882 on the role of booster dose in breast conserving therapy. Eur. J. Cancer, 1994, *30A,* 2073-2081. – 84. *Ragaz, J., Jackson, S. M., Le, N. és mtsai:* Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N. Engl. J. Med., 1997, *337,* 956-962. – 85. *Recht, A.:* Nodal treatment for patients with early stage breast cancer: guilty or innocent? Radiother. Oncol., 1992, *25,* 79-82. – 86. *Recht, A.:* Locoregional failure rates in patients with involved axillary nodes after mastectomy and systemic therapy. Semin. Radiat. Oncol., 1999, *9,* 223-229. – 87. *Recht, A.:* Should irradiation replace dissection for patients with breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes? J. Surg. Oncol., 1999, *72,* 184-192. – 88. *Recht, A., Edge, E. B., Solin, L. J. és mtsai:* Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J. Clin. Oncol., 2001, *19,* 1539-1569. – 89. *Recht, A., Gray, R., Davidson, N. E. és mtsai:* Locoregional failure ten years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. J. Clin. Oncol., 1999, *17,* 1689-1700. – 90. *Recht, A, Hulihan, M. J.:* Axillary lymph nodes and breast cancer. Cancer, 1995, *76,* 1491-1512. – 91. *Recht, A., Pierce, S. M., Abner, A. és mtsai:* Regional nodal failure after conservative surgery an radiotherapy for early-stage breast carcinoma. J. Clin. Oncol., 1991, *9,* 988-996. – 92. *Reynolds, C., Mick, R., Donohue, J. H. és mtsai:* Sentinal lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? J. Clin. Oncol., 1999, *17,* 1720-1726. – 93. *Rosen, P. P., Lesser, M. L., Kinne, D. W. és mtsai:* Discontinuous or „skip" metastases in breast carcinoma. Ann. Surg., 1983, *197,* 276-283. – 94. *Shaw, J. H. F., Rumball, E. M.:* Complications and local recurrence following lymphadenectomy. Br. J. Surg., 1990, *77,* 760-764. – 95. *Siegel, B. M., Mayzel, K. M., Love, S. M.:* Level I and II axillary dissection in the treatment of early stage breast cancer: an analysis of 259 consecutive patients. Arch. Surg., 1990, *125,* 1144-1147. – 96. *Silverstein, M. J., Gierson, E. D., Colburn, W. J. és mtsai:* Axillary lymphadenectomy for inraductal carcinoma of the breast. Surg. Gynecol. Obstet., 1991, *172,* 211-214. – 97. *Silverstein, M. J., Gierson, E. D., Waisman, J. R. és mtsai:* Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast using a combination of T category and palpability. J. Am. Coll. Surg., 1995, *180,* 700-704. – 98. *Silverstein, M. J., Gierson, E. D., Waisman, J. R. és mtsai:* Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: Is it indicated? Cancer, 1994, *73,* 664-667. – 99. *Sosa, J. A., Diener-West, M., Gusev, Y. és mtsai:* Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. Ann. Surg. Oncol., 1998, *5,* 140-149. – 100. *Steele, R. J. C., Forrest, A. P. M., Gibson, T. és mtsai:* The efficacy of lower aillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomised trial. Br. J. Surg., 1985, *72,* 368-369. – 101. *Stewart, H. J., Jack, W. J. L., Everington, D. és mtsai:* South-east Scottish trial of local therapy in node negative breast cancer. Breast, 1994, *3,* 31-39. – 102. *SW Oncology Group:* Randomized trial of post-mastectomy radiotherapy in stage II breast cancer in women with one to three positive axillary nodes. Breast Protocol RTOG 9915. www.rtog.org/summaries. – 103. *Turner, R. R., Ollila, D. W., Krasne, D. L. és mtsa:* Histopathologic validation of the sentinal lymph node hypothesis for breast carcinoma. Ann. Surg., 1997, *226,* 271-278. – 104. *Union Internationale Contre le Cancer:* TNM Atlas. Illustrated Guide to the Classification of Malignant Tumours. Springer-Verlag, Berlin, 1982. – 105. *Veronesi, U., Luini, A., Galimberti, V. és mtsai:* Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. Eur. J. Surg. Oncol., 1990, *16,* 127-133. – 106. *Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G. és mtsai:* Sentinal lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. J. Natl. Cancer Inst., 1999, *91,* 368-373. – 107. *Ververs, J. M. M. A., Roumen, R. M. H., Vingerhoets, A. J. J. M. és mtsai:* Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. Eur. J. Cancer, 2001, *37,* 991-999. – 108. *Vicini, F. A., Horwitz, E. M., Lacerna, M. D. és mtsai:* The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, *39,* 1069-1076. – 109. *Wong, J. S., Recht, A., Beard, C. J. és mtsai:* Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early-stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, *39,* 915-920. – 110. *Wong, S. L., Edwards, M. J., Chao, C.:* Predicting the status of nonsentinel axillary nodes. A multicenter study. Arch. Surg., 2001, *136,* 563-568. – 111. *Yarnold, J. R.:* Selective avoidance of lymphatic irradiation in the conservative management of breast cancer. Radiother. Oncol., 1984, *2,* 79-92.

(Fodor János dr., *Budapest,* Ráth Gy. u. 7–9. 1122)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

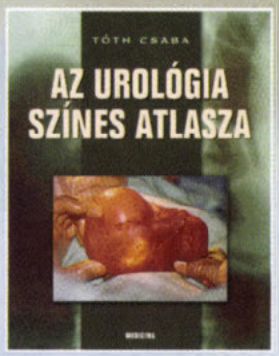
Hepatológia

Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella



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

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



Tóth Csaba:

Az urológia színes atlasza

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

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

Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum

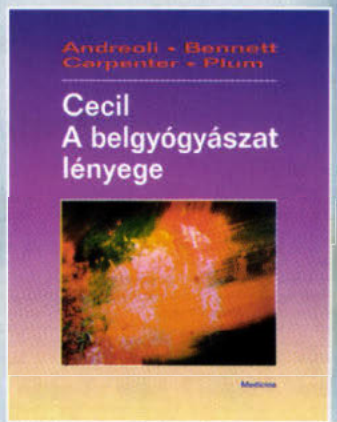
Cecil: A belgyógyászat lényege

A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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

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



MEDICINA



CONTROLOC® 40 mg PANTOPRAZOL

CONTROLOC® 20 mg PANTOPRAZOL

Pontosan az, amit egy PPI-tól elvárhatunk.

. A gyógyszerkészítmény megnevezése: Controloc® 40 mg bélben oldódó tabletta; **TC kód: A02B C02 2. Minőségi és mennyiségi összetétel:** 1 db bélben oldódó tabletta rtalma: 45,1 mg pantoprazol-nátrium sesquihidrát (40 mg pantoprazolnak felel meg). **. Gyógyszerforma:** Bélben oldódó tabletta, per os alkalmazásra. **4. Klinikai jellemzők: .1 Terápiás javallatok:** • Helicobacter pylori eradikáció fekélybetegekben - 2 megfelelő ntibiotikummal kombinációban (ld. Alkalmazás) - a duodenális- és gastricus fekély kiújulásának egakadályozása. • Ulcus duodeni. • Ulcus ventriculi. • Reflux oesophagitis középsúlyos és súlyos rmái. **4.2 Adagolás és alkalmazás:** Duodenális és gastricus fekélyben, kimutatott *elicobacter pylori* pozitivitás esetén a kórokozó eradikálására kombinált kezelést kell alkalmazni. rezistencia adatok függvényében eradikálásra az alábbi kombinációk ajánlottak: **a.** naponta x1 Controloc® 40 mg bélben oldódó tabletta + napi 2x1000 mg amoxycillin + napi 2x500 mg larithromycin, vagy **b.** naponta 2x1 Controloc® 40 mg bélben oldódó tabletta + napi 2x500 mg etronidazol + napi 2x500 mg clarithromycin, vagy **c.** naponta 2x1 Controloc® 40 mg bélben ldódó tabletta + napi 2x1000 mg amoxycillin + napi 2x500 mg metronidazol. Amennyiben a nti kombinációk nem szükségesek (*H. pylori negativitás esetén*), a következő Controloc® 40 mg onoterápia ajánlott: Ulcus duodeni, ulcus ventriculi és reflux oesophagitis esetén: szokásos dagja naponta 1 Controloc®40 mg bélben oldódó tabletta. Egyes esetekben, reflux oesophagitis, yomor- és nyombélfekély esetén, különösen, ha eddig más gyógyszer alkalmazása nem hozott redményt, dupla adagot lehet alkalmazni (naponta 2-szer 1 tabletta). Súlyos májelégtelenségben z adagot másnaponta 1 tablettára (40 mg) kell csökkenteni, és a kezelés alatt a májenzimeket ndszeresen ellenőrizni kell. Ha ilyenkor a májenzim-értékekben további rosszabbodás övetkezne be, a Controloc alkalmazását fel kell függeszteni. *Beszűkült vesefunkció esetén,* alamint idősebb betegeken a napi adag nem lehet több, mint 40 mg (napi 1 tabletta). Kivételt épez a H. pylori eradikáció, ilyenkor az idősek is a szokásos eradikációs sémában (napi 2-szer 40 g pantoprazol 7 napon át) részesülnek. **4.3 Ellenjavallatok:** A Controloc®40 mg bélben oldódó bletta nem alkalmazható a hatóanyag, ill. a készítmény bármely összetevője iránti ismert lérzékenység esetén. Nem alkalmazható továbbá H. pylori kombinációs kezelésére özepsúlyosill. súlyos máj- ill. veseelégtelenség esetén, mivel jelenleg nincsenek adatok ezen betegek adott kombinációs kezelésével. Gyermekek kezelése tapasztalatok hiányában. Relativ ellenjavallat: terhesség, szoptatás. **4.4 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók:** A pH befolyásolja egyes gyógyszerek (pl. ketoconazol) felszívódását, ezért ezekkel egyidejűleg történő alkal-mazásakor a megváltozott felszívódást figyelembe kell venni. A pantoprazol a cytochrom P450 enzimrendszer révén vesz részt a máj anyagcserében, kölcsönhatása nem zárható ki olyan gyógyszerekkel, amelyek metabolizmusa ezen enzimrendszer közreműködésével történik. A számos, ilyen gyógyszerrel végzett célzott vizsgálat során klinikai jelentőséggel bíró kölcsönhatást mégsem észleltek. A vizsgálatok a következő gyógyszerekre terjedtek ki: karbamazepin, koffein, diazepam, diklofenak, digoxin, alkohol, glibenklamid, metoprolol, nifedipin, phenprocouman, warfarin, teofillin, fenitoin és orális kontraceptivum. Antacidumok egyidejű alkalmazása során sem tapasztaltak semmiféle kölcsönhatást. Humán klinikai vizsgálatokban a kombinációban alkalmazott antibiotikumokkal (clarithromycin, metronidazol, amoxycillin) klinikailag releváns kölcsönhatást nem tapasztaltak.
5. Megjegyzés: Kiadhatóság: ℞ Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport).
6. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH • Byk-Gulden-Str. 2. 78467 Konstanz
OGYI-T-4736 Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 10.225/41/2000

1. A gyógyszerkészítmény megnevezése: Controloc® 20 mg bélben oldódó tabletta; **ATC kód: A02B C02 2. Minőségi és mennyiségi összetétel:** 1 db bélben oldódó tabletta tartalma: 22,6 mg pantoprazol-nátrium sesquihidrát (20 mg pantoprazolnak felel meg). **3. Gyógyszerforma:** Bélben oldódó tabletta, per os alkalmazásra. **4. Klinikai jellemzők: 4.1 Terápiás javallatok:** Reflux betegség enyhe formáinak gyógyítása és tüneti kezelése (pl. gyomorégés, savas felbőfögés, nyelési fájdalom előfordulása). Reflux oesophagitis tartós kezelése és a kiújulás megelőzése. **4.2 Adagolás és alkalmazás:** *Reflux betegség enyhe formáinak gyógyítása és tüneti kezelése (pl. gyomorégés, savas felbőfögés, nyelési fájdalom előfordulása).* Szokásos adagja napi 1 Controloc 20 mg bélben oldódó tabletta. A tünetmentesség általában 2-4 héten belül, a kapcsolatos oesophagitis pedig rendszerint 4 héten belül gyógyul. Amennyiben a 4-hetes kúra nem elegendő, a kezelést 4 héttel meghosszabítva a legtöbb esetben gyógyulás érhető el. *Reflux oesophagitis tartós kezelése és a kiújulás megelőzése.* Tartós napi 1 Controloc® 20 mg bélben oldódó tabletta javasolt, a napi adagot 40 mg-ra kell e recidíva következne be. Ilyen esetekre Controloc®40 mg bélben oldódó tabletta áll rende A relapsus gyógyulása után napi 20 mg pantoprazol adagra lehet visszatérni. *Megjegyza májelégtelenség esetén a napi 1 (20 mg) tabletta adagot nem szabad túllépni.* Időskorú valamint beszűkült vesefunkció esetén nem szükséges a szokásos adag módosítása. *Az al módja:* A Controloc®20 mg bélben oldódó tablettát szétrágás nélkül, egészben, kevés fol étkezés előtt kell bevenni. **4.3 Ellenjavallatok:** A Controloc®20 mg bélben oldódó tab alkalmazható a készítmény bármely összetevője iránti ismert túlérzékenység esetén. G kezelése tapasztalatok hiányában. Relativ ellenjavallat: terhesség, szoptatás. **4.4 Gy kölcsönhatások és egyéb interakciók:** A pH befolyásolja egyes gyógyszerek (pl. ket felszívódását, ezért ezekkel egyidejűleg történő alkalmazásakor a megváltozott fe figyelembe kell venni. A pantoprazol a cytochrom P450 enzimrendszer révén vesz ré anyagcserében, kölcsönhatása nem zárható ki olyan gyógyszerekkel, amelyek metal ezen enzimrendszer közreműködésével történik. A számos, ilyen gyógyszerrel végz vizsgálat során klinikai jelentőséggel bíró kölcsönhatást mégsem észleltek. A vizs következő gyógyszerekre terjedtek ki: karbamazepin, koffein, diazepam, diklofenak, alkohol, glibenklamid, metoprolol, nifedipin, phenprocoumon, warfarin, teofillin, fenitoi kontraceptivum. Antacidumok egyidejű alkalmazása során sem tapasztaltak s kölcsönhatást.
5. Megjegyzés: Kiadhatóság: ℞ Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport).
6. A forgalombahozatali engedély jogosultja: Byk Gulden Lomberg Chemisc GmbH • Byk-Gulden-Str. 2. 78467 Konstanz
OGYI-T-7071 Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 10.226/41/2000

Byk Gulden GmbH Konstanz
Kereskedelmi Képviselete
1138 Budapest, Váci út 168/F. Tel.: 350-5103, 350-5104 Fax: 3

A protonpumpagátlók összehasonlító vizsgálata

Herszényi László dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

A protonpumpagátlók (PPI) az utóbbi években alapvetően megváltoztatták a savfüggő betegségek kezelését. A PPI szereknek hasonló a hatásmechanizmusa. A farmakokinetika, a farmakodinámia, a savszekréció-gátlás gyorsasága, a klinikai hatékonyság és a lehetséges gyógyszer-interakciók terén azonban vannak közöttük különbségek. Bár a PPI szerek minden esetben hatékonyak, a kezeléshez szükséges gyógyszer kiválasztásakor a különbségeket figyelembe lehet venni. További vizsgálatokra van azonban szükség ahhoz, hogy ezeknek a különbségeknek a valódi klinikai jelentőségét megítélhessük.

Kulcsszavak: protonpumpagátló (PPI), savszekréció, farmakokinetika, farmakodinámia, gyógyszer-interakció

Comparison of proton pump inhibitors. Proton pump inhibitors (PPI) have influenced dramatically the management of acid-related disorders in recent years. They all have a broadly similar mechanism of action. There are some differences however, between the PPIs in their pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and potential for drug interactions. Although the individual PPI have similar efficacy in many cases, differences between them should be considered when choosing a treatment regimen. Further clinical trials are needed to assess the clinical importance of these differences, as well as to assess whether the potential advantages result in clinical benefit for patients with acid-related disorders.

Key words: proton pump inhibitor (PPI), acid secretion, pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interaction

A protonpumpagátlók (PPI) az utóbbi években alapvetően megváltoztatták a savfüggő betegségek kezelését. A PPI szerek hatékonyabban csökkentik a bazális és a stimulált gyomorsav-szekréciót, mint a H_2-receptor-antatonisták (H_2RA). Ebből adódóan klinikailag hatékonyabbak a gastrooesophagealis reflux betegség, a gyomor- és nyombélfekélyek kezelésében, a *Helicobacter pylori* fertőzés eradikációjában, a nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) által okozott gastroduodenalis eltérések megelőzésében és kezelésében, a hypersecretoros állapotok, pl. a Zollinger–Ellison-syndroma kezelésében (18, 20, 61, 63).

A PPI szerek közül az omeprazolt, a lansoprazolt, a pantoprazolt és a rabeprazolt évek óta világszerte széles körben alkalmazzák, újabban pedig az esomeprazollal bővült ez a gyógyszercsalád.

A PPI szerek szelektíven és irreverzíbilisen gátolják a gyomorban a parietalis sejt canalicularis membránjának szintjén a hidrogén/kálium-adenozin-trifoszfát (H^+/K^+-ATP-áz) enzimet („protonpumpát"), amely a savszekréció folyamatának végső lépcsője. A savszekréció szabályozása bonyolult folyamat, amelyben számos sejt, hormon, mediátor vesz részt, de a savszekréció-gátlás végső, közös lépését a H^+/K^+-ATP-áz enzim, a „protonpumpa" jelenti (58, 58).

A PPI szerek ezért a parietalis sejt stimulációjának természetétől függetlenül, egyaránt bénítják a bazális és a stimulált gyomorsav-szekréciót (31).

Összefoglalásunkban a nemzetközi irodalom adataira és a hazai tapasztalatokra támaszkodva összehasonlítjuk a különböző protonpumpagátlók farmakokinetikáját, farmakodinamikáját, savszekréciót gátló képességét, klinikai hatékonyságát, toxicitását és a lehetséges gyógyszer-interakciókat.

Szerkezet és hatásmechanizmus

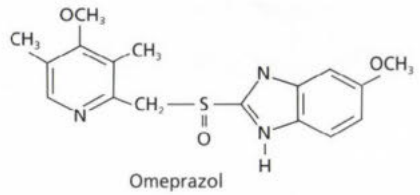
A PPI szerek szubsztituált 2-pyridyl-metyl-sulfinyl benzimidazol származékok, amelyeknek hasonló a struktúrája *(1. ábra)*. Míg az omeprazol és a többi PPI az R- és az S-izomérek racém keveréke, az esomeprazol az omeprazol S-izomérje, így az első egyetlen optikai izomérből kifejlesztett PPI (60) *(2. ábra)*.

A PPI a plazmából prodrugként, szelektív módon pH 4 alatti savas környezetbe, mégpedig a parietalis sejtek secretoros canaliculusaiba kerül. A savas környezetben a prodrug, a pyridin és benzimidazol nitrogének protonációja következtében tetracyclicus sulphenamiddá alakul, amely a gyógyszer aktív formájának felel meg (29).

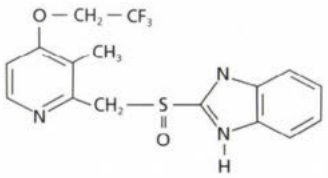
A sulphenamid a protonpumpa alfa-alegységeiben kovalens diszulfidhidakat képezve a kulcs ciszteincsoportokhoz kapcsolódik, és így a protonpumpa-aktivitás és a savszekréció tartós gátlása követke-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

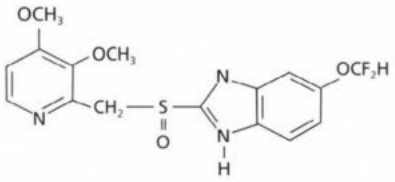
Rövidítések: PPI = protonpumpagátló; H_2RA = H_2-receptor-antagonisták; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló; AUC = görbe alatti terület; C_{max} = maximális plazmakoncentráció $t_{1/2}$ = felezési idő; CYP = citokróm P450; GERD = gastrooesophagealis reflux betegség; ITT elemzés = intention-to-treat elemzés



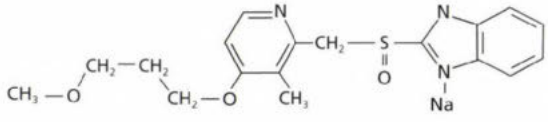
Omeprazol



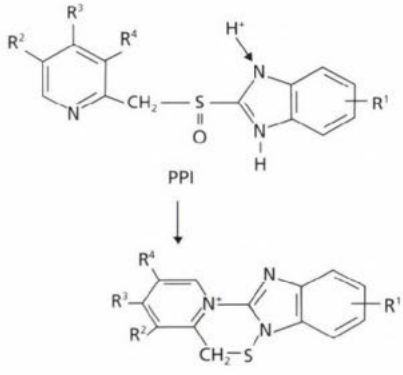
Lansoprazol



Pantoprazol

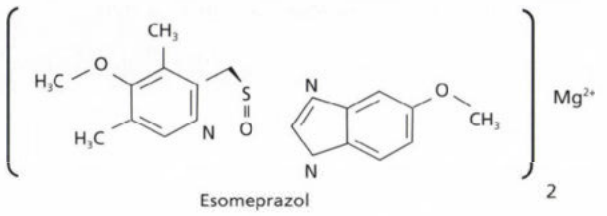


Rabeprazol



Ciklikus sulphenamide

1. ábra: A protonpumpagátlók (PPI) kémiai szerkezete (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol)
A PPI szerek szubsztituált 2-pyridyl-methyl-sulfinyl benzimidazol származékok, amelyeknek struktúrája hasonló



Esomeprazol

2. ábra: Az esomeprazol kémiai szerkezete
Míg az omeprazol és a többi protonpumpagátló (PPI) az R- és az S-izomérek racém keveréke, az esomeprazol az omeprazol S-izomérje, így az első egyetlen optikai izomérből kifejlesztett PPI

zik be. A savszekréció csak a secretoros canaliculusokban endogén módon szintetizált új H^+/K^+-ATP-áz – protonpumpák – révén áll helyre.

Bár a PPI szereknek általánosságban azonos a hatásmechanizmusa, a pyridin és benzimidazol származékok természetétől függően lehetségesek bizonyos fizikai és kémiai különbségek. A PPI szerek enyhe bázisok, és a savas parietalis sejtek canaliculusaiba történő felhalmozódásuk a pH-gradienstől és az egyes szerek pK-értékétől (a savionizáció konstans negatív logaritmusától) függ. A PPI szerek halmozódásához elengedhetetlen protonációs hely a pyridin N *(1. ábra)*. Az összes PPI esetében a pyridin N pK-értéke kevesebb, mint 4,5. A pantoprazol pyridin N pK-értéke (3,96) kevesebb, mint az omeprazol (4,13) vagy a lansoprazol (4,01) esetében, de vélhetően ennek nincs közvetlen klinikai jelentősége. Alacsony pH-érték mellett az összes PPI nagymértékben aktiválódik. A rabeprazol rendelkezik a legmagasabb, 5-ös pK-értékkel, és emiatt szélesebb pH-intervallumon belül aktiválódhat, mint az omeprazol, lansoprazol vagy a pantoprazol, és gyorsabban átalakul sulphenamiddá, mint a többi PPI (29, 31, 57, 58, 61, 71).

Az első PPI dózist követően a savszekréció-gátlás nem feltétlenül maximális. A gyógyszer sav által katalizált aktivációja alapfeltétel, így csupán az aktivált parietalis sejtek gátlása következik be, míg a nyugalomban lévő parietalis sejtek (a sejttömeg kb. 25%-a) elkerülik a kezdeti gátlást (57).

Az omeprazol és a pantoprazol esetében a savszekréciót gátló hatás csak néhány napos ismételt alkalmazása után éri el maximumát, míg a lansoprazol esetén a maximális gátlás már az első adag után bekövetkezik (16, 48, 61, 65).

A hatásmechanizmus minden PPI estében azonos, mindegyik szer a protonpumpa alfa-alegységének közös helyén kötődik (ez a luminalis kacs cisztein 813-nak felel meg). A pantoprazol a szomszédos cisztein 822-höz, az omeprazol a cisztein 892-höz kötődik. A lansoprazol és a rabeprazol további kötődési helyei a cisztein 892 és a cisztein 321. Ezeknek az eltérő kötődési jellegzetességeknek a farmakológiai jelentősége még nem tisztázott, de részben magyarázatot adhat a PPI szerek közötti finom farmakológiai különbségekre (4, 57, 58).

Farmakokinetika

A PPI szerek főbb farmakokinetikai paramétereit az *1. táblázat* tartalmazza. Az omeprazollal kapcsolatban gyenge összefüggés figyelhető meg a gyógyszer maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) és a savszekréciógátlás foka között. Az omeprazol C_{max}-értéke nagyban függ a tápcsatornán történő áthaladási időtől, a

1. táblázat: A protonpumpagátlók farmakokinetikai paramétereinek összehasonlítása

Farmakokinetikai paraméter*	Omeprazol 20 mg	Pantoprazol 40 mg	Lansoprazol 30 mg	Rabeprazol 20 mg	Esomeprazol 20 mg	Esomeprazol 40 mg
AUC (μg h/ml)	2,34	2–5	1,7–5	0,8	2,55	11,21
C_{max} (μg/ml)	1,41	1,1–3,3	0,6–1,2	0,41	2,42	5,13
T_{max} (h)	1,0	2–4	1,3–2,2	3,1	1,0	1,2
$t_{1/2}$ (h)	1,0	0,9–1,9	0,9–1,6	1,0	1,3	1,6
Cl (l • h/kg)	0,45	0,08–0,13	0,2–0,28	0,50	16 l/h	9 l/h
Biológiai hasznosíthatóság (%)	változó 35–65	konstans 57–100	konstans 80–91	konstans 93	változó 50–68	változó 64–89
Fehérjekötődés (%)	95	98	97–99	95–98	95 %	> 95
Dózis linearitás	nem lineáris	lineáris	lineáris	lineáris	nem lineáris	nem lineáris

Az eredmények részben a különböző mérések alapján, intervallumok formájában szerepelnek
AUC (area under the concentration-time curve) = a koncentráció-idő görbe alatti terület; C_{max} = maximális szérumkoncentráció; T_{max} = a maximális szérumkoncentráció eléréshez szükséges időtartam; $t_{1/2}$ = kiürülési felezési idő; Cl = gyógyszerclearence
* A 38., 40., 60. és 61. irodalmak alapján

gyógyszer felszabadulásától és az intraduodenalis pH-viszonyoktól. A koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) (area under the plasma concentration-time curve) azonban jól korrelál a savszekréció-gátlás mértékével, így a 20 mg omeprazol esetén az AUC (0,2–1,2 μg h/ml) és a 20 mg rabeprazol esetében az AUC (0,8 mg h/ml) szignifikánsan alacsonyabb, mint a 20 mg pantoprazol (2 μg h/ml), a 40 mg pantoprazol (4,6–4,9 mgh/ml) vagy a 30 mg lansoprazol (1,7–5,2 mg h/ml) esetében (16, 38, 41, 60, 61).

A 20 mg omeprazollal összehasonlítva, 20 mg esomeprazol esetében az AUC 1,7-szer, míg 40 mg esomeprazol esetében az AUC 5-ször nagyobbnak bizonyult, mint az omeprazol esetében. Az esomeprazol esetében a C_{max} mindkét dózisban nagyobb, mint 20 mg omeprazol esetében, a T_{max} viszont megegyezik (átlagosan 1 óra). A plazma $t_{1/2}$-értékek valamelyest hosszabbak az esomeprazol esetében (1,3 és 1,6 óra) az omeprazolhoz képest (átlagosan 1 óra) (41, 60).

A PPI szerek plazma felezési ideje ($t_{1/2}$) rövid (megközelítően 1 óra), ezért felhalmozódásuk szignifikánsan beszűkült clearence mellett sem valószínű (27). A savszekréció-gátlás időtartama azonban elhúzódó (48–72 óra), mivel a sulphenamid irreverzíbilisen gátolja a H^+/K^+-ATP-áz enzimet (protonpumpát).

Per os alkalmazáskor a biológiai hasznosíthatóság terén a PPI szerek között jelentősebb különbségek vannak. Az omeprazol orális abszolút biológiai hasznosíthatósága (F) kezdetben alacsony (kb. 35-40%), de ismételt dózisok mellett 65%-ra emelkedik. Ez arra utal, hogy a szer felszívódása javul, ha nő a gyomor pH-értéke. Az omeprazolhoz hasonlóan az esomeprazol biológiai hasznosíthatósága is per os adagoláskor az első naptól az ötödik napig növekszik (20 mg esetében 50-ről 68%-ra, 40 mg esetében 64-ről 89%-ra). Ezzel szemben a pantoprazol (átlag kb. 77%, range 57–100%) biológiai hasznosíthatósága konstans és a dózistól független. A lansoprazolnak terápiás dózisban már az első adag után konstansan magas a biológiai hasznosíthatósága (80–91%) (16, 27, 32, 60).

A pantoprazol és a rabeprazol esetében – egy vagy többszörös adag alkalmazásakor – lineáris összefüggés mutatható ki a dózis és a plazmakoncentráció között. A lansoprazol esetében is a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) és az AUC lineárisan nő a bevitt terápiás dózissal. Ezzel szemben az omeprazol kinetikája dózisfüggő, a gyógyszer maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) nem követi lineáris módon a dózis emelkedését. Az esomeprazol esetében is nem lineáris típusú az összefüggés (16, 27, 32, 38, 41, 60).

A fehérjekötődés mindegyik PPI szer esetében igen nagyfokú (> 95%), mindegyikük a májban metabolizálódik, a vesén keresztül történő kiürülésük pedig elhanyagolható.

2. táblázat: A protonpumpagátlók farmakokinetikáját befolyásoló fontosabb tényezők

Tényezők	Omeprazol	Pantoprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Étkezés hatása a felszívódásra	minimális	minimális	késik a felszívódás	minimális	minimális
Antacid alkalmazása	változás ∅	változás ∅	ellentmondó eredmények	változás ∅	–
Vesekárosodás	változás ∅	ellentmondó eredmények	ellentmondó eredmények	változás ∅	–
Májkárosodás	↑*AUC*+++ ↑$t_{1/2}$+++	↑*AUC*+++ ↑$t_{1/2}$+++	↑*AUC*+++ ↑$t_{1/2}$+++	↑*AUC*+ ↑$t_{1/2}$+++	↑*AUC*+++, ↑$t_{1/2}$+++
Idős betegek	↓Cl ↑AUC, ↑$t_{1/2}$	↓Cl ↑AUC	↓Cl ↑AUC, ↑$t_{1/2}$	↑AUC,	↓Cl ↑AUC, ↑$t_{1/2}$

A 38., 40., 60. és 61. irodalmak alapján
AUC (area under the concentration-time curve) = a koncentráció-idő görbe alatti terület; C_{max} = maximális szérum koncentráció; T_{max} = a maximális szérum koncentráció eléréséhez szükséges időtartam; $t_{1/2}$ = kiürülési felezési idő; Cl = gyógyszerclearence; – = nem áll rendelkezésre adat; változás ∅ = nincs változás; + = kis változás; +++ = jelentős változás

A PPI szerek farmakokinetikáját befolyásoló tényezők

A PPI szerek farmakokinetikáját befolyásoló fontosabb tényezőket a *2. táblázat* foglalja össze.

Az étkezés a lansoprazol esetében késlelteti a felszívódást, ami a C_{max} csökkenéséhez is vezet. Hasonló hatás figyelhető meg az omeprazol és a pantoprazol esetében is, de e két utóbbi szer esetében ezek az eltérések nem érik el a szignifikancia határát. Antacida együttes adása kismértékben csökkentheti a lansoprazol biológiai hasznosíthatóságát, ez a jelenség omeprazol vagy pantoprazol esetében nem figyelhető meg (1, 7, 16, 27, 32, 38, 41, 60, 61).

Bár a lansoprazollal és a pantoprazollal kapcsolatban megjelent néhány ellentmondásos adat, általánosságban elmondható azonban, hogy a vesekárosodás nem befolyásolja klinikailag számottevő módon a PPI szerek farmakokinetikáját, mivel ezek a szerek főként a májban metabolizálódnak.

Ezzel szemben számos vizsgálat arra utal, hogy a jelentős májkárosodás minden PPI esetében az AUC-értéket 7–9 szeresre, a felezési időt ($t_{1/2}$) pedig 4–8 órára megnöveli. Ez elméletileg növelhetné a dózisfüggő mellékhatások arányát is, de ezt a feltevést a klinikai gyakorlat nem igazolta. Súlyos májkárosodás esetén azonban lehetőség szerint érdemes kisebb dózisok alkalmazására törekedni (17, 30, 61).

Idősekben a várakozásnak megfelelően a PPI szerek AUC-értéke 50–100%-kal megemelkedik. A kor előrehaladtával a gyógyszer kiürülése csökken, emiatt idősekben a kiürülési féléletidő kb. 1,5 órával megnő (32, 39). Ezek a farmakokinetikai változások azonban klinikailag nem szignifikánsak.

A citokróm P450 enzimrendszer és a gyógyszer-interakciók

A PPI szerek metabolizmusa a citokróm P450 (CYP 450) enzimrendszeren keresztül, többféle izoenzim segítségével, a májban zajlik.

A PPI szerek, különböző mértékben a CYP 2C19 és 3A4 enzimeken keresztül metabolizálódnak. Az omeprazol elsősorban a CYP 2C19-en keresztül bomlik le (amely a clearence 80%-áért felelős) és kisebb az affinitása a CYP 3A4 izoenzimhez. A CYP 2D6 és a CYP 3A az omeprazol másodlagos metabolizmusában játszik szerepet. A lansoprazol és a pantoprazol lebomlásában a CYP 2C19 és a CYP 3A4 izoenzimek vesznek részt. A pantoprazol lebomlása abban különbözik, hogy kisebb az affinitása a CYP 450 rendszerhez, és egyidejűleg egy szulfotranszferáz is részt vesz a metabolizmusában, amely nem alkotórésze a CYP rendszernek.

A rabeprazol metabolizmusa (amely LY307640 és E3810 jelzéssel is ismert) a CYP 3A3/4 és a CYP 2C19 izoenzimeken keresztül történik. A rabeprazol lebontásában a glukuronizáció is jelentős szerepet játszik.

3. táblázat: A protonpumpagátlók fontosabb gyógyszer-interakciói

Mechanizmus	Omeprazol	Pantoprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
CYP1A2					
Theophyllin	interakció ∅	interakció ∅	?↓Cl	interakció ∅	–
Coffein	↑Cl	interakció ∅	–	–	–
CYP 2C9					
Phenytoin	↓Cl (15–20%)	interakció ∅	interakció ∅	interakció ∅	↓Cl
S-Warfarin	↓Cl (3%)	interakció ∅	interakció ∅	interakció ∅	interakció ∅
Carbamazepin	↓Cl	interakció ∅	–	–	–
Diclofenac	–	interakció ∅	–	–	–
Tolbutamid	↑AUC (10%)	–	–	–	–
CYP 2C19					
Diazepam	↓Cl (26–54%)	interakció ∅	interakció ∅	interakció ∅	↓Cl (45%)
R-Warfarin	↓koncentráció X 2	interakció ∅	interakció ∅	interakció ∅	interakció ∅
CYP 2D6					
Debrisoquin	interakció ∅	interakció ∅	–	–	–
Propranolol	interakció ∅	interakció ∅	–	–	–
Metoprolol	interakció ∅	interakció ∅	–	–	–
CYP 3A4					
Nifedipin	?↓Cl	interakció ∅	–	–	–
Cyclosporin	interakció ∅	–	–	–	↓Cl
Kinidin	interakció ∅	–	–	–	interakció ∅
Lidocain	interakció ∅	–	–	–	–
Fogamzásgátló	interakció ∅	interakció ∅	interakció ∅	–	–
Abszorpció					
Digoxin	↑abszorpció	interakció ∅	interakció ∅	↑abszorpció	
Ketoconazol	↓abszorpció	–	–	↓abszorpció	↓abszorpció

A 2., 33. és 61. irodalmak alapján

CYP = citokróm P450 enzimrendszer; AUC (area under the concentration-time curve) = a koncentráció-idő görbe alatti terület; Cl = gyógyszerclearence; – = nem áll rendelkezésre adat; interakció ∅ = nincs interakció; ? = bizonytalan eredmény; ↓abszorpció = csökken az abszorpció; ↑abszorpció = nő az abszorpció

Az esomeprazol esetében kisebb a hidroxiláció mértéke a CYP 450 (CYP 2C19) enzimrendszeren keresztül, ezáltal kisebb az intrinsic clearence-e mint az omeprazolnak (60).

A PPI szerek olyan CYP izoenzimek működését is befolyásolhatják, amelyek közvetlenül nem vesznek részt metabolizmusukban. Emiatt elméletileg bármelyik PPI klinikailag fontos gyógyszer-interakciót idézhet elő. A gyógyszer-interakciók terén azonban jelentős különbségek vannak a különböző PPI szerek között (33, 61).

A PPI szerek fontosabb gyógyszer-interakcióit a *3. táblázat* foglalja össze. A legrégebben ismert PPI, az omeprazol befolyásolja leginkább a CYP enzimek aktivitását, és változtatja meg az egyes gyógyszerek farmakokinetikáját. Az omeprazol fokozza a coffein metabolizmusát, valamint klinikailag is szignifikáns módon csökkenti a phenitoin, a carbamazepin és a diazepam clearence-ét. Az anticonvulsiv szerek (mint a phenitoin vagy a carbamazepin) plazmaszint-emelkedésének idősebb betegek esetében lehet klinikai jelentősége, mert időskorban nagyobb a toxikus mellékhatások (például arrhythmiák) kialakulásának veszélye. A fentiek mellett az omeprazol az S-warfarin clearence-ét is csökkentheti, valamint az R-warfarin plazmaszintjét is növelheti (33, 44, 61).

Az újabb PPI szerek esetében jóval kisebb a gyógyszer-interakció esélye. Az emelt dózisú (több, mint 21 napon keresztül napi 60 mg) lansoprazol nem okoz klinikailag jelentős interakciót a warfarinnal, a prednisonnal, a diazepammal vagy az orális fogamzásgátlókkal. A lansoprazol azonban a CYP 1A1 és a 1A2 indukciója révén emelt dózis mellett (napi 60 mg) fokozhatja a theophyllin metabolizmusát, növelheti clearence-ét (az AUC 13%-kal csökken) (35, 56).

A pantoprazol esetében gyakorlatilag nem ismert klinikailag jelentős gyógyszer-interakció. Pantoprazol valamint digoxin, nifedipin, theophyllin, diazepam, warfarin, phenytoin, orális fogamzásgátló vagy diclofenac együttes alkalmazásakor nem lépett fel interakció (62).

A rabeprazol esetében sem észleltek a CYP enzimrendszer által mediált (indukált vagy gátolt) gyógyszer-interakciót. A rabeprazol és a theopyllin, phenitoin, warfarin vagy diazepam együttes alkalmazásakor nem jelentkezett interakció (33).

A PPI szerek az intragastricus pH növekedésén keresztül bizonyos gyógyszerek felszívódását is befolyásolhatják.

Omeprazol és rabeprazol kezelés mellett a digoxin szérumszintje enyhén megemelkedhet. *Oosterhuis és mtsai* (49) megfigyelése szerint a napi 20 mg omeprazol kezelés mellett a digoxin AUC- és C_{max}-értékei kb. 10%-kal megemelkedtek. Hasonlóképpen, 20 mg rabeprazol és 0,25 mg digoxin 2 hetes együttes adása az AUC 19%-os, a digoxin szérumszintjének pedig 22%-os emelkedését eredményezte (33). Mivel a digoxin májban történő metabolizmusa korlátozott és nem érinti a CYP rendszert, a digoxin szérumszintjének emelkedése az omeprazol és a rabeprazol intragastricus pH-növelő hatásával függhet össze. A lansoprazol és a pantoprazol nem befolyásolják a digoxin felszívódását.

Az omeprazol és a rabeprazol a ketoconazol felszívódását is befolyásolhatja. A ketoconazol felszívódásának csökkentése szintén az intragastricus pH-viszonyokkal hozható összefüggésbe (33).

Az esomeprazol a diazepam, a warfarin és a phenitoin elhúzódó eliminációját okozhatja, továbbá a cyclosporin, a disulfiram és egyes benzodiazepinek kiválasztását is befolyásolhatja. Az esomeprazol 45%-kal csökkentheti a diazepam clearence-ét és növelheti a gyógyszer plazmaszintjét. Az esomeprazol 40 mg-os adagja és a phenitoin együttes adásakor az epilepsziás betegekben 13%-kal nő a phenitoin plazmaszintje. Nem igazoltak klinikai jelentőségű gyógyszer-interakciót az esomeprazol és a kinidin, a warfarin vagy az amoxicillin együttes adásakor. Az esomeprazol az intragastricus pH-növelő hatása miatt csökkentheti a ketoconazol vagy a vas felszívódását (2).

Összefoglalásként megállapítható, hogy a PPI szerek lebomlása alapvetően a CYP 450 enzimrendszeren keresztül történik. Eddig az omeprazol esetében számoltak be a legtöbb, klinikailag jelentős gyógyszer-interakcióról. A lansoprazol és a rabeprazol e téren jóval kedvezőbb tulajdonságú mint az omeprazol, míg a pantoprazol esetében eddig még nem írtak le jelentősebb gyógyszer-interakciót.

Hatékonyság

Savszekréció-gátlás

A PPI szerek elsődleges hatása a gyomor sósavszekréciójának gátlása, amelynek mértéke igen jó összefüggést mutat a reflux oesophagitis és a peptikus fekélybetegség gyógyulási gyorsaságával és arányával (reflux oesophagitis esetében pH > 4 érték, peptikus fekély esetében pH > 3 esetében jobb a gyógyulás) (61).

A savszekréció-gátló képesség vélhetően a legjobb *in vivo* paraméter, amely segítségével a különböző PPI szerek hatékonyságát össze lehet hasonlítani. Az omeprazol, a lansoprazol és a pantoprazol eltérő dózisban áll rendelkezésünkre, és hatékonyságukat csupán kevés vizsgálat tanulmányozta mg/mg alapon.

Számos vizsgálatban összehasonlították az omeprazol és a lansoprazol hatékonyságát. Több fontos tanulmány szerint a napi 30 mg lansoprazol szignifikánsan hosszabb ideig biztosította a pH > 3 értéket, mint a napi 20 mg omeprazol, továbbá a 24 órás átlagos pH-érték is magasabb a lansoprazol esetében (5, 6, 64, 66).

Egy másik vizsgálat során napi 60 mg lansoprazol esetében az intragastricus pH az idő 76%-ában pH > 3 volt, míg napi 40 mg omeprazol esetében az arány 69%-nak bizonyult ($p = 0,002$). A napi 40 mg omeprazol azonban szignifikánsan hosszabb ideig biztosította a pH > 5 értéket, mint a napi 30 mg lansoprazol, míg a pH > 3 érték esetében nem volt különbség a két szer között a fenti dózisokban (64).

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a 30 illetve 60 mg lansoprazol hatékonyabb, mint a 20 és a 40 mg omeprazol, azonban mg/mg alapon történő

összehasonlítás esetén a két szer hatékonysága gyakorlatilag megegyezik egymással (61).

Két fontos tanulmány a pantoprazol és az omeprazol azonos (40 mg-os) adagját hasonlította össze. Az egyik vizsgálatban a két PPI között nem volt különbség (8), a másik tanulmányban a pantoprazol esetében az átlagos éjszakai pH-érték (3,4) magasabb volt, mint az omeprazol esetében (1,7), az egyéb paraméterek tekintetében azonban a két szer között nem volt szignifikáns különbség (8, 36).

A napi 40 mg pantoprazol és a napi 20 mg omeprazol összehasonlításakor pantoprazol esetében az első és a hetedik napon egyaránt szignifikánsan magasabb nappali és 24 órás pH-értékek igazolódtak az omeprazolhoz képest (28).

A fentiek alapján elmondható, hogy a 40 mg pantoprazol hatékonyabb, mint a 20 mg omeprazol, azonban mg/mg alapon a két szer hatékonysága megegyezik egymással (61).

A napi 30 mg lansoprazol és a napi 40 mg pantoprazol összehasonlításakor a nappali pH-érték, az átlagos 24 órás pH és a pH > 4 érték időtartamának aránya szignifikánsan magasabb volt lansoprazol esetében. A 30 mg lansoprazol mellett az éjszakai pH csupán az első napon bizonyult szignifikánsan magasabbnak. A vizsgálat során a lansoprazol első adagja után már maximális savszekréció-gátló hatást figyeltek meg, míg a pantoprazol savszekréciót gátló hatása az első naptól a hetedik napig fokozódott (23).

A 20 mg rabeprazol esetében szignifikánsan korábbi a savszekréció-gátló hatás kezdete a 20 mg omeprazolhoz képest, továbbá az első és nyolcadik napokon a pH > 3 és pH > 4 értékek időtartama is szignifikánsan hosszabbnak bizonyult rabeprazol esetében, a nyolcadik napon azonban a 24 órás átlagos pH-értékek esetében nem volt különbség a két szer között (72).

Az esomeprazol és az omeprazol savszekréció-gátló hatását gastrooesophagealis refluxos (GERD) beteganyagban hasonlították össze. Öt napon keresztül alkalmazott napi egyszeri 20, ill. 40 mg esomeprazol segítségével az intragastricus pH-t tartósabban pH > 4 feletti értéken lehetett tartani, mint a napi 20 mg omeprazol esetében (átlagosan 12,7 óra és 16,8 óra esomeprazol esetében vs. 10,5 óra az omeprazol esetében; $p < 0,01$ és $p < 0,001$). Az ötödik napon az átlagos 24 órás intragastricus pH-érték az esomeprazol mindkét adagja esetében szignifikánsan magasabb volt az omeprazolhoz képest (4,1 és 4,9 vs. 3,6; $p < 0,01$ és $p < 0,001$). A több mint 12 órán keresztül pH > 4 értéket elérő betegek aránya nagyobb volt a 20, ill. 40 mg esomeprazollal kezelt csoportban az omeprazolhoz képest (54% és 92% az esomeprazol csoportban vs. 44% az omeprazol csoportban), míg a több mint 16 órán keresztül tartó pH > 4 feletti érték vizsgálatakor az esomeprazol és az omeprazol közötti arányok szintén szignifikánsnak bizonyultak (24% és 56% esomeprazol csoportban vs. 14% az omeprazol csoportban, $p < 0,0001$) (41).

Összességében elmondható, hogy a legtöbb vizsgálatban a napi 20 mg omeprazol kevésbé emeli az intragastricus pH-t, mint a 30 mg lansoprazol vagy a 40 mg pantoprazol, amely vélhetően összefüggésbe hozható az omeprazol alacsonyabb dózisával. A lansoprazol és a pantoprazol összehasonlításakor pedig 30 mg lansoprazollal hatékonyabb savszekréciógátló hatás érhető el, mint 40 mg pantoprazollal.

Ha viszont a különböző PPI szereket mg/mg alapon hasonlítjuk össze, akkor az omeprazol, a lansoprazol és a pantoprazol hatékonysága gyakorlatilag megegyezik egymással. A rabeprazol és az omeprazol, valamint az esomeprazol és az omeprazol mg/mg alapon történő összehasonlításakor az adatok arra utalnak, hogy a két legújabb PPI hatékonyabb, mint az omeprazol. A fenti különbségek klinikai jelentősége csak olyan vizsgálatok alapján mérhető le megfelelően, amelyekben a klinikai kimenetelt és a végpontokat tanulmányozzák.

Klinikai vizsgálatok

Gastrooesophagealis reflux (GERD)

GERD esetében a lansoprazol és az omeprazol hatékonyságát számos vizsgálatban tanulmányozták. A 30 mg lansoprazol és a 20 mg omeprazol hatékonyságát összehasonlító fontosabb tanulmányokban a 4 és 8 hetes endoszkópos gyógyulási arányban nem volt szignifikáns különbség a két PPI esetében (9, 43). A napi 30 mg lansoprazol azonban a tüneteket gyorsabban szüntette, mint a 20 mg omeprazol (9, 43, 53).

A napi 30 mg lansoprazol és 40 mg omeprazol összehasonlításakor nem volt különbség a gyógyulási arány és a tünetmentesség terén (47). A 30 mg lansoprazol és a 20 mg omeprazol hatékonyabban gyógyította az oesophagitist mint a 15 mg lansoprazol (9).

Az összehasonlító vizsgálatok azt igazolták, hogy a napi 40 mg pantoprazol és a 20 mg omeprazol esetében azonos a gyógyulási arány és a tünetmentesség (11, 46).

Egy 202 beteg bevonásával végzett vizsgálatban a napi 20 mg rabeprazol és a 20 mg omeprazol esetében a 4 és 8 hetes gyógyulási arány és a tünetmentesség megegyezett (13).

GERD-ben több randomizált multicentrikus, kettős vak vizsgálat igazolta az esomeprazol hatékonyságát. Két nagy esetszámú vizsgálatban a 8 hétig alkalmazott 20, ill. 40 mg esomeprazollal nagyobb gyógyulási és tünetmentességi arányt lehetett elérni, mint 20 mg omeprazollal. *Kahrilas és mtsai* (34) vizsgálatában a 8 hetes kezelést követően a gyógyulási arány a 20 mg omeprazolhoz képest (86,9%) 20 mg esomeprazol esetében 89,9%-nak ($p < 0,05$), 40 mg esomeprazol esetében pedig 94,1%-nak bizonyult ($p < 0,001$); a tünetmentesség 20 mg omeprazolhoz képest (57,2%) 20 mg esomeprazol esetében 61% (nem szignifikáns), 40 mg esomeprazol esetében pedig 64,7% volt ($p < 0,05$).

Richter és mtsai (54) szerint 8 hetes kezelés során a 40 mg esomeprazollal történő kezelés során a gyógyulási arány 93,7%-nak bizonyult a 84,2%-os a 20 mg omeprazol kezeléshez képest ($p < 0,001$), a tünetmentesség pedig 40 mg esomeprazol esetében 68,3%, míg 20 mg omeprazol esetében 58,1% volt ($p < 0,001$).

Gyomorfekély

Több vizsgálatban is összehasonlították a különböző PPI-k fekélygyógyító hatását. A gyomorfekélyek gyógyulási aránya nyolchetes kezelés után az intention-to-treat (ITT) elemzés alapján szignifikánsan nagyobb volt napi 30 mg lansoprazol esetében a napi 20 mg omeprazolhoz képest ($p = 0,004$). A lansoprazol kezelés mellett a tünetek is gyorsabban megszűntek (átlagosan 6,6 nap vs. 11 nap) (24).

A gyomorfekélyek 4 hetes gyógyulási aránya a per protocol elemzés alapján szignifikánsan magasabb volt 40 mg pantoprazol kezelés mellett a 20 mg omeprazolhoz képest (87,7% vs. 76,7%, $p < 0,05$), de az IT elemzés során a különbség már nem bizonyult szignifikánsnak (73). Egy 6 hetes, 227 beteg bevonásával történt vizsgálatban a 20 mg rabeprazol és a 20 mg omeprazol esetében nem volt különbség a 3 és a 6 hetes gyógyulási arányokban (14).

Duodenalis fekélyek

Számos vizsgálat szerint (10, 19, 21, 50) a heveny duodenalis fekélyek négyhetes gyógyulásában nincs statisztikailag szignifikáns különbség a napi 30 mg lansoprazol és a 20 mg omeprazol esetében, bár a lansoprazol esetében nagyobb a kéthetes gyógyulási arány (50). A napi 30 mg lansoprazol és a 40 mg omeprazol esetében sincs különbség a gyógyulási arányokban (19).

Több vizsgálat arra utal, hogy napi 40 mg pantoprazol és 20 mg omeprazol esetében sincs szignifikáns különbség a fekélyek gyógyulási aránya és a tünetmentesség terén (3, 52).

Egy európai multicentrikus vizsgálatban napi 20 mg rabeprazol és 20 mg omeprazol esetében kéthetes kezelés után 69%, ill. 62%, négyhetes kezelés után pedig 98%, ill. 93%-os volt a gyógyulási arány. A rabeprazollal kezelt csoportban szignifikánsan gyorsabban megszűnt a nappali fekélyes fájdalom, mint az omeprazolos csoportban (15).

Peptikus fekélybetegségben a 30 mg lansoprazol és a 40 mg pantoprazol valamelyest hatékonyabb a gyomorfekélyek gyógyításában, mint a 20 mg omeprazol. Duodenális fekélyek esetében a tünetmentesség 30 mg lansoprazol és 20 mg rabeprazol segítségével valamelyest hamarabb elérhető, mint a 20 mg omeprazollal, de a gyógyulás terén nincs közöttük alapvető különbség (61).

Helicobacter pylori eradikáció

Bármelyik PPI szer igen hatékonyan alkalmazható a Helicobacter pylori (H. pylori) ellenes hármas kombinációjú kezelés részeként. A PPI szerek *in vitro* intrinsic antibacterialis aktivitással is rendelkeznek. Sorrendben a lansoprazol a legerősebben antibacterialis hatású, majd az omeprazol és a pantoprazol következik (12).

A gyakorlatban azonban ennek az intrinsic antibacterialis hatásnak vélhetően minimális a jelentősége, hiszen a kezelés során a PPI szerek fő hatása a gyomorbeli pH növelése, amely aztán fokozza az antibiotikumok hatékonyságát.

A PPI alapú hármas kezelések összehasonlításakor az omeprazol, a lansoprazol és a pantoprazol alapú kombinációk azonos hatékonyságúak (55). A napi 2 × 20 mg rabeprazol (88%), 2 × 20 mg omeprazol (85%) és 2 × 30 mg lansoprasol (84%) alapú egyhetes kezelések során a gyógyulási arányok gyakorlatilag megegyeztek (45). Aktív duodenalis fekélyes betegekben a hétnapos esomeprazol alapú hármas kombinációjú kezelés azonos hatékonyságúnak bizonyult, mint az omeprazol alapú kezelés. A *H. pylori* eradikáció az esomeprazollal kezelt csoportban 85%-os, az omeprazollal kezelt csoportban pedig 88%-os volt (ITT-elemzés alapján). A négyhetes kezelést követően a duodenalis fekélyek gyógyulási aránya az esomeprazol csoportban 91%-os, az omeprazol csoportban 92%-os volt (ITT-elemzés). A kezelési eredmények közötti különbségek nem voltak szignifikánsak (67).

Mellékhatások

A PPI szerek alkalmazásakor jelentkező gyakoribb mellékhatások: fejfájás, hasmenés, kipirulás, hányinger és székrekedés, amelyek incidenciája 1–3%. Enyhe aszpartát-transzaminász (AST) és alanintranszaminász (ALT) emelkedésről is beszámoltak. A legtöbb vizsgálatban a mellékhatások, nemkívánatos események miatt kizárt betegek aránya 1–2% volt (22, 25, 51, 60, 60).

PPI kezelés során súlyos mellékhatás igen ritkán lépett fel, azonban beszámoltak omeprazollal és lansoprazollal kapcsolatba hozható hepatitisről, valamint omeprazol által okozott interstitialis nephritisről (37, 68, 75).

Nagy dózisú parenteralis omeprazol esetében több alkalommal is leírtak látászavart, egy esetismertetés szerint ez a mellékhatás per os pantoprazol esetében is jelentkezett (59).

Az omeprazol esetében a többi PPI szerhez képest gyakrabban fellépő látászavar vélhetően csak az omeprazol gyakoribb használatával függ össze (40). Egy nagy esetszámú cohort vizsgálat nem igazolt fokozottabb szemészeti kockázatot az omeprazol vagy az egyéb PPI alkalmazásával összefüggésben (26).

Összességében, a legtöbb vizsgálat szerint az egyes PPI szerek között a mellékhatások terén nincs szignifikáns különbség.

Hatékony savszekréció-gátló hatásukból adódóan a PPI szerek alkalmazása a szérumgastrinszint mérsékelt (kettő–négyszeres) dózisfüggő emelkedésével jár. A szokásos adagban a szérumgastrinszint emelkedése minden PPI esetében gyakorlatilag azonos mértékű. A tartós hypergastrinaemia lehetséges hosszú távú hatása továbbra is vita tárgya (42, 69, 74).

A hosszú távú kezelés terén a legtöbb tapasztalat az omeprazollal kapcsolatban gyűlt össze, 11 évet meghaladó omeprazollal történt biztonságos kezelésről is beszámoltak. Az évtizedekre vagy akár életre szóló PPI kezelés esetén azonban a betegek gondos ellenőrzésére van szükség (61).

Összefoglaló megjegyzések

A PPI szerek struktúrája hasonló, a legújabb PPI, az esomeprazol abban különbözik a többiektől, hogy az első egyetlen optikai izomérből kifejlesztett szer. A PPI szerek hatásmechanizmusa alapvetően megegyezik. Az összes PPI szernek rövid a féléletideje és orális alkalmazás mellett jó a biológiai hasznosíthatósága.

Az összes PPI metabolizmusa a citokróm P450 (CYP 450) enzimrendszeren keresztül, különböző mértékben a CYP 2C19 és a 3A4 enzimeken keresztül történik. Eddig az omeprazol esetében számoltak be néhány, klinikailag jelentősebb gyógyszer-interakcióról. A lansoprazol, a rabeprazol és az esomperazol e téren kedvezőbb tulajdonságú, mint az omeprazol, míg a pantoprazol esetében eddig még nem írtak le jelentősebb gyógyszerinterakciót.

A lansoprazol és a rabeprazol gyorsabban fejti ki a maximális savszekréció-gátló hatást, mint a többi PPI. A legtöbb vizsgálatban a napi 20 mg omeprazol kevésbé emeli az intragastricus pH-t, mint a 30 mg lansoprazol vagy a 40 mg pantoprazol, ami vélhetően összefüggésbe hozható az omeprazol alacsonyabb dózisával. A két újabb PPI összehasonlításakor pedig, a 30 mg lansoprazollal hatékonyabb savszekréció-gátlás érhető el, mint a 40 mg pantoprazollal. Ha viszont a különböző PPI szereket mg/mg alapon hasonlítjuk össze, akkor az omeprazol, a lansoprazol és a pantoprazol hatékonysága gyakorlatilag megegyezik egymással. A rabeprazol és omeprazol, valamint az esomeprazol és omeprazol mg/mg alapon történő összehasonlításakor az adatok arra utalnak, hogy a két legújabb PPI hatékonyabb, mint az omeprazol. A fenti különbségek klinikai jelentőségét olyan további vizsgálatokkal kell megerősíteni, amelyekben egyértelmű klinikai végpontokat tanulmányoznak.

A legtöbb vizsgálat szerint a refluxoesophagitis gyógyulásában standard dózis mellett nincs alapvető különbség az egyes PPI szerek között, bár a napi 30 mg lansoprazol a refluxos tüneteket gyorsabban szünteti, mint a 20 mg omeprazol, a 8 hétig alkalmazott 20, ill. 40 mg esomeprazollal pedig nagyobb gyógyulási és tünetmentességi arányt lehetett elérni, mint 20 mg omeprazollal.

Peptikus fekélybetegségben a 30 mg lansoprazol és a 40 mg pantoprazol valamelyest hatékonyabbnak tűnik a gyomorfekélyek gyógyításában, mint a 20 mg omeprazol. Ez arra utal, hogy klinikailag előnyösebbek lehetnek a nagyobb standard dózisú PPI szerek. Duodenalis fekélyek esetében a tünetmentesség 30 mg lansoprazol és 20 mg rabeprazol segítségével valamelyest hamarabb elérhető, mint 20 mg omeprazollal, de a gyógyulás terén nincs közöttük alapvető különbség.

A PPI alapú hármas kombinációjú kezelések *H. pylori* eradikációs rátája megegyező.

Összességében elmondható, hogy a PPI szerek igen hatékonyak, jól tolerálhatók. A farmakokinetika, a farmakodinámia, a savszekréció-gátlás gyorsasága, a klinikai hatékonyság és a lehetséges gyógyszer-interakciók terén az újabb PPI szerek bizonyos előnyökkel rendelkeznek a legrégebben alkalmazott PPI szerrel, az omeprazollal szemben. Bár egyénileg a PPI szerek minden esetben hatékonyak, a kezeléshez szükséges gyógyszer kiválasztásakor a különbségeket figyelembe lehet venni. Ahhoz azonban, hogy különbségek valós klinikai jelentőségét pontosabban megítélhessük, további vizsgálatokra van szükség.

IRODALOM: 1. *Andersson, T.:* Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. Clin. Pharmacokinet., 1996, *31*, 9-18. – 2. *Baker, D. E.:* Esomeprazole magnezium (Nexium). Rev. Gastroenterol. Disord., 2001, *1*, 32-41. – 3. *Beker, J. A., Porro, G. B., Bigar, M. A. és mtsai:* Double-blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1995, *7*, 407-410. – 4. *Besancon, M., Simon, A., Sachs, G., Shin, J. M.:* Sites of action of the gastric H, K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. J. Biol. Chem., 1997, *272*, 438-442. – 5. *Blum, R. A., Shi, H., Karol, M. D. és mtsai:* The comparative effects of lansoprazole, omeprazole and ranitidine in suppressing gastric acid secretion. Clin. Ther., 1997, *19*, 1013-1023. – 6. *Bruley Des Verannes, S., Levy, P., Lartigue, S. és mtsai:* Comparison of lansoprazole with omeprazole on 24-hour intragastric pH, acid secretion and erum gastrin in healthy volunteers. Aliment. Pharmacol. Ther., 1994, *8*, 309-314. – 7. *Brummer, R. M., Geerling B. J., Stockbrugger, R. W.:* Initial and chronic gastric acid inhibition by lansoprazole and omeprazole in relation to meal administration. Dig. Dis. Sci., 1997, *42*, 2132-2137. – 8. *Brunner G., Danz-Neeff H., Athmann N. és mtsai:* Comparison of pantoprazole (40 mg SID) versus omeprazole (40 mg SID) on intragastric pH and serum gastrin in helathy volunteers. Can. J. Gastroenterol., 1997, *11 (Suppl A)*, S2. – 9. *Castell, D. D., Richter, J. E., Robinson M. és mtsai:* Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux oesophagitis. Am. J. Gastroenterol., 1996, *91*, 1749-1757. – 10. *Chang, F. Y., Chiang, C. A., Tam, T. N. és mtsai:* Comparison of lansoprazole and omeprazole in the short-term management of duodenal ulcers in Taiwan. J. Gastroenterol. Hepatol., 1995, *10*, 595-601. – 11. *Corinaldesi, R., Valentini, M., Belaiche, J. és mtsai:* Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicenter study. Aliment. Pharmacol. Ther., 1995, *9*, 667-671. – 12. *Dattilo, M., Figura, N.:* Helicobacter pylori infection, chronic gastritis, and proton pump inhibitors. J. Clin. Gastroenterol., 1998, *27 (Suppl. 1)*, S163-169. – 13. *Dekkeres, C. P. M., Beker, J. A., Thjodleifsson B. és mtsai:* Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcertive gastro-oesophageal reflux disease. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, *13*, 49-57. – 14. *Dekkeres C. P. M., Beker, J. A., Thjodleifsson B. és mtsai:* Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of gastric ulcer-a European multicentre study. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998, *12*, 789-795. 15. *Dekkeres, C. P. M., Beker, J. A., Thjodleifsson, B. és mtsai:* Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, *13*, 179-186. – 16. *Delhotal-Landes, B., Petite, J. P., Flouvat, B.:* Clinical pharmacokinetics of lansoprazole. Clin. Pharmacokinet., 1995, *28*, 458–470. – 17. *Delhotal-Landes, B., Flouvat, B., Duchier, J.:* Pharmacokinetics of lansoprazole in patients with renal or liver disease of varying severity. Eur. J. Clin. Pharm., 1993, *45*, 367-371. – 18. *Dent, J., Brun, J., Fendrick, A. M.:* An evidence-based appraisal of reflux disease management- the Genval Workshop Report. Gut, 1999, *44*, (Suppl 2), S1-S16. – 19. *Dobrilla, G., Piazzi, L., Fiocca, R.:* Lansoprazole versus omeprazole for duodenal ulcer healing and prevention of relapse: a randomized, multicenter, double-masked trial. Clin. Ther., 1999, *21*, 1321-1332. – 20. *De Vault, K. R., Castell, D. O.:* The Practice Parameters Comitee of the American College of Gastroenterology. Updated Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am. J., Gastroenterol., 1999, *94*, 1434-1442. – 21. *Ekström, P., Carling, L., Unge, P. és mtsai:* Lansoprazole versus omeprazole in active duodenal ulcer. Scand. J., Gastroenterol., 1995, *30*, 210-215. – 22. *Fitton, A., Wiseman, L.:* Pantoprazole. A review of its

pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs, 1996, *51*, 460-482. – 23. *Florent, C., Forestier, S.:* Twenty-four-hour monitoring of intragastric acidity: comparison between lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1997, *9*, 195-200. – 24. *Florent, C., Audigier, J. C., Boyer, J. és mtsai:* Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of gastric ulcer: a multicentre study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1994, *6*, 1135-1139. – 25. *Fresťon, J. W., Rose, P. A., Heller, C. A. és mtsai:* Clinical safety profile of lansoprazole. Drug Safety, 1999, *20*, 195-205. – 26. *Garcia Rodriguez, L. A., Mannino, S., Wallander, M. A. és mtsai:* A cohort study of the ocular safety of anti-ulcer drugs. Br. J. Clin. Pharmacol., 1996, *42*, 213-216. – 27. *Gerloff, J., Mignot, A., Barth, H.:* Pharmacokinetics and absolute bioavailability of lansoprazole. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996, *50*, 293-297. – 28. *Hartmann, M., Theiss, U., Huber R. és mtsai:* Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitor pantoprazole in comparison to omeprazole. Aliment. Pharmacol. Ther., 1996, *10*, 359-366. – 29. *Horn, J.:* The proton-pump inhibitors: similarities and differencies. Clin. Ther., 2000, *22*, 266-280. – 30. *Hoyumpa, A. M., Trevino-Alanis, H., Grimes, I.:* Rabeprazole: pharmacokinetics in patients with stable, compensated cirrhosis. Clin. Ther., 1999, *21*, 691-701. – 31. *Huber, R., Kohl, B., Sachs, G.:* Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. Aliment. Pharmacol. Ther., 1995, *9*, 363-378. – 32. *Huber, R., Hartmann, M., Bliesath, H.:* Pharmacokinetics of pantoprazole in man. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1996, *34*, 185-194. – 33. *Humphries, T. J., Merritt, G. J.:* Review article: drug interactions with agents used to treat acid-related diseases. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, *13 (Suppl. 3)*, 18-26. – 34. *Kahrilas, P. J., Falk, G., Whipple, J. és mtsai:* Comparison of esomeprazole, a novel PPI, vs. omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis (EE). Gastroenterology, 2000, *118*, A193. – 35. *Kokufu, T., Ihara, N., Sugioka, N.:* Effects of lansoprazole on pharmacokinetics and metabolism of theophylline. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1995, *48*, 391-395. – 36. *Koop, H., Kuly, S., Flug, M. és mtsai:* Comparison of 24-h intragastric pH and 24-h gastrin profiles during therapy with the proton pump inhibitors pantoprazole and omeprazole. Gut, 1994, *35 (Suppl. 4)*, A 79. – 37. *Koury, S. I., Stone, C. K., La Charite, D. D.:* Omeprazole and the development of acute hepatitis. Eur. J. Emerg. Med., 1998, *5*, 467-469. – 38. *Langtry, H. D., Markham, A.:* Rabeprazole. A review of its use in acid-related gastrointestinal disorders. Drugs, 1999, *58*, 725-742. – 39. *Laurent, A. L., Merrit, G. J., Setoyama, T.:* Rabeprazole: pharmacokinetics and safety in the erderly. Clin. Geriatr., 1999, *7*, 27-33. – 40. *Lessel, S.:* Omeprazole and ocular damage. Concerns on safety of drug are unwarranted. Br. Med. J. 1998, *326*, 67. – 41. *Lind, T., Rydberg, L., Kylebäck, A. és mtsai:* Esomeprazole provides improved acid control vs. omeprazol in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment. Pharmacol. Ther., 2000, *14*, 861-867. – 42. *Maton, P., Vakil, N. B., Hwang, C. és mtsai:* Safety and efficacy of long-term treatment with esomperazole in patients with helaed erosive esophagitis (EE). Gastroenterology, 2000, *118*, A19. – 43. *MEE, A. S., Rowley, J. L.:* Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. Aliment. Pharmacol. Ther., 1996, *10*, 857-763. – 44. *Meyer, U. A.:* Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, *8 (Cuppl. 1)*, S21–S25. – 45. *Miwa, H., Ohkura, R., Mura, T. és mtsai:* Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for Helicobacter pylori infectin-comparison with omeprazole and lansoprazole. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, *13*, 741-746. – 46. *Mossner, J., Hoslcher, A. H., Herz, R. és mtsai:* A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. Aliment. Pharmacol. Ther., 1995, *9*, 321-326. – 47. *Mulder, C. J., Dekker, W., Gerretsen, M.:* Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicenter trial), Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, *8*, 1101-1106. – 48. *Müller, P., Göksu, M. A., Fuchs, W. és mtsai:* Initial potency of lansoprazole and omeprazole tablet on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion-a placebo-controlled study in healthy volunteers. Aliment. Pharmacol. Ther., 2000, *14*, 1225-1229. – 49. *Oosterhius, B., Jonkman, J. H., Andersson, T. és mtsai:* Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. Br. J. Clin. Pharmacol., 1991, *32*, 569-572. – 50. *Petite, J. P., Slama, J. L., Licht, H. és mtsai:* Comparison of lansoprazole (30 mg) and omeprazole (20 mg) in the treatment of duodenal ulcer. Gastroenterol. Clin. Biol., 1993, *17*, 334-340. – 51. *Prakash, A., Faulds, D.:* Rabeprazole. Drugs, 1998, *55*, 261-267. – 52. *Rehner, M., Rohner, H. G., Schepp, W.:* Comparison of pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute duodenal ulceration-a multicentre study. Aliment. Pharmacol. Ther., 1995, *9*, 411-416. – 53. *Richter, J., Kahrilas, P., Sontag, S. és mtsai:* Speed of heartburn relief: lansoprazole vs. omeprazole. Am. J. Gastroenterol. 2000, *95*, A690. – 54. *Richter, J. E., Kahrilas, P. J., Hwang, C. és mtsai:* Esomeprazole is superior to omeprazole for healing of erosive esophagitis (EE) in GERD patients. Gastroenterology, 2000, *118*, A20. – 55. *Rinaldi, V., Zullo, A., De Francesco, V. és mtsai:* Helicobacter pylori eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, *13*, 163-168. – 56. *Rizzo, N., Padoin, C., Palombo, S. és mtsai:* Omeprazole and lansoprazole are not inducers of cytochrome P4501A2 under conventional therapeutic conditions. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996, *49*, 491-495. – 57. *Sachs, G., Shin, J. M., Briving, C.:* The pharmacology of the gastric acid pump: the H^+, K^+ ATP-ase. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1995, *35*, 277-305. – 58. *Sachs, G.:* Proton pump inhibitors and acid-related diseases. Pharmacotherapy, 1997, *17*, 22-37. – 59. *Schonhofer, P. S., Werner, B.:* Ocular damage associated with proton pump inhibitors. Br. Med. J., 1997, *314*, 1805. – 60. *Spencer, G. M., Faulds, D.:* Esomeprazole. Drugs, 2000, *60*, 321-329. – 61. *Stedman, G. A. M., Barclay, M. L.:* Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. Aliment. Pharmacol. Ther., 2000, *14*, 963-978. – 62. *Steinijans, V. W., Huber, R., Hartmann, M.:* Lack of pantoprazole drug interactions in man. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1994, *32*, 385-399. – 63. *Thomson, A. B. R.:* Are the orally administered proton pump inhibitors equivalent? A comparison of Lansoprazole. Omeprazole, Pantoprazole and Rabeprazole. Curr. Gastroent. Reports, 2000, *2*, 482-493. – 64. *Timmer, W., Ripke, H., Kleist, P. és mtsai:* Effect of four lansoprazole dose levels and one dosage regimen of omeprazole on 24-hour intragastric pH in healthy subjects. Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol., 1995, *17*, 489-495. – 65. *Thoning, M., Hedenström, F., Ericson, L. S.:* Rapid effect of lansoprazole on intragastric pH: a cross-over comparison with omeprazole. Scand. J. Gastroenterol., 1999, *34*, 341-345. – 66. *Tolman, K. G., Sanders, S. W., Buchi, K. N. és mtsai:* The effects of oral doses of lansoprazole and omeprazole on gastric pH. J. Clin. Gastroenterol., 1997, *24*, 65-70. – 67. *Tulassay, Z., Kryzewski, A., Dite, P. és mtsai:* 7-day treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates H. pylori (Hp) and heals patients with DU disease. Gastroenterology, 2000, *118*, A502. – 68. *Viana De Miguel, C., Alvarez Garcia, M., Sanchez Sanchez, A. és mtsai:* Lansoprazole-induced hepatitis. Med. Clin. (Barc.), 1997, *108*, 599. – 69. *Waldum, H. L., Brenna, E.:* Personal review: is profound acid inhibition safe? Aliment Pharmacol. Ther. 2000, *14*, 15-22. – 70. *Wilde, M. I., McTavish, D.:* Omeprazole. An update on its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs, 1994, *48*, 91-132. – 71. *Williams, M. P., Punder, R. E.:* the pharmacology of rabeprazole. Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, *13, (Suppl. 3)*, 3-10. – 72. *Williams, M. P., Sercombe, J., Hamilton, M. I. és mtsai:* A placebo-controlled trial of the effect of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young helathy male subjects. Aliment. Pharmacol. Ther., 1998, *12*, 1079-1089. – 73. *Witzel, L., Gutz, H., Huttemann, W. és mtsai:* Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers. Aliment. Pharmacol. Ther., 1995, *9*, 19-24. – 74. *Yeomans, N. D., Dent, J.:* Personal review: alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid secretion? Aliment. Pharmacol. Ther. 2000, *14*, 267-271. – 75. *Yip, D., Kovac, S., Jardine, M. és mtsai:* Omeprazole-induced interstitial nephritis. J. Clin. Gastroenterol., 1997, *25*, 450-452.

(Herszényi László dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088)

A magyar lakosság 12-18%-a gyomorsav eredetű emésztőszervi problémáktól szenved...

Forrás:
Simon L., Lonovics J. és a MGT Dyspepsia Munkacsoportjának tagjai:
Funkcionális dyspepsia Magyarországon: egy hosszú távú tanulmány első eredményei
Háziorvosi továbbképző Szemle 3:394-402 (1998)

...és Ő is!

A *Losec® 10 mg* segít helyrehozni ezt!

Losec®

[József 68 éves]

A készítmény részletes ismertetését az alkalmazási előirat tartalmazza.
(OGYI-eng. száma: 239/41/99)

AstraZeneca

AstraZeneca Kft. 2045 Törökbálint, Park u. 3.
tel.: 36-1 457-7855, fax: 36-1 457-7857
www.astrazeneca.hu

HU/411,2001 augusztus

ÉLEN AZ ÉRTÉKTEREMTÉSBE

Rádiótelefonok és pacemakerek elektromágneses kompatibilitásának vizsgálata

Gellér László dr.[1], **Thuróczy György dr.**[2] **és Merkely Béla dr.**[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Ér- és Szívsebészeti Klinika (igazgató: Nemes Attila dr.)[1]

Frederic Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest (igazgató: Köteles György dr.)[2]

A rádiótelefonok és a beültethető szívritmus-szabályozók (pacemakerek) elektromágneses kompatibilitását (EMC) vizsgáltuk 4 rádiótelefon-rendszer (NMT, GSM, RLL, DCS 1800 MHz) és 15 fajta pacemaker (PM) esetében *in vitro* és *in vivo* humán mérésekkel. Több mint 1100 *in vitro* és 130 *in vivo* teszt alapján megállapítottuk, hogy a hazai gyakorlatban alkalmazott PM típusok elektromágneses immunitása kevés kivétellel megfelelő. Vizsgálatainkban a legnagyobb arányú, valamilyen típusú EMC zavarást az NMT 450 MHz-es telefonok okoztak (10,5%–63%). A GSM és DCS 1800 MHz-es telefonok nem keltettek EMC zavarást egyik PM-típusnál sem. A PM-et viselő személyre veszélyes (klinikailag is szignifikáns) EMC zavart csak egy típusú PM esetében és csak az NMT telefon expozíciója alatt találtunk abban az esetben, amikor a ráditótelefon maximális teljesítménnyel sugározva, 3–4 cm távolságban volt a PM-től. Normális beszélgetés alatt, illetve 20 cm-nél nagyobb PM és rádiótelefon távolság esetében nem várható klinikailag szignifikáns EMC zavarás egyik rádiótelefon-rendszer esetében sem. Saját vizsgálatsorozatunk alátámasztja azokat a nemzetközi ajánlásokat, amelyek szerint a szívritmus-szabályozót viselő személyek ügyeljenek arra, hogy a bekapcsolt rádiótelefon-készülék ne kerüljön 20 cm-nél közelebb a PM berendezésükhöz, valamint rádiótelefon használata esetén konzultáljanak kezelőorvosukkal.

Kulcsszavak: pacemaker, rádiótelefon, elektromágneses kompatibilitás

***In vitro* and *in vivo* study of electromagnetic compatibility for cellular phones and pacemakers.** Electromagnetic compatibility (EMC) of cellular phones and pacemakers (PM) was examined in four different cellular phone system (NMT, GSM, RLL, DCS 1800 MHz) and in fifteen different PM type in-vitro and in-vivo in humans. After more than 1100 in-vitro and 130 in-vivo tests we concluded, that the electromagnetic immunity of the PMs which are implanted in Hungary is suitable with only few exceptions. The highest rate of EMC problems was observed with NMT 450 MHz cellular phones (10,5%-63%). There was no EMC disturbance observed with GSM and DCS 1800 MHz cellular phones. There was only one case when clinically significant symptom was noticed with only one PM type and with NMT system cellular phone when the distance of cellular phone was 3-4 cms, and the power was maximal. There was not any EMC disturbance observed with none of the cellular phone systems during normal talking and when the distance of the PM and cellular phone was more than 20 cms. Our study supports guidelines which suggest that PM patients should contact their physicians when using cellular phones and cellular phones and PMs should not get closer than 20 cms.

Key words: pacemaker, cellular phone, electromagnetic compatibility

Az elmúlt néhány évben a mobil hírközlés robbanásszerű fejlődése új elektromágneses kompatibilitási (EMC) problémákat vetett fel. Ebben kiemelt helyet foglal el az orvosi berendezések elektromágneses védettsége (EMV) az ilyen készülékekkel szemben.

A mobil felhasználók számának robbanásszerű növekedését jelzi, hogy míg 1995-ben világszerte kb. 40 millió mobil telefonkészüléket használtak, 2000 végére ez a szám már több 100 millió. 2000-ben a vezetékes telefonok és rádiótelefonok aránya közel egy az egyhez. Magyarországon hét éve indult a 900 MHz-en működő *GSM (Global System for Mobile Communications)* szolgáltatás, melyet megelőzött a korábbi analóg, ún. *NMT (Nordic Mobile Telecommunication)* 450 MHz-en üzemelő rendszer. A rádiótelefon felhasználók száma tovább nő az ún. fix telepítésű vezeték nélküli rádiótelefon hálózatok megjelenésével a vezetékes telefonhiány pótlására (RLL – *Radio Local Loop* a 900 MHz-es frekvencián). A GSM rendszerek után megjelent az ún. *DECT (Digital European Cordless Telephone)*, illetve a DCS 1800 *(Digital Cellular System)* rendszer, amely 1800 MHz-en üzemel. A fix rádiótelefon előfizetők száma mára már hazánkban is milliós nagyságrendű.

A jelen tanulmány célja, hogy kísérletesen vizsgálja a hazai klinikai gyakorlatban leggyakrabban

Rövidítések: EMC = elektromágneses kompatibilitás; EMV = elektromágneses védettség; GSM = Global System for Mobile Communications; NMT = Nordic Mobile Telecommunication; RLL = Radio Local Loop; DECT = Digital European Cordless Telephone; DCS = Digital Cellucar System; PM = pacemaker; RF = rádiófrekvenciás

használt pacemakerek (PM) elektromágneses immunitását a különböző rádiótelefon készülékekkel szemben.

A pacemakerek mobil telefonokkal kapcsolatos EMC kérdéseinél elsősorban három funkciózavar vizsgálata került előtérbe. Az első a PM ún. érzékelő funkciója, amikor a rádiótelefon által kisugárzott rádiófrekvenciás (RF) jel olyan elektromos jelet kelt, melyet a PM érzékel, és amely az ingerlő impulzus leállítását (inhibition) okozza (fals érzékelés vagy oversensing). A második, hogy a PM félvezető alkatrészein keresztül az RF jel demodulálva és felerősödve, az ingerlő impulzusra szuperponálódva megjelenik, amely nem kívánt ingerlést okozhat (demodulation product). A harmadik, hogy az RF expozíció a PM programját esetleg megváltoztatja (reprogramming). A fenti három potenciális EMC kölcsönhatás esetében szintén a vizsgálatok tárgyát képezi, hogy az EMC jelenség mennyi ideig áll fenn. Csak a be-, vagy kikapcsoláskor jelentkezik-e, az egész RF expozíció ideje alatt jelen van-e, illetve okoz-e tartós, nem reverzíbilis átprogramozást, tartós (esetleg végleges) meghibásodást.

A különböző mobil telefonrendszerek potenciális EMC kölcsönhatásaként más-más okot jelölnek meg. A 450 MHz-es analóg rendszer alacsonyabb frekvenciáját és nagyobb teljesítményét tartják fontosnak. A digitális GSM-900 és DCS-1800 rendszerek esetében a pulzusmoduláció jellege lényeges. A GSM moduláció 217 Hz-es ismétlődési frekvenciája mellett a hívás és a DTX (discontinous transmission mode) mód 2 és 8 Hz-es modulációját különösen fontosnak ítélik meg. Az alacsonyfrekvenciás moduláció a PM érzékelési funkciójában okozhat zavarokat.

A pacemakerek elektromágneses immunitását a fejlesztések során három módon érik el. A PM elektromos (fém) árnyékolásával, aluláteresztő bemeneti szűrővel és jelalak-felismerő algoritmusokkal. A digitális rádiótelefonok alacsonyfrekvenciás modulációja, különösen a 2 és 8 Hz-es moduláló komponens már elérheti azt a frekvenciatartományt, ahol a PM aluláteresztő szűrője már „nyitva" van. Ezért a hívás, csöngetés és a DTX mód alacsonyfrekvenciás modulációja különösen fontos az EMC vizsgálatok során. További EMC kérdést vet fel, hogy a beültetett PM-ek a rendszeres ellenőrzés során mágneses úton történő telemetriával kérdezhetők le, illetve programozhatók át. Ez azt jelenti, hogy a PM a mágneses térrel befolyásolható annak ellenére, hogy elektromosan árnyékolt. Nem elhanyagolható az sem, hogy az érzékelő/ingerlő elektróda hossza összemérhető a mobil készülékek RF hullámhosszával, vagyis esetleg vevőantennaként képesek működni és az RF jelet a PM bemenetéhez juttatni.

Vizsgálati módszerek

Az *in vitro* kisérletek célja az volt, hogy megvizsgáljuk a hazánkban beültetett pacemaker típusok elektromágneses immunitását a rádótelefonokkal szemben. A méréseket a Frederic Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézetben végeztük visszhangmentes szobában. Vizsgálataink fő célja a PM-ek és a rádiótelefonok esetleges tranzines kölcsönhatásainak mérése. A vizsgálatot az NMT 450 MHz-es, GSM 900 MHz-es, az RLL 900 MHz-es rendszerén tesztkészülékekkel végeztük. A DCS 1800 MHz-es rendszert a laboratóriumban pulzusmodulált RF generátorral és antennával modelleztük.

1. táblázat: Az *in vitro* vizsgált pacemakertípusok

Ország	Gyártó	Típus	Üzemmód	Szériaszám
Franciao.	ELA MEDICAL	OPUS tm (3) 3003-SSIMO-IS-1	VVI, SSI	350BB115
Franciao.	ELA MEDICAL	OPUS tm (5) 3001 SSIMO	VVI, SSI	039BAO52
Németo.	Biotronik	LEPTOS 02	VVI	50781143
Németo.	Biotronik	ERGOS 03	DDDR	52641638
Németo.	Biotronik	Leptos 01	VVI	34212938
Németo.	Biotronik	NEOS 02	VVI/AAIC	38412656
Németo.	Biotronik	KALOS 05	VVI,M	36018903
Svájc	Intermedics SR	PRIMA 235-01	VVI	235-01-03797
Hollandia	Vitatron Medical	Onyx 4 IS-1	UNI, VVI,	38f0 205
Svájc	Intermedics SR	COSMOS II	DDD	206549
Hollandia	Vitatron Medical	CERYX 3 B1 IS	VVI	25f2458
Svájc	Intermedics SR	COSMOS II Model:284-05	VS-1	207056
Olaszo.	Sorin DDD	Physiocor 400 TX	DDD	53024033
Németo.	Biotronik	Neos M LP 01	VVI	30010766
Hollandia	Vitatron	Finesse Primo IS-1 UNI M:205	VVI	16 00 890
Franciao.	ELA MEDICAL	OPUS tm (2) 3003-SSIMO IS-1	VVI, SSI	121BB046
Franciao.	ELA MEDICAL	OPUS tm (1) 3003-SSIMO IS-1	VVI, SSI	436BB094
Franciao.	ELA MEDICAL	OPUS tm (4)3003-SSIMO IS-1	VVI, SSI	514BB029
Németo.	Biotronik	DROMOS SL	VDDC	85410922
Németo.	Biotronik	PIKOS LP01	VVIC/AAIC	84351286
Németo.	Biotronik	NEOS 02	VVI/AAIC	55613182

VVI = ventricular pacing, ventricular sensing, inhibition response; VVIR = ventricular pacing, ventricular sensing, inhibition response, rate adaptive; AAI = atrial pacing, atrial sensing, inhibition response; AAIR = atrial pacing, atrial sensing, inhibition response, rate adaptive; DDD = atrial and ventricular pacing, atrial and ventricular sensing, inhibition and tracking response; DDDR = atrial and ventricular pacing, atrial and ventricular sensing, inhibition and tracking response, rate adaptive; DDI = atrial and ventricular pacing, atrial and ventricular sensing, inhibition response; DDIR = atrial and ventricular pacing, atrial and ventricular sensing, inhibition response, rate adaptive; DVI = atrial and ventricular pacing, ventricular sensing, inhibition response; VDD = ventricular pacing, atrial and ventricular sensing, inhibition and tracking response

A PM-eket 450 × 300 × 250 cm-es, 28 liter szövetekvivalens folyadékkal (450 MHz: ε = 47,2, σ = 0,45 mho/m, 900 MHz: ε = 42,5, σ = 0,85 mho/m, 1800 MHz: ε = 41,0, s= 1,65 mho/m) töltött plexiedénybe helyeztük. A PM berendezés a folyadék felszínétől 3–5 mm mélységben volt. A PM elektródáját megközelítően félkörívben helyeztük el. Az edény falán átszúrt tűelektródákkal a PM elektromos jeleit a fantomfolyadékon keresztül mértük nagy impedanciájú kis zajú elektrofiziológiai (EEG) erősítővel. Ezzel biztosítottuk, hogy a PM-hez nem kellett elektromos elvezetés, amely a mérésben műterméket (artefaktot) okozhatott volna. A PM elektromos impulzusait, az ismétlődési frekvenciával arányos jelet és az RF detektorról elvezetett mérőjelet rekorderhez csatlakoztattuk. A mérésekről regisztrátum készült, amelyet a mérés alatt és után értékeltünk. A mérések során az *1. táblázat*ban szereplő pacemakereket vizsgáltuk, az OPUS típusú pacemakerből többet is, ugyanis a mérés során ez a típus bizonyult leginkább elektromágnesesen megzavarhatónak.

A méréseket úgy végeztük, hogy a telefonokat 3–4 cm távolságban, valamint 15 cm távolságban helyeztük el a PM és az elektróda csatlakozásától, párhuzamosan és merőlegesen is az érzékelő elektródára. A regisztrátumok felvételénél minden tesztet (telefononként, PM típusonként, két távolságban két pozícióban) legalább kétszer megismételtünk. Amennyiben EMC zavarás történt, több mérést is végeztünk. A mérések során a telefon mozgatásával megkerestük (amennyiben lehetett) azt a pozíciót, amelynél a legnagyobb mértékű zavarás történt (worst-case position).

RF expozíció és térerősségmérések

A mérések során az NMT, GSM és RLL berendezések vizsgálatánál tesztkészülékeket használtunk. A GSM és NMT kézikészülékek ki/bekapcsolását, teljesítményét számítógépről vezéreltük. Az RLL készülék esetében a teszttelefon saját programját használtuk. Az NMT készülék teljesítményét három fokozatban lehetett szabályozni: 1000 mW, 500 mW és 150 mW. A GSM készülék teljesítményét 2 W-tól lefelé 11 fokozatban 2 dB-enként, az RLL készüléket 3 W-tól lefelé 7 fokozatban 3 dB-enként csökkentettük. 1800 MHz-en RF teljesítménygenerátort használtunk (Rohde-Schwarz SLRD, 275-2750 MHz), külső modulációval (217 Hz, 1/8 kitöltés), széles sávú logperiódikus antennával (R-S HL015, 450-2500 MHz). A térerősséget úgy állítottuk be, hogy 4 cm távolságban 76 V/m legyen, amely meghaladta az ugyanilyen távolságban mért 2 W-os teljesítményű GSM telefon expozícióját (54,7 V/m). A tesztek során az antennára jutó teljesítményt iránycsatolón (Narda) keresztül folyamatosan mértük (HP 5474A).

A használt rádiótelefonok expozícióját 4–21 cm távolságban megmértük. A mérésnél Wandel & Goltermann EMR-300 típusú széles sávú közeltéri térerősségmérőt használtunk. A mérések során elektromos (E) és mágneses (H) teret mérő fejet használtunk, valamint teljesítménysűrűséget is mértünk.

Megmértük a telefonok alacsonyfrekvenciás mágneses terét is 5 Hz – 30 kHz tartományban 4 cm távolságban. A mérések azt mutatták, hogy a telefonok maximálisan 0,8 mT mágneses teret hoznak létre, amely nem haladja meg az egyéb (pl. háztartási) elektomos berendezések mágneses expozícióját.

Eredmények

NMT 450 MHz-es telefonok

A telefonokat 3 teljesítményfokozatban (1000 mW, 500 mW, 150 mW) használtuk. Az antennát 3–4 cm-re, illetve 15 cm-re helyeztük el a PM-ektől. Az elvégzett méréseket és a kapott EMC zavarásokat a *2. táblázat* tartalmazza.

2. táblázat: Az NMT telefonok EMC tesztjei és eredményei

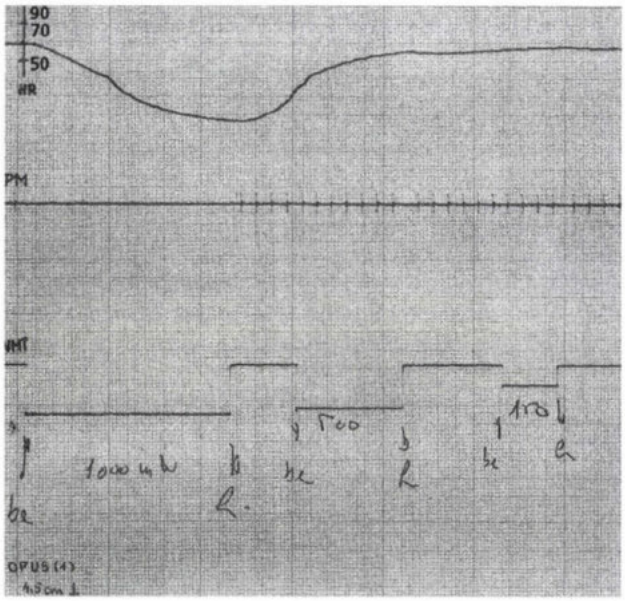
Távolság:	3–4 cm			15 cm			3–4 cm			15 cm		
Pozíció:	párhuzamos			párhuzamos			merőleges			merőleges		
Teljesítmény:	1000 mW	500 mW	150 mW	1000 mW	500 mW	150 mW	1000 mW	500 mW	150 mW	100 mW	500 mW	150 mW
PM-típus												
OPUS 1	os	ki	ki	Ø	Ø	Ø	os, be	ki	ki	Ø	Ø	Ø
OPUS 2	os, be	os	ki	Ø	Ø	Ø	be	Ø	Ø	be	ki	ki
OPUS 3	os, be	be/ki	ki	Ø	Ø	Ø	be	be/ki	ki	ki	Ø	Ø
OPUS 4	os, be	ki	ki	Ø	Ø	Ø	ki	ki	Ø	Ø	Ø	Ø
OPUS 5	os	ki	ki	Ø	Ø	Ø	os	os	ki	Ø	Ø	Ø
KALOS	be/ki	be	Ø	be/ki	Ø	Ø	be/ki	be/ki	be/ki	be/ki	be/ki	be/ki
SORIN 1 BIP	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
ERGOS 1	be	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
CERYX	be/ki	be/ki	be	be/ki	be/ki	Ø	be/ki	be/ki	be/ki	Ø	Ø	Ø
NEOS 02	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
NEOS 01	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
PIKOS	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
PRIMA	be/ki	be/ki	be	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
VITATRON	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
ONYX 4	be/ki	be	Ø	Ø	Ø	Ø	be/ki	be/ki	be/ki	Ø	Ø	Ø
COSMOS II	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
DROMOS	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
CERYX * 1 mV *	be/ki	be/ki	be/ki	Ø	Ø	Ø	be/ki	ki	be	be/ki	Ø	Ø
NEOS 02* 0,8 mV	ki	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	ki	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

os = a pacing leáll (oversensing); be/ki = be és/vagy kikapcsoláskor a pacing leáll, kihagy egy ütemet; Ø = nincs hatás: * = érzékenység átállítva

3. táblázat: Az RLL telefonok EMC tesztjei és eredményei

Távolság:	3–4 cm		3–4 cm	
Pozició:	párhuzamos		merőleges	
Teljesítmény:	3w	1,5W	3w	1,5W
PM típus				
OPUS 1	Ø	Ø	Ø	Ø
OPUS 2	Ø	Ø	Ø	Ø
OPUS 3	Ø	Ø	Ø	Ø
OPUS 4	Ø	Ø	Ø	Ø
OPUS 5	be	Ø	Ø	Ø
KALOS	Ø	Ø	Ø	Ø
SORIN 1 BIP	Ø	Ø	Ø	Ø
ERGOS 1	Ø	Ø	Ø	Ø
CERYX	bei	Øi	Ø	Ø
NEOS 02	Ø	Ø	Ø	Ø
NEOS o1	Ø	Ø	Ø	Ø
PIKOS	Ø	Ø	Ø	Ø
PRIMA	ki (dem)	Ø	Ø	Ø
VITATRON	Ø	Ø	Ø	Ø
ONYX 4	ki	Ø	Ø	Ø
COSMOS II	Ø	Ø	Ø	Ø
DROMOS	Ø	Ø	Ø	Ø
CERYX * 1 mV	be	Ø	be Ø	Ø
NEOS 02 * 0.8 mV	Ø	Ø	Ø	Ø

be/ki = be és/vagy kikapcsoláskor a pacing leáll, kihagy egy ütemet; ki (dem) = kikapcsolásnál demoduláció, extra impulzus; Ø = nincs hatás; * = érzékenység átállítva; + = 15 cm-re nem volt EMC hatás egyik esetben sem



1. ábra: *In vitro* regisztrátum az OPUS típusú pacemakerről abban az esetben, amikor az NMT 450 MHz-es rádiótelefon 3–4 cm távolságban teljes impulzusgátlást okoz a bekapcsolás teljes idejéig 1000 mW teljesítménynél, 500 és 150 mW-nál kikapcsoláskor látható oversensing egy-egy ütés erejéig

Néhány PM típusnál EMC zavart tapasztaltunk. A legérzékenyebbnek az ELA Medical gyártmányú OPUS pacemakerek bizonyultak. Ennél a típusnál sikerült olyan pozíciót találni, amelynél az ingerlő impulzus a bekapcsolás ideje alatt megszűnt. Ebből a típusból ezért 5 db PM-t is megvizsgáltunk, az előbbi jelenség mind az öt esetben létrehozható volt. Más pacemakertípusoknál a be/kikacsolásnál egy-egy impulzuskimaradás történt. Az EMC zavarok egy-egy regisztrátuma látható az *1. és 2 -ábrákon* az OPUS pacemakerek esetében.

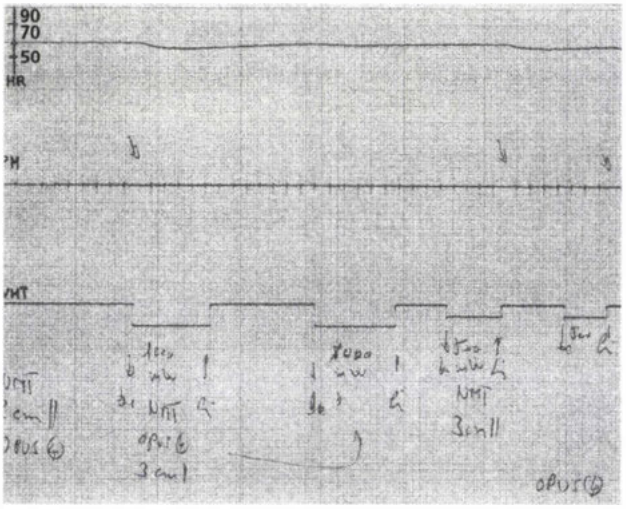
RLL 900 MHz-es előfizetői egység

A telefonokat 2 teljesítményfokozatban (3 W, 1,5 W) használtuk. Az antennát 3–4 cm-re, illetve 15 cm-re helyeztük el a PM-ektől. Az elvégzett méréseket és a kapott EMC zavarásokat a *3. táblázat* tartalmazza.

GSM 900 MHz-es telefonok és 1800 MHz-es mérések

A GSM telefonok esetében háromféle modulációt alkalmaztunk. Egyrészt a 217 Hz 1/8 kitöltési tényezőjű modulációt, valamint csöngetést és hívást, amely 2,2 Hz-es illetve 8,3 Hz-es szuperponált modulációt is tartalmazott. A telefonokat maximális teljesítményre kapcsoltuk (2 W pp) és 3–4 cm-re helyezték el a PM-től. Az 1800 MHz-es tesztek során a logperiodikus antennát 3–4 cm-re helyezték el a PM-ektől, és 76 V/m térerősséget állíottunk be.

Nem találtunk EMC zavarást sem a GSM telefonoknál (egyik modulációnál sem), sem az 1800 MHz-es tesztek során. A vizsgált pacemakerek elektromágnesesen immunisnak bizonyultak. A GSM telefon regisztrátuma látható a *3. ábrán.*



2. ábra: *In vitro* regisztrátum az OPUS típusú pacemakerről abban az esetben, amikor az NMT 450 MHz-es rádiótelefon 3–4 cm távolságban be-/kikapcsoláskor egy impulzus kimaradását okozza, 1000 mW alkalmazása esetén egy esetben bekapcsoláskor, 500 mW teljesítménynél mindkét esetben kikapcsoláskor

Humán *in vivo* mérések

A páciensekbe beültetett PM-eken történő méréseket a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar Ér,- és Szívsebészeti Klinikáján végeztük. A mérássorozatba a GSM 900 MHz-es, NMT 450 MHz-es és az RLL 900 MHz-es előfizetői egységét vontuk be. 1800 MHz-en nem végeztünk méréseket, mivel az irodalmi adatok és az *in vitro* mérések arra utaltak, hogy ezen a frekvencián nem várható EMC zavarás.

A vizsgálatokat a betegek részletes tájékoztatása és beleegyezése után végeztük el. A teszttelefonokat az *in vitro* mérésekhez hasonló módon állítottuk be. A telefonokat közvetlenül a testfelszínre, a páciensbe ültetett pacemaker fölé helyeztük.

In vivo vizsgálatainkat 20 személyen végeztük. Folyamatos EKG-regisztrálás mellett vizsgáltuk a különféle frekvenciák és ezen frekvenciákon maximálisan leadható energiák hatását a pacemakerekre. Azoknál a típusoknál, ahol lehetőség volt, az intracardialis jelet is regisztráltuk (Phylax 06, Dromos SL). Elsőként a betegek számára egyénileg beállított paraméterek mellett vizsgáltunk. A vizsgált pacemakertípusokat, ill. gyártóikat a *4. táblázatban* foglaltuk össze. Azoknál a készülékeknél (Biotronik, Vitatron), ahol szokásos pacemaker érzékenység mellett nem észleltünk semmilyen hatást, a szenzitivitást a maximális mértékre, azaz a minimális mV értékre állítottuk be.

A GSM 900 MHz-es frekvenciánál maximális energialeadás esetén sem volt semmiféle hatás megfigyelhető.

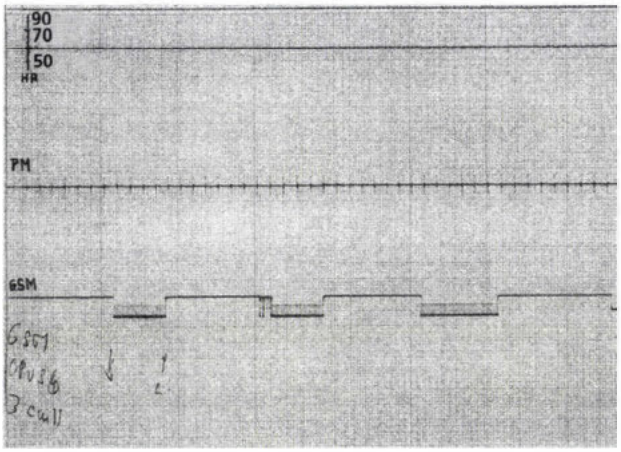
Az RLL 900 MHz-es frekvencia zavaró hatását egy esetben sikerült megfigyelni a Vitatron cég Ceryx 6-os készülékénél, ahol 3W energialeadásnál és 1 mV-os érzékenységnél oversensing következtében pacekimaradás történt. Ezen hatásnak azonban klinikai jelentősége nincs.

Az NMT 450 MHz-es frekvenciánál az ELA-MEDICAL cég OPUS pacemakerei voltak a legérzékenyebbek. A 3000-es sorozatban kikapcsolásnál egy ütés erejéig minden esetben oversensing következtében kialakult pace-kimaradást figyeltünk meg, a 4000-es sorozatnál pedig bekapcsolásnál tapasztaltuk az oversensing jelenségét, amely egy esetben undersensinggel (a készülék ilyenkor a szív saját ingerületét nem érzékeli) kombinálódott *(4. ábra)*. Érzékenynek bizonyult az RLL rendszer vizsgálatánál már említett Vitatron Ceryx 6-os készüléke is, 1 W energia mellett pace-kimaradás történt itt is oversensing következtében. A Biotronik cég termékei közül egyedül az Inos típusú pacemakernél sikerült zavaró hatást megfigyelnünk, ahol a készülék a biztonsági alapprogramra kapcsolt. A fentebb említett pace-kimaradásoknak, ill. alapprogram visszaállásnak azonban klinikai következménye egyetlen esetben sem volt.

Kiemelendő tény, hogy a hazánkban leggyakrabban implantációra kerülő Pikos LP (Biotronic) készülékekre, ill. az újabb fejlesztésű, fejlettebb szűrőrendszerrel felszerelt készülékekre (Phylax 06, Dromos SL, Biotronic) a rádiótelefonok működtetésére használt frekvenciák és energiák még a legnagyobb PM-érzékenység mellett (0,2–0,5 mV) sem voltak semmiféle hatással.

4. táblázat: Az *in vivo* mérések során vizsgált pacemaker típusok, gyártóik és az okozott zavarok

A beteg sorszáma	A készülék gyártója	A készülék típusa	Elektróda típusa	Unipl/Bipl	Esetleges zavar előfordulása az alábbi mobil telefon működési protokollok mellett		
					NMT	RLL	GSM
1.	Biotronik	Phylax 06	SPS 65 BP	Bipl	0	0	0
2.	Biotronik	Phylax 06	SPS 65 BP	Bipl	0	0	0
3.	Biotronik	Phylax 06	SPS 65 BP	Bipl	0	0	0
4.	Biotronik	Metros TC 01	TIR 60 UP	Unipl	0	0	0
5.	Biotronik	Neos	TIR 60 UP	Unipl	0	0	0
6.	Biotronik	Pikos LP 01	TIR 60 UP	Unipl	0	0	0
7.	Biotronik	Inos	TIR 60 UP, TIJ 60 BP	Unipl/Bipl	1 W-nál az alapprogram visszaállt	0	0
8.	Vitatron	Cerix 6		Unipl	1 W-nál pace-kimaradás	3 W-nál pace-kimaradás sens.: 1 mV	
9.	Biotronik	Metros TC 01	TIR 60 UP	Unipl	0	0	0
10.	Biotronik	Pikos LP 01	TIR 60 UP	Unipl	0	0	0
11.	Biotronik	Phylax 06	SPS 65 BP	Bipl	0	0	0
12.	Biotronik	Phylax 06	SPS 65 BP	Bipl	0	0	0
13.	Biotronik	Phylax 06	SPS 65 BP	Bipl	0	0	0
14.	Sorin	Prima 235-01	TIR 60 UP	Unipl	Kikapcsolásnál 1 ütésnél oversensing	0	0
15.	Biotronik	Dromos SL	SL 60 BP	Bipl	0	0	0
16.	ELA-MEDICAL	OPUS / 3003	TIR 60 UP	Unipl	Kikapcsolásnál 1 ütés erejéig minden esetben oversensing	0	0
17.	ELA-MEDICAL	OPUS / 4023	TIR 60 UP	Unipl	Bekapcsolásnál 1 ütés erejéig minden esetben oversensing 1 esetben undersensinggel kombinálva	0	0
18.	Biotronik	Pikos LP 01	TIR 60 UP	Unipl	0	0	0
19.	Biotronik	Pikos LP 01	TIR 60 UP	Unipl	0	0	0
20.	Biotronik	Pikos LP 01	TIR 60 UP	Unipl	0	0	0



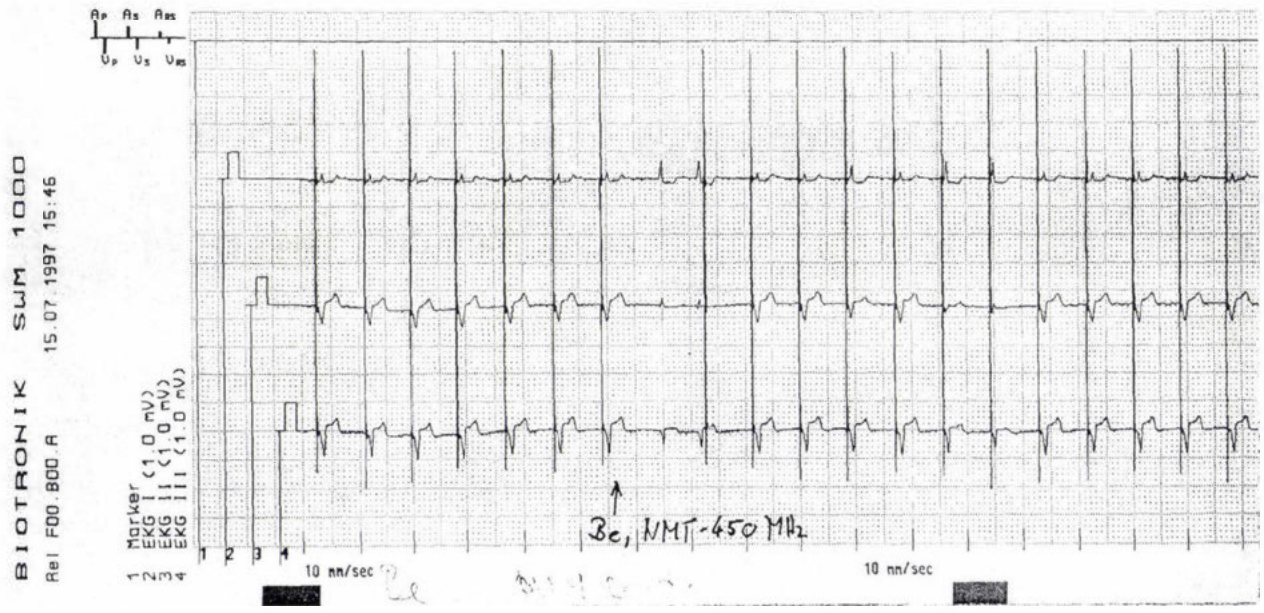
3. ábra: *In vitro* regisztrátum az OPUS típusú pacemakerről GSM 900 MHz-es telefon esetében A regisztrátumon látható a csöngetés/hívás modulációs szakasza, valamint a 217 Hz-es GSM moduláció. Az expozíció nem okoz elektromágneses kölcsönhatást egyik üzemmódban sem

Klinikailag releváns PM dysfunctiót a rádiótelefonok egy esetben sem okoztak.

Megbeszélés

A nemzetközi irodalomban az első mobil rádiótelefonokkal és PM-ekkel kapcsolatos EMC vizsgálatok 1992 körül jelentek meg. Azóta elsősorban az USA-ban, Németországban, Olaszországban és Ausztráliában végeztek jelentősebb ilyen jellegű EMC méréseket (1–18). Az EMV vizsgálatokat kétfajta módon szokás végezni, ún. *in vitro*, illetve *in vivo* módszerrel. Az *in vitro* vizsgálat azt jelenti, hogy a PM-eket fiziológiás körülmények között, nem a betegben vizsgálják. Ez a módszer több kísérletezési lehetőséget biztosít a páciensek veszélyeztetése nélkül (1, 4, 9, 12, 16). Az *in vivo* vizsgálatban a páciensbe ültetett PM-rel kísérleteznek, természetesen ellenőrzött körülmények között, kardiológus felügyelete mellett. Az ilyen vizsgálat korlátozott lehetőségeket jelent (elsősorban az RF expozíciókat illetően), de igen értékes eredményekkel szolgál, ugyanis valóban a reális helyzetet modellezi. Az EMC méréseknél szintén fontos szempont a lehetséges legrosszabb helyzet modellezése (ún. „worst-case" eset előállítása) (1, 3, 5, 8, 11, 13, 17).

Az eddigi nemzetközi *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok azt mutatták, hogy az EMC mérések összességénél a különböző kutatócsoportok átlagosan 4–35%-ban találtak rendellenességet a PM-ek működésében. Ez a funkciózavar akkor jelentkezett, amikor a mobil rádiótelefon-készülék a PM közvetlen közelében (néhány cm-re) volt (1–18). Normális használat, tehát beszéd közben (a fejhez emelt készüléknél, vagy ezt modellező esetben) nem találtak EMC kölcsönhatást. Magasabb volt a rendellenesség arány a 900 MHz-es digitális (pl. GSM) készülékek esetében, ugyanakkor nem találtak hatást az 1800 MHz-es rendszerek vizsgálatánál. Megállapítható, hogy azok az *in vitro* vizsgálatok, amelyeket szabad levegőben (tehát nem a testszövetet modellező folyadékban) végeztek, általában magasabb százalékban mutattak kölcsönhatást, valamint hogy az unipoláris pacemakerek sokkal kevésbé immunisak az elektromágneses zavarokra mint a bipolárisak. Az eddig elvégzett *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok eredményeit az *5. táblázat* tartalmazza.



4. ábra: *In vivo* regisztrátum az ELA-MEDICAL cég OPUS pacemakeréről (4000-es sorozat) NMT 450 MHz frekvenciánál a bekapcsolásnál oversensing jelenség látható, mely undersensinggel társul. A beteg a vizsgálat során végig panaszmentes volt

Az *in vitro* vizsgálatok eredményei nagy eltéréseket mutatnak. Ennek egyik oka, hogy a szerzők különböző típusú PM-eket vizsgáltak (gyakran nem adják meg a pontos típust sem), másrészről gyakori, hogy a rádiótelefon kisugárzott RF teljesítménye nem szabályozott, a sugárzási karakterisztika (antennatípus, üzemmód) nem ismert. Néhány esetben nem teszttelefonokat használtak, ami mérési pontatlanságot eredményez. Ugyancsak magasabb EMV zavart szolgáltattak azok az *in vitro* mérések, amelyek nem tápfolyadékban történtek. Az *in vitro* mérések azt is bizonyították, hogy az elektromágneses zavar nem az eletróda(ák) mentén, hanem az elektróda(ák) PM-hez csatlakozó pontjánál keletkezik (1, 4, 9, 12, 16). *Irnich és mtsai* azt találták, hogy a PM zavarérzékenységének maximális távolsága az adóteljesítmény harmadik gyökével arányosan nő. Ennek alapján pl. egy 2 W-os kézi készülék a PM-től 10 mm-re nagyobb zavarást hoz létre, mint egy 7 W-os készülék 50 mm távolságban (9).

Az *in vivo* mérések azt mutatják, hogy normális beszélgetés esetén a rádiótelefonok és a PM-ek között nincs EMC kölcsönhatás. Amennyiben a rádiótelefon-készülék közvetlenül a PM felett (néhány cm-re) sugároz, a különböző PM-ek és telefonok között 20–40%-ban találtak interferenciát. A legtöbb eredmény azt mutatja, hogy a kézi készülékek 20 cm-nél nagyobb távolságban, a hordozható (autóban használt) berendezések 40 cm-nél nagyobb távolságban nem okoznak EMC problémát a PM számára. Egyetértés van abban is, hogy a bázisállomások környezetében, a lakott területeken az expozíció nagysága nem éri el azt a szintet, amely a pacemekereknél EMC problémákat okozna (1, 3, 5, 8, 11, 13, 17).

Kísérletsorozatunk során több mint 1100 *in vitro* tesztet végeztünk. Vizsgálatainkban a legtöbb EMC zavarást az NMT 450 MHz-es telefonok okozták. Az NMT telefonok maximális teljesítménynél (1000 mW) 3–4 cm távolságban a PM-ektől, 52,6%–63% (12/18–10/18) között okoztak EMC zavart. Az EMC zavarás maximális teljesítménynél még 15 cm távolságban is jelentkezett (10,5%–2%). Az EMC zavarások közül klinikailag is szignifikánsnak az ingerlést biztosító impulzus tartós kimaradása tekinthető. Ebben az esetben a pacemaker érzékelő funkciója az érzékelt jelet nem a szívtől kapja, hanem a rádiótelefon jelétől (oversensing). Ilyen EMC zavart csak az ELA Medical OPUS pacemakerénél ta-

5. táblázat: A fontosabb in-vitro és in vivo EMV vizsgálatok a pacemakerek és rádiótelefonok EMC kölcsönhatásaiban

Szerző (időpont)	Rádiótelefon	Eredmény	Megjegyzés
Moberg[12] (1995) – *in vitro*	GSM car (7,6 W)	nincs hatás, csak levegőben	3 modern PM típus
Barbaro[1] (1995) – *in vitro*	GSM 900	EMC hatás 11,1–22,2%	folyadékban 30 PM
Irnich[9] (1996) – *in vitro*	450 MHz, GSM 900 DCS 1800	EMC hatás 45,9% (106/231)	450 MHz: 30,7% 900 MHz GSM: 34,2% Nincs hatás 1800 MHz-en
Trigano[16] (1999) – *in vitro*	GSM 900 DCS 1800	EMC hatás mindkét esetben	külső PM-t használtak
Grant[4] (2000) – *in vitro*	CDMA TDMA, 11-217 Hz	1 cm távolságnál 50%-os interakciós arány, 8,6 cm–nél 0,07%-ra csökken	minimális PM-rádiótelefon távolság növekedés jelentős interakciócsökkenést eredményez
Hayes[5] (1995) – *in vivo*	835 MHz, 0,6 W analóg	nincs EMC zavar	30 vizsgált személy
Carillo[3] (1995) – *in vivo*	800-900 MHz digitális	nincs hatás beszéd helyzetben PM-re helyezve 36,2% (21/59)	59 személy 170 teszt, 21 esetben gátlás zavar: 1.4 ± 0.6 cm távolságban
Hayes[5] (1995) – *in vivo*	TDMA, 0,6 W, 3 W	1–2 cm-re a PM-től 53,3% (16/30)	gyakoribb EMC zavar a 3 W-os berendedzésnél
Naegeli[13] (1995) – *in vivo*	GSM, 2 W és 8 W	a PM fölé helyezve 18% (7/39)	10 cm-nél közelebb helyezve van csak zavarás
Wilke[17] (1995) – *in vivo*	GSM, 2 W	4% (2/50)	két esetben részleges gátlás
Barbaro[1] (1995) – *in vivo*	GSM, 2 W	25,7% (26/101)	legrövidebb hatás 3 mp, hat esetben az expozíció teljes ideje alatt
Meisel[11] (1995) – *in vivo*	GSM, 2 W	hívás és tárcsázás alatt 7%	
Hayes[8] (1997) – *in vivo*	NADC, TDMA-11 PCS-1900	20% (980 személy, 5533 teszt)	6,6% klinikailag szignifikáns

pasztaltunk, 3–4 cm távolságban, és csak az NMT rádiótelefonok esetében. Ki- vagy bekapcsoláskor más PM-típusoknál is előfordult egy-egy impulzus kimaradása. Nem volt EMC zavarás a Biotronik gyártmányú pacemakereknél, kivéve az NEOS 02 típusút, de csak abban az esetben, amikor az érzékenységet 0,8 mV-ra csökkentettük, amely a klinikai gyakorlatban nem szokásos beállítás. Az RLL 900 MHz-es analóg készülékek esetében csak ki/bekapcsolás esetén találtunk EMC zavarást 3–4 cm távolságban, maximális teljesítmény esetében (3 W) 26,3%-ban (5/19). A teljesítmény csökkentése (1,5 W) esetében, illetve 15 cm távolságban nem volt mérhető EMC zavar. Érdekes módon az RLL előfizetői egységgel az OPUS berendezések nem voltak zavarhatók. GSM telefonok esetében és 1800 MHz-es expozíciónál egyetlen pacemakernél sem találtunk EMC zavart.

Az *in vitro* eredmények alapján megállapítható, hogy a GSM és 1800 MHz-es telefonok nem okoznak EMC zavart a pacemakerekben. Az NMT és RLL telefonok esetében, ha a rádiótelefon a PM közvetlen közelébe kerül, akkor EMC zavarrral kell számolni, azonban normális beszélgetés közben, illetve 20 cm-es távolságban nem várható klinikailag is értékelhető EMC zavarás. Külön fel kell hívni a PM-es betegeket utánkövető orvosok figyelmét, hogy az ELA Medical OPUS típusú pacemakerek elektromágneses immunitása kisebb, mint az egyéb PM-eké. Ezért abban az esetben, amikor ilyen pacemaker kerül beültetésre, az orvos konzultáljon a beteggel a várható EMC zavarról.

Az *in vitro* mérések során a jelentkező EMC zavarok átmenetiek voltak, vagyis csak a rádiótelefon bekapcsolása alatt, illetve ki/bekapcsoláskor jelentkeztek. Tartós meghibásodás, átprogramozás nem fordult elő.

In vivo vizsgálataink igazolták az előbbieket, az OPUS készülékeknél egy-egy ütés erejéig itt is észlelhető volt oversensing jelenség, azonban klinikailag releváns PM-dysfunctiót a rádiótelefonok egy esetben sem okoztak.

Vizsgálataink alapján az alábbiakat javasoljuk a pacemakeres betegek számára:

1) A pacemakert viselők ne hordják a pacemaker oldali mellényzsebükben a bekapcsolt készüléket.

2) Kerüljék az olyan helyzetet, amikor a telefon közvetlenül a PM felett van.

3) A telefonkészüléket beszéd során a pacemakerrel ellentétes oldalon használják.

IRODALOM: 1. *Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A. és mtsa:* Do European GSM Mobile Cellular Phones Pose a Potential Risk to Pacemaker Patiens? PACE, 1995, *18,* 1218-1124 – 2. *Barbaro, V., Bartolini, P., Donato, A. és mtsa:* Electromagnetic Interference of Analog Cellular Telephones with Pacemakers. PACE, 1996, *19,* 1410-1418. – 3. *Carillo, R., Saunkeah, B., Pickets, M. és mtsai:* Preliminary Observations on Cellular Telephones and Pacemakers. PACE, 1995, *18,* 863 – 4. *Grant, F. H., Schlegel, R. E.:* Effects of an increased air gap on the in vitro interaction of wireless phones with cardiac pacemakers. Bioelectromagnetics, 2000, *21,* 485-490. – 5. *Hayes, D. L., VonFeld, L., Neubauer, S. és mtsai:* Does Cellular Phone Technology Cause Pacemaker or Defibrillator Interference? PACE 1995, *18,* 842 – 6. *Hayes, D. L.:* Wireless Phones and Pacemaker Interaction. PACE, 1996, *19,* 1405-1407. – 7. *Hayes, D. L., Carillo, R. G., Findlay, G. K. és mtsa:* State of the Science: Pacemaker and Defibrillator Interference from Wireless Communication Devices, PACE 1996, *19,* 1419-1430. – 8. *Hayes, D. L., Wang, P. J., Reynolds, D. W. és mtsai:* Interference with Cardiac Pacemakers by Cellular Telephones. N. Engl. J. of Med. 1997, *336,* 1473-1479. – 9. *Irnich, W.:* Mobile Telephones and Pacemakers PACE, 1996, *19,* 1407-1409. – 10. *Irnich, W., Batz, L., Müller, R. és mtsa:* Electromagnetic Interference of Pacemakers by Mobile Phones. PACE, 1996, *19,* 1431-1446. – 11. *Meisel, E., Kopscek, H., Klinghammer, L., és mtsai:* Interference of Mobile Phones with Function of Implanted Pacemakers - How Significant is the Risk? Circulation, 1995, *92,* 738 – 12. *Moberg, B. L., Strandberg, H. G.:* Effects of Interference on Pacemakers, Eur. JCPE, 1995, *5,* 146-157. – 13. *Naegeli, B., Deola, M., Eicher, B. és mtsai:* Pacemaker Dysfuntion Caused by Interference with Natel-D Mobile Phones., PACE 1995, *18,* 842 – 14. *Nowak, B., Rosocha, S., Zellerhoff, C. és mtsai:* Is there a Risk for Interaction Between Mobile Phones and Single Lead VDD Pacemakers? PACE, 1996, *19,* 1447-1450. – 15. *Sparks, P. B., Mond, H. G., Joyner, K. H. és mtsai:* The Safety of Digital Mobile Cellular Telephones with Minute Ventillation Rate Adaptive Pacemakers., PACE 1996, *19,* 1451-1455. – 16. *Trigano, A. J., Azoulay, A., Rochdi, M., és mtsa:* Electromagnetic interference of external pacemakers by walkie-talkies and digital cellular phones: experimental study. PACE, 1999, *22,* 588-593 – 17. *Wilke, A., Grimm, W., Funck, R. és mtsa:* Influence of Handy Phones on Pacemaker Function- A Prospective Study in 50 Patiens with Permanent Pacemakers., PACE 1995, *18,* 72-74 – 18. *Wilke, A., Grimm, W., Funck, R. és mtsa:* Influence of D-Net (European GSM-Standard) Cellular Phones on Pacemaker Function in 50 Patiens with Permanent Pacemakers., PACE 1996, *19,* 1456-1458.

(Gellér László dr., *Budapest,* Városmajor u. 68. 1122)

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

Magzati fonokardiográfia új megközelítésben

Várady Péter*[1] és Wildt, Ludwig dr.[2]

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Irányítástechnika és Informatika Tanszék (tanszékvezető: Arató Péter dr)[1]
Klinikum der Friedrich-Alexander-Universität-Erlangen-Nürnberg, Németország, Universitätsfrauenklinik, Abt. Gynäkologische Endokrinologie und Reprodunktionsmedizin (igazgató:Beckmann, M. W. dr.)[2]

A rutin magzati diagnosztika egyik legelterjedtebb vizsgálati módszere a magzati szívfrekvencia (FHR) variabilitásának hosszú távú mérése, mely általában a magzati ultrahang-kardiográfia segítségével történik. A magzat egészségének folyamatos figyelemmel kísérése érdekében a rendszeres, akár otthon is elvégezhető FHR-mérés lenne javasolt, ahol a mért adatok például egy telemedicina-rendszeren keresztül juthatnának el a diagnózist végző orvoshoz. Az ultrahangos mérési módszer pontos és megbízható, de a költségtényezők miatt elterjedt otthoni használatra nem alkalmas. Alternatív megoldásként az FHR passzív akusztikus méréssel történő, fonokardiográfiás meghatározása kínálkozik. A magzati fonokardiogram kiértékelése a különféle külső és belső zajtényezők miatt azonban számos méréstechnikai és jelfeldolgozási problémát vet fel. Egy ilyen készülék kifejlesztése már régóta foglalkoztatja a diagnosztikai méréstechnikában dolgozó orvosokat és mérnököket. Jelen közlemény egy mind a méréstechnika, mind a jelfeldolgozás terén új megoldásokat felhasználó magzati fonokardiográfiás diagnosztikai mérőrendszert ismertet, amely egy klinikai és otthoni használatra egyaránt alkalmas kisméretű, telepről működtetett magzati fonokardiográf kifejlesztésének alapjául szolgálhat. A kidolgozott módszer újdonságai a kétcsatornás felvétel és a jelfeldolgozási láncban alkalmazott újszerű megoldások, melyek segítségével az FHR az ultrahangos méréssel összemérhető pontossággal és hibatűréssel határozható meg. A kiértékelt fonokardiogramok 83%-os egyezést mutattak a rögzített szimultán referencia ultrahangos mérési eredményekkel.

Kulcsszavak: fonokardiográfia, magzati szívműködés, magzati szívfrekvencia, jelfeldolgozás

Fetal phonocardiography in a novel approach. The long-term recording of the fetal heart rate (FHR) variability is one of the most frequently used tools of routine fetal diagnostics which is usually carried out by the means of ultrasound cardiography. Frequent measurement of FHR is recommendable, however the cost of high quality ultrasound devices is unfortunately so high that this technology is not viable for low-cost devices used in the home-care sector. An alternative approach of FHR recording can be based on the fully non-invasive, passive acoustic recording, called phonocardiography. The evaluation of fetal phonocardiograms is complicated by various internal and external noise factors. The development of accurate and robust fetal phonocardiographs has been studied by biomedical researchers since long. This paper presents a novel two-channel phonocardiographic device and an advanced signal processing method, which provides a performance comparable to that of ultrasound cardiography. The proposed system offers an optimal trade-off between complexity and feasibility and it is viable in low-cost, standalone, battery-powered FHR monitoring devices. The developed system provided 83% accuracy compared to the simultaneously recorded reference ultrasound records.

Key words: phonocardiography, fetal heart rate, FHR, signal processing

A magzati szívfrekvencia (FHR) időbeli variabilitásának regisztrálása az egyik leggyakrabban használt rutin diagnosztikai módszer a magzat egészségi állapotának ellenőrzésére, amely mint ismeretes, alkalmazása óta jelentősen hozzájárult a praenatalis és postnatalis mortalitás csökkentéséhez (6). Az FHR mérése az anya nyugalmi állapotában, általában fekvő helyzetben történik. A mérés időtartama 10 perctől akár több óráig terjedhet. Az FHR noninvazív műszeres mérésére általában a terhesség 24. hete után nyílik gyakorlati lehetőség az alábbi főbb méréstechnikai módszerek segítségével.

Ultrahang magzati kardiográfia, melynek során egy transducerből kb. 2 MHz-es, mintegy 10 mW/cm^2 intenzitású ultrahangot bocsátanak ki az anya hasfalán keresztül a magzatra. A visszavert és regisztrált ultrahang frekvenciája a Doppler-effektus alapján a magzati szív mozgása, illetve a magzat egyéb elmozdulásai által keltett mechanikai hullámok alapján módosul. A regisztrált jel értékelése viszonylag egyszerű, és kellő pontossággal elvégezhető. Az utóbbi

Rövidítések: FHR = fetal heart rate (magzati szívfrekvencia); CTG = (ultrasound) cardio tocography [(ultrahang) kardiotokográfia]

*A szerző okl. villamosmérnök

években kombinált CTG-transducerek is megjelentek, melyek a magzati szívműködésen kívül a méhizomzat kontrakcióját is képesek meghatározni *(tokográfia)*.

Habár a magzati egészség folyamatos rutin ellenőrzése érdekében az FHR gyakori mérése lenne javasolt, az ultrahangos méréstechnika viszonylag magas ára miatt sajnos még nem terjedtek el a kisméretű, otthoni használatra is alkalmas készülékek. Ismereteink szerint 2001 elején került az első ilyen kézi készülék a piacra, amely azonban csak a pillanatnyi magzati pulzusszámot tudja kijelezni, így diagnosztikai értéke korlátozott (BFD-100, BiOSYS Ltd., Korea, kb. 250 USD).

Megjegyezzük, hogy az ultrahangos méréstechnika kellő pontossága és hibatűrése ellenére nem tekinthető definitív noninvazívnak, hiszen a magzatra folyamatosan ultrahang sugárzódik, igaz ennek nincsenek ismert mellékhatásai.

Magzati EKG, az anya hasfalára helyezett noninvazív elektródokkal regisztrálva. A magzati EKG-val készült felvételek számítógépes értékelését az anyai EKG, mint zavaró jel együttes mérése nehezíti (1). A mért jel megfelelő módszerrel való értékelése az ultrahangos mérésnél nagyobb pontosságot adhat (pl. a gyors frekvenciaváltozások vizsgálata) (8), azonban a hosszú távú FHR-felvételeknél ezen méréstechnika hibatűrése nem éri el az ultrahangos módszerét. A módszer előnye, hogy teljesen noninvazív és viszonylag alacsony költségű. Egy hordozható prototípus készüléket ismertetnek *Lin és mtsai* (13).

Magzati magnetokardiográfia, melynek során a magzati és – zavaró jelként – az anyai szív által generált mágneses teret mérik szupravezető szenzorokkal, egy mágnesesen leárnyékolt mérőszobában (14). A módszer pontossága lehetővé teszi a magzati szívütések szegmentálását. Fő alkalmazási területe így a céldiagnosztika, például a magzati arrhytmiák vizsgálata.

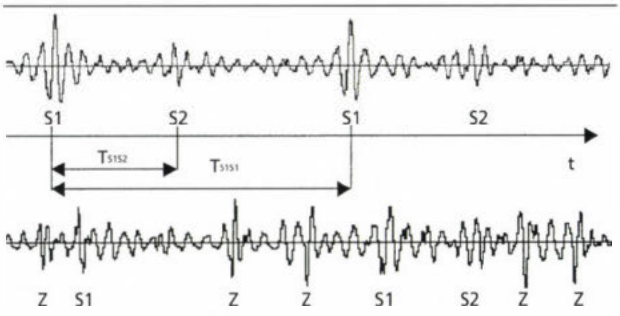
Jelen közleményünk keretében az FHR meghatározására egy alternatív, teljesen noninvazív méréstechnikai rendszert (prototípus mérőkészülék és jelfeldolgozási módszer) ismertetünk, mely passzív akusztikus mérési elven alapul *(fonokardiográfia)*.

A magzati szívműködés, illetve a pillanatnyi magzati pulzusszám Pinnard-féle sztetoszkóppal (kutacs) történő akusztikus megfigyelése régóta használt diagnosztikai módszer. Egy hosszú távú FHR-mérésre alkalmas, kellően pontos és hibatűrő elektronikus magzati fonokardiográf megvalósítása azonban számos problémát vet fel. A magzati szívműködés kevesebb akusztikus energiát termel, ráadásul ezt a magzatvízen, az anyaméhen és az anya hasfalán keresztül kell regisztrálni. Emellett a mérést zavarják az anyai szívhangok, az anya bélhangjai, valamint a magzat anyaméhen belüli mozgása által keltett, sokszor igen erőteljes hanghullámok. Ezeken kívül a külvilágból származó zajok (például beszéd), illetve a rendkívül érzékeny akusztikus mérőfej mérés közbeni apró elmozdulásai által okozott zörejek további zajforrásként jelentkeznek.

Méréstechnika

A magzati fonokardiogram

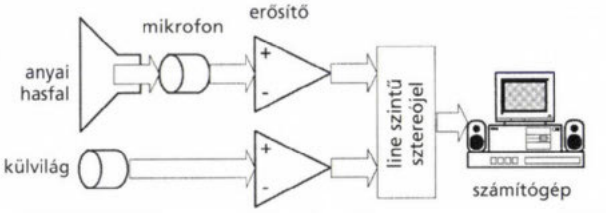
Méréseink szerint a magzati szívműködés által keltett és az anya hasfalán megfigyelhető hangok a 200 Hz-es frekvencia alá határolódnak. A szívciklusonként jól elkülöníthető Sl szisztolés és S2 diasztolés ütések fonokardiográffal rögzített képét az *1. ábra* felső részén szemléltettük. A fonokardiogramon az egyes ütések a különböző zajtényezők (Z) miatt sok helyütt korántsem ennyire ideálisan elkülöníthetőek, ahogyan azt az ábra alsó része is mutatja (a zajok mellett itt például az első S1 utáni S2 nem is ismerhető fel, ami akár fordítva is megtörténhet).

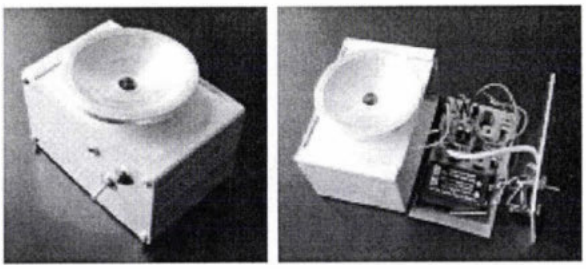


1. ábra: Egy ideálisan „tiszta" és egy zajjal terhelt fonokardiogram kb. 0,7 s-os részlete
(sávszűrés: 35 Hz < f < 200 Hz)

A készülék

A kifejlesztett prototípus magzati fonokardiográf egy kézben tartható, kb. 7 X 5 X 4 cm-es házból és egy a házra rögzített, tölcsér alakú kb. 70 mm átmérőjű akusztikus mérőfejből áll, melyet a mérés során az anya hasfalára kell szorítani mint egyfajta sztetoszkópot *(2. ábra)*. A méréshez két jelcsatornát használtunk, csatornánként egy-egy azonos típusú, nagy érzékenységű, szélessávú elektrétmikrofonnal:





2. ábra: A prototípus fonokardiográf felépítésének vázlata és az elkészült készülék fényképei

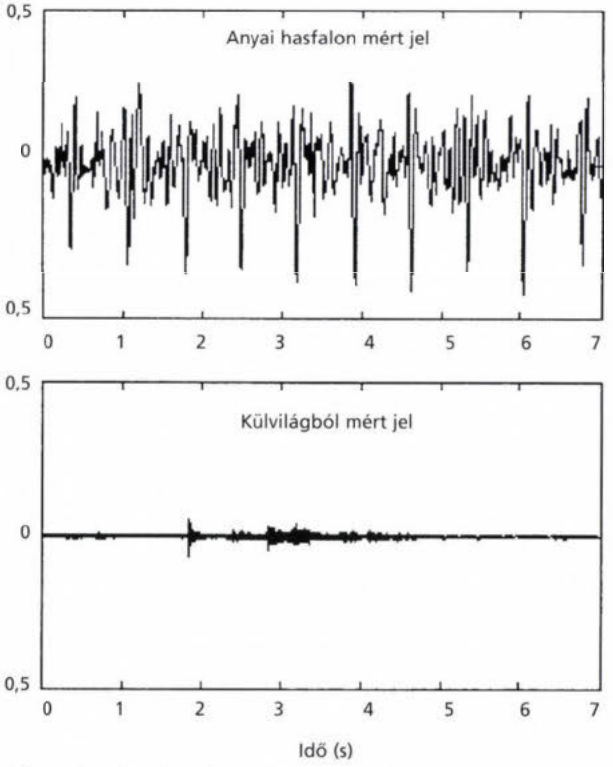
– az első mikrofont a mérőfej fókuszába helyeztük, és ez az anyai hasfalon felfogható magzati szívhangokat mérte,
– a második mikrofont a készülék házán elhelyezett nyílásba helyeztük, és ez a külvilágból származó zajokat rögzítette.

A mérés során a két csatorna jelét a fonokardiográf házában elhelyezett precíziós, telepről táplált műszererősítő fokozatokra vezettük, ezeket line audio szintre erősítettük, majd számítógéppel digitalizáltuk és a későbbi jelfeldolgozás céljára tároltuk.

A végleges megvalósítás során természetesen az a cél, hogy a fonokardiográf számítógép nélkül, önállóan működjön, azaz kis helyen elférő saját feldolgozó elektronikával rendelkezzen. A jelfeldolgozási módszerek kidolgozásánál ezért nagy hangsúlyt fektettünk az igénybe vett számítási teljesítmény korlátozására, hiszen a feldolgozó elektronika bonyolultsága és költsége egy önálló műszer megvalósításánál döntő tényező lehet.

A felvételek

A munka során felhasznált felvételek az Erlangen-Nürnbergi Egyetem Nőgyógyászati Klinikáján (Frauenklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg), Németországban készültek. Több, mint 20 felvételt készítettünk, 28. és 40. terhességi hét közötti pácienseken (átlag: 36. hét). A felvételek 5–10 perc közöttiek (átlag: 7,1 perc). Kilenc esetben párhuzamos referencia CTG mérést is végeztünk. A *3. ábra az* egyik fonokardiogram 7 másodperces részletét mutatja. Megjegyezzük, hogy a hasfalon rögzített jelen látható jelcsúcsokat nem a magzati, hanem az anyai szívhangok okozták (!).



3. ábra: Egy fonokardiogram 7 s-os részlete
(a függőleges tengely normalizált mintavételi egységben van)

Jelfeldolgozás

A fiziológiás jelek diagnosztikai célú számítógépes feldolgozása sokszor egyedi, a célnak megfelelő módszerek kifejlesztését igényli (3). Jelen esetben a jelfeldolgozás célja a különböző zajok kiszűrése és az FHR meghatározása, amire a *4. ábra* blokkvázlatában összefoglalt többlépéses módszert dolgoztuk ki. A teljes feldolgozási láncot úgy terveztük meg, hogy az valós idejű működésre alkalmas legyen. Ezért a feldolgozás „ablakonként" történik, azaz a két bemeneti jelcsatornából mindig csak egy adott hosszúságú részlet („ablaknyi") kerül feldolgozásra. Természetesen az ablakhatár mozgatásánál külön gondot kell fordítani arra, hogy az a megfelelő helyre kerüljön, és emiatt egy szívütésnyi információ se vesszen kárba.

Külső zajok kiküszöbölése

Első lépésként az anyai hasfalon felfogott jelből eltávolítjuk a külvilágból eredő zajokat. Ennek alapjául a külvilág jeleit rögzítő jelcsatorna szolgál. A külvilágba irányított mikrofon a külső zajokat közvetlenül veszi fel, míg az anyai hasfalon készült felvétel – a hasznos magzati szívhangok mellett – a külső zajokat egy a mérőfej és az anyai hasfal által alkotott aluláteresztő jellegű csatornán keresztül rögzíti (16). A külső zajok eltávolítására az alábbi módszereket vizsgáltuk meg:

Egyszerű jeldifferencia: a külvilágból felvett jelet a modellezett aluláteresztő karakterisztikával módosítjuk, és a kapott jelet a hasfalon felvett jelből egyszerűen levonjuk. A módszer kézenfekvőnek tűnik, azonban az alkalmazott modell pontatlansága, statikussága és páciensfüggősége miatt nem adott jó eredményt.



4. ábra: A jelfeldolgozási lánc

Adaptív lineáris szűrés: a híradástechnikában széles körben alkalmazott módszerrel (7) az előbbinél jobb eredményt kaptunk, de a szűrőegyütthatók folyamatos számítása sok időt igényelt.

Jelforrás-szétválasztási módszerek: a két forrás, két nyelő problémára számos statisztikai alapon működő módszert dolgoztak ki. A tesztelt módszerek (4), (9) jó eredményt hoztak, de nagyon számításigényesek voltak.

Wavelet-alapú zajeltávolítás: mindkét jelcsatorna wavelet-alapú (15) dekompozíciója után egy adaptív, csatornák közötti küszöbszintézést használó módszerrel rekonstruáltuk a külső zajoktól mentes jelet. Ez a módszer hozta a legjobb kompromisszumot a zajeltávolítási teljesítmény és a számítási igény között, így ez került alkalmazásra.

Sávszűrés

Az alkalmazott wavelet alapú zajeltávolítás csak a külvilág zajainak hatékony eltávolítására alkalmas. A bevezetőben ismertetett számos belső zajforrás jó részének eltávolítására egy digitális sáváteresztő szűrőt terveztünk,

35 Hz < f < 200 Hz közötti áteresztőképességgel. A szűrő felső határfrekvenciája egybeesik a magzati szívműködés általunk mért felső határával, így efelett biztosan csak zaj van. A szűrő alsó határfrekvenciáját 35 Hz-re választottuk, mert méréseink szerint az anyai bél- és szívhangok jelentős része ezen határ alatt helyezkedik el. Az alsó vágási frekvencia megválasztását a magzati szívhangok szempontjából nem találtuk kritikusnak.

A jel sávszűrése még korántsem jelent megoldást a zajok eltávolítására, hiszen a megmaradt sávban továbbra is sok zajforrás működik. Ide tartoznak a magzati mozgások által keltett hangok, a mérőfej apró elmozdulásai által okozott „súrlódási" zajok, valamint az anyai bélhangok ki nem szűrt részei. A külső zajszűrés és a sávszűrő zajeltávolító képességét az *5. ábra* szemlélteti, a *3. ábra* jelét felhasználva (érdemes megfigyelni a két ábrán látható jelek amplitúdóviszonyait).

Az 5. ábra felső részén látható jel az anyai hasfalon felvett jel külső zajeltávolítás nélküli, csak sávszűrt változata. Az alsó jel a már külső zajok eltávolítása után sávszűrt jelet ábrázolja. Különösen a 2. és 5. másodperc között érdemes megvizsgálni a különbséget, ahol a *3. ábra* alsó részének tanúsága szerint a külvilágban valami (tipikusan beszéd) zajt okozott.

Akusztikus beütések meghatározása

A sávszűrt jelben az S1 és S2 ütéseknek az *5. ábrán* is jól látható amplitúdó csomagok (a továbbiakban: beütések) felelnek meg. Sajnos sok esetben a ki nem szűrhető zajok is teljesen hasonló jellegű beütéseket produkálnak (lásd 1. ábra alsó görbéjét). A feldolgozás következő lépéseként a nagy valószínűséggel S1 vagy S2 magzati szívütésnek minősíthető beütések helyét határoztuk meg.

A beütések helyeinek meghatározására a fonokardiográfiával foglalkozó irodalom általában az eredeti jel amplitúdóviszonyainak vizsgálatát javasolja (abszolút érték, négyzet, logaritmus) (12). Sajnos ezek a módszerek csak a beütések nagyságát vizsgálják, és azok alakját, illetve időbeli lefolyását nem veszik figyelembe. Emiatt a magzati fonokardiogramok esetén számos zaj által okozott hamis beütést is detektálnak. Megoldásként egy olyan beütésdetektort készítettünk, ami mindhárom jellemzőt egyszerre vizsgálja.

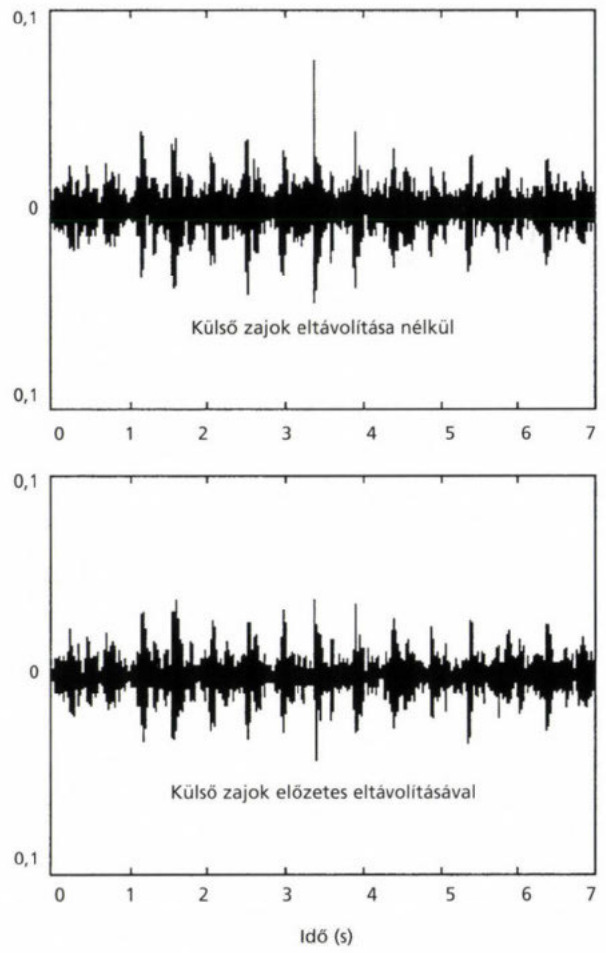
A módszer alapjául a jelfeldolgozásban jól ismert keresztkorrelációs technika szolgált, melynek segítségével a sávszűrt fonokardiogram egy referenciabeütéssel való hasonlóságát pontonként haladva vizsgáltuk. A korrelált jel maximumhelyei a beütések helyeinek felelnek meg a sávszűrt fonokardiogramon. Egyedüli problémát a keresztkorrelációhoz használt referenciabeütés megválasztása jelentette, hiszen az egyes beütések pontos hullámalakja rendkívül változatos lehet. Ezt a problémát úgy küszöböltük ki, hogy a sávszűrt jelből egy erre alkalmas módszerrel burkológörbét állítottunk elő, és ezt korreláltuk egy tipikus beütés burkológörbéjével.

S1 és S2 ütések kiválasztása

A beütések közül a következő lépésben kiválasztottuk azokat, melyeket a legnagyobb valószínűséggel S1 vagy S2 ütés, és nem pedig zaj generált. A módszer alapjául az alábbi főbb fiziológiás időértékek adaptív figyelembevétele szolgált:

– két egymást követő S1 ütés között eltelt minimális illetve maximális idő (alapértékek: 300 ms, ill. 750 ms),

– egy egymást követő S1 és S2 ütés között eltelt minimális illetve maximális idő (alapértékek: 100 ms, ill. 210 ms),



5. ábra: A sávszűrés és a külső zajok eltávolításának hatása

– az S1-S1 időintervallumok megengedett ütésenkénti variabilitása (± 40 ms),

– az S1-S2 intervallumok megengedett ütésenkénti variabilitása (± 25 ms),

– az S2 és a rákövetkező S1 ütés minimális megengedett távolsága (150 ms).

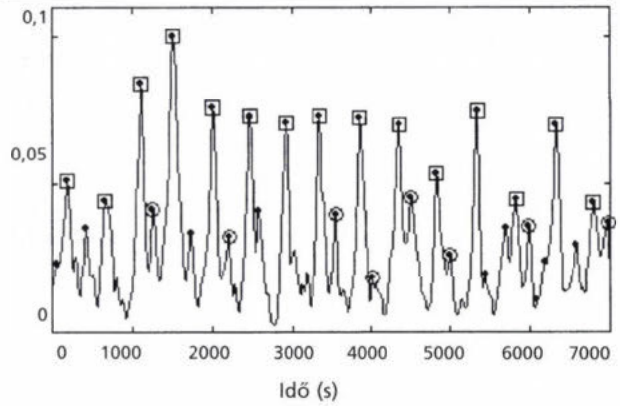
Az S1 és S2 ütések meghatározása azon a feltételezésen alapult, hogy az erőteljesebb S1 ütések nagyobb valószínűséggel határozhatók meg, így az előző feldolgozási szinten detektált beütések közül csak azokat választottuk ki, amelyek az adott időzítési viszonyok mellett a legnagyobb valószínűséggel lehettek S1 ütések. Az ehhez figyelembe vett lényegesebb paraméterek:

– a detektált beütés a környező beütésekhez képesti nagysága, illetve dinamikája elér-e egy bizonyos küszöbértéket,

– a feltételezett S1 ütéshez található-e S2 ütés az adott időviszonyokon belül,

– mekkora az S1 és S2 ütések egymáshoz viszonyított dinamikája.

Természetesen elképzelhető, hogy a zajok okozta beütések megzavarják, illetve elnyomják az S1 ütéseket. Ilyenkor az algoritmus nem detektál S1-et, és az időparaméterek alapértékre állításával próbálja a keresést újraszinkronizálni. A *6. ábra* a felismerés eredményét mutatja a *3. ábra* jelrészletének leírtaknak megfelelően előfeldolgozott, keresztkorrelált jelén. A kis pontokkal jelölt jelcsúcsok a lehetséges beütések helyei, melyek közül a kis négyzetekkel bekeretezettek a felismert S1 ütéseknek, a bekarikázottak pedig a felismert S2 ütéseknek felelnek meg.



6. ábra: Az S1 és S2 ütések meghatározása

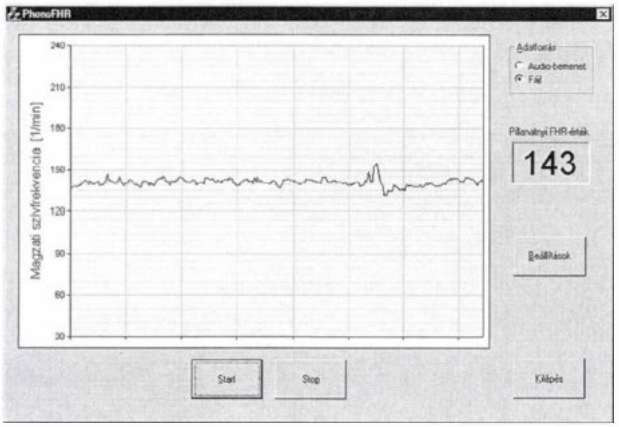
Periodicitás meghatározása

A feldolgozás utolsó része az FHR meghatározása a felismert S1 csúcsok pontos időbeli helyzetét elemezve. Mivel a zajok miatt nem minden S1 ütést lehet felismerni, ezért az FHR meghatározása nem alapulhat egyszerűen a felismert S1 ütések közötti idő mérésével.

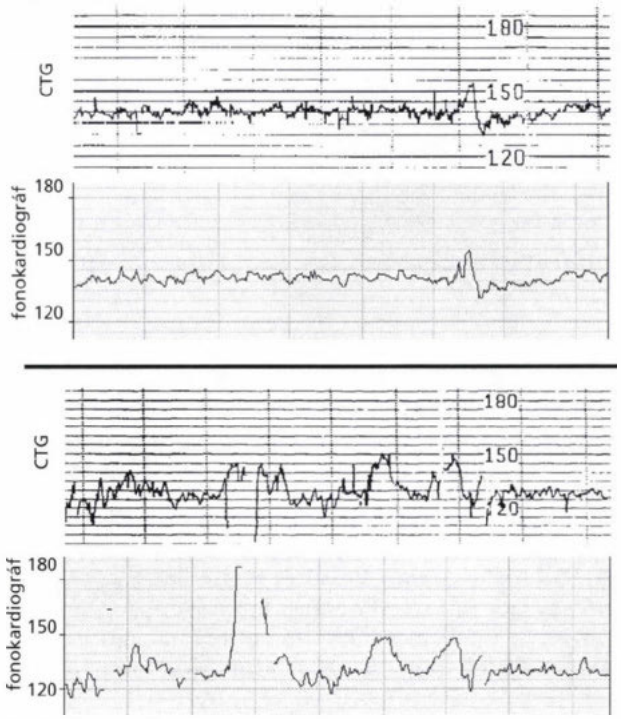
Ehelyett adott időintervallumonként megszámláltuk azokat a felismert S1 ütéseket, melyek egymást ± 40 ms-os ingadozáson belül követik, természetesen figyelembe véve az előző FHR-értéktől való maximálisan megengedhető fiziológiás eltérést. Amennyiben az adott időintervallumon belül több ilyen ütéssorozatot is találtunk, figyelembe vettük azokban az egyes ütések szomszédosságát is.

Eredmények

A bemutatott módszer alapján elkészítettünk egy prototípus magzati fonokardiográfot. A jelfeldolgozó program kifejlesztése a mérnöki alkalmazásokban széles körben használt Matlab programnyelven (10) történt, majd ez alapján elkészült egy szoftver, ami a következő főbb képességekkel rendelkezik *(7. ábra)*:



7. ábra: A valós idejű feldolgozó program felülete



8. ábra: A CTG-vel és a fonokardiográffal kapott mintegy 8 perces FHR-görberészletek nyugodt magzat esetén, illetve erőteljes magzati mozgás közben (a vízszintes tengely osztásegysége 1 perc, a függőleges tengely egysége ütés/perc)

– valós-idejű mérés és jelfeldolgozás,

– a mért jelek forrása lehet a számítógép audio bemenete vagy egy előzetesen eltárolt mérést tartalmazó sztereó hullámaudio-fájl,

– aktuális FHR-érték numerikus kijelzése (ütés/percben),

– a származtatott FHR-görbe CTG-nél megszokottakhoz hasonló, valós-idejű grafikus megjelenítése (ütés/percben),

– az FHR-görbe kinyomtatható és eltárolható.

A bemutatott fonokardiográfiás módszer pontosságának kiértékelése az akusztikus mérések során szimultán CTG-vel rögzített referencia FHR-görbék segítségével történt. A CTG készülék által papírra rajzolt FHR-görbét beszkenneltük, és egy raszterháló segítségével függőleges irányban 3 bpm, vízszintesen pedig 5 másodperc pontossággal felosztottuk. A fonokardiográfiás módszerrel kapott eredmények összehasonlítása ezen raszterháló mentén történt, összevetve az egy raszterterületen található CTG-vel kapott FHR-értéket az azonos időintervallumhoz tartozó átlagos fonokardiográfiás FHR-értékkel.

A 8. ábra két CTG-vel készült FHR-görbét, és ugyanezen felvételek fonokardiográfiás kiértékelését mutatja. A függőleges osztások percceknek felelnek meg. Az első felvétel egy alvó magzatról készült, nyugodt környezetben. A második felvétel ezzel ellentétben egy dinamikusan mozgó magzatról készült, ahol a mozgás olyan erős lökéseket okozott, hogy egyes helyeken (különösen a 3. perc végén) az akusztikus felvétel kiértékelése pontatlan volt, de itt a referencia ultrahangos CTG-felvétel kiértékelése is hibázik, illetve az FHR-görbe megszakad.

A 9 db CTG referenciával készült felvételünk esetében a fonokardiográfiás módszer két rekordnál 90% feletti, 3 felvételnél 80%–90% közötti, további kettőnél 70–80% közötti, míg a maradék kettőnél 70% alatti pontosságot ért el a CTG-hez képest. Az átlagos pontosság 83%.

Megbeszélés

A fonokardiográfiás technika a szívfunkció teljesen passzív, noninvazív megfigyelését teszi lehetővé. A fonokardiográfia elektronikus méréstechnikával és számítógépes kiértékeléssel kiegészítve már az 1970-es évek óta létezik, és a nem magzati diagnosztika területén sikeresen alkalmazzák (például elektronikus sztetoszkóp, számítógépes szívzörejanalízis) (2, 5, 17).

A magzati fonokardiográfia több évtizede kutatott terület, de a számos külső és belső zajtényező miatt a magzati fonokardiogram kiértékelése rendkívül összetett méréstechnikai és jelfeldolgozási feladat. Nem véletlen, hogy kereskedelmi forgalomban magzati célú fonokardiográf jelenleg még nem kapható. Mindezek ellenére a szakirodalomban már több megoldást is javasoltak. Ezek közül egyesek a méréstechnikára helyezik a hangsúlyt, és speciális szenzorokat javasolnak (18). Egy ígéretesnek tűnő megoldást ismertetett nemrég *Kovács és mtsai* (11), melynek során egy speciálisan megtervezett akusztikus mérőfej alkalmazása mellett ötletes jelfeldolgozást használtak.

A jelen tanulmány az FHR meghatározására egy új megközelítésű, fonokardiográfiás mérési technikát és az ehhez kapcsolódó jelkiértékelési módszert mutatta be. A kereskedelmi elemekből megépíthető mérőelektronika újdonsága a kétcsatornás felvétel alkalmazása, amely a mérést zavaró külső zajok hatékony eltávolítását szolgálja. Az FHR meghatározása az ismertetett jelfeldolgozási lánc feladata. A kidolgozott módszerben alkalmazott új elemek (a csatornák közötti wavelet-alapú adaptív zajeltávolítás, a sávszűrt jel burkológörbéjén a beütések helyeinek keresztkorrelációs meghatározása, az S1 és S2 ütések helyeinek állapotorientált megkeresése) az FHR ultrahangos módszerrel összehasonlítható pontosságú és hibatűrésű meghatározását tették lehetővé.

A munka során egy olyan módszert fejlesztettünk ki és teszteltünk, amely jó kompromisszumot biztosít az elérhető pontosság és az igénybe vett számítási teljesítmény között, így alapjául szolgálhat egy alacsony költségű, otthoni felhasználásra is alkalmas kézi fonokardiográf kifejlesztésének.

Köszönetnyilvánítás: Köszönet illeti Achim Hein dr. urat, aki a kutatási-fejlesztési munkát, illetve a zavartalan munkakörülményeket tette lehetővé, valamint Andreas Hammel dr. nőgyógyász szakorvost, aki a felvételek elkészítésénél nyújtott nagy szakmai segítséget.

IRODALOM: 1. *Azad, K. A., Darus, Z. M., Ali, M. A.:* Developement of a Fuzzy Rule-Based QRS Detection Algorithm for Fetal and Maternal Heart Rate Monitoring Proc. 20th Annual Int. Conf. IEEE EMBS, 1998, *20,* 170-171. – 2. *Bentley, P. M., Grant, P. M., McDonnel, J. T.* E.: Time-Frequency and Time-Scale Techniques for the Classification of Native and Bioprosthetic Heart Valve Sounds. IEEE Trans. Biomed. Eng., 1998, *45,* 125-128. – 3. *Benyó, Z.:* Computer Analysis of the Physiological Processes. J. Communications, 1992, *43,* 21-29. – 4. *Cardoso, J. F., Souloumiac,* A.: Blind Beamforming for Non-Gaussian Signals. IEE Proc. F., 1993, *140,* 362-370. – 5. *Cathers, L:* Neural Network Assisted Auscultation, Artificial Intelligence in Medicine. 1995, *9,* 53-66. – 6. *Dawes, G. S., Moulden M., Redman C. W.:* Improvements in Computerized Fetal Heart Rate Analysis Antepartum, J. Perinatal Medicine. 1996, *24,* 25-36. – 7. *Diniz, P. S. R:* Adaptive Filtering: Algorithms and Implementation. Kluwer Academic, Hingham, 1997. – 8. *Echeverria, J. C., Ortiz, R., Ramirez, N. és mtsai:* A Reliable Method for Abdominal ECG Signal Processing. Computers in Cardiology, 1998, *25,* 529-532. – 9. *Hutten, C., Herault, J.:* Blind Separation of Source. Part I: An Adaptive Algorithm Based on Neuromimetic Architecture, Signal Processing, 1991, *24,* 1-10. – 10. *Ingle, V. K., Proakis, J.* G.: Digital Signal Processing Using Matlab. Brooks/Cole, Pacific Grove, 1999. – 11. *Kovács F., Török M., Habermajer I.:* A Rule-Based Phonocardiographic Method for Long-Term Fetal Heart Rate Monitoring. IEEE Trans. Biomed. Eng., 2000, *47,* 124-130. – 12. *Liang, H., Lukkarinen, S., Hartimo, L:* Heart Sound Segmentation Algorithm Based on Heart Sound Envelogram. Computers in Cardiology, 1997, *24,* 314-320. – 13. *Lin, C., Wu, H., Liu, T., és mtsai:* A Portable Monitor for Fetal Heart Rate and Uterine Contraction, IEEE EMBS Magazine, 1997. *11-12,* 80-84. – 14. *Menéndez, T., Achenbach, S., Moshage, W. és mtsai:* Prenatäle Registrierung fetaler Herzaktionen mit Magnetokardiographie. Zeitschrift Kardiologie, 1998, *86,* 111-118. – 15. *Strang, G., Nguyen, T.:* Wavelets and Filter Banks. Wellesley-Cambridge Press, Wellesley, 1996. – 16. *Várady P., Gross, I., Hein, A., és mtsa:* Analysis of the Fetal Heart Activity by the Means of Phonocardiography. Ist IFAC Conference on Telematics Applications TA2001. Weingarten, 2001, megjelenés alatt. – 17. *Wood, J. C., Barry, D. T.:* Time-Frequency Analysis of the First Heart Sound. IEEE EMBS Magazine, 1995. 3-4, 144-151. – 18. *Zuckerwar, A. J., Pretlow,* R. A., *Stoughton, J. W és mtsai:* Development of a Piezopolimer Pressure Sensor for Fetal Heart Rate Monitor, IEEE Trans. Biomed. Eng., 1993, *40,* 963-969.

(Várady Péter, *Budapest,* Pázmány Péter sétány 1/d. 1117)

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

Az orvostudományi szakirodalom és szaksajtó időszerű epistemologiai kérdései*

„Work, finish, publish"
M. Faraday (1791–1867)

„A tudomány állandón fejlődik, de sohasem válik befejezetté" mondta Carnot, a XIX. századforduló jeles francia tudósa. Ennek a fejlődésnek a törvényszerűségeit vizsgálja a „tudomány-tan" (epistemologia), amelynek ismeretanyagát az orvostudományi publicisztikára alkalmazva mind az orvostudomány, mind az epistemologia számára értékes ismeretek birtokába jutunk. Elsősorban meg kell állapítanunk, hogy Carnot adós maradt annak magyarázatával, hogy miért fejlődik állandóan a tudomány? Mind az ő, mind a tudományt önmagában létezőnek és immanens fejlődésűnek tekintő sok más epistemologus nézetével szemben az orvostudomány tanúsítja, hogy a tudomány nem saját belső tulajdonságaiból eredően, mégcsak nem is a tudósok kíváncsi természetétől indíttatva fejlődik, hanem külső tényezők, az orvostudomány esetében betegségek: pestis, himlő, syphilis, diphtheria, veszettség, poliomyelitis, napjainkban az AIDS, a rák és mások kényszerítik a kutatókat tudományuk fejlesztésére. Az így születő tudományos felfedezések tudomásos ismeretelméleti megvilágításban paradigmaként szerepelnek, és így további kutatókat ösztönöznek új ismeretek igazolására vagy megcáfolására. Ezáltal valóságos kutatási láncreakciót indítanak meg.

Az epistemologiával foglalkozó filozófusok közül többen hajlamosak azt gondolni, hogy sohasem többet, vagy jobban, csupán „másként", „más módon" tudunk. Az orvostörténelem ennek a tézisnek is ellentmond, bizonyítva, hogy igenis léteznek soha azelőtt elő nem fordult betegségek, soha azelőtt kórokozó képességgel nem rendelkezett mikrobák, újonnan előállított gyógyszermolekulák, újonnan kidolgozott diagnosztikai berendezések és módszerek. Mindezek új korszakot nyitnak az orvostudomány fejlődésében, azaz paradigmaként értékelendők. Az új korszak élén az új tudományos felfedezést tevő kutatók mint vezéralakok, görög kifejezéssel élve hodégoszok állnak; ilyen hodégoszként tartjuk számon a magyar orvostudományban a gyermekágyi láz átvihetőségét bizonyító Semmelweis, a vérsavó baktériumölő képességét felismerő, s ezáltal az immunológia alapjait lerakó Fodor József, vagy az orvostudomány birodalmának határait az állatorvos-tudománnyal kiszélesítő Hutyra Ferenc alakját.

A hodégoszok által megnyitott új korszakok kialakulásának természetesen sine qua nonja az új paradigma széles körű elterjedése és ismertté válása. Ennek eszköze a publicisztika, amelynek jelentőségét ezúttal az orvostudományi publicisztika történeti fejlődésének felvázolásával kívánjuk megvilágítani.

Az ókor orvosai tudományukat szent titokként kezelték. Az esküvel fogadott titoktartás megszegőire halál várt. Az akkádok, sumérok ékírásos jeleit éppúgy, mint az egyiptomiak hieroglifáit csak az írástudó papok ismerték. Nyilvánosságot az orvostudományi ismeretek először az ókori görögöknél kaptak: a Corpus Hippokraticum korszakot nyitott, és hosszú évszázadokon keresztül szolgált paradigmaként, magát Hippokratészt pedig hodégoszként tiszteljük. Tanításai mégis – részint a felhalmozódó új ismeretek, részint az újabb és újabb betegségek megjelenése következtében – krízisbe jutottak. A krízis az epistemologia törvényei szerint minden tudomány fejlődésének velejárója, a „válságperiódusok" egyben mindig egy új paradigma által vezérelt korszak megnyitásának bevezetői. A korszakváltásokat mai témaválasztásunk szerint értékelve, a görög orvosi kéziratok után a latin, majd az arab írásművek terjedése említendő. A kínai, indiai, perui és más egzotikus orvosi művek – bár ősi hagyományokat őriznek – az orvostudomány egyetemes fejlődése szempontjából nem tekinthetők paradigmának, így érdeklődésünkre csupán orvostörténeti szempontból tarthatnak számot.

Az alexandriai könyvtár felgyújtása; Konstantinápoly török kézre jutása mind krízishelyzetet teremtett, egyben új korszak megszületését eredményezte. Az orvosi publicisztika szempontjából mégis inkább két másik eseményt tekinthetünk mérföldkőnek: egyik a XV. sz.-ban a könyvnyomtatás megindulása, a másik a XVII. sz.-ban a folyóiratok megjelenése.

A *könyvnyomtatással* a XV. sz. végére már 30 000 inkunábulum (ősnyomtatvány), köztük Plinius, Petrus Aponensis, Avicenna, Hippokratész, Galenus, Dioszkuridész, Celsus és mások művei terjedtek el és váltak közkinccsé, a *folyóiratok* hatására pedig az orvostudományi kutatások eredményei nyitottak új korszakot a természettudományos gondolkodásmód fejlődéstörténetében. A folyóiratok létrejöttének történetét ezért érdemesnek látszik valamivel részletesebben is áttekintenünk.

A nyomtatott könyvek megjelenése a kódexmásolás és a barátbetűkkel írott és abbreviatiókkal tömörí-

Az Experimentális Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesületének (IMAR) Budapesten 2000. szept. 15–16-án megrendezett első nemzetközi találkozóján elhangzott előadás

tett kódexolvasás korának véget vetett ugyan, a nyomtatott könyvek alacsony példányszáma, viszonylag magas ára azonban még mindig nem kedvezett az információk megfelelő mértékű terjedésének. A tudós orvosok ezért *levelezés* útján érintkeztek tudóstársaikkal. Zsámboki János (1531–1584), Dudith András, Kolozsvári Jordán Tamás és mások mind levelezés útján cseréltek eszmét: a levelezés nem a baráti kapcsolat fenntartásának, hanem a tudományos eredmények publikálásának volt az eszköze. E kapcsolatot megkönnyítette a latin nyelv internacionális használata, majd a *posta* intézményének megszervezése (1516). Tudjuk, hogy ebben az orvosi publicisztika fejlődése szempontjából is meghatározó jelentőségű eseményben a Habsburg Birodalomé volt a vezető szerep és a Taxis-házé az érdem. Ez számunkra – orvostörténeti szempontból – azért is külön figyelemreméltó, mert így válik világossá, hogy miért éppen a Habsburg Birodalom jutott vezető szerephez az újkori orvostudomány nagyszerű fejlődésében: a posta által itt lett leggyorsabb az információ terjedése.

A Habsburg Birodalom eredményei mellett más országok sem akartak lemaradni: *tudós társaságokat* szerveztek, s ezek részint levelezés útján tartottak fenn kapcsolatot tagjaikkal, részint időszakos kiadványokat bocsátottak közre. Egyik első ilyen sajtótermék az 1648-ban Párizsban megjelent „Le Journal des Scavans". Orvostörténeti szempontból ennél figyelemreméltóbb a Boyle által 1645-ben létrehozott „Láthatatlanok Társaságának", az 1662-ben Royal Society-vé alakult testületnek a kiadványa, a Philosophical Transactions, mivel ez már az orvostudományt is beleértve, kizárólag természettudományokkal foglalkozott. Magyar orvostörténeti szempontból az 1652-ben alapított *Academia Naturae Curiosorumot*, a ma is működő *Academia Imperialis Leopoldino-Carolinát* emeljük ki, mivel e patinás testület 1670-ben megindított *„Ephemerides Academiae Caesareo-Leopoldinae"* c. latin nyelvű folyóiratában hazai orvostudósaink publikálták tanulmányaikat. Ennek köszönhető, hogy Európa eme legrégibb, legtekintélyesebb orvostudományi akadémiájának a XVIII. sz. végén már 31 magyar orvos volt a tagja, sőt Gensel János Ádám Sopron megyei főorvost az Akadémia alelnökévé is megválasztották.

Az orvostudományi publicisztika ily mérvű örvendetes fejlődése azonban – most már tudjuk, törvényszerűen – krízishez vezetett, éspedig elsőként az orvosi szakkifejezések kaotikus használata által, főként az anatómia terén. Az anatómiai nevek ugyanis sokáig őrizték az egyiptomi, héber, görög és arab eredetű kifejezéseket. Ezek értelmezése és helyes használatának igénye új tudományág, az *onomatologia* (műszótan) megszületését és *műszótárak* megjelenését eredményezte. Tetézte a nehézségeket az *eponymák* mértéktelen használata. Mindezekkel szemben divatban voltak oly populáris betegségnevek, gyógyszernevek, kezelési eljárások stb., amelyek különféle nyelveken akár tájszóként is alkalmazva kívülállók számára megfejthetetlenek voltak. A szakmákra specializálódó orvostudomány szakmai sovinizmustól áthatott képviselői országonként is szeparálódva sokszor késhegyig menő prioritási vitákban igyekeztek saját nemzeti orvostudományuk felsőbbrendűségét hol eponymosok, hol az általuk privilegizált szakkifejezések erőszakolt használatával bizonyítani és érvényre juttatni.

Nagy ellenzői voltak és maradtak minden tudományosan megalapozott szakkifejezés használatának az „alternatív gyógyászat" hívei, különösen a *homoeopaták*, akik *purifikátorként* irtották az általuk „allopatháknak" nevezett orvosok szerintük csupán nagyképűségből használt akadémikus orvostudományi szakkifejezéseit.

„A szaknyelv fejlődése mindenkor hű indikátora a szaktudomány fejlettségének" hirdeti az *onomatologia* jelmondata. Az orvostudományi publicisztika fejlődése szempontjából ezért figyelmet kell szentelnünk az *ortográfia* és az egyes műszók értelme szerinti helyes alkalmazásának kérdésére is.

Az ortográfia kérdése hosszú időn át jelentett kibékíthetetlen ellentétet generációk, iskolák, szakírók és szaklektorok, ill. szerkesztők között. Felmerült a *fonetikus* írásmód bevezetésének óhaja is, éspedig elsőként – különös módon – Angliában, ahol egy bizonyos Mueller nevezetű fantaszta elnökletével 1843-ban társaság is megalakult „Phonetic Society" elnevezéssel. Szerencsére ez a mozgalom – nyugodtan mondhatjuk – halvaszületettnek bizonyult. Nagyon is életképesek azonban – sajnálatos módon – azok az idegen kifejezések hibás fordításából, téves értelmezéséből származó értelmetlenségek, mint pl. a „negatív nyomás", a „farádos áram", az „akciós potenciál" vagy a „térfogatszázalék", melyekkel időszakonként még ma is találkozhatunk. Külön megjegyzést érdemel, hogy ilyen tévedések szaktudományunk minden ágában előfordulnak, és helyreigazításuk nemegyszer a szakíró és lektor, ill. szerkesztő közötti sértődöttség kialakulásához vezet.

Az orvostudományi publicisztika „örökzöld" kérdése az eredetiség *ill.* fordítás *közötti választás* Az idegen tudományos eredmények szolgai átvétele, másolása saját szaktudományunk elsorvadását idézi elő. Hangsúlyozni kell, hogy Semmelweis, Fodor, Hőgyes, Nékám és mások emlékének megcsúfolása lenne, ha folyton csak importálnánk idegen nemzetek tudományos eredményeit. A tudomány importjának csak annyira van jogosultsága, amennyire azt itthon asszimilálni és továbbfejleszteni tudjuk. Ebben az értelemben tehát joggal beszélhetünk nemzeti orvostudományról, nemzeti orvosképzésről és nemzeti egészségügyről.

A külföldi szakirodalom befolyásának mértékét felismerhetjük a megjelent hazai publikációk szerkezetében és stílusában, amikoris hol a német, a francia, az orosz, hol az angol, ill. amerikai hatás érvényesülését tapasztalhatjuk. A *forma* viszont olyan, mint a zenében a „timbre", a hang színezete: ha a hangszer vagy az énekes hangját kellemetlennek, sőt fülsértőnek találjuk, a zene élvezhetetlenné válik; az ilyen tudományos közlemény nem képes hatást kifejteni. A forma a szakfolyóiratok, szakkönyvek szakmai tekintélyének, olvasottságának, népszerűségének és ez által idézettségének nélkülözhetetlen követelménye. A Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat aranybetűs feliratú „fekete" sorozatának merített papírra minden korosztály számára olvasható „borgisz", ill. „garmond" betűtípussal nyomott, részletgaz-

dag képekkel illusztrált kötetei nem csak az alapító Markusovszky és a kiváló szerkesztő Nékám példát mutató szakmaszeretetét és hozzáértését tanúsították, hanem az orvostudomány és annak hivatott képviselői tekintélyét is sugározták. A folyóiratok vetélkedésében is meghatározó a színvonalat külsőségeiben is megjelenítő forma, a méret, a tördelés módja, a kiadvány nyomdatechnikai szempontból vett kifogástalan volta. A szerkesztés hibái, a sajtóhibák, az elválasztás pongyolasága a kiadmány szakmai hitelességét ássa alá. A technikai szempontból kifogástalan könyvek, folyóiratok közvéleményt alakító hatása viszont óriási, ez a szakírók és szakszerkesztők, ill. kiadók felelősségét állítja előtérbe. Ennek megítélése szempontjából érdemes emlékeznünk a Markusovszky által alapított Orvosi Hetilap és Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat köré tömörült orvosok csoportjának tevékenységére: ez volt ugyanis a bölcsője mindazoknak a reformintézkedéseknek, amelyek a magyar orvostudomány fejlődését meghatározták: egyetemi oktatási reform, magyar nyelvű oktatás, tanszabadság, egyetemi autonómia, új egyetemi intézetek és klinikák, kórházak létrejötte, mindaz, ami a magyar orvostudományt Európa élvonalába emelte.

A könyv- és folyóiratkiadás felelőssége, az akadémikus orvostudomány fejlesztésével szemben az „alternatív gyógyászat" témakörébe tartozó könyvek, cikkek megjelenésének arányát is felveti. E téren is súroltuk, talán el is értük a krízishelyzet kialakulását, mégis úgy érzem, hogy az „evidence based medicine" irányzat helyes értelmezése átsegíti az orvostudományt ezen a nehézségen is. Az orvostudományi publicisztika feladata és jelentősége ugyanis nem kerül ki a tudományos információk közlésével, hanem legalább oly mértékben jut szerephez az *orvossá nevelés* és a *hivatástudat* folyamatos ápolása és erősítése. Ebben még a régi orvosi könyveknek és régi orvosi folyóiratoknak is szerepe van. Az orvos ugyanis érzékszerveit, megfigyelőképességét, kombinatív és lényegmegragadó képességét művészi szinten használó lény, s mint ahogy a zeneművet sem kottajegyenként, hanem a zenekar összjátékának hallgatása útján élvezzük, úgy az orvos is a régi orvosi könyvek ábráinak, nyelvezetének élvezése által fejleszti művészetét. A régi orvosi könyv érték. Külföldön a facsimile kiadványoknak is ázsiója van, és hazai orvosi művelődésünk régi emlékeinek hasonmás kiadása hazánkban is értékes módon járulna hozzá nemzeti orvostudományi örökségünk nemzetközi viszonylatban is ismertté tételéhez.

Az *informatika* fejlődése napjainkra az orvostudományi publicisztikában is minden korábbinál súlyosabb krízist teremtett. Tulajdonképpen minden eddigi ismeretünk és tapasztalatunk hasznavehetetlenné vált. Videokonferenciák, távmonitorozás, telekonzultáció, operáló robotok, mesterséges intelligencia és elektronikus adatbázisok több ezer cikket elénk táró képernyőjének korában hogyan vélekedjünk az orvostudományi újságírásról és könyvkiadásról? A kérdés megítéléséhez tudomásul kell vennünk, hogy nem csak az újságírás és könyvkiadás, hanem az egész medicina fejlődéséről van szó. Ezen belül az informatika csupán egy tényező, amely azonban a legfejlettebb *scientometriás* módszerek alkalmazásával is csupán numerikus értéket tükröz, a közölt adatok hitelessége azonban további bizonyításra szorul. A scientometria mindenhatóságát is megcáfolhatjuk Semmelweis példájával, aki nem közleményei számával, hanem felfedezésének értékével vált korszaknyitó vezéralakká, hodégosszá. Az informatika mint korunk paradigmája, előbb utóbb – az epistemologia törvényei értelmében – krízisbe fog kerülni. Ezért – tanulságként – vessük emlékezetünkbe nemrégiben elhunyt kiváló hemoglobinkutatónk, Ringelhann Béla szavait:

„Az orvostudományt, mely az utóbbi évtizedekben óriási haladást tett, a technikai fejlődés magával ragadta. A molekuláris genetika és más technikai eljárások kifejlesztették a „tudós orvosokat". Ez rendjén van így, de bármilyen módszert alkalmazunk, a kiinduló pont a beteg legyen. A beteg állapota, annak javulása, vagy romlása indikátora az orvos tevékenységének és tanúsítja az alkalmazott gyógyeljárás helyességét".

IRODALOM: *Albutt, C. T.:* Notes on the composition of scientific papers. Macmillan & Co. Ltd. London. 1905. – *Batári Gy.:* Az Orvosi Hetilap első korszaka (1857-1867). Orvostört. Közl., 1977, *81*, 55-71. – *Hahn, A., Dumaitre, P.:* Histoire de la médecine et du livre médical. Paris., 1962. – *Maritain, J.:* Challenges and Renewals. Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame & London., 1966. – *Palla Á., Trencséni T.:* Az Orvosi Hetilap Centenáriumi Emlékkönyve. Medicina, Budapest., 1959. – *Ramony Cajal, S.:* A tudományos kutatásra vezérlő kalauz. Ford.: *Salamon H.* Budapest, é.n. – *Schipperges, H.:* Moderne Medizin im Spiegel der geschichte. Stuttgart., 1970. – *Sorokin, P. A.:* Modern Historical and Social Philosophies. Dover Publ. Inc., New York., 1963. – *Trelease, S. F.:* The scientific paper: How to prepare it; How to write it. Williams & Wilkins Co. Baltimore., 1947.

Karasszon Dénes dr.

„A vegyész hozza világra a gyógyszert, de az első lépéseknél az orvos fogja a kezét".

Fourneau

A rendezvények és a kongresszusi híranyagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

Farkas Andor életműve, orvosszakértői tevékenysége*

„Az életben előforduló esetek mutatják meg, mit tud az ember hasznosítani és újból és újból felidézni. A tanítványság pedig a közös munkában együtt töltött esztendők során kialakult fejlődés, a mester életművének döntő befolyása a tanítvány munkájára."
Farkas Andor

Korányi Sándor egyetemi tanár tanítványa, munkatársa, kórházigazgató, osztályvezető belgyógyász főorvos, a belgyógyászatban a keresőképesség első modern szakkönyvének szerzője, aranydiplomás – így összegezhetnők *Farkas Andor* életpályája lényegét *(1. ábra)*.

Életrajzi adatok

Farkas Andor Budapesten, 1906. július 22-én született. Egyetemi tanulmányait a Pázmány Péter Tudomány Egyetemen kezdte 1924-től, 1930-ban nyerte el orvosi oklevelét. Előbb belgyógyász szakorvos lett 1932-ben, majd orvosi laboratóriumi szakorvos 1941-ben.

Pályakezdőként az egyetemi III. számú Belgyógyászati Klinikára került, Korányi Sándor professzor tanítványa, munkatársa lehetett. 1936: a magyar történelem, az egyetemes orvostörténet tragikus eseménye, a Klinika megszűntetése. Dr. Farkas Andor a továbbiakban átmenetileg az Elme- és Idegkórtani Klinikán dolgozott, majd az I. számú Belgyógyászati Klinikán, tanársegédként.

E helyen idézzük fel, hogy mindig a legnagyobb tisztelettel és szeretettel beszélt *Korányi Sándorról, Korányi Andrásról, Hetényi Gézáról, Baráth Jenőről* és *Soós Aladárról.*

Az Országos Orvosi Kamara 1940-es kötetében (1) áll: „Farkas Andor dr. klinikai gyakornok. Képesítést szerzett: belbetegségek. Oklevél Budapest, 1930. – VI. Teréz körút 6."

Farkas Andort 1950-ben osztályvezető főorvossá nevezték ki a Budapest IV. kerületi (újpesti) szakorvosi rendelőintézet akkor megnyíló Bajmegállapító Osztályára. A később ott dolgozó *Bagi Mária* (2) történeti munkájában említi, hogy az osztály a legfelső, 7. emeleten volt, „zömmel 2 ágyas, néhány 3 ágyas szoba, összesen 37 ágy". 1956-tól Budapesten az Újpesti Árpád Kórház Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosa lett, 1972. december 30-án történt nyugállományba vonulásáig. Ez az időszak, 16 esztendő, szakmai és tudományos munkásságának fénykora. Közben, egyidejűleg, 1961-től 1967-ig igazgató főorvosként is tevékenykedett. (Az Árpád Kórház teljes első emeletén helyezkedett el a Belgyógyászati Osztály, az igazgató főorvosi irodák pedig a magasföldszinten voltak.)



1. ábra: Farkas Andor fényképe és aláírása

Nyugdíjasként is aktív maradt, Budapesten, a III. kerületben a Szakorvosi Rendelőintézet EKG-szakorvosaként dolgozott. (A munkahely választását nyilvánvalóan motiválta, hogy akkoriban a III. kerület, Szépvölgyi út 4. szám alatt lakott. Hadd jegyezzük meg, hogy színházrajongójaként különösen sokat mesélt az ugyanazon lépcsőházban lakó csodálatos művésznőről, *Kiss Manyiról.*)

Korányi Sándor tanítványa 95. születésnapjára.

* A Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság, a Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója és a Budapest Fővárosi Szent Margit Kórház I. számú Szakorvosi Rendelőintézete *dr. Farkas Andor Emlékülésén*, 2000. november 3-án elhangzott előadások alapján készült tanulmány.

Kedves meghívót küldött a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Tanácsának nyilvános rendkívüli ülésére, Budapestre, 1980. november 28-ára. Akkor adták át az aranydiplomát az ötven évvel azelőtt végzett Farkas Andornak.

1988. június 3-án, 81 éves korában hosszú, súlyos betegség miatt halt meg Budapesten. Mindig nagyon szeretett városában, 1988. június 17-én, 11 órakor búcsúztunk Tőle az Óbudai temetőben.

Tudományos munkássága

1961-ben küldték a lipcsei Munkaegészségügyi Kongresszusra, 1972-ben meghívás alapján referált a londoni VI. Kardiológiai Világkongresszuson, számos előadást tartott főleg kardiológiai és hematológiai tárgykörben. Kórházi tudományos körök hívták előadónak, néhány cím: A digitaliszről; Szívizominfarctus utáni keresőképességről és rehabilitációról; A keresőképességről ulcusbetegségben.

Felkérésre belgyógyászati jegyzeteket írt a rendelőintézeti asszisztensek részére (3).

Az *Orvosi Hetilap* számára évtizedeken át lektorként és folyóirat-referálóként működött. Az egyik referátumhoz csatolt megjegyzésében, 1979-ben (!), a kötelező, folytatólagos orvostovábbképzésről nyilatkozott. Közzétett egyik levelében – „Versfaragás és didaktika a medicinában" – a tudomány és a művészet kapcsolatáról írt szép sorokat.

A tudományos közlemények sorából néhányat kiemelünk. Az első munkája 1933-ban látott napvilágot a Gyógyászatban: „Acut saverythrocytosis". A továbbiakban írt a mandula kiirtásról szívbelhártyalobban és vesegyulladásban szenvedő betegeken, a teljes pitvar-kamrai blokk kórképéről, a veleszületett aortaszűkületről, az oedemás állapotok kezeléséről. Az Orvosok Lapja „Rövid diagnosztikus és therápiás tanácsok" című sorozatának egyik szerzője volt. Mindig gyakorlati jelentőségű kérdésekkel foglalkozott, ezt bizonyítja áttekintése: „Ki nem utazhat repülőgépen?" Utolsó munkáját 1978-ban, az egyikünk *(Vértes László)* által indított *„Egészségünk"* című folyóirat számára, felkérésünkre készítette: „A szívbetegségek és a gépjárművezetés". Magyar és német nyelven publikált, a leggyakrabban nagyon szeretett és becsült szaklapjában, az *Orvosi Hetilapban.*

Kézikönyv a keresőképességről

Farkas Andor Budapesten, 1981. március 1-jén kelt önéletrajzi leveléből idézünk: „Fő témaköröm és művem a keresőképesség elbírálása. 1957-től éveken át felkérésre ebből a témából továbbképző előadás-sorozatot tartottam körzeti orvosok részre az Orvostovábbképző Intézetben. Könyvem jelent meg, két kiadást ért el. Tudomásom szerint ez az első olyan magyar nyelvű mű, amely a kérdést összefoglalja és a funkcionális szemléletű klinikum alapján ad irányelveket. Annak idején az Egészségügyi Minisztérium a könyv mindkét kiadását szétosztotta az ország érdekelt orvosai között, mint követendő vezérfonalat. Az Egészségügyi Minisztériumnak az Egészségügyi Közlönyben megadott irányelvei a keresőképességet illetően belorvosi vonatkozásban, valamint az Országos Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet „Útmutató"-jának általános része lényegében e könyvemen alapszik."

Az előzményekről

Az 1950-es évek államosításáig a hazai betegségbiztosító intézetek törekedtek az egységes keresőképességi elbírálási szempontok kialakítására, amiket irányelvek formájában jelentettek meg és adtak közre a biztosítókban munkát végző orvosok részre. Ennek egyik kiemelkedő példája a két világháború közötti időben a hazai biztosítási orvosszakértés alapvető kézikönyve: *Csépai Károly* 215 oldalas munkája, amelyet a *Markusovszky Lajos* által alapított, méltán híres *Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat* jelentetett meg 1937-ben *„Az orvosszakértői véleményadás irányelvei"* címmel és rendkívül alapos tartalommal. Ez előtt látott napvilágot *Csépai Károly* kisebb könyve, amit az akkori Munkaügyi Szemle kiadványsorozatában jelentettek meg 1932-ben *„A keresőképesség elbírálásának belgyógyászati klinikai vonatkozásai"* címmel.

Érdemes alaposan figyelnünk a korabeli dokumentumokra, ilyen az OTI-nak az 1928-ról készített összeállítása *(1. táblázat).*

„Fentiek szerint", írja, az anyagot tárgyaló jelentés „az 1928. évi zárószámadás 1 963 312 P kezelési fölösleget mutat."

1. táblázat: Az OTI pénztárak bevétele és költségei az 1928. évben

A pénztárak *bevétele* 1928. évben a következő volt:

Járulék	52,867.538 P
Késedelmi pótlék	1,854.869 P
Különféle jövedelem	2,504.479 P
Összesen	57,226.886 P

Költségei a következők voltak:

Táppénz	17,665.191 P
Szülészeti segély	2,897.714 P
Szülésznői díj	469.177 P
Gyógyászati ellátás	5,687.809 P
Temetkezési segély	627.376 P
Kórházi költségek	6,147.653 P
Fürdők és szanatóriumok	1,920.480 P
Orvosi költségek	6,584.535 P
Kezelési költségek	8,000.476 P
Vegyesek	5,263.163 P
Összesen	55,263.574 P

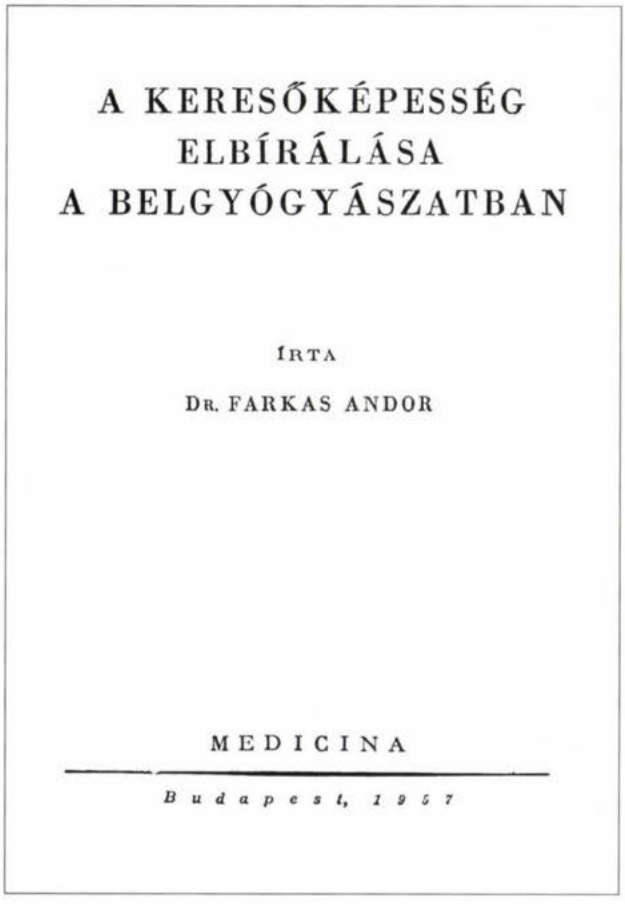
A bemutatott összeállításban az is olvasható, hogy a mintegy nyolcszázezer, biztosításra kötelezett OTI-pénztártag járulékából a társadalombiztosítási ellátásokra fordított költségek után – ha szerény mértékben is – nyereség („fölösleg") mutatkozott!

Ez így is volt jó, mert elsősorban a biztosítottak megfelelő ellátását voltak hivatva szolgálni az intézetek, és nem a nyereségre való törekvést. Ez a szerény nyereség – amely a további adatszolgáltatás szerint – évről-évre rendelkezésre állt, lehetőséget biztosított az intézetnek olyan jelentős fejlesztésre, mint például a központi OTI baleseti kórház (ma az Országos Baleseti Intézet) létesítése.

Farkas Andor kötete

Farkas Andor volt az, aki nem csak felismerte e betegségbiztosítási szakterület orvosszakértői gondjait, hanem tudása és tájékozottsága alapján vállalta is a keresőképességi kérdések összefoglalását lehetséges részletezésű irányelvek megírásával és kiadásával. Az előzményekről ír Farkas Andor az 1957-ben megjelent könyve *(2. ábra)* bevezetésében.

Farkas Andor ismerte Csépai Károly munkáit, de ezek akkor már nem csak nem voltak hozzáférhetők, hanem a II. világháború pusztításai, majd a betegségbiztosítók erőszakolt államosítása megszakította azt a szakszerűséget és szakmai folyamatosságot, ami a biztosítási orvosszakértésben már egyszer kialakult.


A KERESŐKÉPESSÉG
ELBÍRÁLÁSA
A BELGYÓGYÁSZATBAN

ÍRTA

DR. FARKAS ANDOR

MEDICINA

Budapest, 1957

2. ábra: Farkas Andor könyve első kiadásának címoldala

Farkas Andor érdeme volt, hogy a feledésbe merült értékes előzményeket nem csak felkutatta, de korszerűsítette is. Új könyvet írt, de mégis a már bevált biztosítói orvosszakértői gyakorlat figyelembevételével, annak korszerű továbbfejlesztésével. Erre nagy szükség volt, amit mutat az a tény, hogy már 6 év múlva a könyv második és átdolgozott kiadására is sor került!

Farkas Andor munkássága azonban nem csak annakidején volt hiánypótló és nélkülözhetetlen szakmai útmutató, de folyamatot indított el az orvosszakértői munka egységes szabályozására, irányelvek megjelentetésével. Egyre több klinikai szakterületen adtak ki keresőképességi elbírálási útmutatót, és végül 1977-ben az Egészségügyi Minisztérium összegyűjtötte az országos intézetektől, és közlönye mellékleteiként kiadta valamennyi szakterület orvosszakértői irányelveit 1977–1978-ban, az Egészségügyi Közlöny egymást követő számaiban. A megjelent 10. számú irányelv volt a „Belgyógyászati megbetegedések, mérgezések és belgyógyászati jellegű balesetek", amelyekhez kapcsolódtak még a következő keresőképesség elbírálási szakanyagok: Pulmonológiai megbetegedések, Mozgásszervi reumás betegségek, Artériás betegségek, Neurotikus megbetegedések, Foglalkozási megbetegedések, Szívbetegségek, Onkológiai megbetegedések, Hematológiai megbetegedések. Mindezek Farkas Andor kezdeményezésére, és például a belgyógyászati megbetegedések irányelv pedig az ő korábbi könyvét vette alapul, ahogy ezt maga Farkas Andor írja.

Végül mindmáig érvényesül Farkas Andor hatása a szakmai irodalomra. Az Országos Társadalombiztosítási Főigazgatóság Országos Orvosszakértői Intézete – miután az 1977-1978-as egészségügyi közlönyök már nehezen voltak hozzáférhetők, de korszerűsítésre is szorultak – kiadta könyv alakban a „Szakmai irányelvek a keresőképesség orvosi elbíráláshoz" című szakanyagot 1989-ben, aminek – tudomásunk szerint – most készül új kiadása az OOSZI részéről.

Farkas Andor életműve tehát termékenyítő volt, kezdeményezése tovább él a biztosítási orvosszakértői szakma művelői körében. Ezért is tisztelettel emlékezünk meg személyéről és munkásságáról is, mint nagy elődünk maradandó alkotásáról.

Az emberi tulajdonságokról, a mindennapokról

E sorok íróinak egyike *(Vértes László) belgyógyász tanítómestere* Farkas Andor volt. Néhány személyes megjegyzés kívánkozik ide az igazgatóról, az osztályvezetőről, az orvosról, az Emberről. Alapvetően

a humanizmus jellemezte, a betegeknek és a munkatársaknak mindenkoron a segítés vágya, a jó ügyek szolgálata. Mindennap 8 óra előtt érkezett, előbb osztályára jött, érdeklődött az események iránt. Ezután az igazgatási ügyeket intézte – soha nem „adminisztratív" –, mindenkit fogadva. Tizenegy órakor kezdte a vizitet. Általában a betegek ágyának szélére ült, beszélgetett velük, megértő volt, halk szavú, precíz. Szerette a medikusokat, szívvel-lélekkel oktatta őket és a tanuló ápolónőket is. Amikor helye volt, humorosnak láttuk, ritkán mosolyodott el. Mindig éreztük *Korányi Sándor* professzor hatását, aki *Farkas Andor*, a belgyógyász orvos, a fizikai vizsgálat tudora, fantasztikus *Mestere* volt. Nem voltak „protokollok", hivatalosan nem létezett „bizonyítékokon alapuló orvoslás", Farkas Andor gyógyított, hatékonyan, betegcentrikusan, mint jeles elődei évszázadokon át... Az egész kórházban szent volt a konzílium. Nem kellett ellenőrizni a munkaidő betartását, mindenki a rend és a fegyelem szellemében törődött hivatásával.

Dr. Farkas Andor nagyon szerette családját, elsősorban leányát, Veronikát. Mindig örömmel avatott be a „titokba", hogy milyen új könyvet vett és visz haza ajándékba.

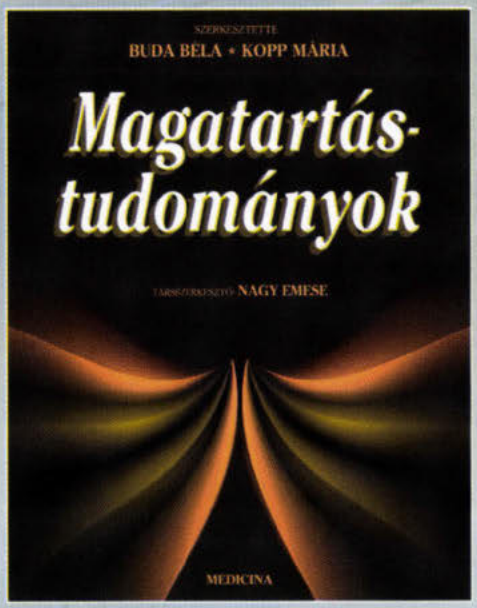
Az utókor hálája

1999-ben könyvet adtunk ki az újpesti orvos tanítómesterekről *(Vértes László, 4)*. Természetesen méltattuk Farkas Andor személyiségét, kreativitását. 2000. november 13-án pedig Emlékülést rendeztünk, szóltunk életművéről és alapvető munkásságáról a keresőképesség elbírálásáról. Ennek megszervezését és lefolytatását e helyen is köszönjük *Fehér János* elnök úrnak, *Lengyel Gabriella* főtitkárnak és *Vereb Katalin* igazgató főorvosnak. A hálaadás „örökös" kifejezője lenne *emléktábla* elhelyezése *Újpesten* az Árpád Kórház főhomlokzatán. Kérjük erre a tisztelt állami, társadalmi, egészségügyi illetékeseket. Köszönjük!

IRODALOM: 1. Az Országos Orvosi Kamara hivatalos névjegyzéke. III. évfolyam. Budapest., 1940, 23. és 184. old. – 2. *Bagi M.:* Az intézet fekvőbeteg-osztályának feladatai és működése. Az Újpesti Szakorvosi Rendelőintézet 25 éves jubileumi Évkönyve, 1950–1975. Szerk.: Császár Gy. Budapest., 1975, 16. old. – 3. Magyar orvosi könyvek bibliográfiája (1945-1960). Országos Orvostudományi Könyvtár és Dokumentációs Központ, Budapest., 1960. – 4. *Vértes L.:* Újpesti orvos tanítómestereim. Dr. Farkas Andor. Budapest., 1999, 80. old.

Vértes László dr., Horváth Imre dr.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Magatartástudományok
Szerkesztette: Buda Béla • Kopp Mária

A magatartástudományok mindinkább szerepet játszanak az elme-egészségügyi ellátásban, de az orvoslásban és az egészségügyben általában is, főleg a megelőzés és az egészségmegőrzés területén. Egészséglélektan, magatartásorvoslás, pszichoimmunológia, orvosi szociológia és antropológia, kommunikációelmélet, pszichofiziológia és több más új diszciplína jelenlegi állásának összefoglalása mellett a kötet áttekinti a különféle alkalmazási területeket. A mű interdiszciplináris munka, hiszen a biológiai alapoktól kezdve a lélektanon át a társadalomtudományokig és az etikáig sorra veszi a magatartástudományok minden területét.

Formátum: 200 x 253 mm
Terjedelem: 800 oldal
Bolti ár: 5200 Ft

MEDICINA

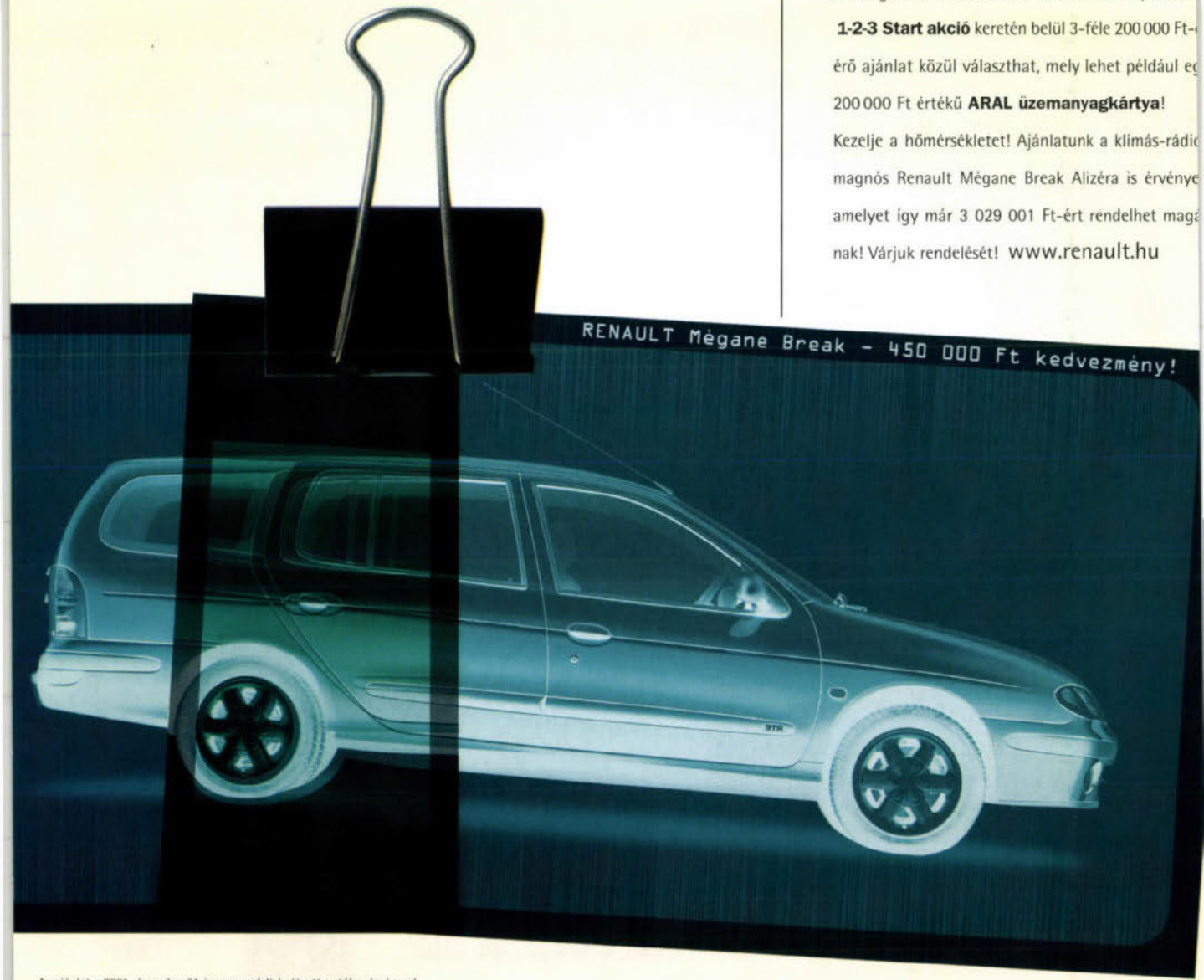
AUTÓKAT ALKOTUNK

RENAULT Mégane



Mikor rendel?

Ajánlatunk orvosoknak! **450 000 Ft kedvezmé**
és kedvező finanszírozási konstrukciók Renau
Mégane Break vásárlása esetén! Most akár 10%-
kezdőrészlettel az Öné lehet ez a csomagtér teki
tetében kategóriagyőztes Renault. Négy légzsá
ABS, SRP biztonsági rendszer, szervokormány, ind
tásgátló, első elektromos ablakemelők, 1600 liter
csomagtér. A 250 000 Ft bruttó kedvezmény mellé
1-2-3 Start akció keretén belül 3-féle 200 000 Ft-
érő ajánlat közül választhat, mely lehet például eg
200 000 Ft értékű **ARAL üzemanyagkártya**!
Kezelje a hőmérsékletet! Ajánlatunk a klímás-rádi
magnós Renault Mégane Break Alizéra is érvénye
amelyet így már 3 029 001 Ft-ért rendelhet magá
nak! Várjuk rendelését! www.renault.hu



Az ajánlat a 2001. december 31-ig megrendelt és átvett autókra érvényes!

Az Orvosi Hetilap 1876, 9. száma

Külső húgycsőmetszés átjárhatatlan heges húgycsőszornál a Brainard-féle kutaszolás segélyével. [1])

Közli Antal Géza tr., sebészkórodai tanársegéd.

Kovács József tanár sebészeti kórodájáról a budapesti kir. magy. tudományos egyetemen.

Átjárhatatlan húgycsőszoroknál a szornak hátulról a hólyagból történő áthatolását, illetőleg annak megkísértését fanizület feletti hólyagszúrcsapolás előrebocsátásával, jóllehet már John Hunter 1787-ben javaslatba hozta volt, ezen eszmét Verguin tengeri kórházi orvos vitte ki először egy matróznál, ki gátján zúzódást szenvedett, mely teljes vizeletrekedést vont maga után, s a hólyagszúrcsapolását tette szükségessé. Verguin után hasonló műtétet végzett Fine (1810) Genfben, Mainvaring (1838), Günther (1854), továbbá Bruns, Chassaignac, Moril, Lavalle egy esetnél. A felsorolt sebészek azonban a hólyagszúrcsapolást nem mint előkészítő műtétet a hátulról történő kutaszolás kivitelére, hanem mint a másként meg nem oldható teljes vizeletrekedés elhárítására szolgáló eljárást alkalmazták. Brainard volt első, ki a külső húgycsőnyílás megett 2 cmtr.-rel levő, mellülről átjárhatatlan heges húgycsőszornál, nem vizeletrekedés végett, hanem a szornak hátulról történő kitágítása szempontjából fanizület feletti hólyagszúrcsapolást végzett, s e nyíláson át olajkás kutaszszal hátulról mellfelé tágította ki a szort. Callender[2]) 1866-ból közöl egy átjárhatlan húgycsőszor esetet, melynél a hasfali szúrcsapolási csatornán át fémkutaszszal a hólyagba hatolva, a végbélbe dugott újjának vezetése mellett a kutaszt a belső húgycsőnyíláson át a húgycsőbe vezette egészen a szor hátsó határáig; egy másik fémkutaszszal a mellső húgycsőnyíláson hatolt be a szor mellső határáig, s a két kutasz végei közt levő $1\frac{1}{2}$'' hosszú, szűkült részletet kívülről átmetszette, s a húgycső átjárhatóságát helyreállította. Dittel szintén alkalmazta nehány esetben a Brainard-féle kutaszolást, melyek közül tüzetesebben csak kettőt ösmerek. Egyik eseténél[3]) a szúrcsap vezetőjével (Dogge) hatolt be a hólyagnyíláson át a húgycsőbe a szoron keresztül, most elölről egy fémpöscsapot vezetett be, a műszerek végeit sikerült érintkezésbe hozni, a vezért ovatosan visszahúzva, a pöscsappal utána hatolt, a végek közti érintkezést folyton megtartván. Ily módon sikerült a mellülről beillesztett fémpöscsapot a hólyagba bevezetni. A beteg azonban, kinél dülmirígy-tályogok voltak, pár nap múlva genyvérűségben elhalt. Egy másik eseténél[1]) 14 nappal a fanizület felett végzett szúrcsapolás után a Brainard-féle kutaszolás segélyével külső húgycsőmetszést végzett. Dittel-nek első eseténél említett eljárás szerint műtett egy esetben Seidel[2]), Callenderéhez hasonló esetet közöl Blondeau.[3])

Jordan[4]), birminghami kórházi orvos egy esetben átjárhatatlan heges húgycsőszornál nem a hólyagot, hanem a húgycső hártyás részét nyitotta meg a végbélből, közvetlen a dülmirígy alatt, s ezen nyíláson hátulról mellfelé egy szálacsot vezetett át a szoron, annak másik végét a hólyagba illesztvén. Ezen módszer szerint, mint mondja, úgy a tágítás, mint a belső húgycsőmetszés igen meg lenne könyítve. Littlé[5]) ezen eljárást oda módosította, hogy a hártyás résznek könyebb megnyithatása tekintetéből a végbél külső zárizmát előbb átmetszette.

Ezek volnának azon, idáig közzétett csekély számú és magánosan álló esetek, melyekben a heges húgycsőszornak hátulról történő áthatolása vétetett igénybe. Az eset, melylyel a fenntebb közlötteknek csekély számát szaporítani ohajtom, következő.

Sch. Miksa, 30 éves, paksi születésű, napszámos. Előzményül említi, hogy 1864-ben húgycsőtakárt kapott, mely pár havi tartam után minden gyógykezelés nélkül elmúlt. Két év múlva azt vette észre, hogy nehezebben és vékonyabban vizel, mely tünet lassan-lassan fokozódott. 1874. nyarán munka közben egyensúlyt veszítve, egy gömbölyű fadarabra esett olyformán, hogy a fadarab czonbjai közé jutott, s gátját tetemesen zúzta; ez alkalommal húgycsövéből tetemes mennyiségű vér folyt ki,

[1]) Előadatott a budapesti kir. orvosegylet 1876. február 12-kén tartott ülésében.
[2]) Virchow, Hirsch's Jahresbericht. 1866.
[3]) Die Catheterismus nach Brainard. Wochenblatt der Zeitschrift d. k. k. Ges. d. Aerzte in Wien. 1866. Nr. 28., 29., 30.

[1]) Wochenblatt der Wiener Aerzte. 1870. Nr. 12.
[2]) Canstatt's Jahresbericht. 1859. III. Pag. 220.
[3]) Canstatt's Jahresbericht. 1858. III. Pag. 377.
[4]) Virchow, Hirsch's Jahresbericht. 1872. II. 194.
[5]) Virchow, Hirsch's Jahresbericht. 1873. II. 195.

s vizelete teljesen elrekedt, gátján pedig egy tenyérnyi kékes folt jelent meg. Bajával a helybeli izr. kórházat kereste fel, hol pöscsapoltatott, mikor is húgycsövéből tetemes mennyiségű vér és vizelet folyt ki. A kórházból két nap múlva elbocsáttatott. Két hó múlva vizeleti nehézségei annyira fokozódtak, hogy a Rókus-kórházban volt kéntelen menedéket keresni, hol a II. sebészi osztályon újból pöscsapolási és kutaszolási kísérletek tétettek, de kielégítő eredmény nélkül. A vizeletkiürülés hideg ülőfürdők és huzamosb nyugalom után valamennyire javult, a beteg csepegő vizeléssel elbocsáttatott, de 4 hét múlva vizeletét már cseppekben is alig volt képes kiüríteni. 1874. december havában a helybeli baraque-kórház sebészi osztályára vétette fel magát, hol a kutaszotási kísérletek ismét eredménytelenül tétettek. E közben vizelete teljesen elrekedt, mire a fanízület feletti hólyagszúrcsapolás végeztetett nála.

A szúrcsapolás után nehány nap múlva újra tétettek kutaszolási kísérletek, a nélkül, hogy a szoron áthatolni sikerült volna. 1875. augustus havában elhagyta a kórházat, mikor a hasfali nyílásba ruganyos pöscsap illesztetett be. Nov. hóban újra a baraque-kórházat kereste fel, hol pár heti nyugalmat élvezett. 1875. dec. 12-kén egy évvel a hólyagszúrcsapolása után kórodánkra vétetett fel a következő kórképpel.

A hasfal középvonalában $4^1/_2$ cmtr.-rel a fanízület felett egy babnagyságú, töltsérszerűleg behúzódó, behámosodott szélű folytonossághiány látható, mely egy domborulatával lefelé néző ívelt csatornán át a hólyagba vezet. E nyílásba egy 12-es számú ruganyos pöscsap van beillesztve, melyen keresztül a beteg vizeletét a szükséghez képest kibocsáthatja. A húgycsőből 2—3 napban egyszer ürül ki egy pár csepp zavaros vizelet. A gáton a húgycső hagymája előtt, annak mentében 2 cmtr. hosszú, 1 széles kérges göb tapintható ki. A húgycsőbe vezetett különféle vastagságú kutaszok e megkeményedett részletig akadálytalanul tolhatók előre, itt azonban mindannyiszor jobbra térnek el, s a czomb bal oldalán lefelé 3—4 cmtr.-ig terjedő álútba hatolnak be; a kutaszolás után semmi vérzés. A bal mellékherének farka és feje tetemesen duzzadt, tömöttebb, nyomásra fájdalmas. A pöscsapon kiürített vizelet szalmasárga, zavaros, benne czafatok uszkálnak, ali hatású, fajsúlya 1018, kevés mennyiségű fehérnyét tartalmaz; górcső alatt a vizeletben genysejtek, hólyaghám és phosphorsavas ammoniak-magnesia jegeczek láthatók. Az egyén különben középszerűen táplált, kissé halavány, többi szervei épek.

Egy heti nyugalom és a gáttájra alkalmazott felmelegedő nedves borogatások után — mialatt a gáton levő göb tetemesen megkisebbedett és meglágyúlt — megkísértetett a szoron mellülről áthatolni, s pedig különféle vastagságú fémkutaszokkal egész a 2-es számig. Az eredmény mindig ugyanaz maradt, a jobb oldalra vezető álútba jutottunk be. A kutaszolás után pár csepp véres savó mutatkozott a húgycső nyílásában, s más napra a megnagyobbodott baloldali mellékherében fájdalom lépett fel, mi azonban hideg borogatások alkalmazására csilapúlt. Dec. 23-kán a Brainard-féle kutaszolást kísértettem meg a hasfali nyíláson át, a hólyag azonban nagyon ingerlékenynek mutatkozott, görcsösen összehúzódván, kiürült, s a kókutasz ormányának lefordítását meghiúsította, úgy hogy a kutaszolás folytatásával e napon fel kellett hagynom.

A következő két napon igen csekélyfokú izgatottsági tünetek mutatkoztak a hólyagban. Január 2-kán újabb kutaszolási kísérletet tettem a hólyagon át, mikor a hólyag nem mutatkozott oly érzékenynek, s sikerült a műszer végével a húgycsőnek hólyagbeli nyílásába behatolni. Ezen kutaszolás után a hólyag-izgatottsági tünetek még csekélyebb mértékben léptek fel, mint az első kísérlet után.

1876. jan. 13-kán főnököm kísértette meg a szornak áthatolását, előbb mellülről vékony fémkutaszokkal, mi — daczára annak, hogy a fenntebb említett göb a megmelegedő borogatások alkalmazására és 11 napi nyugalomhagyásra majdnem egészen eltűnt — nem vezetett eredményre. Ekkor egy tetemesen meggörbített 3-as számú ezüstkutasz vezettetett a hasfali nyíláson át a hólyagba, innen pedig a végbélbe dugott bal mutatóújjnak vezetése mellett — midőn a kutasz az újjra nyomatván, még jobban meggörbíttetett — a húgycsőbe tolatott

be egészen a szorig, sőt azon keresztül, s a kutasz gombos vége a gáton közvetlen a szor előtt volt kitapintható; most egy másik vékony fémkutasz mellülről tolatott be egészen a szorig, mikor a két kutasz egymással közvetlenül érintkezett. A két műszer egymással érintkező felületeinek kicsinysége miatt a támaszkodás oly bizonytalanná vált, hogy a mellső kutaszt a hátsóra nyomni és ennek nyomán a szoron átvezetni nem sikerült; nem volt várható, hogy ruganyos pöscsap beillesztése által lassú tágítást alkalmazni lehessen, bármennyire ohajtottuk is azt. Ez okon a mellső kutasz 5-ös számú vezérkutaszszal (intinerarium) cseréltetett fel, annak vályújában, közvetlen a szor előtt, kivülről bemetszéssel megnyittatott a húgycső, most a hátsó kutasz vége a seben előretolatott, s rajta egy kifutó vájt-kutasz némi erőszakkal vezettetett be a körülbelül 2 cmtr. hosszú szorba, mely kusztorával tágíttatott, nemkülönben a vezérkutaszon a szükület mellső részlete is. A hólyagba a külső húgycsőnyíláson át 10-es számú állandó ruganyos pöscsap illesztetett be, s ragtapasz-csikok segélyével a mony csüngő részéhez erősíttetett meg. A gátseb szélei a czombok közelítésekor teljesen összeilleszkedvén, az, valamint a hasfali nyílás is salicylsavas csepüvel némi nyomás alatt fedetett be.

A műtét utáni napokban lázas mozgalom nem mutatkozik, a vizelet akadálytalanul ürül ki a pöscsapon, tetemesen megtisztúlt, kevesebb genyt tartalmaz, mint műtét előtt; a hasfali nyíláson sem geny, sem vizelet nem ürül ki. A műtét után 3 nappal az összetapadt gátseb környéke kissé duzzadt, érzékeny, s nyomásra a felső sebzugból pár csepp geny ürül ki; e nyílás a netaláni sebváladék szabad kifolyása szempontjából kutaszszal kissé tágíttatik.

A műtét utáni 8-dik napon a pöscsap eldugulván, egy újjal cseréltetett fel, mely a sértett részen minden akadály nélkül át volt tolható. Ezen időn túl a beteg folyton jól érezte magát, a 10. számú pöscsap 11. számúval cseréltetett fel, a gátseb teljesen záródott, a beszűrődés elenyészett, a hasfali nyíláson sem geny, sem vizelet nem jelentkezett többé, s teljesen gyógyúlva hagyta el a kórodát.

A közlöttek után azon kérdés merül fel, hogy a Brainard-féle kutaszolás átjárhatlan heges húgycsőszoroknál mily körülmények között, mennyiben lenne értékesíthető és szélesebb körben alkalmazható?

Fentebb közlött esetből merített tapasztalataink után tagadhatatlan, hogy mellülről átjárhatatlan heges húgycsőszorok némely esetben a Brainard-féle kutaszolás segélyével átjárhatók és esetleg a tágítás különböző nemeinek hozzáférhetővé tétethetnek, különösen ott, hol a mellülről való áthatolás nem annyira a szornak nagy fokán, mint a szor előtt levő álutakon és más helyi változásokon szenved hajótörést. Annyi minden esetre tagadhatlan, hogy vezérkutasz nélkül történő külső húgycsőmetszésnél, a húgycső folytatásának megtalálását a hólyag felé teljesen biztosítja Brainardnak azon javaslata, hogy minden mellülről átjárhatatlan heges húgycsőszornál hátulról történő kutaszolás szempontjából faniv feletti hólyagszúrcsapolás végzendő, véleményem szerint nem eléggé indokolt, részint azért, mert egyáltalán nem lehetünk biztosak a felől, hogy hátulról képesek leszünk-e a szoron áthatolni, annyival is inkább nem, mert a kutasz bevezetése hátulról nem áll annyira hatalmunkban, mint előlről, de meg néha a szor megett a húgycsőnek egyik vagy másik falát érdeklő nagyobb kiöblösödések támadnak, melyek a kutaszolás elé legyőzhetetlen akadályokat vethetnek; de más részt a hólyagszúrcsapolást nem tartom oly kis sebzési jelentőségű műtétnek, melyet egy ily bizonytalan eredményű kutaszolás kedvéért más sürgős javalatok hiányában kellőleg okadatolva végezhetnénk. Ott, hol a fanízület feletti szúrcsapolás más sürgős tünetek miatt már végrehajtatott, s a szoron mellülről áthatolni azután

s nem lehet, a Brainard-féle kutaszolást nemcsak megkísérthetőnek, de sőt mellőzését mulasztásnak tartanám.

A Jordan és Little által ajánlott módszert a hátulról történő kutaszolás kivitelére — miután ők a húgycső hártyás részét a végbélből vezető kutasz nélkül nyitják meg, mi semmivel sem könyebb, mint a szornak megfelelőleg végzett külső húgycsőmetszés, s még sem biztosít oly sikert, mint az utóbbi — épen nem tartom követendőnek.

Legyen szabad végül e műtéteti modorra vonatkozólag hullákon tett kísérleteim nyomán némely előnyösnek látszó módosításokat hoznom javaslatba- Hullákon tett kísérleseimnél ugyanis azt tapasztaltam, hogy ha a szúrcsapolást nem, mint rendesen 1 cmtr.-rel, hanem 3—4 cmtr.-rel tettem a fanízület felett kissé aláfelé irányítva, sokkal könyebben hatolhattam be a hólyagból a húgycső belső nyílásába, valamint a húgycső további folytatásába. Igen természetesen, mert a magasabban és kissé lefelé irányított szúrcsapolásnál a szúrcsatornából a belső húgycsőnyílásig vezető út egy nagyobb kör szeletének felel meg, s így kevésbé görbített kutaszra lesz szükségem, mely egyszersmind könyebben leend irányítható; míg az alacsonyan végzett szúrcsapolás mellett az utat egy kisebb körnek szelete fogja képviselni, melynek áthatolásánál görbébb, s így nehezebben irányítható kutaszt kell alkalmaznom. Ez okon oly eseteknél, hol a hólyagszúrcsapolás heges, átjárhatatlan szor következtében felépett vizeletrekedés miatt lenne végzendő, a Brainard-féle kutaszolásnak későbbi kivitele szempontjából ajánlatosnak tartanám a szúrást nem 1, hanem 3—4 cmtr.-rel ejteni a fanív felett, kissé aláfelé irányítva. Igaz ugyan, hogy magasabban ejtett szúrcsapolás mellett a műszer végéről az összehúzódó hólyagnak lesiklási esélyei növekednének; ez azonban a műszernek kisfokú aláfelé irányításán kívül — midőn a hólyagfal mélyebb helyen szúratnék át, mint a hasfalak — véleményem szerint ellensúlyozható lenne azáltal, ha a rendesnél pár cmtr.-rel hosszabb szúrcsap vétetnék igénybe.

A jelzett viszonyok vizsgálatára tulajdonképen leírt esetünk által lettem figyelmessé téve, melynél a szúrcsapolás a rendestől eltérőleg, ösmeretlen indokból szintén magasabban (4½ cmtr.-rel a fanízület felett) végeztetett. A könyebb bejuthatás esélyeit itt azonban egy más körülmény ellensúlyozta, sőt mondhatni a rendesnél inkább megnehezítette, s ez az volt, hogy beteg a ruganyos pöscsap kiálló végét a hasfalra felcsapva viselte, minek következtében a szúrcsatorna homorulatával felfelé tekintő körszeletté változott át, s így a kutasz végének a hólyagba hatoláskor épen ellenkező irányt kelle adnunk, mint mely a húgycsőbe jutásra ohajtandó volt, s a kutasz végének lefelé fordítása az összehúzódó hólyagban tetemes akadályba ütközött. Ezért kívánatos, hogy oly esetben, midőn a fémcsövet ruganyos pöscsappal cseréljük fel, annak kiálló végét beteg nem felfelé, hanem lefelé hajlítva hordozza, midőn azután egy homorulatával lefelé tekintő szúrcsatorna jön létre, mely a húgycsőbe jutást tetemesen megkönyítendi.

Előnyösnek mutatkozik végre a hátulról történő kutaszolásra, domborulatán sekély vályúval ellátott ezüstkutaszt használni, melynek vályúja, ha külső húgycsőmetszésre kerül a dolog, — mint esetünknél is történt, — egy másik vájkutasz igénybevételét nélkülözhetővé teszi.

Felelet

azon válaszra, melyet Thanhoffer L. tnr. úr „Mikor telődnek meg vérrel a szív edényei" című czikkem alkalmából, az OHL. f. é. 6. számában hozzám intézett.

Klug Nándor tr.; élettani tanársegédtől.

Midőn a kijelölt czikkemben a vizsgálatom tárgyára vonatkozó kérdés jelen állását az olvasó előtt kifejtendő, vázlatosan előadtam azon vizsgálatokat, melyek által, különösen újabb időben, mások annak megoldását megkísérlették, mulasztást véltem volna elkövetni, ha Thanhoffer L. tnr. úrnak vizsgálatait mellőzöm, melyeket ő épen azon törekvésből hajtott végre, hogy „kísérleti bizonyosságát biztosítson" az általa is helyesnek elismert elméleti állításnak, mely szerint „a szívbe nagy izomtevékenysége mellett összehúzódásakor vér nem juthat, mert ekkor rövidülő és megvastagodó izomrostjai a közeikben levő véredényeket összenyomják", s melyeket elég érvényeseknek kellett tartania, hogy azokat a természettudományi társulat szakülésében ismertesse, később pedig a természettudományi közlöny 1873. september havi füzetében is leírja. De épen úgy, mint a tárgy iránti érdekeltségemnél fogva mások vizsgálatainak birálatába bocsátkoztam, annyiban, a mennyiben a dologhoz tartozónak véltem, nem volt okom tartózkodni Thanhoffer tnr. úrnak vizsgálatait is nehány észrevétellel kísérni, annál kevésbé, mert csak a bírálat helyreigazító ellenörködése mellett lehet reményünk, hogy a valót megközelítjük, melynek felismerését kétségen kívül keressük valamennyien.

S így csak mint e törekvésnek örvendetes jelét tekintem Th. tnr. úrnak czikkemre tett ellenészrevételeit, ha bár bevallom, nem értem, hogy miért, azon kérdésképen tett észrevételeimre, válaszképen intéztettnek hozzám az ellenészrevételek. Miután azonban a „válasz" nekem szól, tartozom az abban foglalt kérdésekre felelni.

Legyen szabad tehát mindenek előtt kielégítő felelettel arra nézve szolgálni, a mi, mint Th. tnr. úr találja, „a hosszas bevezetéssel ellátott, s rövid ugyan, de érdekes leletem"-nél mint „kívánatos" megfejtetlenül elmaradt, t. i. hogy kifejtsem, valamely módon, vajjon a metszeteimen vérrel telve talált edények üterek vagy viszerek voltak-e, mert különben dolgozatom csakis a czikkem czímének, „mikor telnek meg vérrel a szív edényei" felel meg, de nem annak, a mi épen a kérdés a physiologok közt, t. i. hogy a szív koszorús üterei mikor telnek meg?

Valóban leletem közvetlenül a czikkem czímében foglalt kérdésre felel, de épen azért arra is, hogy mikor telődnek a szív koszorús üterei; miután amazok csak ez utóbbiak felől telődhetvén meg, kétségen kívül következtethető, hogy a mely időszakban a szív edényei vérrel telődnek, ugyanakkor telődnek az amazokba a vért beszállító üterek is. E következtetés oly szerény lépéssel halad előre, hogy azt hiszem, miszerint minden veszély nélkül koczkáztatható, épen úgy az irányban, mint megfordított irányban következtethető volna, hogy a mely időszakban a koszorús üterek megtelődnek, akkor telődnek meg a szív véredényei is. S megvallom, nekem úgy tünik fel, mintha az e két edényszakasz megtelődésének kérdései közül, a szívedények megtelődésének kérdése képezné épen a sarkalatosabbat, ha netalán nem is minden physiolog előtt, de legalább a physiologiában. Miután pedig egyáltalában ezen szívedényrendszer telődése, a koszorús üterekre vonatkozó vizsgálatok nyomán, eddig teljesen kielégítőleg megoldva nem lett, épen azért kísérlettem meg e kérdést megoldani közvetlenül a szívben elterjedő edényekre irányzott vizsgálatok nyomán. E vizsgálatok pedig kétségen kívül helyezték, hogy ez utóbbi edények diastole alatt lekötött szívben vannak megtelődve, ellenben üresek és legfeljebb csak felületesek telvék, ha a lekötés systole alatt történt. S e telődés, illetőleg üresség épen úgy illeti az ütereket, valamint a viszereket, minek elégséges elméleti okát találom azon nyomásban, melyet az összehúzódó szívizomzat minden a környezetében levő üregre, úgy a gyomrocséra, valamint az izomrostai közt futó véredényekére, gyakorol, s mely elég arra, hogy valamint a gyomrocsból a vért a függér felé kiszoritja, szintúgy azt is, a mi saját edényeiben foglaltatik, a viszerek felé ki-

9*

Kommentár

A húgycsőszűkületek sebészete ma is ellentmondásos és aktuális fejezete az urológiai sebészetnek. Különösen a többszöri, hosszú, recidiváló szűkületek okoznak gondot. Ha a fenti komplikáló tényezők a hátsó húgycsőben vannak még fokozzák a műtéti ellátás nehézségét.

Antal Géza – egyike az első magyar urológusoknak – már bevezetőjében is számunkra meglepő adatokkal szolgál. Több mint 200 éve ismert az epicystostomia, de még ma is sokszor helytelenül a katéterezés az első beavatkozási kísérlet.

A tárgyalt eset mai szemmel nézve is rendkívül érdekes. Valószínű, hogy a betegnek volt már húgycsőgyulladása (gonorrhea?), ami már szűkületet okozott. Ehhez kapcsolódó gáti trauma ezt fokozta, bizonyítja a „tetemes" húgycsővérzés. Az a tény, hogy a helyi kórházban meg tudták katéterezni, a teljes húgycsőszakadást kizárja. A további hegesedés teljes vizeletrekedéshez vezethet. A hólyag szúrcsapolása abszolút helyes indikációval történt, ma is ezt tennék. A definitív epicystostomia megoldást jelentett volna a betegnek.

A beteg újrafelvételre került, de a katéterezések ismert szövődményei felléptek: álútképződés és heregyulladás.

Bár a sok ismeretlen szó (vezérkutasz, kusztor, mony) és az ismeretlen műszerek (az Urológiai Múzeumban is csak fémszondák láthatók) megnehezítik a műtét megértését, de minden valószínűség szerint a húgycső bemetszése történt, ami hasznos ötletnek bizonyult.

Ma húgycsőszűkület esetén hólyagmegnyitására igen ritkán, invaginatiós plasztika során kerül sor, de ezen műtét lényege is gáti metszésből történik. Ami a gáti húgycsőszakasz bemetszését illeti, sokkal gyakoribb eljárás ma is. Le kell szögezni, a húgycsőszűkületek elsődleges megoldása kevés kivételtől eltekintve endoszkópos. Ez a húgycsőbe vezetett hólyagtükör végéhez illesztett hideg késsel történik, a szűkületet átvágjuk. De a már fentiekben említett komplikációs tényezők esetén, gáti metszésből a katéter elakadásának helyén „rávágunk" és megnyitjuk a húgycsövet. A rövid szűkületet kimetsszük, és a húgycsövet vég a véghez egyesítjük. Más módszer – melyet lényegében Antal is végzett –, hogy a húgycső hosszanti bemetszésével és kiterítésével megnöveljük a húgycső átmérőjét. Antal betegének a sebe spontán záródott. Mi magunk a kiterített, marsupializált húgycső felett zárjuk a bőrt, és az új hám a katétert körbefogva képzi a húgycsövet. Bizonyos esetekben kétlépcsős műtétre szorulunk. Ilyenkor első lépésben nyitva hagyjuk a húgycsövet, a húgycsőszéleket a bőrhöz kiöltjük. Második lépésben a scrotum vagy a gát bőrével borítjuk. Összefoglalásában Antal helyesen mutat rá, hogy a hátsó húgycső hólyag felöli „kutaszolásánál" jó a húgycsőmetszés.

A 126 éves dolgozatban írt műtéti technika ma már természetesen elavult, noha egyes elemei, mint fent rámutattunk, ma is az urológia alkalmazott részei. Másrészt megbizonyosodhatunk a dolgozat olvasása során, hogy *Antal Géza* neve nem véletlenül maradt fenn, rendkívül jól összeállított elemző munkájában ügyessége és műtéttechnikai ismeretei is bizonyításra kerültek.

Romics Imre dr.

MEDICINA
Könyvkiadó Rt.

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

Kereskedelmi osztály

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

Márkaboltjaink

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

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

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

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

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

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

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

Diabetológia

A cukorháztartás egyensúlya előrejelző a hemodialízisben részesült diabeteses betegek túlélésére. Morioka, T. és mtsai (Emoto M. = Metabolism, Endocrinology, and Molecular Med., Dent. of Internal Med., Osaka City Univ. Graduate Med. School, 1-4-3, Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka, Japán 545-585): Diabetes Care, 2001, *24*, 909-913.

A diabetológia újabb felismerései közé tartozik, hogy a vércukor szoros kontrollja megelőzheti a diabeteses microangiopathia kialakulását, illetve progresszióját. Arra vonatkozóan azonban nem egyértelműek a megállapítások, hogy a cardiovascularis megbetegedések (amelyek a legtöbb esetben vezetnek a diabetesesek halálához) megelőzhetőek-e az intenzív kezeléssel és a normoglykaemiára való törekvéssel. Az is ismeretes, hogy a végstádiumban lévő és hemodialízisre szoruló cukorbetegek további sorsára az életkornak, a betegek tápláltsági állapotának, a dyslipidaemiának és a már egyidejűleg meglévő cardiovascularis szövődményeknek van kifejezett hatása. Eddig még kevesebb megfigyelés utal arra, hogy a vércukorháztartás egyensúlyban tartása előnyös előrehaladott vesekárosodás esetén.

A japán szerzőcsoport 150 hemodialízisre szoruló diabeteses betegükön (8 év alatti gyűjtés) tanulmányozta dialíziscentrumukban (Inoue Hospital, Suita) azt, hogy a programba való belépéstől számítva 24 hónapon keresztül hogy alakul a haemodialízis programba bevettek halálozása. A 150 veseelégtelenségben szenvedő diabeteses betegből 114 halt meg (76%) és 36 beteg (24%) maradt életben. Cardiovascularis okok miatt 43,1%, fertőzések miatt 19,4%, rosszindulatú daganatos betegségben 12,5%, vérzések miatt 9,7% és májelégtelenségben 2,8% halt meg. A betegek döntő többsége 2-es típusú diabeteses volt, a hemodialízis programba való belépésükkor átlagos életkoruk 60,5 ± 10,2 év volt, diabetesük átlagos tartalma 17,8 ± 8,8 év volt. A betegekből 71 inzulin kezelésben részesült, 39 beteg per os antidiabeticumot szedett a dialízisbe vétel után is.

A betegeket 2 csoportba osztották aszerint, hogy a hemodialízisbe kerülésük idején HbA_{1c}-szintjük 7,5%-nál alacsonyabb, vagy ennél magasabb volt. Az ilyen módon történt csoportosítás szerint a jól ellenőrzöttek közé 93, a rosszul ellenőrzöttek közé 57 beteg került.

A kumulatív túlélési görbe azt bizonyította, hogy a HbA_{1c}-szint szerint jól beállítottak túlélési ideje szignifikánsan hosszabb volt, mint a másik csoporté, ez azonban nem különbözött a két csoportban az életkor, a nem, a systolés vérnyomás, a testtömegindex, a szív-thoracicus arányt (röntgenvizsgálattal), valamint a szérumkreatinin vagy a haemoglobin viselkedését illetően. A halálokokat tekintve a hyperglykaemia önmagában nem fokozta a cardiovascularis események számát, de az infekciók kockázatával szignifikánsan összefüggött (a jól beállított csoportban csak 1/3-a volt a halált okozó fertőzés a rosszul beállított csoporthoz viszonyítva).

Iványi János dr.

„A diabeteses vakációs láb tünetcsoport": megelőzhető szövődmény. Stanaway, S. E. R. S. és mtsai (Diabetes and Endocrinology, Halton Hospital NHS Trust, Hospital Way, Runcorn, Chesire WA7 2DA, Anglia): Pract. Diab. Int., 2001, *18*, 45-47.

A Diabet. Med-ben jelent meg az első szerző és munkatársa hasonló című közleménye 1999-ben (Diabet. Med., 1999, *16* [suppl. 1], 35). Ebben és a jelenlegiben utal az általa *vakációs láb tünetcsoportnak* nevezett új fogalomra. Ez olyan diabeteses betegekben alakul ki elsősorban (zömmel 2-es típusúak és idősebb férfiak), akik melegebb égövi és főleg tengerparti országokban töltik szabadságukat, és minden kötöttség alól felszabadulva mezítláb járkálnak a tengerparti fövenyen és az ottani uszodák forró kövein. Megfeledkeznek arról, hogy a többé-kevésbé már jelen lévő neuropathiájuk miatt a forró kövek vagy homokszemcsék lábukra gyakorolt irritáló hatását nem érzik meg s így súlyos, nehezen gyógyuló, esetleg fertőződött lábfekélyeik alakulhatnak ki.

Hét ilyen szabadság alatt kifejlődött diabeteses láb tünetcsoport esetéből 3 beteg kórlefolyását ismertetik részletesen. Az első 66 éves és 2-es típusú diabeteses férfinak már régóta ismeretes szenzoros neuropathiája és Charcot-arthropathiaja. Már háromszor alakult ki lábán fekély, mert mezítláb járkált a forró tengerparti fövenyen. Első alkalommal a talpi fekély 10 nap alatt még gyógyult, második alkalommal azonban hónapokon keresztül volt a talpán nyílt fekélye. Egy évvel később hasonló körülmények között inficiálódott, vakációs fekélye alakult ki (ez utóbbi az angliai Blackpoolban), ezt konzervatív úton már nem tudták megoldani, csak térd alatt elvégzett amputációval. A második 52 éves férfi beteg Mallorca szigetén szerezte szabadság alatt mélyre terjedő talpi fekélyét (az első és második metatarsalis fejnek megfelelő részen), diabetese addig nem volt ismert. Huszonegy napi kezelésre szűnt meg az ugyancsak fertőződött heveny szövődmény, a teljes gyógyulás azonban több hónapot vett igénybe. A harmadik beteg 58 éves 2-es típusú diabeteses férfi, akinek már volt egy műtéte a jobb öregujj feletti részen (az első metatarsus fejének eltávolításával). Ő nem megfelelő műanyag papucsban járkált Spanyolországban a tengerparton, s a papucs pántjának szorítása helyén alakult ki sérülése, 14 napig kellett emiatt kórházban feküdnie. A többi nem részletezett esetben részben a strand körüli forró köveken való járkálás, részben a nem megfelelő strandpapucs által okozott sérülések domináltak.

Az esetismertetésekből több tanulság szűrhető le. Valamennyi ismertetett betegnek már volt egyidejű szenzoros neuropathiája, amely érzéketlenné tette őket az elszenvedett traumákra. Másrészt a veszélyeztetett területeken való mezítláb járkálás és a nem megfelelő strandpapucsok kockázati tényezőknek tekinthetők, de a sérülések megelőzhetők azzal, ha a betegek gondozása során ilyen körülményekre is felhívjuk figyelmüket.

Iványi János dr.

Musculoskeletalis betegségek diabetesben. Browne, D. L., McCrae, F. C., Shaw, K. M. (Diab. Department, Queen Alexandra Hosp., Portsmouth PO6 3LY, Anglia): Pract. Diab. Int., 2001, *18*, 62-64.

[Ref.: A Practical Diabetes International c. folyóirat főszerkesztőjének, Ken M. Shawnak intézetéből való a közlemény, melynek szerzője maga a folyóirat főszerkesztője is. A 2001-es 2. szám egyébként is csaknem teljes terjedelmében a diabeteses láb sérüléseivel foglalkozik. Ebbe jól illik az az összeállítás, amelyik a diabetesesekben észlelt musculoskeletalis betegségek csoportosítását adja.]

A diabetes különböző mechanismusok révén hajlamosít musculoskeletalis megbetegedések kialakulására. Megváltozik a támasztószövetekben a glikolizáció, a hyperglykaemia stimulálja a fehérjék nem enzimatikus glikolizációját a myofibroblastok proliferatiója révén. Ezek mellett nem elhanyagolhatók a diabeteses neuropathiás és vascularis szövődmények sem, amelyek növelik az osteomyelitis, az avascularis necrosis és az izületi destructiók kialakulását. Az 1-es típusú diabetesben autoimmun történések is gyakoriak éppúgy, mint más autoimmun betegségekben (pl. rheumatoid arthritis). Az elhízásnak is komoly szerepe van diabetesben a különböző tartási megbetegedések létrejöttében s nem utolsósorban az inzulin és az inzulinszerű növekedési hormon hiánya is kihat a skeletalis anomaliák kialakulására.

Sorra véve ezek után a musculoskeletalis megbetegedéseket, a szerzők először a vállízület fájdalmas capsulitisével foglalkoznak, ami a nem diabeteses populációban észlelhető 2,5%-os gyakorisággal szemben diabetesesek között 30%-ban is előfordulhat és gyakran kétoldali. A fájdalmasságot és az ezzel járó mozgáskorlátozottságot messzemenően konzervatív terápiával (intraarticularisan adott szteroidokkal segítve) eredményesen lehet befolyásolni.

A váll-kéz tünetcsoport leginkább trauma hatására jön létre, kezelés nélkül a mozgásfunkciók károsodása maradandó lehet. A terápiában analgeticumok és fizioterápia eredményes, a sympathicus ganglionblokk beiktatása 80%-os javulást is eredményezhet.

A mérsékelt, ízületi mozgással járó tünetcsoport (más néven cheiroarthropathia) zömmel a kéz kisízületeire szorítkozik, és előrehaladottabb formájában a jól ismert „apáca imádkozói kéztartás"-ban nyilvánul meg. Igen gyakori megbetegedés, mindkét típusú diabetesben akár 50%-ban is előfordulhat és egyidejűleg proliferatív retinopathia, valamint neuropathia kifejlődésével is jár. A megfelelően rendben tartott szénhidrátháztartás önmagában is javulást eredményezhet, súlyosabb esetekben sebészi beavatkozás és/vagy corticosteroid injekciók hozhatnak javulást.

A Dupuytren-kontraktúra a legismertebb diabeteses muscularis szövődmények közé tartoznak közel 30%-os gyakorisággal és jelenlétük kétszeres kockázatot jelent a látást veszélyeztető retinopatiára és ötszörös 2-es típusú cukorbetegben ulcusos láb kifejlődésének kockázatára. A megjelenési forma súlyosságától függően konzervatív vagy sebészi megoldás jön szóba, a kiújulás azonban nem ritka.

A kéztői alagút-tünetcsoport (carpal tunnel-syndroma) ugyancsak gyakori, a szerzők beteganyagában: 15–25%. Főleg éjszaka súlyosbodó fájdalmak jellemzik, a nervus medianus vezetési sebességének mérése diagnosztikus jelentőségű. Gyakran microroangiopathiás jelenségekhez társul. A sebészi dekompresszió hoz javulást.

A hyperostosisok különböző formái is részjelenségei a diabetesesekben előforduló musculoskeletalis betegségeknek, gyakran ankylotizáló spondylitist utánoznak (leginkább a felső gerincszakaszon). A terápia tüneti, néha röntgenbesugárzás segíthet a súlyos esetekben. Diabeteses osteopenia gyakran megfigyelhető az 1-es típusú diabetesesekben. Olykor gyulladással társulva, retinopathia jelenlétében progressziója gyorsabb. A 2-es típusú diabetesesek között nem ennyire gyakori, itt a csontsűrűség inkább normális vagy fokozott.

Köszvény, vagy köszvényhez hasonló állapot és osteoarthritis 2-es típusú diabetesesekben fordul elő gyakrabban (a hyperurikaemia a metabolikus syndroma részjelenségeként is jelentkezhet). Abban az esetben, ha elhízás is jelen van, a testtömeg csökkentése mindenképpen szükséges.

Végezetül a gyulladásos és neuropathiás eltéréseket tárgyalják a szerzők, amelyeknek létrejöttében vascularis elégtelenség, neuropathia, infectiók és anyagcserehibák vezetnek a klasszikus kép, a diabeteses láb kialakulásához.

Iványi János dr.

Orális és inhalációs inzulin – Mi van rajta, mi van belül? Harsch, I. A. és mtsai (Med. Klin. I. mit Poliklin. der Friedrich-Alexander-Univ. Erlangen-Nürnberg, Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen, Németország): Dtsch. med. Wschr., 2001, *126*, 374-377.

Az Erlangen-Nürnberg egyetemének I. sz. Belklinikáján dolgozó szerzőcsoport irodalmi áttekintésben foglalkozik az inzulin felfedezése óta gyakran előtérbe került problémával, nevezetesen az inzulin injekciós beadásának elkerülésével. A jelen közleményben a per os és inhalációval bejuttatott inzulinkezelés állásáról kapunk áttekintést kritikai értékeléssel együtt. A közlemény címe is utal arra, hogy a tárgyalandó formákban bejuttatott inzulin esetében az egyik legfőbb gond az, hogy az inzulinból mennyi marad felhasználatlanul és valójában a nyálkahártyáról mennyi szívódik fel.

Előbb az inhalációs módon bejuttatott inzulinnal foglalkoznak s utalnak arra a kedvező adatra, mely szerint a tüdő felszíne kb. 100 m^2-nyi, bőven van tehát lehetőség az idejutó inzulin felszívódására. Több olyan inhalációs készítménnyel foglalkozó céget neveznek meg (Inhale, Aradigm, Technosphere), melyek arra törekszenek, hogy az inhalációs formában bejuttatott inzulin adása minél tökéletesebb legyen. Ez vonatkozik részben a porított („száraz" forma) inzulin készítményre, magára a megfelelő inhalálásra (mikroprocesszor az inzulin megfelelő helyre jutásának jelzésére), továbbá a készülékre, amelyek közül a 20 cm-es hosszúságútól az ököl méretűig széles a választék. Az inhalálással bejuttatott inzulin hatásában elvileg megfelel a gyors hatású humán inzulin analógoknak, azonban még számos megoldásra váró probléma van. Így pl. az inhalálással bejuttatott inzulin felszívódása 10–25%-os, a többi az alveolusokban proteolízis áldozata lesz, ezért nagyobb mennyiségű inzulinnal kell számolni (így az ára is magasabb), másrészt az sem eldöntött még, hogy esetleges légúti infectiók s a dohányzás mennyiben változtatják meg a felszívódási lehetőségeket. Hosszú távú vizsgálatok hiányoznak arra vonatkozólag is, hogy az inzulin inhalációs formában való bejuttatása milyen hatással van a tüdőfunkciókra (esetleges fibrosis kialakulásra). Gyermekek esetében a terápiának ez a formája még korlátozott (kisebb tüdőfelszínük is van) s jelenleg inkább a 2-es típusú diabetesesek kezelésére látszanak a készítmények alkalmasabbnak.

A szájon át (de nem lenyelt formában) bejuttatott inzulin felszívódásával egy kanadai cég foglalkozik többek között (Generex). Ez a cég az asthma terápiában használatos dózisadagoló készüléket fejlesztett ki azzal

a céllal, hogy az oropharynx régióról szívódjék fel az így bejuttatott inzulin, többsége viszont a száj nyálkahártyáján marad. A felszívódást így is gyorsabb, mint a hagyományos inzulin adása során, ezért ezt az inhalációs formát közvetlenül az étkezések előtt ajánlják (a gyors lebomlás miatt a hypoglykaemia veszélye minimális).

A szerzők utalnak arra is, hogy a betegek többsége azért ragaszkodna ezekhez a bejuttatási formákhoz, mert félnek a tűtől. Ez az aggály egyre kevésbé jogos (finomabb, csiszoltabb tűk), másrészt azt is tudni kell, hogy a subcutan bevitt inzulinok csak 3-4 óra múlva hatnak intenzívebben, felszívódásukat számos tényező (hőmérséklet, mozgás, a subcutan szövetek vérátáramlása, az injekció helye és mélysége stb.) befolyásolja. Mindenesetre a technikák tökéletesedésével az inhalatiós módon bejuttatott inzulin polgárjogot nyerése nem tűnik beláthatatlanul hosszú időnek.

Iványi János dr.

Szükséges-e a nagyon elhízott diabetesesek sebészi kezelése? Pinkney, J. H., Sjöström, C. D., Gale, E. A. M. (Dept. of Med., Univ of Liverpool, Clin. Sci. Centre. Univ. Hosp. Aintree, Liverpool L9 7AL, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 1357-1359.

Annak ellenére, hogy az elhízás káros hatásairól egyre több ismeretünk van, az USA-ban és az Egyesült Királyságban is (nyilván máshol is) az utóbbi évtizedekben jelentős súlynövekedésekről számolnak be (határként véve a 30 kg/m^2 testtömegindexet). Az USA-ban 1976–1980 között ezen az indexen felüliek aránya megduplázódott, az Egyesült Királyságban 1980–1996 között férfiakban 6%-ról 16%-ra, nőknél 8%-ról 17,3%-ra növekedett. Ismeretes, hogy az elhízás hajlamosít inzulinrezisztencia, csökkent glukóztolerancia és a pancreas β-sejt elégtelensége révén 2-es típusú diabetesre. Érthető tehát a törekvés, hogy mindennemű elhízásban, így diabetesben is törekedni kell az ésszerűen végrehajtott súlycsökkentésre. A mortalitás 20–25%-kal, elhízott diabetesesek között 30–40%-kal csökken, a vérnyomásban 10 Hgmm-es systolés és 20 Hgmm-es diastolés vérnyomáscsökkenés érhető el 10 kg-os súlyredukcióval. Emellett az anginás tünetek csaknem megszűnnek, a testmozgással járó tolerancia 33%-kal növekszik, a lipidek 10–15%-ban csökkennek, a triglicerid még nagyobb arányban (33%). Diabetesre vonatkoztatva 10 kg-os testsúlycsökkentés 50%-kal redukálja a diabetes kialakulásának kockázatát, kb. ugyanennyivel csökken az éhomi glukózszint és 15%-kal a HbA_{1c} értéke.

Ismeretesek az energiaszegény étrendek, ezek könnyebb betartását segítő gyógyszerek közül az orlistat és a sibutramin. Ezekkel jelentős testsúlycsökkenést lehet elérni, azonban a tartós eredmények nem megfelelőek. Ezért dolgozták ki azokat a sebészi beavatkozásokat, melyek segítségével jelentősebb testsúlyredukció érhető el. Általában 3 fajta módszer vált ismertté: a gastricus bypass, a verticalis lekötéses gastroplastica és a gyomor egy részének lekötése laparoscopiás módszerrel. A bypass műtétekkel éveken keresztül meg lehet tartani 10%-nál nagyobb testsúlycsökkenést, de a szövődmények igen jelentősek (anaemia 45,1%, vitaminhiányok 47,1%, kórházi újrafelvétel szükségessége 38,7%, depresszió 23,7%). A másik 2 sebészi módszer kevésbé invazív, bármikor megszűntethető, közülük azonban 5 éven belül a gyomorlekötéses módszerek kb. 18%-ban a műtét megismétlését teszik szükségessé, a bypass műtétek esetében ugyanilyen időszakban 8% a reoperatio.

A szerzők (akik közül *Sjöström* a göteborgi egyetemi kórház munkatársa) 2 nagyobb sebészeti anyagon tett megfigyelést ismertetnek. A Swedish Obese Subjects (SOS) tanulmány szerint 118 operált betegben a 2 éven át tartott 28 kg-os testsúlycsökkenés jelentősen javította a szénhidrátháztartást, sőt a betegek egy részénél a korábbi antidiabeticus gyógyszereket is el lehetett hagyni. Az operált betegek körében a csak diétával tartható szénhidrátegyensúly 59%-ról 73%-ra emelkedett, a nem sebészi csoportban ugyanezen idő alatt a diétával megoldható esetek aránya 55%-ról 34%-ra csökkent.

Egy másik, North Carolinából (Greenville) származó tanulmányban 165 2-es típusú diabeteses és 165 csökkent glukóztoleranciájú betegen végeztek bypass műtétet. 7,6 évvel később a diabeteses betegek 83%-ában lehetett megszüntetni a korábbi terápiát és a csökkent glucose toleranciájú betegek csaknem valamennyien normoglykaemiássá váltak. A halálozás 9 évvel a műtét után 9% volt, 6,2 évvel a nem sebészi módon kezeltek között viszont 28%-ra emelkedett.

E két nagyobb sebészi megoldású elhízott diabeteses csoport eredményei igen meggyőzőeknek látszanak (a vérnyomás és a lipidszint alakulásában, valamint a cardialis funkciók tekintetében is), de nem szabad szem elől téveszteni azt, hogy ezek a műtétek csak nagyon gondosan kiválasztott és konzervatív módon kezelésre nem reagáló elhízottak számára jelentenek megoldást, ugyanis a műtétekkel kapcsolatos szövődmények jelentős számúak.

Iványi János dr.

Gasztroenterológia

Gyermekek Helicobacter pylori fertőzöttsége. Rothenbacher, D. és mtsai (Rupprecht-Karle-Univ., Zentr. Alternforschung, Abt. Epidemiologie, 69115 Heidelberg, Németország) Dt. Ärztebl.; 2001, *98*, 986-989.

1996 és 1997-ben Ulm és környékén felméréseket végeztek gyermekek és részben felnőttek körében is, hogy a Helikobacter pylori (HP)-vel való fertőzöttséget, átviteli módját és kihatásait megállapítsák. Német, török és más nemzetiségű gyermekek vizsgálatakor feltűnt, hogy a német gyermekek 6%-ot kitevő fertőzöttségi gyakoriságával szemben a török gyermekek 44%, mások pedig 24% fertőzöttségi gyakoriságot mutattak. Az adatok szerint kézenfekvő, hogy az infekció (inf.) a korai gyermekkorban történik, amiben főszerep az anyának jut; háziállatok nem játszanak ebben említésre érdemes szerepet. A krónikus inf. nem járt a gyermekeknél típusosnak nevezhető, a gyomor-bél rendszert érintő panaszokkal. Időközben olyan bizonyítékok kerültek felszínre, amelyek a HP hordozás esetleges kedvező immunológiai vetületét valószínűsíthetik. Feltétlen további vizsgálatok szükségesek. További részletek:

A WHO adatai szerint a világ lakosságának fele HP fertőzött; más adatok szerint a fejlett országokban a felnőttek 10–50%-a fertőzött, de a harmadik világban 80–90%-ra becsülik ezt az arányt.

Felsorolják a HP okozta patológiai elváltozásokat, ami manapság immáron közismert. Eddig nem álltak rendelkezésre a lakosság több rétegére kiterjedő vizsgálati adatok, ti. eddig a vizsgálódások klinikai betegcsoportokra vonatkoztak, szelektált és nem reprezentatív jellegűek voltak. További korlátozottságot jelentett, hogy a vér ellenanyagtiterének vizsgálata gyermekeknél – felnőttekkel szemben – kevésbé megbízható; ezenkívül eredikáció után tovább perzisztálnak az ellenanyagok a vérben.

A szerzők vizsgálataikat a beiskolázási orvosi vizsgálatok során végezték; 945, 5–8 éves korú gyermeket vizsgáltak, ebből 72,5% volt német, 11,1% török, 16,2% pedig más nemzetiségű. A vizsgálatokat ^{13}C HAT-vel végezték. A kapott eredmények már az összefoglalóban olvashatók voltak; mindazonáltal feltűnt, hogy a német gyermekek 6%-os fertőzöttségéhez a kelet-európai német bevándorlók gyermekei 40%-os aránnyal (25-ből 10-en) járultak hozzá.

Az 1996-ban elvégzett felmérések után 1997-ben 1221 gyermekre kiterjedő vizsgálatot végeztek, ahol az általános inf.-ráta 11,3% volt. Ezzel párhuzamosan 1074 szülőt is vizsgáltak, akik közül 391, azaz 36,4% volt pozitív, akik nemzetiségi megoszlása ugyancsak jelentős eltéréseket mutatott: a német anyák 24,9%-a, a török anyák 86,5%-a, míg a más nemzetiségű anyák 84,4%-a volt PH pozitív.

Az anya szerepét külön alátámasztani látszik, hogy a ulcusos-anamnézisű anyák gyermekei között 10-szer gyakoribb a pozitív HP-lelet. Míg a nem fertőzött anyák gyermekei közül csak 1,9% volt HP-poz., a fertőzött anyák gyermekeinek csak 24,6%-a. Az apák esetében megállapított prevalencia hasonló volt az anyákéhoz, csupán a más nemzetiségűeknél volt 55,2% az anyák 84,4%-ával szemben.

Az átvitel lehetséges módozataira vonatkozó érdekes irodalmi adat, hogy a cigarettázó anyák gyermekei alacsonyabb százalékban fertőzöttek, mint a nem cigarettázóké. Ennek oka valószínűleg az, hogy a cigarettázó anya és gyermeke között a kapcsolat korlátozottabb; ugyanakkor felvetődhet azon lehetőség is, hogy a cigarettázás a szájüreg miliőjét olymértékben változtatja meg, ami alacsonyabb HP-inf. rátában nyilvánulhat meg.

A szerzők 1997–1998-ban a vizsgálatokat kiterjesztették a kisdedkorra, hogy az inf. pontos időpontját megállapítsák. Eredményeik arra utalnak, hogy a HP-inf. az első életév során 8,9%, a második életévben pedig 36,4%-os gyakorisággal következik be, ill. volt bizonyítható. Míg a HP-pozitív gyermekek gyomor-bél csatornára vonatkozó panaszai nem tértek el a nem fertőzöttekétől, addig az anyák által közölt adatok arra utalnak, hogy a HP-val fertőzött gyermekek hasmenés-gyakorisága alatta volt a nem fertőzöttekének.

A német nemzetiségű gyermekek fertőzöttsége csekély, ezért, ennek megfelelően kevésbé fenyegetnek az inf. felnőttkorra várható következményes eseményei. Ezzel szemben a Kelet-Európából bevándorolt német gyermekek helyzete egészen más: itt a gyermekek fertőzöttsége alacsonyabb annál, ami az anyák fertőzöttségi gyakorisága alapján (hasonlóan a törökökhöz) várható lenne; ez máris a jobb gazdasági és higiénés viszonyok kedvező kihatásaként lenne értékelhető, mégis, a szerzők szerint számukra külön prevenciós programot kell kidolgozni.

A HP virulenciájának vizsgálata arra utal, hogy az egyes törzsek virulenciája különböző lehet. Közben olyan adatok is vannak, hogy fennálló HP-inf. esetleg kedvező is lehet: pl. HP-hordozókban cholera elleni oltás után szignifikánsan nagyobb sűrűségben vannak jelen IgA-t szecernáló sejtek az antrum mucosájában, mint HP-t nem hordozókban. További megfigyelés, hogy a HP a tenyészetben antibacterialis hatású peptideket szecernál, amivel szemben maga a HP rezisztens. Ezáltal elképzelhető, hogy más kórokozókkal szemben csökken az egyéni fogékonyság, és ez megmagyarázná pl. a hordozók alacsonyabb hasmenés-gyakoriságát.

[Ref.: Az itt említett, esetleges kedvező immunológiai konstelláció lehetősége feleleventheti bizonyos szempontból hasonló, több évtizedes magyar vizsgálódás adatait. A valkói cigányoknál 1940-ben végzett Lamblia-bélfergesség vizsgálata során tett megfigyeléseket (Makara: Parazitás bélbetegségek, Medicina, 1966, 73. old.)

Talán érdekes lehet Magyarországon a HP és Lamblia egymáshoz való viszonyát is szemügyre venni. Németországban ez tárgytalan, hiszen a legtöbb, közkézen forgó iromány szerint a Lamblia „humán patológiai jelentősége csekély".]

Szőcs Károly dr.

Posttraumás pancreatitis. Lingenfelser, Th. (Dept. of Gastroenterol. and Hepatol., Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken, Ludwig-Erhardt-Str 100, D-65199, Wiesbaden, Németország): Am. J. Gastroenterol., 2001, *96*, 935-936.

A pancreast ért heveny trauma eléggé tipikus klinikai képpel jár, de a tompább traumás behatások ritkábban okoznak szövődményeket, elsősorban ductalis fibrosist.

Egy 22 éves nő esetét ismertetik, akinek előzményében 3 hónapos visszatérő epigastrialis fájdalmak szerepelnek hányingerrel. Két héttel intézeti felvétele előtt háziorvosa a pancreas enzimjeit magasabbnak találta. Esetleges előzményi adatokra vonatkozóan a különben egészséges nő nem tudott lényeges felvilágosítást adni. Alkoholt soha nem fogyasztott, gyógyszereket sem szedett.

Vizsgálatakor mérsékelt felhasi érzékenységet jelzett, a biokémiai vizsgálatok enyhébb szisztémás gyulladásra utaltak mérsékelt szérumamiláz emelkedéssel. A hasi ultrahangvizsgálat epekövesség jelenlétét kizárta. Az elvégzett CT segítségével a heveny pancreatitist megerősítették. A pancreas farki részében homogén megvastagodást és ugyanitt pancreas körüli oedemát találtak. Ezek után ERCP következett, amelyik megerősítette a Wirsung-vezeték focalis szűkületét a pancreas testében és az így kialakult heveny pancreatitist is. Endoszonografia és MRI nem mutatott a pancreasban térszűkítő (pl. daganat) folyamatot. Miután a beteg panaszai nem csökkentek, műtétre került sor. Ennek során a pancreasvezeték lokalizált szűkületét és lépvénathrombosist találtak, megoldásként distalis pancreatectomia történt lépkivétellel.

Az elvégzett előzetes vizsgálatok alapján nem lehetett teljes biztonsággal egyértelműen eldönteni, hogy a pancreasvezeték szűkülete jó-, vagy rosszindulatú folyamat következménye-e, ezért is került sor a műtétre. Ennek elvégzése után 18 hónappal a beteg teljesen tünet- és panaszmentes volt, és többszöri rákérdezésre derült csak ki, hogy 4 évvel korábban sítúrán vett részt és a síléc hasát megütötte. A tünetek akkor gyorsan rendeződtek, a beteg ezt a károsító tényezőként szóba jöhető lehetőséget teljesen el is felejtette.

Iványi János dr.

Fertőző betegségek

Borrelia garinii OspA 4-es szerotípusának átvitele BALB/c egerekre szabadban gyűjtött Ixodes ricinus kullancsokkal. Hu, C. M. és mtsai (Inst. de Zoologie, Univ. Neuchâtel, Neuchâtel 7, Svájc): J. Clin. Microbiol., 2001, *39*, 1169-1171.

A *Borrelia burgdorferi sensu lato* 10 genospeciesét írták le, ezek közül három *(B. burgdorferi sensu strictu, B. afzelii* és *B. garinii)* rendelkezik human patogenitással. A külső membrán protein OspA alapján 7 genotípust írtak le, melyek közül az 1-est hordozza a *B. burgdorferi sensu strictu*, a 2-est a *B. afzelii*, míg a 3-7 OspA antigéneket a *B. garinii*. A Lyme-borreliosis európai terjesztője az *Ixodes ricinus*, de míg Európában a liquorból OspA 4 genotípusú *B. gariniit* izolálnak, addig a kullancsból ez nem sikerült.

A szerzők Németország endémiás területén, München térségében *Ixodes ricinus* nymphákat gyűjtöttek. A nymphák egy részét megfelezték. Az egyik félből tenyésztést végeztek, a másik felet *B. burgdorferi* elleni savó segítségével immunfluoreszcens vizsgálatnak vetették alá. További nymphákat 8-hetes nőstény BALB/c egerekre helyeztek (14/egér) megfelelő kapszulában, és 5-6 nap múlva (természetes leválásukkor) eltávolították, és megvizsgálták borreliákra az egerek fülbiopsiájával együtt.

A területen gyűjtött nymphák 19%-ában mutatták ki Borrelia jelenlétét, de ezek a Borreliák *B. afzelii*nek bizonyultak. A nymphákkal telepített 22 egér közül 19 fülbiopsisás mintájából sikerült Borrelia kimutatása: *B. burgdorferi sensu strictu* 2 esetben, *B. afzelii* 9 esetben és *B. garinii* 7 esetben. A 7 *B. garinii* fertőzött egér közül 6 OspA 4-es genotípusú volt, egy az 5-ös és 6-os genotípusok keverékét mutatta. Amennyiben a már *B. garinii*vel fertőzött egerekre 5-5 borreliamentes kullancsot helyeztek, valamennyi fertőződött az OspA 4-es genotípussal.

A szerzők úgy vélik, hogy a *B. garinii* eddigi sikertelen izolálása kullancsokból az alacsony spirochaetaszámmal magyarázható.

[Ref.: Csak annyi megjegyzés, hogy a B. burgdorferi sensu strictu közismert klinikai irányultsága az arthritis, a B. afzelii többnyire a krónikus bőrfolyamatokban játszik szerepet, míg a B. garinii – és Európában csaknem kizárólag OspA 4-es genotípusa – a neuroborreliosisban.]

Kétyi Iván dr.

Antibiotikummal vagy ételmérgezéssel összefüggésbe hozható hasmenéses székletből izolált enterotoxinogen Clostridium perfringens genotipizálása Észak-Amerikában. McClane, B. A. és mtsai (Dept. Molec. Gen. and Biochem., Pittsburgh Sch. of Med., Pittsburgh, PA, USA): J. Clin. Microbiol., 2001, *39,* 883-888.

A *Clostridium perfringens* mintegy 15 toxint termelhet, azonban a repertoár korlátozott s ennek alapján osztályozzák A–E típusokra. A törzsek 2–5%-a többnyire a típusos enterobalin termelők és tradicionálisan ezek a törzsek okoznak ételmérgezést, ami rangsorban a harmadik az USA élelmiszer eredetű megbetegedései között. Az enterotoxin egy 35 kDa protein. Az elmúlt 15 évben olyan tapasztalatok halmozódtak fel, hogy számos, nem étel eredetű gastroenteritisben is fontos szerepet játszik az enterotoxint termelő *C. perfringens*. Egyes becslések szerint ez az ágens felelős – 5–20%-ban – az antibiotikum kezeléssel összefüggő és a sporadikus gastroenteritises esetekért.

Az enterotoxin génje – *cpe* – újabb vizsgálatok szerint egyaránt lokalizálódhat a kromoszómában, vagy hordozhatja plazmid. Ráadásul az ételmérgezést okozó törzsekben azt tapasztalták, hogy a *cpe* gén kromoszomális, míg a nem élelmiszer eredetű gastroenteritisekben plazmid hordozta. Miután ez a jelleg segítheti a két klinikoepidemiológiai kórkép elkülönítését, a szerzők ennek ellenőrzésére vállalkoztak.

Eredményeik szerint a 28 antibiotikummal kapcsolatba hozható hasmenéses székletből izolált *C. perfringens* törzs mindegyike A-típusú volt, rendelkezett *cpe* génnel, minden esetben plazmid hordozta módon. Két ételmérgezéses járványból izolált 6 törzs ugyancsak A-típusú volt, a hordozott *cpe* gén azonban kromoszomálisan foglalt helyet. Ugyanezt találták 8 korábbi ételmérgezést okozó USA és 11 európai izolátumban. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az ételmérgezést okozó törzsek kromoszomális enterotoxin génje hőrezisztensebb, mint a gén plazmid lokalizációja esetén, és ez jelentős, mert az ételmérgezések hátterében az étel elégtelen hőkezelése áll. Igazolt az is, hogy a *cpet* hordozó plazmid konjugatív, azaz a *cpe* pozitív törzsek átadhatják a plazmidot, s ezzel az enterotoxicus sajátosságot a bélflórában gyakori *C. perfringens* populációnak. Miután az intestinalis törzsek jól adaptálódtak ehhez a miliőhöz, toxinogénné válva tovább perzisztálhatnak, mint egy ételmérgezést okozó törzs. Talán ezzel magyarázható, hogy az enterotoxigén nem ételmérgezés jellegű gastroenteritis hosszabb lefolyású és súlyosabb.

Kétyi Iván dr.

Az Escherichia coli szulfonamid rezisztenciájának perzisztenciája az Egyesült Királyságban, a korlátozott alkalmazás ellenére. Enne, V. I. és mtsai (Dept. Med. Microbiol., Royal London Sch. Med., London E1 2AD Anglia): Lancet, 2001, *357,* 1325-1328.

Az *Escherichia coli* és más kórokozók mind gyakoribb szulfonamid rezisztenciája miatt 1991 és 1999 között drasztikusan csökkent az alkalmazása – 320 000 javallatról 7000-re. A szerzők arra a kérdésre keresték a választ, hogy ennek eredményeként csökkent-e a rezisztens törzsek aránya. Ennek megfelelően 1991-ben izolált 350 *E. coli* törzs szulfonamid rezisztenciáját vetették össze 359, 1999-ben izolált törzsével. Az izolátumok különböző vizsgálati anyagokból, kórházban, járóbeteg-szakrendelésen, valamint háziorvosok által kezelt betegekből származtak, így nosocomialis jellegük kizárható.

Az eredmények azt mutatták, hogy az *E. coli* törzsek szulfonamid rezisztenciája nem csökkent 1999-re (46%), az 1991-ben észlelt 39,7%-os arány szignifikánsan nem változott. Megvizsgálva 8 antibiotikummal szembeni érzékenységet is, legalább hat esetében ugyancsak nem növekedett az érzékenység 1999-re. Mint ismeretes, a szulfonamid rezisztenciát a *sulI, sulII* plazmid által hordozott gének okozzák eltérő dihidropteroát szintetáz formákat kódolva. E plazmidokat vizsgálva a *sulII,* ill. a *sulI + sulII* jelenlétének szignifikáns emelkedését észlelték.

Magyarázatukat két tényezőre vezetik vissza: egyrészt a plazmidok polirezisztenciát kódolnak, azaz a szelekciós nyomás nem szűnt meg. Másrészt állati takarmányokhoz csak 1998-ban 80 tonna szulfonamid-trimethroprim kombinációt használtak fel, így a szulfonamid a táplálkozási láncon keresztül is kifejtette szelekciós nyomását.

[Ref.: A szerzők is utalnak arra, hogy pl. Finnországban határozottan csökkent a Streptococcus pyogenes törzsek erythromycin rezisztenciájának aránya a gyógyszer alkalmazásának csökkenése óta. Hazai analóg tapasztalataink a chloramphenicollal kapcsolatban vannak. Hangsúlyozni kell a tápláléklánc fontosságát a rezisztencia humán következményeivel illetően. Ezért nemzetközi előírás, hogy az állatgyógyászatban olyan antibiotikumokat-kemoterápiás szereket kell alkalmazni, melyek nem szerepelnek a humán gyakorlatban. A tápokhoz adott trimethoprim ennek az elvnek a megszegése.]

Kétyi Iván dr.

Új Helicobacter species izolálása idiopathiás krónikus colitisben szenvedő rhesus majmokból. Fox, J. G. és mtsai (Massachusetts Inst. Technol., Cambridge, MA, USA): J. Med. Microbiol., 2001, *50,* 421-429.

Fogságban tartott fiatal rhesus majmokban *(Macaca mulatta)* nem ritka az idiopathiás krónikus colitis. A perzisztens diarrhoea súlyvesztéshez és dehydratióhoz vezet. Patológiailag a colon gyulladását plazmasejtes infiltratio, a crypták epithelialis hyperplasiája, goblet-sejtek számának csökke-

nése, multifokális abscessusok a cryptá területén, mucosalis erosio és ulceratio jellemzi. A kórkép és patológiai jellemzői analógok az emberi colitis ulcerosával és a tamarinok (újvilági selyemmajmok) hasonló kórképével. E majmok koloniáiban ez a kórkép az egyedek 50%-ában is észlelhető, és a colitis 25–40%-ban adenocarcinomához vezet.

Számos bakteriológiai és virológiai negatív eredmény után a colitisben szenvedő és a tünetmentes rhesus majmokból a *Helicobacter* genus egy új speciesét izolálták. Sok más faecalis eredetű *Helicobacter* specieshez hasonlóan az új species is ureáznegatív. Emberi diarrhoeás esetekből eddig hat ún. enterohepaticus *Helicobacter* speciest izoláltak *(H. fennelliae, H. cinaede, H. pullorum, H. canis, H. rappini és H. canadensis)*. A rhesus majmokból izolált új species a *H. fennelliae*-vel helyezhető egy csoportba.

Az új species colitismentes állatokban a colon kefeszegélyéhez tapadva, adherálódva amint spiralis ágens ismerhető fel bipoláris csillóival. Diarrhoea esetén az ágens mélyebb lokalizációja figyelhető meg. Az emberből izolált *H. cinaedi* és *H. fennelliae* esetén arra a következtetésre jutottak, hogy immunszupprimált betegek esetén felelősek a kialakult proctitis, colitis és diarrhoea fennállásáért és ugyanezek a speciesek képesek rhesus majmokban diarrhoea és bacteriaemia létrehozására.

Kétyi Iván dr.

Nefrológia

Ischaemiás nephropathia. Tuttle, K. R. (The Heart Institute of Spokane, Spokane, Washington, USA): Curr. Op. Nephrol. Hypertens., 2001, *10*, 167-173.

Az idült veseelégtelenség egyik leggyakoribb oka 50 év felett az ischaemiás nephropathia (IN). Csak a diabetes mellitus és a hypertonia betegség előzi meg. A kórkép klinikai megközelítése ellentmondásos, hiányoznak a kontrollált tanulmányok. A cikk összefoglalja a kérdésről rendelkezésre álló ismereteket.

A betegség az arteria renalis arteriosclerosis (RAS) szűkülete által okozott idült veseelégtelenségként definiálható. Az arteria renalis szűkülete renovascularis hypertoniát és különböző cardialis komplikációkat okozhat. A különböző klinikai manifesztációk önmagukban és kombináltan is jelentkezhetnek.

Az RAS a többi atherosclerosison alapuló betegséghez hasonlóan progresszív betegség. A veseállomány évente kb. 5–20%-kal csökken, amit a szérum-kreatininszint emelkedése követ. Emellett növekszik a mortalitás is, ami elsősorban renalis és cardialis eredetű. A halálozás a szűkület mértékétől függően 50-80%-kal emelkedik. A halálozást a revascularisatio önmagában nem javítja, csupán akkor, ha a beavatkozást a vérnyomás jelentős csökkenése követi.

Az IN diagnosztikáját illetően sokféle javaslat létezik, de a vizsgálatok specificitása kicsi. Ebben a kórképben is fontos alapvizsgálat a hasi ultrahang, mely a vesék méretét, echogenitását, szerkezeti eltéréseit mutatja. Választ ad arra, hogy érdemes-e recanalisatiót végezni, segítheti a diagnózist (aszimmetrikus vesék erősítik a klinikai gyanút, bár az egyforma vesék esetén sem zárható ki). A kamerarenográfia önmagában, vagy ACE-gátlóval érzékenyítve renovascularis hypertonia esetén hasznos. IN-ban azonban a beszűkült vesefunkciók miatt sokszor nem lehet elvégezni.

Az újabb nem invazív diagnosztikai lehetőségek közül úgy tűnik, a színes Doppler-technika a legjobb szűrővizsgálat. A vese morfológiája mellett a vesekeringés dinamikájáról is képet ad. Hátránya, hogy az eredmény függ a vizsgálattól, és obes beteg, anatómiai variánsok, bélgázosság esetén korlátozott értékű. Az MR a másik jól használható módszer. Jól megítélhetőek a járulékos erek is, de a szűkület mértékét általában túlbecsüli és hemodinamikai információkat nem ad. A legpontosabb és leginformatívabb vizsgálómódszer az angiográfia. Több vizsgálat történt abból a célból, hogy a Doppler-szonográfia és az MRI érzékenységét és specificitását meghatározzák az angiográfiához viszonyítva.

További diagnosztikus kérdés, hogy mikor érdemes angiográfiát végezni. Ezt mindenképpen a revascularisatio szükségessége határozza meg. Kétoldali szűkület, progresszíven romló vesefunkciók indokolttá teszik a vizsgálatot. A cikk végén a szerző táblázatban foglalja össze a vizsgálat menetét.

A kezelést a percutan revascularisatiós technikák (tágítás, stent behelyezése) és műtéti beavatkozás jelenti. A kérdéskörrel legnagyobb betegszámmal a dán Arteria Renalis Stenosis Intervenciós tanulmány foglalkozott 106 beteg bevonásával. Ez a vizsgálat azonban elsősorban a renovascularis hypertoniával foglalkozott. A szerző saját progresszív vesefunkciós károsodással járó IN-s anyagukban más szerzőkhöz hasonlóan 70% körüli javulást figyelt meg a revascularisatiót követően, ami 24 hónapos követés után is a betegek jelentős részében fennállt. (Mindössze a betegek 4%-ában romlott ismét a vesefunkció.)

A nem invazív kezelés megegyezik az atherosclerosis egyéb manifesztációi esetén alkalmazott terápiával: statinok, ACE-inhibítorok, a magas vérnyomás optimális kontrollja.

Móczár Csaba dr.

Onkológia

A colorectalis carcinoma kockázata emlőrák után. Newschaffer, C. J. és mtsai (Department of Epidemiology, John Hopkins School of Medicine and Public Health, Philadelphia Anglia): Lancet, 2001, *257*, 837-840.

Az emlőrákkal foglalkozó közlemények között találhatók olyan megfigyelések, melyek az érintettekben a colorectalis carcinoma (CRC) gyakoribb előfordulásáról számolnak be. Az elsődlegesen emlődaganatos nők fokozott CRC kockázata kétséges, legfeljebb a CRC-ben szenvedő betegek elsőfokú rokonainál tapasztalható rizikóval azonos.

A szerzők 1974–1995 közötti években az Epidemiológiai Felügyelet és az SEER Carcinoma Regiszter alapján 9 földrajzi régió (az USA lakosságának 10%-a) primer emlőrákos betegeinek adatait dolgozták fel. Kizárták a vizsgálatból a 25 évesnél fiatalabb betegeket, azokat, akik sem a fehér, sem a fekete etnikumhoz nem tartoztak, akiknek diagnózisa vagy az emlődaganat stádiuma bizonytalan volt, vagy a kórisme post mortem történt. Kiemelték továbbá az adatbankból azokat az eseteket, amelyekben az emlőrákot követően colon- vagy rectumcarcinoma alakult ki, ill. az utóbbi daganatoknak az átlagnépességben megfigyelt mutatóit. Az emlőrák utáni és az attól függetlenül előforduló CRC betegeket életkor, etnikai jellemzők, tumorlokalizáció és -stádium, valamint követési idő szerint csoportosították. A standardizált incidenciát ötéves naptári időszakok szerint állapították meg. Prae-, peri- és postmenopausás csoportokat is képeztek.

Az értékelésben 227165 beteg szerepelt. Életkoruk átlaga a mammacarcinoma megállapításakor 62 év, a követési idő átlaga 5 év volt. A CRC-ben megbetegedett emlőrákos nők életkora magasabb volt, mint a csak

CRC-ben szenvedőké, vagyis idősebb korban a két betegség között pozitív korrelációt találtak.

A megfigyelés kezdeti időszakában az emlőrákos betegek között kevesebb CRC fordult elő, mint a későbbi periódusban, és a korábban észlelt esetek prognózisa rosszabb volt, mint a később felismert betegeké. Utóbbi a rövidebb követési idő következménye is lehet.

Az emlőrákos csoport betegeinél a coloncarcinoma valószínűsége 5%-kal, a rectumcarcinomáé 13%-kal kisebb, mint az átlagnépességben. Az emlőrákos csoporton belül a CRC csökkent kockázatát az emlőtumor 65 év feletti jelentkezése, a daganat lokális stádiuma esetén állapították meg. A coloncarcinoma rizikójának mérséklődése a fehérbőrű, a rectumcarcinomáé az afroamerikai emlőrákos betegekre jellemző. Emlőrákos nőkben csökkent CRC kockázatot találtak az átlagnépességhez viszonyítva a diagnózist követő első 6 hónapban, ezt követően 5 évig nem volt különbség, majd ismét csökkenés mutatkozott.

A szerzők elemzése alapján elvethető az a nézet, hogy emlőrákos betegekben a CRC rizikója fokozott, sőt egyes csoportokban az nem éri el az átlagnépességét. A mérsékeltebb CRC incidencia magyarázata ismeretlen. Egyesek felvetik az emlőrák hormonpótló kezelésének protektív szerepét. Ez ellen szól a CRC gyakoriság időbeni változatossága (korai csökkenés, majd 5 évig kiegyenlítődés). A tamoxifen korábban feltételezett kockázatot növelő szerepét sem bizonyították.

Holländer Erzsébet dr.

Növeli-e a diuretikus kezelés a coloncarcinoma kockázatát? Tenenbaum, A. és mtsai (Cardiac Rehabilitation Institute, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Izrael): Am. J. Med., 2001, *110*, 143-145.

Klinikai tanulmányok szerint a tartós diuretikus kezelés növeli a vesecarcinoma kockázatát. Feltételezik, hogy a vese- és coloncarcinoma kialakulásának mechanizmusa hasonló. Utóbbiból kiindulva vizsgálták a szerzők a diuretikus terápia és a vastagbélrák kockázati összefüggését.

A Bezafibrát Infarctus Prevenciós tanulmány 15 524 betegét (életkoruk 45–74 év) átlagosan 5,6 évig figyelték meg. A betegek között előforduló carcinomákról a Nemzeti Carcinoma Regiszterből szereztek tudomást. A végső értékelésben 14 166 beteg szerepelt, akik közül 2153 (15%) részesült diuretikus kezelésben: 357 beteg hydrochlorothiazidot, 199 amilorid-hydrochlorothiazid kombinációt, 1514 furosemidet, 83 egyéb készítményt kapott. A diuretikumot szedők idősebbek voltak, cardialis állapotuk, vérnyomásuk kedvezőtlenebb volt, mint a többi betegé. A diuretikus kezelésben részesülők többsége ACE-gátlót, káliumot, digitáliszt és nitrátot is kapott. A diuretikumot nem szedő betegek közül többen kaptak aspirint és bétareceptor-blokkolót.

A diuretikummal kezelt betegek közül 139 esetben (6,5%) észleltek carcinomát, a nem szedők közül 622 betegnél (5,2%) fordult elő carcinoma. A diuretikum csoportban gyakoribb volt a vastagbélrák (23 beteg, 1,2%) mint a nem szedők között (73 beteg, 0,5%). A vesetumor is gyakoribb volt a diuretikummal kezeltekben (10 eset, 0,5%) mint a nem kezelt csoportban (30 eset, 0,25%). A diuretikummal kezelt coloncarcinomás betegek között nagyobb volt azoknak a száma, akik nem kaptak aspirint (1,4%) mint azoknak, akik aspirint is szedtek (0,6%), függetlenül attól, hogy diuretikus kezelésben részesültek, vagy sem. A tüdő-, prostata- és hólyagrák gyakorisága a diuretikum adagolástól független volt. Az életkor, nem, testsúly, dohányzás, cardiovascularis betegség, hypertonia, metabolikus zavarok és a coloncarcinoma kockázata között nem találtak összefüggést.

A diuretikum típusát elemezve a vastagbélrák-rizikó és a furosemid között nem volt korreláció, a hydrochlorothiaziddal intermedier, a kombinált hydrochlorothiazid-amilorid terápiával kifejezett volt az összefüggés.

A szerzők megállapítják, hogy a diuretikus kezelés, ezen belül is a kombinált terápia csak az aspirint nem szedő betegekben növeli a vastagbélrák kockázatát. A rizikó hasonló a folsavhiány, magas alkohol- és energiafogyasztás veszélyeztető hatásához. A diuretikumok carcinogen hatását az aspirinen kívül az antioxidánsok, nem szteroid gyulladásgátlók is mérséklik. A különböző diuretikus készítményeknek nem csak toxikus és mutagen, hanem carcinogen tulajdonsága is eltérő.

Holländer Erzsébet dr.

Az epeutak daganatainak diagnosztikája és kezelése. Leuschner, U. (Med. Klin. II. Johann-Wolfgang-Goethe-Univ. Frankfurt am Main, Németország): Med. Welt, 2001, *52*, 14-17.

Az epeutak jóindulatú daganatai ritkák, tüneteik a malignus tumorokéval megegyeznek. Az epeutak daganatai a modern képalkotó eljárások: UH, ERC, CT, MRC és PET segítségével felismerhetők, sajnos többnyire késői szakban. A daganatok nem sebészi kezelése palliatív. A distalis epeutak daganatai jobban, a hilusközelieké nehezebben befolyásolhatók.

Az epeútdaganatok 1/3 része a májból származik. Az epeutakból kiinduló, évente 5–6/100 000 embert érintő tumor az emésztőszervi daganatok között gyakoriságban az 5. helyet foglalja el. Az epehólyag-carcinomával ellentétben nem igazolt az epeutak malignus daganatainak és az epekövességnek az összefüggése. A kapcsolat hiányát valószínűsíti, hogy férfiakban a betegség mérsékelten gyakoribb. Lehetséges hajlamosító tényező a primer sclerotizáló cholangitis, a d. choledochus cysta, Caroli-syndroma, epeút-papillomatosis, hosszú d. choledochus és a colitis ulcerosa is.

Az epehólyag-carcinoma felismerésekor már nem csak a környező erekre, nyirokcsomókra, távolabbi szervekbe, hanem az extrahepaticus epeutakra is többnyire ráterjedt. Az epeutak elsődleges és másodlagos daganatainak első figyelmeztető tünete a fájdalmatlan icterus, továbbá anaemia, pruritus, steatorrhoea, esetleg cholangitis.

Az epeutak daganatainak felismerésére több, mint 20, változó szenzitivitású tumormarkert alkalmaznak, melyek alkalmasabbak a terápia kontrolljának, a beteg sorsának, a recidíva jelentkezésének megállapítására, mint a korai diagnózisra. Az UH-vizsgálat csak 50%-ban eredményes korai epeút-carcinomában, s a CT-hez hasonlóan nem alkalmas a hilusközeli daganatok felismerésére. A diagnosztikus hatásfokot javítja a spirál-CT- és az MRI-vizsgálat. Sikeres az intraductalis szonográfia – miniszonda segítségével – és a PET. Utóbbi az epeúti endothelsejtek glukózfelhasználását méri, de Németországban is kevés helyen hozzáférhető.

Diagnosztikus gyanú esetén endoszkópos cytologiai mintavételt kell megkísérelni. Utóbbi 30–50%-ban sikeres.

Az epeútdaganat kiterjedése ritkán ad lehetőséget kuratív sebészi kezelésre. Palliatív megoldás a drainage, radioterápia, kemoterápia. Az endoprotézis-felhelyezés 84–90%-ban sikeres, de 2-3 hónap után elzáródik. A legjobb eredményeket a drága fémstentek alkalmazásával és distalis epeút-carcinomában tapasztalták.

Próbálkozások történtek endoszkópos (transpapillaris vagy percutan) sugárkezeléssel. Az eredmények értékeléséhez még további adatgyűjtés szükséges. Hasonlóan kevés a ta-

pasztalat a kemoterápiával is. Utóbbi monoterápiás alkalmazásával 12%-ban észleltek részleges remissziót.

Holländer Erzsébet dr.

A hepatocellularis carcinoma nem sebészi kezelése. Allgaier, H. P. és mtsai (Abt. Inn. Med. II. Med. Universitätsklinik, Freiburg, Németország): Med. Welt, 2001, *52*, 3-8.

A világszerte elterjedt hepatocellularis carcinoma (HHC) prevalenciája regionálisan eltérő, Afrikában, Ázsiában igen gyakori. A fejlett országokban 100 000 lakosra számítva évente 3-4 férfi és 1-2 nő megbetegedése valószínű. A HHC 60–90%-ban májcirrhosis talaján alakul ki, rizikója korrelál az alapbetegség tartalmával és súlyosságával, az életkortól független.

A HHC a diagnózis időpontjában sebészi kezelésre legfeljebb 20%-ban alkalmas. A resectio akadálya lehet a máj csekély funkcionális kapacitása. Transzplantáció szigorúan válogatott esetekben jön szóba. Mindezek a nem sebészi gyógymódok hatékonyságának növelését indokolják.

A transarterialis chemoembolisatiót (TACE) az teszi lehetővé, hogy a HHC vérellátása 80%-ban artériás, szemben a normális májszövet 75%-ában vénás ellátásával. A kontrasztanyag-chemotherapeuticum oldatot transfemoralisan juttatják az arteria hepaticán keresztül a daganatsejtekbe, majd a tumort ellátó ereket zselatinrészecskékkel embolizálják. A kezelést 8-12 hetente – az optimális eredmény bekövetkeztéig – ismétlik.

A TACE-kezelés ellenjavallt súlyos májkárosodásban, a vena portae főágának thrombosisában. Előrehaladott stádiumú HHC-ban szenvedő betegek túlélése randomizált vizsgálatok szerint TACE-kezelés hatására nem, vagy alig javul.

A HHC kezelésében az 1980-as évektől kezdődően próbálkoznak ultrahanggal vezérelt percutan alkoholinjekció alkalmazásával. Alkohol hatására a daganatsejtek elhalnak. A beavatkozás nem megterhelő, maximum 3 (legfeljebb 5) cm átmérőjű daganat kezelésére ajánlják. Az ellenjavallatok a TACE-nál ismertetettekkel megegyeznek, kiegészítve az ascitessel, biliaris obstructióval, távoli áttételekkel. A szövődmények között leggyakoribb a láz és hasi fájdalom. A terápia eredménye spirál-CT-vizsgálattal mérhető le, az érocclusiót színes Doppler-vizsgálat bizonyítja. Az alkoholinjekciós kezelés utáni 3 éves túlélés kis daganatoknál a resectióhoz hasonló: 72–76%. Az évenkénti recidíva valószínűsége 15–20%.

A percutan alkoholinjekciós kezelés változata a narcosisban végzett, nagy mennyiségű alkohollal történő terápia. Ennek eredményei alig jobbak, szövődményei súlyosabbak, akár halálosak is lehetnek.

A harmadik kezelési lehetőség a rádiofrekvenciás termoablatio (RFTA). A beavatkozást helyi érzéstelenítésben végzik. A daganatba tűelektródákat vezetnek, s ezeken keresztül termolaesiót, vagyis a daganatszövet pusztulását idézik elő. A módszerrel elérhető károsítás nagyságát az elektródafelszín mérete, az expozíciós idő, a szöveti ellenállás határozza meg. Szükséges továbbá az elektróda hűtése is élettani konyhasóoldattal. Utóbbi a szöveti ellenállást is csökkenti. Az RFTA-t szintén követheti hasi fájdalom. Egyéb szövődményt nem tapasztaltak. A követéses vizsgálatok szerint kis tumorok estében 10 hónap múltán a betegek 2/3-a tünetmentes.

A 3,5 cm-nél nagyobb átmérőjű daganatok kezelését megkísérelték alkoholinjekció és RFTA, ill. embolisatio és RFTA kombinálásával. Az eddigi tapasztalatok szerint az inoperabilis betegek túlélése így jobb, mint egy-egy módszer önálló alkalmazásával.

Holländer Erzsébet dr.

Patológia

Az emlő ductalis intraepithelialis neoplasiája. Tavassoli, F. A. (Armed Forces Institute of Pathology, Department of Gynecology and Breast Pathology, Washington DC. USA): Virchows Arch., 2001, *438*, 221.

Két-három évtizede az in situ emlőrákok ritkák voltak, java részük tapintható és rosszul differenciált formában került felismerésre. A mammográfiás emlőrákszűrés hatására az in situ ductuscarcinoma (DCIS) gyakorisága 2,8%-ról 14,4%-ra emelkedett és több mint a felük nem comedo DCIS. A gyakoriságában megnövekedett jól differenciált DCIS-t csak mennyiségi és nem minőségi kritériumok különítik el az ún. atípusos ductalis hámhyperplasiától (ADH), és ez megkérdőjelezi, hogy szabad-e az egyiket a „rák" pszichés terhet okozó, esetleg tévesen agresszív kezelést eredményező bélyegével jelölni. Bár *Page és mtsai* követéses vizsgálataik során kimutatták, hogy a biopsiával igazolt típusos ductalis hyperplasia (TDH), ADH és DCIS relatív rákkockázata 2, 5, illetve 11, mások hasonló morfológiai definíciókat használva jelentősen eltérő eredményeket kaptak a rákkockázat vonatkozásában. Ez arra is felhívja a figyelmet, hogy a diagnosztikus kategóriák határai nem élesek, és maguk a diagnózisok nehezen reprodukálhatók. Részben a fenti megfontolások vezettek a lobularis in situ carcinomát és atípusos lobularis hyperplasiát összefogó lobularis neoplasia kifejezéssel analóg ductalis intraepithelialis neoplasia (DIN) koncepciójához. Ebben a rendszerben a rák csak a stromát infiltráló laesiókat jelöli, a neoplasia pedig a fiziológiai funkció nélküli proliferatióra utal.

A jelenlegi besorolás szerint a DIN3 a rosszul differenciált DCIS kategóriája, a DIN2 a közepesen differenciált DCIS-t foglalja magában, de ide sorolják a szokatlan DCIS variánsokat is a típus megjelölésével (pl. non-comedo apocrin, világos sejtes, orsósejtes stb.). A DIN1c pedig együttesen jelöli a jól differenciált DCIS-t és ADH-t. A DIN1b az ún. lapos intraepithelialis proliferációkat jelöli, amelyek a jelenlegi nomenklatúra mellett sem az ADH, sem pedig a DCIS morfológiai kritériumait nem elégítik ki, bár molekuláris vizsgálatok szólnak amellett, hogy ezek a laesiók is kapcsolatban állnak a DIN1c laesiókkal. Amíg ezen lapos hámproliferaciók biológiai viselkedéséről és jelentőségéről nem tudunk többet, addig helyesnek tűnik külön kategóriában elkülöníteni őket. Természetesen differenciált sejtmagok esetén a lapos laesiók is a DIN3 kategóriába sorolandók. Végül a DIN1a a TDH-t foglalná magában. Tekintettel a DIN1c homogenizált csoportjára, a nevezéktani kategóriák mellett az elváltozások mérete is egy dokumentálandó fontos paraméter, amely a kezelést befolyásolhatja. Lényeges, hogy a nomenklatúra nem jelenti azt, hogy az egyik elváltozás a másikba átmegy, ugyanis több adat szól amellett, hogy a DIN1a laesiók DIN2 laesiókon keresztül nem progrediálnak DIN3 laesiókká. A progresszió leginkább a DIN1b és DIN1c között valószínű, ahol fokális necrosis vagy atípia révén a DIN2-be való átmenet is feltételezhető.

A DIN-osztályozás előnyei a következők: 1. Csökkenti annak lehetőségét, hogy ugyanazon elváltozást különböző vizsgálók két drasztikusan különböző névvel (carcinoma vagy hyperplasia) jelöljenek. 2. Lehetővé teszi a tubularis carcinomákkal és jól differenciált DCIS-ekkel rokon molekuláris eltéréseket mutató lapos hámproliferációk (egyes nomenklatúrák szerint „clinging" DCIS-ek) besorolását. 3. Lehetővé teszi, hogy a kezelés az elváltozások méretének és ne a nevének a függvénye legyen. 4.

Csökkenti a beteg és hozzátartozóinak aggodalmát a rák szó kiiktatása révén. 5. A rák szó kiiktatása révén az automatikus mastectomiák lehetőségét is redukálja. 6. A rendszerben könnyű módosításokat eszközölni a bővülő ismeretanyag függvényében.

Az ismertetett elváltozások gyakoriságának megváltozása alighanem paradigmaváltást tesz majd szükségessé ezek nevezéktanában is.

Cserni Gábor dr.

Az emlő primer kissejtes carcinomája: esetismertetés és az irodalom áttekintése. Salmo, E. N. és Connoly, C. E. (University College Hospital, Galway, Írország): Histopathology, 2001, *38,* 277.

A kissejtes emlőrák rendkívül ritka daganat. A 46 éves nő 4 cm-es fájdalmatlan csomóval kereste fel orvosait. Klinikailag nyirokcsomókat nem észleltek az axillában. Paraneoplasiás syndroma nem állt fenn. Az elvégzett mellkasi, hasi és kismedencei CT-vizsgálat, továbbá a kolposzkópia kórosat nem mutatott. A tumort kimetszették, axillaris blokkdissectio nem történt, a beteget 6 ciklus kemoterápiában részesítették (etoposid, cisplatin), ezután a mellkasi, az axillaris és supraclavicularis régiókat is magában foglaló sugárkezelést végeztek. A beteg 9 hónappal a műtétet követően betegségmentes.

A tumor patológiai vizsgálata jól körülírt, 1 cm-es, kis sejtekből álló daganatot igazolt, amely a tüdő kissejtes carcinomájára emlékeztetett, de hasonló sejtpopulációt mutató in situ carcinomás területet is tartalmazott. A daganatban vascularis inváziót is észleltek. A tumorsejtek Grimelius-féle ezüstözéssel pozitívak voltak, és a neuroendokrin differenciáció immunhisztokémiai markerei közül PGP9.5 pozitivitást mutattak CEA és progeszteron receptor pozitivitás mellett, míg az emlőrákokban gyakran pozitív CAM5.2 cytokeratin koktéllal, a neuroendokrin differenciáció egyéb markereivel (NSE, chromogranin, Leu-7), továbbá HMB-45, vimentin, CD45, ösztrogén receptor ellenanyagokkal nem festődtek.

Az emlő primer kissejtes rákjának diagnózisa egyéb primer helyek kizárása után lehetséges, vagy hasonló morfológiájú in situ carcinomás terület jelenléte esetén. Az irodalomban 9 esetről számolnak be, és a betegek többsége nem élt 25 hónapnál többet a diagnózis felállítása után, bár 2 beteg 4 évet élt túl. Amennyire általánosítások vonhatók le a kis esetszám alapján, a tumorok többnyire ösztrogén receptor negatívak, gyakran nyirokcsomó pozitívak és minden leírt esetben vascularis invázió is fennállt. A kissejtes emlőrák ritka, agresszív daganat, magas mortalitással. Megfelelő kezelésének kialakításához több eset tanulmányozására lenne szükség.

Cserni Gábor dr.

HÍREK

Meghívó a **Diabetológia** és **Anyagcsere Alapítvány** és a **Magyar Gasztroenterológiai Társaság** közös tudományos rendezvényére
A diabetes mellitus kapcsolata a gasztroenterológiai betegségekkel
A tudományos program fővédnöke: *Prof. Dr. Sótonyi Péter* a Semmelweis Egyetem rektora
Helyszín: Hyatt Regency Budapest
1051 Budapest, Roosevelt tér 2.
Időpont: 2001. október 2.,
10.00– 16.00 óra
Program:
10.00–10.15 Ünnepélyes megnyitó: *Prof. Dr. Sótonyi Péter,* a Semmelweis Egyetem rektora
10.15 **Szekció I.**
Üléselnök: *Prof. Dr. Tamás Gyula*
10.15–10.35 Prof. Dr. Varga Gábor: Az endocrin és exocrin pancreas kapcsolata
10.35–10.55 Prof. Dr. Gerő László: A pancreas diabetes sajátosságai
10.55–11.15 Prof. Dr. Madácsy László: A csecsemő és kisgyerekkori táplálás szerepe a cukorbetegség kialakulásában
11.15–11.30 Megbeszélés
11.30–11.45 Szünet
11.45 **Szekció II.**
Üléselnök: *Prof. Dr. Tulassay Zsolt*
11.45–12.05 Dr. Rácz István: A diabetes beteg endoszkópos vizsgálata
12.05–12.25 Dr. Wittmann István: A diabeteses gastroparesis diagnosztikája és kezelése
12.25–12.45 Dr. Prónai László: A Helicobacter pylori infectio és a diabetes mellitus kapcsolata
12.45–13.00 Megbeszélés
13.00–14.00 A Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság fogadása a tudományos ülés résztvevői számára
14.00 **Szekció III.**
Üléselnök: *dr. Somogyi Anikó*
14.00–14.20 Dr. Kalmár Nagy Károly: Pancreas transzplantáció diabetesben
14.20–14.40 Prof. Dr. Kárpáti Sarolta: Latens coeliakia vizsgálata 1. típusú cukorbetegségben
14.40–15.00 Prof. Dr. Karádi István Lipidanyagcsere zavarhoz társuló emésztőrendszeri tünetek
15.00–15.20 Prof. Dr. Korányi László: A szigetsejt amyloid peptid szénhidrát anyagcsere hatásai
15.20–15.40 Dr. Somogyi Anikó: Nehézségek a diabetes kezelésében gastroenterológiai betegségekben
15.40–16.00 Megbeszélés
16.00 Zárszó Prof. Dr. Karsai György, a Diabetológia és Anyagcsere Alapítvány kuratóriumának elnöke
A tudományos ülés diabetológus és belgyógyász szakorvos-jelöltek valamint PhD hallgatók számára pontszerző – az akkreditáció folyamatban van.
A részvétel ingyenes.
Szervezők: *Dr. Somogyi Anikó, Dr. Pusztai Péter, Dr. Sármán Beatrix, Dr. Ruzicska Éva, Herold Magdolna.* Technikai segítséget nyújt: Webműves Bt.
Részvételi szándékát kérjük levelezőlapon vagy az alábbi címre visszajelezni, ezzel nagymértékben segíti munkánkat:
Semmelweis Egyetem ÁOK
II. sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest Szentkirályi u. 46.
tel. 266-0926, fax: 266-0816
email: somani@bel2.sote.hu
diabetológia@hotmail.com

Meghívó a **Magyar Pre- és Perinatális Pszichológiai és Orvostudományi Társaság** (MPPPOT) **IV. Országos Kongresszusára**
Időpont: *Budapet, 2001. október 5–7.*
Helyszín: Hotel Benczúr – 1068 Budapest, Benczúr u. 35.
„SZÜLŐK – SZÜLÉS – SZÜLETÉS"
Program
2001. október 5. (péntek)
10.00 Megnyitó
Üléselnök: Hidas György
10.10–10.40 Raffai Jenő: A prenatális kutatások mai állása az ENSZ-konferencia tükrében
10.40–11.30 Molnár Judit: Kényszer és szabadság
11.30–12.00 Molnár Magda: Elbújás-játék a Labirintusban
12.00–12.30 Suhai–Hodász Gábor: Születésélmények szülő szemmel – a magzatnak tulajdonított születés élmények összehasonlító vizsgálata
12.30–13.00 Harjánné Brantmüller Éva: Optimális családtervezés, avagy a szülők felelőssége a születendő gyermek egészségéért

13.00–14.30 Ebédszünet
Üléselnök: D. Nagy Anikó
14.30–15.30 M. Andrek Andrea – Bödecs Péter: Szexualitás a várandósságban és a szülés után
15.30–16.00 Incze Gabriella: A szüléssel kapcsolatos elvárások változásai
16.00–16.30 Koszti Andrea: Az anyaságra, szülésre történő felkészülés jelentősége, tapasztalataink
16.30–17.00 Kávészünet
17.00–18.00 Workshop – Varga András: A matematikai statisztika szerepe a tudományos kutatásban
18.10 Közgyűlés MPPPOT tagoknak
2001. október 6. (szombat)
Üléselnök: Bödecs Péter
9.00–10.00 Vas József: Bevezetés a kapcsolati pszichoneurobiológiába
10.00–10.30 Szabó Miklós – Seres Zoltán – Sárándi István: Terhességi markerek használata a szűrési vizsgálatokban
10.30–10.40 Zséderné Katona Enikő: A szülésznő emberi figyelme
10.40–11.00 Kávészünet
11.00–11.30 Bagdány Sándor – Tamási Ferenc–Tőrös Éva – Palczert Miklós: A XXI. század családcentrikus szülészete
11.30–12.00 Tőrös Éva – Bagdány Sándor–Szűcs Márta – Bartha Tiborné – Tamási Ferenc: Az anyatej termelődése, kiürülése, összetételének változása a szoptatás folyamán
12.00–12.30 Jónás László: A bizalom körei
12.30–13.00 Jakab Zoltánné: Dúlák – Új színfolt a szülészet palettáján
13.00–14.30 Ebédszünet
Üléselnök: Jónás László
14.30–15.00 Bödecs Péter: Terhességi csíkok megelőzése Curiosin® tartalmú kenőccsel
15.00–15.30 Csorba Simon – Tiba János: Csaba (1998)
15.30–16.00 Orvos Hajnalka – Zoboki – Pál Attila: Terhesgondozásra nem járt asszonyok szociális helyzete és újszülöttjeinek sorsa
16.00–16.30 Kulcsár Mihályné: Az idegrendszer érési folyamatai magzati és csecsemőkorban
16.30–17.00 Kávészünet
17.00–17.30 Tornyossy Mária: Az anya és a magzat transzperszonális pszichológiai megközelítése
17.30–18.00 Hadházi Éva: A terhesség, szülőség bizonyos aspektusaiban mutatkozó különbségek primi és multipara anyáknál
18.00–19.00 Workshop–Tornyossy Mária: – az előadáshoz kapcsolódó
19.30 Fogadás
2001. október 7. (vasárnap)
Üléselnök: Suhai–Hodász Gábor
9.00–10.30 Helga Blazy: Az apával hármasban (fordítással)
10.30–11.30 F. Földi Rita: Intrauterin fejlődés és hiperaktivitás
11.30–11.50 Kávészünet
11.50–12.50 Demetrovics Zsolt: Kémiai és viselkedési addikciók: a korai személyiségfejlődés és a családi kapcsolatok szerepe
12.50–13.20 Dobler Magda: A zene hatása a várandós anyákra és a csecsemőkre
13.20 Zárómegbeszélés (búcsúital)
Információ: az MPPPOT titkárságán:
Móricz Éva –
Tel/fax: (06-1) 282-6044,
E-mail: pszian@elender.hu
Tudományos kérdésekben:
Raffai Jenő. Tel: 06(30)900-20-39

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

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 Betegsegélyezési 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/rögz.: 06 (23) 450-106
E-mail: nagyfmly@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 betegeiknek! BIOPTRON lámpák javítása, bérbeadása!
Sax Kft., Tel.: 409-3643,
e-mail: saxkft@gepaard.net

Meghívó a **Fővárosi Szent István Kórház Tudományos Bizottsága** *kerekasztal konferenciát* rendez.
Helye: Fővárosi Szent István Kórház Kultúrterem
Időpont: *2001. szeptember 18,* 14 óra
Kerekasztal témája:
Az onkológiai betegségek szupportív terápiája
A kerekasztal résztvevői:
Dr. Fülöp József, Dr. Raposa Tibor, Dr. Répássy Dénes, Dr. Szántó István
Moderátor: *Dr. Raposa Tibor* egyetemi magántanár

A **Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza** (1145 Budapest, Uzsoki u. 29.) tudományos ülést rendez *2001. szeptember 12.-én* szerdán 15.00 órakor a faházban.
Címe:
Klinikopathológiai konferencia
A következő ülés *2001. október 10.-én* szerdán 15.00 órakor kezdődik a faházban.
Az onkológiai ülés elnöke
prof. Dr. Jeney András a MOT elnöke.

Előadások:
1. *Dr. Katona Csilla:* Biokémiai paraméterek vizsgálatának szerepe az 5-Fluorouracil terápia során
2. *Pesznyák Csilla, Dr. Lövey Katalin:* Elektrónikus mezőellenőrzés lineáris gyorsítón
3. *Dr. Naszály Attila:* Radio-chemoterápia biológiai alapjai
4. *Dr. Nagykálnai Tamás:* Chemoterápia és hormonterápia új generációs készítményei emlőrákokban
5. *Dr. Nemeskéri Csaba:* Intracranialis malignus daganatok sztereotaxiás brachyterápiája
6. *Dr. Mayer Árpád:* Lokális (loko-regionális) hyperthermia elméleti és klinikai evidenciái

---

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 klasszi-

kusnak 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.

Az Orvosi Hetilap 2001, *142*, 1711. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXIII. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Mentőszolgálat** OBSI telephelyére pályázatot hirdet
Aneszteziológiai Szolgálat és belgyógyászati jellegű Intenzív Terápiás Osztályra,
változó munkahelyre
– *3 fő aneszteziológus szakorvosi vizsgával, vagy agyakorlattal rendelkező szakvizsga előtt álló orvos* részére. Belgyógyászati szakvizsga megszerzése lehetséges.
– *3 fő belgyógyász szakorvosi vizsgával, vagy gyakorlattal rendelkező szakvizsga előtt álló orvos* részére. Aneszteziológiai szakvizsga megszerzése lehetséges.
A pályázat részletes feltételeit az Egészségügyi Közlönyben tesszük közzé. A pályázatot *Dr. Szokoly Miklós* OMSZ főigazgatóhelyettes úrhoz kell benyújtani az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül.
Cím: 1081 Budapes, Fiumei út 17.
Tel.: 333-7599

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet az alábbi *osztályvezető főorvosi* állások betöltésére:
– *Szemészeti osztály*
– *Pszichiátriai osztály*
– *II. Krónikus belgyógyászati osztály*
– *Mozgásszervi rehabilitációs osztály*
Pályázati feltételek:
Alapszakvizsga utáni 10 év szakmai gyakorlat.
A pályázatok elbírálásánál a bizottság figyelembe veszi a további szakvizsgákat, a jelölt tudományos tevékenységét, szakmai-közéleti aktivitását, valamint idegen nyelv ismeretét.
A pályázathoz csatolni szükséges:
– részletes szakmai önéletrajzot,
– képesítést igazoló okiratok másolatát,
– alapnyilvántartásról szóló igazolást,
– kamarai tagsági igazolást,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt,
– az osztály működésére vonatkozó szervezési-vezetési elképzeléseket,
– hozzájárulást ahhoz, hogy a pályázatot elbírálók a pályázatot megismerhessék.
A pályázatokat az Intézmény címére (1096 Budapest, IX. Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani.

Réthy Pál Kórház-Rendelőintézet (5600 Békéscsaba Gyulai út 18.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Radiológiai Osztályára 1 fő szakorvos* részére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– röntgen szakvizsga,
– Országos Orvosi Nyilvántartásba vétel igazolása,
– MOK tagság igazolása
– MR, CT gyakorlat előnyt jelent
Bérezés: megegyezés szerint. Családosoknak lakás is szóba jöhet. Egyedülállóknak garzonlakást biztosítunk.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatokat *Dr. Nagy Balázs* főigazgató főorvos nevére (5601 Békéscsaba, Pf. 49.) kell benyújtani.

Tuzsér Nagyközség Önkormányzata (4623 Tuzsér, Kossuth út 70.) *pályázatot hirdet háziorvosi állás betöltésére a II. számú vegyesháziorvosi körzetben.*
(Területi ellátási kötelezettséggel, vállalkozási formában működtetett, hétközi készenléti, hétvégi központi ügyeletben való részvétellel, iskolaorvosi faladatokkal).
A település népességszám: 3462 fő (II. sz. háziorvosi körzetre eső népességszám: 1731 fő, a betegkártyaszám: 2280)
Pályázati feltétel: a 4/2000. (II. 25.) EüM. sz. rendelet szerint:
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– okiratok hiteles másolata,
– szakmai önéletrajz.
Előny: praxisjog átvételére vonatkozó előzetes megállapodás a jogot értékesítő háziorvossal.
Juttatások, egyéb információk:
A pályázat benyújtásának határideje: *2001. december 05.*
A pályázat elbírálásának határideje: *2001. december 15.*
Az állás betölthető: *2002. január 01.-től*
Szolgálati lakás biztosított.
A pályázat benyújtása
Révész László polgármesterhez
4623 Tuzsér, Kossuth út 70.
Tel.: 45/441-048.

A **mosonmagyaróvári Karolina Kórház-Rendelőintézet** kórházigazgatója pályázatot hirdet:
– *aneszteziológiai és intenzív terápiás szakorvosi* (6 ágyas aneszteziológiai és intenzív terápiás osztályra),
– *onkológus szakorvosi* (szakrendelésre),
– *radiológus szakorvosi,*
– *szemész szakorvosi* (szakrendelésre),
– *kardiológiai osztályra*
– *kardiológiai szakorvosi*
(szakvizsga előtt álló is lehet), ill.
– *ráépített kardiológiai szakvizsga vállalásával belgyógyász* szakorvosi, és
– *belgyógyászati osztályra központi gyakornoki* állások betöltésére
Az állások a pályázati eljárást követően azonnal betölthetők.
Bérezés a Kjt. alapulvételével megegyezés szerint (kivétel központi gyakornok).

Lakáskérdés megbeszélés tárgya.
Érdeklődni *dr. Vörös László* kórházigazgatónál lehet a 96/578-668-as telefonszámon, illetve személyesen.

Fővárosi Önkormányzat Szent István Kórház főigazgatója pályázatot hirdet *Belgyógyászati osztályára, fiatal szakvizsga előtt álló orvos* részére, orvosi állás betöltésére.
Pályázatot az alábbi címre kérjük benyújtani: 1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

A béta-receptor-blokkolók szerepe a krónikus szívelégtelenség kezelésében
Czuriga István dr., Édes 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 polimerázláncreakció gyorsteszt rutinszerű alkalmazása magyarországi betegpopuláción
Somosközi 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.

Mágneses rezonanciavizsgálat szerepe az emlőelváltozások diagnosztikájában
Boné Beáta dr., Szabó Botond dr., Palkó András dr., Aspelin, Peter dr.

Ultrahanggal vezérelt hidrosztatikus desinvaginatio
Weisenbach János dr., Hock András dr., Molnár Szilvia drd.

A gyomor Epstein–Barr-vírusgenom pozitív lymphoepitheliomaszerű carcinomája
Lukács Miklós dr., Bodorkós Imre dr., Völgyi Zoltán dr., Lakatos László dr., Tárnok Ferenc dr., Brittig Ferenc dr., Máhr Károly dr., Hafner János dr., Kelényi Gábor dr.

Szigetsejt citoplazma és glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek kis súllyal született fiatal felnőttekben
Luczay Andrea dr., Vásárhelyi Barna dr., Madácsy László dr., Pánczél Pál dr., Tulassay Tivadar dr.

Fiatalkori méhtestrák
Orosz András dr., Zs. Tóth Ferenc dr., Molnár Anna dr., Orosz Gábor drd.

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.

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

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

A pancreas lymphoepithelialis cystája
Székely Eszter dr., Tarján Zsolt dr., Csapó Zsolt dr.

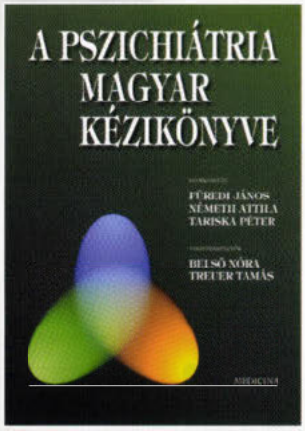
A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A pszichiátria magyar kézikönyve

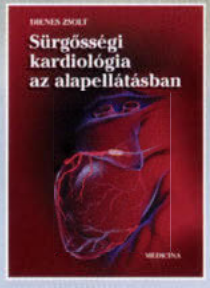
Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás



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

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



Dienes Zsolt:

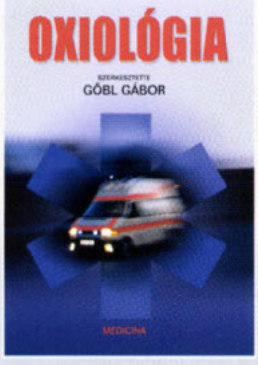
Sürgősségi kardiológia az alapellátásban

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

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

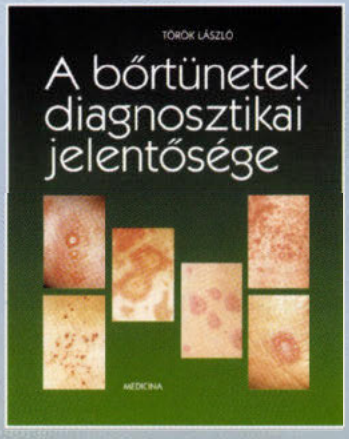
Oxiológia

Szerkesztette: Gőbl Gábor



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

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



Török László:

A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

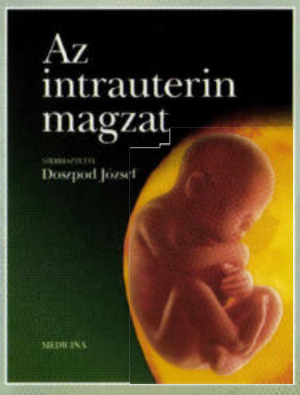
Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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

MEDICINA

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



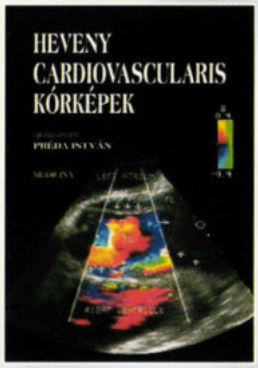
Az intrauterin magzat
Szerkesztette: Doszpod József

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 terhest 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 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 időszerűbbé 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

MEDICINA

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

142. évfolyam, 37. szám 2001. szeptember 16.

490 Ft

A béta-receptor-blokkolók szerepe a krónikus szívelégtelenség kezelésében 2005

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Retinalis microaneurysmák számának és lokalizációjának prognosztikai jelentősége 1-es típusú diabetes mellitusban 2015

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Mycosis fungoides interferon-alfa- és PUVA-kezelése 2021

SCIENTOMETRIA

Scientometirás és publikációs praktikák. A globalizáció megjelenése az orvosi publicisztikában 2025

KAZUISZTIKA

Kihordott terhesség iker foetus papyraceus mellett 2033

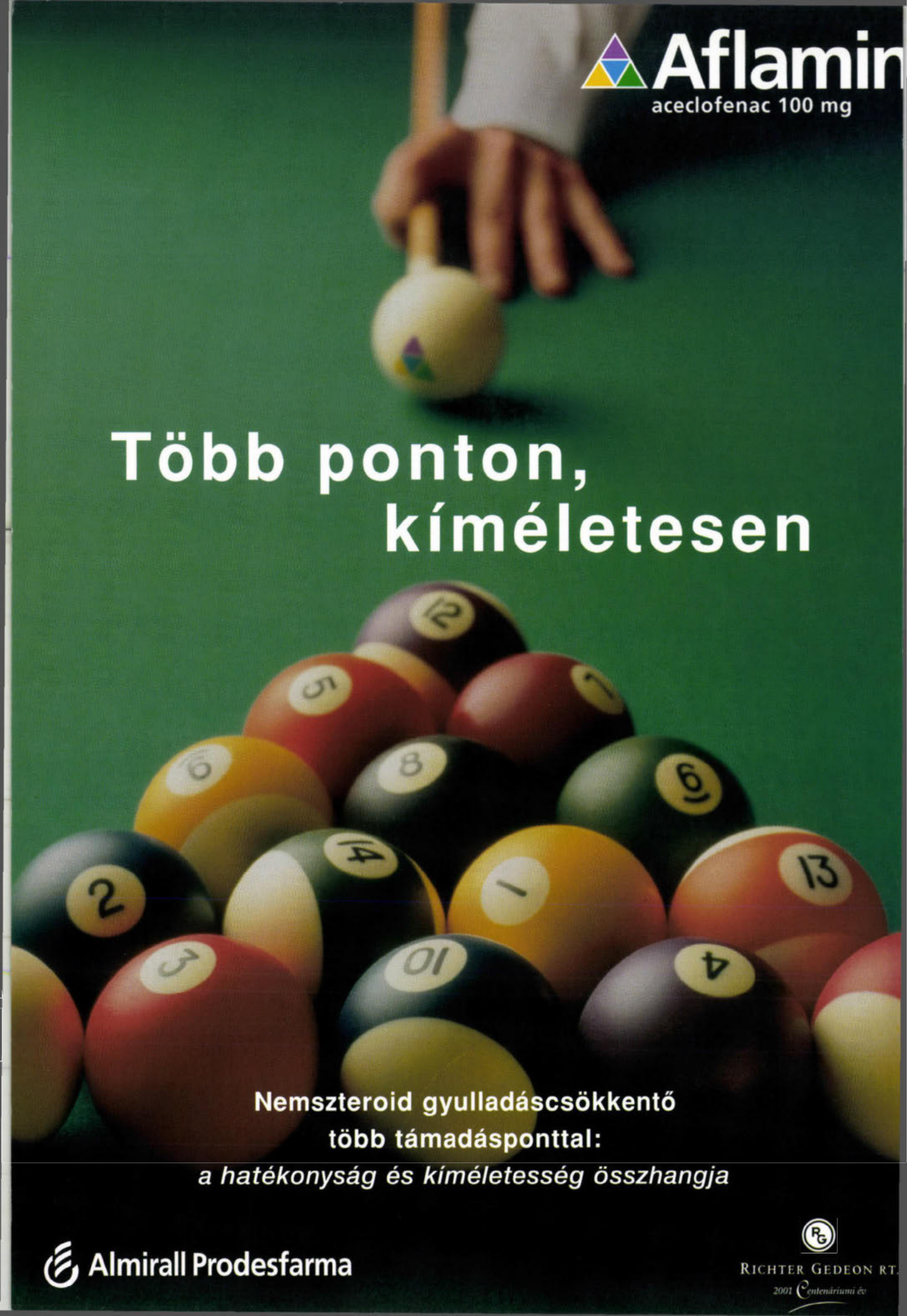


ELMÉLETI TÖMB KÖZDS
KÖNYVTÁRA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 37 • 2001–2056 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus


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

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 37. szám – 2001. szeptember 16.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

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

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

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (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: 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

ELMÉLETI TOMB KÖZOS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 37. szám – 2001. szeptember 16.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 16., 2001. Volume 142. No. 37.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A béta-receptor blokkolók szerepe a krónikus szívelégtelenség kezelésében
Czuriga István dr., Édes István dr. 2005

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Retinalis microaneurysmák számának és lokalizációjának prognosztikai jelentősége 1-es típusú diabetes mellitusban
Vincze Péter dr., Madácsy László dr., Petheő István dr., Brooser Gábor dr. 2015

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Mycosis fungoides interferon-alfa- és PUVA-kezelése
Marschalkó Márta dr., Kovács János dr., Somlai Beáta dr., Berecz Margit dr., Hídvégi Bernadett dr., Hársing Judit dr., Désaknai Márton dr., Horváth Attila dr. 2021

SCIENTOMETRIA

Scientometriás és publikációs praktikák. A globalizáció megjelenése az orvosi publicisztikában
Fazekas Tamás dr., Varró Vince dr. 2025

KAZUISZTIKA

Kihordott terhesség iker foetus papyraceus mellett
Jakobovits Ákos dr., Szekeres Lajos dr. 2033

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2037

GYÓGYSZERHÍRADÓ 2054

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2055

Role of beta-blockers in the treatment of chronic heart failure
Czuriga, I., Édes, I. 2005

ORIGINAL ARTICLES

Importance of retina microaneurysm counts and location in juvenile onset type-1 diabetes mellitus
Vincze, P., Madácsy, L., Petheő, I., Brooser, G. 2015

CLINICAL STUDIES

Interferon alpha and PUVA treatment for mycosis fungoides
Marschalkó, M., Kovács, J., Somlai, B., Berecz, M., Hídvégi, B., Hársing, J., Désaknai, M., Horváth, A. 2021

SCIENTOMETRY

Scientometric and publication malpractices. The appearance of globalization in biomedical publishing
Fazekas, T., Varró, V. 2025

CASE REPORTS

Term pregnancy with fetus papyraceus
Jakobovits, Á., Szekeres, L. 2033

FROM THE LITERATURE 2037

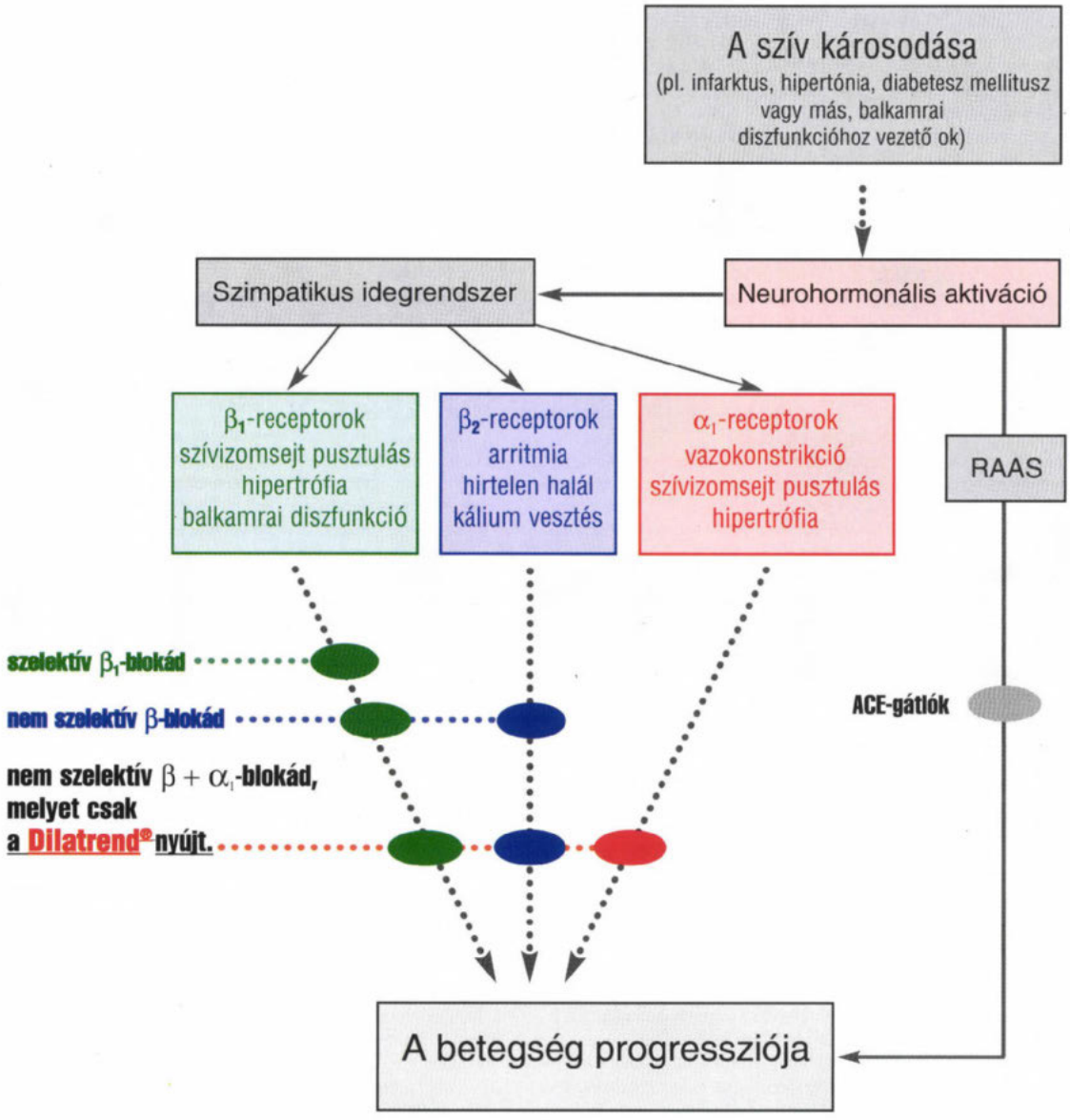
DRUG NEWS 2054

Az adrenerg (α, β) blokkoló

A szimpatikus idegrendszer korai blokádja

(sors)döntő a szívelégtelenség kezelésében

Dilatrend®
carvedilol



Roche

További információval készséggel áll rendelkezésre a Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1. • Tel.: 06 (23) 446-800 • Fax: 06 (23) 446-860
e-mail: info@roche.hu • internet: www.roche.hu

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

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

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

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

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus úton is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (ábrák, táblázatok) külön fileként kérjük elküldeni. A megformázott floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát előnyben részesítjük.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

A béta-receptor-blokkolók szerepe a krónikus szívelégtelenség kezelésében

Czuriga István dr., és Édes István dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Klinika (igazgató: Édes István dr.)

A béta-blokkolók szerepe a krónikus szívelégtelenség kezelésében az elmúlt negyedszázad során egyedülálló módon megváltozott: a korábban kontraindikált gyógyszercsoport mára bizonyított előnyökkel, a standard terápia részévé vált. Az eddig befejezett, több mint 13 000 beteget magábanfoglaló kontrollált klinikai vizsgálatok alapján a hosszú távú béta-blokkoló kezelés krónikus szívelégtelenségben szignifikánsan javította a balkamra-funkciót, a klinikai tüneteket és a betegek túlélését. A kedvező klinikai tapasztalatok alapján jelenleg valamennyi klinikai súlyosságú stádiumba tartozó balkamrai szisztolés diszfunkció okozta, hemodinamikailag stabil szívelégtelenségben szenvedő betegnek javasolt a béta-blokkoló adása, ha kontraindikáció nem áll fenn. A jelenleg folyamatban lévő béta-blokkoló tanulmányokban további olyan új szempontokat vizsgálnak, mint például az idős betegek kezelése vagy a különböző béta-blokkolók összehasonlítása. A béta-blokkoló gyógyszerek használata szívelégtelenségben folyamatosan növekszik, a klinikai tanulmányokból származó tapasztalatok teljes átvétele a mindennapi gyakorlatba azonban további kihívást jelent.

Kulcsszavak: adrenerg receptorok, béta-blokkolók, szívelégtelenség, klinikai tanulmányok

Role of beta-blockers in the treatment of chronic heart failure. Role of beta-blockers in the treatment of chronic heart failure has been changed over a 25-year period from contraindication to an established indication. To date, controlled clinical trials performed in more than 13 000 patients with chronic heart failure have consistently shown that the long term administration of beta-blockers is associated with significant improvement in left ventricular function, clinical symptoms, and survival. This favorable clinical trial experiences support a recommendation that beta-blockers should be used in all heart failure patients with stable symptoms due to left ventricular systolic dysfunction unless contraindicated. Ongoing beta-blocker studies address further new topics, such as treatment of elderly patients and direct comparison of different agents. Although, the use of beta-blockers for heart failure tends to increase, implementation of the experiences from the clinical trials to the everyday practice still remains a challenge.

Key words: adrenerg receptors, beta-blockers, heart failure, clinical trials

Mikor a béta-blokkolókat több, mint 30 évvel ezelőtt a klinikai gyakorlatba bevezették, a szívelégtelenségben történő alkalmazásuk kontraindikált volt a jól ismert negatív inotrop hatásuk miatt. Ugyanakkor az utóbbi évtizedben számos klinikai vizsgálat bizonyította ezen gyógyszerek kedvező hatását a szívelégtelenségben.

A betegség patofiziológiájának jobb megértése alapján nyilvánvalóvá vált a neurohormonális rendszer kulcsszerepe a kórkép progressziójában. A krónikus szívelégtelenségben fennálló neurohormonális aktivitásfokozódásnak egyik döntő eleme a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer mellett a szimpatoadrenális rendszer tartósan fokozott működése, mely hosszú távon a myocardium károsodásához, a kamrafunkció és a klinikai állapot romlásához, végsősoron a túlélés csökkenéséhez vezet. Ezt a fokozott szimpatikus aktivitást képesek a béta-blokkolók kedvezően befolyásolni.

Az utóbbi évek nagyszámú betegen elvégzett, kontrollált klinikai vizsgálatai igazolták, hogy a szisztolés bal kamrai diszfunkcióval járó krónikus szívelégtelenségben a tartós béta-blokkoló kezelés klinikai javulást eredményez, nő a betegek terhelhetősége, csökken a kórházi felvételek száma és csökken a halálozás. Dolgozatunkban összefoglaltuk a krónikus szívelégtelenség béta-blokkoló kezelésével kapcsolatos jelenlegi ismereteket és áttekintést nyújtunk a kezelés gyakorlati szempontjairól.

A béta-receptorok szerepe a szívizom kontraktilitásának szabályozásában

Az adrenerg agonisták és a különböző adrenerg gátlószerek myocardialis hatásának megértése szempontjából lényeges az alfa- és béta-adrenerg receptorrendszer szerepének és regulációjának rövid áttekintése a kamraizomzatban. A humán myocardium döntően béta-1 receptorokat tartalmaz és a katecholaminok pozitív inotrop hatását elsősorban

Rövidítések: ANZ = Australia-New Zealand Carvedilol Trial; BEST = The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial; CAPRICORN = Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Trial; CARMEN = Carvedilol ACE inhibitor Remodelling Mild heart failure Evaluation; CIBIS I = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-I.; CIBIS-II = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II.; COMET = Carvedilol or Metoprolol European Trial; COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study; EMPOWER = Enoximone Plus Metoprolol in Subjects With Advanced Chronic Heart Failure; IMPROVEMENT-HF = Improvement of Heart Failure Survey; MDC = Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial; MERIT-HF = Metoprolol CR Randomized Intervention Trial in Heart Failure; SENIORS = Study of Effects of Nevibolol Intervention on Outcome and Rehospitalizations in Seniors with Heart Failure; USCS = US-Carvedilol Study

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

ez a receptorredszer közvetíti a munkaizomzatra. A pozitív inotrop hatás kialakulása bonyolult intracelluláris fehérjefoszforilációs folyamatokon keresztül valósul meg, amelyeket a cAMP-függő protein kináz enzim katalizál. A béta-2 receptor sűrűsége a normál kamraizomzatban körülbelül harmada, negyede a béta-1 receptor mennyiségének. A béta-2 receptorrendszer myocardialis hatása és szabályozása hasonló a béta-1 receptorokhoz. Ugyanakkor a normál myocardiumban, egyszerűen a béta-2 receptorok alacsonyabb sűrűsége miatt szerepük valószínűleg kevésbé lényeges a kontraktilitás növelése szempontjából. Megváltozik a helyzet a szívelégtelenség kialakulásával, mivel a béta-1 receptorok mennyisége nagymértékben csökken és felértékelődik a béta-2 rendszer szerepe. Ugyanez a helyzet az alfa-1 adrenerg receptorokkal, amelyek kontraktilitást növelő szerepe a normál humán myocardiumban alig mérhető, ugyanakkor a szívelégtelenség kialakulását követően szerepük előtérbe kerül. Ennek a jelenségnek az a magyarázata, hogy az alfa-1 receptorok abszolút sűrűsége (hasonlóan a béta-2 receptorokhoz) nem csökken a szívelégtelenség kialakulásával, ami miatt az alfa-1 pozitív inotróp válasz relatív módon felértékelődik. Az alfa-1 receptorrendszer által mediált pozitív inotróp hatás független a cAMP rendszertől és a klasszikus fehérjefoszforilációs utaktól (Ca^{2+} csatorna, foszfolamban, troponin-I). Az alfa-1 stimulálás hatására növekszik az intracelluláris inozitol-triszfoszfát koncentrációja, ami a szarkoplazmatikus retikulumból fokozott Ca^{2+} felszabadulást (és pozitív inotrop hatást) eredményez. Szívelégtelenségben tehát a szívizom legfontosabb inotrop szabályozó mechanizmusa (béta-1 receptorok) válik elégtelenné és a kontraktilitás szabályozását részben egyéb, kevésbé hatékony rendszerek veszik át (béta-2 és alfa-1 receptorok).

Miért csökken a béta-1 receptorok száma? Ennek a patológiás folyamatnak a magyarázatára több elmélet szolgál, amelyek közül a legfontosabb a receptorfehérje foszforilációja a béta-adrenerg receptorkináz (βARK) és egyéb proteinkinázok által. A foszforiláció szétkapcsolja a receptorfehérjét a G proteinektől és az adenilcikláztól, ami miatt a rendszer funkcionálisan inaktiválódik. Végül endocitózis segítségével a receptorstruktúra eltűnik a membrán felszínéről. Az egész folyamatot valószínűleg a krónikusan emelkedett szérum-katecholaminszint (és receptoraktiváció) indítja el .

Mindezen tényeknek megfelelően szívelégtelenségben mi lehet a béta-blokkolók klinikai hatékonyságának a magyarázata? Myocardialis szinten a bétablokkolók: 1) csökkentik a katecholaminok toxicitását, 2) csökkentik az iscaemiát, az oxigénigényt és a spontán szívfrekvenciát, 3) csökkentik az aritmiakészséget, végül 4) egyéb kedvező hatással rendelkezhetnek [antioxidáns hatás, lassítják az arteriosclerosis progresszióját, növelik a myocardium béta-1 receptor szintjét, anti-remodellációs hatással rendelkeznek, csökkentik a miokardiális apoptosist (programozott sejthalált) stb.]. A neuroendokrin rendszer aktivitását a béta-blokkolók több ponton érintik: 1) csökkentik a szérumreninszintet és ezáltal a renin-angiotenzin tengely aktivitását és 2) csökkenthetik a szérum-noradrenalinszintet.

Klinikai tanulmányok

A szívelégtelenség béta-blokkoló kezelésének gondolatát *Waagstein és munkatársai* vetették fel a 70-es évek közepén Göteborgban. Az első beteg, aki súlyos szívelégtelenségben béta-blokkolót kapott, egy 59 éves, NYHA IV funkcionális stádiumban lévő, idiopathiás, dilatativ cardiomyopathiában szenvedő nőbeteg volt, akinek 1973 januárjában egy éjszakai akut tüdőödéma miatt maga Waagstein az iv. diuretikus kezelés mellé iv. practololt adott, hogy a beteg 150/min frekvenciájú tachycardiáját csökkentse. Néhány percen belül mind a szívfrekvencia, mind a tüdőödéma tünetei csökkentek. Az akut tünetek megszűnte után a kezelést diuretikum és digitálisz mellé adott kisdózisú practolollal, majd később metoprolollal és a béta-blokkoló mellé adott ACE-gátlóval (enalapril) folytatta. Ez a kezelés olyan sikeresnek bizonyult, hogy a beteg az akut tüdőödémás rohamot 25 évvel túlélte, és 84 éves korában halt meg súlyosbodó pumpaelégtelenség következtében. Ez a ma már orvostörténetinek számító eset, valamint a göteborgi munkacsoport további nem nagy számú dilatativ cardiomyopathiás beteg béta-blokkoló kezelése során szerzett kedvező tapasztalata (17, 18, 21) indította el azokat a placebokontrollált, nagy morbiditási és mortalitási vizsgálatokat, amelyek eredményei alapján mára a béta-blokkolók a krónikus szívelégtelenség legjobban dokumentált és leghatékonyabb gyógyszereivé váltak.

Jelenleg több mint 13 000 krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegen végzett mortalitás, vagy mortalitás és morbiditás végpontú, randomizált, placebokontrollált béta-blokkoló klinikai tanulmány adatai állnak rendelkezésre (19), és ezen vizsgálatokból származó tapasztalatok meghaladják a szívelégtelenségben végzett ACE-inhibitorokkal szerzett tapasztalatokat. A klinikai tanulmányok egy részét béta-1-szelektív blokkolókkal (metoprolol és bisoprolol) végezték: MDC, CIBIS I, CIBIS II, MERIT-HF tanulmányok, míg más vizsgálatokban non-szelektív adrenerg-blokkolókat használtak (carvedilol és bucindolol): ANZ, US Carvedilol Study, BEST, COPERNICUS, CAPRICORN tanulmányok.

Az első placebokontrollált, multicentrikus bétablokkoló tanulmány az MDC trial volt. A vizsgálatban 383 enyhe-közepes súlyosságú (NYHA II-III stádium) idiopathiás dilatativ cardiomyopathiában szenvedő beteg vett részt, akiknek az ejekciós frakciója 40% alatt volt. A betegek randomizáltan metoprolol-tartarátot (10 mg-os kezdődózisról hetente emelve 150 mg-os céldózisig; átlagdózis 108 mg/nap) és placebot kaptak a hagyományos kezelés (digitálisz, diuretikum, ACE-inhibitor) mellé, 12–18 hónapon át. A metoprolol a mortalitás és a szívtranszplantáció-igény kombinált rizikóját, mint pri-

mer végpontot 34%-kal csökkentette a placebocsoporthoz képest (p = 0,058). A metoprolol önmagában a halálozást, vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizációt nem csökkentette, sőt a hirtelen halál előfordulásait még növelte is a placebóhoz képest (18 vs. 12). A másodlagos végpontok közül a metoprolol javította a bal kamra-funkciót, az életminőséget, a terhelési toleranciát és csökkentette a hospitalizációk számát (22).

Önállóan az összhalálozást, mint primer végpontot vizsgáló első nagy tanulmány a CIBIS I volt, amelyben 641 ischaemiás, vagy non-ischaemiás eredetű, NYHA III (95%), vagy IV (5%) stádiumba tartozó, 40%-nál alacsonyabb ejekciós frakciójú beteg vett részt. A betegek a konvencionális terápia (ACE-inhibitor, diuretikum) mellé randomizáltan bisoprololt (1,25-5 mg dózisban, 1 hónapig tartó titrálással), vagy placebót kaptak. Az átlagos 1,9 éves követési idő után a bisoprolol-csoportban az összhalálozás kisebb volt, mint a placebocsoportban (53 vs. 67), a különbség azonban nem volt szignifikáns (p = 0,22). A szívelégtelenség progressziója miatti kórházi felvételek száma a bisoprolol-csoportban 34%-os szignifikáns csökkenést mutatott a placebocsoporthoz képest (p < 0,01). Az utólagos csoportanalízis szerint az összmortalitás a non-ischaemiás, cardiomyopathiás alcsoportban 47%-kal (p < 0,01), a 80/perc feletti kiindulási szívfrekvenciájú alcsoportban pedig 42%-kal (p = 0,05) csökkent (5). Ezen kedvező alcsoport mortalitási adatok és a klinikai javulás ellenére a CIBIS I tanulmány az MDC vizsgálathoz hasonlóan ellentmondásos eredményt hozott az összmortalitásra, de különösen a hirtelen halál alakulására vonatkozóan, mely egyik tanulmányban sem csökkent a béta-blokkoló kezelés hatására. Az ellentmondó eredmények valószínűleg a két tanulmány metodikai korlátaival (relatíve kis betegszám, kevés végpontesemény, rövid követési idő) magyarázhatók, ugyanakkor mégis többen felvetették azt a kérdést, hogy vajon a kardioszelektív béta-blokkolók képesek-e szívelégtelenségben a hirtelen halál előfordulását csökkenteni.

Ezen előzmények után különös várakozás előzte meg a non-szelektív (béta-1 és béta-2 receptor blokkoló), valamint alfa-1 receptor antagonista és antioxidáns hatással is rendelkező harmadik generációs béta-blokkoló carvedilollal végzett US Carvedilol Study eredményeit. A vizsgálatban 1094 ischaemiás és non-ischaemiás etiológiájú szívelégtelenségben szenvedő beteg (NYHA II-IV. stádium, EF ≤ 35%) vett részt, akik a hagyományos kezelés (ACE-inhibitor, diuretikum, digitálisz) mellé randomizáltan carvedilolt (2 X 6,25 mg – 2 X 50 mg/nap), vagy placebót kaptak négyféle protokoll szerint, melyet a betegek terhelhetősége (6 perces sétateszt) szerint alakítottak ki. A programban szereplő négy tanulmánynak különböző primer végpontja volt (háromnak a terhelési tolerancia, a negyediknek a hospitalizáció), melyek közül csak egy tanulmányban sikerült szignifikáns primer végpontjavulást elérni (2, 8, 11, 13). Az összmortalitás, valamint a mortalitás és a cardiovascularis ok miatti hospitalizáció szempontjából az adatokat együttesen értékelték. Eszerint a carvedilollal kezelt csoportban az összmortalitás rizikója szignifikáns mértékben 65%-kal csökkent (p < 0,001), a halálozás és a cardiovascularis ok miatti hospitalizáció rizikója szintén szignifikáns mértékben, 38%-kal csökkent (p < 0,001). A carvedilol mortalitásra kifejtett kedvező hatása mindegyik súlyosságú és etiológiájú betegcsoportban bekövetkezett. A hatás dózisdependens volt, a nagyobb dózisoknál nagyobb mortalitáscsökkenést észleltek, mint az alacsonyabbaknál. Az összmortalitás nagyfokú csökkenése mellett a US Carvedilol Trial programban a béta-blokkoló kezelés hatására először észlelték a hirtelen halál rizikójának csökkenését is szívelégtelenségben. A vizsgálatot a kezelt és a placebocsoport közötti jelentős mortalitáskülönbség miatt a tervezett idő előtt befejezték (14). A meggyőző mortalitási adatok ellenére a vizsgálatot több szempontból is kritika érte. Többen felvetették, hogy az összmortalitás nem előre meghatározott primer, vagy szekunder végpont volt, a követési időszak rövid volt, a halálozási szám relatíve alacsony volt (a carvedilol-csoportban 22, a placebocsoportban 31), mely az eredmények statisztikai erejét gyengítette. További kifogás a vizsgálattal kapcsolatban, hogy a randomizáció előtt a betegek kéthetes nyílt gyógyszerbevezetési periódusban (run-in periódus) vettek részt, melynek során mindegyik beteg carvedilol-kezelésben részesült, így a tolerabilitási eredmények csak fenntartással értékelhetők, hiszen azokat a betegeket, akik a carvedilolt ebben a periódusban nem tolerálták, a vizsgálatból kizárták. Mindazonáltal a US Carvedilol Study drámai mortalitási adatai további béta-blokkoló vizsgálatokat indítottak el.

Egy másik carvedilol tanulmányba (ANZ Trial) 415, kizárólag ischaemiás etiológiájú, enyhe szívelégtelenségben szenvedő (NYHA I-II stádium, EF < 45%), hagyományos gyógyszerekkel (ACE-inhibitor, diuretikum, digoxin) kezelt beteget vontak be, és követtek átlagosan 19 hónapon át. A tanulmány elsődleges végpontja a bal kamrai ejekciós frakció, valamint a futószalag-terhelési teszt időtartamának változása volt. Másodlagos végpontként vizsgálták a betegek panaszainak változását, a hospitalizációt és a mortalitást. A vizsgálatban a carvedilol a bal kamrai ejekciós frakciót 5,3%-kal növelte (p < 0,0001), és a javulás mind a 6 hónapos, mind a 12 hónapos kezelésnél megfigyelhető volt. A futószalag-terheléses teszt időtartamában a két betegcsoport között nem volt különbség. A betegek panaszait, a NYHA stádiumot és egy specifikus aktivitási score értéket (SAS) a carvedilol kedvezően befolyásolta a 6 hónapos kezelés után, 12 hónapnál azonban már nem észlelték a kedvező hatást. A 19 hónapos kezelés után nem volt szignifikáns különbség a betegcsoportok között az összmortalitásban (20 halálozás a carvedilol-csoportban, 26 a placebocsoportban), ugyanakkor a halálozás, és a bármely okból történő hospitalizáció kombinált rizikója szignifikánsan, 26%-kal (p = 0,02) csökkent a carvedilol-csoportban. Az ANZ tanulmány adatai azt sugallják, hogy a béta-blokkoló kezelés klinikai hatékonysága enyhe-középsúlyos ischaemiás cardiomyopathiában szenvedő betegeknél mérsékelt fokú (1).

1990-ben a Lancetben publikálták annak a két nagy, mortalitás-végpontú béta-blokkoló megatrialnek (CIBIS II és MERIT-HF) az eredményeit, melynek alapján a béta-blokkolók végleg a szívelégtelenség standard gyógyszereivé váltak. A CIBIS II vizsgálatban 2647 NYHA III (81%) és IV (19%) klinikai súlyosságú, 35%-os, vagy ennél alacsonyabb ejekciós frakciójú ischaemiás és non-ischaemiás szívelégtelenségben szenvedő beteg vett részt, akik a konvencionális diuretikum és ACE-gátló kezelés mellé randomizáltan szelektív béta-1 receptorgátló bisoprololt, vagy placebot kaptak. A bisoprolol céldózisa a CIBIS I vizsgálatnál magasabb, napi 10 mg volt. A vizsgálatban a korábbi béta-blokkoló tanulmányokkal ellentétben a randomizáció előtt nem volt run-in periódus, amelyben a betegeket a béta-blokkoló tolerabilitás szerint szelektálták volna. A vizsgálat elsődleges végpontja az összmortalitás volt, és fontos másodlagos végpontot jelentett a cardiovascularis mortalitás, az összes kórházi felvétel száma, a cardiovascularis halálozás és a cardiovascularis okból történő kórházi felvétel együttes száma, valamint a béta-blokkoló kezelés megszakításának alakulása. A vizsgálatot legalább 2 és fél évre tervezték, azonban a tervezett időpontnál korábban (1,3 év) megszakították a bisoprolol jelentős mortalitást csökkentő hatása miatt: az összhalálozás 34%-kal ($p < 0,0001$), ezen belül a hirtelen halál 44%-kal ($p = 0,0011$), a pumpaelégtelenség miatti halálozás 26%-kal ($p = 0,17$) csökkent a bisoprolol-csoportban a placebocsoporthoz képest, a szívelégtelenség etiológiájától függetlenül. A bisoprolol ugyancsak szignifikánsan csökkentette a szívelégtelenség progressziója miatti kórházi felvételek számát 36%-kal ($p < 0,0001$), és az összes kórházi felvétel számát is 20%-kal ($p = 0,0006$). A kezelés megszakítása mindkét betegcsoportban egyaránt 15%-ban fordult elő. A CIBIS II vizsgálat kedvező morbiditási és mortalitási eredményei valamennyi betegcsoportban konzisztensnek bizonyultak a szívelégtelenség etiológiájától és súlyosságától függetlenül, ugyanakkor a legkedvezőbb hatás azoknál a betegeknél jelentkezett, akik a vizsgálatba való bekerüléskor NYHA IV-es funkcionális stádiumban voltak, és a szívelégtelenségük ischaemiás eredetűnek bizonyult. Ez az adat ellentmond a CIBIS I vizsgálatban észleltekkel, ahol a legnagyobb mortalitáscsökkenést a non-ischaemiás eredetű szívelégtelenségben szenvedő betegcsoportban tapasztalták. A két vizsgálat között azonban a hasonló betegpopuláció ellenére jelentős különbség volt a betegek száma és a bisoprolol céldózisa szempontjából (5 mg vs. 10 mg). A CIBIS II vizsgálat volt az első olyan nagy béta-blokkoló tanulmány, amely meggyőzően igazolta, hogy a hagyományos kezelés mellé adott béta-blokkoló középsúlyos és súlyos szívelégtelenségben csökkenti a morbiditást és a mortalitást (6).

Röviddel a CIBIS II vizsgálat befejezését követően egy még nagyobb betegszámot magában foglaló, placebokontrollált, randomizált béta-blokkoló tanulmány, a MERIT-HF vizsgálat bizonyította a kardioszelektív szerek mortalitáscsökkentő hatását. A vizsgálatban 3991 NYHA II-IV. (döntően III.) funkcionális osztályba sorolt, 40%-os, vagy ennél alacsonyabb ejekciós frakciójú ischaemiás és non-ischaemiás szívelégtelenségben szenvedő beteg vett részt. A betegek randomizáltan placebot, vagy nyújtott hatású (CR/XL) metoprolol-szukcinátot (céldózis 200 mg/nap, átlagdózis 159 mg/nap) kaptak a hagyományos terápia mellé. A vizsgálat elrendezése a CIBIS II tanulmányhoz hasonló volt, itt sem alkalmaztak run-in periódust. Az elsődleges végpont az összhalálozás, valamint az összhalálozás és a bármely okból bekövetkező hospitalizáció kombinációja volt. A MERIT-HF tanulmányt 1 év után, a tervezettnél korábban fejezték be, mivel a metoprolol az összmortalitást 34%-ban ($p = 0,00009$), a cardiovascularis mortalitást 38%-kal ($p = 0,00003$), a hirtelen halált 41%-kal ($p = 0,0002$) és a szívelégtelenség progressziója miatti halált 49%-kal ($p = 0,0023$) csökkentette a placebóhoz képest. A teljes mortalitás és a bármely okból bekövetkező hospitalizáció együttes rizikója 19%-kal csökkent ($p = 0,00012$). A MERIT-HF vizsgálat az első olyan nagy béta-blokkoló tanulmány volt, amelyben mind a hirtelen halál, mind pedig a progresszív pumpaelégtelenség miatt bekövetkező halál szignifikánsan csökkent a kezelt csoportban a placebóhoz képest, és ez a csökkenés a legtöbb vizsgálati alcsoportban (idős betegek, ischaemiás és non-ischaemiás betegcsoport, alacsonyabb és magasabb ejekciós frakciójú betegek) bekövetkezett. Ugyanakkor számottevő mortalitáscsökkenést a relatíve alacsony számú női beteg között (az összbetegszám 23%-a) nem észleltek, ami felveti a béta-blokkolók eltérő hatékonyságát szívelégtelenségben a két nem között (ennek némileg ellentmond a CIBIS II tanulmány utólagos elemzése, melynek során a bisoprolollal kezelt női alcsoportban szignifikánsan csökkent az összes és cardiovascularis mortalitás a férfi alcsoporthoz képest (16)). A MERIT-HF vizsgálat – amely eddig a legtöbb beteget bevonó, befejezett béta-blokkoló tanulmány – igazolta, hogy a béta-1 szelektív blokkoló, hosszú hatású metoprolol a középsúlyos krónikus congestiv szívelégtelenségben szenvedő betegek standard terápiájához adva javítja a betegek túlélését, klinikai státuszát, és csökkenti a szívelégtelenség progressziója miatti hospitalizációt. A betegek a magas metoprolol-dózisokat jól tolerálták és a kezelés megszakítása a metoprolol- és placebocsoportban közel azonos volt (12).

A US Carvedilol Study, a CIBIS II és MERIT-HF vizsgálatok meggyőző adatokat szolgáltattak arra, hogy a szisztolés bal kamrai diszfunkció okozta, enyhe-középsúlyos krónikus szívelégtelenségben a béta-blokkolók kedvezően befolyásolják a morbiditást és a mortalitást. Az utóbbi időben az érdeklődés egyre inkább a súlyos, NYHA IV klinikai stádiumú betegek béta-blokkoló kezelése felé irányult. Több korábbi vizsgálat retrospektív elemzése azt mutatta, hogy a béta-blokkolók a súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegcsoportban is kedvezőek. A CIBIS I tanulmányban például a 20%-os, vagy ennél alacsonyabb ejekciós frakciójú betegcsoportban ($n = 198$) a mortalitás szignifikánsan alacsonyabb volt a bisoprolol-csoportban, mint a placebot szedőknél (9), a MERIT-HF vizsgálatban pedig a NYHA III-IV. stádiumba tartozó, 25% alatti ejekciós frakciójú betegcsoportban

(n = 795) a mortalitás rizikója 39%-kal csökkent (p = 0,0086) a placebocsoporthoz képest (10).

Újabban két nagy, mortalitás-végpontú vizsgálatot fejeztek be, melyet előrehaladott szívbetegségben szenvedő betegeken végeztek. A BEST vizsgálatban a harmadik generációs, non-szelektív, enyhe vasodilatator tulajdonsággal rendelkező bucindolol hatását vizsgálták középsúlyos és súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegekben. A vizsgálatba 2708 NYHA III. (92%) és IV. (8%) stádiumba tartozó, 35%-os, vagy ez alatti (átlag 23%) ejekciós frakciójú beteget vontak be. A betegek a standard konvencionális kezelés mellé randomizáltan placebót vagy bucindololt kaptak, melynek kezdő dózisa 2 × 3 mg/nap, céldózisa 75 kg-nál kisebb súlyú betegeknél 2 × 50 mg/nap, ennél nagyobb súlyú betegeknél 2 × 100 mg/nap volt. A vizsgálat primer végpontja az összhalálozás volt, amely az átlagosan kétéves kezelés után 10%-os, nem szignifikáns mértékben csökkent (p = 0,116). Nem volt számottevő különbség a hirtelen halál és a pumpaelégtelenség miatti halál szempontjából a két betegcsoport között, a bucindolol azonban számos másodlagos végpontban statisztikailag kedvező hatást mutatott (cardiovascularis halálozás, szívelégtelenség miatti hospitalizáció, szívtranszplantáció szükségessége). A bucindolol hatása a különböző alcsoportokban eltérő volt. A NYHA III stádiumban lévő betegeknél kedvező trend mutatkozott a bucindolol-kezelés hatására a klinikai tünetek javulásában, míg ez a NYHA IV. stádiumú betegeknél nem következett be. A fehérbőrű betegeknél (77%) a mortalitás-csökkenés 19%-os volt (p = 0,01), míg feketebőrűeknél (23%) a mortalitás nem szignifikáns 17%-os emelkedése volt megfigyelhető. A BEST vizsgálat relatíve kedvezőtlen eredményeinek további lehetséges magyarázata: a gyengébb beteg compliance, a bucindolol feltételezett ISA tulajdonsága, valamint az, hogy a betegpopuláció állapota az eddigi béta-blokkoló vizsgálatokban résztvevőknél súlyosabb volt (a placebocsoport éves mortalitása 16,6% volt) (20).

A BEST tanulmány adatainak ismeretében különösen nagy várakozás előzte meg a COPERNICUS vizsgálat eredményeit, amelybe olyan 2289 súlyos krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteget vontak be, akiknek a bal kamrai ejekciós frakciója 25% alatti volt (átlag 20%). A betegek randomizáltan carvedilolt (kezdődózis 2 × 3,125 mg/nap, céldózis 2 × 25 mg/nap), vagy placebot kaptak az átlagos 10,5 hónapos követés során. A vizsgálatot a tervezettnél korábban fejezték be, mivel a carvedilol a tanulmány primer végpontját, az összmortalitást erősen szignifikáns módon, 35%-kal csökkentette a placebocsoporthoz képest (p = 0,00014). A carvedilol kedvező hatása valamennyi vizsgált betegalcsoportban bekövetkezett, tekintet nélkül a korra, a nemre, a szívelégtelenség etiológiájára és a bal kamrafunkció-károsodás mértékére. Abban a legmagasabb rizikójú alcsoportban, amelyben az ejekciós frakció 20% alatt volt, 39%-os mortalitáscsökkenést észleltek. Bár a COPERNICUS vizsgálatban a feketebőrű betegpopuláció aránya alacsony volt, a BEST vizsgálattal ellentétben a béta-blokkoló mortalitást csökkentő hatása ebben a csoportban is bekövetkezett. A tanulmány másodlagos végpontjai közül szignifikáns mértékben csökkent a carvedilol-csoportban az összes mortalitási és morbiditási kombinált végpont, így az összhalálozás és a bármely okból történő hospitalizáció 24%-kal (p < 0,0001), az összhalálozás és a cardiovascularis hospitalizáció 27%-kal (p < 0,0001), valamint az összhalálozás és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció 31%-kal (p < 0,0001) csökkent. A betegek a carvedilolt jól tolerálták, sőt a kezelést megszakítók száma a carvedilol-csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a placebocsoportban. A COPERNICUS vizsgálat volt az első olyan nagy béta-blokkoló tanulmány, amely igazolta, hogy ezek a gyógyszerek a legsúlyosabb krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében is képesek csökkenteni a mortalitást és a morbiditást (15). A vizsgálat eredményei alapján tovább szélesedett azon krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek köre, akiknél a béta-blokkoló kezelés bizonyított előnyökkel jár.

További kérdés, hogy vajon a legenyhébb, NYHA I funkcionális stádiumba tartozó, aszimptómás szisztolés bal kamrai diszfunkcióval járó szívelégtelenségben a tartós béta-blokkoló kezelés kedvező hatású-e a morbiditásra és a mortalitásra? A korábbi posztinfarktusos klinikai tanulmányok adatai, valamint a nemrég befejezett CAPRICORN vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a béta-blokkoló kezelés ezen betegcsoportban is előnyökkel jár. A CAPRICORN tanulmány azt vizsgálta, hogy a mai korszerű posztinfarktusos kezelési stratégia (trombolízis, PTCA, aszpirin, ACE-gátlók) mellé adott carvedilol hogyan befolyásolja a bal kamrai diszfunkcióval rendelkező, szívinfarktust elszenvedett betegek mortalitását és morbiditását. A tanulmányba 1959 olyan szívelégtelenség tüneteivel rendelkező, vagy azoktól mentes posztinfarktusos beteget vontak be az infarktus akut szakát követő 21 napon belül, akiknek a bal kamrai ejekciós frakciója 40%-os, vagy ez alatti volt. A betegek egyharmada diuretikus, 98%-a ACE-inhibitor és 86%-a aszpirin-kezelésben is részesült, valamint az infarktus akut szakában a betegek 46%-nál történt reperfúziós kezelés. A betegek randomizáltan placebót, vagy carvedilolt (kezdődózis 2 × 6,25 mg/nap, céldózis 2 × 25 mg/nap) kaptak az átlagos 1,3 éves követés alatt. A vizsgálat primer végpontjai az összhalálozás, valamint az összhalálozás és cardiovascularis hospitalizáció kombinációja voltak, melyek 23%-kal (p = 0,031), és 8%-kal (p = 0,297) csökkentek a carvedilollal kezelt betegcsoportban a placebo csoporthoz képest. A másodlagos végpontok közül a hirtelen halál 26%-kal (p = 0,098), a szívelégtelenség miatti hospitalizácó pedig 14%-kal (p = 0,215) csökkent. A carvedilol-kezelés szintén csökkentette a cardiovascularis mortalitást 25%-kal (p = 0,0239) és a nem fatális myocardialis infarktus rizikóját 41%-kal (p = 0,014). A carvedilolt a betegek jól tolerálták, a kezelés megszakítása a placebocsoporttal azonos volt. A CAPRICORN tanulmány az első olyan nagy randomizált, posztinfarktusos béta-blokkoló tanulmány volt, amely bal kamrai szisztolés diszfunkciójú betegekben igazolta, hogy a mai

korszerű, szekunder prevenciós gyógyszerek mellé adott carvedilol kedvezően befolyásolja ezen betegcsoportban is a mortalitást és a morbiditást (4). A nagy béta-blokkoló klinikai tanulmányok legfontosabb adatait az *1. táblázat* tartalmazza.

Gyakorlati megfontolások

Indikáció, betegkiválasztás

A jelenleg rendelkezésre álló nagy béta-blokkoló klinikai tanulmányok alapján kellően megalapozottnak tekinthető az az álláspont, hogy minden hemodinamikailag stabil, bármely klinikai stádiumba tartozó bal kamrai szisztolés diszfunkció következtében kialakult szívelégtelenségben szenvedő betegnek javasolt a tartós béta-blokkoló kezelés, ha a gyógyszerrel szemben intolerancia, vagy kontraindikáció nem áll fenn. A béta-blokkoló kezelést mindig ACE-gátlóval (kontraindikáció hiányában) és folyadékretenció esetén diuretikummal együtt javasolt végezni. Szükség esetén a béta-blokkolók digitálisz, vagy egyéb vasodilatatorok mellé is adhatók. A béta-blokkoló kezelés megkezdésének feltétele szívelégtelenségben a stabil hemodinamikai állapot, és a klinikailag számottevő folyadékretenció hiánya. Azok a betegek, akik intravénás diuretikumra, vagy pozitív inotróp gyógyszerre szorulnak, béta-blokkoló kezelésre nem alkalmasak. A béta-blokkoló adása kontraindikált asthma bronchialeban, vagy súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben, valamint gyakori hypoglykaemiás epizóddal járó inzulinnal kezelt diabeteszben. Ugyanakkor a legtöbb tüdőbeteg a béta-blokkolókat, legalábbis alacsonyabb dózisban jól tolerálja, és a legtöbb diabeteses betegnek is javasolt a béta-blokkoló adása szívelégtelenségben, mivel a klinikai tanulmányok adatai alapján ezeknél a betegeknél hasonló, vagy még kedvezőbb hatás érhető el béta-blokkolóval, mint a nem diabeteses csoportban. Ugyancsak nem jelent kontraindikációt a tünetmentes bradycardia (szívfrekvencia < 60/perc), valamint az aszimptómás hypotensio (szisztolés vérnyomás < 80-90 Hgmm), de ezen állapotokban még nagyobb jelentősége van az alacsony kezdődózisoknak, és a gondos dózistitrálásnak.

Melyik béta-blokkolót válasszuk?

Jelenleg három béta-blokkoló (metoprolol, bisoprolol, carvedilol) kedvező hatására vannak bizonyítékok szívelégtelenségben. Az első kettő szelektív béta-1 blokkoló, míg a carvedilol non-szelektív béta-1, béta-2, alfa-1 blokkoló hatással rendelkezik, valamint az alfa-1 blokkoló hatása révén értágító tulajdonsággal is bír. A carvedilolnak mindezek mellett egyéb járulékos hatásokat is tulajdonítanak, mint például antioxidáns, antiremodelling és antiendothelin hatást. Bár a béta-blokkolók farmakológiai tulajdonságuk tekintetében nagymértékben különböznek egymástól, jelenleg nincs adat arra, hogy bármelyik béta-blokkoló is kedvezőbb lenne a másiknál szívelégtelenségben a klinikai kimenetelre, vagy a betegek túlélésére. Elméletileg a non-szelektív szerek, főleg a carvedilol, összetettebb klinikai hatást biztosíthatnak, mint a béta-1 szelektív szerek, ugyanakkor viszont az utóbbiakkal is igen kedvező klinikai tapasztalatok állnak rendelkezésre. A különböző farmakológiai tulajdonságoknak a kezdeti mellékhatások szempontjából lehet jelentősége. A carvedilollal történő kezelés kezdetén gyakoribb a hypotensio és a szédülés, mint a bisoprolol- vagy metoprolol-kezelés kapcsán. Ugyanakkor, az utóbbi két béta-blokkoló esetében a markánsabb akut hemodinamikai hatás miatt gyakrabban jelentkezhet átmeneti klinikai állapotromlás. A farmakológiai különbözőségek prognosztikai jelentőségére a folyamat-

1. táblázat: A szívelégtelenségben végzett nagy* béta-blokkoló tanulmányok legfontosabb adatai

Tanulmány	Gyógyszer kezdő/ céldózis/24 óra	Betegszám	NYHA stádium	EF (%) bevonási/átlag	Placebocsoport éves mortalitása (%)	Összhalálozás csökkenés (%)	p
USCS	Carvedilol 2x3,125 mg/ 2x25-50 mg	1094	II-IV.	≤ 35/22	11,1	65	0,0001
CIBIS II	Bisoprolol 1,25 mg/10 mg	2647	III-IV.	≤ 35/27	11,0	34	0,0005
MERIT-HF	Metoprolol (CR/XL)** 12,5-25 mg/ 200 mg	3991	II-IV.	≤ 40/28	13,2	34	0,00009
BEST	Bucindolol 2x3 mg/ 2x50-100 mg	2708	III-IV.	≤ 35/23	16,6	10 (NS)	0,11
COPERNICUS	Carvedilol 2x3,125 mg/ 2x25 mg	2289	IV.	< 25/20	19,7	35	0,00014
CAPRICORN	Carvedilol 2x6,25 mg/ 2x25 mg	1959	I-II.	≤ 40/33	n.a.	23	0,031

* 1000 feletti betegszám; ** folyamatos/elnyújtott kiáramlású metoprolol; NS = nem szignifikáns; n.a. = nincs adat

ban lévő, a metoprololt és carvedilolt összehasonlító COMET tanulmány adhat választ. Addig is azonban a jelenleg rendelkezésre álló adatok és az összegyűlt tapasztalatok alapján a három béta-blokkoló azonos értékűnek tekinthető a krónikus szívelégtelenség kezelésében, és a gyógyszerválasztást csak bizonyos speciális szempontok (például obstruktív tüdőbetegség, obliteratív alsó végtagi verőérbetegség, hypotonia jelenléte) befolyásolják.

Milyen dózisokat alkalmazzunk?

A fokozott szimpatikus idegrendszeri aktivitás a szívelégtelenség kialakulásakor az egyik legkorábbi patofiziológiai folyamat, amely már a tünetek megjelenése előtt az aszimptómás fázisban elkezdődik. Hogy a fokozott szimpatikus aktivitás ismert káros hatásait kivédjük, a béta-blokkoló kezelést minél korábban, lehetőleg a diagnózis felállítása után javasolt elkezdeni. Ugyanakkor, mivel a perctérfogat fenntartásának egyik fontos tényezője a fokozott adrenerg aktivitás, ennek gyors felfüggesztése a klinikai állapot romlásához, súlyos esetben a keringés összeomlásához vezethet. Ezért a béta-blokkoló kezelés sikerének egyik kulcsa az alacsony kezdő dózis alkalmazása, és a gondos betegellenőrzés melletti fokozatos dózistitrálás a fenntartó céldózisig. A béta-blokkolók optimális dózisait jelenleg nem ismerjük, csak azt tudjuk, hogy milyen dózisokat alkalmaztak a nagy klinikai tanulmányokban, azonban itt nem az optimális, hanem a maximálisan tolerálható dózist vizsgálták. Ugyanakkor a jelenlegi klinikai gyakorlatban mégis a nagy klinikai tanulmányokban használt dózisokat kell alkalmaznunk, mivel ezekkel érték el a kedvező eredményeket. A dozírozás általános szabálya: alacsony kezdés és lassú emelés. A dózisemelések között ne legyen két hétnél rövidebb időszak, szükség esetén ez azonban ennél hosszabb is lehet. A béta-blokkolók kezdeti és céldózisait, valamint a javasolt titrálási sémát a *2. táblázat* tartalmazza.

Mi a teendő, ha a kezelés során a klinikai állapot romlik?

A béta-blokkoló kezelés bevezetését követő időszakban (többnyire a 2-6. héten), általában a dózisemelés utáni napokban a szívelégtelenség tünetei fokozódhatnak a béta-blokkolók kezdeti kedvezőtlen hemodinamikai hatásai miatt (negatív inotrop, chronotrop hatás, perifériás vasodilatatio). Ilyenkor a betegek közérzete romolhat, tüneteket okozó hypotonia és bradycardia, valamint folyadékretenció alakulhat ki, a klinikai tanulmányok adatai szerint a stabil betegek kb. 10%-ában. A kezelőorvos fontos feladata, hogy ezen az átmeneti perióduson átsegítse a beteget. A beteget fel kell világosítani a klinikai rosszabbodás átmeneti jellegéről és az együttműködését kell kérni a várható tartós javulás érdekében. Fel kell őket készíteni a szükségszerűen kialakuló nyugalmi alacsony vérnyomásról (100/70 Hgmm körüli) és alacsony pulzusról (50-60/perc körüli) és figyelmeztetni, hogy reggeli ébredés után ne álljanak fel hirtelen, és maradjanak néhány percig az ágyban. A betegek legjobb együttműködését úgy lehet elérni, ha ők is részt vesznek a kezelésben rendszeres napi vérnyomás-, pulzusméréssel és testsúlyuk ellenőrzésével. A titrálási időszakban jelentkező fenti mellékhatások rendszerint néhány hét alatt megszűnnek és ezután a béta-blokkolók kedvező biológiai hatásai kerülnek előtérbe, melynek következtében javul a kamrafunkció és a klinikai állapot. A mellékhatások kezelésére rendszerint elegendő a béta-blokkolóval együtt adott ACE-gátló és/vagy diuretikum dózisának módosítása (a dózis emelése a szívelégtelenség romlásakor, illetve csökkentése hypotonia esetén). Emellett a béta-blokkoló dózis csökkentése, vagy további emelésének átmeneti késleltetése is szükségessé válhat. Bradycardia esetén a digoxin dózisának csökkentése, vagy a digitáliszterápia felfüggesztése javasolt. A béta-blokkoló kezelést szívelégtelenségben csak akkor függesszük fel, ha a háttérterápia (diuretikum, ACE-gátló, digitálisz) dózisának módosítása eredménytelen és a beteg állapota tovább romlik. A szívelégtelenségben jelentkező béta-blokkoló mellékhatások kezelését a *3. táblázat* tartalmazza. A krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek döntő része gondos dózistitrálás mellett a béta-blokkolók nagyobb adagjait is jól tolerálja. A nagy klinikai tanulmányokban alkalmazott dózistitrálási algoritmusokkal a betegek 85-95%-ában sikerült a céldózisokat elérni és a kezelést hosszú távon folytatni. Mivel a klinikai javulás dózisdependens, és nagyobb dózisokkal kedvezőbb hatás érhető el, törekedni kell a nagy klinikai tanulmányokban alkalmazott céldózisok elérésére.

2. táblázat: A béta-blokkolók kezdeti- és céldózisai, valamint titrációs sémája szívelégtelenségben

Gyógyszer	Kezdeti dózis	Cél dózis	Titrációs séma
Metoprolol	12,5 mg	200 mg	heti dózisemelés
Bisoprolol	1,25 mg	10 mg	heti dózisemelés 5 mg-ig
Carvedilol	2x3,125 mg	2x25 mg	2 hetente dózisemelés

3. táblázat: A béta-blokkolók mellékhatásainak kezelése szívelégtelenségben

Hypotonia
- Diuretikum és/vagy ACE-gátló dózisának átmeneti csökkentése;
- Béta-blokkoló dózisának csökkentése, majd késleltetett emelése

Bradycardia
- Digoxin szérumszintjének ellenőrzése, dóziscsökkentés, vagy felfüggesztés;
- Holter-monitorozás;
- Pacemaker-kezelés megfontolása;
- Béta-blokkoló dózisának csökkentése, majd késleltetett emelése

Szívelégtelenség rosszabbodása
- Csak klinikailag stabil betegen kezdjük a kezelést;
- Diuretikum és/vagy ACE-gátló dózisának emelése;
- Béta-blokkoló dózisának csökkentése, majd késleltetett emelése

Következtetések

Az elmúlt tíz év során a nagy betegszámú randomizált klinikai vizsgálatok meggyőzően igazolták, hogy a tartós béta-blokkoló kezelés krónikus szisztolés szívelégtelenségben javítja a bal kamra funkcióját, lassítja a betegség progresszióját, csökkenti a cardiovascularis, valamint a bármely okból bekövetkező hospitalizációt és növeli a betegek túlélését. A kedvező eredmények, különösen a mortalitás csökkenésére vonatkozó adatok a hosszú hatású metoprolollal, a bisoprololllal és a carvedilollal történt klinikai tanulmányokból származnak. A közelmúltban végzett, több mint 10 000 beteg adatait magában foglaló 22 tanulmány metaanalízise alapján a béta-blokkolók az összhalálozást 35%-ban, a szívelégtelenség miatti hospitalizációt 36%-ban csökkentik, melynek következtében minden 100 beteg 1 évig tartó kezelése során 3,8 élet menthető meg és 4 kórházi kezelés kerülhető el. Ezek a kedvező eredmények egyaránt elérhetők a szelektív béta-1 blokkoló és a nem szelektív béta-blokkoló kezelés során (3).

A szívelégtelenség kezelése igen drága (a fejlett országokban az egészségügyi költségvetés 1-2%-a), ezért minden költségkímélő kezelési módszer fontos lehet az egészségügyi kiadások csökkentése céljából. A béta-blokkoló terápia bizonyítottan csökkenti a szívelégtelenség kezelésének legnagyobb költséghányadát, a kórházi kezelés költségeit. A CIBIS II tanulmány bisoprololllal kezelt betegcsoportjának összköltsége például alacsonyabbnak bizonyult, mint a placebocsoporté (7). A meggyőző bizonyítékok ellenére a béta-blokkolók szívelégtelenségben történő alkalmazása jelenleg még messze elmarad a kívánatostól. Egy nemrég befejezett felmérés (IMPROVEMENT-HF) szerint az európai országokban a szívelégtelenségben alkalmazott béta-blokkoló kezelés a klinikai gyakorlatban 9-52% között mozog. Bár az utóbbi kedvezőbb adat éppen Magyarországról származik, mégsem lehetünk elégedettek a hazai gyakorlattal, mivel a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek legalább 80-85%-a béta-blokkoló kezelést igényelne (23). A krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek béta-blokkoló kezelésének elindítása és hosszútávú fenntartása a kezelőorvos részéről többletmunkát igényel (a megfelelő betegek kiválasztása, a standard háttérterápia optimalizálása, a gondos dózistitrálás), ez a többletmunka azonban hosszú távon megtérül, hiszen a béta-blokkoló kezelés még a legsúlyosabb szívelégtelenségben szenvedő betegek életkilátásait is növeli és a kezelés költségeit csökkenti.

A számos összegyűlt tapasztalat ellenére még vannak további megválaszolásra váró kérdések a szívelégtelenség béta-blokkoló kezelésével kapcsolatban. Ilyenek például az idős betegek béta-blokkoló kezelése, a különböző típusú béta-blokkolók összehasonlítása, a különböző gyógyszerek kölcsönhatásának kérdése, vagy a legsúlyosabb, inotrop támogatásra szoruló betegek béta-blokkoló kezelése. Ezekre a kérdésekre valószínűleg a jelenleg folyamatban lévő (SENIORS, COMET, CARMEN, EMPOWER tanulmányok) és a jövőben tervezett klinikai vizsgálatok fogják megadni a választ.

IRODALOM: 1. *Australia-New-Zealand Heart Failure Research Collaborative Group.* Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Lancet, 1997, *349,* 375-380. – 2. *Bristow M. R., Gilbert E. M., Abraham W. T. és mtsai* for the MOCHA Investigators: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation, 1996, *94,* 2807-2816. – 3. *Brophy J. M., Joseph L., Rouleau J. L.:* Beta-blockers in congestive heart failure: a Bayesian metaanalysis. Ann. Intern. Med., 2001, *134,* 550-560. – 4. *CAPRICORN investigators:* Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet, 2001, *357,* 1385-1390. – 5. *CIBIS Investigators and Committees:* A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation, 1994, *90,* 1765-1773. – 6. *CIBIS-II Investigators and Committees:* The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet, 1999, *353,* 9-13. – 7. *CIBIS II Investigators and Health Economics Group:* Reduced costs with bisoprolol treatment for heart failure: An economic analysis of the second Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). Eur. Heart J., 2000, *22,* 1021-1030. – 8. *Colucci W. S., Packer M., Bristow M. R. és mtsai* for the Carvedilol Heart Failure Study Group: Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. Circulation, 1996, *94,* 2800-2806. – 9. *Funck-Brentano C., Lancar R., Le Heuzey J. Y.és mtsai:* Predictors of medical events in patients enrolled in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS): a study of the interactions between beta-blocker therapy and occurrence of critical events using analysis of competitive risk. Am. Heart J., 2000, *139,* 262-271. – 10. *Goldstein S., Waagstein F., Hjalmarson A.* for the MERIT-HF Study Group: The effect of metoprolol CR/XL in patients with severe heart failure in MERIT HF. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, *37,* (Suppl. A), 183A. – 11. *Krum H., Sackner-Berstein J. D., Goldsmith R. M. és mtsai:* Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. Circulation, 1995, *92,* 1499-1506. – 12. – *MERIT-HF Study Group:* Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet, 1999, *353,* 2001-2007. – 13. *Packer M., Colucci W. S., Sackner-Bernstein J. D. és mtsai for the PRECISE Study Group:* Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Circulation, 1996, *94,* 2793-2799. – 14. *Packer M., Bristow M. R., Cohn J. N. és mtsai for the US Carvedilol Heart Failure Study Group:* The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N. Engl. J. Med., 1996, *334,* 1349-1355. – 15. *Packer M., Coats A. J. S., Fowler M. B. és mtsai for Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group:* Effect of carvedilol on survival chronic heart failure. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 1651-1658. – 16. *Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. és mtsai:* Sex differences in the prognosis of congestive heart failure. Results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). Circulation, 2001, *103,* 375-380. – 17. *Swedberg K., Hjalmarson A., Waagstein F. és mtsa:* Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. Lancet, 1979, *2,* 1374-1376. – 18. *Swedberg K., Hjalmarsion A., Waagstein F. és mtsa:* Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. Br. Heart J., 1980, *44,* 117-133. – 19. *Teerlink J. R., Massie B. M.:* Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. Am. J. Cardiol., 1999, *84,* 94-102. – 20. *The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators:* A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 1358-1365. – 21. *Waagstein F., Hjalmarson A., Varnauskas E. és mtsa:* Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br. Heart J., 1975, *37,* 1022-1036. – 22. *Waagstein F., Bristow M. R., Swedberg K. és mtsai:* Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet, 1993, *342,* 1441-1446. – 23. *Witte K., Thackary S., Clark A. L. és mtsai:* Clinical trials update. Eur. J. Heart Fail., 2000, *2,* 455-460.

(Czuriga István dr., *Debrecen,* Pf. 1. 4004)

Szemléletváltás:

MERIT - HF

β_1 Metoprolol CR Randomized Intervention Trial in Heart Failure

A MERIT-HF a világ legnagyobb befejezett béta-blokkoló tanulmánya (n=3991) szívelégtelenségben, amely új reményt ígér a betegek számára.

A congestiv szívelégtelenségben szenvedő betegek standard terápiájához adott béta-blokkoló metoprolol CR* 34%-kal csökkenti a teljes - , 38%-kal a cardiovascularis-mortalitást, 41%-kal pedig a hirtelen szívhalál előfordulását a MERIT-HF tanulmány eredményei alapján[1].

Betaloc® ZOK



Felhívjuk szíves figyelmét, hogy a Betaloc ZOK készítmény új javallataként a szívelégtelenség kezelése még nem került hivatalosan elfogadásra. További információkért kérjük forduljon irodánkhoz!

AstraZeneca

1.Ref.: MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001-07

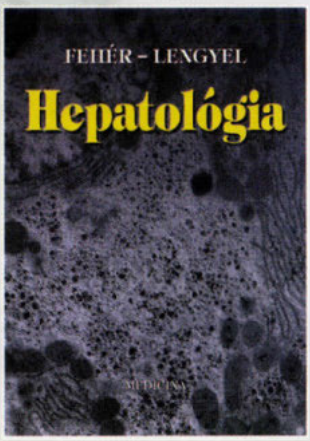
*Magyarországon Betaloc ZOK néven van forgalomban

AstraZeneca Kft.
H-2045 Törökbálint, Park u. 3.
Tel.: (36-1) 457-7500,
Fax: (36-1) 457-7857
www.astrazeneca.com

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

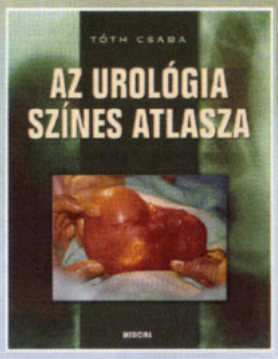
Hepatológia

Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella



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

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



Tóth Csaba:

Az urológia színes atlasza

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

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

Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum

Cecil: A belgyógyászat lényege

A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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



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

MEDICINA

Retinalis microaneurysmák számának és lokalizációjának prognosztikai jelentősége 1-es típusú diabetes mellitusban

Vincze Péter dr.[1], Madácsy László dr.[2], Petheő István dr.[3] és Brooser Gábor dr.[4]

Felső-Szabolcsi Kórház, Kisvárda, Szemészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Vincze Péter dr.)[1]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)[2]
Markhot Ferenc Megyei Kórház, Eger, Gyermekgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Petheő István dr.)[3]
Országos Szemészeti Intézet, Budapest (igazgató: Brooser Gábor dr.)[4]

A szerzők célkitűzése annak vizsgálata volt, előre jelezhető-e a gyermekkorban kezdődő, 1-es típusú diabetes mellitusban a microaneurysmák számából és lokalizációjából a később bekövetkező súlyos nonproliferatív, illetve proliferatív retinopathia. Kilencvennégy beteg (49 nő és 45 férfi) 501 fluoreszcein angiográfiás vizsgálatának eredményeit elemezték 8–17,5, átlagosan 10 éves követési idő alatt. A betegek életkora 17–32, átlagosan 22,4 év, betegségtartama 8–22, átlagosan 13,7 év volt az utolsó angiográfia idején. A microaneurysmák számát és lokalizációját egy, a negatívra illesztett rácsminta segítségével állapították meg, mely a retina 6000 mikron átmérőjű, foveolaris középpontú területét 9 mezőre osztotta. Az összes microaneurysma 82%-át a 3000 mikron átmérőjű körön belül találták. A betegeket 3 csoportba osztották aszerint, hogy az 1200 mikron átmérőjű macularis mezőben fordult-e elő microaneurysma a teljes követési idő alatt. Az 1. csoportban (n = 28) nem, a 2. csoportban (n = 35) 1–4, a 3. csoportban (n = 31) pedig 5–10 microaneurysma fordult elő ebben a centrális mezőben az elvégzett 4–8 angiográfia legalább egyikében. Az 1. csoportban 3/28 (≈ 10%), a 2. csoportban 8/35 (≈ 23%), a 3. csoportban pedig 31/31 betegben (100%) alakult ki háttér-retinopathia. Proliferatív retinopathia csak a 3. csoportban fordult elő. Eredményeik alapján 1-es típusú diabetes mellitusban a macularis régióban megjelenő, fluoreszcein angiográfiával kimutatható 5, vagy több microaneurysmát prognosztikai értékűnek tartják a súlyos nonproliferatív és proliferatív retinopathia későbbi kialakulása szempontjából. Olyan tanulmánnyal, melyben a centrális microaneurysmák számának prognosztikai jelentőségét vizsgálták volna, a szerzők az általuk elérhető irodalomban nem találkoztak.

Kulcsszavak: retinalis microangiopathia, 1-es típusú diabetes mellitus, microaneurysmák száma, progresszió, háttér-retinopathia

Importance of retinal microaneurysm counts and location in juvenile onset type-1 diabetes mellitus. The authors studied whether central retinal microaneurysm count predicts further progression of background retinopathy in juvenile onset type-1 diabetes mellitus. 94 patients (49 females and 45 males) were followed up longitudinally (8-17,5, mean 10 years) by evaluating fluorescein angiograms. Age at last examination was 17-32 years (mean age 22,4 years) and duration of diabetes was 8-22 years (mean duration 13,7 years). Microaneurysm counts and location were determined with the help of a grid consisting of three concentring circles and four radial lines (nine subfields) centered for the macula. 82% of the all microaneurysms were found inside the circle with 1500 micron radius. Participants were divided into three groups: those with no microaneurysms (1st group, n = 28) and those with 1-4 (2nd group, n = 35) and those with 5 or more microaneurysms (3rd group, n = 31) in the central circle with 600 micron radius at least one time during the whole follow up. Background retinopathy was found in 3 of 28 cases (≈ 10%) in the first group, 8 of 35 (≈ 23%) in the second group and in all the 31 patients (100%) in the third group. Proliferative retinopathy was found in the third group only. The authors suggest that the appearance of 5 or more microaneurysms in the macular area in type-1 diabetes mellitus may be sensitive indicator of the development of severe background and proliferative retinopathy. Study describes the importance of central microaneurysm count predicting further progression of background retinopathy could not be found in the available literature.

Key words: retinal microangiopathy, type-1 diabetes mellitus, microaneurysm count, progression, background retinopathy

Látásromlást okozó, súlyos nonproliferatív vagy proliferatív retinopathia előrejelzése fontos lehetőség lenne azok megelőzésében vagy késleltetésében. Ezért olyan tünet, mely 1-es típusú diabetes mellitus korai szakában képes prognosztizálni a későbbi súlyos retinopathia kialakulását, nagy jelentőségű volna. A microaneurysmák számát, mint szóbajövő markert, csak néhány szerző vizsgálta (10, 12, 13).

Rövidítések: FLAG-fluoreszcein angiográfia

Klein és mtsai (10) szerint a microaneurysmák számának változása fontos korai jelként szolgálhat a retinopathia későbbi alakulása szempontjából.

1-es típusú diabetes mellitusos betegeink hosszú távú szemészeti követése során azt tapasztaltuk, hogy elsősorban azokban a betegekben alakult ki súlyos háttér- vagy proliferatív retinopathia, akikben a betegség korai szakában halmozottan jelentek meg fluoreszcein angiográfiával detektálható perimacularis microaneurysmák. Ezen aneurysmák nagy része azonban szemtükörrel nem látható.

Betegeink adatainak retrospektív tanulmányozása során arra kerestünk választ, kimutatható-e összefüggés a betegség korai szakában előforduló perimacularis microaneurysmák száma és a később kialakuló nonproliferatív és proliferatív retinopathia között. Az általunk elérhető irodalomban nem találkoztunk olyan közléssel, amelyben a centrális microaneurysmák prognosztikai szerepét vizsgálták volna.

Betegek és vizsgálatok

Az 1981. szeptember 1. és 1999. február 28. közötti időszakban két megyei gyermekdiabetes-gondozó betegeinek szemészeti követését végeztük, az esetek egy részében azon túl is, hogy időközben felnőtt gondozókba vagy családorvoshoz kerültek. Közülük azon 94, 1-es típusú diabetes mellitusos beteg adatait dolgoztuk fel, akiknek legalább 8 éves követési idő alatt legalább 4 értékelhető fluoreszcein angiográfiás (FLAG) vizsgálatuk volt. A betegek kiválasztásában más kritérium nem szerepelt.

A nemek aránya: 49 nő és 45 férfi. A követési idő 8–17,5, átlagosan 10 év volt. A 94 beteg életkorát és betegségtartalmát az *1. táblázat*, az alkalmazott inzulin minőségét a *2. táblázat* foglalja össze.

Harmincöt gondozott betegsége kezdetén 1–9, átlagosan 5,5 éven át kristályos és Zn-inzulint használt, mivel akkor még a nagyfokban tisztított, monokomponens (MC) inzulin használata hazánkban nem terjedt el. Intenzifikált inzulinterápiában csak azok a betegek részesültek, akik humán (HM) inzulint használtak. 18 éves koráig minden, a jelen vizsgálatban szereplő gondozott mentes volt a dohányzástól, alkoholfogyasztástól, és a diabetesen kívül más krónikus betegségben nem szenvedett. Diabetológiai gondozásban 14 beteg a 18. életéve után nem részesült („elkallódott"), de a szemészeti nyomon követés – behívásra – folytatható volt. Ezen betegek között előfordult önkényes inzulinadagolás, önbeállítás is.

1. táblázat: A betegek életkora és betegségtartama (± SD) az első és utolsó fluoreszcein angiográfia idején (n = 94, nő/ffi = 49/45)

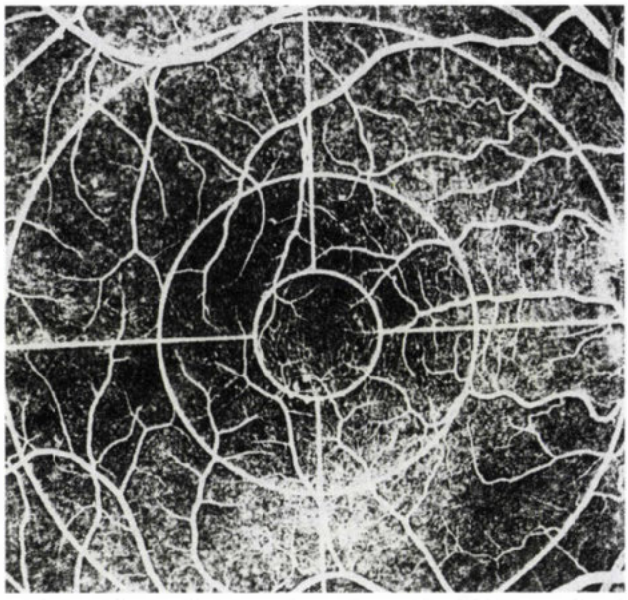
	Első FLAG idején	Utolsó FLAG idején
Életkor (év)	12,6 ± 1,39	22,4 ± 2,42
Betegségtartam (év)	3,9 ± 0,59	13,7 ± 1,56

FLAG = fluoreszcein angiográfia

2. táblázat: Az utolsó fluoreszcein angiográfiáig alkalmazott inzulinterápia (n = 94)

Inzulin típusa	Esetszám
Kristályos és Zn, majd MC	20
Kristályos és Zn, majd MC, majd HM	15
Csak MC	15
MC, majd HM	41
Csak HM	3

MC = monokomponens inzulin; HM = humán inzulin;

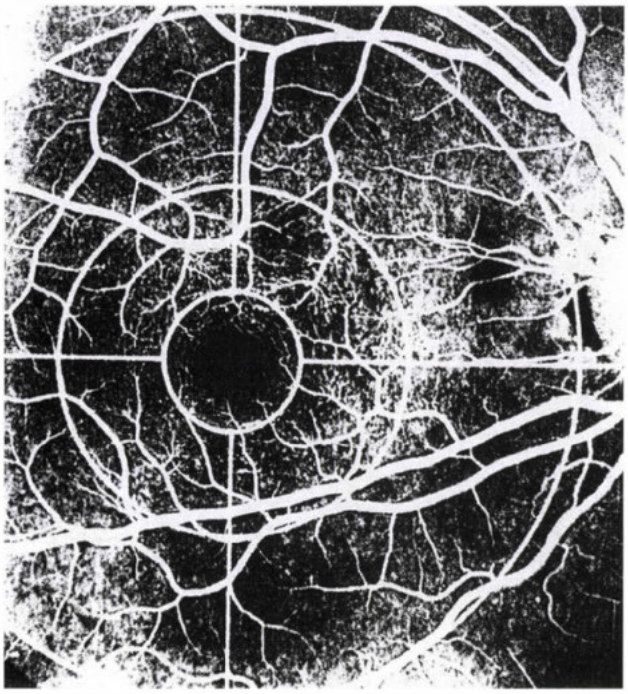


1. ábra: Nőbeteg fluoreszcein angiogramja, jobb szem, korai vénás fázis. Az angiogramra illesztett rácsminta centrális, 1200 μ átmérőjű körében 6 microaneurysma látható. A középső kör átmérője 3000 μ, a külső köré 6000 μ (a beteg életkora 21 év, betegségtartama 8 év volt az angiogram készítésekor)

Anyagcsere-állapotukat a gondozási időszakban nyert összes fruktózamin érték figyelembevételével értékeltük. A diabetológiai gondozás látóköréből kikerült 14 beteg, valamint a felnőtt gondozókba vagy családorvoshoz járók egy részének esetében meg kellett elégednünk a korábbi gondozás alatt nyert fruktózamin értékekkel, így az anyagcsere-állapotról szóló adatok jelen munkában csak tájékoztató értékűek lehetnek. A ritkábban végzet Hgb_{A1}, illetve Hgb_{A1c} vizsgálatok eredményei is hasonló anyagcsereállapotot tükröztek, mint a fruktózamin értékek.

Az első szemészeti ellenőrzés alkalmával részletes anamnézist vettünk fel (a betegség kezdetének időpontja, körülményei, családi anamnézis, inzulin minősége, adagolása, hypoglykaemiás, ketoacidotikus epizódok, étkezések száma, életkörülmények, „home monitoring"). További ellenőrzések alkalmával tájékozódtunk a gondozás körülményeiről, az otthoni vércukorértékekről, hypoglykaemiás, ketoacidotikus epizódokról, a napi étkezések számáról és az életkörülmények változásáról. Minden alkalommal megtörtént a visus felvétele, majd teljes pupillatágításban réslámpavizsgálat, a törőközegek átvilágítása és a fundus szemtükri vizsgálata (vörösmentes fényben is), valamint a fluoreszcein angiográfia 30°-os kamerával.

Egy-egy betegnek – mindig azonos szemén – 4–8 FLAG-vizsgálata történt a követési idő alatt. Így 501 FLAG sorozatfelvételeit értékeltük a negatívra illesztett rácsminta segítségével, mely a vizsgált területet 9 mezőre osztotta. Középpontja a fovea centralis volt (1. és 2. ábra). A kapott értékeket statisztikailag is feldolgoztuk (Student féle t-próba).



2. ábra: Férfi beteg fluoreszcein angiogramja, jobb szem, korai vénás fázis. A rácsminta centrális körében 7 microaneurysma látható (a beteg életkora 21 év, betegségtartama 17 év volt az angiogram készítésekor)

A microaneurysmákat mezőnként számoltuk, majd összesítettük. Annak elkerülésére, hogy pigmentepithellaesio okozta ablakjelenséget microaneurysmaként értékeljünk, az egyes angiogramokat mindig összehasonlítottuk a korábbiakkal, s ahol kellett, a korábbi eredményt újraértékeltük. Az egyes microaneurysmákat – típusuktól függetlenül – csak akkor vettük figyelembe, ha legalább 3, egymást követő képkockán jelen voltak, függetlenül attól, hogy a korai, vagy a későbbi fázisokban telődtek-e.

A retinopathia stádiumát a fluoreszcein angiográfiával 30°-os szög alatt látható területben detektálható microaneurysmák számának felhasználásával ítéltük meg a *3. táblázatban* felsoroltak szerint.

Eredmények

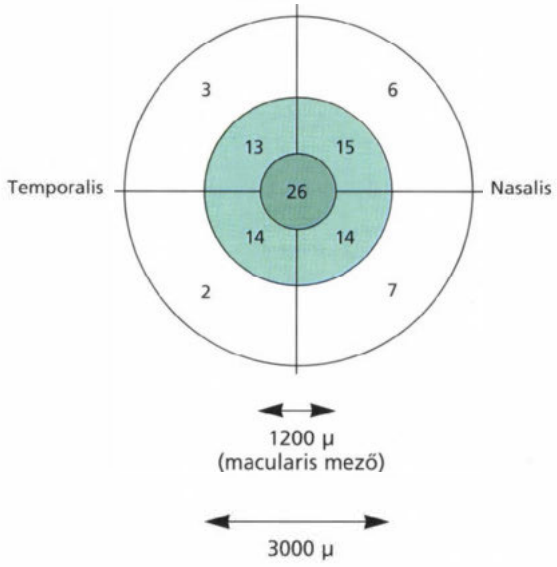
Az 501 FLAG során detektált összes microaneurysma lokalizációját mutatja a *3. ábra.*

Az angiogramokból nyert adatokat két szempont szerint dolgoztuk fel:

1. Vizsgáltuk a microaneurysmák számát, függetlenül azok lokalizációjától. Ezeket az eredményeket mutatja a *4. táblázat.* A retinopathia progressziója korrelált a betegségtartammal ($p < 0,01$), az anyagcsere-állapottal ($p < 0,05$) és az alkalmazott inzulin tisztaságával ($p < 0,05$). A nők aránya a 2-es stádiumban 2,5-szeres a férfiakéhoz ($p < 0,01$), míg a férfiak aránya a 4-es stádiumban (enyhe háttér-retinopathia) 2-szeres a nőkéhez képest ($p < 0,05$). A többi stádiumban a nemek különbsége nem volt szignifikáns.

3. táblázat: A retinopathia stádiuma a microaneurysmák száma alapján

Stádium	Jellegzetesség
I.	nincs microaneurysma (szemtükörrel is ép fundus)
II.	1–5 microaneurysma (szemtükörrel ép fundus)
III.	6–10 microaneurysma (szemtükörrel ép vagy 1-2 m.a.)
IV.	11–30 microaneurysma (enyhe háttér-retinopathia)
V.	> 30 microaneurysma (súlyos háttér- retinopathia)
VI.	proliferatív retinopathia



3. ábra: A 94 beteg teljes követési idő alatt észlelt összes microaneurysmájának %-os megoszlása a 9 retinalis mezőben

2. Vizsgáltuk a microaneurysmák számát azok lokalizációjának függvényében. Feltételeztük, hogy a macula körül csoportosan megjelenő microaneurysmák rosszabb prognózist jelenthetnek, ezért megvizsgáltuk, milyen arányban alakul ki háttér-retinopathia a centrális microaneurysmák számával összefüggésben a teljes követési periódusban *(4. ábra).* Betegeinket 3 csoportba soroltuk aszerint, hogy az 1200 mikron átmérőjű centrális, macularis mezőben volt-e microaneurysma *(5. táblázat).* A 94 beteg közül 66-ban (70%) találtunk a teljes követési idő alatt legalább egyszer legalább egy microaneurysmát, míg 28-ban (30%) egyet sem.

A 3. csoportban (5–10 centrális microaneurysma) mindössze 5 esetben fordult elő, hogy a centrális mezőn kívül kevesebb, mint 5 microaneurysma lett volna.

Az eredményeket a *6.* és *7. táblázat* foglalja össze. Az enyhe háttér-retinopathiát mutatók közül 15 (≈60%), a súlyos, nonproliferatív retinopathiások közül 9 (90%), a proliferatív retinopathiások közül

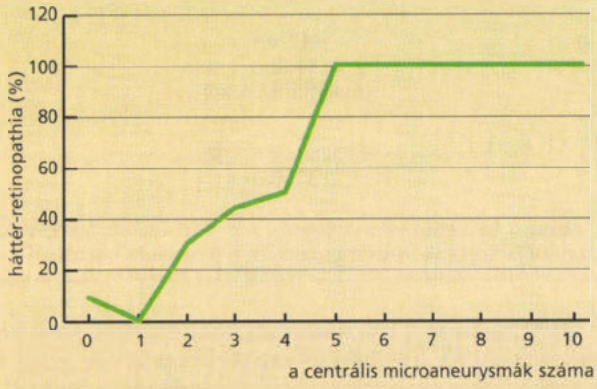
4. táblázat: Az utolsó fluoreszcein angiográfia idején észlelt microangiopathia összefüggése az életkorral, betegségtartammal, követési idővel, fruktózaminszinttel, a nemmel és az alkalmazott inzulin tisztaságával

Stádium	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
m.a.-k száma	–	1–5	6–10	11–30	> 30	pr.
Esetszám	13	31	8	25	10	7
(%)	(13,8)	(33)	(8,5)	(26,6)	(10,6)	(7,5)
Életkor (év, átlag)	20,5	22,3	25,1	23,4	23,6	25,4
Betegségtartam (év, átlag)	11,8	13	16,9	15,1	15,4	17,8
Követési idő (év, átlag)	8,4	9,6	10,5	10,4	10,6	11,8
Fruktózamin	2,87	3,13	2,84	3,36	3,5	4,2
Férfiak	7	8	6	17	4	3
Nők	6	23	2	8	6	4
Kristályos és Zn-inzulint is kaptak	2	6	4	10	7	6

m.a. = microaneurysma; pr = proliferatív

5. táblázat: A betegek n = 94 megoszlása a macularis mezőben észlelt aneurysmák szerint

Csoport	Esetszám
1. nem volt centrális microaneurysma	28
2. maximum 1–4 microaneurysma centrálisan	35
3. 5–10 microaneurysma centrálisan	31



4. ábra: Háttér-retinopathia %-os gyakoriságának összefüggése a teljes követési időben észlelt centrális microaneurysmák számával

7 (100%) mutatott a korai szakban legalább egyszer 5, vagy több microaneurysmát a macularis mezőben. Ezen centrális microaneurysmák döntőrészt csak angiográfiával voltak kimutathatók.

Azon betegekben, akiben a követési idő alatt legalább egyszer észleltünk 5 vagy több microaneurysmát a centrális, macularis mezőben (függetlenül a többi retinamező microaneurysma-számától), később 100%-ban (31/31) kialakult a háttér-retinopathia, míg azokban, akikben a centrális microaneurysmák száma 1–4 volt, csak ≈23%-ban (8/35), akikben pedig egy microaneurysma sem mutatkozott a macularis mezőben, csak ≈10%-ban (3/28) alakult ki háttér-retinopathia.

6. táblázat: A követési idő végére kialakult retinopathia stádiumainak összefüggése a centrális mezőben észlelt microaneurysmák számával

Retinopathia stádiuma	Esetszám	Microaneurysmák száma a macularis régióban 0 (1. csop.)	1–4 (2. csop.)	5–10 (3. csop.)
I. 0 m.a.	13	11	2	–
II. 1-5 m.a.	31	11	20	–
III. 6-10 m.a.	8	3	5	–
IV. enyhe háttér	25	2	8	15
V. súlyos háttér	10	1	–	9
VI. proliferatív	7	–	–	7

m.a. = microaneurysma

A 2. és 3. csoport adatait Student-féle t-próbával összevetve a különbség 5%-os szignifikanciaszintnél szignifikáns. Összehasonlítva az enyhe háttér-retinopathiásokat a 2. és 3. csoportban *(6. táblázat)*, a különbség 5%-os szignifikanciaszintnél ugyancsak szignifikáns.

A macularis mezőben 5 vagy több microaneurysma jellemzően a 17–22, átlagosan 20 éves életkorban jelent meg. Az 1–4 centrális microaneurysma megjelenési ideje átlagosan 4 évvel későbbre tehető. A különbség szignifikáns ($p < 0,01$).

Megbeszélés

A súlyos háttér-retinopathia, különösen pedig a proliferatív retinopathia a fejlett országok vaksági statisztikáiban a vezető okok között szerepel. Kezelése sok szempontból ma sem megoldott, s gyakran eredménytelen. Ezért is lenne fontos megelőzésük. Erre azonban az intenzív kutatások ellenére ma még nincs biztos lehetőség.

Bár a jó anyagcserekontroll a szerzők többsége szerint meghatározó jelentőségű (3, 5, 6, 11, 16), tartósan jó beállítás mellett is progrediálhat a retinalis microangiopathia (3, 14).

Gyermekkorban kezdődő, 1-es típusú diabetes mellitusban a retinalis microaneurysma a legkoraibb, és legkönnyebben detektálható érkárosodási tünet (1, 4, 6). Megfigyelésére a betegség korai szakában a fluoreszcein angiográfiát és a sztereo fundusfotókat a legtöbb szerző egyforma értékűnek tekinti (1, 15). Kialakult háttér-retinopathiában viszont *Hellstedt és mtsai* (7) szerint a microaneurysmák jelentős része már nem ábrázolódik az angiogramon. *Bresnick és mtsai* (2) viszont éppen ennek ellenkezőjét írták le. Magunk fluoreszcein angiográfiás eredményeket dolgoztunk fel. Véleményünk szerint sorozatfelvételek értékelése nagyított, kivetített negatívokról megfelelő pontosságot tesz lehetővé. Fontos, hogy a késői fázisban is készüljenek felvételek, hiszen a microaneurysmák egy része csak a recirkulációs fázis után telődik (9). Tovább növelheti a megítélés biztonságát, ha a mindig azonos oldali szemről készült angiogramokat ismételten és visszamenőleg is értékeljük. Ezzel a tévedés lehetősége

csökkenthető. A 30°-os kamera használatát elegendőnek tartjuk, mert a betegség korai szakában a microaneurysmák többsége a hátsó póluson figyelhető meg (1, 6, 17).

Hazánkban *Brooser* (4) vizsgálta először fluoreszcein angiográfiával gyermekkori kezdetű, 1-es típusú diabetes mellitusban a retinalis microaneurysmákat. Megállapítása szerint számuk a beteg életkorával és betegségtartamával arányosan nő.

Hellstedt és Immonen (8) szerint háttér-retinopathiában már nem annyira a microaneurysmák számának változása, mint eltűnésük és újrakeletkezésük üteme jelzi inkább a progressziót.

Kevés közlemény foglalkozik azzal, milyen szerepe lehet a retinalis microaneurysmáknak a késői súlyos retinopathiák előrejelzésében.

Molnár és mtsai (13) szerint az 1-es típusú diabetes mellitus korai szakában észlelt microaneurysmáknak jelentősége van a későbbi retinopathia kifejlődése szempontjából. A 10–15 éves korcsoportban gyakrabban lépett fel retinopathia azokban, akikben a betegség felismerésekor angiográfiával találtak eltérést. Akikben viszont betegségük kezdetén a FLAG negatív volt, azokban 8 éves betegségtartam alatt nem fejlődött ki retinopathia.

Kohner és mtsai (12) szerint a FLAG-val kimutatható microaneurysmák száma pontosan tükrözi a retinopathia súlyosságát a betegség korai szakában. Ötvenöt 1-es típusú diabetes mellitusos betegüket 24 hónapon át követték, így arra nem kerestek választ, vajon prognosztikai értékűek-e a microaneurysmák a késői, súlyos retinopathiák szempontjából.

Klein és mtsai (10) nagyszámú beteg tíz éves nyomon követése alatt számolták a retinán detektálható microaneurysmákat sztereo fundusfotókról. A proliferatív retinopathiát 4,6-szer, a szignifikáns maculaoedemát 9,1-szer gyakoribbnak találták azokban, akikben a retinalis microaneurysmák száma a kezdeti értékhez képest 16-tal vagy többel emelkedett 10 év alatt. Bár az aneurysmák számolásához 9 mezőre osztott rácsmintát használtak, következtetéseiket a microaneurysmák összes számából vonták le, függetlenül azok lokalizációjától.

7. táblázat: Centrális microaneurysmák számának összefüggése az életkorral, betegségtartammal, betegségkezdettel, követési idővel, fruktózaminszinttel és a háttér-, illetve proliferatív retinopathiával

	Microaneurysmák száma a macularis régióban		
	0 (1. csop.)	1–4 (2. csop.)	5–10 (3. csop.)
Esetszám (n)	28	35	31
Életkor (év, átlag)	20	24,2*	20*
Betegségtartam (év, átlag)	12,3	14,5*	12,2*
Betegségkezdet (év)	8,3	8,3	7,9
Követési idő (év, átlag)	9,5	9,9	10,7
Fruktózamin	3	3	3,4
Háttér-retinopathia lett (n)	3	8	24
Proliferatív retinopathia (n)	–	–	7

* Az adott microaneurysmaszám első észlelésekor

Saját vizsgálataink alátámasztják mind *Kohner és mtsai* (12), mind pedig *Klein és mtsai* (10) megfigyeléseit. Figyelembe véve a detektált microaneurysmák elhelyezkedését is, azt tapasztaltuk, hogy a betegség korai szakában (az első 10 betegségi évben) a macularis régióban megjelenő, fluoreszcein angiográfiával észlelhető 5 vagy több microaneurysma prognosztikai értékű a súlyos, nonproliferatív és proliferatív retinopathia későbbi kialakulása szempontjából, függetlenül attól, hogy azonos időben a retina többi részén hány microaneurysma detektálható.

Feltételezzük, hogy romló anyagcsere-állapot esetén azokban jelennek meg centrálisan halmozottan microaneurysmák, akikben fokozott az érkárosodásra való hajlam, s ezekben a betegekben alakul ki később súlyos retinopathia. Erre utal az is, hogy a centrálisan előforduló 5 vagy több microaneurysma megjelenése jellemzően a 17–22 éves életkorban fordul elő leggyakrabban, amikor a betegek együttműködési készsége romlik, élet- és munkakörülményei, valamint a gondozás feltételei változnak (18). Ugyanakkor több esetben láttuk, hogy tartósan labilis anyagcsere ellenére sem jelent meg 5 vagy több centrális microaneurysma a kritikus életkorban sem. Bár a pubertás időszakában megbetegedettekben rövidebb betegségtartam után jelennek meg microaneurysmák a retinán (19), ezekben a betegekben sem gyakoribb a centrális mezőben az 5 vagy több microaneurysma megjelenése *(7. táblázat)*.

Halmozódó centrális microaneurysmák megjelenése esetében mind a diabetológiai gondozás, mind a szemészeti nyomon követés szorosabbá tételét ajánljuk.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki Csermely Tibor dr.-nak, Iván Tamásnak és Tavaszi Miklósnak a statisztikai számítások elvégzésében nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért.

IRODALOM: 1. *Baudoin, C., Maneschi, F., Quentel, G. és mtsai:* Quantitative evaluation of fluorescein angiograms: Microaneurysm counts. Diabetes, 1983, *32 (Suppl. 2)*, 8-13. – 2. *Bresnick, G. H., Davis, M. D., Myers, F. L. és mtsa:* Clinicopathologic correlations in diabetic retinopathy II. Clinical and Histologic appearances of retinal capillary microaneurysms. Arch. Opthalmol., 1977, *95*, 1215-1220. – 3. *Brinchmann-Hansen, O., Dahl-Jorgensen, K., Hanssen, K. F. és mtsa:* The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injecitons, insulin pumps and conventional insulin therapy Arch. Ophthalmol., 1988, *106*, 1242-1246. – 4. *Brooser, G.:* A fluorescein fundus angiographia és annak alkalmazása a diabetes gondozásban. Kandidátusi értekezés, Budapest 1974. – 5. *Chase, H. P., Jackson, W. E., Hoops, S. L. és mtsai:* Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. JAMA, 1989, *261*, 1155-1160. – 6. *Feman, S. S.:* The natural history of the first clinically visible features of diabetic retinopathy. Trans. Am. Ophthalmol. Soc., 1994, *92*, 745-773. – 7. *Hellstedt, T. J., Vesti, E., Immonen, I. J.:* Identification of individual microaneurysms: a comparison between fluorescein angiograms and red-free and colour photographs. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1996, *234 (Suppl. 1)*, 13-17. – 8. *Hellstedt, T. J., Immonen, I. J.:* Disappearance and formation rates of microaneurysms in early diabetic retinopathy. Brit. J. Opthalmol., 1996, *80*, 135-139. – 9. *Jalli, P. Y., Hellstedt, T. J., Immonen, I. J.:* Early versus late staining of microaneurysms in fluorescein angiography. Retina,

1997, *17*, 211-215. – 10. *Klein, R., Meuer, S. M., Moss, S. E. és mtsa:* Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. Arch. Ophthalmol., 1995, *113*, 1386-1391. – 11. *Klein, R., Klein, B. E. K., Moss, S. és mtsai:* The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch. Ophthalmol., 1984. *102*, 520-526. – 12. *Kohner, E. M., Sleightholm, M., the Kroc Collaborative Study Group:* Does microaneurysm count reflect severity of early diabetic retinopathy. Ophthalmology, 1986, *93*, 586-589. – 13. *Molnár, M., Barta, L., Békefi, D. és mtsa:* A fluorescein fundus angiographia prognosztikus értéke a diabetesz korai szakában. Gyermekgyógyászat, 1976, *27*, 145-148. – 14. *Tamborlane, W. V., Puklin, J. E., Bergman, M. és mtsai:* Long-term improvement of metabolic control with the insulin pump does not reverse diabetic microangiopathy Diabetes Care, 1982, *5 (Suppl. 1)*, 58-64. – 15. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:* Color photography vs fluorescein angiography in the detection of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch. Ophthalmol., 1987, *105*, *1344-1351*. – 16. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT):* 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. – 17. *Trux, E.:* A retina microaneurysmáiról. Újabb eredmények a szemészetben, 1977/1. – 18. *Vincze, P., Madácsy, L., Barkai, L.:* Diabeteses mikroangiopathia vizsgálata gyermekkortól követett inzulindependens fiatal felnőtt betegeken. Magyar Belorv. Arch., 1990, *43*, 199-204. – 19. *Vincze, P., Madácsy, L., Brooser, G. és mtsa:* Cukorbeteg gyermekek és fiatalok retinális microangiopathiájának alakulása prepubertális és pubertális betegségkezdet esetén. Orv. Hetil., 1992, *133*, 2149-2153.

(Vince Péter dr., *Kisvárda*, Árpád út 26. 4600)

„Az átmenet a tapasztalattól annak megítéléséig,
a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson,
ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek:
a képzelet, a türelmetlenség, előítélet, merevség és önelégültség."

Goethe

Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

SZAKMAI PROGRAMJAIT,
valamint
EGÉSZSÉGÜGGYEL, ORVOSTUDOMÁNNYAL
kapcsolatos
PÁLYÁZATOK, ÖSZTÖNDÍJAK FELHÍVÁSAIT
15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemig.

OPEL DANUBIA

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON



Orvosoknak speciális kedvezmény!

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

Mycosis fungoides interferon-alfa- és PUVA-kezelése

Marschalkó Márta dr., Kovács János dr., Somlai Beáta dr., Berecz Margit dr., Hídvégi Bernadett dr., Hársing Judit dr., Désaknai Márton dr. és Horváth Attila dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Bőr- és Nemikórtani Klinika (igazgató: Horváth Attila dr.)

A szerzők 14 mycosis fungoidesben szenvedő betegnek (1 beteg Ia, 3 beteg Ib, 4 beteg IIa, és 6 beteg IIb stádium) adtak interferon-alfa2a- és PUVA terápiát 3-21 hónapig. Az interferon-alfa kezdeti dózisa heti 3 × 3 ME-ről növelve 3 × 9 ME volt. A PUVA-kezelést hetente háromszor, majd kétszer alkalmazták. Betegeik állapota 4–13 heti kezelés után lényegesen javult. Teljes remissziót 8 betegnél értek el, 8 hét – 9 hónap kezelés után. Mellékhatásokat gyakran észleltek, leukopenia, thrombocytopenia, májenzim-emelkedés, láz, fogyás, izomgyengeség, fájdalom, levertség formájában. A mellékhatások miatt a fenntartó dózist egyénileg állapították meg.

Kulcsszavak: cutan T-sejtes lymphoma, mycosis fungoides, interferon-alfa, PUVA

Interferon alpha and PUVA treatment for mycosis fungoides. 14 patients suffering from early stage mycosis fungoides were treated with interferon alpha 2-a and PUVA /1 patient in stage I a, 3 patients in stage I b, 4 patients in stage II a and 6 patients in stage II b / during 3-21 months time course. Interferon alpha 2-a was administered 3 times a week, in escalating dose from 3 MU to 9 MU, determining the individual maximal tolerated dose. All of the patients responded well to the treatment. Partial remission was observed after 4-13 weeks of treatment. Total remission developed in 8 cases, after 8 weeks- 9 months of the treatment. Side effects occured frequently: weight loss, pain, fever, fatigue, leucopenia, thrombopenia, liver enzyme elevation. Because of the side effects the dose of the interferon was reduced individually, the dose reduction did not cause relapse.

Key words: cutaneous T cell lymphoma, mycosis fungoides, interferon alpha, PUVA

A cutan T-sejtes lymphomák (CTCL) közül a leggyakoribb kórkép a mycosis fungoides (MF). Jellegzetes bőrtünetekkel járó, évekig tartó betegség, belső szervi manifesztáció csak késői stádiumokban fordul elő. A praemycoticus stádiumra viszkető, recidiváló ekzematiform bőrtünetek jellemzőek nem specifikus szöveti képpel. A mycoticus stádiumban a plakkok erősen beszűrtek, lymphocytás infiltrátum mutatható ki a dermisben és az epidermisben. A tumoros stádiumban változatos nagyságú, kiemelkedő, ún. „paradicsom tumorok" fordulnak elő.

A kezelés a betegség stádiumától függ: lokális kemoterápia, UVA + psoralenszármazék (PUVA), retinoid, interferon-alfa (IFa) (I., II. stádium), lokális röntgen, teljestest elektron besugárzás (II b), szisztémás kemoterápia (III. IV. stádium) használatosak.

Az IFa kezelést az 1980-as évek óta alkalmazzák. 1998-ban közöltek nagyobb beteganyagon IFa- és PUVA-kezelési eredményt (13). Közleményünkben 14 hasonlóan kezelt betegen nyert tapasztalatainkról számolunk be.

Rövidítések: PUVA = UVA és psoralenszármazék; IFa = interferon-alfa; MF = mycosis fungoides

Betegek

MF korai stádiumában szenvedő 14 beteget (1 Ia, 3 Ib, 4 IIa, 6 IIb stádiumu beteg) kezeltünk. A betegek életkora 47–78 év volt, közülük 9 nő, 5 férfi. A betegség fennállási ideje fél évtől 30 évig terjedt. Az előzetesen alkalmazott kezelések is különbözőek voltak: lokális szteroid, PUVA, szisztémás retinoid, lokális röntgen, elektronbesugárzás. A diagnózist minden esetben szövettani vizsgálattal igazoltuk.

A stádium megállapításához a bőrtünetek értékelésén, szövettani vizsgálaton kívül fizikális vizsgálat, mellkas-röntgenfelvétel, hasi ultrahangvizsgálat, nyirokcsomók ultrahangvizsgálattal történő keresése, rutin vérkép, LDH, áramlás cytometria vizsgálat tartozott.

Kezelés

Stadler és mtsai (13) közleménye alapján interferon-alfa-2a (Roferon A® F. Hoffmann-La Roche) emelkedő adagjával kezeltük a betegeket, kezdetben 3 ME, majd 4,5 ME, 6 és végül 9 ME heti 3 alkalommal történő adásával. A későbbiekben az interferon dózisának megválasztása egyéni volt, a mellékhatások függvényében. A kezelést

PUVA-val egészítettük ki 0,6 mg/kg methoxsalen (Geroxalen®, Gerot Pharmazeutika) capsulával, kezdetben heti 3 alkalommal, a 24. héttől heti 2 alkalommal történő adásával A PUVA-kezelés előírás szerinti alkalmazása csak 1-2 betegnél sikerült, a betegek a tervezettnél lényegesen kevesebb fénykezelésben részesültek.

IIb stádiumú betegeinkben kiegészítő lokális röntgenbesugárzást alkalmaztunk a tumorokra.

Laboratóriumi kontrollvizsgálatokat – rutin vérkép, vér kémia – kezdetben hetente-kéthetente, majd havonta végeztettünk.

A betegeket 3-tól 21 hónapig kezeltük.

Kezelési eredmények

Lényeges javulást, a bőrtünetek több mint 50%-ának regresszióját tapasztaltuk összes betegünknél 4–13 héten belül. Teljes remissziót 8 betegnél értünk el 8 hét–9 hónap múlva.

A kezelési eredményeket az *1. táblázat*ban foglaltuk össze.

Egy beteg (11. eset) 4 hónap után nem folytatta a kezelést, betegségének további lefolyása ismeretlen. Két betegnél a nem megfelelő együttműködési készség miatt a kezelés időszakosan, néhány hétig – hónapig, majd hosszabb szünetekkel, PUVA-kezelés kihagyásaival történt (5. és 8. eset). Egy betegünk 12 hónapos kezelés után, tünetmentesen, elzárkózott a további kezeléstől, az azóta eltelt 10 kezelés nélküli hónap alatt recidívát nem tapasztaltunk (10. eset).

Mellékhatásokat gyakran (12 betegnél) észleltünk: leggyakrabban láz, leukopenia, thrombocytopenia, májenzim-emelkedés, gyomorfájdalom, fejfájás, hányinger, gyengeség, fogyás fordult elő. Az általánosan tapasztalt mellékhatások mellett 1 esetben észleltük a kezelés bevezetése után a szérumtriglicerid-szint jelentős emelkedését. A tolerálható legmagasabb dózist alkalmaztuk, amely szinte minden esetben lényegesen kevesebb volt, mint a tervezett 3X9 ME. A csökkentett dózis mellett a mellékhatások megszűntek.

1. táblázat: Interferon-alfa- és PUVA-kezelés eredménye mycosis fungoidesben

	Születési év	Stadium	Kezelési időtartam	PR	TR
1.	1924	IIb	16 hónap	8 hét	12 hét
2.	1954	Ib	12 hónap	4 hét	
3.	1931	Ib	3 hónap	4 hét	8 hét
4.	1946	IIa	16 hónap	12 hét	
5.	1925	IIa	rendszertelenül (össz: 6 hónap)	4–6 hét	
6.	1954	Ia	12 hónap	3 hét	12 hét
7.	1927	IIb	11 hónap	7 hét	6 hónap
8.	1932	IIb	rendszertelenül (össz: 12 hónap)	8 hét	13 hét (rec)
9.	1936	IIb	6 hónap	6 hét	
10.	1949	IIb	12 hónap	6 hét	8 hét
11.	1922	IIb	4 hónap (abbahagyta)	3 hét 13 hét	12 hét
12.	1935	IIa	6 hónap	4 hét	17 hét
13.	1945	IIa	5 hónap	6 hét	
14.	1946	Ib	21 hónap	6 hét	9 hónap

PR = parciális remisszió; TR = teljes remisszió

Megbeszélés

Az MF lassan progrediáló betegség. Korai stádiumokban (I-II.) csak a bőrre lokalizálódó folyamat, ennek ellenére a kínzó viszketés, a többnyire kiterjedt, állandóan recidiváló tünetek miatt súlyos szenvedést okoz a betegnek. A kezelési eljárások kiválasztásánál alapvető a hatásosság megítélése mellett az a szempont, hogy a kezeléssel ne okozzunk a betegségnél komolyabb panaszokat, esetleg visszafordíthatatlan károsodást. Elfogadott alapelv, hogy a kezdeti stádiumokban agresszív kezelés nem javasolt, a szisztémás kemoterápia nem eredményesebb, mint a kevésbé aktív, de lényegesen enyhébb mellékhatásokat okozó szerek (1).

Az egyes országokban elterjedt lokális kemoterápiát hazánkban nem alkalmazzák. Magyarországon a lokális szteroidok mellett PUVA-kezelést, szisztémás retinoidot, ritkábban elektronbesugárzást alkalmaznak a korai stádiumokban, előrehaladottabb esetekben szisztémás kemoterápiás szereket (5).

IF-t az 1980-as évektől használnak az MF kezelésére (1, 2, 9, 10, 11). A kezdeti nagy dózisokat a mellékhatások miatt csökkentették, mert a kisebb dózisú kezelés is eredményes volt. A kis dózisú IFa monoterápia az esetek mintegy felében eredményezett remissziót, mely 4–28 hónapig tartott. A jól reagáló betegek nagy része is visszaesett 23,5 hónapon belül, főleg az előrehaladottabb esetekben (10, összefoglalás: 1). A terápiás hatás fokozatosan, hetek–hónapok alatt alakult ki. A kezelési eredmények a korai stádiumokban jobbak voltak, valamint azokban az esetekben is, ahol az IFa kezelés előtt egyéb terápiát nem alkalmaztak.

A hatásosságot javítandó egészítették ki az IF-kezelést PUVA-, (mivel az IFa -nak fényérzékenyítő hatása van, kisebb dózisú PUVA alkalmazandó (2 , 8, 12) és retinoid adásával (3, 4, 7, 14). Mindkét kiegészítő kezeléssel javult a terápiás eredmény. 1998-ban hasonlították össze egy európai randomizált multicentrikus vizsgálatban az IFa + PUVA- és IFa + retinoid kezelés eredményét I. és II. stádiumú MF betegeken (13). Az IFa + PUVA csoportban a kezelt betegek (40 beteg) 70%-a került teljes remisszióba, az IFa és acitretin csoportban a betegek 38,1%-a. A terápia hatására lényeges javulás az IFa + PUVA csoportban 80%-os volt, szemben az IFa + acitretin csoportban tapasztalt 59,5%-al. A komplett remisszió kialakulásához szükséges idő is rövidebb volt az IFa + PUVA csoportban. A mellékhatások enyhék voltak, az IFa + PUVA kezelt csoportban 55%-ban fordultak elő.

Mi csak 14 esetben alkalmaztuk a kezelést, de a betegség ritkaságát figyelembe véve, hasznosnak tartjuk a tapasztalatok közlését. Kezelési eredményeink biztatóak. Összes kezelt betegünknél lényeges javulást tapasztaltunk, ami a bőrtünetek regresszióját, a kínzó viszketés megszűnését, recidívamentességet jelentett. A több hónap óta kezelt betegek közül 8-nál a tünetek teljes remissziója következett be, ami tartósan fennmaradt.

IFa monoterápia kedvező hosszú távú hatásáról számoltak be francia szerzők (6). Egy esetben a teljes remisszió igen hosszú idő után alakult ki, tehát még remélhető, hogy az egyelőre rövid idő óta kezelt betegeinknél is bekövetkezhet. Az irodalomban észlelt 70%-os teljes remissziót eredményeink nem érik el. Ezt a viszonylag kis esetszám, az esetek rövidebb kezelési ideje is magyarázza. A PUVA-kezelést sem alkalmaztuk az előírt módon, valamint előrehaladottabb eseteink aránya (IIb stádium) nagyobb volt, mint az idézett közleményben. A PUVA kezelést betegeink szállítási, munkahelyi, közlekedési problémák miatt az előírt módon nem tudták kivitelezni. Ezekben az esetekben talán célszerű lenne már kezdetben a retinoid kiegészítő kezelés.

Összefoglalva: Az IFa- és PUVA- kezelés az MF korai (I-II) stádiumaiban ígéretes módszer, és ezt saját eredményeink is alátámasztják. A betegség nem gyógyítható, az IFa és PUVA kezelés sem végleges megoldás. Figyelmet érdemel minden olyan eljárás, amely a betegek szenvedését enyhíti, a lefolyást lassítja, a terápiás lehetőségeket bővíti. Ma még nem ismert, hogy a kezelés alkalmazása után milyen gyakorisággal számíthatunk recidívára, milyen hosszan kell a kezelést folytatni, hogyan befolyásolja az alkalmazott kezelés a betegség hosszú távú lefolyását.

Köszönetnyilvánítás: A munka az ETT 313/2000 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Bunn, P. A., Ihde, D. C., Foon, K. A.:* The role of recombinant interferon alpha-2a in the therapy of cutaneous T-cell lymphomas. Cancer, 1986, *57*, 1689-1695. – 2. *Bunn, P. A., Hoffman, S. J., Norris, és mtsai:* Systemic therapy of cutaneous T-cell lymphomas (Mycosis fungoides and the Sezary syndrome). Ann. Intern Med., 1994, *121*, 592-602. – 3. *Dreno, B.:* Roferon-A (interferon alpha 2a) combined with Tigason (etretinate) for treatment of cutaneous T cell lymphomas. Stem Cells, 1993, *11*, 269-275. – 4. *Dreno, B., Celerier, P., Litoux, P.:* Roferon-A in combination with Tigason in cutaneous T-cell lymphomas. Acta Haematol., 1993, *89* (Suppl. 1), 28-32. – 5. *Gyulai R., Oláh J., Dobozy A.:* Cutan T sejtes lymphomák. MOTESZ Magazin., 1999, *6*, 8-15. – 6. *Jumbou, O., N' Guyen, J. M. N., Tessier, M. H. és mtsai:* Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. Brit. J. Derm. 1999, *140*, 427-431. – 7. *Knobler, R., Trautinger, F., Radaszkiewicz, T. és mtsai:* Treatment of cutaneous T cell lymphoma with a combination of low-dose interferon alfa-2b and retinoids. J. Am. Acad. Dermatol., 1991, *24*, 247-252. – 8. *Kuzel, T. M., Gilyon, K., Springer, E. és mtsai.:* Interferon alfa-2 combined with phototherapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J. Nat. Cancer Institut 1990, *82*, 203-207. – 9. *Olsen, E. A., Rosen, S. T., Vollmer, R. T., és mtsai.:* Interferon alpha-2a in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. J. Amer. Acad. Dermatol. 1989, *20*, 395-407. – 10. *Olsen, E. A., Bunn, P. A.:* Interferon in the treatment of cutaneous T -cell lymphoma. Haematol. Oncol. Clin. North Am., 1995, *9*, 1089-1107. – 11. *Papa, G., Tura, S., Mandelli, F. és mtsai.:* Is interferon alpha in cutaneous T-cell lymphoma a treatment of choice? Brit. J. Haematology, 1991, *79*, (Suppl. 1), 48-51. – 12. *Rupoli, S., Barulli, S., Guiducci, B. és mtsai:* Low dose interferon-a2b combined with PUVA is an effective treatment of early stage mycosis fungoides: results of a multicenter study. Haematologica, 1999, *84*, 809-813. – 13. *Stadler, R., Otte, H. G., Luger, T. és mtsai.:* Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon a-2a plus Puva in patients with cutaneous T-cell lymphoma stages I and II. Blood, 1998, *92*, 3578-3581. – 14. *Thestrup-Pedersen, K., Hammer, R., Kaltoft, K. és mtsai.:* Treatment of mycosis fungoides with recombinant interferon alpha-2a alone and in combination with etretinate. Brit J. Dermatol., 1988, *118*, 811-818.

(Marschalkó Márta dr., *Budapest*, Mária u. 41. 1085)

MEDICINA
Könyvkiadó Rt.

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

Kereskedelmi osztály

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

Márkaboltjaink

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

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

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

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

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

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

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

Egyszerűen jobb!

ROFERON®-A

interferon alfa-2a

előretöltött fecskendő



Rövidített alkalmazási előirat

Hatóanyag: Interferonum alfa - 2a, ATC: L03AA04 • **Javallatok:** Hajassejtes leukémia, myeloma multiplex, cutan T-sejtes lymphoma, krónikus myeloid leukaemia, myeloproliferatív betegségekhez társuló thrombocitosis, mérsékelt malignitású non-Hodgkin lymphoma, AIDS-hez társuló Kaposi sarcoma, előrehaladott vesesejt eredetű carcinoma, superficialis húgyhólyag-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 előirat szerint. • **Ellenjavallatok:** A készítmény komponensei iránt ismert túlérzékenység, korábbi vagy jelenleg fennálló súlyos szívbetegség, epilepszia vagy más központi idegrendszeri működési zavarok, súlyos vese- vagy májbetegség, ill. myelodepressio, krónikus hepatitishez társuló előrehaladott dekompenzált májcirrhózis. • **Mellékhatások:** Influenzára jellemző tünetek; étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom; májfunkciós eltérések, (SGPT, ALP, LDH, bilirubin); kábultság, szédülés, álmosság, zavartság; hypotensiv hypertensiv epizódok, szívritmus zavarok, szívdobogás, mellkasi fájdalom; bőrviszketés, bőrkiütés, bőr- és nyálkahártya szárazság; enyhe középsúlyos hajhullás; proteinuria, vesefunkció csökkenés, elektrolit zavar; átmeneti leukopénia, thrombocitopenia (gyakrabban myelosupressio esetén); hypocalcemia, magasabb vércukorszint; az injekció beadásának helyén helyi reakció. • **Gyógyszerkölcsönhatások:** A cytochrom P450 enzimcsoport aktivitását csökkenti, ezt figyelembe kell venni azon gyógyszerek adagolásakor, melyek ezen enzimek segítségével metabolizálódnak. Egyidejűleg adagolt gyógyszerek neuro-, cardiotoxikus és haematológiai mellékhatásai felerősödhetnek. • **Figyelmeztetés:** Lásd: alkalmazási előirat. • **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. Gyermekek elől gondosan el kell zárni! Teljes részletes leírást lásd az alkalmazási előiratban.
Gyártó: F. Hoffmann - La Roche Ltd, Svájc. **Alkalmazási előírás OGYI engedély száma: 14.876/41/00**

Roche

Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: 23/ 446-800 • Fax: 23/ 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

ROF/01/08/24

Scientometriás és publikációs praktikák. A globalizáció megjelenése az orvosi publicisztikában

Fazekas Tamás dr. és Varró Vince dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)

A szerzők ráirányítják a figyelmet azokra a publikációs és scientometriás praktikákra, amelyeket a nem normakövető biomedicinális szakírók alkalmaznak. Meghatározzák a kettős/redundáns és a kétnyelvű/bilingvis publikáció közötti különbséget. A tudománymérés terén észlelhető manipulációk tárgyalása során hangsúlyozzák, hogy a kongresszusi előadás-összefoglalók scientometriás számbavétele még azon esetekben sem lehetséges, ha az impakt faktorral rendelkező folyóiratban jelent meg. Közlésetikai szempontból kifogásolhatónak tekintik azt a magatartást is, ha a multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálatban részt vevő orvos – a publikáció függelékében vagy köszönetnyilvánításában elismert – adatszolgáltató hozzájárulást „szerzőségnek" tekinti, és publikációs tevékenységének értékét így próbálja növelni. Tárgyalják a globalizáció orvosi publicisztikára kifejtett hatásait, és rávilágítanak arra, hogy a gyorsan terjedő elektronikus publikációs fórumok új típusú közlésetikai dilemmákat vetnek fel. Felhívják a figyelmet arra, hogy az anglo-amerikai globalizáció korában még nagyobb hangsúlyt kell helyezni az anyanyelvi (magyar nyelvű) szakpublicisztika értékmegőrző ápolására és erősítésére.

Kulcsszavak: orvosi publicisztika, publikációs praktikák, scientometriás manipulációk, anglo-amerikai globalizáció, anyanyelvi szaknyelv

Scientometric and publication malpractices. The appearance of globalization in biomedical publishing. Attention is drawn to publication and scientometric malpractices utilized by biomedical authors who do not adhere to the accepted ethical norms. The difference between duplicate/redundant and bilingual publications is defined. In the course of discussion of the manipulations that may be observed in the field of scientometry, it is pointed out that abstract of congress lectures/posters can not be taken into consideration for scientometric purposes even if such abstracts are published in journals with impact factors. A further behavioral form is likewise regarded as unacceptable from the aspect of publication ethics: when a physician who has participated in a multicentre, randomized clinical trial receives recognition (in an appendix or in an acknowledgement of an article) as having contributed data, but assesses this appreciation as co-authorship and thereby attempts to augment the value of his or her publication activity. The effects of globalization on biomedical publication activity are considered, and evidence is provided that the rapidly spreading electronic publication fora give rise to new types of ethical dilemmas. It is recommended that, in the current age of Anglo-American globalization, greater emphasis should be placed on the development of medical publication in the mother tongue (Hungarian).

Key words: biomedical publishing, publication malpractices, scientometric manipulations, Anglo-American globalization, medical language, mother tongue

„Idegen nyelveket tudni szép,
a hazait pedig lehetségig mivelni kötelesség."
(Kölcsey Ferenc: Parainesis)

Egy közelmúltban közzétett dolgozatban (13) rávilágítottunk arra, hogy a nemzetközileg elfogadott, impaktfaktor alapú anglo-amerikai scientometriai rendszer hazai térnyerésével párhuzamosan a magyar nyelvű orvosi szakirodalmi tevékenység értékmérésére [az ún. hazai szakirodalmi mutató (HSZM) széles körű alkalmazására] is szükség van. Ismertettük azokat az etikai szempontból szem előtt tartandó kritériumokat, amelyeket az *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) a tudományos dolgozatok szerzőivel szemben támaszt (22). A jelen munkában azokkal a szakmai és etikai nézőpontból egyaránt kifogásolható scientometriás és publikációs praktikákkal foglalkozunk, amelyeket az egyre élesebb tudományos, financiális és előmeneteli vetélkedés szorításában tevékenykedő kutatók és szakírók alkalmaznak. A globalizáció orvosi publicisztikára

A dolgozat a *Medicina Könyvkiadó Rt.* gondozásában megjelenő „Újságírás és könyvkiadás az orvosi publicisztikában" című könyvbe (szerkesztő: Fehér János) írt fejezet alapján készült

Rövidítések: HSZM = hazai szakirodalmi mutató; IF = impakt faktor; ICMJE = International Committee of Medical Journal Editors; JCR = Journal Citation Reports; SCI = Scince Citation Index

kifejtett hatásaival azért kell foglalkozni, mert az internet eszközök és az elektronikus közlési módozatok elterjedése, valamint az orvosi tevékenység nagymértékű komputerizációja robbanásszerűen megnövelte a medicinával és orvosbiológiai kutatással kapcsolatban rendelkezésre álló információ mennyiséget (8, 10, 16). A kibertérben és az elektronikus médiumokban folytatott – ma még sok szempontból szabályozatlan (például nem lektorált) – *on-line* publikálás új típusú tárháza lehet az ellenőrizetlen adatok közreadásának és a nem normakövető szerzői eljárásoknak (37, 41).

A közlemény manipulálása

Gyakran járnak el a szerzők úgy, hogy az azonos kérdésfeltevés alapján, azonos módszerekkel végzett vizsgálatokat indokolatlanul rövid közlésekre széttördelik („szalámi-szeletelési technika"; *salami-slicing*), hogy ezáltal több publikációjuk legyen. *Redundáns/kettős publikáció*ról (*redundant/duplicate publication*) olyankor szólunk, ha a szerzők ugyanazt a tudományos anyagot ugyanazon a nyelven – a kézirat címének és szövegének indokolatlan módosításával, a módszertani rész vagy éppen a megbeszélés megnyújtásával és egyéb praktikákkal (esetszám-módosítás, apróbb fogalmazási változtatások, más szerzőcsoport, új irodalmi hivatkozások beépítése, eltérő tipográfia) – két vagy több folyóiratban teljes terjedelemben közlik (9, 11, 45). Előfordult az is, hogy a metaanalízist készítő biostatisztikus a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálat (RKV) rejtett kettős közlése miatt ugyanazt a beteg- és kontrollcsoportot kétszer vette számításba, ami a terápiás hatás, a biztonságosság vagy bármilyen más klinikai jellemző változásának túl- vagy alulbecsüléséhez vezethet (45). Nem kifogásolható viszont a rövid előzetes közlemények (kongresszusi előadás/poszter-összefoglalók, kivonatok) *in extenso* formában történő későbbi publikációja; ilyenkor a végleges, teljes terjedelemben publikált dolgozatban utalni/hivatkozni szokás a korábbi rövid közlésre/kivonatra (22).

Külön etikai és közléstechnikai problémát jelent a magyar szakírók számára egy második (világ)nyelven történő publikáció (*dual-language publication*). Mi az ICMJE-vezérfonallal (22, 28), a *Committee on Publication Ethics* (COPE) álláspontját megszövegező *Dohertyval* (11), valamint *Davisonnal* (9) egyetértve úgy vélekedünk, hogy (anyanyelvünk és a magyar szakpublicisztika rendkívül szűk hatósugara miatt) ugyanazon dolgozat kétnyelvű (például angol és magyar vagy német és magyar) közreadása – az ICMJE által taxatív módszerrel fölsorolt öt feltétel (22) betartása esetén – etikailag megengedett és nem számít kettős/redundáns publikációnak.

Az ICMJE szerint (22, 28) nem kifogásolható ugyanazon tudományos anyag két különböző nyelven történő megjelentetése akkor, ha 1. a szerzők mindkét folyóirat főszerkesztőjét írásban tájékoztatják a kétnyelvű közlés szándékáról; 2. az elsődleges (idegen nyelvű) publikáció elküldése után legalább két hétnek el kell telnie a másodlagos (magyar) kézirat beküldéséig; 3. szem előtt kell tartani, hogy a szekunder publikáció más olvasói körnek (*national audience*) szól, ami értelemszerűen kisebb szövegbeli módosításokat tehet szükségessé; 4. a két, különböző nyelven megírt dolgozatnak az eredmények, az eszmei mondandó és a következtetések vonatkozásában egyaránt identikusnak kell lenni és 5. a másodlagos (magyar) publikációban a címoldalon (lábjegyzetben) utalni kell a (közlésre elküldött vagy már publikált) angol dolgozatra.

Ilyen esetekben *kettős* publikálás helyett *kétnyelvű* publikációról beszélünk, ami még akkor is megengedhető, ha a nemzetközileg referált/indexelt magyar folyóiratban közzétett cikk angol címe és összefoglalója megjelenik az elektronikus nemzetközi szakbibliográfiákban. *Boda* (4) és *Széll* (43) szintén úgy vélekedik, hogy az olyan kis nyelvek esetében, mint amilyen a magyar is („irodalmi temető"; 43), a párhuzamos publikáció (egy világnyelv + magyar) megengedett. Véleményünk szerint a magyar szakírók esetében a kétnyelvű közlés inkább kívánatos gyakorlat, annak ismételt hangsúlyozásával, hogy az ICMJE öt kikötését pontszerűen be kell tartani. A legóvatosabban akkor járunk el, ha a hazai másodközlés előtt engedélyt kérünk az idegen nyelvű lap főszerkesztőjétől a magyar nyelvű közreadásra; tapasztalataink szerint ez ellen az angolszász folyóiratok (fő)szerkesztői soha nem emelnek kifogást.

Idézési praktikák

A szakmailag releváns irodalmi hivatkozások etikus kiválasztása és összeállítása a kézirat elkészítésének egyik kritikus mozzanata. Fölösleges hangsúlyozni, hogy ezen a téren is szép számmal előfordul csalárd szerzői magatartás és közlési anomália. A szerzők nem ritkán esnek abba a hibába, hogy nagy mennyiségben idézik saját korábbi – esetleg nem is a témába vágó – publikációikat, hogy az újabb közlésben is kidomborítsák saját munkásságuk jelentőségét. Ez különösen akkor kifogásolható, ha a szerzők a tárgyalt témakörben mások által közreadott – esetleg ellentétes értelmű adatokat bemutató – cikkeket nem idézik (24). A publikáció irodalomjegyzékében megfigyelhető túlméretezett önidézés nem kelt jó benyomást az olvasóban (beleértve a szerkesztőt és a lektort is), arról nem is beszélve, hogy a publikációs tevékenység idézeteinek összesítésekor az ilyen ún. önidézeteket nem is szabad figyelembe venni (2, 29). Önidézőnek akkor nevezünk egy közleményt, ha az idézett és az idéző publikációnak *van* közös szerzője (2, 6). Nálunk ma – bibliometriai szempontból – kétféle hivatkozásról szokás beszélni: SCI/JCR-rendszeren belüli és ún. „más forrásból" származó citációkról (46). Az MTA Orvosi Tudományok Osztályának állásfoglalása szerint minden tudományos műben (könyv, folyóiratcikk, *review*) megjelent idé-

zés beszámítható a kutató(k) idézettségi összegébe, azaz az MTA az SCI-rendszeren kívül eső citációk számításba vételét is engedélyezi (2, 29).

Nem ritka azonban az ún. óvatossági idézés, amelynek lényege a témakör neves szerzőinek (a potenciális lektoroknak) udvarias (túl)idézése (24). A fejlett államokban már ún. „idézési lobbik" is léteznek („te idézel engem, én idézlek téged."), amelyek hallgatólagos megállapodás alapján – kölcsönös scientometriás promóció céljából – sokszor és következetesen idézik egymást („citációs gyűrű"; 49). Néhány speciális idézési szempont szem előtt tartását ajánljuk a *magyar nyelvű* (hazai) orvosi publikációk irodalomjegyzékének összeállítása során: 1. az utolsó tíz évben azonos témában megjelent írásokat illendő idézni (akár egyetértő, akár kritikai formában); 2. a „hazai első közlés" fontossága (4) miatt fokozottan elvárható, hogy azt még akkor is citálják a szerzők, ha az tíz évnél régebben jelent meg („ismerjük meg a hazai irodalmat."); 3. nézetünk szerint célszerű idézni a tárgyalt témakörben közreadott *legutolsó* hazai összefoglaló szemlét is. Mivel az elektronikus nemzetközi referáló folyóiratok a magyar nyelven megjelent publikációk jelentős részét nem tartalmazzák, a hazai irodalom visszatekintő ellenőrzésében a Magyar Orvosi Bibliográfia hosszú idő óta rendszeresen megjelentetett kötetei lehetnek segítségünkre. A nemzetközi közlésre szánt idegen nyelvű kéziratokban a magyar szerzőknek olyan korábbi angol nyelvű folyóiratcikkeiket kell idézni, amelyek az adott kérdésben releváns (nemzetközileg elfogadott) eredményeket tartalmaznak.

Scientometriás manipulációk

A tudományos tevékenység megítélésére a pályázóktól közleményeik listáját szokták bekérni. Természetesnek tekinthető minden pályázó azon törekvése, hogy publikációs jegyzéke minél több közleményt tartalmazzon és minél impozánsabb legyen. Ennek érdekében azonban megengedhetetlen, etikailag kifogásolható „csúsztatások", praktikák is széles körben elterjedtek. A publikációs jegyzékben szereplő dolgozatszám megalapozatlan növelésének „hagyományos" módja az, amikor a jelölt ugyanazon tudományos anyag hazai és nemzetközi összefoglalóit, valamint idegen és magyar nyelvű *in extenso* publikációit külön sorszámmal szerepelteti (ahelyett, hogy az identikus közléseket *egy sorszám* alatt, alfabetikus tagolással tüntetné fel).

Az IF-összeg jogosulatlan növelésének leggyakoribb hazai módozata az IF-ral rendelkező angol szakfolyóiratok konferencia-supplementumában közreadott *előadás/poszter-összefoglalók (kivonatok)* scientometriás számbavétele (31). Az így eljáró kutatók/pályázók magyarázatképpen általában két körülményre szoktak hivatkozni: 1. rangos nemzetközi tudományos kongresszusok esetén a beküldött angol összefoglalót hozzáértő szakértőkből (*opinion leaders*) álló nemzetközi bírálóbizottság szelektálja, pozitív állásfoglalásuk (= az összefoglaló elfogadása) szavatolja a prezentált anyag kiemelkedő tudományos értékét és szakmai hitelét (26); 2. az IF-ral rendelkező folyóiratban közreadott előadás-összefoglalók bibliográfiailag „idézhetők", hiszen ma már szinte kivétel nélkül olyan konferencia-supplementumban jelennek meg, amelynek – a dolgok természetéből adódóan – évszáma/kötetszáma és mellékletszáma, az adott előadás-kivonatnak pedig oldalszáma(i) van(nak).

Az absztraktok scientometriás számbavétele sajnos a hazai tudományos fórumokon még ma is gyakran megtűrt *etikai vétség*. Az MTA Orvosi Tudományok Osztályának feltételrendszere (2) is leszögezi, hogy az *MTA doktora* címre pályázók a kumulatív IF kiszámításánál az angol előadás-kivonatot még akkor sem vehetik figyelembe, ha az élenjáró, „jegyzett" angolszász folyóiratban jelent meg. A kongresszusi előadás-összefoglaló kétségtelenül kiválóan alkalmas a „legkisebb közölhető tudásegység" (*least publishable unit* = LPU) gyors (ritka esetekben prioritást bizonyító) közreadására, s feltehetően erre a tényre (no meg a gomba módra szaporodó szakkonferenciák nagy vonzerejére) vezethető vissza az a jelenség, hogy az összefoglaló-írás szinte önálló szakmává nőtte ki magát. Ezen irányzat erősödésével egy időben azonban egyre gyakoribb az a jelenség is, hogy a konferencia-összefoglaló közreadását nem követi jól ellenőrizhető, részletekre is kitérő (*in extenso*) közlemény, s ilyenkor joggal vetődik fel kétely az előadás-kivonatban publikált vizsgálat validitásával kapcsolatban.

Pitkin és mtsai (34) kimutatták, hogy az élenjáró anglo-amerikai orvosi szaklapokban (NEJM, JAMA, CMAJ, BMJ, Lancet, Annals of Internal Medicine) megjelenő publikációk összefoglalói 18–68%-ban nincsenek összhangban az ugyanott közzétett részletes dolgozat tartalmával. Ezen meglepő adat tükrében alapos okunk van feltételezni, hogy a sokak által csak előzetes (*preliminary*) közlésnek szánt, figyelemfelkeltő kongresszusi előadás-kivonat tartalma még nagyobb mértékben eltérhet a végleges közlemény tartalmától (ha utóbbi megjelenésére később egyáltalán sor kerül). Másrészt, meg kell említeni, hogy az összefoglaló megjelenése korántsem bizonyítja, hogy az előadás/poszter a konferencián *valóban* elhangzott, ill. bemutatásra került, vannak ugyanis olyan kongresszusok, amelyek az összefoglalót megjelentetik (*read by title*), de sem szóbeli előadás tartására, sem poszter kitételre nem adnak lehetőséget. Vannak olyan biomedicinális társaságok, amelyek nagygyűléseikre nem túl nagy pénzösszeg (30–50 USD) ellenében is elfogadnak előadáskivonatot, amely azután magas IF-számú amerikai folyóirat (például The FASEB Journal, Gastroenterology) konferenciamellékletében jelenik meg. S végül, de nem utolsósorban, az utóbbi években egyre gyakrabban vagyunk szemtanúi annak, hogy a szerzők a bemutatásra elfogadott poszter anyagát ki sem tűzik, az összefoglaló megjelenésével ugyanis már dokumentálni tudják az anyag (meg nem történt) bemutatását. Összegzésképpen megállapítható, a konferenciák és szimpóziumok fontos színterei új tudományos megfigyelések sűrített közreadásának, mi azonban a

kongresszusi előadásokat (és azok kivonatait) inkább a valóságos közlési folyamat *prepublikációs* állomásainak tekintjük. A folyóiratban közreadott („idézhető") előadás/poszter-összefoglalókat fel kell tüntetni a publikációs adatlapon, ezek számbavétele azonban csak a teljes terjedelmükben megjelentetett közleményektől elkülönítve történhet.

Érdemes megemlíteni azt a másik scientometriás praktikát is, amely hazai körülmények között elsősorban a két vezető angolszász biomedicinális hetilap, a Lancet és a New England Journal of Medicine (NEJM) esetében érhető tetten, de előfordul több más olyan, szintén rangos folyóirattal kapcsolatban is, amelynek van ún. *levelezési rovata* (*Letters to the Editor; Correspondence*). A már többször említett MTA-állásfoglalás (29) ebben a tekintetben is egyértelműen fogalmaz és leszögezi, hogy a leveleknek, hozzászólásoknak, kommentároknak (*commentary*) és a többi – szakbírálatot megkerülő – rovatban közzétett rövid irásoknak nincs IF-a. Nem érvényes ugyanez az angolszász csúcslapokban (Nature, Science, Lancet) megjelenő rövid közleményekre (*research letters, reports*), amelyek szigorú szakértői véleményezésen mennek keresztül. Álláspontunk szerint a szerkesztőséghez intézett leveleket publikációs listájában (Levél a Szerkesztőhöz; *Letter to the Editor* megjelöléssel) bárki feltüntetheti, a levelek scientometriás számbavétele azonban minden esetben *egyedi elbírálást* igényel. Az utóbbi években elindított ikonográfiás (*images*) rovatokat (Heart, Circulation, The Annals of Thoracic Surgery) azzal a céllal hozták létre, hogy papír alapú és/vagy elektronikus fórumot biztosítsanak a (*képi megjelenítés* szempontjából is) különleges klinikai esetek nagyon rövid (maximum egy ábrával illusztrált) bemutatásához. Mivel az ilyen kéziratok kis terjedelmük ellenére is általában szabályszerű *peer-review*-n mennek keresztül, megjelenésük után a szerző(k) joggal tarthat(nak) igényt IF-ra.

Az utóbbi időben alkalmunk volt találkozni egy harmadik megtévesztő módszerrel is (12). Ennek az a lényege, hogy a jelölt olyan publikáció szerzőjeként tünteti föl magát, amelynek valójában nem is szerzője (23). Azokról a bizonyítékra alapozott gyógyítást (*evidence-based medicine;* 39) megalapozó nagy, multicentrikus RKV-okról van szó, amelyekben az utóbbi években egyre több hazai egyetemi klinika és kórházi osztály vesz részt. Az ilyen nemzetközi RKV-ok eredményeit összegző cikkek – kiemelkedő jelentőségüknél fogva – rendszerint magas IF-ú angolszász szakfolyóiratokban (NEJM, Lancet) jelennek meg, és a kéziratot az ún. szerző íróbizottság (*writing committee*) erre a feladatra fölkért tagjai (rendszerint a témakör vizsgálatban részt vevő csúcsszakértői) írják. Az ilyen publikációk végén a függelékben (*appendix*) vagy a köszönetnyilvánításban (*acknowledgements*), legújabban a folyóirat *web*-lapján általában feltüntetik azon intézetek és orvosok – gyakran több száz főből álló – apróbetűs névsorát (*study participants = contributors*), akik részt vettek a betegtoborzásban, a randomizációban és az utánkövetésben.

A New England Journal of Medicine szerkesztőségi álláspontját megfogalmazó *Kassirer* és *Angell* (23) valamint *Gaeta* (14) leszögezik, hogy az *adatgyűjtő + adatszolgáltató* tevékenység korántsem jogosítja föl a klinikust arra, hogy az RKV eredményeit ismertető publikáció szerzője legyen. Az RKV-ban részt vevő orvosok kisebb-nagyobb betegcsoport beválogatásával és ellenőrzésével *hozzájárulnak* a vizsgálat előremeneteléhez, amiért nyilvános elismerés illeti meg őket, aminek a dolgozat végén található függelék vagy köszönetnyilvánítás ad fórumot (23). A nemzetközi közmegegyezésen alapuló álláspont szerint tehát csak azok tekinthetők szerző(k)nek, akik aktív módon részt vettek az RKV megtervezésében és megszervezésében, s az adatok alapján a közleményt megírták (13, 14, 23). Szükség van tehát a szerző (*author*) és a hozzájáruló (*contributor*) közötti határozott különbségtételre, mert különben a szerzőség és a dolgozatért viselt felelősség „felhígul" vagy éppenséggel személytelenné válik (36). Az RKV-ban való részvétel saját publikációként történő feltüntetése (arra hivatkozva, hogy a hozzájáruló neve *szerepel* a publikáció függelékében vagy köszönetnyilvánításában) közlés etikailag meszszemenően kifogásolható, nem is beszélve az ilyen cikk IF-ának saját IF-összeghez történő hozzáadásáról és az így meghamisított scientometriás curriculumról.

A publikációs és scientometriás anomáliák megelőzésének lehetőségei

Az előbb felvázolt praktikák és manipulációk megelőzésének egyedülállóan fontos eszközei az elektronikus (*on-line*) irodalomkutató rendszerek és szakbibliográfiák (MEDLINE, EMBASE, *Web of Science Corporate Edition*), ezek hozzáférhetősége esetén ugyanis a szerzők publikációs listája, nemzetközileg indexelt tudományos produktuma és scientometriás teljesítménye ma már viszonylag könnyen ellenőrizhető (49). Ezen a téren egyre sürgetőbb az elektronikus irodalomkutatásban és bibliometriában jártas *szakkönyvtárosok* hazai szerepvállalása, hathatós közreműködésük ugyanis lehetővé tenné a csalárd módon összeállított publikációs listák és hamis scientometriás paraméterek ellenőrzését is. Javíthatna a (jelenleg még nem túlságosan rózsás) helyzeten, ha minden publikációs listát tartalmazó pályázat, de elsősorban az akadémiai (*MTA Doktora*) vagy egyetemi (habilitáció, *PhD*) minősítésre aspirálók közleményeinek bibliometriai adatait, scientometriás teljesítményét és idézettségét minden esetben informatikában jártas szakkönyvtáros ellenőrizné és (fegyelmi) felelősséget vállalva írásban nyilatkozna – a pályázóval együtt – a közölt adatok hitelességéről. Ez a fajta szemlélet tükröződik az MTA Orvosi Tudományok Osztálya feltételrendszerének új keletű szövegében (2), amely leszögezi, hogy az *MTA Doktora* címre pályázónak be kell szereznie az MTA Könyvtár Információs Osztályától a kumulatív impakt faktor-(IF-) értékről szóló igazolást, s ezt a dokumentumot – az IF-ral rendelkező cikkek fénymásolataival együtt – be kell nyújtania a Doktori Tanács titkárságához.

A publikációs és scientometriás adatok aprólékos ellenőrzését természetesen ki kellene terjeszteni a hazai tudományos ösztöndíj-pályázati rendszerre is (OTKA, Széchenyi, Bolyai), hiszen ezek elnyerése terén a vetélkedés – a tudományos presztízs és az anyagi konzekvenciák okán – egyre élesebb. Magyarország a közeljövőben ténylegesen csatlakozik az Európai Unióhoz, így aztán az „illeszkedő" bibliometriai, közlésetikai és scientometriás módszerek, ill. normarendszerek átvétele is sürgető feladat. Másként fogalmazva, mindent meg kell tenni annak érdekében, hogy a tudományos kutatás és publicisztika növekvő mértékű erkölcsi problémáival idehaza is hathatósabban foglalkozzunk, és a szabályozások nemzetközi előírásoknak megfelelő megszövegezésével és foganatosításával elérjük, hogy a tudományos pályázatok (mellékletei) valóságosan tükrözzék a jelölt(ek) nemzetközi/scientometriás (IF) és hazai szakirodalmi tevékenységét (HSZM). *Iam proximus ardet Ucalegon !* (48).

Globalizáció az orvosi publicisztikában

A világgazdaság globalizációban kicsúcsosodó nemzetköziesedése olyan feltartóztathatatlan társadalmi, gazdasági és kulturális folyamat, amelynek tudománytörténeti szempontból az egyik legfőbb technológiai pillére kétségkívül az ún. *elektronikus metakommunikáció* kialakulása (1). A világméretű számítógéphálózat („kommunikációs univerzum") lehetővé teszi, hogy a világ egymástól távol eső pontjain tevékenykedő „írástudók" a) pillanatokon belül és b) tetszés szerinti gyakorisággal *írott formában* (elektronikus levelezés [*e-mail*], internet) is kapcsolatba léphessenek egymással, és bármilyen téren (például kutatás, közleményírás) szorosan együttműködhessenek (1, 30). A jelen dolgozatrészben arra teszünk kísérletet, hogy érintőlegesen fölvázoljunk néhány olyan új szempontot, amely kapcsolatban áll az orvosi publicisztika globalizációjával és annak (hazai) mennyiségi értékmérésére is kihat. Nem kétséges ugyanis, hogy a magyar tudománynak minden tekintetben alkalmazkodnia kell a „globalizálódó" (információs + informatikai) világtársadalom működési feltételeihez, mert különben a most még a nemzetközi középmezőnyben (a 20-30. hely között) elhelyezkedő magyar tudomány lemaradása fokozódhat (3, 17, 44). *Zallár és mtsai* (51) a közelmúltban tíz, a tudományos középmezőnyhöz tartozó ország élettudományi publikációs aktivitását (1990-1996) hasonlították össze és kimutatták, hogy a volt szovjet befolyás országai (köztük hazánk is) erősen alatta vannak a nemzetközi átlagnak a vezető angolszász folyóiratokban való publikációs intenzitás tekintetében, s ez a lemaradás különösen a *klinikai* orvostudományok területén szembetűnő. A javarészt anglo-amerikai irányítás alatt működő transznacionális gyógyszergyártó vállalatok financiális megjelenése és erősödő szerepe lehetővé tette azoknak a klinikai bizonyíték(ka)t szolgáltató multicentrikus, véletlen besorolású (randomizált), kontrollos vizsgálatoknak (RKV) a kivitelezését, amelyek nem csak az orvostudományi kutatás, hanem a biomedicinális publicisztika terén is újfajta közlésetikai dilemmákat és scientometriás praktikákat hoztak felszínre (5, 25, 39). A financiális támogatást nyújtó gyógyszergyártó vállalatok jelenlétének természetesen van negatív aspektusa is, ami abban jut érvényre, hogy a cégek a legkülönbözőbb módszerekkel anyagilag érdekeltté és elfogulttá tehetik a szerzőt, ill. az előadót (*conflict of interest*) abból a (gyakran rejtegetett) célból, hogy a publikáció/előadás nyomán gyógyszerkészítményük piaci forgalma nőjön (25). Az internet-eszközök igénybevételével hozzáférhető és nyomtatásban is világszerte lekérhető továbbképző és orvosi tanácsadó anyagok új keletű (ráadásul az érdeklődő beteg számára is hozzáférhető (!) információforrások, amelyekben alkalmanként olyan (egyéni vagy munkacsoporthoz köthető) szakmai állásfoglalások is napvilágot látnak, amelyek még nem konszenzuálisak, azaz nem építhetők be sem a hétköznapi praxisba, sem a tényeken alapuló orvoslás (TAO) építményébe. Ezeket a kölcsönhatásokat és az általuk indukált új típusú publikációs/előadói magatartásmintákat természetesen hazai körülmények között is mihamarabb értelmezni, szabályozni és kontrollálni kell.

A biomedicinális sajtó megváltozott arculata

A globalizáció gyökeresen és viszonylag gyorsan (a korszakhatár leginkább 1996 első felére tehető) megváltoztatta a tudományos kommunikáció arculatát: a négy évszázadon át egyeduralkodó *papír alapú/nyomtatott* könyvek, újságok és folyóiratok (Gutenberg-galaxis; 20) fennmaradásával egy időben egyre nagyobb számban jönnek létre ún. *elektronikus* (*e*) publikációs fórumok (Neumann-galaxis; 6, 27, 37, 38). Ma már számos nagy múltú orvosi szakfolyóirat kiaknázza a vizuális/képi megjelenítésre messzemenően alkalmas elektronikus publikálási technológiákban rejlő új lehetőségeket. Gyorsan nő azon – a tradícionális és számítógépes szaksajtóban közreadott cikkek *szinopsisait* (másodlagos közlemények) publikáló – ún. „referálófórumok" (American College of Physicians Journal Club, Cochrane Library, Clinical Evidence, Evidence-based Cardiovascular Medicine) száma is, amelyek nyomtatásban és/vagy elektronikus formában állnak rendelkezésre.

Rakétaszerű sebességgel nő az olyan közlemények/folyóiratok száma is, amelyek teljes terjedelmükben csak elektronikus formában „jelennek meg", s a kiadó által nyomdai úton előállított és terjesztett nyomtatványban (a folyóiratban) csak az elektronikus publikáció címe és szerzői, valamint a számítógépes világhálóról (interneteszközök és a *World-Wide Web* = www; internet) történő letöltést lehetővé tevő honlap-megjelölés található meg (7, 8). A nemzetközi információs hálózatokban és a világhálón ma már több ezer, a biomedicinális információ előállításában

és terjesztésében érdekelt tudományos társaság, orvosi műszer- vagy gyógyszergyártó cég, egyetem/intézmény, tudomány- és kongresszusszervező iroda, alapítvány által létesített honlap található.

Napjainkban a világon mintegy húszezer nyomtatott orvosbiológiai időszaki kiadvány (50) jelenik meg, a rendelkezésre álló adattömeg azonban még ennél is nagyobb, hiszen a friss információk ma már valójában *két forrás*ból hívhatók elő („*MIT*" = megosztott intelligencia és tudás): az egyik a hagyományos/papír alapú szaksajtó, a másik az exponenciálisan növekvő elektronikus adatbázis. *Szabó T. Attila* (41) az elektronikus formában közzétett tudásanyagot „cyber-térben gomolygó tudásnak" nevezi, és felhívja a figyelmet arra, hogy az elektronikus publikálás (egyelőre csak részlegesen kontrollált) keretei között („elektronikus özönvíz") még nehezebb feladat és még nagyobb felelősség hárul az ún. „gátőrökre": a szerkesztőkre és a szaklektorokra (41).

Az élenjáró biomedicinális folyóiratok (fő)szerkesztőit tömörítő, 1997-ben létrehozott *Committee on Publication Ethics* (*COPE*) egyik, vészharangot megkongató felhívásában (50) nemrég arra tett javaslatot, hogy a tudományos tisztesség megsértésének (*scientific dishonesty*) kiszűrésére és feltárására – az USA-*hoz (Office of Research Integrity = ORI*; 32) és Dániához hasonlóan – mindenütt hozzanak létre *nemzeti/központi* tudományfigyelő és megalapozott gyanú esetén nyomozati munkára is fogható országos „házőrző" szervezeteket (*national watchdogs*; 40). *Williams* egy eset kapcsán arra is figyelmeztet, hogy a számítógépes képi megjelenítés legújabb módszerei – ábrakészítő/ábrajavító programok használata; szkennelt regisztrátumok/ábrák célzatos módosítása, kinyomtatása és (újra)felhasználása; két kép tetszés szerinti „összeolvasztása" – újabb, leleplezhetetlennek vélt praktikákra vagy csalásokra csábítják a publikációs vetélkedés tisztességtelen eszközöktől vissza nem riadó résztvevőit (50).

Megalapozottnak látszik az az aggály is, hogy a konvencionális szerkesztőségi és szaklektori ellenőrző mechanizmusokat kikerülő elektronikus publikálási lehetőségek megragadásával a kutatói és közlési morál tovább romlik és az eddiginél is több valótlan adat jelenik meg a világjáró („netező") kutatók tollából a „szabadelvű", mindenki számára hozzáférhető kibertér különböző rekeszeiben (41). Az elektronikus publikálás gyors térnyerésével összefüggő új, érdekes szempont az is, hogy a számítógépesen archivált/„indexelt" hatalmas adattömegben való tájékozódásra, a gyors irodalomkutatásra valamint a szakirodalom és a betegellátás között tátongó rés (*literature-practice gap*) eset-orientált áthidalására az időzavarral küszködő gyakorló orvos rendszerint képtelen; így aztán (az USA-ban) nemrég megfogalmazódott az elektronikus bibliográfiában jártas, beteg- és orvosközelben dolgozó egészségügyi könyvtáros-informatikus iráni igény (8).

Másrészt szeretnénk leszögezni, hogy a paradigma váltás (Gutenberg- → Neumann-galaxis) korántsem jelenti a nyomtatott publicisztika (több szerző által már deklarált) halálát, hiszen egyesek szerint a digitális archiválás jelenlegi fejlettségi szintjén (mágneses és optikai lemezeken) tárolt állományok (*file*-ok) – az egyiptomi Ebers papirusz ma is olvasható hieroglif traktátusaival ellentétben – 15–30 év elteltével nem olvashatók, s akkor még nem is szóltunk a számítógépes „illeszthetőség" problémájáról (7, 21). Ezeket a szempontokat a publikációs adatbázisok és az elektronikus szakirodalmi archívumok készítésekor messzemenően szem előtt kell tartani és természetesen minél hamarabb növelni kell a digitális információhordozók élettartamát (7, 21). A mindenkori helyzetnek megfelelően változó, kifürkészhetetlen jövőt ebben a vonatkozásban sem lehet megjósolni, az azonban nagy valószínűséggel előre jelezhető, hogy az időtálló digitális archiváló rendszerek kifejlesztéséig minden bizonnyal szükség van és szükség lesz papír alapú, kinyomtatott adatmegőrzésre (is) (7).

Magától értetődik, hogy a személyi számítógépeken keresztül folyó elektronikus villámlevelezés (*e-mail*) és a nemritkán több (alkalmanként különböző nemzetiségű) kutatóhelyet és szerzőt mozgósító ún. *kollaboratív („informatizált") írás* (6), a személyes/szóbeli konzultációkat nélkülöző kollektív számítógépes szövegszerkesztő (35) és korporatív közléselőkészítő munka, valamint végső soron az elektronikus publikálás „etikai kódexének" hiánya is számos olyan új tartalmi (szerzőijogi, erkölcsi) és formai (nyelvhelyességi, megjelenítési) dilemmát hozott napvilágra, amellyel a szerzők, a szerkesztők, a lektorok és a kiadó munkatársai (korrektor, tördelő) csak az utóbbi néhány évben szembesülnek, s a java feltehetően még csak ezután következik. A számítógépes szoftverek és digitális bibliográfiák kifejlesztése természetesen forradalmasította az orvosi bibliometriát (8, 49), s ennek egyik pozitív hozadéka, hogy lehetővé teszi olyan „ellenőrző" kutatás végzését is, mint amilyet *Panicek és mtsai* (33) végeztek. Kimutatták, hogy az ösztöndíjak elnyerésére irányuló pályázatokban a jelöltek által feltüntetett közlemények 15%-a nem található meg a számítógépes adatbázisokban és a pályázók 7%-a publikációs jegyzékében valótlan adatokat tüntet fel (33).

A magyar szaknyelv védelme és ápolása

A globalizáció nyelvi kísérőjelensége az *angol nyelv* világméretű előretörése, amelyet a paradigma egyik szigorú magyar-amerikai kritikusa, *Ankerl* gyakran „anglo-amerikanizáló fonokratikus globalizmusnak" nevez (1). Ugyanő sokrétűen megvilágítja azt a tényt is, hogy a nemzetközi/„közvetítő" elektronikus kommunikációs technológiák és a személyi számítógéphasználat nyomán kialakuló számítástechnikai nyelv amerikai eredete „ellenállhatatlan hátszelet ad az angol nyelvnek" (1). Ez a megállapítás természetesen a magyar orvosi kiadványok nyelvezetének „elangolosodására" is érvényes: a hazai szakkönyveket és szakcikkeket az újra és újra megfogalmazott aggodalmak és útmutatások (15,18, 19, 47) ellenére egyre jobban elárasztják a tartalmilag megmagyarázatlanul hagyott (s ilyen módon sok olvasó számára

érthetetlen) angol műszavak és szakkifejezések, arról nem is beszélve, hogy az angol szavak használata gyakran csak divatcélokat szolgál. Nem szabad elfeledkeznünk arról, hogy a (szak)nyelv nem csupán a kommunikáció egyik eszköze, hanem az anyanyelvi fogalomalkotás és a nyelvi kultúra szerves része is (17, 18). A világgazdaságot összeolvasztó globalizáció korában pedig az olyan kis nyelvi kultúrák, mint amilyen a miénk is, csak akkor maradhatnak fenn, ha anyanyelvükön is elsajátítják és bemutatják a világ élen járó tudományos-technológiai és kulturális eredményeit (17).

Az angol tehát napjainkban a nemzetközi tudományos érintkezés és közlés elsődleges nyelve, de mégsem globális nyelv (*nem* általános „meta-nyelv"; 1, 42). Az önálló, kis nyelvi kultúrákban túlélő szakirodalmi tevékenység ébrentartására és a hazai publikációs tevékenységet előmozdító nemzeti értékelőrendszerre (HSZM) azért van szükség, mert a kommunikáció és az orvostudomány „anglo-amerikanizálódásának" korában a (nemzetközi kitekintéssel rendelkező) magyar tudományos elit (az ún. „ismeretimportőrök"; 17) kötelessége szókincsében modernizálni az anyanyelvi kultúrát (és benne a szaknyelveket) olyan módon is, hogy megalkotja a széles körben alkalmazott új fogalmak és idegen szakkifejezések tartalmilag hiteles és a beszélt/írott nyelvbe is könnyen beépíthető magyar megfelelőit (például network = hálózat; scientometria → tudománymérés; peer-reviewer → szakbíráló). Általános érvényűnek látszik az a megállapítás is, hogy a magyar orvosi szaknyelv túlzott „angolosításának"– a lehetőségek ésszerű keretein belül – igenis gátat kell szabni, és az informatika korában is folyamatos erőfeszítéseket kell tenni a magyar szókincstár gazdagítására (15, 47).

Messzemenően egyetértünk *Szentgyörgyi*vel (42), aki szerint „mindenképpen szükség van és belátható időn belül szükség is lesz a tudományos kommunikációban is a nemzeti nyelv használatára". *Kölcsey* Parainesisének mottónkban szereplő sorait és *Glatz* mélyenszántó gondolatait (17) a magyar orvosi szaknyelv jelenkori problémáival összeszőve megállapíthatjuk, hogy a színvonalas magyar nyelvű orvosi publicisztika fenntartása és továbbfejlesztése (az angol eredetű műszavak magyarosítása), az orvostudomány nemzeti jellegének megőrzése *mindannyiunk közös feladata és felelőssége.*

IRODALOM: 1 *Ankerl G.*: Nyugat van, kelet nincs. Értől az óceánig. Osiris Kiadó, Budapest, 2000, 1-324. – 2. *Az MTA Doktora* cím feltételrendszere az *MTA Orvosi Tudományok Osztályá*nál pályázók részére. MOTESZ Magazin, 2000, 4. szám, 46-48. – 3. *Berényi D.*: A magyar tudomány a világversenyben. Magyar Tudomány 1999, *44*, 1414-1422. – 4. *Boda D.*: Kutatás- és közlésetikai elvek vizsgálata szakmai közlemények elbírálásakor. LAM 1999, *9*, 692-693. – 5. *Bodenheimer, T.*: Clinical investigators and the pharmaceutical industry. N. Engl. J. Med. 2000, *342*, 1539-1544. – 6. *Csermely P., Gergely P., Koltay T. és mtsa:* Kutatás és közlés a természettudományokban. Osiris Kiadó, Budapest, 1999, 1-318. – 7. *Davidoff, F.*: Suppose there were no printers. Ann. Intern. Med. 2000, *133*, 57-58. – 8. *Davidoff, F., Florance, V.*: The informationist: a new health profession? Ann. Intern. Med. 2000, *132*, 996-998. – 9. *Davison, A. M.*: Honesty in publication. Nephrol. Dial. Transplant. 1998, *13*, 1365-1367. – 10. *Dervaderics J.*: Komputerizáció és robotika az orvosi tevékenységben. Orv. Hetil. 1997, *138*, 2751-2753. – 11. *Doherty, M./COPE Report*: Redundant publication. BMJ 1998, http://www.bmj.com/misc/cope/tex5.shtml. – 12. *Fazekas T.*: Hazai scientometriás anomáliák. Orv. Hetil. 2000, *141*, 1649-1650. – 13. *Fazekas T., Varró V.*: A scientometria és a hazai szakirodalmi tevékenység. Orv. Hetil., közlésre elküldve. – 14. *Gaeta, T. J.*: Authorship: „law" and order. Academic Emergency Med. 1999, *6*, 297-301. – 15. *Galambos J.*: Van-e szükség angol kifejezésekre a magyar nyelvben? Magyar Tudomány 1998, *43*, 866-867. – 16. *Glanz J., Tornóci L.*: Az Internet és a World Wide Web - orvosoknak. Orv. Hetil. 1996, *137*, 2169-2174. – 17. *Glatz F.*: Tudomány a 21. században. In: 21 tudós a 21 századról. Szerk.: Erdélyi A., Tertia Kiadó, Budapest, 1999, 9-16. – 18. *Glatz F.* szerk.: A magyar nyelv az informatika korában. Magyarország az ezredfordulón. Stratégiai kutatások a Magyar Tudományos Akadémián. VII. A nemzeti kultúra az informatika korában. A magyar nyelv jelene és jövője. MTA Kiadó, Budapest, 1999, 1-195. – 19. *Grétsy L.*: Az orvosi szaknyelvről – az orvosi szaknyelvért. Magyar Tudomány, 1996, *41*, 1140-1141. – 20. *Gyurgyák J.*: Szerkesztők és szerzők kézikönyve. Osiris Kiadó, Budapest, 1997, 1-540. – 21. *Illényi B.*: A modern archiválás kérdőjelei. Memóriagyakorlatok. Heti Világgazdaság 2001, március 3, 95-96. – 22. *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*: Uniform requierements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA 1997, *277*, 927-934. – 23. *Kassiser, J. P., Angell, M.*: On authorship and acknowledgments. New Engl. J. Med. 1991, *325*, 1510-1512. – 24. *Kazár Gy.*: Az idézés etikája. LAM, 1999, *9*, 861. – 25. *Krimsky S., Rothenberg L. S., Stott P. és mtsa*: Scientific journals and their authors' financial interests: a pilot study. Psychother. Psychosom., 1998, *67*, 194-201. – 26. *Kulka J.*: Apropó impakt faktor. Orvosegyetem, Budapest, 1997. 10. szám. – 27. *Lőrincz J.*: Irás, kommunikáció, társadalmi folyamatok. Magyar Tudomány, 1996, *41*, 1129-1134. – 28. *Lundberg, G. D.*: Statement by the International Committe of Medical Journal Editors on duplicate or redundant publication. JAMA, 1993, *270*, 2495. – 29. *Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya* állásfoglalása a hazai orvosi szakirodalmi tevékenység elismerését szolgáló mutató bevezetéséről. Orv. Hetil., 1998, *139*, 1751-1752. (Népjóléti Közlöny 1998, *12*, 2078-2081; Magy. Belorv. Arch. 1999, *52*, 205-208). – 30. *Marshall, W. W., Haley, R. W.*: Use of a secure internet web site for collaborative medical research. JAMA 2000, *284*, 1843-1849. – 31. *Marton J.*: Mikor impact a factor ? Orvosegyetem, Budapest, 1997, 10. szám. – 32. *Office of Research Integrity (ORI)*: Managing allegations of scientific misconduct. A guidance document for editors. U.S. Department of Health and Human Services, January 2000, 1-14. – 33. *Panicek, D. M., Schwartz, L. H., Dershaw, D. D. és mtsai*: Misrepresentation of publications by applicants for radiology fellowships: is it a problem? AJR, 1998, *170*, 577-581. – 34. *Pitkin, R. M., Branagan, M. A., Burmeister, L. F.*: Accuracy of data in abstracts of published research articles. JAMA 1999, *281*, 1110-1111. – 35. *Prószéky G.*: Nyelvhelyesség és számítógépes szövegírás. Magyar Tudomány 1998, *43*, 491-493. – 36. *Rennie, D., Yank, V., Emanuel, L.*: When authorship fails. A proposal to make contributors accountable. JAMA, 1997, *278*, 579-585. – 37. *Rustgi, A. K.*: Entangled in a Web(site)? Gastroenterology, 2001, *120*, 1321 (on-line közlés 2001. április 18-án). – 38. *Scott, C. H.*: Cardiology textbooks on disk. Ann. Intern., Med. 2000, *132*, 248-251. – 39. *Simon K.*: Az evidence-based medicine elvei; érdemek és fonák jelenségek. Orv. Hetil., 2000, *141*, 771-776. – 40. *Smith R.*: The need for a national body for research misconduct. BMJ, 1998, *317*, 1687-1688. – 41. *Szabó T. Attila*: A tudományos cikkek elbírálásának buktatói. Gátőrök az özönvízben. Magyar Tudomány 1997, *42*, 1084-1088. – 42. *Szentgyörgyi Zs.*: A magyar nyelv mint a tudományos kommunikáció eszköze. Magyar Tudomány, 1994, *39*, 1114-1116. – 43. *Széll K.*: Az írásos közlés főbb elvi és gyakorlati kérdései. Orv. Hetil., 1994, *135*, 251-256. – 44. *Török Á.*: Reális-e a magyar tudomány 20. helye a (képzeletbeli) világranglistán? Magyar Tudomány 2000, *45*, 1307-1328. – 45. *Tramer, M. R., Reynolds, D. J. M., Moore, R. A. és mtsa*: Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. BMJ, 1997, *315*, 635-640. – 46. *Varga P.*: A tudományos kutatás értékeléséről – restrikciók fenyegető árnyékában. Magyar Tudomány, 1997, *42*, 315-317. – 47. *Varga Z.*: Az orvosi szakcikkek stílusáról és helyesírásáról. I-II. LAM 1995, *5*, 347-351.; 1995, *5*, 463-467. – 48. *Varró V.*: Az orvostudományi kutatás kriminológiája. Orv. Hetil., 1996, *137*, 633-636. – 49. *Vasas L., Herczel I.-né*: A tudományos tevékenység értékelése orvosi szakkönyvtáros szemmel. Orv. Hetil., 2000, *141*, 1823-1828. – 50. *Williams, N.*: Editors call for misconduct watchdog. Science 1998, *280*, 1685-1686. – 51. *Zallár I., Hulesch H., Hajagos M. és mtsai*: A tudományos középmezőny tíz országának publikációs aktivitása az élettudományok vezető külföldi folyóirataiban. Orv. Hetil., 1997, *138*, 2855-2861.

(Fazekas Tamás dr., *Szeged*, Batthyány u. 31. 6722
fat@in1st.szote.u-szeged.hu)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Az andrológia tankönyve

Szerkesztette: Papp György

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

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

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 egyetemeinken 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

MEDICINA

Kihordott terhesség iker foetus papyraceus mellett

Jakobovits Ákos dr. és Szekeres Lajos dr.

Toldy Ferenc Kórház, Cegléd, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, (osztályvezető főorvos: Szekeres Lajos dr.)

A szerzők az első trimesterben kórismézett dichorialis diamnialis ikerterhességről számolnak be. Az egyik iker a második trimesterben elhalt, és a méh falához nyomódott (stuck twin phenomenon). Terminusban császármetszéssel hozták világra a 3400 g-os egészséges lányt és lepényét, majd utána a kisebb, halvány lepényt az alig észrevehető foetus papyraceussal.

Kulcsszavak: egyik magzat elhalása, foetus papyraceus

Term pregnancy with fetus papyraceus. The authors describe a case of dichorionic-diamniotic twin gestation diagnosed in the first trimester. One of the twins perished during the 2nd trimester and became compressed against the uterine wall (stuck twin phenomenon). The surviving sibling weighining 3400 g was delivered by cesarean section at term in good condition along with the placenta. A much smaller, pale second placenta was extracted thereafter together with a hardly recognizable fetus papyraceus.

Key words: fetal demise, fetus papyraceus

A szonográfia ikerterhességben lehetővé teszi a chorionicitás korai megállapítását, továbbá egyik magzat elhalása után a túlélő magzat sorsa alakulásának és az elhalt teste változásainak megfigyelését. A chorionicitás döntő tényező. Monochorialis ikrek esetén a túlélő egészsége, sőt élete is veszélyeztetett, míg dichorionicitás esetén a túlélő ilyen veszélynek alig van kitéve. Esetünk ismertetése során szeretnénk felhívni a figyelmet e két diagnosztikus lehetőség jelentőségére, amelyek nálunk eddig háttérben maradtak.

Esetismertetés

A 31 éves asszonyt 1999. április 15-én vettük fel először 8, majd április 25-én, 10 hetes terhességben jelentkező vérzés és alhasi görcsös fájdalmak miatt.

Az előzményi adatok közül kiemeljük, hogy 11 éves kora óta, a terhességet és szoptatás időszakát kivéve, rendszeresen menstruált. 1992-ben uterus bicornis miatt császármetszéssel hoztuk világra élő, egészséges 3300 g-os fiát.

Utolsó rendes vérzése február 12-én kezdődött. A terhesség 8., 9. és 10. hetében végzett ultrahangvizsgálatok során a két chorialis burok közti „ikercsúcs" alapján dichorialis diamnialis ikerterhességet állapítottunk meg *(1. ábra)*. Az elvégzett vér- és vizeletvizsgálat normális eredményeket mutatott. A terhest gyógyszeres protektív kezelésben részesítettük. Panaszai megszűntek. A május 7-én végzett szonográfiás vizsgálat szerint az A magzat ülőmagassága 44,2, a B magzaté pedig 46 mm, ami a 12 hetes terhességnek megfelelő. Mindkét magzat szívműködése jó, élénk mozgások voltak észlelhetők. Lepényleválásra utaló jel nem volt látható. A panaszmentes terhest másodízben május 8-án bocsátottuk haza. Kibocsátási lelet: jókora férfiökölnyi méh, megtartott portio, zárt méhszáj. Vérzés nincs.

Az asszony a 2. trimester folyamán jól érezte magát, és csak augusztus 26-án került ismét felvételre, amikor mentő hozta alhasi fájdalmak és bővebb vérzés miatt. Terhesgondozáson addig négyszer volt. Augusztus 27-én ultrahangvizsgálat során az A magzat falcsonti átmérője (BPD) 77 mm, a mellkasé (THQ) 69 mm, ami a 28. hetes terhességnek megfelelő volt. Szervi eltérést nem láttunk, a szívműködés jó volt. A lepény a méh hátsó falán tapadt. A magzatvíz mennyisége normális. A B magzatot a méh jobb felében medencevégű fekvésben, a méh falához nyomva találtuk. A koponyacsontok szélei egymásra csúsztak. A deformált koponya BPD-je mintegy 39 mm volt *(2. ábra)*. Szívműködést nem észleltünk. Az elhalt magzat különálló kisebb lepénye a méh jobb oldalán helyezkedett el, kis



1. ábra: Tízhetes terhességben a két chorialis lemez közé nyomuló, keresztmetszetben háromszög alakú lepényszövet: ikercsúcs (nyíl)



2. ábra: A 28 hetes terhességben az elhalt magzatot az élő magzat és annak magzatvize a méh falához nyomta. Bal oldalon látható az elhalt magzat deformálódott koponyája

mennyiségű magzatvízzel. A terhes vér- és vizeletvizsgálati eredményei kóros eltérést nem mutattak.

Az A magzat jól fejlődött. A vérzés konzervatív kezelés hatására megszűnt. A terhest szeptember 10-én 30 hetes terhességgel hazabocsátottuk.

Október 25-én a 36 hetes panaszmentes terhest az előzmények miatt megfigyelésre vettük fel. A Doppler-vizsgálat során romló véráramlás sebesség hullámformákat észleltünk, ezért a terhesség 39. hetében (november 16-án) császármetszést végeztünk. Először a 3400 g súlyú élő, egészséges lányt a normális lepényével, majd a kisebb, halvány, vérszegény placentát emeltük ki. Közvetlenül a lepény mellett találtuk az összelapított, nehezen észrevehető foetus papyraceust, amely részletesebb vizsgálatra alkalmatlan volt. A magzatelhalás oka az uterus bicornis szűkebb belvilága lehetett.

Megbeszélés

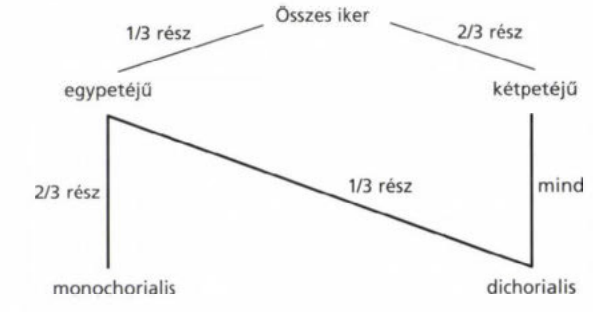
Fox (8) már 1978-ban leírta, hogy a dichorialis diamnialis ikerlepények esetén a placentaszövet a chorialis burkok tapadási helyén a két burok közé nyomul. *Finberg* (7) 1992-ben beszámolt arról, hogy ultrahanggal látható a nyelvszerűen, háromszög alakban a chorialis burkok közé nyomult lepényszövet. Ezt nevezzük ikercsúcsnak (twin peak) vagy lambda-jelnek (mivel a görög λ betűre hasonlít), ami dichorialis diamnialis placentatiót bizonyít. Monochorialis diamnialis ikrek esetén a két petezsák között chorialis burok nincs, az amnion két lemeze összefekszik, köztük lepényszövet nincs, ez a T-jel (12). A chorionicitás eldöntésére az első trimester vége a legalkalmasabb időszak (4). Később ez a terhesség előrehaladásával egyre nehezebb.

A kettes ikrek 2/3-a kétpetéjű és 1/3 része egypetéjű *(3. ábra)*. A fertilisatio után 3 napon belüli osztódásból keletkezett egypetéjű ikrek (kb. 1/3 rész) dichorialis diamnialisok, azaz a két magzat közti válaszfal négyrétegű. A később osztódók (mintegy 2/3 rész) monochorialis diamnialis. Ezért a dichorialis ikrek lehetnek egy- és kétpetéjűek (9). A dichorialis diamnialisok mintegy 80, a monochorialisok pedig 20%-ot tesznek ki (5). Monochorialis ikerterhesség kevesebb van ugyan, de a magzatokra veszélyesebb, amit bizonyít az is, hogy az egyik magzat elhalása eseteinek több mint 1/2–2/3-a adódik a monochorialisok és csak mintegy 1/3-a a dichorialisok közül (1, 11). Ha figyelembe vesszük a dichorialis terhességek lényegesen nagyobb számát, szembeötlik mennyivel ritkábban fordul elő az egyik magzat elhalása a dichorialis diamnialis ikerterhességekben. Mindazonáltal a dichorialis ikerterhességek esetében is szükség van fokozott figyelemre (13).

A monochorialis ikrek között szinte mindig vannak éranastomosisok. Az egyik magzat elhalása esetén, mivel annak már nincs vérnyomása és az anastomosisban ellenállás, a túlélőből kisebb-nagyobb mennyiségű vér préselődik az elhaltba. A túlélőt következményes vérszegénység, hypoxiás szövet- (agy-, vese-, tüdő-, bőr-) károsodás, vagy éppen az elhalás veszélye fenyegeti (2, 11). Ebből fakad a monochorialis túlélők nagyobb sebezhetősége. A fentiekből következik, hogy a terhesség kimenetele szempontjából a chorionicitásnak nagyobb a jelentősége, mint a zygozitásnak, mivel az egypetéjűeknek is kb. 20%-a dichorialis.

A fentiekből következik, hogy a chorionicitás első trimesterben történt megállapításának gyakorlati jelentősége később igen nagy lesz, ha az egyik magzat elhal. Dichorialis ikrek egyikének elhalása esetén iker-iker transzfúzióval nem kell számolnunk, nyugodtan várhatunk, amíg csak a túlélő magzat állapota és a terhesség kora megengedi. Monochorialis egyik iker elhalása esetén viszont az élő magzatot sürgősen világra kell hozni, mert az is halálos veszedelemben van.

Az oldalra nyomott iker jelenséget („stuck twin phenomenon") *Mahony és mtsai* (10) írták le először. A nagyobb magzat nagyobb mennyiségű magzatvize oldalra, a méh falához nyomja a végveszélyben lévő vagy éppen már elhalt, kevés magzatvízzel körülvett ikertestvérét. Ez a jelenség azt a benyomást kelti, mintha a kisebb magzat a méh falához tapadt volna. Ezen még az anya helyzetváltoztatása sem módosít. Esetünkben az elhalt magzat folyadékot vesztve megkisebbedett, és szürkésfehér, vastag papírszerű képződménnyé alakult át. Ezt foetus papyraceus



3. ábra: A kettes ikermagzatok megosztása (részletesen l. a szövegben)

mellett még foetus compressusnak vagy pergamenmagzatnak is nevezik. Foetus papyraceus előfordul mind monochorialis diamnialis (2, 6), mind dichorialis diamnialis placentatio esetén (14). Az utóbbira példa esetünk is. Iker-iker transzfúzió esetén a recipiens magzat polyhydramnionját amniocentesissel csökkentve a méh falához nyomott végveszélyben lévő donor magzat élve születhet, de életben maradása az életképesség, illetve érettség függvénye (3).

IRODALOM: 1. *Bajoria, R., Wee, L.Y., Anwar, S. és mtsai:* Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1999, *106,* 1321-1327. – 2. *Csécsei K., Molnár P., Tóth Z. és mtsa:* Aplasia cutis congenita és foetus papyraceus. Orv. Hetil., 1985, *126,* 777-780. – 3. *De Lia, J.E., Worthington, D.:* Intrauterine sling with umbilical cord entanglement in diamniotic twins (Letter). Ultrasound Obstet. Gynecol., 2000, *15,* 447. – 4. *Denbow, M.L., Fisk, N.M.:* The consequences of monochorionic placentation. Ballière's Clin. Obstet. Gynecol., 1998, *12,* 37-51. – 5. *Derom, R., Derom, C., Vlietinck, R.:* Placentation. In: Multiple pregnancy: epidemiology, gestation and perinatal outcome. Szerk. Keith, L.G., Papiernik, E., Keith, D.M., Luke, B., Parthenon Press, London. 1995, 113-128. old. – 6. *Doffek J.:* Ikerterhesség ritka lefolyású esete. Magy. Nőorv. L., 1984, *47,* 281-282. – 7. *Finberg, H.:* The „twin peak" sign: Reliable evidence of dichorionic twinning. J. Ultrasound Med., 1992, *11,* 571-577. – 8. *Fox, H.:* Pathology of the placenta. W. B. Saunders Co Ltd., London. 1978, 73-94. – 9. *Jakobovits Á., Szekeres L.:* Az ikermagzatok transzfúziós tünetcsoportja. Transzfúzió, 1998, *31,* 77-87. – 10. *Mahony, B.A., Filly, R.A., Collen, P.W.:* Amniority and chorionicity in twin pregnancies: prediction using ultrasound. Radiology, 1985, *155,* 205-209. – 11. *Saito, K., Ohtsu, Y., Amano, K. és mtsa:* Perinatal outcome and management of single fetal death in twin pregnancy: A case series and review. J. Perinat. Med., 1999, *27,* 473-477. – 12. *Sebire. N.J., D'Ercole, C, Soares, W. és mtsai:* Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic pregnancies. Obstet. Gynecol., 1998, *91,* 82-85. – 13. *Sherer, D.M.:* Is less intensive fetal surveillance of dichorionic twin gestations justified? Ultrasound Obstet. Gynecol. 2000., *15,* 167-173. – 14. *Szabó A., Farkas I., Veszelovszky I.:* Foetus papyraceus esete. Magy. Nőorv. L., 1982, *45,* 256-257.

(Jakobovits Ákos dr., *Cegléd,* Pf. 63. 2701)

„A kutató tudja, mi a csalódás, tudja, hány hónapon keresztül dolgozott rossz irányban, és ismeri a kudarcokat.
De a kudarcok hasznosak is, mert ha helyesen elemzi őket az ember, sikerre vezethetnek."
Alexander Fleming



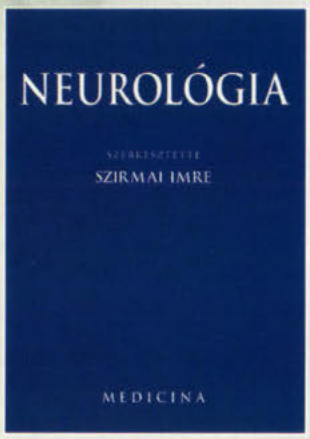
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

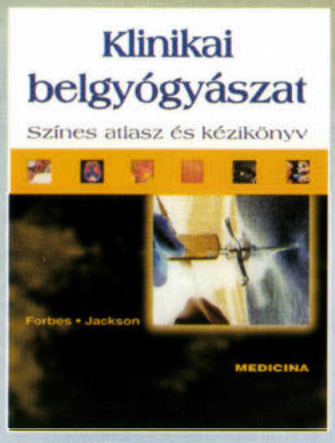
Neurológia

Szerkesztette: Szirmai Imre

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

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





Forbes • Jackson

Klinikai belgyógyászat

Színes atlasz és kézikönyv

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

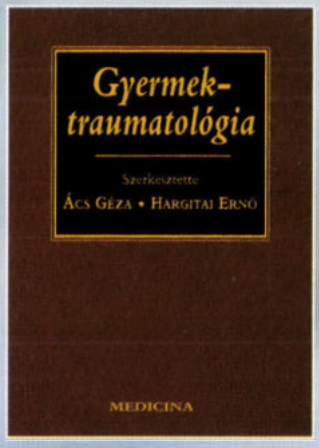
Formátum: 214 × 280 mm
Terjedelem: 534 oldal
Bolti ár: 6800 Ft

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



MEDICINA

Biostatisztika

A folyamatábrák szerepe a randomizált ellenőrzött vizsgálatokról szóló beszámolókban. Egger, M., Jüni, P., Bartlett, C. (Medical Research Council Services Research Collaboration, Department of Social Medicine, Whiteladies, Rd, Bristol, BS8 2PR Anglia): JAMA, 2001, *285*, 1996.

Az 1996-ban publikált Consolidated Standards for Reporting of Trials (CONSORT) ajánlások pontosan megadják azokat az adatokat, melyeket a klinikai vizsgálatokról szóló közlemények „Módszerek", „Eredmények" és „Megbeszélés" fejezeteinek tartalmaznia kell. Az irányelvekhez egy folyamatábrát is csatoltak, melynek segítségével az olvasók számszerűen is jól nyomon követhetik a részvevők áthaladását a vizsgálat egymást követő fázisain. A szerzők öt vezető orvosi folyóiratban (Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Journal of the American Medical Association, The Lancet és New England Journal of Medicine) 1998-ban megjelent 270 közlemény alapján azt elemezték, hogy a klinikai vizsgálatokról szóló beszámolókban milyen gyakran szerepelnek ilyen diagramok, és ezeken a folyamatábrákon, ill. magukban a közleményekben mennyire teljeskörűen közlik a szükségek adatokat. A kiválasztott közleményeket ketten értékelték, akik az esetlegesen eltérő véleményüket egy harmadik fél bevonásával egyeztették. A közleményekben és az ajánlásokban szereplő adatok eltéréseit a szerzők χ^2 próbával vizsgálták.

A megvizsgált közlemények 51,5%-ában szerepelt folyamatábra, de ez a gyakoriság folyóiratonként erősen változott. A beszámolók 52,5%-ából derült ki, hogy hányan kapták a tervezett kezelést, a közlemények 23%-ából világosan kitűnt, hogy végül hány beteg adatait elemezték és a publikációk 82%-ában található meg azoknak a száma, akik nem vettek részt végig a vizsgálatban. A szerzők logisztikus regresszió alkalmazásával kimutatták, hogy a folyamatábrát is tartalmazó közlemények szerzői rendszerint lényegesen több vizsgálati adatról számolnak be. A cikkben ugyanakkor számos kifogás is megfogalmazódott a folyamatábrák jelenlegi változatával kapcsolatosan. A hiányosságok kiküszöbölésére a szerzők egy olyan módosított változatot is közöltek, mely külön blokkokban tartalmazza a részvevők beválasztásához, a beavatkozások elosztásához, a részvevők követéséhez és a vizsgálati eredmények elemzéséhez kapcsolódó adatokat. Ezen a javított diagramon az igényelt adatok körébe bekerült például a részvevők kiválasztását megelőzően megvizsgált betegek száma, mely képet ad arról, hogy mennyire reprezentatív a vizsgálati minta, és elkülönülten azoknak a részvevőknek a száma is, akik ismeretlen vagy valamilyen jól meghatározott okból nem haladtak végig az eredeti vizsgálati protokollon.

Deutsch Tibor dr.

A CONSORT ajánlások és a randomizált vizsgálatokról szóló beszámolók minősége: az ajánlásokat megelőző és követő időszakban megjelent közlemények összehasonlító értékelése. Moher, D., Jones, A., Lepage, L. (University of Ottava, and Thomas C. Chalmers, Centre for Systematic Reviews, Children's Hospital of Eastern Ontario, Research Institute 401 Smyth Road, Ottava, Ontario, K1H 811, Kanada) JAMA, 2001, *285*, 1922.

A Consolidated Standards for Reporting of Trials (CONSORT) munkacsoport 1996-ban megjelent ajánlásai a randomizált ellenőrzött vizsgálatokról szóló beszámolók minőségét igyekeztek javítani. Az útmutatót azóta számos nyelvre lefordították és megjelent az interneten is (http://www.consort-statement.org). A szerzők azt vizsgálták, hogy a fenti irányelvek miként tükröződnek 4 különböző vezető orvosi folyóiratban 1994-ben és 1998-ban megjelent közleményekben. A kiválasztott folyóiratok közül három (The Lancet, British Medical Journal és a Journal of the American Medical Association) szerkesztési politikájában magáévá tette a fenti ajánlásokat, míg a negyedik kiadvány (New England Journal of Medicine) nem tartja magát a CONSORT irányelvekhez. A szerzők összesen 211 közleményt dolgoztak fel, melyek szakmai minőségét három mérőszámmal jellemezték. Az első mérőszám azt mutatta meg, hogy a megkövetelt 40 adat közül a szóban forgó közlemény hány értéket tartalmaz. A második mérőszám azt tükrözte, hogy a közleményből mennyire világosan derül ki az, hogy a résztvevőket miként sorolták a különböző csoportokba és mennyire maradt rejtve előttük az, hogy valójában milyen kezelést kaptak. A harmadik, ún. Jadad-féle mérőszám, a résztvevők randomizálását, a kezelések maszkírozását és a betegek követését együttesen értékelte.

A felsorolt szempontok szerint a közleményeket egymástól függetlenül ketten értékelték, a köztük jelentkező esetleges eltéréseket harmadik fél bevonásával oldották fel. Az ajánlott és a közleményekben ténylegesen fellelhető adatok eltérését t- és χ^2-próbával elemezték. A megvizsgált folyóiratokban 1994 és 1998 között 23,4-ről átlagosan 3,7-el (2,1–5,3) nőtt a publikált vizsgálati adatok száma, míg a Jadad-féle mérőszám értéke 2,7-ről 0,4 (0,1–0,8) ponttal emelkedett (maximális pontszám = 5). Mivel a minőségi mérőszámok szignifikánsan kedvezőbbek az irányelveket következetesen érvényesítő 3 folyóiratnál, a javulás – legalábbis részben – a CONSORT ajánlások következménye lehet. A szerzők óvatossága azért indokolt, mert csupán egyetlen olyan folyóiratot vizsgáltak, mely nem tartja magát az irányelvekhez, és nem teljesen világos az sem, hogy az ajánlások kellő pontossággal és egyértelműen fogalmazzák-e meg a vizsgálatokról szóló beszámolókkal kapcsolatos követelményeket.

A szerzők arra is felhívták a figyelmet, hogy az ajánlások bevezetése óta mindössze 12–18 hónap telt el az 1998 első félévében ismertetett vizsgálatokig. A cikk a CONSORT ajánlások néhány hiányosságára is rámutatott, többek között arra, hogy az útmutató eredeti formájában egyálta-

lán nem követeli meg, hogy a klinikai vizsgálatokról szóló publikációkban helyet kapjanak a lehetséges torzító kiszűrésére alkalmazott eljárások.

Deutsch Tibor dr.

Dietétika

Az E-vitamin hatása a lipidperoxidációra egészséges emberekben. Meagher, E. A. és mtsai (Center for Experimental Therapeutics, 811 Biomedical Research Bldg II/III, University of Pennsylvania, 421 Curie Blvd, Philadelphia, PA 19104-6160 USA): JAMA, 2001, *285*, 1178-1182.

Az oxidatív stressz meghatározó jelentőségű különféle megbetegedések kialakulásában, ezek közé tartozik az atherosclerosis, a rosszindulatú daganatos betegségek és az Alzheimer-kór is. Az antioxidánsokkal kapcsolatos prospektív kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei azonban ellentmondóak, például az E-vitamint illetően a CHAOS tanulmányban az E-vitamin kiegészítéssel kedvező eredményeket tapasztaltak koszorúér-betegségben, de a HOPE és a GISSI Prevenzione vizsgálatok során nem sikerült előnyös hatást kimutatni. Kiderült, hogy egyes antioxidáns vitaminok pro-oxidáns tulajdonságokat fejthetnek ki, legalábbis *in vitro*. Nem lehet tudni pontosan, hogy ez a tulajdonság klinikai vizsgálatokban elsősorban a dózistól függ, vagy a résztvevőknek az alkalmazott szupplementáció iránti különböző fogékonyságával van összefüggésben.

A szerzők a kérdések és ellentmondások tisztázásához kívántak új adatokkal hozzájárulni az E-vitamin-szupplementáció lipidperoxidációra *in vivo* gyakorolt hatását vizsgáló tanulmányokkal. A lipidek, fehérjék és DNS szabad gyökök által történő módosulásának mérésére szolgáló *in vivo* indikátorok közül a vizelettel ürülő izoprosztánokat ($iPF_2\alpha$-III és -VI) és a 4-hidroxinonenalt (4-HNE) mérték 30 egészséges emberben (15 férfi, 15 nő, 18–60 éves kor), akiket különböző mennyiségű E-vitamin-szupplementációban részesítettek. A vizsgáltak 6 csoportba osztva 8-8 hétig kaptak placebot, illetve 200, 400, 800, 1200 és 2000 mg E-vitamint naponta. Az intervenciós nyolc hetet újabb nyolc hét ún. kimosási periódus követte.

A szupplementáció hatására az adag nagyságától függő mértékben növekedett a szérum E-vitamin tartalma, a szérum C-vitamin és szelén koncentrációjában nem találtak változást. Szinte nem volt értékelhető változás a vizelet izoprosztántartalmában és a 4-HNE-ürítésben sem. Nem volt kimutatható mellékhatása az alkalmazott E-vitamin megadózis szupplementációnak.

A szerzők és mások korábbi vizsgálataiból ismert, hogy dohányzókban, alkoholistákban, ischaemiás szívbetegségben, Alzheimer-kórban és különféle gyulladásos megbetegedésekben szenvedőkben nagyobb az izoprosztánok mennyisége, mint egészségesekben, ami fokozott szabadgyök keletkezéssel van összefüggésben. A lipidperoxidáció indikátoraként értékelt 4-HNE-koncentrációt fokozottnak találták korábbi vizsgálatokban alkohol okozta idült májbetegségben szenvedők körében, akik táplálkozása C-vitamin-hiányos volt. Az ilyenkor alkalmazott C-vitamin-szupplementáció mind az izoprosztánok, mind a 4-HNE koncentrációját csökkentette. A szerzők azt is kimutatták, hogy az E-vitamin önállóan vagy C-vitaminnal alkalmazva szintén csökkentette a megnövekedett izoprosztánkoncentrációt vírus okozta májcirrhosisban és krónikus obstruktív légúti betegségben. A szerzők a jelen vizsgálatban egészségeseken alkalmazott E-vitamin megadózisok esetében azonban nem találtak változást a fenti indikátorok koncentrációjában.

A szerzők megállapítják, hogy az ismertetett tanulmány nem támasztotta alá azt az elképzelést, hogy E-vitamin-szupplementációval növelni lehet az egészséges táplálkozással a szervezetbe kerülő E-vitamin mennyiségnek az *in vivo* lipidperoxidációra gyakorolt kedvező hatását. Véleményük szerint itt bemutatott eredményeik megkérdőjelezik az elterjedt E-vitamin-szupplementáció egészséges emberekre gyakorolt állítólagos kedvező hatásáról szóló híresztelések valóságtartalmát, vagyis általában indokolatlannak tartják az E-vitamin-adagolást egészségesek számára.

Zajkás Gábor dr.

Diagnosztikai kérdések

Ágyékfájdalomban megnyilvánuló Ehlers–Danlos-syndroma. Traub, K. és mtsa (Department of Urology, University of Texas, USA): J. Urology, 2001, *165*, 1614.

Egy 32 éves nőnek hirtelen bal oldali, vesekőre gyanús, görcsös ágyéki fájdalma jelentkezett. A vizeletében 5/ml vörösvértestet láttak. Az urographia jobb oldalon normális viszonyokat mutatott, bal oldalon alig volt kontrasztanyag-kiválasztás. A has ultrahangvizsgálata mindkét vesét épnek mutatta. A bal oldali retrográd pyelographia követ, hydronephrosist, elzáródást nem jelzett. A perfusio zavarára is gondoltak. A 12 órán belül elvégzett arteriographia a bal a. renalis mellső ágának thrombus okozta teljes elzáródását igazolta. A thrombolysis sikertelen lett. Eközben a túlmozgékony ízületek, a túlnyújtható bőr és a kötőszövet gyengeségének triádja a szerzőket rávezette az Ehlers–Danlos-syndroma diagnózisára.

A változatos alakban jelentkező, ritka kötőszöveti betegséget gyakran nem ismerjük fel. Urológiai és gastrointestinalis tünetekkel is járhat. A hólyagfal rendellenessége miatt hólyagdiverticulum, az ureter-medence átmenetnél elzáródás és polycystás vese fordulhat elő. E betegekben a sebészeti beavatkozás a morzsalékony szövetek és a nehezen gyógyuló sebek miatt nem ajánlatos. Visszaesések is előfordulhatnak.

Kollár Lajos dr.

Osteoid osteoma – a gyermekorvos diagnosztikai fejtörése. Westhues, E. és mtsai. (Klinik für Kinder und Jugendliche des Ernst-von-Bergmann-Klinikums, Potsdam. Németország): Pädiat. Prax., 2001, *59*, 483.

Egy 7 éves leány 27 hónap óta főleg éjjel fájdította a bal combját, járáskor kímélte. A tünetek után egy hónappal orvosa a gyengült saját reflexeken kívül más kórosat nem talált. A medence-röntgenfelvétel nem mutatott rendellenességet. A konziliárius orthopéd szakorvos sem tudta a panaszok okát. Kilenc hónap múlva az ágyéki gerinc MR-vizsgálata nem jelezett kóros eltérést. A tartós fájdalmak miatt 1 év után EEG-, EMG-, koponya-MR- és neurológiai vizsgálatot végeztek.

Eközben paravertebralis izomspasmus és jobbra convex scoliosis alakult ki.

Huszonegy hónap után egy másik klinikán kezelték. Újabb koponya MR-, EMG-, hasi ultrahangvizsgálat, különböző laboratóriumi vizsgálatok és lumbalpunctio történt, és mononeuritisre gyanakodtak. A szülők a javasolt ismételt spintomographiába csak további 4 hónap elteltével egyeztek bele. Az MR újabb 4 hónap múlva a combnyak osteoid osteomáját mutatta. A CT-vel jelzett tumort percutan kimetszették. A gyermek másnap már nem érzett fájdalmat és a 4. hónapon hazament.

Az osteoid osteoma benignus csontdaganat, az 5–25. év között lép fel. A klasszikus röntgenképe a perifokális scleroticus zónával körülvett, 1 cm-ig terjedő kerek felritkulás, a „nidus." Szcintigráfiával a vizsgálati anyag erős gócos feldúsulást mutat. Szövettanilag számos, szabálytalan aktivált osteoblasttal övezett osteoid gerenda, a trabeculák között sejt- és érdús stroma látható.

Miért késett a diagnózis? A benignus tumor reaktív elváltozásokat okozott, amik primer neurológiai betegségre terelték a gyanút. A medence-röntgenfelvétel viszonylag korán készült, és a pathognomicus lelet hiánya késleltette a helyes kórisme felállítását. A gyermekorvosnak azonban az idült, csontvázból kiinduló fájdalmak esetén az 1. és 2. évtizedben az osteoid osteomára is gondolnia kell.

Kollár Lajos dr.

Extrapulmonális tuberculosis

Tuberculosis okozta distalis nyelőcső-átfúródás. Grubbs, B. C. és mtsai. (Division of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, USA): J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001, *121*, 1003.

A nyelőcső-tuberculosis igen ritkán primer. Valamivel gyakrabban a szomszédos caseosus mediastinalis nyirokcsomó és pulmonalis komplexum reaktivitásaként másodlagosan jelenik meg az oesophagus középső harmadán.

Egy 39 éves férfi étkezés után fellépő epigastrialis fájdalom miatt jelentkezett. Vizsgálatakor helicobacter pylorit mutattak ki és savkötő-antibiotikus kezelést adtak. Három hónap múlva 5,3 kg súlycsökkenés súlyos epigastrialis-retrosternalis fájdalom és hirtelen láz miatt ismét jelentkezett. Az oesophagoscopia a nyelőcső-gyomor átmenet felett néhány cm-rel perforációt észlelt, gyulladásos környezetben. A mellkasi CT 3,5 × 3,5 cm-es masszát jelzett. Az oesophagographia distalisan szűkületet ábrázolt. A kontrasztanyag a szomszédos mediastinalis üregbe kijutott. Két nap múlva a biopszia Mycobacterium tuberculosist igazolt. Antituberculoticus kezelést indítottak. A perforáció körül 19 nap után megszűnt a gyulladás és csökkent az üreg mérete. Három hét elteltével a beteg állapota tovább javult.

Nyelőcső-tuberculosisban a sebészi beavatkozásról a beteg klinikai állapota alapján döntenek. A szerzők a nem operatív megoldást választották, mert a kórfolyamatot infekció okozta, sepsis nem állt fenn, az oesophagographia során a kontrasztanyag szabadon visszajutott a nyelőcsőbe és a betegség más pleuralis üregbe nem terjedt át.

Kollár Lajos dr.

Fül-, orr-, gégészet

Az adjuváns adenoidectomia és tonsillectomia hatása a tympanostomiás tubus behelyezésével nyert eredményekre. Coyte, P. C. és mtsai. (Faculty of Medicine, University of Toronto, Kanada): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1188.

Észak-Amerikában az otitis media a leggyakoribb betegség, amivel gyermekkorban felkeresik az orvost és ez a leggyakoribb oka a gyermeksebészeti beavatkozásoknak is. Alapvető sebészi kezelés a myringotomia, tympanostomiás tubus behelyezésével. Korábbiakban számos randomizált tanulmányt folytattak a tympanostomiás tubus behelyezésével egybekötött adenoidectomia eredményességével kapcsolatban.

A szerzők jelen célja az volt, hogy felmérjék az adjuváns adenoidectomia, tonsillectomia és adeno-tonsillectomia hatékonyságát abban a betegcsoportban, amelyben az otitis media ellátásában az első kezelés a tympanostomiás tubus behelyezése volt. Vizsgálták, hogy milyen arányban volt szükség a rehospitalizációra és a tympanostomiás tubus reinsertiójára.

A vizsgálatokat, illetve a beavatkozásokat 1995 és 1997 között végezték Ontario három kórházában. Összesen 37 316 gyermek esett át tympanostomiás tubus beültetésen az otitis media elsődleges kezelése során. E populációból 28%-ban volt szükséges adjuváns sebészi beavatkozást végezni a tubus beültetését követően. Ebből 11% adenoidectomia, 1% tonsillectomia, 16% adeno-tonsillectomia volt. A szerzők kitérnek a mandulaműtétek során fellépő szövődményekre, kiemelve az utóvérzést, a posztoperatív lázat és a perzisztáló hányást.

Eredményeik: az adjuváns műtétek után közel felére csökkent a rehospitalizációs igény, mely egybevág a mindennapi klinikai tapasztalatokkal. A szerzők előnyös hatást tulajdonítanak az adjuváns adenotonsillectomiának, szemben az adjuváns adenoidectomiával: ez utóbbi kisebb mértékben volt hatékony a visszatérő otitis mediában megbetegedő 2–2,5 éves gyermekek között, mint az idősebb gyermekeknél. Az adeno-tonsillectomia a kontrollcsoporthoz képest némileg hatékonyabb volt, mint az adenoidectomia. A kontrollcsoportot azok a gyermekek képezték, akiknél nem történt sebészi beavatkozás, illetve akiknél csak myringotomiát végeztek, tubus behelyezése nélkül. Nem értékelték ugyanakkor az adenoid méretét, az otitisek lefolyását, az allergia meglétét vagy hiányát.

[Ref.: A ventilációs tubus célja, hogy passzív módon kiegyenlítse a dobüregi levegő és a küllevegő nyomása között fennálló esetleges nyomáskülönbséget, ezáltal megőrizve a dobhártya rostos rétegének épségét (egyébként a nyomáskülönbség hatására a dobhártya megnyúlik, mely vezetéses hallászcsökkenésben nyilvánulhat meg). Behelyezésére akkor van szükség, ha a dobüreg szellőzése a fülkürtön keresztül – természetes úton – nem biztosítható. Mindenekelőtt a fülkürtműködés helyreállítására törekszünk fül-orr-gégészeti beavatkozásaink során. A tubus behelyezését „szükséges rossz"-nak ítéljük, a hazai gyakorlatban az akut otitis mediák kezelésében nincs szerepe. A következő két leggyakoribb kórkép kezelésében használhatunk tubust, miután már megkíséreltük a fülkürt-diszfunkciót egyéb módon megszüntetni: – dobüri savókilépéssel nem járó krónikus fülkürthurut (dg.: otitis media catarrhalis chronica) – perzisztáló középfül exsudatum = seromucotympanon (dg.: otitis media catarrhalis chronica serosa.]

Liszt Attila dr.

Gyermeksebészet

Kerékpárkormány által okozott sérülés késői megnyilvánulása gyermekkorban. Lam, J. P. H. és mtsai. (Department of Paediatric Surgery, Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh Anglia): BMJ, 2001, *322*, 1288.

Tompa hasi trauma után a lép, a máj és a vesék sérülése gyakori, ami rendszerint vérveszteséggel, shockkal és a hashártya izgalma miatt peritonismussal jár. A kerékpár kormánya a gyomor-bél csatorna perforációját is okozhatja. Diagnózisa sokszor késik, mert egyrészt nem vált ki nagy vérveszteséget, másrészt az átfúródás

legtöbbször a neutrális vegyhatású, alacsony baktériumtartalmú és enzimaktivitású vékonybélben történik. Kezdetben a peritonismus nem feltűnő, csak 38–54%-ban mutatkozik.

Mivel a gyomor és a colon légtartalma nagy, átfúródásuk igen sokszor pneumoperitoneummal jár, míg a kevesebb gázt tartalmazó vékonybél perforációja 54–85%-ban a hasűrben nem okoz gázfelhalmozódást, ezért a diagnosztikában a natív hasi röntgenvizsgálat nem megbízható.

Gyermekkori kerékpárbalesetben 42–75%-ban fordul elő pancreatitis. Itt is a nagyobb vérvesztés hiánya miatt késik a diagnózis. A súlyosabb sérülés magasabb szérumamiláz-koncentrációval jár. A hasi UH hasznos lehet, bár kezdetben még normális képet mutathat. A korai diagnózis legfontosabb követelménye a tartós megfigyelés és a tapasztaltabb kollégával való konzultáció.

A szerzők két fiú esetét ismertetik. A megtévesztő tünetek miatt az egyiket 18 nap elmúltával a pancreasvezeték teljes szétszakadása, a másikat 36 óra késéssel a duodenojejunalis flexura sérülése miatt operálták meg.

Kollár Lajos dr.

Infektológia

Lymphadenitis cervicalis – a fokális listeriosis ritka esete. Rosenthal, R. és mtsai. (Clinic of Surgery, Spital Dornach, Svájc): Infection, 2001, *29*, 170.

A 75 éves férfi egy hónap óta fennálló két fluctuáló nyaki nyirokcsomó miatt jelentkezett. A feltárásakor sajtos massza ürült, amelyben *Listeria monocytogenest* mutattak ki. A szövettan necrotizáló gyulladást igazolt, tályog- és granulomaképződéssel. Az utóbbi *Mycobacterium tuberculosis, Bartonella henselae* vagy *L. monocytogenes* intracellularis kórokozókra volt jellegzetes.

A feltárás után a beteg amoxicillint kapott. A hat hétre tervezett kezelés közben a páciens hirtelen meghalt. A boncolás myocardialis ischaemiát és multifokális carcinomát tárt fel a hólyagban.

A listeriosis lappangási ideje 11–70 nap. Főleg szennyezett étellel terjed. A fertőzöttek kb. 5%-a tünetmentes. Felléphet sporadikusan és epidemiásan. A terhesség, az újszülöttkor, malignus betegség, immunszupprimált állapot, idült alkoholizmus, diabetes és időskor elnyomhatja az ellene irányuló T-sejtes immunitást.

A fertőzés leginkább a központi idegrendszer infekciójában és primer bacteriaemiában, ritkán egyéb szervek betegségében nyilvánul meg. Az irodalomban eddig csak három lymphadenitis esetet közöltek.

A nyaki lymphadenitis differenciáldiagnózisa: A) Malignus tumorok, B) Infekciók: 1. vírusok, 2. baktériumok (*Mycobact. tuberculosis, L. monocytogenes, Corynebacterium diphtheriae, actinomyces, staphylo-* és *streptococcus* stb.), 3. protozoa (*Toxoplasma gondii, Leishmania donovani*), C) nem infekciós állapotok: sarcoidosis, diphenylhydantoin kiváltotta allergiás reakció stb.

A listeriosis optimális kezeléséről még hiányoznak az irodalmi adatok. Ajánlják az iv. ampicillint, cotrimoxazole-t, aminoglykozidokat, vancomycint. Nem javasolják a cephalosporint, chloramphenicolt, erythromycint és tetracyclint. Az immunszupprimáltak mortalitása 26%.

Kollár Lajos dr.

Közegészségügy, járványügy

Az életkilátások változásai Oroszországban az 1990-es évek közepén. Sholnikov, V., McKee, M., Leon, D. A. (Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Németország Germany and London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 917-921.

Az élettartam-kilátások jelentősen ingadoztak Oroszországban az elmúlt 35 évben. Igen alacsony szinten álltak az 1960-as években, jelentősen javultak 1985 után, de az előző színvonalra hanyatlottak a korai 1990-es évek során. 1994-től azonban jelentős javulás volt észlelhető. 1998-ban ez a javulás az 1984-eshez hasonló szinten ismét megállt.

Az 1985-ös javulás egybeesett Mihail Gorbacsov kiterjedt és hatásos alkoholellenes kampányával, az ismételt romlás pedig e mozgalom, majd a Szovjetunió összeomlásával. Az 1985 és 1994 közötti javulás, illetve rosszabbodás oka a halálokok változása, főleg azoké, amelyek közvetlenül vagy közvetve az alkoholfogyasztással függtek össze. A korcsoportok, amelyeket az ingadozás érintett, a fiatalok és középkorúak, főleg a férfiak. A gyerekek között a halálozási arány 1991 után folyamatosan javult.

A halálozások növekedése az 1991–1994. években főleg a 15–74 éveseket érintette és igen jelentős volt a 15–24 évesek között. Utóbbiakban a halál főleg külső okok miatt következett be, ami férfiakban 1991-ben, 1994-ben és 1998-ban a halálozások 80%-át okozta. Nők között 1991 és 1998 között a külső okok ugyanebben a korcsoportban 54%-ról 64%-ra nőttek. 1994-ben a halálozások száma mindkét nemű felnőttek körében 35–40%-kal volt magasabb, mint 1991-ben, és így is maradt 1998-ig. A halálesetek száma a legtöbb halálok estében 1991 és 1994 között számszerűleg nőtt. Csökkenés csak az oesophagus- és a gyomorrák, továbbá férfiak tüdőrákja eseteiben mutatkozott.

A legnagyobb csökkenés 1994 és 1998 között azokban a halálokokban jelentkezett, amelyek leginkább emelkedtek 1991 és 1994 között (pl. férfiak alkoholmérgezése). Mindkét periódusban nőtt a tuberculosis, emlő- és prostatarák, valamint a nők vízbe fulladásból eredő halálozásának száma. Véletlen mérgezés, erőszakos cselekmény, véletlen vízbe fulladás okozta halálozás is lényegesen magasabb volt mindkét nemben 1998-ban, mint 1991-ben.

1998-ra a várható élettartam a korai 90-es évek csökkenése után mind férfiakban, mind nőkben újra elérte az 1980-as évek közepének a szintjét. Az összhalálozás férfiakban 1998-ban 21%-kal, nők között 17%-kal volt alacsonyabb, mint 94-ben. A legnagyobb csökkenés nők körében a reumás szívbetegségek, bronchitis, emphysema és aszthma, a férfiak között az alkoholmérgezéses, gyilkossági halálozásban jelentkezett.

Az életkilátások 1994 és 1998 között intenzívebben javultak, mint néhány évvel korábban ez várható volt és majdnem sikerült visszafordítani a Szovjetunió felbomlása után bekövetkezett gyors romlást.

Nem zárható ki, hogy mind a férfiak, mind a nők körében leírt hasonló jellegű változások oka a regisztrálás átalakítása. Erre példa az erőszakos halálozások számának fluktuálása, amely erősen nőtt 1991–1994 között, majd ezután hirtelen csökkent. Az 1991–1994 közötti emelkedésben közrejátszott az erős italozás; az akut alkoholmérgezés és a cirrhosis. Az italozáshoz kapcsolhatóak a gyilkosságok és öngyilkosságok is. Az ischaemiás szívhalálozás hét végi csúcsot mutat, ami egybeesik az alkoholfogyasztás csúcsával. Ismert, hogy az alkoholfogyasztás emelkedett a korai 90-es években, majd 1994–1998 között 19%-kal csökkent.

Az erőszakos halálok nagy száma mutatja, hogy az orosz társadalom a Szovjetunió összeomlása óta lényegesen agresszívabb lett, különösen

nyugtalanító, hogy az emberölések száma 50%-kal emelkedet.

A tuberculosis okozta halálozás növekedése más országok számára is veszélyt jelezhet, különösen a multirezisztens baktériumok elszaporodása miatt. Az emlő- és a prostatarák által okozott halálozás bár növekedett, még mindig alacsonyabb, mint a nyugati országokban. Az emelkedés okai között talán szerepelhet a szoptatás visszaszorulása, a gyerekkori táplálkozás változása.

Az 1999-es adatok azt mutatják, hogy a mortalitás ismét nőtt. Az ok analízise nehéz, mert a haláloki kódolási rendszert megváltoztatták. Az megállapítható, hogy a rákhalálozáson kívül minden fő halálozási csoporté növekedett. A tuberculosis korspecifikus halálozása 30%-kal nőtt. A várható élettartam az 1998. évivel szemben férfiakban 61,3 évről 59,9 évre, nők között 72,9 évről 72,4 évre csökkent.

Dési Illés dr.

A vetélés és az emlőrák. Goldacre, M. J. és mtsai (Department of Public Health, University of Oxford, Old Road, Oxford OX3 7LF, Anglia) J. Epidemiol. Comm. Health, 2001, *55*, 336-337.

A szerzők 1968-1998 közötti vetélések és a később bekövetkezett emlőrákok közti összefüggést vizsgálták. A felmérést 1968-ban, egy évvel a liberalizált abortus törvény bevezetése (1967) után kezdték. A vizsgált emlőrákos nők száma 28 616 és a kontroll, kisebb sebészeti és belgyógyászati betegségekben szenvedőké 325 456 volt. A vetélések után bekövetkezett emlőrákok gyakorisága a vártnál kisebb volt.

Másutt végzett vizsgálatok is azt mutatták, hogy a megelőző vetélések után enyhén kevesebb az emlőrák, azaz az abortus, akár indukált, akár spontán, nem növeli az emlőrák kockázatát.

Jakobovits Antal dr.

Neurológia

Az agyhalál diagnózisa. Wijdicks, F. F. M. (Mayo Clinic, 200 Fint St. Sw, Rochester, MN 55905, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1215-1221.

Az orvosok, általában az egészségügyben dolgozók, az egyház és a jogászok világszerte elfogadják és megegyeznek abban, hogy a személy halott, ha az agya halott. Az Amerikai Egyesült Államokban a halál megállapításáról szóló törvény alapja a halál neurológiai kritériumok alapján való megállapíthatóságának elve. Élesen el kell különíteni a súlyos agysérülést és az agyhalált. Ez utóbbi esetén az életfenntartó beavatkozásokra nincs szükség, és ez az állapot alapvető feltétele a transzplantációhoz szükséges szerveltávolításnak. A szerző saját, korábbi közleményére hivatkozva állapítja meg, hogy felnőtteknél az agyhalál leggyakoribb oka a balesetekből és subarachnoidealis vérzésből származó roncsolódás, gyermekeknél főként bántalmazás esetén fordul elő, megelőzve a közlekedési baleseteket és fuladást. Közleményében a felnőtt- és gyermekkori agyhalál megállapításának kérdésével foglalkozik, kitér a megtévesztő tényezőkre és áttekintést ad az értékes kiegészítő vizsgálatokról.

A gépi lélegeztetés elterjedése megváltoztatta a légzésleállás után kialakuló neurológiai elváltozások lefolyását. *Mollar*et és *Goulo*n 1959-ben megjelent dolgozatában 23 eszméletlen betegről számolt be, akiknél nem volt agytörzsi reflex és spontán légzés, az EEG nem mutatott agyi elektromos tevékenységet. Ennek az állapotnak megjelölésére használta a „coma dépassé" vagy irreverzibilis coma kifejezést. Ezt követően az agyhalál fogalmának meghatározásában jelentős állomásokat jelent a Harvard ad hoc bizottság jelentése (1968), majd 1971-ben *Mohandas* és *Chou* leírja, hogy az agytörzsi károsodás mértéke döntő fontosságú a súlyos agysérüléseknél. A Conference of Medical Royal College bristoli állásfoglalása (1976) szerint az agyhalál meghatározásában szerepel hivatalosan is az agytörzs működésének teljes és visszavonhatatlan megszűnése. Az amerikai President's Commission for the Study of Ethical Problems 1981-ben közzétett dokumentuma kiegészítő vizsgálatok végzését javasolja a várakozási idő lerövidítése érdekében, de az agyhalál megállapításához szükséges a shockos állapot kizárása és anoxiás sérülés esetén 24 órás megfigyelés. Az American Academy of Neurology albizottsága 1995-ben bizonyítékon alapuló javaslatokat tett az agyhalál megállapításánál alkalmazott eljárásokra és eszközökre vonatkozóan.

Az agyhalál megállapításának változatlanul a klinikai neurológiai vizsgálat az alapja, amint azt a legtöbb országban elfogadják. Pontosan tisztázni kell a coma okát, bizonyítani kell az irreverzibilitást, ki kell zárni a lehetséges megtévesztő, félrevezető idegrendszeri tüneteket, de emellett a képalkotó vizsgálatok értelmezése és a megerősítő laboratóriumi vizsgálatok értékelése is szükséges. Vitatható, hogy véleményt csak idegsebész vagy ideggyógyász adjon, kisebb kórházakban nem mindig áll rendelkezésre a megfelelő szintű szakértő. Nincsen bizonyító adat arra, hogy egy másik, független orvosi vélemény csökkenti a tévedés valószínűségét. A véleményt adó orvosok számára és képesítésére vonatkozóan, valamint a kötelező várakozási időt és az alkalmazott kiegészítő vizsgálatokat illetően országonként nagy eltéréseket mutató szabályok érvényesek.

Az agyhalál diagnózis csak akkor állapítható meg, ha kizárt súlyos elektrolit- és sav-bázis egyensúlyzavar, hypothermia (32 °C vagy alacsonyabb maghőmérséklet), hypotonia (shock, 80 Hgmm alatti systolés nyomás), gyógyszeres vagy egyéb mérgezés fennállása és neuromuscularis blokkot okozó izomrelaxans hatása. A koponya-CT az eszméletlenséghez vezető károsodás megállapításához szükséges, értékelése körültekintést igényel. Egyértelmű, súlyos elváltozások nem teszik szükségtelenné a megtévesztő tényezők kizárását, másfelől a kóros eltérés hiánya nem zárja ki az agyhalált (például cardiorespiratoricus bénulás után röviddel, vagy foudroyans encephalitis és meningitis esetén nem látható durva CT-eltérés.)

A neurológiai vizsgálatnak bizonyítani kell a coma fennállását, valamennyi agytörzsi reflex hiányát és a légzőközpont bénulását. Az agyhalál bekövetkezésénél az agytörzsi reflexek rostrocaudalis irányba terjedve szűnnek meg, a medulla oblongatát is elérő folyamat több óráig elhúzódhat. A légzőközpont pusztulását az apnoeteszt bizonyítja. Akkor következik be, ha az artériás vér pCO_2 értéke 60 Hgmm vagy a kiindulási értéknél 20 Hgmm-rel magasabb (pl. krónikus cardiopulmonalis elégtelenségben szenvedőknél.)

Gyermekeknél az agyhalál megállapítása a felnőttekkel azonos elvek szerint történik. Figyelemmel kell lenni azonban arra, hogy gyermekeknél hamarabb következik be hypothermia, kora- és újszülötteknél az agytörzsi reflexek esetleg még nem alakultak ki, inkubátorban lévő csecsemő vizsgálata sok nehézséggel jár. Ezek miatt ajánlják a 48 órás megfigyelést, valamint a kiegészítő vizsgálatokat, így az EEG-t.

Az agyhalál megállapítását akadályozhatják olyan idegrendszeri megnyilvánulások, amelyek még meglévő agyi tevékenység látszatát keltik. Ezek mono- vagy polysynapticus spinalis reflexek, előfordulásuk esetén

az EEG-vizsgálat szolgálhat az agyhalál megerősítésére.

Tévesen keltheti agyhalál látszatát a pons basalis részében bekövetkező pyramislaesio, ami az ún. „locked in" syndromához vezet, az agyidegeket érintő Guillain-Barré-syndroma, valamint az alkalmi hypothermia. A lehűlés először a pupillák fényreakcióját oltja ki (32–28 °C), majd az összes agytörzsi reflex is megszűnik. A jelenséget reverzíbilisnek kell feltételezni.

Hypno-sedativ hatású gyógyszerekkel történt mérgezéseknél az agytörzsi reflexek általában megtartottak, csak igen súlyos esetben tapasztalható részleges hiányuk. Mérgezés gyanúja esetén toxikológiai vizsgálatokat kell végezni. Ha a szer ismert, de nem áll rendelkezésre antidotum, a felezési idő négyszeresének megfelelő várakozás szükséges ahhoz, hogy a toxikus hatás kizárható legyen. Ha a mérgező anyag nem ismert, 48 órán át kell figyelni az agytörzsi reflexek állapotát. Ezekben az esetekben segítséget jelentenek a kiegészítő vizsgálatok.

A kiegészítő (megerősítő) vizsgálatok végzése felnőtteknél nem kötelező, de egy évnél fiatalabb gyermekeknél ajánlatos. Az alkalmazásukra vonatkozó szabályok országonként változóak. A négy ér angiográfia, transcranialis Doppler-vizsgálat és a technécium-SPECT önmagában elegendő az agyi vérkeringés teljes megszűnésének bizonyításához. Sok országban az izoelektromos EEG-regisztrátumot is az agyhalál bizonyítékának tekintik.

[A negyvenhárom forrásra hivatkozó, áttekintő tanulmány olvastán nem mellőzhető az Eü. Min. 1997. XLIV. sz. törvény és csatlakozó rendeletek agyhalál megállapítással foglalkozó részeinek felidézése. Ezek szerint hazánkban az agyhalál megállapítására érvényes szabályzás nemzetközi összehasonlításban is korszerű. Nem lehet egyetérteni azzal, amint azt a dolgozatból megtudjuk, hogy kétes esetben, így egyéves kor alatt és megtévesztő spinalis reflexmozgás alkalmával az agyhalál bizonyítására szolgál az izoelektromos EEG. Az érvényes jogszabályokkal egyetértve a referáló meggyőződése, hogy az EEG alkalmatlan módszer az agyhalál bizonyítására. Nem tekintve a regisztrálást és az értékelést zavaró számos technikai nehézséget, a fejbőrről elvezethető agyi elektromos jelek közvetlenül csak a kéreg tevékenységéről tájékoztatnak. Az agyhalál diagnózisa viszont az agytörzsi funkciók teljes és visszafordíthatatlan hiányának igazolásán alapul, és az EEG számára (a hiányzó kérgi elektromos tevékenység mellett) a subcorticalis tevékenység nem elérhető. De ha már elektrofiziológiai módszer jön számításba, alkalmasabb a multimodális kiváltott válasz vizsgálat (BAER SEP, VEP elvégzése az agy(törzs)i tevékenység aktuális hiányának bizonyítására. Érdekes, hogy ezt a lehetőséget a körültekintő beszámoló meg sem említi.]

Nagy Aladár dr.

Nukleáris medicina

^{18}F-deoxiglukóz PET fertőzéses eredetű csontbetegségekben: eredmények hisztológiailag igazolt esetekben. Kälicke, T. és mtsai (Dept. of Surgery, Univ. of Bochum Németország): Eur. J. Nucl. Med. 2000, *27*, 524-528.

A tanulmány célja a ^{18}F-deoxiglukóz pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) alkalmazhatóságának vizsgálata akut és krónikus osteomyelitits és spondylitis esetén. Az FDG-PET egyre nagyobb szerepet játszik a malignus tumorok stagingjében és a folyamat követésében, azonban néha előfordulnak álpozitív leletek, s ezek többnyire fertőzéses vagy granulomatosus folyamatokkal magyarázhatók. Állatkísérletekkel igazolták, hogy az aktiválódott gyulladásos sejtek (leukocyták, granulocyták, macrophagok) emelkedett glikolitikus aktivitása miatt fokozott FDG-felvétel látható. Több ízben beszámoltak emelkedett FDG-felvételről hasi tályogok és sarcoidosis esetén. *Guhlman és mtsai* csak a krónikus osteomyelitis kimutatásával foglalkozva az FDG-PET szenzitivitását 90%-nál magasabbnak találták. Jelen tanulmány szerzői bevették tanulmányukba az akut osteomyelitises és a spondylitises betegeket is. Négy esetben második PET-vizsgálattal követték a betegség lefolyását.

Egy év alatt 21 beteget (12 férfi, 9 nő, életkor 33–78 év) vizsgáltak FDG-PET-tel osteomyelitis, ill. spondylitis gyanújával. (Anamnézis, klinikai tesztek, röntgen-, CT-, MRI- és csontscintigraphiás vizsgálat.) Sebészi beavatkozás 15 betegnél történt, s a PET eredmények jól korreláltak a szövettani leletekkel. A fennmaradó 6 betegnél konzervatív terápiát alkalmaztak, így esetükben szövettani eredmény nincs. Az FDG-PET vizsgálatokat két tapasztalt szakember értékelte az alábbi skála szerint: normális felvétel – grade 1, enyhén emelkedett felvétel – grade 2, határozottan emelkedett felvétel – grade 3, nagymértékben emelkedett felvétel – grade 4.

A szerzők eredményeiket táblázatban foglalják össze. Négy betegnél akut, 4 betegnél krónikus osteomyelitis, 7 betegnél spondylitis volt a diagnózis. Az FDG-felvétel 3. v. 4. fokúnak felelt meg, s minden esetben valós pozitív volt. Csontszcintigráfia 12 esetben történt, 1 esetben kaptak álnegatív eredményt, a többi pozitív eredményt adott. Négy esetben történt ismételt vizsgálat.

Következtetésül a szerzők megállapítják, hogy az FDG-PET jól használható akut és krónikus osteomyelitis kimutatására a perifériás és a centrális csontok területén egyaránt. A jó térbeli feloldóképesség lehetővé teszi a csontfolyamat és a csont körüli lágyrészfertőzés elkülönítését. Szemben a CT-vel és az MRI-vel, a vizsgálatot a fémimplantatumok sem zavarják. Az ismételt vizsgálatok kapcsán legfontosabb megállapítás, hogy a korai postoperativ stádiumban nem lehet különbséget tenni a műtét utáni reaktív jellegű elváltozások és az infectio jelei közt. Ugyanakkor a terápia (antibioticus, antituberculotikus) hatásának monitorozására a megfelelő idő (2 hét) elteltével végzett ismételt vizsgálat hatékonynak bizonyult.

Pásztor Tamás dr.

A ^{99m}Tc-HMPAO-val jelzett fehérvérsejt-szcintigráfia értéke akut appendicitises betegeknél kétes klinikai megjelenés esetén. Colak, T. és mtsai (Dept. of General Surgary, Akdeniz University Scholl of Medicine, Antalaya, Törökország): Eur. J. Nucl. Med. 2001, *28*, 575-580.

Az akut appendicitis komoly diagnosztikai problémát jelenthet a sürgősségi betegellátásban. A tanulmány célja a ^{99m}Tc-HMPAO fehérvérsejt- (WBC-) szcintigráfia pontosságát és klinikai értékét bemutatni ezen betegeknél. Negyvenegy betegnél (24 nő, 17 férfi, életkor 7–70 év) végeztek vizsgálatot. A táblázatos összefoglalásból kitűnik, hogy a 16 pozitív szcintigráfia után operált betegnél minden esetben akut appendicitis volt a műtéti lelet (egy esetben perforált). Álpozitív és -negatív lelet nem volt. A szerzők által a diszkusszió során idézett munkákból kiemelt – statisztikai elemzéseken alapuló – adatok is a módszer magas diagnosztikai értékéről tanúskodnak. A szerzők arra a végkövetkeztetésre jutottak, hogy a ^{99m}Tc-HMPAO WBC-szcintigráfia gyors, nagy pontosságú módszer az akut appendicitis kizárására, és kétes esetekben csökkentheti a szükségtelen laparotomiák számát.

[Ref.: A hazai gyakorlat számára is megfontolandó gondolat a leukocyta-szcintigráfia jelenleginél gyakoribb alkalmazása a sürgősségi betegellátásban – így az akut appendicitis differenciáldiagnózisában.]

Pásztor Tamás dr.

Onkológia

A bimbót magába foglaló emlőrák paraméterei. Lambert, P. A. és mtsai (Perry R. R.: Department of Surgery, 825 Fairfax Avenue, Norfolk, VA 23507, USA): J. Am. Coll. Surg., 2000, *191*, 354-359.

A szerzők vizsgálatának célja meghatározni a bimbót magába foglaló emlőrák-paramétereket, amelyek előre jelzik az emlőbimbóra terjedést. A 803 betegből álló vizsgálati anyagot 3 csoportra osztották: 1. szövettanilag bizonyított bimbóra terjedés: 54 (7%), 2. szövettanilag negatív csoport: 404 (50%) és 3. műtét alkalmával a bimbót nem távolították el: 345 (43%) eset. A 458 beteg közül, akik emlőbimbóját eltávolították 54 (12%) esetben találták a bimbó carcinomás érintettségét.

A III., vagy előrehaladottabb stádiumban lévő rákok bimbóra terjedése tízszer valószínűbb, mint az alacsonyabb stádiumok esetén. A 4 cm-es vagy nagyobb daganatok nyolcszor gyakrabban terjednek a bimbóra, mint a 4 cm-nél kisebbek. Pozitív nyirokcsomók esetén ötször gyakoribb a bimbóra terjedés, mint negatív nyirokcsomóleletek esetén. A centrális elhelyezkedésű vagy kvadránsokat átfedő (több negyedre terjedő) rák négyszer gyakrabban involválja a bimbót. A differenciálatlan tumorok háromszor gyakrabban terjednek a bimbóra, mint a differenciáltak.

A rák emlőbimbóra terjedésének előjelei a kórbonctani stádium, a daganat nagysága, a nyirokcsomóstatus, a szövettani fokozat és a daganat elhelyezkedése. Az emlő megtartásának alapvető műtéti elve elérni a mikroszkóposan negatív szélt. Ezt az elvet nem szabad erőszakolni a bimbó és udvarának megőrzése végett. A klinikai stádium, a tumor elhelyezkedése és szövettani fokozata, a biopsiás vizsgálat alapján már műtét előtt feltételezhető a bimbó érintettsége.

Jakobovits Antal dr.

Az emlőrákhoz vezető utak. Haber, D. (Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 1566-1568.

A rák a sejtproliferációt szabályozó génmutációk felszaporodásának eredménye. A mutációk bekövetkezhetnek korán a malignus átalakulás folyamatában, vagy az invazív rák progressziója alatt. A legkorábbi mutációk a germinalis vonalban következnek be a rákra hajlamos családokban. Ilyen esetekben az öröklés a tumorfejlődést elnyomó gén inaktiválódásához vezet, és kiváltja a malignus átalakulást.

A BRCA1-gén az emlő- és petefészekrák genetikai praedispositiójában játszik szerepet. A legkritikusabb ellenőrző pont az emberi rákok vonatkozásában a tumort elnyomó p53-gén. Ez a gén nem lényeges a sejtek életképességéhez, de fontos a DNS-károsodás ellenőrzésében. A p53-gén inaktiválódása egy korai lépés sok daganatféleség kifejlődésében. A Li-Fraumeni-syndromás betegek rendszerint a p53-allél (minőségi tulajdonságot meghatározó gén) germinális vonal egyik mutációját hordozzák és sarcoma, leukaemia, emlőrák, agy- és mellékvesedaganat kifejlődésére hajlamosak. A Li-Fraumeni-syndroma ritka, de a sporadikus rákok több, mint a felében a p53 néhány ponton inaktiválódik a betegség előrehaladása folyamán. A BRCA1-allél germinális vonal mutációi a felelősek az összes családi előfordulású emlőrák közel felében. A BRCA1 a sporadikus emlőrákokban ritkán inaktiválódik, ha ez egyáltalán előfordul.

A BRCA1- és BRCA2-mutációk az élet folyamán az emlőrák rizikóját fokozzák több, mint 20 faktor révén, de ezek a nagyon penetráns mutánsok viszonylag ritkák az átlagos népességben.

Jakobovits Antal dr.

A méhen belüli hatás és az emlőrák: vegyes nemű ikrek vizsgálata. Kaijser, M. és mtsai (Berzelius väg 15C, S-171 77 Stockholm, Svédország): J. Nat. Cancer Inst., 2001, *93*, 60-62.

Utalások vannak arra vonatkozóan, hogy a méhen belüli hormonális hatások befolyásolják az emlőrák keletkezését a későbbi élet folyamán. Több vizsgálat során kimutatták, hogy a praeeclampsia, perinatalis történések, amelyek alacsony ösztrogénszinttel társulnak, csökkentik az emlőrák keletkezésének veszélyét. A születési súly és emlőrák közti társulás nem állandó. Az ikerterhesség magasabb ösztrogénszinttel jár, ami dizygota ikrek esetén még kifejezettebb, mint a monozygotáknál. Ennek megfelelően a dizygoták az emlőrák nagyobb veszélyének vannak kitéve.

A szerzők a Svéd Ikerregiszterben az 1926 és 1967 között született ikreket vizsgálták, közülük 13 820 vegyes nemű volt. Azokat a nő ikreket vizsgálták, akik testvére férfi volt, és emlőrákjuk fejlődött ki 1972 és 1995 között. Az emlőrák rizikója a növekvő születési súllyal fokozódott. A 3500 g-nál nagyobb születési súlyúak 12-szer nagyobb emlőrákveszélynek vannak kitéve, mint a 2000 g alatti születési súlyúak. A szerzők az emlőrák és a praeeclampsia vagy más anyai betegség között összefüggést nem találtak. A születési súly és az emlőrákrizikó közötti kapcsolat kifejezettebb az 50 éves kor előtt kórismézett rákok esetén. A születési súly és az emlőrákrizikó közötti összefüggés arra utal, hogy más tényezők is szerepelhetnek a vegyes nemű ikerterhességben, amelyeknek jelentőségük van az emlő carcinogenesisben.

A szerzők konklúziója, hogy a nő ikrek férfi testvérrel nagy születési súly esetén az emlőrák keletkezésének rizikócsoportját alkotják. Az eredmények erősítik azt a feltételezést, hogy a méhen belüli hormonális hatás befolyásolja az emlőrák rizikóját.

Jakobovits Antal dr.

Platina alapú és nem platina alapú kemoterápia előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban: randomizált, multicentrikus vizsgálat. Georgoulias, V., Papadakis, E., Alexopoulos, A. és mtsai (Dept. Medical Oncology, University General Hospital of Heraklion, P.O.B. 1352, Heraklion 71110, Crete, Görögország): Lancet, 2001, *357*, 1478-1454.

Az összes tüdőrák 80%-át a nem kissejtes tüdőrákok (NSCLC) képezik. A távoli áttétek jelenléte kb. 5–6 hónapos túlélést jelez. A cisplatin alapú kemoterápia jobb terápiás eredményt és hosszabb túlélést biztosított a betegeknek, mint a cisplatint nem tartalmazó protokollok, ugyanakkor kétségtelenül jelentős mellékhatásai vannak, ún. erős hányinger és hányás, a megfelelő hidráltság hiányában fellépő vesekárosodás, oto- és neurotoxicitás. Az újonnan bevezetésre került docetaxel és gemcitabin monoterápiában a II. fázisú kipróbálás során hasonlóan jó eredményeket mutatott tüdőrákos betegekben, mint a cisplatin, és jól kombinálható az utóbbival. A szerzők korábbi vizsgálatuk során a docetaxel és gemcitabin kombináció alkalmazásával a cisplatin alapú protokollokét megközelítő terápiás eredményeket értek el. Ennek alapján jelen prospektív, randomizált, multicentrikus tanulmányukban a cisplatin-docetaxel kombináció hatékonyságát hasonlították össze a docetaxel-gemcitabin protokolléval, előrehaladott vagy távoli áttéttel járó NSCLC-ben.

A beválogatási kritériumok a következők voltak: 75 évesnél fiatalabb betegek, resectiora nem alkalmas, szövettani vagy citológiai vizsgálattal igazolt NSCLC-vel, mely bidimenzionálisan mérhető, WHO-performance status 0-2 között, nem előkezelt, megfelelő csontvelő-, máj és vesefunkcióval. Előzetes radioterápia nem volt kizáró tényező, ha a besugárzási mezőn kívül esett a mérendő elváltozás. A randomizálás számítógép segítségével történt az 1. csoportba kerülő betegek 100 mg/m^2 docetaxelt kaptak 1 órás infúzióban az 1. napon és 80 mg/m^2 cisplatint iv. a 2. napon megfelelő hidrálást követően. Standard antiemeticus kezelésként az 1. napon 4 mg ondansetront adtak a docetaxel infúzió előtt, és 8 mg ondansetront és 4 mg dexamethasont iv. a 2. napon a cisplatin adása előtt, majd napi 3 × 8 mg ondansetront a következő 3 napon. A 3. naptól profilaktikusan minden beteg 150 mg/m^2 rekombináns humán G-CSF-t kapott sc. A 2. csoportban a betegek 1100 mg/m^2 gemcitabint kaptak az első és a 8. napon 30 perces iv. infúzióban és 100 mg/m^2 docetaxelt 1 órás infúzióban a 8. napon a gemcitabint beadását követően. A standard antiemeticus kezelés ebben a betegcsoportban a kemoterápiát megelőzően iv. adott 4 mg ondansetront tartalmazott az 1. és 8. napon, majd 3 napig 3 × 8 mg ondansetront kaptak per os. Profilaktikusan a 9–15 napig 150 mg/m^2 rhG-CSF-t adtak sc. Mindkét csoportban az allergiás reakciók és a folyadékretenciós syndroma elkerülése céljából 8 mg per os dexamethasont kaptak a betegek a docetaxel infúzió előtt 7 és 1 órával és további 3 napig naponta 2 × 8 mg-t. Mindkét protokollt 3 hetente alkalmazták, a 2. csoportba tartozókat ambulánsan látták el. A vizsgálat elsődleges végpontja a két kezelés összehasonlítása volt a terápiás válasz (response rate = RR), illetve a progresszióig eltelő idő hosszát illetően.

A vizsgálat során a cisplatin-docetaxel és a gemcitabin-docetaxel csoport között nem találtak szignifikáns különbséget az RR, az össztúlélés és az 1, ill. 2 éves túlélés tekintetében. Az 1. csoportban RR 35%-os volt, 10 hónapos átlagos túléléssel, 41%-os 1 éves túléléssel, ami megegyezik a korábbi vizsgálati eredményekkel. A 2. csoportban 33%-os RR mellett 9,5 hónapos medián túlélést és 39%-os 1 éves túlélési arányt találtak. Ugyanakkor jelentős különbség volt a két protokoll toxicitásában: az 1. csoportnál kifejezettebb myelotoxicitás és gyakoribb 3–4. fokú neutropenia volt megfigyelhető, mint a 2. csoportban s hasonlóan magasabb arányban lépett fel 3. fokú nausea és hányás, csakúgy, mint a 3–4. fokú diarrhoea. Mind az univariáns, mind a multivariáns elemzéssel a szövettani típus volt a legmeghatározóbb jelentőségű a várható terápiás válaszra vonatkozóan. A nem adenocarcinomában szenvedő betegek szignifikánsan jobban reagáltak a cisplatin-docetaxel kombinációra (RR 40 vs. 23%), mint az adenocarcinomában szenvedők. Ennek az ellenkezője volt igaz a gemcitabin-docetaxel kombinációnál, ahol az adenocarcinomás betegek reagáltak kedvezőbben a terápiára (RR 43 vs. 28%), a nem adenocarcinomás betegekhez képest.

Összefoglalóan a szerzők szerint a gemcitabin-docetaxel kombináció ugyanolyan hatékonynak bizonyult az előrehaladott és távoli metastasissal járó NSCLC-s betegek esetében, mint a standard cisplatin alapú kezelés, ugyanakkor lényegesen kevesebb mellékhatással járt, mint a cisplatin alapú protokoll, ami nagy előny lehet a többnyire idős és nem mindig jó általános állapotú pácienseknél.

Tolnay Edina dr.

Oxikológia

A háziorvosi elsősegély. Fortschr. Med., 2001, *143*, 10.

A folyóirat egy régebbi számában az elsősegély-nyújtásról volt szó, és ekkor felkérték a cikk olvasóit, hogy írják meg a gyakorlatban velük előfordult tanulságos eseteket. Egy egész könyvre való levelet kaptak, de a szerkesztőség kiválasztott néhány érdekes esetet és ezeket közölte.

1. A rendelő közelében volt egy öregek otthona. A rendelési idő alatt sürgősen hívták az orvost, mert az ebédlőben egy gondozottal nem tudták felvenni a kapcsolatot, olyan rosszul volt. Az orvos elsősegélytáskája éppen feltöltés alatt volt (!!!) ezért csak egy sztetoszkóppal fegyverkezett fel. Odaérkezésekor a beteget a klinikai halál állapotában találta. Nem nyelhetett félre, mert még nem evett semmit, csak ült az asztalnál. A szívtájra mért néhány ökölcsapástól a beteg azonnal „feléledt". Mire képes egy ökölcsapás!

2. Egy péntek este a rendelés vége előtt 5 perccel szólalt meg a telefon a vidéki praxisban. A 27 éves férfi 2 hete megfázott és ezért „sürgősen" gyógyszerre volt szüksége. Az asszisztensnő azt mondta neki, hogy jöjjön be azonnal. Hamarosan be is állított a rendelőbe egy, a fájdalomtól összegörnyedten ordító ember, aki az ajtóban majdnem összeesett, alig tudott lélegzetet venni. Azonnal mentőt hívott az orvos, és bekötött egy infúziót fájdalomcsillapítóval és nyugtatóval, és így már egészen jó állapotban adta át a beteget a mentősöknek.

A kórházi kivizsgálás során mellkasi-hasi aortaaneurysmát találtak. A beteget azonnal áttették egy megfelelően felszerelt osztályra, ahol megoperálták, de kétheti eszméletlenség után és többszöri amputatiót követően meghalt. Az aránylag fiatal ember életvidám életet élt. Tudott ugyan magas vérnyomásáról, de nem törődött vele, és ezért nem fedezték fel előbb az aneurysmát.

3. Egy vasárnap reggel a hétvégi ügyeletet egy idős asszony kereste fel, akit két jó húsban lévő lánya kísért. A néni nyakán hátul volt egy nyílt seb. A seb tisztítása után érzéstelenítőt akart az orvos beadni, amikor nagy csattanást hallott: az egyik lány a földre zuhant a székről. RR: 80/50 Hgmm. Lábakat magasba, EKG normális, vérnyomásemelő gyógyszerek, kólaitatás. Alig hogy ez a lány összeszedte magát, a másik kezdett sápadozni és súlyos tüdőasthmás rohamot produkált. A nénit le az asztalról, ezt a lányt felfektetik. A beteg megfelelő gyógyszereket kapott és összeszedte magát. Így végre el lehetett kezdeni a néni sebének ellátását.

4. A 73 éves férfit ergometriára rendelték be, és miközben a váróban várt a sorára, eszméletlenül esett össze. Az elsősegélyt begyakorlott praxisteam szívmasszázst végzett, intubált stb., és mire a mentő megérkezett, a betegnek már kielégítően stabil volt az állapota. A kiterjedt szívinfarctus miatt a beteg a kórházban még aznap meghalt. A véletlen: ha az ergometria alatt lép fel a roham, az újságok azt harsogták volna, hogy X. doktor rendelőjében az ergometria halálos szívinfarctust okozott.

5. 20 évvel ezelőtt az országúti balesetek ellátása is a háziorvos feladata volt. Egy ilyen esethez hívták. Egy autó egy fába rohant, ketten meghaltak, a harmadik utas kék volt és nem lélegzett. A közben megérkezett helikopter fiatal orvosnője megkísérelte az intubatiót, de az sem neki, sem a háziorvosnak nem sikerült, mert a beteg arca össze volt törve. A gyakorlatban megőszült mentőápoló egy szikét nyomott a háziorvos kezébe, aki conicotomiát végzett. A trachea megnyitásakor a beteg heves köhögéssel egy csomó vért ürített az orvos tiszta ruhájára, de eszméletre tért és légzett. A beteg az orvos közelében lakik, de az elmúlt évek alatt nem volt ideje köszönetet mondani.

6. Kórházi ügyeletesként vett fel egy kb. 50 éves férfit az orvos, mert

állítólag eszméletlen volt. A beteget már délelőtt is vizsgálta és semmi kórosat sem talált. Éjjel az tűnt csak fel, hogy az egész test tónusa hol feszült, hol laza volt. A hozzátartozók éberen lesték az orvos szavait: ha nem éled fel a beteg, áttesszük Schleswigbe. *(Ref.: mintha magyarul Lipótmezőt mondott volna.)* Erre a beteg magához tért és azt mondta: oda nem megyek.

7. A kávéházban az orvoséval szomszédos asztalnál egy ifjú hölgy összeesett. Az arca sápadt volt, hányingerrel küzdött és eszméletlenné vált. Az orvos felugrott, és a földön fekvő nő ajka és orra közti részre nyomta a körmét (ez az akupunktúrában az elsősegély pontja). A nő 10 másodpercen belül magához tért.

Aszódi Imre dr.

Plasztikai sebészet

Gynaecomastia és a bőrfölösleg komplett circumareolaris sebészi kezelése. Persichetti, P. és mtsai (Via A. Bertoloni, 19, I-00197 Roma, Olaszország): Plast. Reconstr. Surg., 2001, *107*, 948-954.

A gynaecomastiát az ösztrogének fokozott szekréciója, az ösztrogén-előanyagok fokozott aromatizációja és exogén ösztrogénforrások idézheti elő. A szerzők Simmons és mtsai beosztását követik: I. kis emlőmegnagyobbodás bőrfölösleg nélkül, IIa. mérsékelt emlőmegnagyobbodás bőrfölösleg nélkül, IIb. mérsékelt emlőmegnagyobbodás kevés bőrfölösleggel és III. nagy, lógó emlők bőrfölösleggel. A gynaecomastia leggyakoribb alakjában a stroma és mirigyszövet hypertrophiája alakul ki. A 12 hónapnál hosszabb ideje fennálló gynaecomastia fokozott stromahyalinizációval hormonális kezelésre nem reagál, és a sebészi kezelés a helyénvaló. A szerzők a műtéteket általános érzéstelenítésben, ülő helyzetben végzik, a beteg karjait 60 fokra tartják el a mellkastól. A bimbót és udvarát körbemetszve távolítják el a fölösleges szöveteket. Öt év alatt 29 gynaecomastiás beteget operáltak: II és IIb vagy III. fokozatba tartozott. A betegek kora 16 és 33 év között volt. Az eltávolított emlőszövetek súlya 200 és 450 g között ingadozott. A periareolaris dohányzacskóvarrat két betegnél részlegesen szétvált és egynek az egyik oldalon seromája keletkezett. A műtétek javallata: helyreállítani a férfias mellkast és kizárni a daganat lehetőségét.

Jakobovits Antal dr.

Patológia

A hónap kórbonctani esete. Kakker, N. és mtsai (Department of Histopathology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India): Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2000, *154*, 1267-1268.

A terminusban 3,2 kg testtömeggel született 23 napos csecsemőt hasi duzzanattal és súlyvesztéssel hozták kórházba. Cushingoid benyomást keltett, külleme vizenyős, hirsutismusos volt, és hasi striákat észleltek. Vérnyomása 170/110 Hgmm volt. A jobb hypochondriumban és a lumbalis régióban képletet tapintottak. A máj nagyobb és tömött volt. Ultrahanggal a jobb mellékvese területében határozott szélű daganatot találtak. Boncolás alkalmával a jobb mellékvese daganata 6 × 4 × 3 cm méretű és 125 g súlyú volt. Szövettanilag a daganat mellékvesekéreg-ráknak bizonyult, ami mikroszkópos áttétet adott a májba.

A veleszületett adrenocorticalis carcinomák virilisatiót, Cushing-syndromát, elvétve aldosteronismust és feminisatiót okoznak. Gyakoribbak lányokban, mint fiúkban. A mellékvese-daganatok a legtöbb gyermekben androgén túlsúly jelcit okozzák: hangmélyülést, izomtömeg-, szemeremszőrzet-növekedést, gyors testnövekedést, penis- vagy clitorismegnagyobbodást.

Jakobovits Antal dr.

Sebészet

Az emlőrák. Sainsbury, J. R. C. és mtsai (Huddersfield Royal Infirmary, Huddesfield, Anglia): Br. Med. J., 2000, *321*, 745-750.

Az emlőrákok a lobularis végső tejvezetékeket bélelő hámsejtekből indulnak ki. In situ vagy nem invazív ráknak tekintjük, ha a ráksejtek az alapi hártyán belül maradnak. A mirigyképzés, a magok polimorfizmusa és a mitosisok gyakorisága alapján osztályozzuk. Az I. és II. stádiumbeli betegeknek ritkán fordulnak elő metastasisai.

Az *emlőmegtartó sebészet* a daganat kimetszése 1 cm-es szegéllyel, vagy kiterjedtebben a quadrantectomia. Minél szélesebb a kimetszés, annál kisebb a recidíva valószínűsége, de rosszabb a kozmetikai eredmény. A konzerváló sebészet a 4 cm-nél nem nagyobb daganatokra korlátozható.

Mastectomia az emlőszövet, némi felette lévő bőr és rendszerint a bimbó eltávolítása. Az emlő eltávolítása a mellkasfal izmairól (pectoralis major, rectus abdominis és serratus anterior), amelyek érintetlenek. Mastectomia után a helyi recidíva leggyakoribb az első két évben, azután az idő múlásával egyre csökken. Egyik emlő rákja után fennáll a másik oldali emlő rákjának kockázata. Minden emlőrákos beteget rendszeres időközökben (1-2 évenként) mammográfiás vizsgálatnak kell alávetni. Műtét utáni hegesedés esetén ajánlatos a mágneses rezonancia vizsgálat. Széles kimetszés vagy quadrantectomia után javallt a sugárkezelés. A radiatiós pneumonitis rendszerint átmeneti, a betegek kevesebb, mint 2%-ában fordul elő.

Jakobovits Antal dr.

Laparoszkópos splenectomia thromboticus thrombocytopeniás purpurában. Két beteg műtéti és hematológiai eredményei. Wichmann, M. W. Meyer, G., Hiller, E. és Schildberg F. W. (Chirurgische Klinik und Poliklinik und Medizinische Klinik, Ludwig-Maximilians Universität, Klinikum Großhadern, München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 299-302.

A thromboticus-thrombocytopeniás purpura (TTP) ritka betegség, *Moschowitz* ismertette először 1924-ben. Az évi incidencia 1:1 000 000, nőkben kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Tünetei ismertek. Kezelése cseretranszfúziókkal, friss fagyasztott plazmával (FFP), kryopraecipitatummal és glucocorticoidokkal történik, de próbálkoznak thrombocyta-aggregáció-gátlókkal, cortisonnal, sőt refrakter esetekben vincristinnel is. Ha mindez eredménytelen, akkor a splenectomiát kell mérlegelni. A szerzők intézetében évek óta végeznek laparoszkópos spelenectomiát, amiről kiderült, hogy eredményei azonosak a konvencionális műtéttel.

Az első beteg 57 éves nő, akit egy éve kezelnek TTP-val minden eredmény nélkül. A beteg mérsékelten anaemiás, thrombocytaszáma 91 G/1, alvadási paraméterei normálisak. Szcintigráfiás vizsgálat nem utalt fokozott thrombocyta-sequestratióra. A beteget megfelelő előkészítés után megoperálták. 110 g súlyú lépet távolítottak el. Szövettanilag nem találtak típusos microangiopathiára utaló elváltozásokat, de ennek ellenére a beteg thrombocytaszáma normalizáló-

dott, szövődménymentesen gyógyult. A terápiát ennek ellenére napi 40 mg prednisolonnal folytatták, amit fokozatosan napi 5 mg-ra csökkentettek. A beteg 32 hónappal a műtét után panasz- és tünetmentes, laboratóriumi paraméterei normálisak.

A második beteg 53 éves nő, egy hónapja voltak súlyos tünetei, amit a központi idegrendszer elváltozásai súlyosbítottak. Thrombocytaszáma 10 G/l volt. A konzervatív terápia esetében is eredménytelen volt. Annak ellenére, hogy a lépben a sequestratio itt is fokozott volt, a beteg thrombocytaszáma a konzervatív kezelés után a norm. tartományban volt.

A műtét eseménytelenül zajlott, mindössze 50 g súlyú lépet távolítottak el, aminek a szövettani vizsgálata során kifejezett siderosist és enyhe fibrosist találtak. Mérsékelt anaemia kivételével hematológiai paraméterei rendeződtek és ami a leglényegesebb, idegrendszeri tünetei is megszűntek. A műtét óta 11 hónap telt el, a beteg panasz- és tünetmentes.

A TTP öt kardinális tünete közül microangiopathiás haemolyticus anaemia 98%-ban, thrombocytopeniás purpura 83–96%-ban, idegrendszeri tünetek 60–92%-ban, veseelváltozás 76–88%-ban, láz pedig 59–98%-ban fordul elő. Kezeletlen esetekben a mortalitás 90%, a splenectomiát 1992 óta terápiás opciónak tekintik, mindeddig mint ultima ratio került rá sor. A szerzők 14 közlemény adatait ismertetik 1991–1998 között, a legtöbb esetben 100%-os hatékonysággal. Recidíva általában évek múlva következett be három betegben, akiknél a konvencionális terápia azután már eredményes lett.

Moschowitz-syndromában a splenectomia patofiziológiai jelentősége mindeddig vitatott, amit a lép hisztopatológiai vizsgálata is igazol, mivel TTP-re jellemző hyalinthrombusokat egyik esetben sem találtak. A közleményt azzal zárják, hogy a beavatkozást nem végső megoldásnak, hanem jelentékeny alternatívának kell tekinteni a betegség gyógyításában.

Bán András dr.

Gyorsítja-e a sebbe helyezett nyű a sebgyógyulást? Hinterwimmer, S. (Chirurg. Klinik, 80336 München, Nussbaumstr. 20. Németország): Fortschr. Med., 2001, *143*, 42.

Az idült sebek gyógyulását állítólag elősegíti, ha megfelelő mennyiségű légynyüvet tesznek a sebbe. Ezt 10 betegen próbálták ki, és az esetek felében kedvező hatást tapasztaltak. Ma a nyüvet patikában lehet kapni sterilizált csomagolásban. Úgy tűnik, hogy ma is szükség van régi, népies kezelésre.

[Ref.: 1945-ben egy vidéki kórház sebészetén könyveztem, és a „gennyes" osztályon nyáron a betegek kötés nélkül feküdtek, hogy a legyek a gennyes láb- és egyéb lágyrészsebekbe rakják le petéiket, hogy azután ott kikelve a nyüvek „felfalják a gennyet". Valóban szépen gyógyultak a sebek, és az akkori gyógyszerhiányos időkben ez „takarékos" kezelés volt.]

Aszódi Imre dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

HIV-fertőzéshez társuló non-Hodgkin-lymphoma. Incidencia, megnyilvánulás és prognózis. Little, R. F., Guttierez, M., Jaffe, E. S. és mtsai (HIV and AIDS Malignancy Branch, 10S 255, 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD. 20892 USA): JAMA, 2001, *285*, 1880–1885.

A szerzett immundeficiens szindrómával (AIDS) asszociált non-Hodgkin-lymphoma (NHL) prognózisa rossz, amiben szerepe van a tumormasszának, az immunszuppressziónak és egyéb elváltozásoknak.

A közleményben 47 éves férfi esetét ismertetik, akinek a vizsgálata nagy B-sejtes NHL-t derített ki. Laboratóriumi leletei közül a szérumkreatinin, a transzaminázok és az LDH emelkedett volt, a $CD4^+$ sejtszám 60/ml. ELISA és Western blot egyaránt HIV-antitestek jelenlétére utalt. Egyéb rizikófaktor nem derült ki.

A rövid kazuisztikát követő rész hosszasan taglalja a HIV-asszociált NHL-k klinikumát, patológiáját és kezelését, megemlítve az AIDS és a malignus tumorok, valamint a komplikáló mélyvénás thrombosis terápiáját is.

A HIV-asszociált NHL-ban standard kemoterápiával az élettartam átlagosan 6–11 hónap. Végeredményben a NHL kockázata mintegy 60-szorosa a HIV-negatív populációnak. HIV-betegekben 3%-ban fordul elő. Azt még nem tudják, hogy az aktív antiretrovirális terápia (HAART) mennyiben befolyásolja betegek túlélését. A HIV-NHL-t többnyire progresszív, III-IV. stádiumban ismerik fel, mikor a tumormassza nagy és a betegnek már B-tünetei is vannak. A stagingben elengedhetetlen az anamnézis és fizikális vizsgálaton kívül a laboratóriumi lelet, ideszámítva a $CD4^+$ sejtszámot, kétoldali cristabiopsia, hasi, mellkasi és medence-CT, az agy MRI-vizsgálata és a liquor elemzése. Ezek közül talán az egyik leglényegesebb a $CD4^+$ sejtszám, mert ha ez 100/ml-nél kevesebb, akkor a prognózis rossz, az élettartam 4 hónapnál rövidebb. Különösen rossz a prognózis HIV-fertőzéshez társuló központi idegrendszeri lymphomában, függetlenül a $CD4^+$ sejtszámtól. A prognózist 40 éven felüli életkor, magas LDH-szint, extranodalis folyamat rontja. Tűbiopsiával nyert közepes nagyságú lymphoid sejtek magja kerek v. ovális, 2-3 basophil nucleolust tartalmaznak, a cytoplasma eosinophil; elszórtan histiocyták láthatók, valamint apopoticus sejttörmelék phagocytosissal. Gyakori a sejtoszlás. A hisztológiai diagnózis nagy malignitású B-sejtes Burkitt-lymphoma.

A HIV-asszociált lymphomák három csoportra oszthatók: 1. Burkitt- v. Burkitt-szerű lymphomák, 2. B-sejtes immunoblastos lymphomák, 3. primer effuzív lymphomák, melyeknek nem csak a klinikai tünetei, hanem patogenezisük is eltérő. Burkitt-, ill. Burkitt-szerű lymphomák az agyra is ráterjednek, és az esetek nagy részében EBV-pozitívak. A primer effuzív lymphomák pleuralis és pericardialis effúziókkal járnak amik a gyomor-bél rendszerben is előfordulnak.

Nem HIV-fertőzöttekben agresszív lymphomákban doxorubicint tartalmazó protokoll hatására az esetek 45%-ában a 3 éves betegségmentes túlélés 50%. HIV-fertőzéshez társuló lymphomákban ugyanez rövidebb egy évnél, aminek a pontos oka nem ismert, de a mortalitásban szerepe van az opportunista fertőzéseknek.

Standard kis dózisú kemoterápia: methotrexat, bleomycin, doxorubicin, cyclophoshamid, vincristin és dexamethason (m-BACOD) protokollal sem járt jobb eredménnyel, mivel az átlagos élettartam 31–35 hétnek bizonyult, hasonlóan a CHOP-protokollhoz. Az elégtelen terápiás eredmények miatt újabb protokollt fejlesztettek ki a Nat. Cancer Inst.-ban. Az EPOCH-protokoll etoposidot, vincristint és doxorubicint tartalmaz, amit folyamatos 96 órás infúzióban adnak a betegnek, majd cyclophosphamid és prednisolon bolus adagjával fejezik be. A kezelést a betegek jól tolerálták és az eredmény is pozitív, mivel az eseménymentes túlélés két év alatt 71%-os volt nem HIV poztív betegekben és kezeletlen agresszív NHL-ban. Ezt G-CSF-val egészítették ki, ugyancsak nem kezelt HIV-asszociált lymphomában, aminek az volt az előnye, hogy nem volt szükség antiretrovirális terápiára.

A betegek 70%-a komplett remisszióba jutott és 23 hónapos megfigyelés alatt 83–72%-os túlélést értek el relapsus nélkül. A stratégiának az volt a további előnye, hogy a szerek több mint 90%-a volt beadható, amellett csökkent a hospitalizáció. A $CD4^+$ sejtszám 6–12 hónap múltán tért vissza a kezelés előtti értékre. Központi idegrendszeri profilaxis intrathecalis chemo- és radioterápiával biztosítható, aminek – elsősorban HIV-ben – a toxicitása nem elhanyagolható.

Az együttes tumorellenes és HAART terápiának az lenne az előnye, hogy gátolja a vírusok szaporodását, javítja az immunfunkciót, ami együtt jár a beteg életének megnyúlásával. Ideális esetben HAART+ antineoplasztikus kemoterápia biztosítaná a legjobb eredményt, viszont számolni kell gyógyszeres interakciókkal, potenciális toxikus mellékhatásokkal. Egyik hátrány pl., hogy a cyclophosphamid clearance-e csökken, ha indinavirrel együtt adják, hasonló a helyzet etoposid, didanosin szimultán adása esetén. Elég sok antiretrovirális szert, elsősorban a proteázinhibitorokat és a nem nukleozid transzkriptáz inhibítorokat (NNRTI) a citokróm P450 rendszer metabolizált, aminek következtében a dózisfüggő toxicitás potenciálisan nő.

A kórképben előforduló mélyvénás femoralis thrombosis az alapbetegségtől függetlenül veszélyezteti a beteg életét, ezért rutinszerűen rekombináns szöveti plazminogén aktivátor és thrombolyticumok adását meg kell fontolni. Thrombolyticumokkal a thrombus néhány nap alatt teljesen feloldható, pulmonalis embolia veszélye nélkül. Legjobb, ha katéteren keresztül közvetlenül az alvadékba adják be. Ez volt a helyzet a szerzők betegében is rtPA terápia után. A beavatkozást heparinnal majd kumarinnal kell folytatni. Az eset ismertetése során részletesen tárgyalt multidiszciplináris terápia hatékony stratégia a HIV-fertőzéshez társult NHL kezelésében.

Bán András dr.

Szervátültetés

AB0-inkompatibilis szívtranszplantáció csecsemőkorban. West, J. L. és mtsai (Division of Cardiology, Dept. of Pediatrics, Division of Cardiovascular Surgery. Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Kanada): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 793-800.

A hiperakut rejectio veszélye miatt a donor és a recipiens közötti AB0-inkompatibilitás a szervtranszplantációt általában kontraindikálja. Ilyen típusú rejectiók akkor támadnak, amikor a szérumban jelen lévő anti-A vagy anti-B antitestek (a természetes izohemagglutininek) a recipiensben a donorszerv vascularis endothelsejtjein a megfelelő vércsoportantigénekhez kötődve a graft érrendszerében akut thrombosist okoznak.

Miután az újszülött izohemagglutinineket nem termel és a szérum anti-A/B titere 12–14 hónapos korig általában alacsony, illetve a komplementrendszer fiatal csecsemőkben még nem alakult ki, a hiperakut rejectiót kiváltó elsődleges faktorok ebben a korban hiányoznak.

A fenti körülmények teremtik meg a lehetőségét annak, hogy korai csecsemőkorban tervezett szívátültetés (Cx) esetén az AB0-inkompatibilitástól eltekinthessünk, ami a donorszív beszerzését lényegesen könnyebbé teszi, és ezzel együtt a Cx-re előjegyzett betegek várakozási idejét lecsökkentve nagyobb esélyt nyújt számukra az életben maradáshoz. Miután AB0-kompatibilis donor csak korlátozottan áll rendelkezésre, várakozás közben az előjegyzettek több mint 50%-a hal meg, holott a csecsemőkorban Cx-en átesett betegek 5 éves túlélése ma már 80%!

A közleményben összehasonlítás történik csecsemőkorban végzett 10 AB0-kompatibilis és 10 inkompatibilis donorszív transzplantációjának eredményeiről, és az inkompatibilis Cx prae-, intra- és postoperativ szakaszának sajátosságairól. Az AB0-kompatibilis Cx-en átesett csecsemők átlagos életkora 5 hónap, az inkompatibiliseké átlagosan 2 hónap volt.

A praeoperatív periódusban elvégezték a recipiens részletes szerológiai vizsgálatát, különös tekintettel az A/B-antitestek jelenlétére, amit a várakozás alatt gyakran ellenőriztek; ennek ismerete mind a műtét alatt az extracorporalis keringés protokollja, mind a műtét után (az immunszuppresszív terápiát illetően) a túlélés szempontjából döntő jelentőségű.

Az immunszuppresszív terápiát műtét alatt kezdték el: minden beteg 30 mg/ttkg methylprednisolont iv, majd naponta 8–10 mg/ttkg cyclosporint, 2 mg/ttkg azathiprint és 3 mg/ttkg prednisolont kapott, az utóbbit 10 napig csökkenő dózisban. AB0-inkompatibilis donor esetén az immunszuppresszió céljából nem cyclosporin/azathioprin kombináció volt, hanem a B-lymphocytákra és így az antitestképződésre nagyobb hatású tacrolimust adtak. A prednisolon és az azathioprin dózisát a későbbiekben minimálisra csökkentették. Akut celluláris rejectio esetén methylprednisolont, humorális rejectio esetén plazmaferézist alkalmaztak.

Műtét után 3-4 hetenként végeztek myocardiumbiopsiát, akut rejectio gyanúja (láz, hypotensio, letargia, alacsony QRS-voltage, ritmuszavarok, ECHO-n csökkent ejectiós frakció, falvastagodás) esetén ennél gyakrabban.

A 10 AB0-inkompatibilis Cx-t követően 3 beteget vesztettek el, ebből egynél támadt progresszív szívizomhypertrophia, amit a nagy mennyiségű inotróp szereknek és újszülöttkorban a glucocorticoidokra fokozott myocardiumérzékenységnek tulajdonítottak. Egyik betegben sem találtak a szérumban anti-A/B-antitesteket, a graftban emelkedett immunoglobulin-, vagy komplementjelenlétet. AB0-inkompatibilitás esetén az akut celluláris rejectio ritka; mindössze egy esetben fordult elő, amit nagy dózisú glucocorticoid adásával rövid úton eliminálták. Ezzel szemben, AB0-kompatibilitás esetén a rejectiós epizódok száma magasabb volt, feltehetően azért, mert ezek tacrolimus/mycophenolat mofetil kombinációs kezelésben nem részesültek. Humorális rejectióra az egyik meghalt AB0-inkompatibilis betegben a szekció során derült fény. Krónikus rejectiót (a graftban támadt coronaria-vasculapathiát) nem észleltek. A kísérő immunszuppresszív kezelést az AB0-inkompatibilis donorok többségében abbahagyták, 5 esetben csupán calcineurininhibitor terápiát tartottak fenn.

A Cx-t követően AB0-inkompatibilis donor esetén a recipiensben az AB0-kompatibilis donorhoz képest több krónikus szövődmény nem támadt, nagyobb mennyiségű immunszuppresszív gyógyszerek adására nem volt szükség. Anaemia, leukopenia, hypertonia, renalis dysfunctio, táplálási nehézség a két csoportban azonos gyakorisággal fordult elő. A betegek hosszú távú követése (11 hónap–4,6 év) során két AB0-inkompatibilis Cx után észleltek antitest-termelődést, de titere alacsony maradt, és az ismételt biopsia humorális rejectióra nem utalt. Az AB0-inkompatibilis donorszív alkalmazásával elérték, hogy a várólistán lévő csecsemők addig 58%-os mortalitása 7%-ra csökkent.

Az eredmények azt mutatják, hogy újszülött- és csecsemőkorban (az izohemagglutinin termelés beindulása előtt) az AB0-inkompatibilis Cx biztonsággal végezhető, ami a várólistán lévő betegek elhalálozási arányát jelentősen csökkenti.

[Ref.: Hazánkban jelenleg csecsemő- és gyermekszív-átültetés nem történik, az

előkészületek a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet és a Semmelweis Egyetem Ér- és Szívsebészeti Klinika közös munkájaként folyamatban vannak.]

Lozsádi Károly dr.

Szexológia, szexuálpatológia

Kedvetlenül az ágyban. Stiefelhagen, P. Fortschr. Med., 2001, *143*, 8.

Úgy tűnik, hogy minden második ember – legyen az férfi vagy nő – elégedetlen a saját nemi életével *(és a partnerével? Ref.)*. A korai magömlésen és a merevedési zavaron felül napjainkban mind gyakoribb, hogy nincs kedvük a férfiaknak a szexhez. A nők vonatkozásában pedig az a helyzet, hogy nem érik el az orgazmust, de sokan ennek ellenére kedvet éreznek a közösüléshez és elégedettek azzal a helyzettel, körülménnyel, ami osztályrészükül jutott.

Az ok az esetek zömében nem szervi elváltozás, hanem pszichés, konfliktus, életvezetési gond stb. Ugyanakkor ezt a gondot az orvos felé spontán csak kevesen verbalizálják, inkább különböző más panaszokat kínálnak fel kezelésre. Ezért jó lenne, ha a háziorvos szinte rutinszerűen érdeklődne a hozzá forduló szexuális életéről, és ha mást nem is tenne, legalább azt igyekezne elérni, hogy a pár együtt jöjjön el hozzá, és így hármasban könnyebb lenne a „kényes" kérdéseket megbeszélni. Sokszor ez önmagában is sokat segít és nem kell minden esetben szexológushoz fordulni.

Problémát jelent viszont az, hogy az orvosok nagy része – zöme? – képzetlen a szexológia terén, és ezért nemritkán úgy szól a beteghez, hogy ne is remélje, hogy rendbe jöhet.

Mindezek miatt szükséges lenne a háziorvosokat szexológia terén továbbképezni.

[Ref.: Úgy tűnik, hogy hazánkban sem lenne felesleges a háziorvosok szexológiai továbbképzése, vagy helyesebben mondva a képzése, hisz az egyetemi évek alatt vajmi keveset hallottak erről.]

Aszódi Imre dr.

A testékszerezés. Ferguson, H. (PO Box 32, Great Yarmouth Norfolk NR29 5RD, Anglia): Br. Med. J., 1999, *319*, 1627–1629.

A test ékszerekkel való díszítését, ameddig csak visszamenőleg követni tudjuk, minden társadalomban gyakorolták, de rendszerint a fülre, szájra és orr-ra korlátozták. Kivételt képezett a glans penis átszúrása csonttal. Borneo szigetén néhány törzsnél és a Káma Sutraban említik a hímvessző ékesítését, valószínűleg a fityma átszúrásával. A victoriánus újságokból kitűnik, hogy a női emlőbimbó ékszerezése nem egészen modern elgondolás. A római centuriók rövid köpenyt hordtak, ami a bimbógyűrűre volt akasztva, a gyűrű azonban minden valószínűség szerint a mellvéden volt és nem a testen.

A ma divatos arcékszerezésről azt lehet gondolni, hogy a fiatal, extrovertált vagy extrém szexuális viselkedésűek alkalmazzák. Ilyen feltételezésekkel találkozott a szerző, aki nem orvos és a Testművészet (Body Art) című folyóirat szerkesztője. Motorkerékpár-balesete volt 1985-ben. Kórházba vitték repedt bordákkal és csigolyákkal, léprepedéssel, arteria gastrica és mindkét vese sérülésével. Meglepődve látta, hogy a baleseti sürgősségi személyzet inkább a testékszereinek eltávolításával foglalatoskodott, és kevésbé az élete megmentésével. A sebész később elmondta, hogy a hatórás műtét alatt 20 egység vért adtak neki, és néhányszor arra gondoltak, hogy meg fog halni.

Néhány évvel később egy összejövetelen egy ápolónővel találkozott, aki miután megtudta, hogy a Testművészet című magazin szerkesztője, elmondta, hogy a sürgősségi osztályon dolgozott, amikor behoztak egy súlyosan sérült embert, akit a tolókocsin hagytak a folyosón, hogy meghaljon, mivel bizonyosak voltak abban, hogy az ékszerezett motorbiciklista homoszexuális, szadomazochista és ezért feltehetőleg AIDS-es. A sebészi beavatkozás azonban megmentette a beteg életét. Ez a beteg a szerző volt.

Tény, hogy a legtöbb testékszer a ruházat alá rejtett, a középkorú embereken. A Testművészet magazin 134 ékszerezett olvasóját áttekintve 79%-uk a 29. életévét betöltötte, 58% nős vagy hosszan tartó kapcsolata volt. Kevesebb, mint 20% vélte magát mazochistának, szadistának, fétisisztának vagy narcisztikusnak és kicsit több, mint a fele tekintette magát kalandosnak. Azért ékesítették magukat, mert szeretik, ahogy kinéznek, az ékesítés (az emlőbimbón és nemi szerveken különösen) izgalmas új érzést kelt.

A női emlőbimbó ékszerezésénél egy vagy több tejvezeték sérülhet, ami az ékszer nagyságától, irányától függ. Szerző azonban sohasem hallott olyat, hogy az ékszer a szoptatásnál problémát okozott volna. A nyílás zsugorodik és néhány hét alatt záródik, bár az elválasztás után az ékszert visszahelyezték. Gyakori, hogy azokban akik nemi szervi, különösen csikló- vagy glans penis ékszert viselnek, a helyi idegek sérülése folytán csökken az erotikus érzés. A húgycső ékszerezése befolyásolhatja a vizelést. A legkönnyebb megoldás ülve vizelni.

A test hajlamos az idegen testet kilökni. Ezen segít, ha az ékszer rövid, alakja megfelelő és a testrészen nem változtat túlságosan. Ezzel magyarázható, hogy a fül viszonylag könnyen gyógyul, a köldök viszont kevésbé. A hímvessző ékszerezése után röviddel az erectio vérzést válthat ki, ezért a szexuális aktivitással legalább egy hétig szünetelni kell, és a pénist be kell burkolni.

A rosszul behelyezett, rossz alakú vagy túl vékony fém fokozatosan átvágja magát a szöveteken, és fájdalmat, gyulladást okozva vándorol. Antiszeptikus oldattal kell tisztítani és kenőccsel kenni, ami gyors gyógyulást eredményez. Ha az ékszer megfelelő, de valahogy mégis fertőzés következett be, antibiotikummal kell kezelni és az ékszert a helyén hagyva segíteni a gyógyulást. A fertőzést leginkább a Staphylococcus aureus okozza, amit ötnapos flucloxacillin kúrával és rendszeres antiszeptikus tisztítással lehet gyógyítani. Gondot okozhat az ékszer anyagával szembeni allergia.

Eltávolítás után a szúrcsatorna gyorsan gyógyul, ezért jó minél hamarabb az új ékszert behelyezni. Az ékszert leggyakrabban a zavaró körülmények, vagy kórházban az orvos kérésére kell eltávolítani. A szerző szerint az ékszerezést nehéz megmagyarázni, mert olyan mint a golf, a keresztrejtvény és a vonatfestés.

Jakobovits Antal dr.

Szülészet, nőgyógyászat

Felnőtt betegségek magzati eredete. (Szerkesztőségi közlemény): Robinson, R. (BMJ., BMA House, Tavistoch Square, London, WC14 9JR, Anglia): Br. Med. J., 2001, *322*, 375–376.

David Barker vetette fel azt az elgondolást, hogy a nyugati országokban a 20. században a koszorúér szívbetegség a magzati életből ered. Paradox módon az epidémia az életszínvonal és táplálkozás javulásával esett össze, mégis Nagy-Britanniában a legjobban nélkülözőket érintette. Barker megfigyelte, hogy a 20. század elején az új-

születéskori halálozás és alacsony születési súly a nélkülözők között a leggyakoribb. Felvetette, hogy a magzat növekedési elmaradását a túlélők szívbetegsége követi később. Barker eredetileg a Hertfordshire-beli férfiak cardiovascularis mortalitását vizsgálta. Az ischaemiás szívbetegségekből eredő halálozás gyakoribb a világrajövetelkor és 1 éves korban kissúlyúakban. Legkevesebb 7 olyan tanulmány van, amelyben az ischaemiás szívbetegség, a diabetes és kóros glukóztolerancia társulását mutatták ki a kisebb születési súllyal. Kimutatták továbbá a gyermek- és felnőttkori magasabb vérnyomás társulását a kisebb születési súllyal, bár az 1000 g-mal vagy az alatti születési súlyúak vérnyomása csak 2–3 Hgmm-rel magasabb. Sem a magasabb vérnyomás, sem más felismert rizikótényező nem magyarázza az alacsony születési súly és szívbetegség társulását.

A retardált növekedés hatását módosítja a későbbi növekedés: ennek szívbetegség, 2. típusú diabetes, inzulinrezisztencia-syndroma vagy glukóztolerancia-károsodás a legnagyobb veszélye. Ezeknek kicsi a születési súlyuk, de felnőttkorukban túlsúlyosak. A magzati életben alultápláltakban feltehetőleg adaptációként anyagcsere- és endokrin változások következnek be, amelyek hasznosak, ha a tápellátás szűkös a születés után. Bőséges táplálkozás esetén ezek a változások kövérségre és gyengült glukóztoleranciára hajlamosítanak. Általában a legkedvezőtlenebb növekedési folyamat: születéskor kis súly és vékony termet, ami a korai gyermekkorban lassú növekedéssel folytatódik, azután a növekedés gyorsul, úgyhogy a magasság és testsúly megközelíti a népességi átlagot. A testtömegindex növekedésének folytatódása az átlagos szint fölé gyengült glukóztoleranciával társul.

A 2. típusú diabetes és az ischaemiás szívbetegség előfordulási gyakorisága gyorsan növekszik Indiában, ami összeesik az urbanizációval és a hízással. A hindu újszülöttek kicsik, átlagos súlyuk csak 2700 g és 30%-uk súlya 2650 g vagy még kevesebb. Az anyák alacsonyak és kis testtömegűek, átlagos testtömegindexük csak 18. Indiában a 2. típusú diabetes gyakorisága növekszik, és egyre inkább az egészségügyet megterhelő tényezővé válik.

Az ideális stratégia az anyák növekedésének és tápláltságának javítása lenne a terhesség előtt, de az állatkísérletek azt mutatták, hogy több, mint egy generáció szükséges a magzatnövekedés optimálissá válásához. Az indiai anyák későbbi férjhez menetele és szülése javítana a magzatok növekedésén. Kevés bizonyítéka van annak, hogy a terhesség alatti táplálkozás javítása az alultáplált terhesek magzatának növekedését elősegítené. A táplálékpótlás hatása a terhesség korától függően változik, a terhesség elején lehet, hogy még rontja is a magzat növekedését.

Jakobovits Antal dr.

Hogyan is hat az intrauterin, spirálnak is nevezett eszköz? Kurz, H. (Olvasói levél) Dt. Ärztebl. 2001, május 11-i szám.

Ritkán lehet annyira tanulságos egy olvasói levél, amely válaszként íródott a fogamzásgátlás körül megszűnni nem tudó, bizonyára megszűnni nem is akaró, a fundamentalisták és ortodox ellenzők által szítottakra, hogy ugyanis „már a megtermékenyített pete elhajtása *emberölés*nek számítandó".

Ebből kiindulva állította egy „Prof. dr. med. dr. phil." címmel felvértezett személy, hogy „...az embriónak spirállal való elpusztítása/meggyilkolása példának okáért milliónyiszor megtörténik, minden ellenőrzés nélkül". Spirál a népszerű neve az IUD-nek (intrauterine device), ami 99%-os biztonságot jelentve egyenértékű az antibébi tablettával. Na már most: a fenti állítás szerzője nyilván nem lehetett tisztában azzal, amiről beszélt, ti. a rezet tartalmazó, bioaktív IUP nem a megtermékenyített pete implantációját gátolja meg, – ahogyan azt ma még Németországban mindig hiszik –,írja a levélíró, hanem meggátolja a spermiumok mozgását, valószínűleg azáltal, hogy kompetitív módon gátolja a spermium mitokondriumában az enargiát szolgáló enzimeket. Valószínű továbbá, hogy a penetrációs képesség is elvész eközben. (*Koch, Hammerstein* és *Alvarez*).

A progreszteronantagonista Mifegyne (RU-486) kivételével valamennyi, ma a családtervezés keretében alkalmazott fogamzásgátló vagy az ovulációt gátolja vagy a spermiumokat akadályozza, amennyiben nem mint „sürgősségi fogamzásgátlók" kerülnek alkalmazásra.

Mindez messzemenően ismert olyan államokban, mint az USA, Anglia, Skandinávia és Latin-Amerika *(Ref.: bizonyára Magyarországon is)*, de Németországban érdekes módon az IUP nidációt gátló hatásáról beszélnek *(Ref.: s erre hivatkozva agitálnak a fundamentalisták!)*, a levélíró szerint valószínűleg azért, mert a Pschyrambel c., mindennap forgatott orvosi lexikon furcsa módon, évek óta ezt a magyarázatot propagálja.

Így a levél, amelynek írója *Karl H. Kurz*, aki egy nemzetközi, fertilitást kutató intézetben dolgozik, Düsseldorfban. Klasszikus példája annak, hogy milyen makacsul élnek tovább téves állítások, még Németországban is.

[Ref.: A Mifegyne néven gyártott, ún. RU-486 szernek van egy igen csinos, magyar epizódja is, nevezetesen: amikor a szer ellen, különösen az USA-ban, bojkottal fenyegették meg a feltaláló francia céget, akkor a franciák ingyen és bérmentve átadták a licencet a budapesti Richter Gedeon Gyógyszergyárnak, ahol nemsokára ugyancsak megijedhettek az USA-ba irányuló saját exportot fenyegető veszélyektől, és gyorsan visszaadták a licencet az anyacégnek. Ilyen (is) az élet.]

Szöcs Károly dr.

Szülés közbeni magzati ellenőrzés alapja és jelenlegi fejlődése. Rosén, K. G., Luzietti, R. (Neoventa Medical, Lilla Bommen 1, SE 411 04 Gothenburg, Svédország): Prenat. Neonat. Med., 2000, 5, 155-168.

A technológia haladását egyaránt alkalmazzuk mind a diagnózis, mind a kezelés területén. Amikor a magzati szívműködés elektronikus monitorozását bevezették 30 évvel ezelőtt a szülészek reménykedtek a halvaszületés vagy a károsodott magzatok születésének megelőzésében. Most reálisan láthatjuk, hogy a kardiotokogram (CTG) nem ad meg minden szükséges felvilágosítást. A súlyos oxigénhiány következményei nem egyformák minden magzatra nézve. A szerzők a magzatok 3 csoportját különítették el: 1. a szülés folyamán szövődménymentes magzatok, 2. fenyegetett magzatok, de képesek teljesen kompenzálni és nincs közvetlen veszély és 3. fenyegetett magzatok, a kompenzációt megkísérlik vagy képtelenek a teljes kompenzációra. Ez a csoport az, amelyre nézve hasznos a megfelelően időzített beavatkozás.

A magzat több védekező mechanizmussal adaptálódik a hypoxaemiához. Elsődleges a cardiovascularis kompenzáció, amely növeli a véráramlást a legfontosabb szervek: az agy, szív és mellékvese felé, ellensúlyozva a csökkenő oxigénellátást. A kompenzációs védekező mechanizmus második vonala az anyagcsere. Ez csak akkor lép akcióba, ha asphyxia fejlődik ki a központi idegrendszer károsodásának lehetőségével.

A magzatok képessége a hypoxaemiával szembeni védekezésre nagyon eltérő és nemcsak a szülés előtti álla-

pottól függ, hanem azoktól a tényezőktől is, amelyek a védekező rendszert mozgósítják. Ezért nehéz lenne csupán az oxigénellátás szintjéből következtetést levonni.

Az intrapartalis hypoxia folyamatának megértését nagyon kevéssé segítette az ezzel kapcsolatos Saling-féle fejbőrvér pH-vizsgálat. Ugyanakkor az elektronikus magzati felügyelet, plusz a magzati vérvizsgálat a kimenetelt javította. A fejbőr-pH-mérés mindig a perifériás vér állapotát mutatja a benne lévő acidózissal és a kapcsolatos CO_2-felszaporodással. A respirációs acidaemia a vérben, míg az anyagcsere-acidaemia a szövetekben gerjed. Ez azt jelenti, hogy a fejbőr-vizsgálat magában nem mindig tükrözi a szövetek állapotát.

A pulzusoximetria a magzat hypoxaemiájának szintjét és az oxigénellátottságot jelzi. A vizsgálatok során a sürgősségi császármetszések gyakorisága 10%-ról 5%-ra csökkent. A fájásgyengeség miatt végzett császármetszések gyakorisága viszont váratlanul 9%-ról 19%-ra nőtt, és így az átlagos sectiós ráta nem különbözött a vizsgált és kontrollcsoport között. A CTG és pulzusoximetria az anyagcsere-acidózis diagnosztikus kapacitását segíti. A két paraméter kombinációja nem eléggé specifikus ahhoz, hogy a szülész a hypoxaemia hatását lássa a magzati szervfunkcióra.

A magzati elektrokardiogram P-hullám-konfigurációját és időtartamát a szívműködést ellenőrző automata idegrendszer változásai befolyásolják. A hypoxia változást okozhat a PR-szakok hosszában, a PR rövidülhet a RR hosszabbodása ellenére.

A felnőttkori stresszhez hasonlóan a magzati EKG ST-hullámformáját a szülés stressze befolyásolja, és felvilágosítást ad a magzati szív reakcióképességéről. A P-hullám a pitvari kontrakciónak felel meg. A következő a kamrai kontrakció, amit a QR- és S-hullámok mutatnak.

Az ST-szakasz és a T-hullám a szívizomsejtek repolarizációjával kapcsolatos, a következő kontrakció előkészületében. A repolarizációs folyamat energiát fogyaszt. A negatív energiaegyensúly azt a helyzetet mutatja, amikor a sejtek oxigénellátása már nem fedezi az energiaszükségletet az anyagcsere-aktivitáshoz. Hypoxia folyamán ez az egyensúly negatív lesz, és a sejtek a β-adrenoreceptor által közvetített glikogéntartalékok anaerob lebontásával termelnek energiát. E sejtek képessége, hogy ilyen módon termeljenek energiát, és ezáltal fenntartsák a szívizomfunkciót, életfontos kompenzációs mechanizmus. Ez a folyamat nem csak tejsavat, hanem káliumionokat is produkál, ami befolyásolja a myocardialis sejtmembrán-potenciált és az ST-szakasz emelkedését váltja ki.

A hypoxaemia az egyik ok, ami miatt a myocardium energia-egyensúlya megváltozik az ST-szakasz változását eredményezve. A másik mechanizmus, amely során ST-változás bekövetkezhet, a stresszhormonok (adrenalin) általános kiválasztása, a szülés okozta szorítás és préselés reakciója. Klinikailag ezek a változások a szívizomzat hypoxiás stresszének specifikus jelei. Azt mutatják, hogy a myocardium nem képes, vagy nincs ideje mozgósítani a hypoxaemia elleni védekezését. Az eredmény a myocardium aktivitásának csökkenése és a cardiovascularis elégtelenség veszélye.

Az ST-szakasz emelkedése az anaerob myocardialis anyagcserére váltást, a kompenzált myocardialis stresszt tükrözi. A T/QRS hányados folyamatos növekedése az anaerob anyagcserét jelzi, a végső decompensatio veszélyével, a myocardium glikogénraktárainak kimerülése és az előrehaladó anyagcsere-acidózis következtében. Az anyagcsere-acidaemiát mutatja a köldökvér-pH < 7,00 és a ±12 mmol/l bázisdeficit. A szükséges cél: csökkenteni a köldökzsinórvér acidaemiájával születő magzatok számát és az operatív beavatkozásokat, a magzati distressz kockázata nélkül.

Jakobovits Antal dr.

Toxikológia

Az anya Amanita phalloides mérgezésének kezelése a terhesség első trimesterében: esetismertetés és irodalmi áttekintés. Boyer, J.-Ch. és mtsai (Centre Hospitalier Universitaire de Nimes, Service de Biochimie and Département de l'Urgences Medico-Chirurgicale d'Hospitalisation, 5 Rue Hoche, Nimes, Franciaország): Clin. Chemistry, 2001, *47*, 971.

Egy 22 éves nő terhessége 2. hónapjában „kevés" gombát evett. Két óra múlva diffúz hasi fájdalma, 10 órával később hányingere, hányása és profúz vizes hasmenése lett. Kórházba 13 óra múltán került. Felvételekor normális leleteket észleltek. Iv. hydratatiót, antiemeticus és antidiarrhoicus szereket kapott.

36 óra elteltével magas AST- és ALT-szintet mértek. Hányadéka Amanita phalloides mérgezést igazolt. Silymarint (Legalon), aktivált szenet és N-acetylcysteint adtak.

Az ALT és AST folyamatos emelkedése, a prothrombin, az V., II., VI. és X. faktor csökkenése miatt májátültetést terveztek. Neurológiai állapotát rendben találták, biliaris elzáródást, ammonaemiát, ascitest nem észleltek. A has ultrahangvizsgálata normális méretű májat mutatott. Az eddigi kezelés mellé neomycint és fungizone-t is adtak. A tartós hányás és hasmenés ellenére az alvadási faktorok és a biokémiai paraméterek rendeződtek, így a májátültetéstől elálltak. A terhességhez diabetes társult. A 38. héten egészséges baba született. Két év múlva mindketten jó állapotban voltak.

A silymarin megszakítja az amanitin enterohepaticus recirkulációját, gátolja a toxin kötődését a májsejtek membránjához, megakadályozza annak bejutását a májsejtekbe. A magzatra nem káros. Az acetylcystein növeli a sejtek glutationkészletét és elősegíti a méregtelenítő folyamatokat. Májátültetés javasolt, ha a protrombinaktivitás 50% alá esik, nő a szérum aminotranszferáz- és ammóniakoncentrációja, acidosis, hypofibrinaemia, csökkent V. faktor aktivitás és hypoglykaemia fennállása esetén.

Kollár Lajos dr.

Praenatalisan poliklórozott bifenilek és dibenzofuránok hatásának kitett személyek ondóminősége. Guo, J. L. és mtsai (Hsu P.-C., Department of Safety, National Frist University of Science and Technology, Yenchao, Kaohsiung 824, Tajvan): Lancet, 2000, *365*, 1240-1241.

Taivan középső részén 1978–1979-ben több, mint 2000 személy szervezetébe került poliklórozott bifenil (PCB) és poliklórozott dibenzofurán a véletlenül szennyeződött, főzéshez használt rizsolajjal. Az akkor terhesek magzataiba a lepényen keresztül futott a PCB és származékai, főleg a poliklórozott dibenzofuránok (PCDF). A toxinoknak méhen belül kitett magzatok növekedése retardált, bőrük és körmük hyperpigmentált, neurocognitív fejlődésük lassult volt, a nem mérgezett kontrollokkal összehasonlítva.

A szerzők 12, a méhen belül mérgezésnek kitett, most már 16 éves vagy idősebb fiú, illetve férfi ondóját vizsgálták, és 23 hasonló korú nem mérgezettével hasonlították össze. Az ondótérfogat és a spermiumkoncentráció a két csoportba nem különbözött, de a mérgezésnek kitett ondójában a normális morfológiájú ondósejtek a mozgó spermiumok aránya, és a hörcsögoocyta penetrációs teszt szig-

nifikánsan csökkent volt. A későbbi vizsgálatok fogják kideríteni, hogy ezek mennyire befolyásolják a méhen belül mérgezésnek kitettek fertilitását.

Jakobovits Antal dr.

Tüdőgyógyászat

A zárt pleura-tűbiopszia: szükséges vizsgálat? Baumann, H. M. (Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, The University of Mississippi Jackson, MS, USA): Pulm. Persp., 2000, *17*, 1–3.

A zárt pleura-tűbiopsziát (ZPB) régóta használják a mellhártya betegségeinek kórismézésére, és a folyamatosan egyszerűsített technika lehetővé tette egyre kiterjedtebb alkalmazását. Manapság, a torakoszkópiás módszerek fejlődése, valamint a mellkasi folyadékból végezhető új vizsgálatok hozzáférhetősége miatt létjogosultságát megkérdőjelezik.

Indikációk, alkalmazási terület. A ZPB klasszikus indikációja a tisztázatlan eredetű pleuritis exsudativa volt. Ezt az utóbbi időben úgy módosították, hogy akkor érdemes a vizsgálatot elvégezni, ha klinikailag tbc vagy tumor gyanúja merül fel. A ZPB kevéssé invazív, helyi érzéstelenítésben végezhető beavatkozás, amely megfelelő gyakorlattal rendelkező vizsgáló esetén biztonságos és eredményes eljárás. Leginkább tbc kisebb hatékonysággal malignus elváltozás kórismézésére alkalmas. A kis baktériumszám miatt nehéz a mellkasi folyadékból M. tbc-t kimutatni, míg a pleurabiopsziás anyag tenyésztése és szövettani vizsgálata – megfelelő számú minta esetén – több mint 87%-os pozitivitást eredményezhet.

A jelenleg általánosan elfogadott álláspont szerint tbc-s pleuritisnek kell tartani azt a mellkasi *exsudatumot*, amelyben lymphocyta-dominancia van. Ha ezekben az esetekben nem történik antituberkulotikus kezelés, 5 éven belül a betegek 65%-ában szervi tbc alakul ki.

A zárt pleura-tűbiopszia alternatívái.

1. Torakoszkópia: helyi érzéstelenítésben és altatásban (video-asszisztált torakoszkópia) egyaránt végezhető. Malignus betegség esetén a vizsgálat szenzitivitása 91, specificitása 100, negatív prediktív értéke 92%. Előnye, hogy szükség esetén együlésben a talkumos pleurodesis is elvégezhető. Tbc esetén a ZPB-hez viszonyítva csak 4–5%-kal növeli a kórismézhető esetek arányát. Szövődmény ritka.

2. A mellkasi folyadék vizsgálata: Tbc gyanúja esetén adenozin-deaminász, gamma-interferon, vagy tbc-DNS meghatározása ajánlható. E vizsgálatok hátránya, hogy nem mindenütt végezhetők, valamint, hogy a baktérium gyógyszerérzékenysége nem határozható meg. A magas tbc-prevalenciájú területeken az adenozin-deaminász meghatározása ajánlható 35 év alatti betegek, illetve olyan mellkasi folyadék estén, amelyben a neutrophil lymphocyta arány > 0,75.

A ZPB jelenlegi indikációi.

1. Tumorgyanú esetén először a mellkasi folyadék citológiai vizsgálatát kell elvégezni. Ennek negativitása után először ZPB-t és csak ennek eredménytelensége esetén kell torakoszkópiát indikálni. Invazív vizsgálat végzése előtt a beteget igen részletesen tájékoztatni kell az előnyökről, szövődményekről és költségekről.

2. Tbc gyanúja esetén a ZPB végzése indokolt, mivel így gyógyszerérzékenység meghatározásra is van lehetőség.

Károlyi Alice dr.

Urológia

„Bizonyítékokon alapuló" esetismertetés: a szimptómás haematuria a doktor esetében. Del Mar, C. (Centre for General Practice, University of Queennsland, Ausztrália): BMJ, 2000, *321*, 165–166.

A történet az V. éves orvostanhallgatók gyakorlati vizsgáján kezdődött. Feladatuk az volt, hogy megvizsgálják az önkéntes pácienst, mérjék meg a vérnyomását, ellenőrizzék a vizeletét, majd 5 percben számoljanak be az eredményről.

A szerző megmérte a beteg vérnyomását – ő volt már a tizedik aznap – az rendben volt. Egy dolog hiányzott csak, a középsugaras vizeletminta. Mivel nem akarta tovább zavarni a beteget, saját vizeletét adta le helyette. A tesztcsík vizsgálata vért mutatott a vizeletben. Most mit tegyen?

Egy héttel később újra ellenőrizte a vizeletet, és az ismét pozitív volt. Ezután mintát küldött a laboratóriumba, a tenyésztési eredmény negatív volt, de a vörösvértestek száma 30/ml volt. Számos okát megtanulta a lehetséges vérvizelésnek: haemorrhagiás diathesis, prostatahyperplasia vagy rák, gyulladásos elváltozások, urológiai daganatos betegségek, kövek, esetleg nefrológiai elváltozások.

Megnézte a sebészet tankönyvet és kiderült, hogy elfelejtkezett a tbc-ről és schistosomiasról. Fellapozta a belgyógyászati tankönyvet is, amely további vizsgálatokat javasolt. Nevezetesen a rutin laboratóriumi vizsgálatokon kívül hemoglobin-elektroforézist, iv. urográfiát, cisztoszkópiát és CT-t. Konzultált háziorvosával is, akinek hasonló volt az álláspontja. Megnézte a vizelet üledékét, hogy a vér hemolizált-e, és megmérte a vérnyomását. Az volt a véleménye, hogy a vér a kerékpározás eredményeként került a szerző vizeletébe és ellenőrzését tartotta szükségesnek 2 hónap múlva. Pozitív eredmény esetén javasolt az UH-vizsgálat, a citológia és a konzultáció az urológussal, de valószínűleg nem fognak találni semmi okot.

A cikk írója elgondolkodott, hogyan lehetne ebben az esetben alkalmazni a bizonyítékokon alapuló gyógyítás eredményeit.

Az első probléma a kérdés felvetése volt: hogyan lehet egy patoanatómiai és fiziológiai problémát empirikus módon megfogalmazni? Mi az esélye annak, hogy az aszimptómás haematuria hátterében súlyos betegség áll? Milyen típusú közleményekre lenne szüksége? A szokványos tankönyvek nem voltak segítségére. Ezért a szerző a Cochrane Könyvtárral (CD-ROM-on) konzultált. Hatalmas mennyiségű anyag érkezett a különböző kezelési módokról, de nem volt összegyűjtött adat az egyes betegségekről. Ezért a Medline rendszerében is keresni próbált.

A keresési kritériumok egyszerűek voltak, ezért kevéssé specifikusak: incidencia/mortalitás/nyomon követés/prognózis és haematuria. A címeket átnézve a 230 közlemény felét azonnal kiszelektálta a cikk írója, de a maradék absztraktok átolvasása így is egy estét vett igénybe. A közlemények között kettő volt igazán hasznos, amelyben nagy számú beteganyagon hosszú távú nyomon követés során tanulmányozták a negatív és pozitív tesztcsík eredményeket és a késői következményeket. Ezeket olvasta el a szerző.

Egy angol tanulmányban 10 ezer egészséges férfi 2,5%-ában volt pozitív a tesztcsíkos vizsgálat. Az utóbbiak 60%-át vizsgálta meg a háziorvos. Közülük 3 szenvedett súlyos betegségben, 2-nek hólyagtumora volt és egy esetben találtak reflux nephropathiát. Ez a tanulmány megnyerte a szerző tetszését.

Ennek alapján nem valószínű, hogy a vérvizelés hátterében súlyos betegség áll, ugyanakkor azt is jelentheti, hogy a szűrővizsgálat jelentőségét eltúlozzák.

A másik tanulmány Kaliforniából származott, 20 000 középkorú ember

vizeletét szűrték haematuriára: 3%-ban volt pozitív az eredmény, a betegek 99%-át követték nyomon. Háromféves periódusban 3 betegnél alakult ki urológiai daganat: 2 prostata- és 1 hólyagrák.

A tanulmány azért volt érdekes, mert azokat a betegeket is nyomon követték, akinek a teszteredménye negatív volt. Kiderült, hogy annak a valószínűsége, hogy urológiai daganat fejlődjön ki azoknál az embereknél, akinek a tesztvizsgálata negatív, nem kisebb, mint azoknál, akiknél a teszt pozitív volt. Ennek alapján az a lehetőség, hogy urológiai rosszindulatú daganata van a szerzőnek, mindössze 0.5% volt.

További tanulmányokat is talált fiatal férfiak vérvizelésének okairól, ezekből kitűnt, hogy sem a fizikai terhelés, sem a szexuális együttlétek nem befolyásolták a haematuriát, így valószínűleg a kerékpározás sem állhatott a probléma hátterében. Igen ám, de mit tegyen most a szerző?

Az eredmények birtokában elhatározta, hogy további vizsgálatokat nem csinál. A szoros obszerváció álláspontját választotta. Figyeli a súlyos fokú haematuria vagy bármilyen egyéb tünet megjelenését és minden 3 hónapban ellenőrzi a vizeletet (a microhaematuria megmaradt, de a mennyiség nem növekedett és semmilyen tünet nem jelentkezett az elmúlt évben).

Milyen segítséget nyújtott a bizonyítékokon alapuló megközelítés? Lehetővé tette, hogy elszakadjon a patoanatómiai és fiziológiai megközelítésből, és alkalmazza az empirikus klinikai tapasztalatokat. Ez a lépés sem könnyű. A beszámolók keresése még mindig időigényes. A kérdésfeltevés is nehéz, de mennyi idő szükséges egy közlemény tanulmányozására, amíg eldöntjük, hogy használható-e? Szükség lenne bizonyítékokon alapuló gyógyításban jártas személyek segítségére megfelelő anyagok kiválasztásához. A klinikai gyakorlatban pedig összefoglaló vélemények, például patológus, radiológus vagy felkért specialisták összefoglalásai jelenthetnek segítséget.

Villányi Kinga dr.

A pneumaturia ritka oka: pyelonephritis emphysematosa. Jain, H. és mtsai (Department of Medicine, Mercy Catholic Medical Centre, Darby, PA, USA): Lancet 2001, *357*, 194.

1999 júliusában vették fel az 50 éves férfit. Kórelőzménye 2 hetes volt, melyben gyengeség, étvágytalanság, láz és pneumaturia szerepelt, távolabbi anamnézisében pedig 1-es típusú cukorbajt és idült idiopathiás hasnyálmirigy-gyulladást említett. Egyéb panaszt vagy említésre méltó adatot (trauma, dysuria, hasi panasz, súlyvesztés stb.) nem találtak. Felvételekor 38,6 °C hőmérsékletet észleltek, valamint a jobb costovertebralis szöglet érzékenységét tapasztalták. Fehérvérsejtszám: $17,6 \times 10^9$/l, 60%-os polimorf alakkal, ureaszint: 16 mmol/l, kreatininérték: 256 mmol/l, a vizeletben pyuria és bacteriuria. Kezelés: iv. folyadékbevitel + ceftriaxon. UH-vizsgálat a jobb vese alsó pólusán terimét mutatott ki, hydronephrosis és kőképződés nélkül. CT: diffúzan megnagyobbodott jobb vesét, a kéregben gázképződéssel, valamint perirenalis gyulladásos jeleket írt le. Kórisme: pyelonephritis emphysematosa. Vér- és vizelettenyésztés: Escherichia coli, mely ceftriaxon-érzékeny. Tekintettel tartós, magas lázára, az immár 32×10^9/l-es fehérvérsejtszámára és a romló veseműködésre, bentléte 5. napján jobb veséjét eltávolították. E szerven szabad szemmel diffúz haemorrhagiát, valamint rendellenes felszínt észleltek, szétszórt gennygócokkal; górcsővel pedig parenchymás gyulladásos beszűrődéseket és multiplex tályogokat láttak. A kórokozó a veseszövetből is kitenyészett. A beteget – veseműködésének rendeződése után, panaszmentesen bocsátották el. Ellenőrző vizsgálatakor, 2000. novemberében is tünetmentes.

Az emphysematosus pyelonephritis ritka, de gyakran végzetes kimenetelű kórkép, mely legtöbbször cukorbaj talaján alakul ki s – értelemszerűen – gázképződéssel jár. Jellemző tünetegyüttese: láz, fájdalom és pyuria. Legbiztosabban CT-vel ismerhető fel. Bár a háttérben leggyakrabban a tejcukrot bontó E. coli áll, van, mikor Klebsiella pneumoniae, proteus, candida vagy clostridium tenyészthető ki. A kezelést a megfelelő iv. antibiotikum adása és/vagy az ehhez csatlakozó sürgős nephrectomia jelenti: percutan drenázs csak ritkán elegendő: ha a gyulladás radiológiailag csak a vizeletgyűjtő részt érinti és a folyamat azonnal jól reagál antibiotikumokra. Felnőtteken a pneumaturia szokványosan a visceralis üreg és a vizelettraktus között kialakuló fistulosis következménye, s leggyakrabban olyanokban lép fel, akik emésztő- vagy húgyszervi malignomákban, gyulladásos bélbetegségben, diverticulitisben szenvednek vagy sebészi, illetve, eszközös beavatkozáson estek át. Az emphysemás cystitis – mely betegükben nem alakult ki – szintén pneumaturiával járt, s jellemző rá gáz jelenléte mind a hólyag falában, mind űrterében.

Az orvosnak gondolni kell az e cikkben leírt kórképre, különösen cukorbetegekben, ha pneumaturiát és pyelonephritisre utaló tüneteket észlel. Mivel mind e kórkép gyógykezelése, mind veszélyessége nagyon különbözik a más kóreredetű pneumaturiáktól, nagyon fontos mielőbbi felismerése és szakszerű kezelése.

Major László dr.

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS



A Sanofi-Synthélabo Rt. az alábbi egészségügyi díjakat alapítja:

Életmű díj 1 millió forint értékben

A díjat egy, az egészségügyben dolgozó, köztiszteletben álló szakembernek ítéli oda.

Szakmai díjak 500 000–500 000 forint értékben

A díjjal a Sanofi-Synthélabo csoport a szakterületeihez kapcsolódó kiemelkedő tevékenységet ismeri el.

A szakmai díjra azok a 40 év alatti orvosok, szakdolgozók, gyógyszerészek és szociális munkások pályázhatnak, akik vagy tudományos dolgozatot nyújtanak be, vagy olyan, az egészségügyhöz kapcsolódó akciót kezdeményeznek, amely jelentős mértékben szolgálja a közegészség ügyét az alábbi területeken:

- az artériás és vénás trombózis
- a hipertóniás gondozás
- a COX2-gátló kezelés.

Az egészség a legfontosabb

A pályázatok leadási határideje: 2001. december 14.
Cím: Sanofi-Synthélabo Rt. Kommunikáció – 1045 Budapest, Tó u. 1–5.
Telefon/fax: 369 22 16

sanofi~synthelabo

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2001. június 1. és június 30. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. Eng. Tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Propofol Enzypharm 1 g/100 ml emulzió inj./inf.-hoz 100 ml	Enzypharm	propofol	1 g/100 ml	általános érzéstelenítőszer
Propofol Enzypharm 0,5 g/50 ml emulzió inj./inf.-hoz 50 ml	Enzypharm	propofol	0,5 g/50 ml	általános érzéstelenítőszer
Propofol Enzypharm 0,2 g/20 ml emulzió inj./inf.-hoz 20 ml	Enzypharm	propofol	0,2 g/20 ml	általános érzéstelenítőszer
Braunovidon kenőcs	B. Braun	povidone-iodine	100 mg/1 g	jód-készítmény
Synercid por infúzióhoz	Aventis	quinupristine+	150 mg	antibiotikum
Magnesiocard 2,5 mmol filmtabletta	Verla Pharma	magnesium aspartate	2,5 mmol	egyéb ásványi anyag (Mg)
Magnesiocard 7,5 mmol pezsgőtabletta	Verla Pharma	magnesium aspartate	7,5 mmol	egyéb ásványi anyag (Mg)
Magnesiocard 5 mmol por oldathoz	Verla Pharma	magnesium aspartate	5 mmol	egyéb ásványi anyag (Mg)
Magnesiocard 10 mmol por oldathoz	Verla Pharma	magnesium aspartate	10 mmol	egyéb ásványi anyag (Mg)
Nylol 0,25% szemcsepp	Novartis	timolol	0,25%	glaucoma ellenes szer
Nylol 0,5% szemcsepp	Novartis	timolol	0,5%	glaucoma ellenes szer
Apo Go 10 mg/ml sc. injekció 2 ml	Forum	apomorphine	10 mg/ml	dopaminerg szer
Apo Go 10 mg/ml sc. injekció 5 ml	Forum	apomorphine	10 mg/m	dopaminerg szer
Apo Go Pen 10 mg/ml sc. injekció	Forum	apomorphine	10 mg/ml	dopaminerg szer
Seropram 40 mg/ml cseppek	Lundbeck	citalopram	40 mg/ml	antidepresszáns
Implanon implantatum	Organon	etonogestrel	68 mg	hormon készítmény
Rheuma-Denk gél	Denk	etofenamate	100 mg/g	helyi fájdalom-csillapítószer
Verogalid ER 240 mg retard tabletta	Ivax CR	verapamil	240 mg	Ca-csatorna-blokkoló
Labetalol-Merck 100 mg tabletta	Merck	labetalol	100 mg	béta-receptor-blokkoló
Labetalol-Merck 200 mg tabletta	Merck	labetalol	200 mg	béta-receptor-blokkoló
Labetalol-Merck 400 mg tabletta	Merck	labetalol	400 mg	béta-receptor-blokkoló
Captogamma 12,5 mg tabletta	Wörwag	captopril	12,5 mg	ACE-gátló szer
Captogamma 25 mg tabletta	Wörwag	captopril	25 mg	ACE-gátló szer
Captogamma 50 mg tabletta	Wörwag	captopril	50 mg	ACE-gátló szer
Enapril 5 mg tabletta	Hexal	enalapril	5 mg	ACE-gátló szer
Enapril 10 mg tabletta	Hexal	enalapril	10 mg	ACE-gátló szer
Enapril 20 mg tabletta	Hexal	enalapril	20 mg	ACE-gátló szer

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

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

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Vas Megyei Rendőr-főkapitányság Vezetője** pályázatot hirdet hivatásos állományba, *bűnügyi szakorvos* beosztás betöltésére.
A pályázat benyújtásának feltételei:
Orvostudományi egyetemi végzettség megléte, valamint a hivatásos szolgálatra való alkalmasság (Igazságügyi orvosszakértői vagy kórbonctani szakvizsga előnyt jelent).
Illetmény: az 1996. évi XLIII. Tv. szerint. (Beosztási illetmény jelenleg 156 672 Ft., amely a hivatásos állományba történt kinevezést követően a beosztási illetmény 25%-os mértékének megfelelő illetménykiegészítéssel és a rendfokozati illetménnyel növekszik).
A pályázatnak tartalmaznia kell a pályázó személyi adatait, részletes szakmai önéletrajzát, korábbi és jelenlegi beosztásait, valamint a megpályázott beosztással kapcsolatos elképzeléseit.
A beosztás a pályázatok elbírálását követően azonnal betölthető.
A pályázatokat **a megjelenést követő 3. hét utolsó napjáig** lehet benyújtani a Vas Megyei Rendőr-főkapitányság Vezetőjének címezve (9700 Szombathely, Petőfi Sándor u. 1/C.).
A pályázatokat titkosan kezeljük!
A pályázatokat bizottság bírálja el a pályázati határidő lejártát követő 2 héten belül, amelynek eredményéről a pályázók írásban kapnak tájékoztatást.
Érdeklődni a Főkapitányi Hivatal vezetőjénél a 06 (94) 521-014-es városi, vagy a 03 (26) 10-14-es belügyi számon lehet.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.) főigazgatója pályázatot hirdet szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos részére:
Munkahely és munkakör megnevezése:
- Szent Rókus Kórház és Intézményei
- II. Belgyógyászat (Gasztroenterológia)
- szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos

Pályázati feltételek
- belgyógyászati szakvizsga
- gasztroenterológiai szakvizsga vagy gasztroenterológiai érdeklődés
- 1 idegen nyelv ismerete

Juttatások egyéb információk:
- illetmény megállapodás szerint

Érdeklődni lehet:
dr. Török Attila osztályvezető főorvosnál
Tel.: 266-3574, 266-8000/6638-as mellék

A **Madarász utcai Gyermekkórház-Rendelőintézet** *laboratóriumi szakorvosi* állás betöltésére pályázatot hirdet (szakvizsga előtt álló jelentkezését is várjuk). Jelentkezés a kórház főigazgatójánál a 340-8751-es telefonszámon.

A **hajdúszoboszlói Egészségügyi Intézmények** igazgató főorvosa pályázatot hirdet *reumatológus* szakorvosi állás betöltésére *2001. szeptember 1-től.*
A munkakör Debrecenből történő kijárással is ellátható.
Érdeklődni személyesen *Garai Zsigmond dr.* igazgató főorvosnál az (52) 361-167-es telefonszámon.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) kórházi orvos-igazgatója pályázatot hirdet az Intézet Szülészet-nőgyógyászati osztályára *1 fő szülész-nőgyógyász szakorvosi állás* betöltésére. A kinevezendő szakorvos a szülészeti-nőgyógyászati járóbetegszakellátásban és a terhesgondozásban is részt vehet.
Bérezés a Közalkalmazotti Törvényben foglaltak szerint.
Szülész-nőgyógyász szakorvos jelentkezését várjuk. Ultrahangvizsgálatokban való jártasság előnyt jelent.
Jelentkezni lehet: Dr. Gerő Gábor kórházi orvos-igazgatónál
Orvos-igazgatóság
1041 Budapest, Nyár utca 103.
Telefon: 369-3269

Foglalkozás-egészségügyi szakorvost keresünk, napi 6 órában, reggel 8-14 óráig, modern, jól felszerelt belvárosi magánrendelőnkbe. **Belgyógyászati,** vagy háziorvosi szakképesítés, angol nyelvtudás szükséges. Jelentkezés az orvos igazgatónál, 06 (20) 9849-847.
Az önéletrajzot az alábbi e-mail címre: ruzsaseva@freemail.hu vagy 428-8127-es faxra kérjük küldeni.

Zuglóban három gyermekszakorvossal működő, jól bejáratott, területi ellátási kötelezettség nélküli, gyermek háziorvosi rendelőben – egy kolléga nyugdíjba vonulása miatt – megüresedő állás 2001. október 01-től átadó.
Tel.: 252-1521, 468-2473,
06 (20) 935-1440

A rendezvények és a kongresszusi híranyagok *leadásának határideje* a lap megjelenése előtt **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Adenovírus vektorok és klinikai alkalmazásuk a génterápiában
Ádám Éva dr., Nász István dr.

Gondolatok a kis molekulatömegű heparinok (LMWH) adagolásáról
Udvardy Miklós dr., Rák Kálmán dr.

A *Mycobacterium tuberculosis* komplex direkt kimutatására szolgáló polimeráz láncreakció gyorsteszt rutinszerű alkalmazása magyarországi betegpopuláción
Somosközi 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.

Mágneses rezonanciavizsgálat szerepe az emlőelváltozások diagnosztikájában
Boné Beáta dr., Szabó Botond dr., Palkó András dr., Aspelin, Peter dr.

Ultrahanggal vezérelt hidrosztatikus desinvaginatio
Weisenbach János dr., Hock András dr., Molnár Szilvia drd.

A gyomor Epstein–Barr-vírusgenom pozitív lymphoepitheliomaszerű carcinomája
Lukács Miklós dr., Bodorkós Imre dr., Völgyi Zoltán dr., Lakatos László dr., Tárnok Ferenc dr., Brittig Ferenc dr., Máhr Károly dr., Hafner János dr., Kelényi Gábor dr.

Szigetsejt citoplazma és glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek kis súllyal született fiatal felnőttekben
Luczay Andrea dr., Vásárhelyi Barna dr., Madácsy László dr., Pánczél Pál dr., Tulassay Tivadar dr.

Fiatalkori méhtestrák
Orosz András dr., Zs. Tóth Ferenc dr., Molnár Anna dr., Orosz Gábor drd.

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.

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

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

A pancreas lymphoepithelialis cystája
Székely Eszter dr., Tarján Zsolt dr., Csapó Zsolt dr.

Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC)
Udvardy Miklós dr.

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

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

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

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

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás



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

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



Dienes Zsolt:

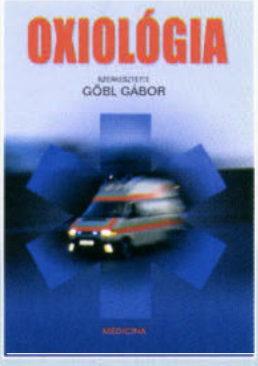
Sürgősségi kardiológia az alapellátásban

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

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

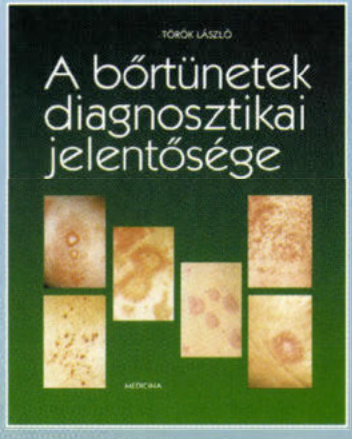
Oxiológia

Szerkesztette: Göbl Gábor



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

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



Török László:

A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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

MEDICINA

CIBIS II Evidenciák

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study

EVIDENCE BASED MEDICINE: AZ EREDETI BISOPROLOLLAL



Krónikus szívelégtelenségben a bisoprololl kezelt betegek csoportjában az alábbi paraméterek csökkenése nyert bizonyítást a placebo-hoz képest:

- **Bármely okból bekövetkezett halálozás: – 34 %**
- **Hirtelen halál: – 44 %**
- **Kórházi felvételek száma bármely okból: – 20 %**
- **Kórházi felvételek száma a szívelégtelenség romlása miatt: – 32 %**

(n = 2647)

A farmakoökonómiai elemzések alapján bebizonyosodott, hogy a bisoprolol alkalmazása szívelégtelenségben egyúttal költségmegtakarítást is jelent.

Merck Kft.
Pharma
Divízió

További információkért forduljon irodánkhoz:

Merck Kft.- Pharma Divízió 1117 Budapest, Budafoki út 209/A Tel.: 464-08-50 • Fax: 464-08-51

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

142. évfolyam, 38. szám 2001. szeptember 23.

490 Ft

Adenovírus vektorok és klinikai alkalmazásuk a génterápiában 2061

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Gondolatok a kis molekulatömegű heparinok (LMWH) adagolásáról 2077

ÚJ DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK

A *Mycobacterium tuberculosis* komplex direkt kimutatására szolgáló polimeráz láncreakción alapuló gyorsteszt rutinszerű alkalmazása magyarországi betegpopuláción 2085

KAZUISZTIKA

Postanoxiás myoclonus kezelése és hosszú távú követése 2091

HORUS

Orvosok és állatorvosok a Természettudományi Társulatban 1918 és 1941 között 2095

Magyar származású orvosok Bécsben a századforduló idején 2097

KÓRHÁZAINK

A szolnoki Hetényi Géza Kórház története 2101

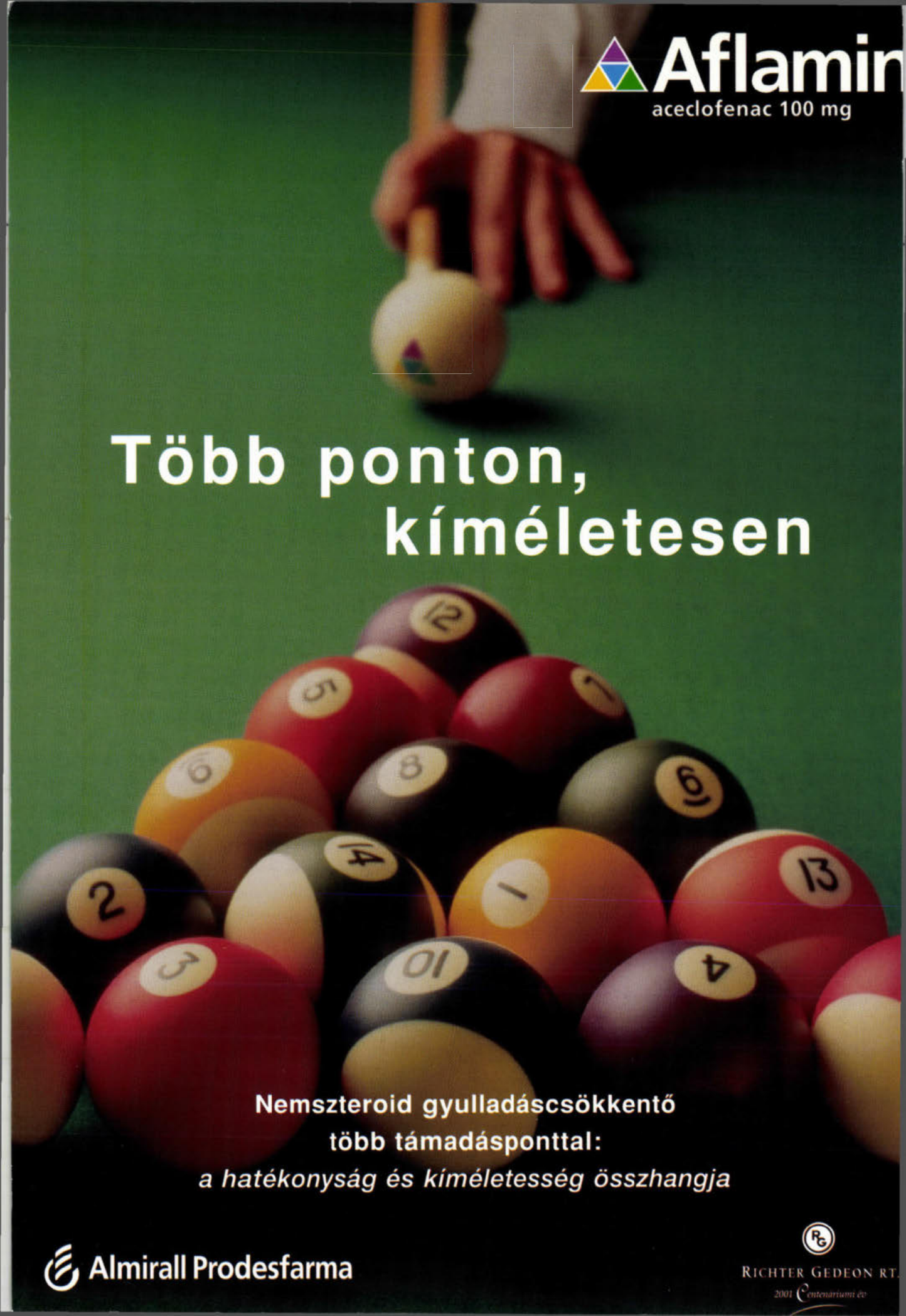


ELMÉLETI TOMPA KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

MEDICINA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 38 • 2057–2120 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus


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

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 38. szám – 2001. szeptember 23.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

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

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

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (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: 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

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 38. szám – 2001. szeptember 23.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 23., 2001. Volume 142. No. 38.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Adenovírus vektorok és klinikai alkalmazásuk a génterápiában
Ádám Éva dr., Nász István dr. 2061

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Gondolatok a kis molekulatömegű heparinok (LMWH) adagolásáról
Udvardy Miklós dr., Rák Kálmán dr. 2077

ÚJ DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK

A *Mycobacterium tuberculosis* komplex direkt kimutatására szolgáló polimeráz láncreakción alapuló gyorsteszt rutinszerű alkalmazása magyarországi betegpopuláción
Somosköi Ákos dr., Bártfai Zoltán dr., Ködmön Csaba, Hutás Imre dr. 2085

KAZUISZTIKA

Postanoxiás myoclonus kezelése és hosszú távú követése
Janszky József dr., Holló András dr., Halász Péter dr. 2091

HORUS

Orvosok és állatorvosok a Természettudományi Társulatban 1918 és 1941 között
Gorka Tivadar dr. 2095

Magyar származású orvosok Bécsben a századforduló idején
Emed, Alexander dr. 2097

KÓRHÁZAINK

A szolnoki Hetényi Géza Kórház története
Rusvai Antal dr., Molnár Imre dr. 2101

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2107

HÍREK 2117

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2118

Adenovirus vectors and clinical trials in gene therapy
Ádám, É., Nász, I. 2061

ORIGINAL ARTICLES

Considerations in connection with dosing of low molecular weight heparins (LMWHS)
Udvardy, M., Rák, K. 2077

NEW DIAGNOSTICAL METHODS

The routine direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* by a commercial polymerase chain reaction test in Hungarian patient population
Somosköi, Á., Bártfai, Z., Ködmön, Cs., Hutás, I. 2085

CASE REPORTS

Treatment and long term follow up of the postanoxic myoclonus
Janszky, J. Holló, A., Halász, A. 2091

HORUS

Physicians and veterinary doctors in Science Company 1918–1941
Gorka, T. 2095

Physicians of Hungarian origin in Vienna around the 19th century
Emed, A. 2097

OUR HOSPITALS

History of the Hetényi Géza Hospital in Szolnok
Rusvai, A., Molnár, I. 2101

FROM THE LITERATURE 2107

NEWS 2117

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



NOVYNETTE®

alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta

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

REGULON®

dezogesztrel tartalmú filmtabletta

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

„A virágnak megtiltani nem lehet...”!

RICHTER GEDEON RT.

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

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

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

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

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

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus úton is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (ábrák, táblázatok) külön fileként kérjük elküldeni. A megformázott floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát előnyben részesítjük.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

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

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

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

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

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

Adenovírus vektorok és klinikai alkalmazásuk a génterápiában

Ádám Éva dr. és Nász István dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Rozgonyi Ferenc dr.)

Az adenovírus vektorokkal végzett génátviteli technológia potenciális terápiás alkalmazása rendkívül ígéretes lehetőségnek látszik. Az adenovírus vektoroknak más vektorokkal szemben számos előnyük van, de alkalmazásuknak számos fontos korlátozó tényezője is ismert. A hatásos klinikai protokollok tervezéséhez nagyszámú vizsgálat szolgáltatott fontos információkat az öröklött betegségek és a különböző daganatok génterápiás vizsgálatában. A klinikai vizsgálatokat több más betegség kezelésére is kiterjesztették, például csak a HIV-1-fertőzés kezelésére, az Egyesült Államokban, kb. 30 jelenleg is aktív génterápiás protokoll létezik AIDS-es és más betegek számára, preventív vagy terápiás vakcinák kifejlesztésére. Javasolják azt is, hogy *in utero* génterápiás klinikai vizsgálatokat kellene kezdeni az öröklött genetikai rendellenességek kezelésére. A génterápia jelenti az egyik legfontosabb fejlődést az onkológiában is. Mielőtt azonban a standard kezelést bevezetnék, a génátvitel technikai problémáit és a nagyobb biztonságosságot kell megoldani. A korai – első és második generációs – adenovírus vektorokat már számos betegségben kipróbálták, de szükség lenne a továbblépésre. A klinikai vizsgálatokban is át kellene térni a harmadik generációs vagy más modernebb, az ún. helperdependens vektorok alkalmazására. Ezek DNS-éből majdnem minden transzkripciós egységet eltávolítottak („gutless" vektorok), ezért nem szaporodnak, jóval jelentősebb génexpressziót fejtenek ki és sokkal kevésbé gyulladáskeltők. A vektorok tervezésével kapcsolatos legutóbbi, jelentős eredményekről szóló beszámolók ellenére ma még nem lehetséges megjósolni, hogy a génterápia milyen mértékben és mikor lehet hatásos gyógymód.

Kulcsszavak: adenovírus, rekombináns adenovírus, adenovírus vektor, helperdependens vektor, hibrid vektor, génterápia, klinikai kísérletek, daganatok génterápiája

Adenovírus vectors and clinical trials in gene therapy. The potential therapeutic application of the gene transfer technology with adenovirus vectors seems to be enormous. Adenovirus vectors offer several advantages over other vectors, but several important limitations of adenovirus mediated gene transfer are also known. Great number of studies in inherited diseases and in different cancer therapy clinical trials have provided information of critical importance for design of efficient clinical protocols. Clinical trials have been extended to the treatment of many other diseases, too. There are about thirty currently active gene therapy protocols for the treatment only of HIV-1 infection in the USA. These programs aim to confer protective immunity against HIV-1 transmission to individuals who are in risk of infection, to develop preventive or therapeutic vaccines for patiens with AIDS and other infectious diseases. Gene therapy represents one of the most important developments in oncology, however, before this can be realised as standard treatment the technical problems of gene delivery and higher safety must be overcome. The early – first and second generation – adenovirus vectors are now likely to be phased out for most diseases, and further experiments seem to be necessery. It might be change to the third generation or other, more modern vector application in clinical trials, as the helper dependent vectors. Almost all transcriptional unit is removed from the DNA of these vectors („gutless vectors"), therefore they cannot reproduce, give higher gene expression and far less inflammatory. Despite the latest achievement reported in vector design it is not possible to predict yet to what extent and when gene therapy will be effective.

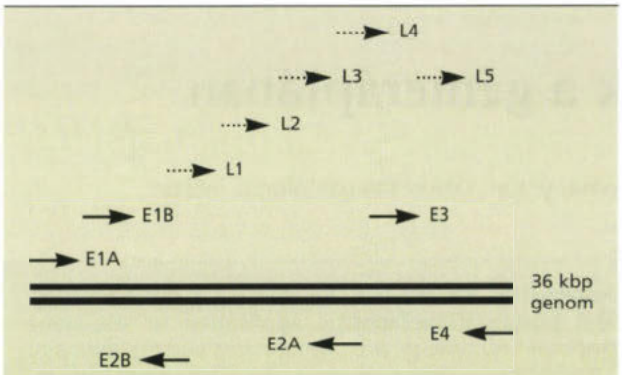
Key words: adenovirus, recombinant adenovirus, adenovirus vector, helper dependent vector, hybrid vector, gene therapy, clinical trials, gene therapy of tumors

Az adenovírusok kettős szálú genomja kb. 35 kbp hosszúságú. A DNS-t ikozahedrális kapszid veszi körül, melynek átmérője kb. 70–90 nm. A kapszidot 252 kapszomer alkotja, ezek közül 240 a hexon és 12 a penton. Ez utóbbiak a kapszid csúcsain helyezkednek el. A pentonbázisból kifelé mutató nyúlványokat fibernek nevezik (5, 86). Mindkét DNS-szál végén megtalálható a 100–140 bp hosszúságú ITR (inverted terminal repeat), amely a vírus szaporodásához szükséges. Hosszúsága a szerotípustól függ. A genom korai (E = early) és késői (L = late) régióra osztható aszerint, hogy a virális DNS replikációja előtt, vagy után fejeződik ki *(1. ábra)*. Hat korai régió van: E1A, E1B, E2A, E2B, E3 és E4, amelyek az E2 kivételével egyedi promoterekről íródnak át. A sejtbe való bejutás első lépése a fiber kötődése a specifikus receptorhoz, majd a pentonbázis kötődik a sejtfelszíni integrinekhez. Az utóbbi lépés a virion internalizációját segíti.

A vírus bejutása után (endocytosis) először az E1-régió két transzkripciós egysége (E1A és E1B) fejeződik ki. A vírusgenom transzkripciójának kontrolljában mind az E1A-, mind az E1B-régió szerepet játszik. Az E1A-régió a vírus szaporodásához szükséges, az E1B-proteinek pedig növelik és csökkentik a gazdasejt mRNS-transzportját és meg-

Rövidítések: AdV = adenovírus; E = korai (early); L = (késői) late; ITR = inverted terminal repeat; HSV = herpes simplex vírus, HCMV = humán cytomegalovírus; HIV = humán immundeficiencia vírus; AAV = adeno-szatellita vírus; RCA = replikációkompetens adenovírus; IT = intertípus; HDAdV = helper dependens adenovírus; CF = cystás fibrosis; CFTR = cystás fibrosis transzmembrán regulátor; GCV = ganciclovir; ACV = aciclovir; HSVtk = herpes simplex vírus timidinkináz

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.



1. ábra: Az adenovírusgenom fő transzkripciós egységeinek transzkripciós térképe.
A vastag párhuzamos vízszintes vonal a kettős szálú vírus-DNS-t jelenti. (86).
E = korai (early); L = késői (late)

akadályozzák az E1A által indukált apoptosist. Említést érdemel, hogy a 18-as típusú onkogén AdV-t urológiai tumorból izolálták (52). Ugyancsak urológiai tumorokban szenvedő betegek több, mint felében a 12-es típusú adenovírus korai, nem virionfehérjék elleni ellenanyagok jelenlétét mutatták ki, szemben azzal a 18%-kal, amit ugyancsak urológiai, de nem tumoros betegekben és 4%-kal, amit belgyógyászati betegekben találtak. Ugyanezekben a csoportokban a komplett virionok ellen 15, illetve 2%-ban találtak ellenanyagokat. Ezen adatok szerint az AdV korai proteinek génjei jelen lehetnek és működnek (kifejezik a korai/onkoproteineket) az urogenitalis rendszer tumoros elváltozásában szenvedő betegek nagy részében, mivel a nemvirion antigének és az ellenük termelődő ellenanyagok indukciója nem lenne lehetséges ezek specifikus hatásai nélkül (22). Az E2A-régió génjei a DNS-kötő proteint kódolják, az E2B-régió a DNS-polimeráz és a terminális protein kódolásáért felelős. Ezek a fehérjék valamennyien direkt módon részt vesznek a vírus szaporodásában. Az E3-régió kódolja azokat a fehérjéket, amelyek a gazdaszervezetnek a vírusfertőzéssel szemben adott immunválaszával interferálnak. Ez a régió nem szükséges az AdV szaporodásához (78). Az E4-régió által kódolt fehérjék a virális RNS transzportjában és stabilitásának kialakulásában, a vírus-DNS akkumulációjában, valamint az E2- és E4- régiók transzkripciós szabályozásában vesznek részt (55).

Adenovírus vektorológia

Berknernek (9) a heterológ géntranszferrel kapcsolatos korai kísérletei (1986) óta, több száz vagy még több különböző adenovírus vektor konstrukciójára került sor, és tudományos közlemények ezrei tudósítanak erről. Egyre nő azoknak a vizsgálatoknak a száma, amelyek az adenovírusokat alkalmazzák potenciális emlős expressziós vektorokként génterápiára és rekombináns vakcina készítésére. A vektor genomjának módosítása, a helperdependens AdV vektorok bevezetése, a hibrid AdV vektorok kifejlesztése, az irányított tropizmusú adenovírus vektorok konstruálása és ezeknek a vektoroknak a kombinációi vezetettek az „adenovírus vektorológia", mint a géntechnológia különálló kutatási területének kialakulásához.

Első generációs adenovírus vektorok

Az AdV genomba idegen gének az E1- és E3-régiók helyére építhetők be. Ezeket a vektorokat nevezik *első generációs vektorok*nak. Bizonyos E3-szekvencia megtartása kedvező lehet a megfelelő E3-expresszió biztosítására (54). Az E1-hiányos vektorok replikációdefektívek és csak humán embrió vesesejt eredetű, ún. 293-as sejtvonalban szaporíthatók, amelyek *trans* helyzetben integráltan tartalmazzák az AdV E1-régiót és pótolják az E1A-terméket (5, 32). Az E1-E3 AdV-vektorok klónozó kapacitása kb. 8,3 kbp (41). Az E1- és E3 rekombináns AdV-vektorok *in vivo* elkészítésére és a rekombináns vírusok szelektálására hatékony módszereket dolgoztak ki (24, 69, 78).

Az első generációs adenovírus vektorokat sikeresen használták különféle szomatikus sejtek (tüdő, máj, izom, erek, agy) *in vitro* és *in vivo* genetikai módosítására (40). Állatmodellben az általuk biztosított rövid időtartamú génexpresszió elégséges lehet az AdV alapú vakcinák számára, amelyek védelmet biztosítanak olyan patogének ellen, mint a hepatitis B vírus, HSV, HCMV, VSV, HIV, parainfluenzavírus 3-as típusa, rotavírus, coronavírus, malária plasmodium és leishmania (30, 41, 78). Ezekben a kísérletekben főleg az AdV 2-, 4-, 5- és 7-es típusokat használták rekombináns vektor kifejlesztéséhez.

Kiterjedt vizsgálatokat végeztek a cystás fibrosis (103) és különböző tumorok esetében is, és bizonyították a rövid időtartamú AdV által közvetített génterápia hatásosságát. Az *immunterápia* területén a vektorok a tumorantigének génjeit, vagy az interleukin géneket közvetítették (72, 93). A tumorok molekuláris terápiája a tumorszuppresszor gének funkcióit helyreállító AdV vektorkonstrukciók alkalmazását jelenti (27, 33, 109). A *„pro-drog"* rendszer az AdV vektor kemoterápiával való kombinációját jelenti. Ebben az esetben egy „öngyilkos gént", legtöbb esetben a Herpes simplex vírus timidinkinázát kódoló gént juttatják be a tumorsejtekbe az AdV vektor segítségével, és ez a tumorsejteket érzékenyebbé teszi ganciclovirrel szemben (4, 37, 88, 97). Azt is bizonyították, hogy a rövid időtartamú AdV vektor expresszió képes a proliferáció gátlására és az új erek beépülésének megakadályozására a daganatba (48, 57).

Az eddigi sikerek ellenére legalább négy jelentős korlátozó tényező körvonalazódik az első generációs adenovírus vektorok alkalmazásával kapcsolatban: az idegen „terápiás" génnek a már említett viszonylag rövid időtartamú (transient) expresszálódása, a gazdaszervezet humorális és celluláris immunválasza a vírusfehérjék és a vírussal fertőzött sejt ellen, amely alapvetően megakadályozhatja az AdV vektorral történő ismételt kezelést, a limitált kódoló kapacitás és a hiányzó célsejt-specificitás. Ezen problémák kiküszöbölésére másféle AdV vektorok kidolgozása és ezzel együtt a gazdasejt immunválaszának módosítása is szükségessé vált. Erre az adenovírusok jól ismert szerkezete, molekuláris biológiája és a vírus-gazdasejt kapcsolatának ismerete adott lehetőséget.

Második generációs vektorok és az immunválasz kikerülése

A génterápiában az AdV vektorok ugyanazon páciensnél hosszabb időtartamú, illetve ismételt alkalmazásának legfontosabb akadálya a gazdaszervezet immunválaszának indukciója és a viszonylag rövid transzgén expresszió. A vírusfehérjék és a vírussal fertőzött sejt elleni humorális és celluláris immunválasz nagymértékben csökkenti a géntranszfert és eliminálja az AdV-vel fertőzött sejteket különösen olyan esetekben, amikor ugyanazt az AdV vektort alkalmazták az ismételt kezelésre. Olyan betegekben, akik korábban már találkoztak adenovírusokkal, a meglévő immunitás már az első kezelést is hatástalanná teheti (41, 45, 105). Az első generációs vektorok tökéletesítéséhez, az immunválasz csökkentéséhez és a transzgén expresszió tartamának meghosszabbításához hasznos lehet a vektor DNS-genomjának további megcsonkítása. Az első generációs vektorok másik rizikótényezője is ismert, nevezetesen, hogy a 293 sejt kromoszómája és a virális genom azonos szekvenciái között homológ rekombináció és ennek következtében replikációkompetens adenovírusok (RCA) alakulhatnak ki, amelyek a szaporodás folyamán fokozatosan túlnövik a rekombináns vírust. E probléma megoldására új, A549 sejt eredetű és más kiegészítő (komplementációs) sejtvonalakat is kifejlesztettek (44, 51). Új AdV vektorok készítésére az E1-régió eltávolításával együtt az E2A-, E2B- és E4-régiók inaktiválását/eltávolítását tűzték ki célul (107). Ezeket a vektorokat nevezik *második generációs vektorok*nak. Az E2A- vagy az E2B-régió eltávolításával az AdV vektorban megnőtt a transzgénperzisztencia és csökkent a gyulladásos válasz egérmájban (28). Az E4-régió komplex szabályozó egység, amely 7 polipeptidet kódol, és különböző szinteken zavarja meg az endogén génexpressziót (transzkripciós és poszttranszkripciós szinteken).

Számos kutatócsoport tanulmányozta az E4-régió eltávolításának a vírusgének kifejeződésére gyakorolt hatását (31, 41, 51, 107). Különböző vektorrendszereket fejlesztettek ki a virális gének expressziójának csökkentésére vagy blokkolására. Az *in vitro* magas szintű transzgén expresszióhoz és a vírusproteinek szintjének csökkentéséhez előnyösebbnek látszik az E4-régió egy kis részének megtartása az E1- és az E4-régiók túlnyomó részének deléciója esetén. Mivel az E4-deléció hatásaival *in vivo* kísérletekben nyert eredmények ellentétesek a transzgén expresszió fennmaradását és az immunválaszt illetően, további vizsgálatok szükségesek (13, 15, 41).

Az immunválasz blokkolásának másik útja a gazdaszervezet átmeneti immunszuppressziója lehet az AdV injekcióval egyidejűleg adott immunszuppresszív szerrel, lehetővé téve ezzel a vektor ismételt alkalmazását és a transzgén expresszió növelését (91, 106).

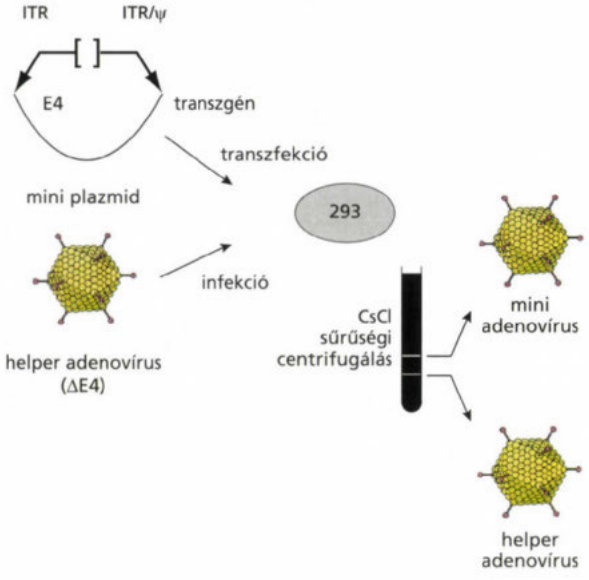
Olyan szereket is tanulmányoztak már, amelyek specifikus sejttípusokra hatnak vagy azokat az interakciókat akadályozzák, amelyek az immunrendszer aktiválásához szükségesek. A CD4 sejtek inaktiválása növelte a transzgén expresszió tartamát. A celluláris és humorális AdV elleni immunválasz megakadályozható a T-sejtek és az antigénprezentáló sejtek egymásra hatásának gátlásával. A CD40 ligand elleni ellenanyag az immunválasz mindkét típusát gátolja, és ezzel megkönnyíti az AdV vektor ismételt alkalmazását. Az anti-CD40 ligand ellenanyag és CTLA4 Ig okozta átmeneti immunmoduláció növeli az egyidejűleg alkalmazott AdV vektor perzisztenciáját és második gén átvitelét egérmájsejtekbe (41). Az ismételt AdV vektor alkalmazásakor kialakuló humorális immunvédekezés elkerülhető a rekombináns adenovírus szerotípusának változtatásával is („sero-switch") (58, 63). Az egymás után alkalmazott AdV típusok kiválasztásánál figyelembe kell venni, hogy a hexonfehérjéken számos intertípus-(IT-) specifikus epitóp található eltérő számban és kombinációban a különböző adenovírustípusokon. Három különböző AdV típus elleni monoklonális ellenanyag panellel 18 különböző bi- és multilaterális IT-specifikus epitóp volt kimutatható a genus- és a típusspecifikus epitópok mellett a 21 vizsgált hexontípuson. A gazda immunválaszát nem csak a genus- és a típusspecifikus epitópok, hanem a különböző IT-specifikus epitópok is indukálhatják. A káros immunválasz eliminálására 31 AdV típus párt, valamint a típusok kisebb csoportjait határozták meg, amelyek az azonos, illetve a különböző IT epitópok alapján a legkisebb rokonságot mutatták egymással. Ezek a párok ajánlhatók a második vagy a többedszeri kezelés céljára rekombináns vektorok előállítására. A HAdV5 szerotípus a világszerte leggyakrabban alkalmazott adenovírus a kísérleti génterápiában. Ehhez a típushoz második, vagy többedszeri alkalmazásra használt vektor kialakítására ajánlható (1.) a bovin AdV 3-as szerotípus, amelynek egyáltalán nincs közös IT-specifikus epitópja az 5-ös típussal, annak ellenére, hogy az eltérő epitópok száma a két szerotípuson 15, (2.) a HAdV35-ös típus, amelynek 5 közös epitópja van a HAdV5-ös típussal, de a két típusnak 13 eltérő epitópja van, (3.) a bovin 2-es és a HAdV5-ös típusok 5 azonos és 11 eltérő epitóppal rendelkeznek, (4.) a HAdV12-es és a HAdV5-ös típusoknak pedig 6 azonos és 11 eltérő epitópja van a hexon kapszomerjeiken (5, 6, 7, 69, 70).

Harmadik generációs vektorok: Helperdependens („gutless") vektorok

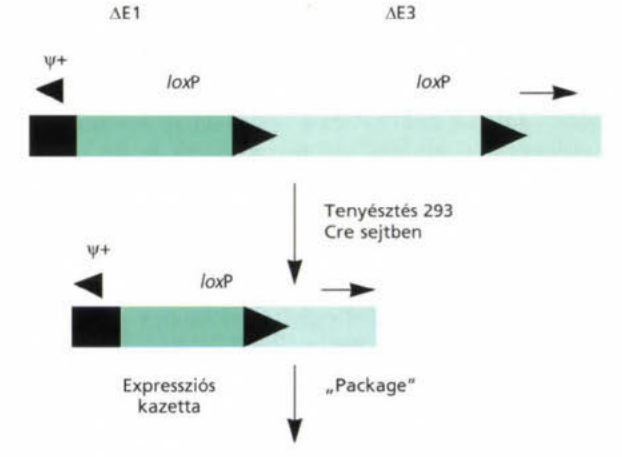
Számos kutatócsoport számolt be olyan AdV vektor készítéséről, ahol a vírus genetikai állományából valamennyi vagy közel valamennyi transzkripciós egységet – kivéve az ITR-t és a „packaging" szignált – eltávolították („gutless" vektorok). Ezek az ún. *harmadik generációs vektorok*.

Ezeknél a vektoroknál a replikációhoz szükséges vírusfehérjék *trans* helyzetben kell, hogy legyenek egy replikatív transzkomplementációs megközelítés esetén (41, 47, 106). Ilyen lehet például egy helper adenovírus, ahol az LTU *transz* helyzetben megtalálható. Ez a stratégia a vektor klónozó kapacitását akár 37 kb-ra is kiterjesztheti, és az immunválaszt a lehető legkisebb szintre csökkentheti. Mivel ezeket a vektorokat a helper vírus jelenlétében tenyésztik *(helperdependens vektorok)*, a kontamináló helper vírust gondos tisztítással el kell távolítani a végtermékből. Mivel a mini adenovírus, azaz a helperdependens adenovírus (HDAdV) vektor denzitása kisebb, a vektor könnyen elválasztható a vad típusú, vagy az első generációs helper AdV-tól CsCl sűrűséggrádiens centrifugálással. A helperdependens mini adenovírus kialakítását mutatja a *2. ábra* (47, 107). A nagyméretű adenovírusszekvenciát a P1 bakteriofág loxP specifikus Cre rekombináz

enzimével távolították el, ami egy kb. 9 kbp nagyságú, a transzgén mellett egy szimpla loxP helyet és az AdV genom E4-régióját tartalmazó mini vírusgenomot eredményezett (41, 56, 107). Az első generációs vektorból a helperdependens AdV vektor direkt előállítását a *3. ábra* mutatja. Még hatásosabb az az alternatív, Cre-mediált rendszer, ahol a pakoló részt az első generációs helper vírusban levő loxP helyek fogják közre. Ez a módszer a 293 Cre-sejtek HDAdV vektorral való transzfekcióját és a helper vírussal való fertőzését követően a helper vírusból a pakoló részek extenzív kivágását és a HDAdV vektor preferenciális előállítását eredményezte (35, 41, 44). Sűrűséggrádiens centrifugálás után a helper vírus kontamináció 0,01% alá csökkent, és a vektor *in vivo* alkalmazása közel egy évig magas expressziós szintet eredményezett (41, 67, 75).



2. ábra: Helperdependens mini adenovírus készítése „mini plazmid" segítségével 293-as sejtekben. Részei: minimális AdV genomrész, ITR, pakoló szignál és E4.
(Az E4 jelenléte a mini AdV genomban és hiánya a helper vírusban teszi lehetővé a mini adenovírus szaporodását. Elkülönítésük: sűrűségi centrifugálással) (47, 107)

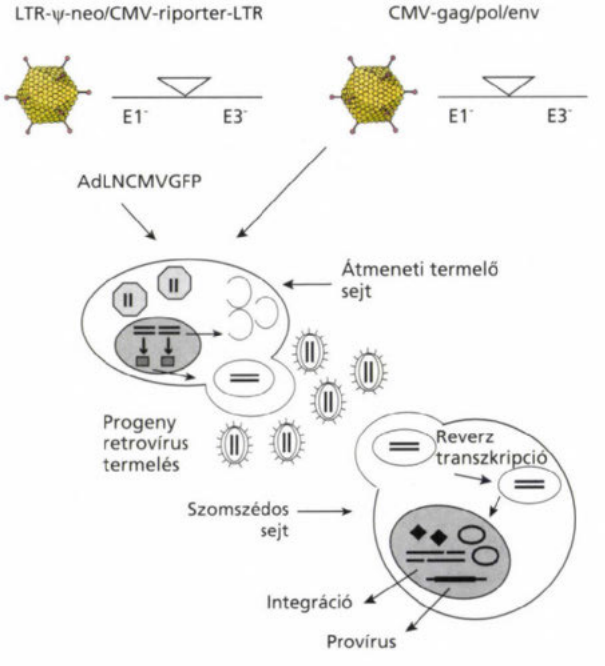


3. ábra: Helperdependens AdV vektor készítése az első generációs vektorból.
Első generációs AdV vektor készítése: transzgént expresszáló kazetta segítségével (Cre rekombináz-felismerő szekvencia (loxP) mellett (fekete nyílhegy) az E1 helyén; egy másik loxP szekvencia az E3 helyén) Vírusamplifikáció: 293-as sejtek Cre rekombinázt expresszáló származékával. Eredmény: E1 és E3 közötti összes vírus-DNS-szekvencia excíziója és egy mini HDAdV (41, 107)

Hibrid vektorok, vektorkimérák

Mivel az AdV vektorokhoz kapcsolt idegen gének expressziója a nukleinsavhoz nem integrálódó DNS-e miatt viszonylag rövid tartamú, olyan vektorkimérákat fejlesztettek ki, amelyekben kombinálódik az AdV vektorok génátvivő képességének magas hatásfoka és az az integratív kapacitás, amely retrovírustól vagy adeno-szatellita vírustól (AAV) származik (10, 79). Ez az AdV-retrovírus rendszerben úgy jön létre, hogy az AdV vektorral fertőzött célsejt retrovírust termelő sejtté alakul. Ilyen módon a lokálisan létrehozott retrovírus vektor az integratív vektoron keresztül fertőzni képes a szomszédos parenchymasejteket, amint azt a *4. ábra* mutatja (10).

Az AdV-AAV hibridben – egyike az első hibrid vektoroknak – egy első generációs AdV vektor tartalmazza az E1-régióban az AAV ITR által közrefogott a *lacZ*-t, és amikor egy AAV *rep* gént hordozó plazmidot konjugáltak az első hibridhez, a megfertőzött sejtben hatékony *lacZ* expressziót figyeltek meg (29). Más AdV-AAV rendszerben helyspecifikus transzgén integrációt (humán 19-es kromoszómába) figyeltek meg olyan sejtben, amelyet koinfektáltak AAV *rep* gént kódoló HDAdV-vel és egy másik, az AAV ITR-ek között elhelyezkedő transzgént kódoló HDAdV vektorral (79, 87).



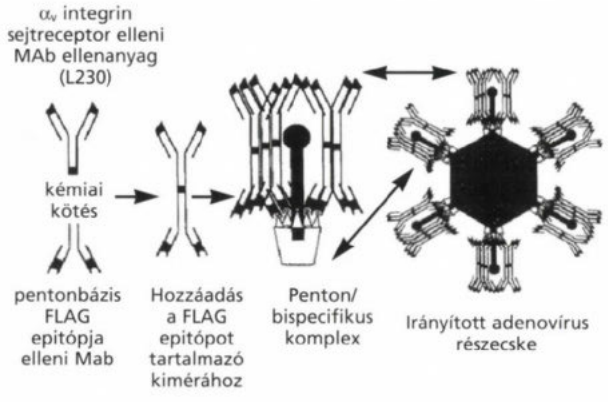
4. ábra. A célsejtek környezetében lokálisan létrehozott retrovírus vektorok AdV-retrovírus hibrid vektorokkal.
Retrovírus vektort és pakoló funkciót kódoló AdV vektorok *in vivo* génátvitelt hoznak létre a célsejtekben retrovírust termelő sejtekké alakítva azokat. A lokálisan termelődött retrovírus virionok fertőzik a szomszédos sejteket (10)

Adenovírus kapszid módosítása által irányított vektorok

Két olyan AdV kapszidfehérje ismert, amelyek a fertőzési folyamatban különböző sejtreceptorokkal működnek közre. A vírus kapcsolódását a sejt receptorához a fiber közvetíti. A sejthez való kapcsolódást követően a pentonbázis kötődik az $\alpha_v\beta_3$- és $\alpha_v\beta_5$-integrinreceptorokhoz, segítve a vírus internalizációját a gazdasejtbe receptor által közvetített endocytosissal. A fiber sejtreceptorainak széleskörű előfordulása a szervezetben kizárja a specifikus célsejttípusok meghatározását, és a célsejtekben a nem specifikus szövetek transzdukciója szignifikánsan csökkenti a géntranszfer hatásosságát és nem kívánt mellékhatásokhoz is vezethet (50, 81). Ezt kiküszöbölendő vizsgálták az AdV és a sejt receptora közötti interakció megváltoztatásának lehetőségét. A célsejt specificitásának megváltoztatásához mindkét, a receptorhoz való kötődésben részt vevő AdV protein genetikai vagy immunológiai módosítását végezték el (41, 107).

A fiber-protein specifikus, receptor felismerő doménje a gomb részben található. Ennek a régiónak a módosítása megváltoztathatja a vírus eredeti tropizmusát. Olyan módszert fejlesztettek ki, amely egy fiziológiás ligandot juttat az AdV fiber fehérjeszerkezetébe, és ez irányított módon megváltoztatja az AdV virion tropizmusát (49, 64, 69). A gomb elleni ellenanyag meggátolja a gomb normális kötődését a sejt receptorához. Továbbá, ha ilyen ellenanyagot kémiai módszerrel a specifikus sejtreceptort felismerő ligandhoz konjugálnak, ez szintén a megfelelő sejttípushoz irányíthatja az AdV vektort. Ezt kísérletesen is kipróbálták a folsavreceptor esetében, amely nagymértékben expresszálódik különböző rosszindulatú sejtvonalak felszínén (ovarium-, tüdő-, és emlőcarcinomák). A gomb elleni monoklonális ellenanyag foláttal konjugált Fab-fragmentuma AdV vektorral kiegészítve képes volt az AdV-fertőzést a célsejtre irányítani (25, 26, 69). A Fab-fragment fibroblast növekedési faktorhoz való kötése ugyancsak sikeresen átirányította az AdV vektort a ligandreceptort expresszáló sejthez (77). A karboxi-végen, vagy a H1-loopjában genetikailag módosított fiber szintén megváltoztatja az AdV vektor tropizmusát (25, 49).

Azok a sejtek, amelyekről hiányzik az α_v integrin (orr epithelialis sejtjei, izomsejtek, monocyták, lymphocyták) nagymértékben rezisztensek az AdV-fertőzésre. Ha a vad típusú AdV integrinspecifikus RGD-szekvenciát célsejtspecifikus szekvenciára változtatják, a pentonbázis módosított fehérjéje felismeri a célsejt integrinjét, és elősegíti a fertőzőképességet (98, 100). A fiberreceptorral nem rendelkező sejtek fertőzésére (endothel- és simaizomsejtek) olyan AdV vektort készítettek *(5. ábra)*, amelyben a felismerő szekvencia – a FLAG peptid epitóp, DYKDDDDK – számára specifikus ellenanyagot építettek be a pentonbázis receptorkötő doménjébe. Kiegészítve ezt az AdV vektort egy bispecifikus, a FLAG felismerő szekvencia és az α_v-integrin elleni ellenanyaggal, a célsejt fertőzését érték el az AdV fiberreceptor-hiányos sejtekben (25, 42, 98, 99, 100).



5. ábra: A gazdasejt α_V-integrinje elleni bispecifikus ellenanyaggal irányított adenovírus.
Az α_V-integrin elleni monoklonális ellenanyagot egy másik, a FLAG peptid epitóp ellen irányuló monoklonális ellenanyaghoz kötik. A bispecifikus ellenanyagot ezután a pentonbázisban FLAG epitópot tartalmazó AdV vektorhoz adják (100)

Adenovírus vektorok klinikai kipróbálása

Az elmúlt húsz évben számos, genetikai hibáért felelős gént határoztak meg és diagnosztikus teszteket is kifejlesztettek. Több száz génterápiás klinikai tesztet végeztek különböző betegségekben (cystás fibrosis, immundeficienciák, daganatos betegségek stb.) Az *in vitro* és *in vivo* preklinikai vizsgálatok a génátvitelre használt AdV vektorok jelentős javításához vezettek, de a kapott eredmények általában még nem feleltek meg az elvárásoknak. Az esetek többségében vagy a gén korrekciója volt elégtelen a kóros klinikai állapot megfordítására, vagy a transzgénexpresszió gyorsan megszűnt (82, 96). Később ezeket a vizsgálatokat kiterjesztették az AIDS és a cardiovascularis betegségek kezelésére is. A klinikai vizsgálatok számának növelhetőségére preklinikai vizsgálatok folynak cardiopathiak esetében, és új programok indultak autoimmun betegségek, idegrendszeri betegségek, allergiák génterápiájára, szövetregenerációs vagy sejttranszplantációs eljárások bevezetésére és genetikai immunizációra alkalmas vakcinák kifejlesztésére (82). A tanulmány következő részében válogatott közlemények alapján, a teljesség igénye nélkül, a különböző AdV vektorok alkalmazásáról és felhasználásáról számolunk be olyan klinikai vizsgálatokban, amelyeket világszerte végeznek a daganatterápia, a monogenikus zavarok és más betegségek esetén.

A *cystás fibrosis* (CF) egy autoszomális recesszív öröklődésű betegség, amit a cystás fibrosis transzmembrán regulátor (CFTR) génben bekövetkezett mutáció okoz. A CFTR gén mutációja a CFTR klorid csatorna funkciójának elvesztését okozza, és ennek következtében a CF, mint az elektrolittranszport betegsége fejlődik ki. A CF-nek számos, különböző klinikai manifesztációja van, de a halálozás legfőbb oka a tüdő betegsége, és a jelenlegi standard terápia ellenére az átlagos túlélési idő 30 év alatt van. Amikor a betegségért felelős gént izolálták, a CF lett a génterápia egyik első számú jelöltje, és a kutatás fő iránya az *in vivo*, aeroszol segítségével alkalmazott gén

transzfer lett. Nem sokkal azután, hogy beszámoltak a CF sejtek első komplementálásáról AdV vektor segítségével (83), klinikai vizsgálatok kezdődtek (11, 21, 102, 103, 104) különböző protokoll szerint végzett nasalis és/vagy tüdőre irányuló génátvitellel. A rekombináns génkonstrukciók kifejlesztésére irányuló kísérletek, a gén bejuttatása az epithelialis tüdősejtekbe AdV vektorokkal, a génexpresszió és a génterápia biztonságossága viszonylag sikeresek voltak. A CF esetében végzett klinikai vizsgálatok azonban azt is mutatták, hogy a beteg tüdőszövetének számos kiszámíthatatlan fiziológiás sajátossága lehet, ami csökkenti vagy megakadályozza a géntranszfer hatásosságát, a CFTR gén expressziójának időtartamát és néhány esetben váratlan immunológiai komplikációk is felléphetnek a klinikai vizsgálatok során. Jelenleg is intenzív kutatások folynak a CF génterápiás kezelése során e problémák kiküszöbölésére (16, 36, 59, 76, 80). Mindamellett az is elképzelhető, hogy nem a génterápia jelenti az utat a CF kezeléséhez vagy légúti manifesztációjának megelőzésére.

Az utóbbi években egyre nyomatékosabban merült fel a génterápia alkalmazásának lehetősége a nem genetikai eredetű betegségek kezelésében is. Ez különösen az *onkológia* területén kézenfekvő. A jelenleg folytatott klinikai vizsgálatok legnagyobb részét a daganatos betegek kezelése teszi ki, a daganatokban előforduló génelváltozások felismerése és a tumorterápia továbbfejlesztésének szükségessége miatt. A klinikai vizsgálatok olyan stratégiákat foglalnak magukban, mint az immunterápia, gyógyszerérzékenység indukálása a tumorsejtben vagy a kritikus gazdaszövet kemoterápiás rezisztenciájának elérése és a tumorszuppresszor gén elvesztésének pótlása vagy az onkogén eliminálása.

Az AdV vektorokat tumorspecifkus és szövetspecifikus antigének ellen irányítják, mint például az epithelialis növekedési faktor, c-kit-receptor és a folátreceptor. Az irányított génexpressziót emlőrák-, prosztatarák- és melanomaspecifikus promoterekkel (szövetspecifikus promoterek) és carcinoembrionalis antigénnel, HER-2/neu-val és a Myc-Max elemekkel (betegség specifikus promoterek) tanulmányozták. Az expressziót kívülről sugárzással indukált promoter használatával, vagy tetraciklin-érzékeny elemekkel szabályozni lehet. A gén expressziót specifikus körülményekkel is lehet szabályozni, mint például a glukóz megvonása és a hypoxia (23, 60). Egy másik lehetőség a dendriticus sejtek, mint hatékony antigénprezentáló sejtek használata, amelyek kritikus szerepet játszanak az antitumor immunválasz beindításában (20). A specifikus tumor antigént kódoló AdV vektor alkalmazása megfelelő lehet a micrometastasisok kezelésére számos rosszindulatú folyamat primer kimutatása idején.

Az *agytumorokat* elméletileg kezelni lehet az alapvető molekuláris defektus megcélzásával. Az astrocytás tumorok rosszindulatú progressziója során számos tumorszuppresszor gén inaktiválódik, és számos növekedési faktor és onkogén folyamatosan túlzott mértékben expresszálódik. Gliomákban a genetikai változásoknak gyakori célpontja a p16/Rb/E2F út. Herpes simplex vírus timidinkináz (HSV tk) gént hordozó AdV/tk vektor és a ganciklovir (GCV) terápia kombinációja lehetséges eljárásnak látszik a malignus glioma, glioblastoma multiforme, gliosarcoma, anaplasticus astrocytoma esetében, mint azt előrehaladott agytumorban szenvedő, 7 illetve 13 beteg klinikai vizsgálatai mutatják. Az eredményekből azonban világosan látható, hogy bár a génterápiás eljárás az agydaganatok kezelésében a betegek javulása érdekében ígéretes módszer, de még több kritikai vizsgálat szükséges, különösen a vektorok területén (1, 88, 97).

A *feji és nyaki carcinomában* szenvedő betegek ugyancsak ígéretes jelöltjei lehetnek a génterápiának, új lehetőségeket kínálva a lokális kontrollra és lehetőséget más kezelések hatásfokának javítására is. A tumor-szuppresszor gének, az öngyilkos gének, valamint azok a gének, amelyeknek terméke növeli az immunkompetenciát AdV vektorral bejuttathatók. A 15 operálható, de más módszerrel nem kezelhető beteget magábafoglaló klinikai vizsgálat eredményei alátámasztották az AdV-p53 géntranszfer, mint egy sebészeti „adjuváns" alkalmazásának hatását a fej és a nyak pikkelyes carcinomájában (SCCHN). Bár a betegpopuláció előrehaladott vagy visszatérő, kezelhetetlen SCCHN-ben szenvedők csoportjából került ki az új terápia biztonságosságának demonstrálására, a végleges sikerre legnagyobb esély a génterápiás eljárásban olyan betegek esetében van, akik a betegség egy kevésbé előrehaladott formájában szenvednek. A génterápia a molekuláris diagnosztika fejlesztésével összekapcsolva a korai diagnózis biztosításával lehetőséget adhat a premalignus fej és nyaki laesiók malignus progressziójának megelőzésére (17, 18, 73).

Új beavatkozási stratégia lehet az SCCHN (és más olyan tumorok esetében, amikor a p53 hiányzik) az AdV ONYX-015 alkalmazása. Ez egy olyan nem rekombináns adenovírus, amelyből az E1B 55 kDa gént eltávolították, és úgy módosították, hogy szelektíven replikálódik a p53-hiányos tumorsejtekben és feloldja azokat, miközben a normális sejteket megkíméli. SCCHN betegek II. fázisú klinikai vizsgálata során a tumorba injektált ONYX-015 (adenovírus terápia) cisplatinnal és 5-fluorouracillal kiegészítve, a kezelést követően hat hónappal egyetlen tumor progressziója sem volt megfigyelhető, miközben valamennyi, csak kemoterápiával kezelt tumor esetében progresszió volt kimutatható (46).

Áttételes *emlőrákban* és *melanomában* szenvedő betegek I. fázisú klinikai vizsgálata során E1- és E3-hiányos, interleukin-2-t kódoló AdV vektort injektáltak subcutan a melanomában vagy az emlőrákban szenvedő betegekbe. 23 beteget oltottak hét-hét dózissal. A vizsgálat megerősítette az AdV vektorok alkalmazásának biztonságosságát és bizonyította a transzgénexpresszió hatásosságát még az előzetesen meglevő AdV immunitás esetében is (93). A cutan metastaticus malignus melanomában szenvedő betegek esetében a HSVtk-t kifejező AdV vektort a ganciklovir emelkedő dózisával kombinációban szintén alkalmazták már I. fázisú klinikai vizsgálatokban (68).

A *nem kissejtes tüdőrák* (NSCLC) kialakulása a p53 mutációval kapcsolatos. A p53 fehérje olyan

transzkripciós faktor, amely előidézi a sejtciklus gátlását és az apoptosist, válaszként különböző celluláris stresszekre és DNS-károsodásra. Az emberi daganatok kb. 50%-a mutat p53 mutációt, ezért a p53 pótlására tett próbálkozások logikailag ezeknek a betegségeknek a terápiájához való közeledést jelentik.

Tizenöt, illetve 28 NSCLC beteg klinikai vizsgálata azt mutatta, hogy a vad típusú p53 komplementer DNS-nek (AdV-p53) közvetlen a tumorba történő injekciója biztonságos, jól tolerálható és biológiailag hatásos transzgénexpressziót eredményez, és befolyásolni látszik az antitumor aktivitást (89, 95). Más, I. és II. fázisú klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy a P21 génexpresszió indikátora lehet az AdV-p53 génterápiának (12). Huszonegy, előrehaladott NSCLC-ben szenvedő beteg esetében végeztek I. és II. fázisú klinikai vizsgálatokat olyan módon, hogy a génterápiát egyidejűleg alkalmazott cisplatin/vinorelbin kezeléssel egészítették ki (85). A tüdőrákban szenvedő betegekben az AdV vektor által indukált celluláris és humorális immunválaszt is vizsgálták (65, 108).

A *malignus mesothelioma* (MM) olyan fatális neoplasma, amely minden antitumor terápiának ellenáll. Huszonegy MM beteg esetében végeztek emelt dózisú I. fázisú klinikai vizsgálatot AdV mediált HSVtk/ganciklovir génterápiával. A vizsgálat azt mutatta, hogy a vektor intrapleuralis alkalmazása jól tolerálható, és magas dózis alkalmazásával a géntranszfer is kimutatható volt (92). Egy másik, ugyancsak 21 MM beteg részvételével zajlott I. fázisú klinikai vizsgálatban kimutatták, hogy az intraperitonealisan alkalmazott replikáció defektív AdVtk vektor szignifikáns humorális és celluláris immunválaszt indukált, ami nem okozott nyilvánvalóan nemkívánatos klinikai következményeket (6).

A *krónikus lymphocytás leukaemia*-(CLL-) sejtek CD40-ligand (CD154) kifejezővé tehetők replikációdefektív AdV vektorral történő transzdukcióval. Az *in vitro* transzdukált és az azok közelében levő leukaemiasejtek igen hatékony antigénprezentáló sejtekké válnak, amelyek indukálni képesek a CLL-specifikus autológ cytotoxicus T-lymphocytákat. Mind az immunológiai, mind a klinikai hatást tanulmányozták CLL-es betegek autológ AdV-CD154-CLL sejtek infúziója után. A bíztató eredmények alapján ez az eljárás új génterápiás stratégiát jelenthet a CCL-es betegek esetében (101).

A *colorectalis carcinoma* (CRC) a tumorok okozta halálozás egyik leggyakoribb oka. A halál általában a májmetastasis és ennek következtében a progresszív májdysfunctio következménye. A CRC-k mintegy 50%-ában kimutatható a p53 megváltozása. Vastagbéltumorok esetében a különböző génterápiás eljárások klinikai kipróbálása vagy már elkezdődött, vagy bevezetése folyamatban van. Olyan módszerek alkalmazhatók, mint például a tumorszuppresszor gének bevitele vad típusú p53-mal, enzim/pro-drug-rendszerek és az immun génterápia, amely citokin- vagy tumorantigén-expresszión alapuló tumorimmunitás indukciójához vezet. Elsősorban replikációdeficiens AdV vektorokat alkalmaznak infúzióban a májartérián keresztül a malignus májtumorok regionális génterápiájára. A vizsgált betegek általában gyógyíthatatlan metastaticus CRC-ban szenvedtek. A klinikai vizsgálatok adatokat szolgáltattak a jövőbeli vizsgálatokhoz a dozírozás, az alkalmazási forma és gyakoriság, a biológiai hatékonyság, hatásosság és a génátvitel stabilitása kérdésében. A vastagbél-carcinoma génterápiája valószínűleg új irányt vesz, alkalmazására végstádiumban levő betegek kezelés helyett elsősorban adjuvánsként kerülhet sor a radikális sebészeti beavatkozás mellett. A profilaktikusan végzett immunizáció lehet egy másik irányzat a jól jellemzett tumorantigének meghatározott panelje ellen, vagy pedig a génterápiát kombinálni lehet a konvencionális tumor ellenes kezeléssel, mint például a radioterápia és a kemoterápia (33, 109).

Primer és szekunder májtumoros inoperábilis betegek I. és II. fázisú klinikai vizsgálatát végezték el rekombináns E1B 55 kDa hiányos (d11520) AdV mutánssal. A kezelés mind intratumor, mind pedig intraartériás vagy intravénás alkalmazáskor jól tolerálható volt. A d11520 és 5-fluorouracil kombinációjának a májartériába való infúzióját is jól tolerálták a betegek. Mindezek mellett, a még jobb klinikai eredmények elérése érdekében a vektortervezés további fejlesztése látszik szükségesnek (33, 34).

A *petefészektumorok* (OC) génterápiás stratégiája különféle vírus alapú és nem virális vektorokat alkalmaz. Ezidáig az AdV a legreménykeltőbb vektor. A génterápiás alkalmazások magukban foglalják a különféle öngyilkos gének bevitelét, a vad típusú p53 bevitelét és az anti-erbB-2 ellenanyagot kódoló AdV vektor alkalmazását. Új irányzat a génterápiában a vektor irányítottságának finomítása, a helyspecifikus promoterek és a körülményektől függően replikatív AdV vektorok alkalmazása. Tizennégy beteg AdV HSV tk/GCV I. fázisú klinikai vizsgálata azt mutatta, hogy a kezelés lehetséges a humán OC esetében. Egy másik klinikai vizsgálat során, amikor egy másik öngyilkos gént alkalmaztak 10 betegnél, az aciclovirt vagy a valaciclovirt (VCV) alkalmazták enzimszubsztrátként. Arra a következtetésre jutottak, hogy az ACV pótlása VCV-vel költséghatékony alternatívának kínálkozik. Tíz előrehaladott epitheliális ovariumcarcinomában szenvedő beteg klinikai vizsgálata során azt találták, hogy az ip. adott AdV HSVtk/ACV és az együtt alkalmazott topotecan kemoterápiát a betegek jól viselték, toxicitás nem volt tapasztalható és a mellékhatás független volt az AdV vektor alkalmazott dózisától. Tizenöt, ismételten kiújuló ovariumcarcinomában szenvedő beteg I. fázisú klinikai vizsgálatában egy ún. egyláncú (single chain) anti-erbB-2 ellenanyagot kódoló AdV vektort alkalmaztak az erbB-2-t túlzott mértékben expresszáló OC kezelésére. Az eredmények a stratégia alkalmazhatóságát igazolták. Általában azonban az a következtetés vonható le, hogy bár az alkalmazott kezelés relatív biztonságosságáról számolnak be különböző klinikai vizsgálatok, a beavatkozások kevés esetben eredményeztek szignifikáns javulást. Mindamellett az ezen a területen tapasztalható gyors előrehaladás miatt a génterápia bíztatónak látszik az OC kezelésében (3, 4, 8, 37, 38).

Hólyagcarcinomában (BC) is gyakran figyelhető meg a p53 gén mutációja. Az AdV által közvetített p53 gén átvitelében a BC sejtek növekedését gátolja. Az I. fázisú klinikai vizsgálatokban a BC-s betegek az

AdV-p53 vektort intravesicalisan alkalmazták, és az eredmények a II. és III. fázisú vizsgálatoknak is alapjául szolgáltak (74).

A *prostatacarcinoma* (PC) a genetikai mutációk halmozódását mutatja, melyek következtében a prostata sejtjei elvesztik a saját növekedésük feletti kontrollt, ezért AdV vektorral végzett génterápiában a p53 és p16 tumorszuppresszor géneket célszerű alkalmazni. A p16 gén változása és proteinexpressziója gyakran jelentkezik PC-ban. A prostatatumorba injektált AdV-p16 vektor 14 napon túl is kifejezi a p16-ot, és *in vivo* jelentősen csökkenti a tumort (2, 94). Először egy 18 PC-s beteget magában foglaló I. fázisú klinikai kipróbálás során demonstrálták az AdV/HSVtk + GCV génterápia biztonságosságát és a génterápia tumorellenes aktivitását. További 52 beteg klinikai vizsgálata során az AdV/HSVtk vektort a prostatába injektálták, majd intravénás ganciclovirt vagy per os valaciclovirt alkalmaztak. A toxikus hatások még a többszörös, vagy ismételt injekciós alkalmazás során is enyhék voltak, és a kezelés befejezése után megszűntek. Arra a következtetésre jutottak, hogy a prostata direkt kezelése AdV/HSVtk génnel, majd az azt követő iv. GCV még ismételt alkalmazáskor is biztonságos (39, 90).

A *cardiovascularis megbetegedés*ek jelentik a világ nyugati részén az egyik vezető halálozási okot, és a génterápia közelebb vihet a különböző cardiovascularis rendellenességek megoldásához, mint például az angioplastica után kialakuló ismételt szűkület, a terápiás neovascularisatio és a bypassnál kialakuló szűkület. Bár már beszámoltak I. fázisú klinikai vizsgálatokról, meggyőző hatékonyságról szól adatok emberre vonatkozóan még nem találhatók (71).

Szintén beszámoltak már coronariabetegség angiogen génterápiájáról egy hat hónapig tartó I. fázisú klinikai vizsgálatban. Ebben a vizsgálatban 21 beteg kapott humán vascularis endothelialis növekedési faktor cDNS-t (VEGF) kifejező AdV vektort direkt myocardialis injekcióban a terápiás angiogenesis indukálására. Tizenöt beteg esetében a vektort mint kiegészítőt alkalmazták a szokásos coronaria-bypass mellett, 6 beteg pedig egyedüli terápiaként kapta azt, mini thoracotomia segítségével. A tanulmány szerint ezek a módszerek jól tolerálhatónak tűnnek, és a II. fázisú vizsgálat beindításának lehetőségére utalnak (84). Érdemes megemlíteni, hogy egy I. fázisú klinikai vizsgálatban, amelyben 30 inoperabilis coronariabetegségben szenvedő beteget kezeltek, a VEGF165-öt kódoló DNS direkt myocardialis alkalmazása is bíztató eredménnyel járt (53).

A *sebek begyógyítása* a génterápia különösen látványos lehetősége. Az AdV által közvetített géntranszfer a sebek gyógyításában a vektor alkalmazásának egy viszonylag új területe, de hasznos eszköznek látszik a specifikus citokinek szerepének tanulmányozására normális és károsodott bőrben keletkezett sebek begyógyításában. Folyamatban vannak olyan I. fázisú klinikai vizsgálatok, amelyek a vérlemezke eredetű A vagy B növekedési faktort (PDGF) hordozó AdV vektor lokális és szisztémás toxicitását, valamint a maximálisan tolerálható dózist tanulmányozzák krónikus vénás elégtelenség talaján kialakult lábszárfekélyben és krónikus, nem gyógyuló diabeteses lábfekélyekben (14, 19, 61).

A génterápia okozta első haláleset

1999. szeptember 17-én Philadelphiában meghalt az a 18 éves fiú, akit az ornitin transzkarbamiláz (OTC) részleges hiánya által okozott örökletes betegség miatt AdV alapú génterápiával kezeltek. Ő volt az első beteg, aki magának a génterápiának a következtében halt meg. A beteg a vektor masszív dózisát, 38 trillió vírusrészecskét kapott, a legmagasabb dózist ebben a 18 beteget magában foglaló vizsgálati csoportban, megpróbálva elegendő funkcionáló OTC gént bejuttatni a májba a májereken keresztül. A vektor nem csak a megcélzott szervbe, a májba, de más szervekbe is eljutott. A betegben akut légúti syndroma alakult ki, és két nappal később az anoxia következtében kialakult többszörös szervi károsodás miatt meghalt.

A szigorú vizsgálatok ellenére is rejtély maradt, miért halt meg a beteg a terápia következtében. Ez azonban arra ösztönözte a kutatókat, hogy listát készítettek azokról a problémákról, amelyek megoldása szükséges az AdV vektor biztonságosságának javításához. A klinikusokat a vektordozírozás közös alapelveinek és a vírusrészecske-koncentráció standard mérésének elfogadására kell ösztönözni, adatbázisokat kell összeállítani a vektorokról és hatásaikról, és át kellene térni az újabban kidolgozott, modernebb és biztonságosabb AdV vektorok alkalmazására. A klinikusoknak a betegeket még gondosabban kell vizsgálni és a kutatóknak pontosabb adatokat kell gyűjteni a különböző vektorok sorsáról a szervezetben. A Recombinant Advisory Committee (RAC) felhívást adott ki a transzgénexpresszió mérésére a sejtekben és szövetekben, az immunstátus pontosabb értékelésére az adagolás előtt és után, valamint a vektorok eloszlásának tanulmányozására a szervezetben (biodisztribúció) (43, 62).

IRODALOM: 1. *Alemany, R., Gomez-Manzano, C., Balague, C. és mtsai:* Gene therapy for gliomas: molecular targets, adenoviral vectors, and oncolytic adenoviruses. Exp. Cell. Res., 1999, *252*, 1-12. – 2. *Allay, J. A., Steiner, M. S., Zhang, Y. és mtsai:* Adenovirus p16 gene therapy for prostate cancer. World J. Urol., 2000, *18*, 111-120. – 3. *Alvarez, R. D., Barnes, M. N., Gomez-Navarro, J. és mtsai:* A cancer gene therapy approach utilizing an anti-erb-2 single chain antibody-encoding adenovirus (Ad21): a phase I trial. Clin. Cancer Res., 2000, *6*, 3081-3087. – 4. *Alvarez, R. D., Gomez-Navarro, J., Wand, M. és mtsai:* Adenoviral-mediated suicide gene therapy for ovarian cancer. Mol. Ther., 2000, *2*, 524-530. – 5. *Ádám É., Nász I.:* A rekombináns adenovírusok jelentősége a kísérletes génterápiában. Orv. Hetil., 1995, *136*, 755-761. – 6. *Ádám, É., Nász, I., Hudecz, F. és mtsai:* Characterization of intertype specific epitopes on adenovirus hexons. Arch. Virol., 1998, *143*, 1669-1682. – 7. *Ádám, É., Nász, I., Lengyel, A.:* Characterization of adenovirus hexons by their epitope composition. Arch. Virol., 1996, *141*, 1891-1907. – 8. *Barnes, M. N., Pustilnik, T. B.:* Current strategies in gene therapy for ovarian cancer. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2001, *13*, 47-51. – 9. *Berkner, K. L.:* Development of adenovirus vectors for the expression of heterologous genes. Bio Techniques., 1986, *6*, 616-619. – 10. *Bilbao, G., Feng, M., Rancourt, C. és mtsai:* Adenoviral/retroviral vector chimeras: A novel strategy to achieve high-efficiency stable transduction in vivo. FASEB J., 1997, *11*, 624. – 11. *Boucher, R., Knowles, M., Johnson, L. és mtsai:* Gene therapy for cystic fibrosis using E1-deleted adenovirus: a phase 1 trial in the nasal cavity. Hum. Gene Ther., 1994, *5*, 615-639. – 12. *Boulay, J. L., Perruchoud, A. P., Reuter, J. és mtsai:* P21 gene expression as an indicator for the activity of adenovirus-p53 gene therapy in non-small cell lung cancer patients. Cancer Gene Ther., 2000, *7*, 1215-1219. – 13. *Brough, D. E., Hsu, C., Kulesa, V. A. és mtsai:* Activation of transgene expression by early region 4 is responsible for a high level of persistent transgene expression from adenovirus vectors

in vivo. J. Virol., 1997, *71*, 9206-9213. – 14. *Chandler, L. A., Ma, C., Gonzalez, M. A. és mtsai:* Matrix-enabled gene transfer for cutaneous wound repair. Wound Repair Regen., 2000, *8*, 473-479. – 15. *Chirmule, N., Hughes, J. V., Gao, G. P. és mtsa:* Role of E4 in eliciting CD4 T-cell and B-cell responses to adenovirus vectors delivered to murine and nonhuman primate lungs. J. Virol., 1998, *72*, 6138-6145. – 16. *Chrimule, N., Propert, K., Magosin, S. és mtsai:* Immune responses to adenovirus and adeno-associated virus in humans. Gene Ther., 1999, *6*, 1574-1583. – 17. *Clayman, G. L., Dreiling, L.:* Local delivery for gene therapy. Curr. Oncol. Rep., 1999, 1, 138-143. – 18. *Clayman, G. L., Frank, D. K., Bruso, P. A. és mtsa:* Adenovirus-mediated wild-type p53 gene tranfer as a surgical adjuvant in advanced head and neck cancers. Clin. Cancer Res., 1999, *5*, 1715-1722. – 19. *Crombleholme, T. M.:* Adenoviral-mediated gene transfer in wound healing. Wound Repair Regen., 2000, *8*, 460-472. – 20. *Crystal, R. G.:* In vivo and ex vivo gene therapy strategies to treat tumors using adenovirus gene transfere vectors. Cancer Chemother., 1999, 43 (Suppl), S90-99. – 21. *Crystal, R. G., Jaffe, A., Brody, S. és mtsai:* A phase I study in cytic fibrosis patients , of the safety, toxicity, and biological efficacy of a single administration of a replication deficient, recombinant adenovirus carrying the cDNA of the normal cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in the lung. Hum. Gene Ther., 1995, *6*, 643-666. – 22. *Csata S., Kulcsár G., Dán, P. és mtsai:* Adenovirus antibodies in tumorous diseases of the urogenital system. Acta Chirurg. Acad. Sci. Hung., 1982, *23*, 15-22. – 23. *Dachs, G. U., Dougherty, G. J., Stratford, I. J. és mtsa:* Targeting gene therapy to cancer: a review. Oncol. Res., 1997, *9*, 313-325. – 24. *Davis, A. R., Meyers, K., Wilson, J. M.:* High throughput method for creating and screening recombinant adenoviruses. Gene Ther., 1998, *5*, 1148-1152. – 25. *Douglas, J. T., Curiel, D. T.:* Adenoviruses as vectors for gene therapy. Science and Medicine, 1997, *4*, 44-53. – 26. *Douglas, J. T., Rogers, B. E., Rosenfeld, M. E.:* Targeted gene delivery by tropism-modified adenoviral vector. Nature Biotechn., 1996, *14*, 1574-1578. – 27. *Eastham, J. A., Hall, S. J., Seghal, I. és mtsai:* In vivo gene therapy with p53 or p21 adenovirus for prostate cancer. Cancer Res., 1995, *55*, 5151-5155. – 28. *Engelhardt, J. F., Ye, X., Doranz, B. és mtsa:* Ablation of E2A in recombinant adenoviruses improves transgene persistence and decreases inflammatory response in mouse liver. Proc. Natl Acad Sci. USA. 1994, *91*, 6196-6200. – 29. *Fisher, K. J., Kelley, W. M., Burda, J. F. és mtsa:* A novel adenovirus-adeno-associated virus hybrid vector that displays efficient rescue and delivery of the AAV genome. Hum. Gene Ther., 1996, *7*, 2079-2087. – 30. *Gabaglia, C. R., Pedersen, B., Hitt, M. és mtsai:* A single intramuscular injection with an adenovirus-expressing IL-12 protects BALB/c mice against Leishmania major infection, while treatment with an IL-4-expressing vector increases disease susceptibility in B10D2 mice. J. Immunol., 1999, *162*, 753-760. – 31. *Gao, G. P., Yang, Y., Wilson, J. M.:* Biology of adenovirus vectors with E1 and E4 deletions for liver-directed gene therapy. J. Virol., 1996, *70*, 8934-8943. – 32. *Graham, F. L., Smiley, J., Russel, W. C. és mtsa:* Characteristics of a human cell line transformed by DNA from human adenovirus type 5. Virology, 1977, *186*, 59-74. – 33. *Habib, N. A., Hodgson, H. J., Lemoine, N. és mtsa:* A phase I/II study of hepatic artery infusion with wtp53-CMV-Ad metastatic malignant liver tumours. Hum. Gene Ther., 1999, *10*, 2019-2034. – 34. *Habib, N. A., Sarraf, C. E., Mitry, R. R. és mtsai:* E1B-deleted adenovirus (d11520) gene therapy for patients with primary and secondary liver tumors. Hum. Gene Ther., 2001, *12*, 219-226. – 35. *Hardy, S., Kitamura, M., Harris-Stansil, T. és mtsai:* Construction of adenovirus vectors through Cre.lox recombination. J. Virol., 1997, *71*, 1842-1849. – 36. *Harvey, B. G., Leopold, P. L., Hackett, N. R. és mtsai:* Airway epithelial CFTR mRNA expression in cystic fibrosis patients after repetitive administration of a recombinant adenovirus. J. Clin. Invest., 1999, *10*, 1245-1255. – 37. *Hasenburg, A., Tong, X. W., Rojas-Martinez, A. és mtsai:* Thymidine kinase gene therapy with concomitant topotecan chemotherapy for recurrent ovarian cancer. Cancer Gene Ther., 2000, *7*, 839-844. – 38. *Hasenburg, A., Tong, X. W., Rojas-Martinez, A. és mtsai:* Thymidine kinase (TK) gene therapy of solid tumors: valacyclovir facilities outpatient treatment. Anticancer Res., 1999, *19*, 2163-2165. – 39. *Herman, J. R., Adler, H. L., Aguilar-Cardova, E. és mtsai:* In situ gene therapy for adenocarcinoma of the prostate: a phase I clinical trial. Hum. Gene Ther., 1999, *10*, 1239-1249. – 40. *Hitt, M. M., Addison, C. L., Graham, F. L.:* Human adenovirus vectors for gene transfer into mammalian cells. In Advances in Pharmacology. Szerk.: *August, T.* 1997, *40*, 137-206. – 41. *Hitt, M. M., Graham, F. L.:* Adenovirus vectors for human gene therapy. Adv. Virus Res., 2000, *55*, 479-505. – 42. *Hitt, M. M., Parks, R. J., Graham, F. L.:* Structure and genetic organization of adenovirus vectors. In The development of human gene therapy Szerk: Friedman, T. Cold Spring Harbor Lab. Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999, 61-86, – 43. *Hollon, T.:* Researchers and regulators reflect on first gene therapy death. Nature Medicine, 2000, *6*, 6. – 44. *Imler, J. L., Chartier, C., Dreyer, D. és mtsai:* Novel complementation cell lines derived from human lung carcinoma A549 cells support the growth of E1-deleted adenovirus vectors. Gene Ther., 1996, *3*, 75-84. – 45. *Kafri, T., Morgan, D., Krahl, T. és mtsai:* Cellular immune response to adenoviral vector infected cells does not require de novo viral gene expression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, *95*, 11377-11382. – 46. *Khuri, F. R., Nemunaitis, J., Ganly, I. és mtsai:* A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. Nat. Med., 2000, *6*, 879-885. – 47. *Kochanek, S., Clemens, P., Mitani, K. és mtsai:* A new adenoviral vector: replacement of all viral coding sequences with 28 kb of DNA independently expressing both full-lenght dystrophin and β-galactosidase. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, *93*, 5731-5736. – 48. *Kong, H. L., Hecht, D., Song, W. és mtsai:* Regional suppression of tumor growth by in vivo transfer of a cDNA encoding a secreted form of the extracellular domain of the flt-1 vascular endothelial growth factor receptor. Hum. Gene Ther., 1998, *9*, 823-833. – 49. *Krasnykh, V., Dmitriev, I., Mikheeva, G. és mtsai:* Characterization of an adenovirus vector containing a heterologous peptide in the HI loop of the fiber knob. J. Virol., 1998, *72*, 1844-1852. – 50. *Krasnykh, V. N., Mikheeva, G. V., Douglas, J. T.:* Generation of recombinant adenovirus vectors with modified fibers for altering viral tropism. J. Virol., 1996, *70*, 6839-6846. – 51. *Krougliak, V., Graham, F. L.:* Development of cell lines capable of complementing E1, E4, and protein IX defective adenovirus type 5 mutants. Hum. Gene Ther., 1995, *6*, 1575-1586. – 52. *Kulcsár G., Csata S., Nász I.:* Isolation of an infectious oncogenic adenovirus strain from the stimulated lymphocytes of a patient with bladder tumor. Acta Microbiol. Hung., 1991, *38*, 91-94. – 53. *Lahti, K. G., Vale, P. R., Losordo, D. W. és mtsai:* Gene therapy with vascular endothelial growth factor for inoperable coronary disease: anesthetic management and results. Anesth. Analg., 2001, *92*, 19-25. – 54. *Lee, M. G., Abina, M. A., Perricaudet, M.:* The constitutive expression of the immunomodulatory gp 19k protein in E1-, E3-adenoviral vectors strongly reduces the host T cell response against the vector. Gene Ther., 1995, *2*, 256-262. – 55. *Leppard, K. N.:* E4 gene function in adenovirus, adenovirus vector and adeno-associated virus infection. J. Gen. Virol., 1997, *78*, 2131-2138. – 56. *Lieber, A., He, C. Y., Kay, M .A.:* Adenoviral preterminal protein stabilizes mini-adenoviral genomes in vitro and in vivo. Nat. Biotechnol., 1997, *15*, 1383-1387. – 57. *Lin, P., Buxton, J. A., Acheson, A. és mtsai:* Antiangiogenic gene therapy targeting the endothelium-specific tyrosine kinase Tie2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, *95*, 8829-8834. – 58. Mack, C. A., Song, W. R., Carpenter, H. és mtsai: Circumvention of anti-adenovirus neutralising immunity by administration of an adenoviral vector of an alternate serotype. Hum. Gene Ther., 1997, *8*, 99-109. – 59. *Marchand-Pinatel, S., Planells, R., Merten, M. D. és mtsai:* A quantitative multistandard reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulate: its usefulness in studying efficiency of gene transfere. Anal. Biochem., 2000, *283*, 200-206. – 60. *Marchisone, C., Pfeffer, U., Del Grosso, F. és mtsai:* Progress towards gene therapy for cancer. J. Exp. Clin. Cancer Res., 2000, *19*, 261-270. – 61. *Margolis, D. J., Crombleholme, T., Herlyn, M.:* Clinical protocol: phase I trial to evaluate the safety of H5.020CMV.PDGF-B for the treatment of a diabetic insensate foot ulcer. Wound Repair Regen., 2000, *8*, 480-793. – 62. *Marshal, E.:* Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. Science, 1999, *286*, 2244-2245. – 63. *Mastrangeli, A., Harvey, B. G., Yao, J. és mtsai:* „Seroswich" adenovirus mediated in vivo gene transfer: circumvention of anti-adenovirus humoral immune defense against repeat adenovirus vector administration by changing the adenovirus serotype. Hum. Gene Ther., 1996, *7*, 79-87. – 64. *Michael, S., Hong, J., Curiel, D. és mtsa:* Addition of a short peptide ligand to the adenovirus fiber protein. Gene Ther., 1995, *2*, 660-669. – 65. *Molinier-Frenkel, V., Boulaire, C. L., Gal, F. A. és mtsai:* Longitudinal follow-up of cellular and humoral immunity induced by recombinant adenovirus-mediated gene therapy in cancer patients. Hum. Gene

Ther., 2000, *11*, 1911-1920. – 66. *Molnar-Kimber, K. L., Sterman, D. H., Chang, M. és mtsai:* Impact of preexisting and induced humoral and cellular immune responses in an adenovirus-based gene therapy phase I clinical trial for localized mesothelioma. Hum. Gene Ther., 1998, *9*, 2121-2133. – 67. *Morral, N., O'Neal, W., Rice, K. és mtsai:* Adminstration of helper-dependent adenoviral vectors and sequential delivery of different vector serotype for long-term liver-directed gene transfer in baboons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, *96*, 12816-12821. – 68. *Morris, J. C., Ramsey, W. J., Wildner, O. és mtsai:* A phase I study of intralesional administration of an adenovirus vector expressing the HS-1 thymidine kinase gene (AdV.RSV.TK) in combination with escalating doses of ganciclovir in patients with cutaneous metastatic malignant melanoma. Hum. Gene Ther., 2000, *11*, 487-503. – 69. *Nász I., Ádám É.:* Ujabb fejlemények és irányzatok az adenovírus-kutatásban. Orv. Hetil., 1997, *43*, 2711-2724. – 70. *Nász I., Ádám É., Lengyel A.:* Alternate adenovirus type-pairs for a possible circumvention of host immune response to recombinant adenovirus vectors. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 2001, *48*, 141-146. – 71. *O'Brien, T., Simari, R. D.:* Gene therapy for atherosclerotic cardiovascular disease: a time for optimism and caution. Mayo Clin. Pro., 2000, *75*, 831-834. – 72. *Old, J. L.:* Immunotherapy for cancer. Sci. Am., 1996, *275*, 102-109. – 73. *O'Malley, B. W. Jr., Couch, M. E.:* Gene therapy and strategies for head and neck cancer. Adv. Otorhinolaryngol., 2000, *56*, 279-288. – 74. *Pagliaro, L. C.:* Gene therapy for bladder cancer. World J. Urol., 2000, *18*, 148-151. – 75. *Parks, R. J., Evelegh, C., Graham, F. L.:* Use of helper-dependent adenoviral vectors of alternative serotypes permits repeat vector administration. Gene Ther., 1999, *6*, 1565-1573. – 76. *Perricone, M. A., Rees, D. D., Sacks, C. R. és mtsai:* Inhibitory effect of cystic fibrosis sputum on adenovirus mediated gene transfere in cultured epithelial cells. Hum. Gene Ther., 2000, *ll*, 1997-2008. – 77. *Rancourt, C., Rogers, B. E., Sosnowski, B. A. és mtsai:* Basic fibroblast growth factor enhancement of adenovirus-mediated delivery of herpes simplex virus thymidine kinase gene results in augmented therapeutic benefit in a murine model of ovarian cancer. Clin. Cancer Res., 1998, *4*, 2455-2461. – 78. *Randrianarison-Jewtoukoff, V., Perricaudet, M.:* Recombinant adenoviruses as vaccines. Biologicals, 1995, *23*, 145-157. – 79. *Recchia, A., Parks, R. J., Lamartina, S. és mtsai:* Site-specific integration mediated by a hybrid adenovirus/adeno-associated virus vector. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1999, *96*, 2615-2620. – 80. *Rochat, T.:* Somatic gene therapy of mucoviscidosis using recombinant adenovirus: the start of a long course. Schweiz Med. Wochenschr., 1997, *127*, 148-157. – 81. *Rodrigues, E. G., Zavala, F., Nussenzweig, R. S. és mtsai:* Efficient induction of protective anti-malaria immunity by recombinant adenovirus. Vaccine, 1998, *16*, 1812-1817. – 82. *Romano, G., Michell, P., Pacilio, C. és mtsa:* Latest developments in gene transfer technology: achievements, perspectives, and controversies over therapeutic applications. Stem. Cells, 2000, *18*, 19-39. – 83. *Rosenfeld, M. A., Yoshimura, K., Trapnell, B .C. és mtsai:* In vivo transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene to the airway epithelium. Cell, 1992, *68*, 143-155. – 84. *Rosengart, T. K., Lee, L. Y., Patel, S. R. és mtsai:* Six-month assessment of a phase I trial of angiogenic gene therapy for the treatment of coronary artery disease using direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing the VEGF121 cDNA. Ann. Surg., 1999, *230*, 466-470. – 85. *Roth, J. A., Swisher, S. G., Merrit, J. A. és mtsai:* Gene therapy for non-small cell lung cancer: a preliminary report of a phase I trial of adenoviral p53 replacement. Semin. Oncol., 1998, *25*, 33-37. – 86. *Russel, W. C., Adrian, T., Bartha, A. és mtsai:* Adenoviridae. In Virus taxonomy. Sixth report of the International Committe on taxonomy of viruses. Szerk.: Murphy, F. A., Fauquet, C. M., Bishop, D. H. L.: Arch. Virol., 1996, *10*, (Suppl.) 128-133. – 87. *Samulski, R. J., Zhu, X., Xias, X.:* Targeted integration of adeno-associated virus (AAV) into human chromosome 19 (published erratum appears in EMBO J., 1992, *11*, 1228 (EMBO J., 1991, *10*, 3941-3950) – 88. *Sandmair, A. M., Loimas, S., Puranen, P. és mtsai:* Thymidine kinase gene therapy for human malignant glioma, using replication-deficient retroviruses or adenoviruses. Hum. Gene Ther., 2000, *11*, 2197-2205. – 89. *Schuler, M., Rochlitz, C., Horowitz, J. A. és mtsai:* A phase I study of adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfere in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Hum. Gene Ther., 1998, *9*, 2075-2082. – 90. *Shalev, M., Kadmon, D., Teh, B. S. és mtsai:* Suicide gene therapy toxicity after multiple and repeat injections in patients with localized prostate cancer. J. Urol., 2000, *163*, 1747-1750. – 91. *Smith, T. A., White, B. D., Gardner, J. M. és mtsai:* Transient immunosuppression permits successful repetitive intravenous administration of an adenovirus vector. Gene Ther., 1996, *3*, 496-502. – 92. *Sterman, D. H., Treat, J., Litzky, L. A. és mtsai:* Adenovirus-mediated herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy in patients with localized malignancy: results of phase I clinical trial in malignant mesothelioma. Hum. Gene Ther., 1998, *9*, 1083-1092. – 93. *Stewart, A K., Lassam, N. J., Quirt, I. C. és mtsai:* Adenoviral-mediated gene delivery of interleukin-2 in metastatic breath cancer and melanoma: results of a phase I clinical trial. Gene Ther., 1999, *6*, 350-363. – 94. *Sweeney, P., Pisters, L. L.:* Ad5CMVp53 gene therapy for locally advanced prostate cancer – where do we stand? World J. Urol., 2000, *18*, 121-124. – 95. *Swisher, S .G., Roth, J. A., Nemunaitis, J. és mtsai:* Adenovirus-mediated p53 gene transfer in advanced non-small-cell lung cancer. J. Natl. Cancer Inst., 1999, *91*, 763-771. – 96. *Tournier-Lasserve, E.:* Gene therapy and beyond. Lancet, 2000, *354*, 22. – 97. *Trask, T. W., Trask, R. P., Augilar-Cordova, E. és mtsai:* Phase I study of adenoviral delivery of the HSV-tk gene and ganciclovir administration in patients with current malignant brain tumors. Mol. Ther., 2000, *1*, 195-203. – 98. *Wickham, T. J., Carrion, M. E., Kovesdi, I.:* Targeting of adenovirus penton base to new receptors through replacement of its GRD motif with other receptor-specific motifs. Gene Ther., 1995, *2*, 750-756. – 99. *Wickham, T. J., Haskard, D., Segal, D. és mtsa:* Targeting endothelium for gene therapy via receptors up-regulated during angiogenesis and inflammation. Cancer Immunol. Immunother., 1997, *45*, 149-151. – 100. *Wickham, T. J., Segal, D. M., Roelvink, P. W.:* Targeted adenovirus gene transfer to endothelial and smooth muscle cells by using bispecific antibodies. J. Virol., 1996, *70*, 6831-6838. – 101. *Wierda, W. G., Cantwell, M. J., Woods, S. J. és mtsai:* CD40-ligand (CD154) gene therapy for chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2000, *96*, 2917-2924. – 102. *Wilott, R. W., Whitsett, J., Trapnell, B.:* A phase I study of gene therapy of cystic fibrosis utilizing a replication deficient recombinant adenovirus vector to deliver the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator cDNA to the airways. In Federal Register. 1995, *58*, 21 737-21 740. – 103. *Wilson, J. M.:* Gene therapy for cystic fibrosis: challenges and future directions. J. Clin. Invest., 1995, *96*, 2547-2554. – 104. *Wilson, J. M., Engelhardt, J., Grossman, M. és mtsai:* Gene therapy of cystic fibrosis lung disease using E1 deleted adenoviruses: phase 1 trial. Hum. Gene Ther., 1994, *5*, 501-519. – 105. *Wivel, N. A., Gao, G-P., Wilson, J. M.:* Adenovirus vectors. In The development of human gene therapy" Szerk.: Friedman, T. Cold Spring Harbor Lab Press, San Diego, CA, 1999, 87-110. – 106. *Yang, Y., Trinchieri, G., Wilson, J. M.:* Recombinant IL-12 prevents formation of blocking IgA antibodies to recombinant adenovirus and allows repeated gene therapy to mouse lung. Nat. Med., 1995, *1*, 890-893. – 107. *Yeh, P., Perricaudet, M.:* Advances in adenoviral vectors: from genetic engineering to their biology. FASEB J., 1997, *11*, 615-623. – 108. *Yen, N., Ioannides, C .G., Xu, K. és mtsai:* Cellular and humoral immune responses to adenovirus and p53 protein antigens in patients following intratumoral injection of an adenovirus vector expressing wild-type. Cancer Gene Ther., 2000, *7*, 530-536. – 109. *Zwacka, R. M., Dunlop, M. G.:* Gene therapy for colon cancer. Hematol. Oncol. Clin. North Am., 1998, *12*, 595-615.

(Ádám Éva dr. *Budapest,* Nagyvárad tér 4. 1089)

„A bajt csírájában fojtsd el, mert elkésik az orvosság,
ha a betegség a hosszú halogatás miatt elmérgesedik."

Ovidius

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. MAKÓ: Dr. Diósszilágyi Sámuel Városi Kórház	Tel.: 06 (62) 213-566
19. NAGYKANIZSA: Nagykanizsa M. J. V. Kórháza	Tel.: 06 (93) 311-500
20. OROSHÁZA: Orosháza V. Ö. Kórháza	Tel.: 06 (68) 411-166
21. PÁPA: Gróf Esterházy Kórház	Tel.: 06 (89) 324-444
22. SALGÓTARJÁN: Szent Lázár Megyei Kórház	Tel.: 06 (32) 311-222
23. SOPRON: Sopron M. J. V. Erzsébet Kórház	Tel.: 06 (99) 312-120
24. SZÉKESFEHÉRVÁR: Fejér Megyei Szent György Kórház	Tel.: 06 (22) 535-500
25. SZEKSZÁRD: Tolna Megyei Kórház	Tel.: 06 (74) 501-500
26. SZENTES: Csongrád M. Ö. Területi Kórház	Tel.: 06 (63) 313-244
27. SZOLNOK: MÁV Kórház	Tel.: 06 (56) 426-633
28. SZOMBATHELY: Vas Megyei Markusovszky Kórház	Tel.: 06 (94) 311-542
29. TATABÁNYA: Szent Borbála Megyei Kórház	Tel.: 06 (34) 311-188
30. VÁC: Jávorszky Ödön Városi Kórház	Tel.: 06 (27) 317-000
31. VESZPRÉM: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (88) 420-211
32. ZALAEGERSZEG: Zala Megyei Kórház	Tel.: 06 (92) 311-410

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:

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

A köves megbetegedések Lithoterápiás 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

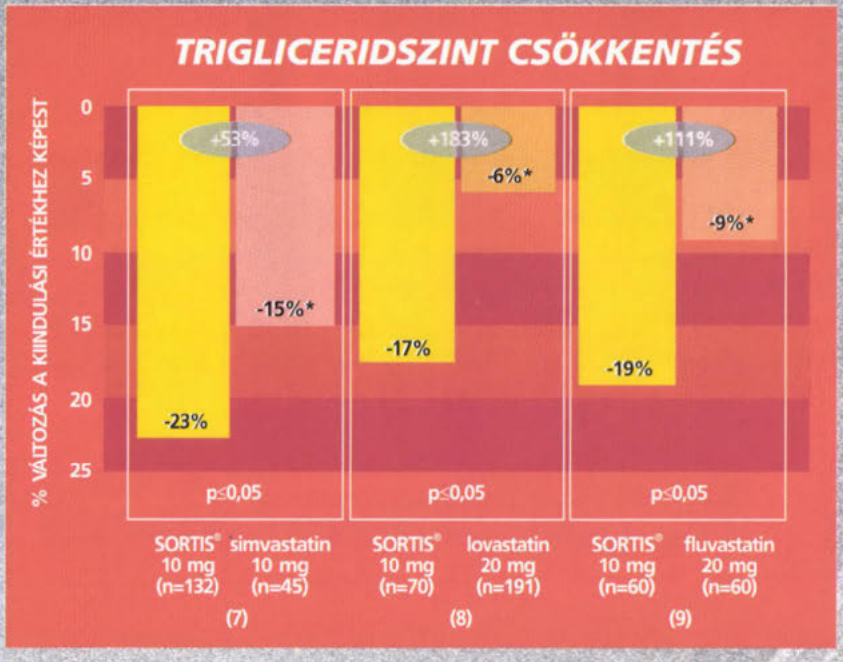

Sortis®
ATORVASTATIN
A
VILÁG
LEGGYAKRABBAN
HASZNÁLT
LIPIDSZINT
CSÖKKENTŐJE
AMIKOR A KEVESEBB JOBB...
Pfizer

Sortis®
ATORVASTATIN

A SORTIS®10 mg-os DÓZISÁVAL

-13–27%-os

TRIGLICERIDSZINT CSÖKKENTÉS ÉRHETŐ EL A KIINDULÁSI ÉRTÉKTŐL FÜGGŐEN (5)(6)



A KEVERT DYSLIPIDAEMIÁS BETEGEK IS EREDMÉNYESEN KEZELHETŐK MONOTERÁPIÁVAL

5 *Alkalmazási előirat*

6 *Schrott H. et al.: A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study of Atorvastatin J. Cardiovasc. Therapeut 1998;3(2): 119-124.*

7 *Dart A. et al.: A Multicenter, Double-Blind, One-Year Study Compare Safety and Efficacy of Atorvastatin Versus Simvastatin in Patient with Hypercholesterolemia Am. J.Cardiol. 1997;80:39-44.*

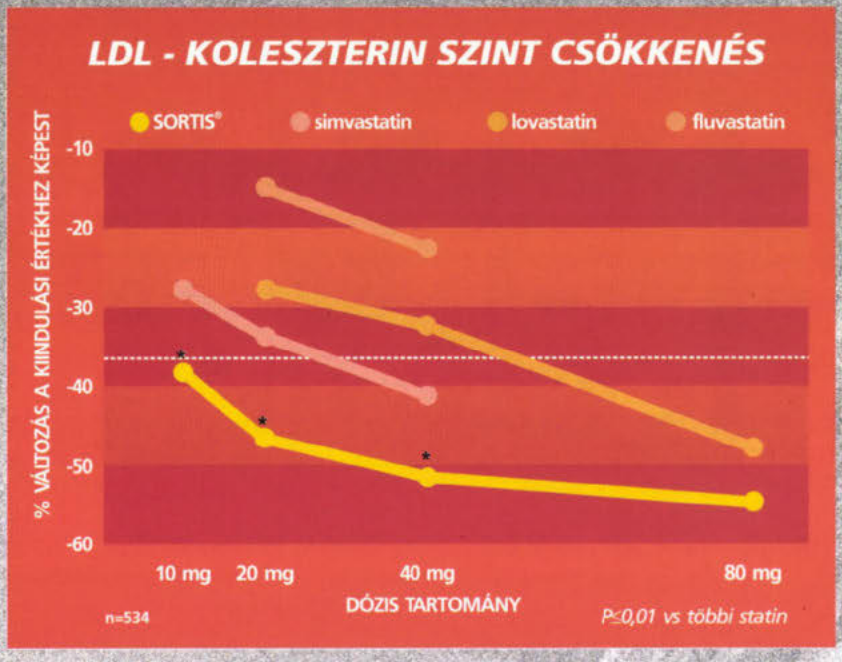
8 *Davidson M. et al.: Comparison of One-Year Efficacy and Safety of Atorvastatin Versus Lovastatin in Patient in Primary Hypercholesterolemia Am. J.Cardiol. 1997;79:1475-1481.*

9 *Schuster H. et al.: Randomised, Double-Blind, Parallel-group Trial of Atorvastatin and Fluvastatin on Plasma Levels in Patients with Untreated Hyperlipidaemia The British Journal of Cardiology 5. 1998 (11) 598-602.*

Sortis®
ATORVASTATIN

MÁR A 10 mg-os SORTIS®-SZAL ERÉLYES LDL-C CSÖKKENÉS ÉRHETŐ EL(2)

-38%



A BETEGEK 74%-a ELÉRI AZ EAS LDL-C CÉLÉRTÉKET(3)
KEVESEBB DÓZISEMELÉS SZÜKSÉGES
A TÖBBI STATINHOZ HASONLÓ TOLERÁLHATÓSÁG(4)

1. *IMS Health World Review 2001.*
2. *Jones P. et al.: Comparative dose efficacy study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in patients with Hypercholesterolemia (THE CURVES STUDY). Am. J.Cardiol. 1998;81:582-587.*
3. *Data on file Parke-Davis, USA*
4. *Data on file Parke-Davis, USA*

Sortis®

ATORVASTATIN

10 mg

KIEMELKEDŐEN HATÉKONY KEZDŐDÓZIS

Hatékony LDL-C csökkentés
-38% (2)

A BETEGEK 74%-a ELÉRI AZ EAS LDL-C CÉLÉRTÉKET (3)

A koleszterinszint csökkentés
-28% (2)

KEVESEBB DÓZISEMELÉS SZÜKSÉGES

Trigliceridszint csökkentés
-13–27% (5)(6)

KEVERT DYSLIPIDAEMIÁS BETEGEK IS EREDMÉNYESEN KEZELHETŐK MONOTERÁPIÁVAL

Megszakított kezelés
<2% (4)(5)

A TÖBBI STATINHOZ HASONLÓ TOLERÁLHATÓSÁG

AMIKOR A KEVESEBB JOBB...

Sortis
ATORVASZTATIN

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL
10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettánként.

3. GYÓGYSZERFORMA
Filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK
4.1 Terápiás javallatok
A diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentésére, primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa és IIb típusnak) javallt, ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. A Sortis továbbá homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-aphaeresis) kiegészítéseként, vagy ezen eljárások hiányában javasolt.

4.2 Adagolás és alkalmazás
Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reagálása alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközökben indokolt a klinikai képnek megfelelően módosítani. A maximális napi adag: 1-szer 80 mg. A gyógyszert bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni.
Primer hypercholesterinaemia és kevert hiperlipidaemia: A betegek többsége naponta egyszer 10 mg Sortis-szal eredményesen kezelhető. A kezelés eredménye 2 héten belül mutatkozik, de a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás tartós kezelés során is fennáll.
Az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) ajánlása a lipidstátusra (1998): Igazolt koronáriabetegségben, vagy más atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú iszkémiás egyének esetén az ajánlott LDL-C <3 mmol/l (115mg/dl) és az összkoleszterin <5 mmol/l (190 mg/dl).
Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia: A kezdő adag naponta egyszer 10 mg. Az adagot egyedileg, a vér LDL-koleszterin szintjének függvényében kell megállapítani. Az adagolás 4 hetes időközökben módosítandó, napi 40 mg eléréséig. Ezt követően a napi 40 mg atorvasztatin epesavkötő ioncserélő gyantával kombinálható, vagy az adagolás legfeljebb napi egyszer 80 mg atorvasztatin dózishatárig növelhető.
Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia: Egy klinikai vizsgálat 64 betege közül 46 esetében ismert volt az LDL-receptor státusza. Ennél a 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A Sortis dózisát napi 80 mg-ig emelték. A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél a Sortis adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be, mely egyéb lipidcsökkentő eljárás (pl. LDL-aphaeresis) kiegészítésére, vagy annak hiányában alkalmazható.
Beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése: A vesebetegségnek nincs hatása sem a Sortis plazmakoncentrációira, sem a lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.
Idősek kezelése: A gyógyszer hatása, ill. biztonságossága- az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.
Gyermekek kezelése: Gyermekek kezelése csak szakorvosi felügyelet mellett lehetséges, erre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos anyagcserezavarban, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagról állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ezen betegek esetében naponta egyszer 10 mg, mely a beteg türőképességétől és a kezelésre adott klinikai választól függően 80 mg-ig emelhető. A gyermekek lejlődésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok.

4.3 Ellenjavallatok
A Sortis ellenjavallt ezen gyógyszer alkotórészeinek bármelyikével szemben túlérzékeny betegeknek, aktív májbetegség esetén, vagy ha a szérumtranszaminázok tisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkednek. Myopathia, terhesség, szoptatás esetén; ill. fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések
Májra gyakorolt hatások: A kezelés megkezdése előtt és alatt is szabályos időközökben el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokon a betegeken, akiken májkárosodásra utaló bármilyen jelek vagy tünetek jelentkeznek, haladéktalanul el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokat a betegeket, akiknél a transzaminász értékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminász értékek tartósan meghaladják a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Azoknak a betegeknek, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel, az atorvasztatin-kezelése fokozott óvatosságot igényel.
Vázizomzatra gyakorolt hatások: Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben jelentetlek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszfokináz (CPK)-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet korismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló jel vagy tünet esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha ez huzamosabb idón át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normálérték felső határának tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (id. még 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók
Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttadása a myopathia kifejlődésének kockázatát növeli, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenség csatlakozik. Az atorvasztatint a cytochrom P450 3A 4 metabolizálja. A más HMG-CoA-reduktáz gátlókkal nyert tapasztalatok alapján a Sortist a cytochrom P450 3A 4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin és azol-típusú antimikotikumok: pl. itrakonazol) együtt csak fokozott óvatossággal szabad adni. Azon gyógyszerek Sortisra gyakorolt hatása, melyek a cytochrom P450 3A 4-et indukálják (pl. fenitoin, rifampicin), nem ismert. Ugyanezen izoenzim segítségével metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel nem ismeretesek ugyari kölcsönhatások, de a szűk terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú antiarrhythmiás szerek (amiodaron) esetén. Klinikai vizsgálatok során, melyekben a Sortist vérnyomás-, ill. vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, szignifikáns klinikai interakciót nem észleltek.
Eritromicin: Egészséges személyekben a Sortis és naponta 4-szer 500 mg eritromicin – a cytochrom P 450 3A 4 ismert inhibitora – együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.
Digoxin: Digoxin és a Sortis többszöri dózisban történő egyidejű bevétele a digoxin plazma-koncentrációját a steady-state folyamán kb. 20%-kal növelte. Ezért azokat a betegeket, akik digoxint szednek, megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.
Orális fogamzásgátlók: Orális fogamzásgátlók atorvasztatinnal történő együttadása a noretisteron és etinil-ösztradiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentrációnövekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell venni.
Colestipol: Colestipol és Sortis egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25%). Ugyanakkor a két szer együttes szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint külön-külön történő bevételkor.
Antacidumok: A Sortis magnézium- vagy alumíniumhidroxid hatóanyagú antacidum-szuszpenziókkal együtt történő bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.
Warfarin: Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a protrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoaguiánst szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket Sorisszal egészítik ki.
Fenazon: Fenazon mellett a Sortis ismételt bevétele csekély vagy semmilyen hatást sem gyakorolt a fenazon kiválasztására.
Cimetidin: Cimetidin és Sortis interakciójának vizsgálata során nem figyeltek meg kölcsönhatásokat.

4.6 A készítmény alkalmazása a terhesség és szoptatás időszakában
A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságos voltát terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktázt gátlók az embrió és a foetus lejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin kezelésekor 20 mg/kg/nap adagolásnál az utódok lejlődésének késleltetését és a szülést követően csökkent túlélést figyeltek meg. Patkányok anyatejében a plazmaéhoz hasonló atorvasztatin és aktív metabolit koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a szer vagy anyagcseretermékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre
Nem jelentettek arra utaló nemkívánatos eseményeket, hogy a Sortist szedő betegek gépjárművezetéshez és veszélyes gépek üzemeltetéséhez szükséges képességei csökkennének.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások
A Sortis általában jól tolerálható. A mellékhatások többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. Klinikai vizsgálatok során a Sortisnak tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a hagyta abba a kezelést. Ellenőrzött klinikai vizsgálatok során a Sortis terápiának tulajdonított leggyakoribb mellékhatások (1%, vagy több mint 1%): székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, feltájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Mint más HMG-CoA-reduktázt gátlók esetében, a Sortissal kezelt betegekben is a szérumtranszaminázok emelkedését jelentették. Ez csekély mértékű és átmeneti jellegű emelkedés volt, mely nem vezetett a terápia megszakításához. Klinikai jelentőségű emelkedést (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosa) a Sortisszal kezelt betegek 0,8%-ában mértek. Ezen enzimemelkedések dózistól függő mértékben jelentkeztek, és minden esetben átmenetinek bizonyultak. A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) szintek emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a Sortist kapó betegek 2,5%-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortisszal kezelt betegek 0,4%-ában észlelték. Ezen betegek 0,1%-a számolt be egyidejű izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységéről vagy gyengeségről. Az alábbi ritkán előforduló mellékhatásokról számoltak be. Nem valamennyi tekinthető szükségszerűen az atorvasztatin kezelés közvetlen következményeinek: myositis, myopathia, rhabdomyolysis, paraesthesia, perifériás neuropathia, pancreatitis, hepatitis, cholestatikus icterus, anorexia, hányás, alopecia, pruritus, bőrkiütés, impotencia, hyperglykaemia és hypoglykaemia, mellkasi fájdalom, szédülés, thrombocytopenia és allergiás reakciók, pl. angioneurotikus oedema.

4.9 Túladagolás
Az atorvasztatin túladagolásának speciális kezelése nincs. Ha túladagolás forduI elő, a betegot tünetileg kell kezelni. Ha szükséges, támogató beavatkozásokat kell végezni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós próbákat, és ellenőrizni kell a szérum CPK értékeket. A hatóanyag nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialyzistól nem várható az atorvasztatin-clearance szignifikáns gyorsítása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok
ATC: C10AA05
Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív, kompetitív gátlója. Ez az enzim katalizálja a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A átalakulás sebességét mevalonáttá, ami ide értve a koleszterint is, a szterolok előanyaga. A májban a triglicerídek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be és a szövetekhez történő továbbszállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) a VLDLből keletkeznek és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorok révén épülnek le. Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz és a májban folyó koleszterinszintézis gátlása révén csökkenti a plazmában a koleszterin- és a lipoproteinszintet és emeli a májban lévő sejtfelszíni LDL-receptorok számát, ami gyorsítja az LDL felvételét és lebontását. Az atorvasztatin csökkenti az LDLprodukciót és az LDL részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL receptoraktivitás mélyrehatóan és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. A Sortis homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben az LDL-koleszterinszint csökkenését hozza létre. A betegek ezen csoportja általában nem reagál a lipidcsökkentő gyógyszerekre.
Egy dózis-hatástanulmányban kimutatták, hogy a Sortis csökkenti az összkoleszterin szintet (30-46%), az LDL-koleszterin szintet (41-61%), az apolipoprotein B-t (34-50%) és a triglicerídszintet (14-33%), és egyidejűleg változó mértékben emeli a HDL-koleszterin szintet és az apolipoprotein-A1-szintet a plazmában. Ezek az eredmények azonos mértékben vonatkoznak a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában, a hypercholesterinaemia nem familiáris formájában és a kevert hyperlipidaemiában – beleértve a nem inzulinfüggő diabetes mellitust is – szenvedő betegre.
Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és apolipoprotein B szintek csökkenése a kardiovaszkuláris események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett morbiditási és mortalási vizsgálatok még nem fejeződtek be.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok
Felszívódás: Az atorvasztatin, per os bevételét követően gyorsan felszívódik. A maximális plazmaszintet 1-2 óra alatt éri el. A felszívódás mértéke a hatóanyag mennyiségével arányosan növekszik. Az abszolút biohasznosulás megközelítően 12% és a szisztémásan hasznosuló HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás kb. 30%. A csekély szisztémás hasznosulás a gastrointestinalis mucosában lezajló presszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.
Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer ≈98%-ban kötődik a plazmafehérjéhez.
Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 –orto- és parahidroxilált származékokká és különböző β-oxidációs termékekké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő gátlóaktivitás mintegy 70%-át az aktív metabolitoknak tulajdonítják.
Kiválasztás: Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy a hatóanyag nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.
Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban
Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknél, mint fiatalabb felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatalabb egyénekben tapasztalttakkal.
Gyermekek: Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.
Nemek közötti különbségek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (általában 20%-kal magasabb a C_{max} és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentősége.
Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatinnak és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.
Májelégtelenség: Krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B) az atorvasztatin plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (C_{max} kb.16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei
Az atorvasztatin patkányokban nem volt karcinogén. A maximális alkalmazott adag 63-szorosa volt a maximális humán dózisnak (napi 80 mg/ttkg alapján, és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott AUC (0-24) értékeket alapul véve. Két évig tartó, egereken végzett vizsgálat során hímállatokban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális dózissal kezeltek, és a ttkg-ra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint az emberben vizsgált legnagyobb adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az AUC (0-24) értékek alapján. Négy *in vitro* vizsgálat során metabolikus aktivitással vagy anélkül, - és egy *in vivo* vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagen vagy clastogen hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a him ill. ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogen hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI ADATOK
6.1 Segédanyagok jegyzéke
Segédanyagok: polisztorbát 80, magnézium-sztearát, hidroxi-propil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz monohidrát, kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, Szinetikon emulzió, „Opadry White YS-1-7040" (hipromellóz, makrogol 8000, titán-dioxid, talkum), „Candelilla viasz".

6.2 Inkompatibilitások
Nem ismertek.

6.3 Lejárati idő
3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások
Eltartása: szobahőmérsékleten, 20-25 °C között.

6.5 Csomagolás
30 db, 50 db, ill. 100 db (10 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „10" másik oldalán „PD155" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (20 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „20" másik oldalán „PD156" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (40 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „40" másik oldalán „PD157" jelzéssel ellátott filmtabletta.
(Parke-Davis)

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások
Nincsenek.

6.7 Megjegyzés ®
Kiadhatóság: Csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
Parke-Davis GmBH, Németország, a Pfizer csoport tagja

OGYI-T: 6542/01- 03 (10 mg filmtabletta)
OGYI-T: 6543/01- 03 (20 mg filmtabletta)
OGYI-T: 6544/01- 03 (40 mg filmtabletta)

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 1401.41/2001

SORTIS 10 mg filmtabletta 30x
Fogyasztói ár: 6300 Ft
Tb. támogatás: 4410 Ft (70%)

sort-2001/VIIII/16

Pfizer

Pfizer Kft. Budapest, 1123 Alkotás u. 53.

Gondolatok a kis molekulatömegű heparinok (LMWH) adagolásáról

Udvardy Miklós dr. és Rák Kálmán dr.

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

A kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) adagolása az adott készítmény alkalmazási leiratának megfelelően, készítményenként is jelentősen különbözik. A terápiás dózisok elég egységesen testsúlyra vannak megadva. Kevesebbet tudunk azonban a testösszetétel megváltozásának (nagyfokú kövérség vagy lesoványodás) arról a hatásáról, hogy ez befolyásolja-e, s miként a testsúly alapú dozírozás mellett az LMWH-k hatását. A profilaxis, de méginkább a perioperatív profilaxis tekintetében kétfajta közelítéssel találkozhatunk: az egyik a kockázat (műtéti rizikó), a másik, ritkábbik javaslat a beteg testsúlyát is figyelembe veszi. A gyártók egyik célja, hogy az LMWH dózis megválasztása mindenféle szakmában, indikációban egyszerű legyen, ezért törekednek eleve fecskendőbe, célszerű adagban kiszerelt készítményt forgalmazni. A belgyógyászt, haematologust azonban kell, hogy érdekelje a beteg súlya, egyéni thrombosis kockázatának mértéke, a beavatkozás (műtét, ha van) vagy a megbetegedés thrombotikus, s egyben vérzéses kockázata a heparin és az LMWH alkalmazás indikációjakor. Kérdés, hogy létjogosult-e, s mennyire, ez az utóbbi három-négyféle szempontot is mérlegelő komplex közelítésmód. A szerzők áttekintik azon adatokat, melyek az egyszerű vagy éppen az összetett dózis megállapítás mellett szólhatnak.

Kulcsszavak: heparin, LMWH, testsúlyhoz igazított dózis, rizikóhoz igazított dózis, farmakokinetika

Considerations in connection with dosing of low molecular weight heparins (LMWHS). Low molecular weight heparins (LMWHs) have different schedules for dosage according to the official descriptions and recommendations prepared by the particular manufacturer. Therapeutic regimens are mainly depending on bodyweight, even if data concerning the possible effects body composure (i.e. in obesity, lean body mass) are apparently more or less missing. Prophylactic doses are either based on bodyweight (or just an approximation, weight-frames) or mainly perioperative cases on the assessment of the surgical risk. Manufacturers are busy to supply easy and convenient way to approach dosage and prepare, providing fixed, frequently used amounts of LMWHs in disposable syringes. On the other hand haematologist may or should assess bodyweight, history of thrombosis, thrombophilia or bleeding risk, and disease or intervention simultaneously, and may look for a synthetic estimation of an individual dose for each patient. It is rather difficult to establish, which way should be preferred. This review tries to analyse pros and cons in respect of dose estimation with LMWHs in therapy or prophylaxis.

Key words: heparin, LMWH, bodyweight adapted dosage, risk adapted dosage, pharmakokinetics

A kis molekulatömegű heparinok (LMWH-k) alkalmazása mára meghatározóvá vált a mélyvéna thrombosis, a szubmasszivnál nem súlyosabb tüdőembólia, az instabil angina kezelésében, ill. a perioperativ, terhességi stb. thrombosis profilaxisában (3, 4, 6, 9, 13, 17, 21). Érdekes módon azonban a dózisok finomabb, egyedi kialakításában számos részletkérdés nem teljesen világos. Ez érinti az LMWH terápiás és különösen profilaktikus dózisa megállapításának szakmai algoritmusát, s a közelítés (súly, kockázat, beavatkozás, stb.) alapvető módszereit is.

Nem értjük igazán pontosan még ma sem az LMWH-k molekuláris szintjének, koncentrációjának és antikoaguláns hatásának pharmakokinetikai összefüggéseit, s azt, hogy ezek miként befolyásolják a nyújtott hatás kialakulását (1). Hosszú ideig nem tudtuk, mi a fontosabb, az antiXa hatás vagy a thrombingeneratio gátlása (2). Valószínű az előbbi a lényeges, hisz az új, sikeres, szintetikus pentaszacharid antikoaguláns hatása tisztán, izoláltan az antiXa effektuson alapul (24).

A terápiás vagy (kevésbé egységesen) a profilaktikus LMWH adagolás a klinikai gyakorlatban a testsúlyhoz rendkívül jól igazítható, de nem tudjuk pontosan, hogy a jelentős súlytöbblet vagy hiány mellett az eltérő testösszetétel miként befolyásolja a módszer értékét (23, 25).

A perioperativ profilaxist egyes esetekben az alkalmazási leiratok a műtéti kockázathoz, máskor inkább a testsúlyhoz igazítják, ritkábban egyikhez sem. Az egyedi thrombosisrizikó elemzésére az LMWH dózis megállapítása vonatkozásában kevés ajánlat van (5, 7, 8). A gyártók a felhasználó kényelmét és biztonságát szolgáló, előre kiszerelt fecskendős LMWH-kat is forgalmaznak, ami egyfelől je-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

lentős technikai könnyebbséget és biztonságot jelent, de kevéssé szerencsés esetben az adagolás pontos egyénhez igazítottsága ellen is hathat. Kétséges azonban, hogy az LMWH terápia esetében jól bevált testsúly (kg vagy 10 kg) alapú adagolást célszerű vagy szükséges-e, ill. szabad-e egyszerűsíteni a profilaxis során (8, 10). Kétségtelen, hogy a precízen egyénre szabott profilaktikus dózis előnyei nem tekinthetők teljesen bizonyítottnak (10, 11). Az összefoglaló a klinikai gyakorlat igényei, szempontjai szerint igyekszik áttekinteni az LMWH adagolás nyitott, vagy legalábbis részben ellentmondásos kérdéseit.

Farmakokinetikai alapok, testsúly, testösszetétel

A frakcionálatlan heparin (UFH) farmakokinetikájának fő jellemzői a gyors korai clearance, amely az endothelialis, ill. a sejtes kötődés eredménye, s az, hogy a clearance kis dózisoknál telíthető, ill. exponenciálisan változik a nagyobb adagoknál (23). Az LMWH-k farmakokinetikája ettől eltér: egyáltalán nem dózisfüggő, clearance-ük nem saturabilis és nem is dózisfüggő (18).

Az LMWH-k biológiai elérhetősége (bioavailability) közismerten meghaladja a 90 %-ot, míg az UFH esetén ez kevesebb, mint 30% (18). Az LMWH terápiás adagja subcutan adás után 1 órán belül biztosan hat, az antiXa csúcs 4 óra múlva várható (ekkor érdemes, ha kell antiXa mérést végezni), a feleződési idő hosszú. Ez mintegy kétszerese az UFH hasonló paramétereinek (20, 23). Így napi két sc. LMWH adás is elegendő (21), de az antiXa, TFPI hatások tartamánál is hosszabb az LMWH nyújtotta tényleges antithromboticus biológiai hatás. A klinikai tapasztalat szerint érdekes módon a napi egyszeri adás mellett lényegében közel azonos jó eredmények érhetők el vénás thrombosisokban (6, 9, 21). Pulmonalis embólia esetében mégis a legalább napi kétszeri adás a szerencsés vagy kívánatos. Az adatok, bár nem nagy mértékben, készítményenként is eltérőek, s függenek attól, hogy a mérés az antiIIa, antiXa, vagy a TFPI felszabadulás elemzésén alapul (5). Az antiIIa hatás általában természetesen gyengébb és rövidebb. Az adatok nagyban függenek az antiXa mérés technikájától is (1, 2, 23). A direkt LMWH molekula kémiai kimutatáson alapuló, inkább csak szórványosan végzett mérések eredménye hasonló tendenciákat jelez (14). Ismert azonban, hogy főleg a 30 ml/perc vagy azalatti creatinin clearance esetén az LMWH vesekiválasztása lelassul, kb. megfeleződik, ezért a dózisredukció vagy az UFH használata válhat kívánatossá (2, 18, 19, 23).

A dalteparin (*Fragmin*), nadroparin (*Fraxiparine*), enoxaparin (*Clexane*), *stb.* LMWH-készítmények antiXa, antiIIa hatásainak időbeli lezajlása hasonló (18). Az alkalmazási leiratok általában az antiXa aktivitás mérésén alapulnak, s az ekkénti farmakokinetikát veszik figyelembe. Az antiXa aktivitás mérésére ajánlott leginkább elfogadott időpont 4 órával az utolsó LMWH injectio után (12). A terápiás, napi két adagban adott LMWH mellett a kívánt antiXa tartomány 0,6-1 E/ml, míg a profilaktikus dózis ennek a fele. A napi egyszeri terápiás adagnál magasabb értékek jelennek még 4 óránál (1-2 E/ml, 12). Az így kapott eredmények is nagyban módszerfüggőek (kálciumkoncentráció, chromogen szubsztrát stb.).

A farmakokinetika az átlagostól eltérő életkorú, nagyon fiatal vagy nagyon idős személyben, terhességben (4, 12, 20) jelentősen megváltozik, s finom különbségek lehetnek nemenként ill. a dohányzási szokásoktól függően is (22). Utóbbiak klinikai jelentősége azonban átlagos klinikai körülmények között erősen kétséges.

Az LMWH egyszeri sc. adagja kb. a testsúly 10%-ának megfelelő térfogatban oszlik meg, ami legfeljebb csekély mértékben nagyobb átlagos súlyú személy esetében az intravascularis volumennél, de nagyobb súlytöbblet esetén akár lényegesen meghaladja a keringő vér mennyiséget (18, 23). Kérdés, hogy ennek a számításnak, megfontolásnak mekkora klinikai jelentőség tulajdonítható. A testsúly és az elérhető antiXa hatás közötti összefüggés általában erős, így a dózis megállapításának (főként a terápia esetén van ebben consensus) a súly - bizonyos megkötések mellett- megbízható alapját képezi (6, 10). Emellett, azaz a testsúly használatának fontossága, a testösszetétel jelentőségének kétségesebb volta mellett szól egy közelmúltban megjelent, amúgy meglehetős kritikával interpretálható tanulmány is (25).

Standard ajánlatok az LMWH-készítmények terápiás és profilaktikus alkalmazására, hivatalos alkalmazási leiratok

A dalteparin vénás thrombosisra ajánlott terápiás adagja 2 × 100 E/kg, a nadropariné 2 × 85(-90) E/kg (8). Az enoxaparin adagolása: 2 × 1 mg/kg vagy napi 1×1,5 mg/kg sc. (embólia esetén ez nem ajánlott). Az enoxaparin alkalmazási leirata a napi egyszeri adást fokozott vérzésveszély esetén nem ajánlja.

Az alkalmazások e testsúly-alapú séma szerint általában a 40(50)-100 kg súlyhatárok között ajánlottak, az ennél kisebb vagy nagyobb testsúly esetében egyedi megítélésre, óvatosságra hívják fel a gyártók javallati kiadványai a figyelmet. Hasonlóképp óvatosságot, monitorozást, egyedi megítélést igényel a gyermekkor, a 80 év feletti életkor, ill. a terhesség. A terhességben az LMWH-k profilaktikus vagy terápiás adása megengedett, de a farmakokinetika megváltozik, s ezért egyfajta monitorozás feltétlen indokolt (4). A dalteparin, enoxaparin, nadroparin forgalmazói egyaránt óvatosságot ajánlanak a lactatio során, bár az orvosi tapasztalat a korábbi UFH adási gyakorlat ill. az LMWH-k kapcsán is e téren kedvező volt.

Instabil anginában az ajánlott enoxaparin dózis 2×1 mg/kg, dalteparinból 2×120 E/kg adását javasolják (5). A magas kockázatú instabil anginás csoportban 5-7500 E dalteparin 45 napos (vagy az intervencióig terjedő) adása ugyancsak megalapozottnak látszik.

A nadroparin alkalmazási leirat 86 E/kg dózisú iv. bolust, majd napi 2 × 86 E/kg sc. adást javasol 6 napon át.

Az LMWH-k egyik hátránya pár éve még az volt, hogy a vénás adással nem volt kellő tapasztalat, ill. korábban hiányzott a vénás bevitel hivatalos törzskönyvezése is. Az iv. beviteli út rossz perifériás keringésű beteg esetében lehet fontos, hisz ekkor az sc. adott injectio helyéről a feszivódás kiszámíthatatlanul lelassulhat, elhúzódhat. Jelenleg szerencsés módon az alkalmazási leirat a dalteparin és a nadroparin esetében is megengedi (ajánlásokat is tesz) a vénás adást infusio vagy bolus formájában. A vénás, indító dózis akárcsak az UFH esetében testsúlyfüggő.

Az LMWH profilaktikus adagja, annak meghatározása készítményenként is számottevően különbözik. Eltérnek az ajánlatok a műtét időpontjához való időzítésben is, s e téren jelentős különbség lehet az európai és észak-amerikai ajánlatok között is (5, 8). Sajátos módon a *Chest* antithromboticus evidencia ajánlati sorozatában megkerüli a profilaktikus LMWH dózisra tett ajánlás kérdését, részben az e kérdésben heterogén, eltérő szakmai közelítésmódot használó alkalmazási leiratok miatt (8). Ugyancsak óvatos a *Chest* és a *Federal Drug Administration* a spinalis és epiduralis anaesthesiologiai technika és az LMWH profilaxis alkalmazása kérdésében is (5, 8)

A tinzaparin és ardeparin profilaktikus adagja is testsúlyfüggő (5). A certoparin (*Sandoparin*) készítmény hazánkban hivatalosan kizárólag profilaktikus alkalmazásra törzskönyvezett, dózisajánlata az alkalmazási leiratban egységes jellegű, nem módosul a testsúlytól vagy a kockázattól függően sem. Az alkalmazási leirat a nadroparin esetében, az orthopaed sebészi profilaxis kapcsán a kiszerelt térfogathoz illesztett háromféle testsúlykeret figyelembevételével tesz az alkalmazást könnyítő szándékú javaslatot.

A betegre/egyénre szabott adásmódot nagyban megkönnyíti, hogy az LMWH-kból általában nagyobb kiszerelésű, egyedi dózis beadását lehetővé tevő, ampullás kiszerelés is rendelkezésünkre áll.

Az LMWH-k – bár valójában egymáshoz hasonlítanak, s a frakcionálatlan heparintól különböznek – valóban nem egységesek, mindegyik készítmény más- és más gyógyszernek tekinthető, s alkalmazásuknál a preparátumok közötti különbséget szakmailag és medicolegalis szempontok alapján is feltétlenül figyelembe kell vennünk. Az alkalmazási leiratokban megjelenő adatok és különbségek azonban egyfelől az adott készítmény engedélyezéséhez legszükségesebb (esetenként eltérő szerkezetű) tanulmányok eredményein alapulnak, másfelől eleve az átlagos esetekre, helyzetekre vonatkozó egyszerűsítések. Így természetesen az alkalmazási leiratok figyelembevételével számos esetben további egyedi mérlegelés is szükséges a helyes adagok és bevitel pontosabb megállapításához.

1. táblázat: LMWH profilaxis, ajánlott dózisok

Indikáció	LMWH	Dózis-E	Időzítés
Általános sebészet kis rizikó	dalteparin	2500	2 órával műtét előtt majd napi 1x
	enoxaparin	20 mg	2 órával műtét előtt, majd napi 1x
	nadroparin	2850	2 órával a műtét előtt, majd napi 1x, 1 hét
Általános sebészet, nagy rizikó	dalteparin	5000	8-12 órával a műtét előtt majd napi 1x
	enoxaparin	40 mg	10-12 órával a műtét előtt, majd napi 1x
Orthopaed sebészet			
	dalteparin	5000	8-12 órával a műtét előtt, majd napi 1x
	enoxaparin	40 mg	12 órával a műtét előtt
	nadroparin	38 E/kg	12 órával a műtét előtt, majd napi 1x, 3 nap után 57 E/kg-ra emelhető
Gerincsérülés, akut	enoxaparin	3000	napi 2x
Polytrauma	enoxaparin	3000	napi 2x
Belgyógyászati okok	dalteparin	2500	napi 1x
	enoxaparin	40 mg	napi 1x

Szerk.: Crowther M: Heparin. In Haematology Basic Principles and Clinical Practice Hoffman, R., Benz, E. J., Shatill, S. J., és mtsai Churchill Livingstone, New York. 2000, 2046. old. nyomán, módosítva a hazai érvényes alkalmazási leiratokban foglaltak figyelembevételével (5).

2. táblázat: Szempontok az egyedi LMWH dózis megállapításához mélyvéna-thrombosisban

	Ajánlott dózis/kg (100%)	Ajánlott dózis/kg -20%	Ajánlott dózis/kg +20%	Napi eloszlás
1. Enyhe vagy átlagos súlyosság, fokozott vérzésveszély nélkül	X			napi 1 vagy 2x sc.
2. Enyhe vagy átlagos súlyosság, fokozott vérzésveszély		X		napi 2x sc.
3. Súlyos thrombosis fokozott vérzésveszély nélkül			X	napi 2x sc., indítás szükség esetén súlyhoz igazított infusioval
4. Súlyos thrombosis és fokozott vérzésveszély		X		napi 2x sc.

A *Chest*-ben kétévente megjelenő evidencia-alapú ajánlás a terápiás LMWH dózis vonatkozásában konkrét, numerikus jellegű, míg éppen a heterogénebb helyzet miatt nem ad számszerű adagra ajánlást a műtéti vagy más profilaxisban (8, 12, 13). Ezért különösen értékes néhány friss kézikönyvi ajánlás, melyek közé tartozik az *1. táblázat*ban összefoglalt javaslat is.

Egyedi szempontok az LMWH terápiás vagy profilaktikus dózisának megállapításához

A sokoldalú, a thrombosis és vérzés veszélyét is mérlegelő, a testsúlyt is figyelembevevő LMWH dózis megállapításában kíván óvatos ajánlattal, támpontokkal szolgálni a *2. táblázat*, a vénás thrombosis kezelése vonatkozásában. Az ajánlatok nem érintik a gyermek-, ill. a 80 év feletti életkorú betegeket, a terhességi thrombosist, a 40 kg alatti vagy a 100 kg feletti testsúlyú betegeket, valamint a vesefunkció jelentősebb romlásával (kreatinin clearance 30 ml/min alatt): járó eseteket sem. A közelítési mód differenciált, alapul veszi a szakmai ajánlásokat (13), az alkalmazási leiratokat, de az utóbbiaktól egyben kismértékben el is tér. A táblázatban a 100%-a testsúlyra megadott dózist jelenti, a munka korábbi, a thrombosistherapiát érintő részében is összegzett, az adott LMWH-ra az alkalmazási leiratnak megfelelően. Ez közelítően napi 2 × 80-100 E/kg (nadroparin, dalteparin) vagy 2 × 1 mg/kg enoxaparin adását jelenti.

A thrombosis és vérzés veszélyét, a vérzés veszélyességét (például spinális érzéstelenítés), a műtéti beavatkozás súlyosságát is mérlegelő, a testsúlyt is figyelembevevő LMWH perioperativ profilaktikus dózis megállapításában kíván még óvatosabb támpontokkal szolgálni a *3. táblázat*. Az ajánlatok nem érintik a gyermek-, ill. a 80 év feletti életkorú betegeket, a terhességi thrombosist, a 40 kg alatti vagy a 100 kg feletti testsúlyú betegeket, valamint a vesefunkció jelentősebb romlásával (kreatinin clearance 30 ml/min alatt): járó eseteket sem. A differenciált közelítési mód alapul veszi a szakmai ajánlásokat (8, 12), az alkalmazási leiratokat és más, hazai ajánlásokat (3), de az utóbbiaktól egyben jelentősen el is tér. Ezt részben indokolja, hogy a *Chest* legutóbbi, evidencia alapú ajánlásai sem tesznek konkrét javaslatot az LMWH dózisok megállapítására a perioperativ thrombosisban (8). A táblázatban szereplő testsúlyra megadott dózis (100%) az alkalmazási leiratnak megfelelő testsúlyhoz igazított (átlagos) profilaktikus adagot jelenti.

E perioperativ profilaxisra tett egyedi adagolási tanács azonban nagy óvatosságot és körültekintést igényel, hisz az alkalmazási leiratoktól eltér, melyek (l. korábban) vagy a műtéti kockázatot (dalteparin) vagy a beteg súlyát (nadroparin, orthopaed sebészet) veszik inkább figyelembe, ill. van olyan készítményünk mely egyetlen perioperativ dózist ajánl (*Certoparin*). Az általunk leírt ajánlás azonban illeszkedik az LMWH dózisok súlyhoz és kockázathoz

3. táblázat: Szempontok az egyedi LMWH dózis megállapításához a perioperativ thrombosis megelőzésben

	Ajánlott dózis/kg (100%)	Ajánlott dózis/kg –20%	Ajánlott dózis/kg +20%	Beadásmódbeli különbség
Átlagos műtéti terhelés, thrombosis és vérzéskockázat	X vagy 3400 E/nap alatt			2 órával a műtét előtt kezdett
Átlagos műtéti terhelés és vérzés-, fokozott thrombosiskockázat			X, esetleg több	12 órával a műtét előtt kezdett
Átlagos thrombosis- és műtéti kockázat, fokozott vérzésveszély		X		12 órával a műtét előtti, esetleg 8-12 órával a műtét utáni indítás
Kifejezett thrombosis-kockázat és/vagy nagy műtét, átlagos vérzésveszély			X	Szokásos, ill. 2 órával a műtét előtt kezdett
Kifejezett thrombosis-kockázat és/vagy nagy műtét,alatt fokozott vérzésveszély	X vagy 3400 E/nap			Szokásos, esetleg a műtét előtt 12 vagy utána 8-12 órával kezdett
Csekély thrombosis-veszély és/vagy kis műtét, átlagos vérzéskockázat		X		12 órával a műtét kezdete előtt
Csekély thrombosis-veszély és/vagy kis műtét, átlagos vérzéskockázat		X		12 órával a műtét előtt vagy 12–24 órával utána kezdett

egyaránt igazított voltával kapcsolatos általában elfogadott szakmai elgondolásokhoz, s ennek talaján próbál az egyedi javaslatokkal segítséget nyújtani a perioperativ LMWH profilaxishoz, egyénhez, műtéthez igazított végzéséhez.

Logikus, hogy az egyedi dózis megállapítása előnyös lehet a vérzés és thrombosisveszély csökkentésére (11), de vannak ezen feltételezéssel kapcsolatban ellentétes megfigyelések is (10). Egy felmérés szerint a napi 3400 E LMWH adag felett megnőhet a vérzések száma, s nem tekinthető bizonyítottnak, hogy vegyes típusú, de nagyobb kockázatú műtétek esetén a nagyobb dózis mellett kevesebb lenne a vénás thromboemboliás szövődmény (8). Ezért e kategóriában a 10%-os emelés biztonságosabb, ill. vélhetően általában elegendő. A speciális műtéti típusok esetén (orthopaedia stb.) az ismert ajánlatok (lásd *1. táblázat*) lehetnek elsődlegesen mérvadóak.

A perioperativ thrombosiskockázat fokozott, ha volt megelőző thrombosis, embólia (minél frissebb, annál jelentősebb), fokozott továbbá tumoros betegekben, jelentősebb oestrogenbevitel esetén, obesitasban, szívelégtelenségben, gyulladásos bélbetegségben, nephrosisban stb. (7, 16). Logikus a perioperativ thrombosis kockázatnövekedésének belátása örökletes thrombophilia esetén, de némiképp meglepő módon relatíve kevés az ezt bizonyító adat a perioperativ esetekben (8). A hasi, medence, alsóvégtagi, nagyobb orthopaediai műtétek thrombosisrizikója is általában nagyobb.

Az új, szintetikus pentaszacharid, FXa inhibitor, amely eddigi történetének tanulságai a heparin, LMWH kapcsán is érdekesek, s sajátságos módon e nagyon hatékony kis molekula dózisa egységes (14, 24), legalábbis az eddig közölt tanulmányokban. Ez persze nem jelenti azt, hogy ez végleges álláspont, s biztosan így van az LMWH-k esetében is.

Az egyedi LMWH dózisalkalmazás ellen és mellett szóló érveket az alábbiakban próbáljuk összefoglalni. Akárcsak az ajánlható dózisok, úgy az érvek és ellenérvek is a felnőttkorú, 80 év alatti korú, elfogadható veseműködésű, nem terhes esetekre vonatkoznak

Egyedi vagy sematikus LMWH-adagolás?

Érvek az egyedi, testsúly, thromboemboliás rizikó, vérzésveszély, klinikai helyzet (beavatkozás, műtét) értékelésen alapuló LMWH-dózisok használata mellett:

LMWH terápia

– tüdőembólia esetén nagyobb a heparin clearance. Így szubmasszív embóliában is nagyobb adagra, esetleg vénás indításra lehet szükség;

– magasra terjedő vénás thrombosis, nagy thrombustömeg stb. esetekben nagyobb a heparinigény;

– a napi kétszeri (azonos napi dózis két részletben) adás vérzésveszély esetén biztonságosabb, mint a napi egyszeri LMWH adás (enoxaparin);

– vérzésre fogékony személyekben (például friss thrombus és ismert duodenális ulcus, hypertoniás beteg, rossz érrendszer, stb.) kisebb adag szükséges;

– instabil angina akut periódusában egyes alkalmazási leiratok most is nagyobb adagokat ajánlanak (például dalteparin 2 × 120 E/kg)

LMWH profilaxis

– ismert szívelégtelenség, neoplasma, kombinált thrombophilia stb. esetében a profilaktikus adagok általában nagyobbak;

– bizonyos műtétek (hosszú időtartam, csipőműtétek, tumorsebészet) mellett az igény nagyobb, bár a dózis emelésével a vérzésveszély is nőhet;

– bizonyos beavatkozástípusok mellett (például gerincvelői érzéstelenítés stb.) ill. ismert vérzésveszély esetén az óvatosabb adásmód és dózisok alkalmazása szükséges.

Érvek az egyszerűbb, egységes vagy csak egyféle (testsúly vagy műtét) tényezőt mérlegelő adásmód mellett

Terápia

– Az LMWH terápia esetében általában elfogadott vagy elégséges az egyszempontos, testsúly-kg alapú dózisválasztás;

– az egységes, testsúly alapú LMWH adagolás sikere, viszonylagos biztonsága.

Profilaxis

– a precízen testsúlyra számított LMWH mellett a profilaxis értéke lényegesen nem javul, a vérzések száma pedig esetleg nagyobb, legalábbis néhány tanulmány szerint

– az előre kiszerelt fecskendők, biztonságos technika, kényelem, széles körű, könnyű alkalmazhatóság

– új specifikus antiXa inhibitor, a szintetikus pentaszacharid profilaktikus alkalmazása az eddigi tapasztalatok alapján alapvetően egységes dózisokkal is sikeres volt (14).

Összefoglaló következtetések

A thrombosisok kezelésekor az LMWH adagolás a gyermek- és nagyon idős kor, a terhesség, veseelégtelenség kivételével a testsúlyon alapuló számítás segítségével igen eredményesen, jól és biztonságosan végezhető. Ugyanakkor a testsúly nem mindig elég a thrombosis és vérzéses szövődmény veszélyének szakszerű felmérésére és biztos megelőzésére, a thrombosisveszélyhez igazított adagolás így vélhetően legfeljebb részben (30–50%?) teljesül csupán. Érdemes értékelni a súly mellett az egyéni thrombosis- és vérzéskockázatot, s az esetleges beavatkozás, műtét hordozta thrombosis veszélyét is.

A thrombosis súlyossága, az embólia, az egyedi vérzésveszély indokolhatja a ma már LMWH-áknál is lehetséges vénás terápia indítását, az összdózis egyedi módosítását, ill. a napi LMWH adagok elosztásának célszerű változtatását.

A profilaxis, s különösen a műtéti thrombosismegelőzés kérdése jóval kevéssé egységes, megjelentek testsúly- és beavatkozásértékelő ajánlatok egyaránt. Saját óvatosan fogalmazott véleményünk a thrombosis- és vérzéskockázat, a testsúly, a beavatkozás típusának komplex figyelembevételére hívja fel a figyelmet. Az ajánlás azonban nem nyugszik evidenciákon, s így nem bizonyítható, hogy az egyedi közelítésmód feltétlenül biztonságosabb vagy hatékonyabb. A kényelmes, s általában biztonságos, technikailag is egyszerű (gyári egyszer használatos fecskendős kiszerelések) LMWH profilaxis az esetek jelentős részében megnyugtatóan alkalmazható, de az átlagostól eltérő esetekben, helyzetekben a javasolt komplex közelítésen nyugvó ajánlat jelenthet támpontot a gyakorló orvos számára.

IRODALOM: 1. *Andrassy, K., Eschenfelder, V.*: Are the pharmakokinetic parameters of LMWHs predictive of their clinical efficacy? Thromb. Res. 1996; *81*, S29-S38 – 2. *Bendetowicz, A. V., Beguin, S., Caplain, H. és mtsa*: Pharmakokinetics and pharmacodynamics of a low molecular weight heparin (enoxaparin) after subcutaneous injection, comparison with unfractionated heparin. Thromb. Haemostas., 1994, *71*, 305-313 – 3. *Blaskó Gy., Rák K., Udvardy M. és mtsai*: A thromboemboliák megelőzése és kezelése. Magyar konszenzus nyilatkozat 1998. Gyógyszereink, Melléklet az 1999/5. számhoz – 4. *Boda Z. és mtsai:* Thrombophilia, antikoaguláns kezelés és terhesség. *Orv. Hetil.*, 1998; *139*, 3113-3116 – 5. *Crowther, M:* Heparin. In Haematology Basic Principles and Clinical Practice *(Szerk: Hoffman, R., Benz, E. J., Shatill, S., J., és mtsai*, Churchill Livingstone, New York. 2000, 2046-2059 red. – 6. *Egger, B., Schmid, S., W., Naef, M. és mtsa*: Efficacy and safety of weight adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1190 general surgical patients. *Dig. Surg.*, 2000, *17*, 602-609. – 7. *Flordal, P. A., Berggvist, D., Burmark, U. S. és mtsai*: Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations, the *Fragmin* Multicentre Study Group. *Eur. J. Surg.* 1996, *162*, 783-789. – 8. *Geertz, W. H., Heft, J. A., Chagett, P. és mtsai*: Prevention of venous thromboemolism. Chest 2001, *119*, 132S-176S – 9. *Gould, M. K., Dembitzer, A., D., Doyle, R. L. és mtsai*: LMWHs compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis, a metaanalysis of randomised, controlled trials. Ann. Intern. Med., 1999, *130*, 800-809 – 10. *Haentjens, P.*: Thromboembolic prophylaxis in orthopedic trauma patients, a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of LMWH (nadroparin calcium). Injury 1996, *27*, 385-390 – 11. *Harenberg, J., Schmidt, J. A., Koppenhagen, K. és mtsai*: Fixed dose bodyweight independent LMWH versus adjusted dose unfractionated IV. heparin in the initial treatment of proximal venous thrombosis, the EASTERN Investigators. Thromb. Haemostas. 2000; *83*, 852-656 – 12. *Hirsch, J., Warkentin, T. E., Shaughnessy, S. G. és mtsai*: Heparin and low molecular weight heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. Chest 2001, *119*, 64S-95S – 13. *Hyers, T., Agnelli, G., Hull, R. D. és mtsai*: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest, 2001, *119*, 176S-194S – 14. *Mielke, C. H., Starr, C. M., Klock, J. C. és mtsai*: Direct measurement of unfractionated heparin heparin using a biochemical assay. Clin. Appl. Thromb. Hemost. 1999, *5*, 267-276 – 15. *Porcari, A. R., Chi, L., Leadley, R.*: Recent advances in clinical trials of the direct and indirect selective Factor Xa inhibitors. Expert. Opin. Invest. Drugs, 2000, *7*, 1595-1600 – 16. *Pottier, P., Planchon, B., Truchaud, F. és mtsai*: Rationalisation of risk factors for venous thromboembolism in medical inpatients, a prospective study. J. Mal. Vasc. 2000, *25*, 241-249 – 17. *Rák K:* Heparin terápia 1998: A 80 éves heparin mai alkalmazásai. Orv. Hetil. 1999, *140*, 59-66 – 18. *Samama, M.*: An insight into the pharmacology of low molecular weight heparins. In Thrombosis and its management Szerk: Poller, L., Thomson, J., M. Churchill Livingstone. London, 1993, 188-199. old. – 19. *Schlueter, A. J., Pennel, B. J., Olson, J. D.*: Evaluation of a new protamine titration method to assay heparin in whole blood and plasma. Am. J. Clin. Pathol., 1997, *107*, 511-520 – 20. *Simmoneau, G., Bergman, J. F., Kher, A. és mtsai*: Pharmakokinetics of low molecular weight heparin (*FRAGMIN*) in young and elderly subjects. Thromb. Res. 1992, *66*, 603-607 – 21. *The enoxaparin clinical trial group*: Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann. Intern. Med., 2001, *134*, 191-202 – 22. *Toss, H., Wallentin, L., Siegbahn, A.*: Influences of sex and smoking habits on anticoagulant activity in LMWH treatment of unstable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 1999, *137*, 72-78 – 23. *Verstraete, M*: Pharmacotherapeutic aspects of unfractionated and low molecular weight heparins. Drugs 1990, *40*, 498-530 – 24. *Vuillemenot, A., Schiele, F., Meneveau, N. és mtsai*: Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor an antithrombotic agent, a pilot study in the setting of coronary angioplasty. Thromb. Haemost. 1999, *81*, 214-220 – 25. *Yee, J. Y. V., Duffull, S. V.*: The effect of body weight on dalteparin pharmakokinetics. Eur. J. Clin. Pharmacol., 2000, *56*, 293-297

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

„A kutató tudja, mi a csalódás, tudja, hány hónapon keresztül dolgozott rossz irányban, és ismeri a kudarcokat. De a kudarcok hasznosak is, mert ha helyesen elemzi őket az ember, sikerre vezethetnek."

Alexander Fleming

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

CLEXANE®
enoxaparin

Aventis

A világon leggyakrabban alkalmazott kis molekulatömegű heparin.(1)

- **Óriási klinikai tapasztalat**
- **Bizonyított hatékonyság**
- **Egyszerű adagolás**
- **Biztonságos alkalmazás**

A TÉNYEKEN ALAPULÓ VÁLASZTÁS

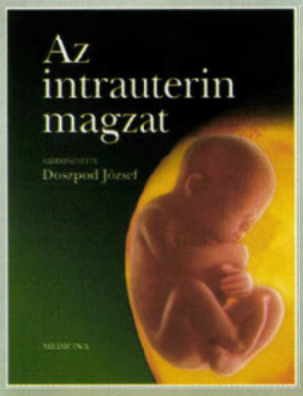
a Clexane: a vénás és artériás trombózisok megelőzésére és kezelésére



(1) IMS Q3 2000

További információért forduljon irodánkhoz: Aventis Pharma Kft. 1036 Budapest, Lajos u. 48-66.
Tel.: 250-8320 Fax: 250-8325 e-mail: email@aventis.hu; www.aventis.hu

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



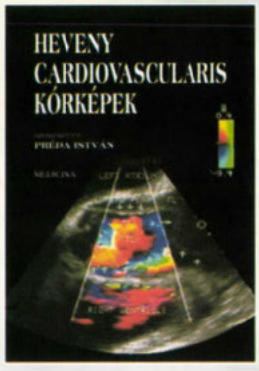
Az intrauterin magzat
Szerkesztette: Doszpod József

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 terhest érő gyógyszer, vegyszer okozta ártalmakról, illetve ezek hatásáról az intrauterin magzatra.

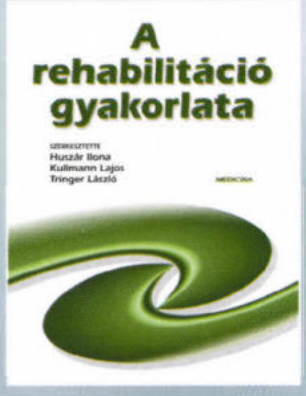
Formátum: 193 x 250 mm
Terjedelem: 396 oldal
Bolti ár: 2800 Ft

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 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 időszerűbbé 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

MEDICINA

A *Mycobacterium tuberculosis* komplex direkt kimutatására szolgáló polimeráz láncreakción alapuló gyorsteszt rutinszerű alkalmazása magyarországi betegpopuláción

Somosközi Ákos dr.[1,2], **Bártfai Zoltán dr.**[1], **Ködmön Csaba**[1] **és Hutás Imre dr.**[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest (igazgató: Magyar Pál dr.)[1]

Wadsworth Center, New York State Department of Health, Albany, New York (igazgató: Lawrence Sturman dr.)[2]

A jelen felmérés az Amplicor MTB PCR teszt (Roche Molecular Systems Inc.) magyarországi paramétereit reprezentálja 543 beteg 1869 klinikai mintájának vizsgálata alapján. Az ellenőrző vizsgálatokat követően a PCR klinikai érzékenysége 83,8%, fajlagossága 99,2%, pozitív és negatív prediktív értéke 95%, illetve 97%, a tenyésztés érzékenysége 63,5%, fajlagossága 100%, pozitív és negatív prediktív értéke 100%, illetve 93,5%, a Ziehl–Neelsen (ZN) kenet érzékenysége 16,2%, fajlagossága 100%, pozitív és negatív prediktív értéke 100% illetve 86,3% volt. Ezek az adatok elengedhetetlenek a hazai klinikusok számára a PCR eredményeknek a helyi klinikai viszonyokhoz igazodó interpretálása érdekében. Az eredmények a PCR teszt szignifikánsan magasabb érzékenységét (PCR vs. tenyésztés vs. mikroszkópia, $p < 0,01$) és fajlagosságát igazolták. A *M. tuberculosis* pozitív minták 83,8%-ában a kórokozó jelenléte 6,5 órán belül biztonsággal kimutatható volt, míg a közel 100%-os negatív prediktív értéknek köszönhetően a tuberculosis diagnózisa 24 órán belül kizárhatónak bizonyult. A PCR a mikroszkópos vizsgálattal negatív, de később tenyésztéssel pozitív minták 66,6%-ában már a beteg felvétele napján képes volt a *M. tuberculosis* jelenlétét igazolni. A PCR módszer alkalmazása csak a tenyésztést és mikroszkópos vizsgálatokat is végző laboratóriumok számára javasolt.

Kulcsszavak: *Mycobacterium tuberculosis*, diagnózis, polimeráz láncreakció

The routine direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* by a commercial polymerase chain reaction test in Hungarian patient population. The results of the present study, based on 1869 examined clinical specimens of 543 patients, represent the Hungarian parameters of a PCR test. By using the final and resolved results, the clinical sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were 83.8%, 99.2%, 95.4% and 97%, respectively for PCR, 63.5%, 100%, 100% and 93.5%, respectively for culture, and 16.2%, 100%, 100% and 86.3%, respectively for Ziehl-Neelsen (ZN) staining. These results are essential to allow Hungarian clinicians to interpret PCR results in accordance with local conditions. The present study has demonstrated a high sensitivity (PCR vs. culture and smear, $p < 0.01$) and an excellent specificity of PCR. Our results indicate that the majority of *M. tuberculosis*-positive specimens can be identified rapidly with the test and, because of the high negative predictive value, the PCR test can help to exclude tuberculosis from the differential diagnosis in 24 hours. Moreover, the PCR can detect the presence of *M. tuberculosis* in 66.6% of ZN-negative and subsequently culture-positive specimens at the time of admission. The results of PCR must be interpreted with extreme caution, and the procedure is recommended only for laboratories, which simultaneously perform culture and microscopy for control of the performance of PCR tests.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, polymerase chain reaction

A nukelinsav-amplifikációs módszereknek (NAM) a *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) direkt kimutatására szolgáló alkalmazása számottevő változásokat eredményezett a mycobacteriológiában. Az NAM a kórokozó detekálási idejét a hosszadalmas, gyakran 6–8 hetes, igen munkaigényes tenyésztéssel szemben néhány órára képes csökkenteni. Bevezetése óta a polimeráz láncreakciót (PCR) illetően áll rendelkezésre a legtöbb információ, és jelenleg ez a legmegbízhatóbbnak tartott NAM (4, 20). Ahhoz azonban, hogy egy új vizsgálómódszer a rutin klinikai diagnosztika hasznos és kellően megbízható eszközévé válhasson, elengedhetetlen a módszer alapját képező reakció (jelen esetben az amplifikáció) körülményeinek, az alkalmazott vizsgálati protokol-

Rövidítések: dUTP = deoxiuridin-5′-trifoszfát; LJ = Löwenstein–Jensen; MTBC = *Mycobacterium tuberculosis* komplex; NAM = nukleinsav–amplifikációs módszerek; PCR = polimeráz láncreakció; rRNS = riboszóma–RNS; ZN = Ziehl–Neelsen

loknak, vegyszereknek és kontrolloknak a standardizálása (1). Igen alaposnak és mérvadónak tekintett minőségellenőrző vizsgálat igazolta, hogy egyazon mintacsoport PCR-vizsgálata során milyen jelentős különbségek adódtak ugyanazon minta eredményeiben különböző laboratóriumok között abból fakadóan, hogy az egyes résztvevők más és más protokollt, illetve nem standardizált vegyszereket és kontrollokat használtak (15). Az *Amplicor MTB PCR teszt (Roche Molecular Systems Inc., Branchburg, NJ, U. S. A.)* vegyszerei a hatékonyság és a megbízhatóság fokozása érdekében standardizáltak és minőségük ellenőrzött. A házilagosan összeállított PCR-reakciók esetében gyakori ún. átfertőzéses (carry-over) kontaminációval szemben a deoxiuridin-5'-trifoszfát (dUTP) és uracil-N-glikoziláz rendszer alkalmazása nyújt védelmet (11). A teszt alapját a mycobacterium nemzetségfajlagos 16S riboszóma-RNS (rRNS) gén sokszorozása adja. A klinikai minta MTBC tartalmának azonosítása a sokszorozott termékek (amplikonok) faj, azaz MTBC specifikus oligonukleotid próbákkal való hibridizációjával történik (22). Nemrégiben ismerték fel, hogy a fentebb részletezett analitikai okok mellett a PCR érzékenységét a klinikai alkalmazás során a betegpopuláció lokális jellemzői és összetétele is nagymértékben befolyásolja (5). Ugyanazon standardizált teszt paraméterei a tuberculosis incidenciájától, a mikroszkóposan pozitív betegek hányadától és nem utolsósorban a klinikus tapasztaltságától, így a klinikai diagnózis helytállóságától függően térségenként különbözőek (13). Ebből adódóan a nem helyi viszonyokat tükröző felmérések adatai a klinikus számára félrevezetőek lehetnek. Intézetünk által ellátott magyarországi betegpopulációt alapul véve, vizsgálataink célja az Amplicor PCR teszt klinikai érzékenységének, fajlagosságának, a pozitív és negatív prediktivitás mutatóinak meghatározása volt, összefüggésben a hagyományos tenyésztési és mikroszkópos módszerek eredményeivel, valamint a betegek klinikai adataival.

Módszerek és eszközök

Mintagyűjtés és feldolgozás

Összesen 543 tuberculosis gyanújával klinikánkra utalt vagy klinikánkon antituberculoticus kezelésben részesülő és ellenőrzés alatt álló beteg 1869 légúti mintája (köpet, bronchoalveolaris mosófolyadék, bronchusváladék szívadék) került vizsgálatra. A dekontaminálás és homogenizálás az N-acetil-L-cisztein/nátrium-hidroxidos módszerrel történt (9). A nátrium-hidroxid kezdő koncentrációja 4% volt. A dekontaminálást követően a klinikai minták centrifugált üledékéből kenetek készültek Ziehl-Neelsen (ZN) festéssel mikroszkópos vizsgálat céljából (9). Minden klinikai minta reszuszpendált üledékének 0,2-0,2 ml-ét két Löwenstein–Jensen (LJ) táptalajra oltottuk. A tenyészetek vizsgálata 37 °C-os inkubálás mellett hetente történt, összesen 8 héten át. Az izolátumok identifikálása az AccuProbe DNS-hibridizációs (Gen-Probe Inc., San Diego, Calif., U. S. A.) illetve hagyományos standard módszerek alkalmazásával történt (9, 17). A leoltást követően a maradék mintákat −20 °C-on tároltuk a PCR vizsgálatok elvégzéséig.

PCR teszt

Az Amplicor PCR teszt három főbb lépésre épül: a célszakasz amplifikációjára, az amplikonok specifikus oligonukleotid próbákkal való hibridizálására és a hibridizáció kolorimetriás detektálására.

Az amplifikációs reakció célszakasza a konzervatív 16S rRNS mycobacterium gén, amely sokszorozása genusspecifikus primérek segítségével történik (22). Az amplifikáció során az ún. carry-over kontamináció ellen a 2'-deoxitimidin-5'-trifoszfát helyett használt dUTP és az uracil-N-glikoziláz enzim (AmpErase) alkalmazása véd (11). Ez az enzim a PCR-t megelőzően feldarabolja és amplifikációra alkalmatlanná teszi azokat az uraciltartalmú, korábbi reakciókból esetlegesen átfertőzést okozó amplikonokat, melyek egyébként álpozitív eredményt adnának. Az enzim a minta természetes, azaz timintartalmú DNS-én hatástalan, másrészt a PCR során inaktiválódik, így az újonnan sokszorozott amplikonok kimutathatóságát már nem fenyegeti.

DNS-izolálás céljából 0,1 ml dekontaminált klinikai mintát 0,5 ml köpetmosó reagenshez adtunk, majd 12 500 × g mellett 10 percig centrifugáltuk. Az üledéket 0,1 ml lízisreagensben reszuszpendáltuk, majd vortexelést követően 45 percig 60 °C-on inkubáltuk. Ezután a pH-t 0,1 ml neutralizációs reagens hozzáadásával semlegesre állítottuk. Amplifikáció céljából 0,05 ml semlegesített mintát adtunk azonos mennyiségű, AmpErase-t is tartalmazó PCR reakcióelegyhez (master mix). Az amplifikáció TC-9600 típusú programozható hőblokkban (Perkin-Elmer, Norwalk, Conn., U. S. A.) történt a már korábban publikált protokollt követve (21). A sokszorozási reakciót követően 0,1 ml denaturációs oldatot adtunk a reakcióelegyhez, majd a PCR-csöveket 10 percig szobahőn inkubáltuk. Ezután egy mikrolemez *M. tuberculosis* fajlagos oligonukleotidokkal fedett mélyedéseibe 0,025 ml denaturált mintát pipettáztunk. A lemez mélyedésenként 0,1 ml hibridizációs puffert tartalmazott. Kilencven perces, 37 °C-on végzett inkubálást követően a mikrolemezeket öt alkalommal mosópufferrel mostuk, majd 0,1 ml avidin-tormaperoxidáz hozzáadását követően ismételten 37 °C-on inkubáltuk 15 percig. Ötszöri mosást követően a hibridizáció kolorimetriás detektálására 0,1 ml tetrametilbenzidin-peroxidot mértünk minden mélyedésbe. A lemezt 10 percig sötétben, szobahőn inkubáltuk, majd a reakciót 0,1 ml stopreagenssel állítottuk le. A mérés Mios Junior mikrolemezleolvasóval (Merck Ltd., Germany) történt A450-es szűrő mellett. Az A450 > 0,35 értékeket pozitívnak, míg az A450 < 0,35 értékeket negatívnak tekintettük. Minden PCR mérés során az eredményeket egy pozitív és három negatív kontroll eredményeivel vetettük össze. A kontrollok az Amplicor PCR kit részei voltak.

Diszkrepanciaanalízis

Minden beteg esetében, különösen amikor a PCR teszt és a tenyésztés eredménye között eltérés mutatkozott, értékelésre kerültek a beteg klinikai, valamint a felmérés során nem vizsgált, korábbi klinikai mintáinak mycobacteriologiai eredményei is. A klinikai adatok értékelése az anamnézis, a tünetek, a mellkas-röntgenvizsgálat, a tuberkulin bőrpróba, valamint az alkalmazott kezelés és az arra tapasztalt válasszal kapcsolatos információk áttekintését foglalta magában.

Statisztikai módszer

A PCR teszt és a tenyésztés eredményeinek összevetésére a χ^2 tesztet használtuk a Primer for Biostatistics (version 3.01, McGraw Hill, U. S. A., 1992) számítógépes program alkalmazásával. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Az 1869 klinikai mintából 197 minta esetében sikerült tenyésztéssel mycobacteriumot izolálni: 188 (156 beteg) az identifikálást követően MTBC-nek, míg 9 (3 beteg) ún. nem tuberculosist okozó mycobacteriumnak bizonyult. A ZN szerint festett kenet 48 minta (39 beteg) esetében volt pozitív (mindegyik izolátum MTBC volt).

A PCR tesztnek és a ZN festésnek a LJ táptalajon való tenyésztéshez viszonyított ún. iniciális érzékenységét, specificitását, pozitív valamint negatív prediktív értékeit az *1. táblázat* foglalja össze. Negyven tuberculosis miatt kombinált antituberculoticus kezelés alatt álló beteg 48 mintája esetében a PCR negatív eredményt adott, míg a LJ tenyésztés pozitív volt. Ezek közül 32 minta esetében az LJ táptalajon kevesebb, mint 10 telep mutatott növekedést. Mind a 48 mintát újra futtattuk először a kiindulási protokollnak megfelelően, majd az amplifikációs reakciót blokkoló inhibítorok kimutatása céljából 0,015 ml pozitív kontrollnak a reakcióelegyhez való adását követően. Húsz minta lett pozitív az egyszerű ismétlést követően, az alacsony pipettázási térfogat (0,1 ml) okozta mintavételi problémát jelezve. Tizenkét minta az ismétlés során is negatív maradt és a pozitív kontroll adta jel nem utalt inhibítorok jelenlétre. Tizenhat minta esetében azonban az ismétlések a pozitív kontroll jelenlétében is negatív eredményt adtak, ami inhibítorok jelenlétét jelezte.

A ZN festéssel pozitív minták esetében a PCR érzékenysége 100%, míg a ZN festéssel negatív, később tenyésztésel pozitívnak bizonyult mintáknál az érzékenység 66,6% volt.

Álpozitív PCR eredményt 84 beteg 120 mintája esetében észleltünk (közülük 4 minta ZN pozitív és LJ negatív volt). A diszkrepanciaanalízis azt igazolta, hogy 108 minta olyan betegből származott, akik közül 20-nál a korábbi anamnézisben tuberculosis szerepelt, 44 betegnél korábbi pozitív tenyésztés adata, illetve 8 betegnél korábbi (felmérésen kívüli) PCR pozitivitás eredménye állt rendelkezésre. A diszkrepanciaanalízis eredményei alapján ezen mintákat valódi PCR pozitívként fogadtuk el, míg a fennmaradó 12 mintát valódi álpozitívnak tartottuk. A PCR teszt, az LJ tenyésztés, valamint a ZN festés klinikai adatok alapján meghatározott ún. klinikai szenzitivitását, specificitását, pozitív és negatív prediktív értékeit a *2. táblázat* foglalja össze. A statisztikai vizsgálat a PCR, az LJ tenyésztés és a ZN festés érzékenysége között szignifikáns különbséget mutatott ($p < 0,01$). A PCR teszt klinikai érzékenysége ZN pozitív minták esetében 100%, míg ZN negatív de később tenyésztéssel pozitívnak bizonyult minták esetében 80,6% volt.

Megbeszélés

Az alkalmazott PCR módszer az első nem csak kutatási, hanem rutin diagnosztikai használatra is alkalmas, kit-formátumban elérhető teszt az MTBC kimutatására. A teszt munka- és időigényes nukleinsav-extrakciós módszerek alkalmazása nélkül, közvetlenül a dekontaminált klinikai mintán elvégezhető. A viszonylag egyszerű protokollt követve az

1. táblázat: A PCR teszt és a Ziehl–Neelsen festés iniciális szenzitivitása, specificitása, pozitív és negatív prediktív értéke a Löwenstein–Jensen tenyésztés eredményeihez viszonyítva

	LJ tenyésztés + (betegszám)	LJ tenyésztés – (betegszám)	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPÉ (%)	NPÉ (%)
PCR +	140 (116)	120 (84)	74,4	92,8	53,8	97,0
PCR –	48 (40)	1552 (300)				
ZN +	44 (36)	4 (3)	23,4	99,7	91,6	92,0
ZN -	144 (120)	1668 (381)				

LJ = Löwenstein–Jensen; NPÉ = negatív prediktív érték; PPÉ = pozitív prediktív érték; ZN = Ziehl–Neelsen

eredmények már 6,5 órán belül rendelkezésre állhatnak. A kb. 2 órát igénylő dekontaminálást követően a PCR könnyen beilleszthető a napi munkafolyamatba, így az eredmények 24 órán belül jelenthetők a klinikusnak (3, 22).

Bármely PCR módszer rutin diagnosztikai alkalmazása esetén elengedhetetlenül fontos különbséget tenni az ún. analitikai, valamint a klinikai szenzitivitás és specificitás között. Analitikailag, azaz imitált köpetekből (MTBC tenyészetekből desztillált víz segítségével készített hígítási sorok) végzett PCR a tenyésztéssel megegyező, sőt magasabb szenzitivitást és specificitást képes biztosítani (7). Mindazonáltal, ahogy azt jelen eredményeink is igazolták, klinikai diagnosztikai körülmények között az érzékenységet és a fajlagosságot nagyban befolyásolja a mintán belüli baktériumok száma (ZN pozitív vagy negatív minta), a baktériumok egyenlőtlen eloszlása a mintában (a PCR 0,1 ml-nyi mintatérfogatába esetleg nem kerül kórokozó), valamint a baktériumok életképessége (1, 6, 13, 20). Eredményeink azt is egyértelműen mutatják, hogy a klinikai szenzitivitás és specificitás meghatározásához nagymértékben félrevezető egyedül a tenyésztést arany standardként kezelni, mivel adott esetben a biztosan tuberculosisban szenvedő betegek köpettenyésztése is negatív lehet (13).

A PCR teszt ún. iniciális specificitása 92,8% volt *(1. táblázat)*. Vizsgálatok bizonyítják, hogy a PCR képes az adekvát antituberculoticus kezelés alatt álló betegek mintáiból a tenyésztéssel nem detektálható MTBC kimutatására (8, 10). Ha az összehasonlító vizsgálat megtévesztő módon csak a tenyésztést veszi alapul, minden ún. nem tenyészthető, de a mintában jelen lévő MTBC, amely PCR pozitív eredményt ad, tévesen álpozitívként kerül megadásra (13). Ebben a vonatkozásban nem elhanyagolható az a viszonylag kevéssé ismert tény, hogy csak LJ táptalajon tenyésztve a tuberculosisban megbetegedettek akár 20–35%-ában is álnegatív lehet a tenyésztési eredmény (18, 19).

A téves eredményértékelés elkerülése érdekében elengedhetetlen az igen alapos, minden egyes mintát érintő diszkrepanciaanalízis elvégzése (12). A diszkrepanciaanalízis ugyanis lehetőséget ad a nem tenyészthető, de a PCR által kimutatható MTBC-et tartalmazó minták hányadának pontos meghatározására, és ennek birtokában az ún. iniciális tesztparaméterek mellett a klinikai mutatók megadására. A diszkrepanciaanalízisnek elsősorban a beteg klinikai adatain (beleértve a kezelésre adott választ, valamint szükség esetén a korábbi tenyésztési és PCR-eredményeket is) kell alapulnia. A jelen vizsgálat során 120 minta esetében nyújtott segítséget a diszkrepanciaanalízis. Ezek közül összesen 12 valódi álpozitív esetet igazoltunk. Az AmpErase rendszer alkalmazása miatt az álpozitivitás okaként az ún. carry-over kontamináció nagy valószínűséggel kizárható volt. Az álpozitivitást feltételezhetően szomszédos pozitív minták keresztkontaminációja okozhatta (16). A fennmaradó, a klinikum és a PCR alapján MTBC-tartalmú 108 minta álnegatív tenyésztése hátterében vagy a sikeres antituberculoticus kezelés következtében élettelen, vagy eredendően élő, de a dekontaminálás során sajnálatosan elpusztított baktérium állhatott. Mindezeknek megfelelően a PCR ún. klinikai specificitása a vizsgált magyarországi populáción 99,2%-nak bizonyult *(2. táblázat)*.

A PCR teszt tenyésztéshez viszonyított ún. iniciális érzékenysége 74,5% volt *(1. táblázat)*. A PCR által álnegatívként detektált minták mintegy 66%-nál a LJ tenyészeten kevesebb mint 10 MTBC-telep volt látható. Az alacsonyabb PCR érzékenység oka ezeknél a mintáknál feltehetően a mycobacterium mintán belüli egyenlőtlen eloszlásából és a PCR során alkalmazott, tenyésztéshez képest sokkal kisebb mintatérfogatból adódik. A PCR reakcióelegyébe (master mix) a mintának csak 1,6%-a kerül, míg közel 90%-a a tenyésztés során használódik fel. Korábbi felmérések eredményeivel megegyezően a PCR inhibítorok jelenléte saját vizsgálati anyagunk-

2. táblázat: A PCR teszt, a Löwenstein–Jensen tenyésztés és a Ziehl–Neelsen festés klinikai szenzitivitása, specificitása, pozitív és negatív prediktív értéke a diszkrepanciaanalízist követően

	Klinikailag + (betegszám)	LJ tenyésztés – (betegszám)	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPÉ (%)	NPÉ (%)
PCR +	248 (191)	12 (9)	83,8	92,2	95,4	97,0
PCR –	48 (40)	1552 (300)				
LJ +	188 (156)	0	63,5	100	100	93,5
LJ -	108 (75)	1564 (309)				
ZN +	48 (39)	0	16,2	100	100	86,3
ZN -	248 (192)	1564 (309)				

LJ = Löwenstein–Jensen; NPÉ = negatív prediktív érték; PPÉ = pozitív prediktív érték; ZN = Ziehl–Neelsen
χ^2 teszt: PCR vs. LJ vs. ZN $p < 0.01$, szignifikáns

ban sem bizonyult jelentős problémának (2, 14). Inhibítorok jelenlétét a minták kevesebb mint 1%-ában észleltük.

Eredményeink tanulsága szerint a PCR a ZN pozitív minták mindegyikénél, valamint a ZN negatívak 66,6%-ában már a mintavétel napján képes az MTBC jelenlétét kimutatni bárminemű diszkrepanciaanalízis nélkül. Mivel az analízis elvégzéséhez szükséges információk a PCR eredmények kézhezvételekor az esetek jelentős többségében a klinikus rendelkezésére állnak, a ZN negatív minták esetében a PCR érzékenysége a diszkrepanciaanalízis segítségével számottevő időveszteség nélkül 80,6%-ra növelhető *(2. táblázat)*. A PCR vagy egyéb NAM eredményeinek értékelésében további segítséget az American Thoracic Society (New York, NY, U. S. A.), valamint a Centers for Disease Control and Prevention (Denver, Col., U. S. A.) útmutatója nyújthat *(3. táblázat)* (1, 6). Vizsgálatainkban a tenyésztés alacsony érzékenysége nem meglepő, hiszen a jelenlegi magyarországi viszonyokat tükrözendő, folyékony táptalajt nem vontunk be a vizsgálatba (18, 19).

3. táblázat: A *Mycobacterium tuberculosis* complex direkt kimutatására alkalmas nukleinsav-amplifikációs módszerek vizsgálati algoritmusa és az eredmények értékelésének szempontjai.

1. Küldjünk köpetet mikroszkópos vizsgálat és tenyésztés céljából 3 egymást követő napon a mycobacteriologiai laboratóriumba.

2. a) Ha az első köpet mikroszkóppal pozitív és a nukleinsav-amplifikációs módszer (NAM) pozitív, a tuberculosis diagnózisa felállítható. Az NAM ilyen esetekben segíti a nem tuberculosist okozó mycobacteriumok (NTM) okozta fertőzés kizárását, ugyanis a mikroszkópia a *M. tuberculosis* és NTM között nem tud különbséget tenni.

2. b) Ha az első köpet mikroszkóppal pozitív és az NAM negatív, akkor az álnegativitás kizárására ún. NAM inhibítor ellenőrző tesztet kell végezni.
(i) Ha NAM álnegativitást okozó inhibítor nem mutatható ki, akkor a beteg második köpetén is el kell végezni az NAM vizsgálatot. Ha ismételten negatív az eredmény, akkor NTM okozta a mikroszkópos pozitivitást.
(ii) Ha NAM álnegativitást okozó inhibítor jelenlétét igazolja a teszt, akkor a második és harmadik mintát is vizsgálni kell, de negativitásuk esetén az NAM-nak nincs diagnosztikus értéke. Ilyenkor a klinikusnak az egyéb rendelkezésre álló klinikai adatok alapján kell döntenie

2. c) Ha az első minta mikroszkóposan negatív és NAM pozitív, akkor a második és harmadik köpeten is NAM vizsgálatot kell végezni. Ha bármelyik újabb minta NAM pozitív eredményt ad, akkor a tuberculosis diagnózisa felállítható

2. d) Ha az első minta mikroszkóposan negatív és a NAM az első és a második köpetből is negatív, akkor a beteg nem fertőző, az izolációs rendszabályok megszüntethetők. Ebben az esetben a klinikus döntésétől függ, hogy az egyéb klinikai adatok birtokában szükség van-e az antituberkuloticus kezelés megindítására, ugyanis a negatív NAM nem zárja ki a tuberculosis lehetőségét

3. A végső értékelést mindig a betegségnek az antituberculoticus kezelésre adott regressziója és a tenyésztés eredményének figyelembevételével kell elvégezni

A táblázat forrása az American Thoracic Society valamint a Centers for Disease Control and Prevention ajánlása (1, 6)

Összefoglalásul megállapítható, hogy az MTBC PCR segítségével történő kimutatásának első magyarországi, nagy esetszámmal elvégzett klinikai vizsgálata a PCR teszt magas érzékenységét (PCR vs. tenyésztés vs. mikroszkópia, $p < 0,01$), valamint kiváló specificitását igazolta. Eredményeink bizonyították, hogy az MTBC pozitív minták döntő többségében a kórokozó jelenléte néhány órán belül biztonsággal kimutatható, és lehetővé teszik a hazai klinikusok számára a PCR eredmények megfelelő interpretálását a magyaroszági tuberculosis prevalencia viszonyokhoz igazodva. A közel 100%-os negatív prediktív érték alapján a tuberculosis diagnózisa 24 órán belül kizárható. Egyes felmérések szerint, ezáltal a tévesen aktív tuberculosisnak tartott esetek legalább 50%-ában takaríthatók meg az egyébként feleslegesen alkalmazott antituberculoticus kezelési, izolációs, kontakt felderítéssel kapcsolatos, valamint egyéb ápolási költségek (13). A PCR érzékenysége azonban nem minden esetben egyezik meg a tenyésztés érzékenységével (ZN negatív mintáknál az iniciális szenzitivitás: 66,6%; a klinikai szenzitivitás: 80,7 %), ezért a tenyésztés továbbra sem nélkülözhető eszköze a mycobacteriologiának. A tenyésztés a rezisztenciavizsgálatokhoz szükséges élő baktériumpopuláció biztosításához is elengedhetetlen.

Bár a PCR rutin diagnosztikai alkalmazása a tuberculosis diagnosztizálását számottevően megkönnyíti, eredményeit minden esetben igen körültekintően kell értékelni. Kivitelezése nem nélkülözheti a megfelelő gyakorlatot és az előírt laboratóriumi körülményeket. Mindezek alapján alkalmazása csak azon laboratóriumokban ajánlott, amelyek a megfelelő minőségellenőrzés céljából ugyanazon mintából a hagyományos tenyésztés és mikroszkópos vizsgálatok elvégzésére is képesek. Ezek hiányában az adott laboratórium eredményei csak erős fenntartásokkal érzékelhetők.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak Muránszky Klárának, Gulyás Katalinnak, Szilágyi Zsuzsannának, és Dombai Ágnesnek a hagyományos illetve a molekuláris biológiai módszerek kivitelezésében nyújtott kiváló segítségükért.

IRODALOM: 1. *American Thoracic Society Workshop*: Rapid diagnostic tests for tuberculosis: what is the appropriate use? Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997, *155*, 1804-1814. – 2. *Andersen, A. B., Thybo, S., Godfrey-Faussett, P. és mtsai:* Polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1993, *12*, 922-927. – 3. *Bennedsen, J., Thomsen, V. O., Pfyffer, G. E. és mtsai:* Utility of PCR in diagnosing pulmonary tuberculosis. J. Clin. Microbiol., 1996, *34*, 1407-1411. – 4. *Brisson-Noel, A., Gicquel, B., Lecossier, D. és mtsai:* Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples (see comments). Lancet, 1989, *2*, 1069-1071. – 5. *Cartuyvels, R., De Ridder, C., Jonckheere, S. és mtsai:* Prospective clinical evaluation of Amplicor Mycobacterium tuberculosis PCR test as a screening method in a low-prevalence population. J. Clin. Microbiol., 1996, *34*, 2001-2003. – 6. *Centers for Disease Control and Prevention:* Update: Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. MMWR., 2000, *49*, 593-594. – 7. *Eisenach, K. D., Cave, M. D., Bates, J. H. és mtsai:* Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for Mycobacterium tuberculosis. J. Infect. Dis., 1990, *161*, 977-981. – 8. *Kennedy, N., Gillespie, S. H.,*

Saruni, A. O. és mtsai: Polymerase chain reaction for assessing treatment response in patients with pulmonary tuberculosis (see comments). J. Infect. Dis., 1994, *170*, 713-716. – 9. *Kent, P. T., Kubica, G. P.:* Public health mycobacteriology. A guide for a level III laboratory. Center for Disease Control, Atlanta, GA., 1985. – 10. *Levee, G., Glaziou, P., Gicquel, B. és mtsai:* Follow-up of tuberculosis patients undergoing standard anti-tuberculosis chemotherapy by using a polymerase chain reaction. Res. Microbiol., 1994, *145*, 5-8. – 11. *Longo, M. C., Berninger, M. S., Hartley, J. L.:* Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. Gene, 1990, *93*, 125-128. – 12. *McAdam, A. J.:* Discrepant analysis: how can we test a test? J. Clin. Microbiol., 2000, *38*, 2027-2029. – 13. *Minh, V-D., Hanh, L-Q., Vu, M.* Clinical use of nucleic-acid-amplification tests. Chest, 2000, *118*, 574-575. – 14. *Moore, D. F., Curry, J. I.:* Detection and identification of Mycobacterium tuberculosis directly from sputum sediments by Amplicor PCR. J. Clin. Microbiol., 1995, *33*, 2686-2691. – 15. *Noordhoek, G. T., van Embden, J. D., Kolk, A. H.:* Questionable reliability of the polymerase chain reaction in the detection of Mycobacterium tuberculosis (see comments). N. Engl. J. Med., 1993, *329*, 2036. – 16. *Small, P. M., McClenny, N. B., Singh, S. P. és mtsai:* Molecular strain typing of Mycobacterium tuberculosis to confirm cross-contamination in the mycobacteriology laboratory and modification of procedures to minimize occurrence of false-positive cultures. J. Clin. Microbiol., 1993, *31*,1677-1682. – 17. *Somoskovi, A., Hotaling, J. E., Fitzgerald, M. és mtsai:* False-positive results for *Mycobacterium celatum* with the AccuProbe *Mycobacterium tuberculosis* complex assay. J. Clin. Microbiol., 2000, *38*, 2743-2745. – 18. *Somoskovi A., Kodmon C., Lantos A. és mtsai:* Comparison of recoveries of Mycobacterium tuberculosis using the automated BACTEC MGIT 960 system, the BACTEC 460 TB system, and Lowenstein-Jensen medium. J. Clin. Microbiol., 2000, *38*, 2395-2397. – 19. *Somoskovi A., Magyar P.:* Comparison of the Mycobacteria Growth Indicator Tube with MB Redox, Lowenstein-Jensen, and Middlebrook 7H11 media for recovery of mycobacteria in clinical specimens. J. Clin. Microbiol., 1999, *37*, 1366-1369. – 20. *Somoskövi Á.:* A mycobacteriosisok laboratóriumi diagnosztikája. In Pulmonológia. Szerk.: Magyar P., Hutás I., Vastag E. Medicina, Budapest, 1998, 164-171. old. – 21. *Somoskövi Á., Tolnay E., Vajda E. és mtsai:* Mycobacterium tuberculosis laboratóriumi gyorsdiagnosztikája polimeráz láncreakció segítségével. Medicina Thoracalis, 1995, *48*, 3-9. – 22. *Tevere, V. J., Hewitt, P. L., Dare, A. és mtsai:* Detection of Mycobacterium tuberculosis by PCR amplification with pan-Mycobacterium primers and hybridization to an *M. tuberculosis*-specific probe. J. Clin. Microbiol., 1996, *34*, 918-923.

(Somosközi Ákos dr., Wadsworth Center, NYSDH
120 New Scotland Ave. 12208 *Albany*, NY U. S. A.
e-mail: somoskov@wadsworth.org)

„Be kell vinni az életet a tudományba, hogy a tudományt kivihessük az életbe."

Kossuth Lajos



Postanoxiás myoclonus kezelése és hosszú távú követése

Janszky József dr., Holló András dr. és Halász Péter dr.
Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest, Epilepszia Centrum
(osztályvezető főorvos: Halász Péter dr.)

A postanoxiás myoclonus Lance–Adams-syndroma vezető tünete az intencióra, tactilis és hangingerekre megjelenő myoclonus. A szerzők egy betegük esetét mutatják be, akinél nagy dózisú piracetam tartós tüneti javulást eredményezett. Nőbetegük 34 éves korában suicid szándékkal folyóba ugrott, ahonnan a klinikai halál állapotában mentették ki. A reanimálást követően 16 napig comában maradt. A továbbiakban a szakszerű rehabilitációs kezelés ellenére sem javult mozgásszervi statusa, elsősorban a külső ingerekre jelentkező rángatódzások miatt, a beteg két hónappal az asphyxiát követően is ágyhoz kötött maradt. Az anoxiás epizód ismeretében és a klinikai kép alapján a betegnél Lance-Adams-syndromát állapítottak meg. Kezdetben valproatot és clonazepam kezelést alkalmaztak, majd napi 24 g piracetam intravénás adagolást kezdték. A mioklónusok az első piracetam infúziót követően drámaian csökkentek: az addig ágyhoz kötött beteg segítséggel járóképessé vált. A beteget per os napi 19,2 g piracetam, 1500 mg valproat és 6 mg clonazepam kezelés mellett négy éven át követték. A beteg jelenleg rövid távolságon önállóan járóképes, kognitív funkciói csaknem teljesen visszatértek. Az eset azt példázza, hogy a Lance-Adams-syndroma késői felismerése meggátolja a korai mozgásszervi rehabilitációt. Az anoxia, coma, stimulusszenzitív myoclonus triász fennállása esetén a betegség könnyen felismerhető, és megfelelő kezeléssel a tünetek jelentősen mérsékelhetők.

Kulcsszavak: postanoxiás myoclonus, piracetam, differenciáldiagnózis, coma, epilepszia

Treatment and long term follow up of the postanoxic myoclonus. Postanoxic myoclonic (Lance-Adams) syndrome is characterized by myoclonic jerking provoked by intention or external stimuli. The authors present a patient in whom high-dose piracetam treatment resulted in a long-term improvement. Their female patient jumped into the river in order to commit a suicide. She was rescued in the state of clinical death. After a successful reanimation, she was comatose for 16 days. Despite the adequate rehabilitation therapy, her movement status did not change, due to jerking induced by external stimuli. Two months after the asphyxia, the patient was still confined to bed. The authors diagnosed her illness as Lance-Adams syndrome, based on the clinical history and symptoms. Valproic acid and clonazepam was introduced and, after a few days 24 g piracetam was added intravenously. After the first piracetam infusion, the jerking dramatically diminished, she was able to walk with some help. During the 4-years follow up, she received orally 19.2 g piracetam, 1500 mg valproic acid and 6 mg clonazepam. Now she is able to walk without help for a short distance and her cognitive functions have almost completely restituted. *Conclusion:* Lance-Adams syndrome is usually recognized only in a late phase, preventing the early rehabilitation. The trias consisting of anoxia, coma, and stimulus-sensitive myoclonus, however, can be easily recognized, and the adequate treatment may lead to a significant improvement.

Key words: postanoxic myoclonus, piracetam, differential-diagnosis, coma, epilepsy

A postanoxiás myoclonus syndromát *Lance* és *Adams* írta le 1963-ban (16). A tünetegyüttes súlyos anoxiás epizódot követően alakul ki. Alapvető tünete az intencióra és külső stimulusokra megjelenő myoclonus. A syndroma viszonylag ritka, ezért kevéssé él az orvosi köztudatban és az egyértelmű etiológia és tünetek ellenére gyakran nem ismerik fel. A Lance–Adams-syndroma ismerete azért fontos, mert megfelelő gyógyszerekkel a tünetek csökkenthetők. Tanulmányunkban egy betegünk esetét mutatjuk be, akinél nagy dózisú piracetam beállítását követően tartós tüneti javulást sikerült elérni.

Esetismertetés

Nőbetegünk 34 éves korában súlyos depressziós epizódban szenvedett. Hat hónappal a pszichiátriai tünetek megjelenését követően öngyilkosságot kísérelt meg: folyóba ugrott. Mentését követően légzés- és keringésleállás következett be, a helyszíni reanimálás után tartósan comás maradt és intenzív osztályos kezelésre, gépi lélegeztetésre szorult. A betegnél az intenzív osztályon testszerte jelentkező – hang és tactilis ingerek által provokált – rángásokat figyeltek meg. A rángások sokszor rohamszerűen jelentkeztek, ezért azokat epilepsziás rohamoknak vélemé-

nyezték. Intravénás phenytoin a rohamokat nem csökkentette. Ezt követően carbamazepint alkalmaztak, de a rángásos rohamok továbbra sem szűntek meg, végül elhagyták az antiepilepticumokat. Az intenzív ellátás eredményeként a coma 16. napján a beteg magához tért.

Hat héttel az asphyxiát követően rehabilitációs osztályra helyezték át. Itt a beteg mentális és szomatikus állapota fokozatosan javult, egyszerű cselekvéseket elvégzett, néhány szavas mondatokban ki tudta fejezni magát. A szakszerű rehabilitációs kezelés ellenére azonban mozgásszervi teljesítménye a stimulusokra jelentkező rángatódzások miatt nem javult megfelelően, és két hónappal az asphyxiát követően is ágyhoz kötött maradt. Az ismételt carbamazepin beállítás állapotát nem javította. A betegnél egy alkalommal generalizált tónusos-clonusos roham jelentkezett, ekkor epilepszia diagnózissal osztályunkra helyezték át.

Osztályunkon az ágyhoz kötött betegnél neurológiai gócjelet nem találtunk. Már kis intenzitású hang- és tactilis ingerekre, illetve intencióra is testszerte – főleg az alsó végtagokban – jelentkező myoclonusokat figyeltünk meg. Felvételekor térben és időben csak részlegesen volt orientált, súlyos bevési memóriazavara volt. A beteg az asphyxiát megelőző egy év történéseire egyáltalán nem emlékezett, de az egy évnél régebbi eseményekre igen. Az EEG minimális generalizált agyi funkciózavart jelzett, epileptiform görcspotenciál nem mutatkozott. Az MRI kóros intracranialis eltérést nem ábrázolt. Somatosensoros kiváltott válasz (SEP) vizsgálat „óriás" válaszokat mutatott, azaz a másodlagos kérgi válaszok amplitúdója meghaladta a normális érték háromszorosát.

Az anoxiás epizód ismeretében és a klinikai kép alapján a betegnél postanoxiás myoclonus (Lance–Adams-) syndromát állapítottunk meg. Kezdetben napi 1200 mg valproat és 2–6 mg clonazepam alkalmazása mellett a beteg tünetei javulni kezdtek. Néhány nap múlva napi két részletben 24 g piracetam intravénás adagolását kezdtük el. A myoclonusok az első infúziót követően drámaian csökkentek, az addig ágyhoz kötött beteg segítséggel járóképessé vált. Betegünket per os napi 19,2 g piracetam, 1500 mg valproat és 6 mg clonazepam mellett követtük négy éven át. Mozgásteljesítménye – a rehabilitációs kezelés, rendszeres gyógytorna mellett – tovább javult, jelenleg rövid távolságon egyedül is járóképes. A nagy dózisú piracetam adagját – annak magas költsége miatt – csökkenteni próbáltuk, de a beteg mozgásszervi állapota – a myoclonusok és myoclonusos rohamok megjelenése miatt – a gyógyszeradag csökkentésével párhuzamosan kifejezetten romlott, így a nagy dózisú piracetam kezelést éveken át fenntartottuk. Depresszív tünetek miatt a kezelést szelektív szerotonin reuptake gátlóval, cytalopraminummal egészítettük ki. A beteg dysthymiája fokozatosan mérséklődött, majd egy évvel az asphyxiát követően megszűnt. A beteg kognitív teljesítménye a hosszú távú követés alatt folyamatos javult, megjegyzőképessége majdnem teljesen visszatért. Korábbi szellemi foglalkozását jelenleg otthonában folytatja.

Megbeszélés

A Lance–Adams-(postanoxiás myoclonus) syndroma súlyos anoxiás epizód után alakul ki. Leggyakrabban (az esetek 36%-ában) anaesthesia szövődményeként, továbbá myocardialis infarctust követően (13%-ban), felső légúti obstrukció után (12%-ban), gyógyszerintoxikáció következtében (10%-ban) vagy status asthmaticus szövődményeként (9%-ban) (6). A tünetegyüttes rendszerint hosszabb (az esetek 93%-ban több mint egynapos) comát követően alakul ki. A myoclonusok, illetve myoclonusos rohamok az esetek kétharmadában már a comás szakban is megjelenhetnek (6, 18), amint ez betegünk esetében is történt.

A Lance–Adams-syndroma alapvető tünete a koordinált mozgásra, intencióra, tactilis és hangingerekre jelentkező rándulás, a *myoclonus* (16). A *myoclonus* akaratlan, hirtelen, központi idegrendszeri eredetű mozgás (5). A külső stimulusokra, intencióra jelentkező myoclonusok leggyakoribb okai a metabolikus betegségek (uraemia, májelégtelenség), progresszív myoclonus epilepszia, neurodegeneratív megbetegedések és a Lance–Adams-syndroma (5, 11, 14). Lance–Adams-syndromában a myoclonusok testszerte, aszinkrón, arrhythmiás módon jelennek meg és főleg az alsó végtagokat érintik (5, 16).

A postanoxiás myoclonusok kialakulásában corticalis és agytörzsi mechanizmusok játszanak szerepet (9). Betegünknél a corticalis mechanizmust a somatosensoros kiváltott válasz (SEP) vizsgálatnál talált „óriás" válaszok igazolták (22).

A myoclonusokon kívül a Lance–Adams-syndroma tünete lehet még a tartós vagy átmeneti kognitív deficit és gyógyszerre jól reagáló, ritka generalizált tónusos-clonusos rohamok. Az EEG-n epileptiform potenciálok jelenhetnek meg, de ezek – akárcsak betegünk esetében – hiányozhatnak is. A postanoxiás myoclonusban rendszerint nem mutatható ki makroszkópos neuropatológiai eltérés (17), a koponya MRI-vizsgálata – mint esetünkben is – negatív lehet.

A betegség lefolyása változó. A comás szak alatti myoclonusos roham egyes vizsgálatok szerint rossz prognosztikai jel a coma kimenetele szempontjából (24). A Lance–Adams-syndroma azonban nem letális betegség, és – bár a spontán remisszió rendkívül ritka – megfelelő gyógyszereléssel a tünetek jól egyensúlyban tarthatók (6).

Annak ellenére, hogy betegünknél a Lance–Adams-syndroma típusos tünetei típusos etiológiát követően jelentkeztek, a syndrómát a grand malnak imponáló myoclonusos rohamok és az egy alkalommal lezajlott generalizált tónusos-clonusos roham miatt tévesen epilepsziának tartották. Lance–Adams-syndromában a myoclonisatio időnkénti váratlan, rohamszerű felerősödését myoclonusos rohamnak nevezik, amit el kell különíteni a generalizált tónusos-klónusos rohamtól. A grand mal rohammal ellentétben myoclonusos rohamban nincs tónusos szak, nincs tudatvesztés, a rángások nem ritmusosak és a végtagokban aszinkron jelentkeznek. A két roham elkülönítése azért fontos, mert bár a myoclonus ellenes szerek egy része egyben antiepilepticum is, az antiepilepticumok többsége a myoclonusokra hatástalan vagy akár myoclonust provokálhat, mint például a betegünknél először alkalmazott két bázisantiepilepticum, a phenytoin és a carbamazepin (1, 4, 11, 13, 14). Betegünknél a syndroma csak két hónap elteltével került felismerésre, holott a korai antimyoclonus kezelés (lásd *1. táblázat*) feltehetően a korai rehabilitációt is elősegít-

hette volna. Az alsó végtagokban a legkisebb stimulusra jelentkező myoclonus gyakorlatilag lehetetlenné tette a mobilizálást, ugyanis minden egyes lábra állítási kísérlet sensoros ingerként hatva rángatózáshoz vezetett. Antimyoclonus kezelés hatására – főleg a nagy dózisú piracetam adását követően – a myoclonusok jelentősen csökkentek, így a beteg mozgásszervi rehabilitációja végül megkezdődhetett.

A piracetam hatékonyságát stimulusszenzitív és akciós myoclonusokban az első anektodikus közléseket és két nyílt vizsgálatot követően (19, 20, 23) *Brown és munkatársai* bizonyították 1993-ban egy placebokontrollált, kettős vak vizsgálatban (2). Bár a piracetam monoterápiában is hatékony lehet, mégis gyakran egyéb antimyoclonus szerrel kell együtt adni. A myoclonus kezelésében a jól monitorozott politerápia hatékonyabb a monoterápiánál (2, 14, 20). Úgy tűnik, hogy a piracetam elsősorban a corticalis eredetű myoclonusban hatásos, így Lance–Adams-syndromában és progresszív myoclonus epilepsziában (12, 20). Gyógyszer által indukált myoclonisatióban csak átmenetileg bizonyult hatékonynak (13). Fontos kiemelnünk, hogy corticalis myoclonusban a piracetamot – egyéb indikációs területeitől eltérően – hosszú távon és kifejezetten magas dózisban célszerű adagolni (lásd *1. táblázat*), a magas dózisok (20–40 g/die) hosszú távon sem okoznak számottevő mellékhatást (7, 8). A piracetam egyik újonnan kifejlesztett derivátuma, a levetiracetam is hatékonynak tűnik a syndromában (15). A piracetam hatásmechanizmusa postanoxiás myoclonusban nem tisztázott. Lance–Adams-syndromában ugyanis szerotoninerg zavart mutattak ki (3, 21), és az antimyoclonus szerek GABAerg vagy szerotoninerg támadáspontú vegyületek (lásd *1. táblázat*), azonban a piracetamnak valószínűleg nincs GABAerg vagy szerotoninerg hatása (23).

Betegünknél a myoclonusok az első piracetam infúziót követően azonnal és jelentősen csökkentek, a gyógyszeradag csökkentésére súlyosbodtak, így – az irodalmi adatok ismeretében – a myoclonisatio mérséklődése és a gyógyszer beállítása közötti összefüggés igen valószínű. Nem világos azonban, hogy a folyamatos, éveken át tartó kognitív teljesítményjavulás (mely elsősorban a rövid távú memóriafunkciókra vonatkozott) mennyire volt spontán folyamat eredménye, és mekkora lehetett a nagy dózisú piracetam kezelés szerepe.

Összefoglalva, az eset ismertetését azért tartottuk fontosnak, mert a Lance–Adams-syndromát világszerte – így valószínűleg hazánkban is – gyakorta nem, vagy csak későn ismerik fel (10). A betegség valószínűleg kevéssé él az általános orvosi köztudatban, ráadásul leggyakrabban nem neurológiai osztályokon, hanem intenzív terápiás vagy mozgásszervi rehabilitációs intézményekben kezelt betegeken fordul elő. Az anoxia, coma, stimulusszenzitív myoclonus triász fennállása esetén a Lance–Adams-syndroma diagnózisa könnyen, műszeres vizsgálatok nélkül is megállapítható, a tünetek megfelelő kezeléssel jelentősen mérsékelhetők.

1. táblázat: Akciós, intenciós, stimulusszenzitív myoclonus kezelésében használatos gyógyszerek (2, 3, 6, 7, 8, 14, 15, 23)

Gyógyszer	napi dózis
Piracetam	4,8–40 g
Valproat	400–2000 mg
Clonazepam	0,5–8 mg
Primidon	250–750 mg
Phenobarbiturat	100–300 mg
L-5-OH-triptofán*	500–2000 mg
Levetiracetam	500–1500 mg
Szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI)	

* Az L-5-OH-triptofán rendszerint dekarboxilázgátlóval (pl. carbidopa) adandó, de még így is viszonylag sok mellékhatása miatt, egyértelmű hatékonysága ellenére Lance–Adams-syndromában nem elsőként választandó szer

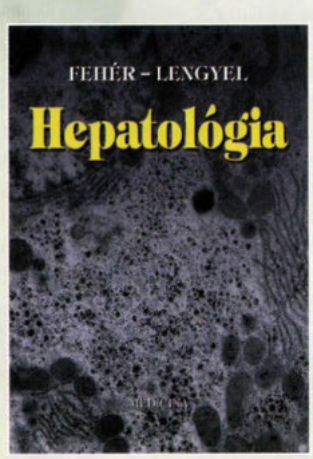
IRODALOM: 1. *Berkovic, S. F.:* Aggrevation of generalized epilepsies. Epilepsia, 1998, 39 (Suppl 3), S11-S14. – 2. *Brown, P., Steiger, M. J., Thompson, P. D. és mtsai:* Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. Mov. Disord., 1993, *8*, 63-68. – 3. *Chadwick, D., Hallet, M., Jenner, P. és mtsa:* Tretment of posthypoxic action myoclonus: implication for the pathophysiology of the disorder. Adv. Neurol., 1986, *43*, 183-191. – 4. *Coletti, A., Mandelli, A., Minoli, G. és mtsa:* Post-anoxic action myoclonus (Lance-Adams syndrome) treated with levadopa and GABAergic drugs. J. Neurol., 1980, *223*, 67-70. – 5. *Fahn, S., Marsden, C. D., Woert, M. H.:* Definition and classification of myoclonus. Adv. Neurol., 1986, 43, 1-7. – 6. *Fahn S.:* Posthypoxic action myoclonus: literature review update. Adv. Neurol., 1986, *43*, 157-169. – 7. *Genton, P., Guerrini, R., Remy, C.:* Piracetam in the treatment of cortical myoclonus. Pharmacopsychiatry, 1999, *32 (Suppl)*, 49-53. – 8. *Fedi, M, Reutens, D. Dubeau, F.:* Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy. Arch. Neurol., 2001, *58*, 781-786. – 9. *Hallett, M.:* Physiology of human posthypoxic myoclonus. Mov. Disord., 2000, 15 (Suppl 1), 8-13. – 10. *Harper, S. J., Wilkes R. G.:* Poshypoxic myoclonus (the Lance-Adam syndrome) in the intensive care unit. Anaesthesia, 1991, *46*, 199-201. – 11. *ILAE Comission report:* Myoclonus and epilepsy in childhood. Epilepsia, 1997, 38, 1251-1254. – 12. *Janszky J., Halász P., Rásonyi G. és mtsai:* Progressive myoclonus epilepsy - a Hungarian sample. International Epilepsy Congress, Beijing, China 23-26 April, 1996. – 13. *Janszky J., Rásonyi G., Halász P. és mtsai:* Disabling erratic myoclonus during lamotrigine therapy with high serum level – report of two cases. Clin. Neuropharmacol., 2000, *23*, 86-90. – 14. *Janszky J., Halász P., Perényi J. és mtsai:* Progresszív myoclonus epilepszia – rövid irodalmi áttekintés és saját eseteink. Ideggy. Szle., 1997, *50*, 103-113. – 15. *Krauss, G. L., Bergin, A., Kramer, R. E. és mtsai:* Suppression of post-hypoxic and post-encephalitic myoclonus with piracetam. Neurology, 2001, *56*, 411-412. – 16. *Lance, J. W., Adams, R. D.:* The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. Brain, 1963, *86*, 111-136. – 17. *Lean, J. D., Richardson, J. C., Rewcastle, N. B.:* Pathological findings in a case of hypoxic myoclonus treated with 5-hydroxytryptophan and a decarboxylase inhibitor. Adv. Neurol., 1986, 43, 215-225. – 18. *Morris, H. R., Howard, R. S., Brown, P.* Early myoclonic status and outcome after cardiorespiratory arrest. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1998, 64, 267-268. – 19. *Obeso, J. A., Artieda, J., Luquin, M. R. és mtsai:* Antimyoclonic action of piracetam. Clin. Neuropharmacol., 1986, *9*, 58-64. – 20. *Obseo, J. A., Artieda, J., Quinn, N. és mtsai:* Piracetam in the treatment of different types of myoclonus. Clin. Neuropharmacol., 1988, *11*, 529-536. – 21. *Pranzatelli, M. R.:* Serotonin and human myoclonus. Arch. Neurol., 1994, *51*, 605-617. – 22. *Shibasaki, H., Yamashita, Y., Kuroiwa, Y.:* Electroencephalographic studies of myoclonus. Brain, 1978, *101*, 447-460. – 23. *Tacconi, M. T., Wurtman, R. J.:* Piracetam: Physiological disposition and mechanism of action. Adv. Neurol., 1986, *43*, 675-686. – 24. *Wijdicks, E. F., Parisi, J. E., Sharbrough, F. W.:* Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. Ann. Neurol., 1994, *35*, 239-243.

(Janszky József dr., *Budapest*, Hűvösvölgyi út 116. 1021
e-mail: janszky@opni.hu)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

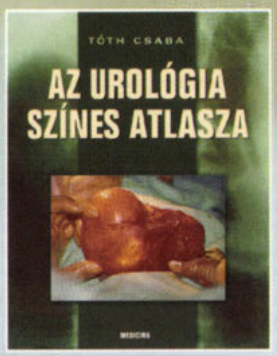
Hepatológia

Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella



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

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



Tóth Csaba:

Az urológia színes atlasza

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

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

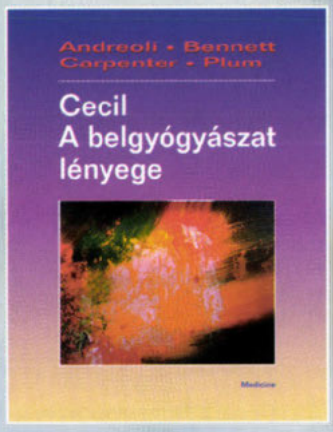
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum

Cecil: A belgyógyászat lényege

A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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



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

MEDICINA

Orvosok és állatorvosok a Természettudományi Társulatban 1918 és 1941 között*

Az egykori Királyi Magyar Természettudományi Társulat (a továbbiakban Társulat) 1841-ben alakult meg Bugát Pál orvos, egyetemi tanár kezdeményezésére. Kitűzött célja volt előmozdítani a természettudományok fejlődését és népszerűsítését hazánkban. Legfőbb szerve, működésének irányítója a választmány volt, tagjait a közgyűlésen választották. A tudományok művelését szakosztályokban végezték, amelyeket választmányi tagok vezettek. Kezdetben ásványtan-kémiai, élettani, botanikai és fizikai szakosztályokat alakítottak, számuk később bővült. Elnököt, alelnököt csak a választmány jelöltjei közül választhattak a tagok.

Népszerű természettudományi estélyeken kiváló tudósok és előadók ismertették meg a művelt közönséggel a korszerű és közérdekű természettudományos kérdéseket. Pályadíjakat tűztek ki a kutatások ösztönzésére. A Társulat könyvtárában számos magyar és idegen nyelvű szakkönyv és folyóirat állt a tagok rendelkezésére.

A Társulat fő folyóiratát, a Természettudományi Közlönyt 1869-ben indította meg Szily Kálmán* akkori titkár. Bevezetőjében kifejtette: „A jelen füzettel a Társulat ugyanis havi folyóiratot indít meg a közérdekű természettudományi ismeretek terjesztésére ... a művelt magyar közönség igényeihez mérve a Természettudományi Közlöny tartalma csupán közérdekű és általánosan érthető ismertetésekből és apróbb közleményekből fog állni ... A Társulat ügyei című rovat rövid kivonatban hozni fogja a közgyűlések és választmányi ülések azon határozatait, melyek a társulati tagokat érdekelhetik, valamint a szakgyűlések működéséről szóló jelentéseket" (6). A mezőgazdasági és a háziállatokkal kapcsolatos kérdések legnagyobb részére a legilletékesebbek: az Állatorvosi Főiskola doktorai adhattak választ.

1918-ban a Társulat elnöke *Ilosvay Lajos dr.* kémikus, nyilv. műegyetemi tanár, nyug. államtitkár, 1914-től az MTA r. tagja volt. Másodelnöke id. *Entz Géza* orvosdoktor, zoológus, egy. nyilv. r. tanár, az MTA rendes, majd elnökségi tagja. Társulati tisztét 1910 óta viseli (előtte Aujeszky Aladár orvos- és állatorvosdoktor töltötte be). Első titkár *Gorka Sándor* bölcsészdoktor zoológus, egy. magántanár. Másodtitkár *Pekár Mihály* orvosdoktor egy. nyilv. r. tanár. Az Élettani Szakosztály választmányi tagjai: *Hutÿra Ferenc* orvos- és állatorvosdoktor, az Állatorvosi Főiskola rektora, *Jendrassik Ernő* bel- és idegorvos, egy. nyilv. r. tanár és *Preisz Hugó* orvosdoktor, a bakteriológia egy. nyilv. r. tanára, a Társulat Mikrobiológiai Szakosztályának alapító elnöke. A Társulat orvos- és állatorvosdoktorait táblázatban foglalom össze *(1. táblázat)*.

Orvosok, állatorvosok egyaránt buzgó munkatársai voltak a Közlönynek és Pótfüzeteinek; 1918-1941-ig 77 szerző tollából összesen 542 – rövidebb vagy hosszabb – cikkük jelent meg. *Zimmermann Ágostonnak* egymagának másfélszáznál több közleményét olvashatjuk a Közlöny lapjain. Kitűnik a táblázatból az is, hogy az orvosok és állatorvosok, tudósok legjava törekedett a természettudományok népszerűsítésére. Pl. *Szent-Györgyi Albert* Nobel-díjas és *Hutÿra Ferenc* a magyar állatorvosképzés és -tudomány vezéregyénisége, aki tervszerű, következetes vezetésével egyetemi szintere emelte az állatorvosképzést. Elérhetővé tette állatorvosok doktorrá avatását, ám azt kutatáson alapuló értekezés megírásához kötötte (5).

Nagy klinikusaink is szívesen írtak a Közlönyben, *Jendrassik Ernő* és *Korányi Sándor* belgyógyászok (utóbbiról kevesen tudják, hogy egy évig az Állatorvosi Főiskola élettan professzora volt). Ugyancsak olvashatjuk *Schaffer József* elme- és idegorvos, valamint *Verebély Tibor* sebész professzor és a hazai bakteriológia atyamesterének, *Preisz Hugó* professzornak közleményeit. A Mikrobiológiai Társaság az általa alapított szakosztályból alakult ki. *Manninger Rezső* és *Wellmann Oszkár* dr. vet. professzoroknak köszönhető a Mezőgazdasági Szakosztály létrejötte. *Zimmermann Ágoston* phil.-veter. dr. javaslatára alakult meg az Egyetemes Szakosztály, „feladata lesz, hogy olyan előadásokat tartson, melyek a határterületeken mozogva több szakosztály tagjait is érdekelhetik" (1). Az új munkacsoport igen sikeresen működött.

Az *1. táblázatban* feltüntetetteken kívül értékes cikkeket közölt *Marek József* vet. dr., a belgyógyászat professzora, Hutÿra tanítványa, később munkatársa. Az Állatorvosi Főiskola többi állatorvosdoktor tanára is számos közleménnyel gazdagította a Közlönyt. *Mócsy János* bakteriológus, az MTA r. tagja, *Kotlán Sándor* parazitológus, coccidiosis és Piroplasma kutató, a MTA r. tagja, *Jármai Károly* kórbonctantanár, daganatkutató. Zimmermann Ágoston – számában is kiemelkedő – cikkeiről már megemlékeztem; fia *Zimmermann Gusztáv* nem csupán az anatómiai tan-

Rövidítések: nyug. = nyugalmazott, r. = rendes; egy. = egyetemi; nyilv. = nyilvános; vet. dr. = állatorvosdoktor; phil. dr. = filozófia doktora; med. dr. = orvosdoktor; rk. = rendkívüli

* Szily Kálmán és Markusovszky Lajos 1860 decemberében lettek a Társulat tagjai. Az előbbit Stoczek József, az utóbbi Kátay Gábor ajánlotta.

széken, hanem a Közlöny cikkírójaként is követte édesapját. Öccse *Z. Frigyes* med. dr. sem maradt el tőlük. *Hasskó Sándor* med. dr. főiskolai gyógyszertantanár írásait ismételten olvashatjuk a Közlönyben. Említésre méltók *Klobusiczky Dénes* med. dr., a Brazil Tud. Akadémia r. tagjának a kígyóméregről írott és *Thanhoffer Lajos* med. dr. cikkei, melyekben afrikai orvosi működését ismertette. Joggal mondhatta titkári beszámolójában *Gorka Sándor*, a Közlöny szerkesztője: „Szám, földrajzi elterjedtség és terjedelem dolgában nemcsak társulati kiadványaink, hanem az egész tudományos folyóiratai sorában is első hely illeti meg a Természettudományi Közlöny"-t (3).

A Népszerű Természettudományos Estélyek valóban mindig népszerűek voltak, telt házat vonzottak. Csak néhányat sorolok fel: *Rhorer László:* Ismereteink fejlődése az anyag belső szerkezetéről; *Soós Aladár:* Vitaminok jelentősége a táplálkozásban; *Entz Béla:* Kölcsönhatások a szervezetben; *Szent-Györgyi Albert:* A vitaminokról; *Jendrassik Lóránd:* A nők szerepéről az emberi társadalomban; *Deseő Dezső:* A megfiatalításról; *Huzella Tivadar:* A kísérleti kutatás újabb problémái; *Vámossy Zoltán:* A kábítószerekről; *Issekutz Béla:* A szulfonamidok baktériumölő hatásának jelentősége; *Klobusiczky Dénes:* Kígyómérgek és ellenmérgek; *Manninger Rezső:* A legparányibb kórokozókról; *Thanhoffer Lajos:* Öt év Belga Kongóban; *Beznák Aladár:* A korszerű táplálkozás-élettan néhány gazdasági következménye.

Kapronczay Katalin dr. a Társulat könyvkiadói tevékenységét ismertető cikkében is méltatta a Népszerű Természettudományos Estélyek nagy sikerét és az „örvendetes tényt, hogy milyen szép számmal volt az orvostudomány képviselve ezeken az estélyeken" (4). Itt csak néhány orvos szerző művét említem. *Aujeszky Aladár:* A baktériumok természetrajza; *Kelen Béla:* Gyógyítás röntgen-, rádium- és ibolyántúli sugarakkal; *Zimmermann Ágoston:* A házinyúlról írt monográfiája egyaránt nagy sikert aratott. *Andriska Viktor, Deseő Dezső* és *Entz Béla* szerkesztette Az emberi test szerkezete, működése és betegségei c. füzetsorozatot 1938-ban teljes kötetben adták ki. Ezt a kötetet a Társulat egyik legreprezentatívabb kiadványának minősítették. A természettudomány elemei sorozatban jelent meg *Schaffer József* ideg- és elmeklinikai igazgató műve: A lángész. A 800 oldalas Természettudományi Lexikon – hosszas készülődés után – 1934-ben került kiadásra. A Társulat kiadásában jelentek meg az Állattani Közlemények és a Botanikai Közlemények. A Pótfüzetek 1888-ban indultak, eredetileg a Rauer-alapítvány díját elnyert dolgozatokat közölték.

Országos esemény volt az 1926. jan. 3-án ünnepélyesen megnyitott Természet-, Orvos-, Műszaki és Mezőgazdaságtudományi Kongresszus. Megszervezésében és lebonyolításában oroszlánrésze volt a Természettudományi Társulatnak. *Klebelsberg Kuno* vallás- és közoktatási miniszter jelölte ki az előkészítő bizottság tagjait, *Schianek Emil* műegyetemi rektor elnöklete alatt, *Tangl Károly, Tauffer Vilmos* és *Kerpely Károly* egyetemi nyilv. r. tanárokat, valamint *Ilosvay Lajos* nyug. államtitkárt, műegyetemi nyilv. r. tanárt, a Ter-

1. táblázat: A Természettudományi Társulat orvos és állatorvos vezetői (1918-1941)

Név	Dr.	Tudomány, cím	MTA	Társ. tisztség
Andriska Viktor	M	közegészségtan rk.	–	választm. tag
Apáthy István	M	ideg-szövettan ny. r.	lev.	választm. tag
Aujeszky Aladár	M+V	bakteriológia f. ny. r.	Sz. István	alelnök 1910-ig
Dalmady Zoltán	M	balneológia e. mt.	–	választm. tag
Deseő Dezső	M	élettan, hiszt. f. ny. r.	–	választm. tag
Entz Béla	M	kórbonctan e. mt.	–	választm. tag
Entz Géza	M	zoológia, c. anat. ny. r.	ig. t.	alelnök 1910-19
Farkas Géza	M	élettan e. ny. r.	–	választm. tag
Fettich Ottó	M+V	hús tej hig. f. ny. r.	–	választm. tag
Gerlóczy Zsigmond	M	fert. betegs. e. ny. rk.	–	választm. tag
Heim Pál	M	gyermek o. e. ny. r.	Sz. István	választm. tag
Hutÿra Ferenc	M+V	járványt. bakter. f. ny.	r.+ dísz t.	alelnök 1920-35
Huzella Tivadar	M	anat. fejlődést. e. ny.	–	választm. tag
Imre József id.	M	szemész ny. r.	–	választm. tag
Imre József ifj.	M	szemész ny. r.	–	választm. tag
Jendrassik Ernő	M	bel-ideg e. ny. r.	r.t.	választm. tag
Kelen Béla	M	röntgen e. ny. r.	–	választm. tag
Korányi Sándor	M	belgyógy. ny. r.	r.t.	választm. tag
Lechner Károly	M	elme-ideg ny. r.	–	választm. tag
Lenhossék Mihály	M	Anat. antropológia	másodeln.	választm. tag
Manninger Rezső	V	járványtan. bakt. f. ny.r.	r.t.	választm. tag
Pekár Mihály	M	élettan, kórtan e. ny. r.	–	másodtitk.
Preisz Hugó	M	bakteriol. e.ny.r.	lev.	Mikrobiol. Sz. o. alapító elnök
Rhorer László	M	fizika, röntgen e.ny.r.	–	választm. tag
Szent-Györgyi Albert	M	biokémia ny.r. Nobel-díj	lev.	választm. tag
Tangl Harald	M	élettan mt.	–	választm. tag
Verebély Tibor	M	sebész ny.r. Corvin-lánc	–	választm. tag
Wellmann Oszkár	V	állattenyésztés f. ny. r. lev.	választm. tag	
Zimmermann Ágoston	F+V	anatómia, fejlődést.	igazg. t.	alelnök 1935–36, elnök 1937

M = orvosdoktor; V = veterinarius/állatorvosdoktor; F = filozófia doktora; rk. = rendkívüli; ny. = nyilvános; r. = rendes; f. = főiskolai; e. = egyetemi; mt. = magántanár; c. = comparatív; anat. = anatómia; lev. = levelező; t. = tag.

mészettudományi Társulat elnökét és *Gorka Sándort*, a Társulat I. titkárát, egy. nyilv. r. tanárt és *Magyary Zoltán* miniszteri osztálytanácsost. A Kongresszus Munkálatait Gorka Sándor főtitkár szerkesztette.

A megnyitó díszülésen az államfő *Horthy Miklós* kormányzó is megjelent. *Klebelsberg Kunó* üléselnökként köszöntötte a megjelenteket, megköszönte az előkészítők munkáját. Hangsúlyozta a fizika és kémia tudományok alapvető fontosságát. A kongresszus céljainak megvalósításához állami természettudományi tanács és független nagy társadalmi alakulat együttműködését tartja ajánlatosnak.

A kongresszus első napján a természettudományi szakosztályok tárgyalták a matematika, fizika, kémia, csillagászat, geofizika, meteorológia, földrajz, ásvány- és őslénytan kérdéseiről. Az embertan jelenéről és jövőjéről *Lenhossék Mihály* akadémikus, az állattanéról *Gorka Sándor* adott elő, növénytanéról *Mágocsi-Dietz Sándor*. *Hóman Bálint* a természettudományi múzeumok problémáit ismertette.

Második napon az Orvosi Szakosztály *Tauffer Vilmos* nőgyógyász professzor elnökletével tartotta előadásait. A legkiválóbb professzorok ismertették szaktudományuk helyzetét, nehézségeit és kilátásaikat a jövőben. Csak néhány nevet említek közülük. *Krompecher Ödön* és *Buday Kálmán* kórboncnok, *Preisz Hugó* bakteriológus, *Korányi Sándor* belgyógyász, *Bókay János* gyermekorvos, *Nékám Lajos* bőrgyógyász, *ifj. Liebermann Leó* közegészségtan, *Dalmady Zoltán* balneológus, sporthigiéné, *Jendrassik Ernő* bel- és idegorvos képviselték a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetemet.

Hutÿra Ferenc az Állatorvosi Főiskola rektora előadásában rámutatott, hogy milyen fontos a tudományos utánpótlást biztosítani. *Manninger Rezső* a Főiskola járványtan- és bakteriológiatanára az összehasonlító kórtan kérdéseit ismertette, különösen tekintettel az állatorvostanra. *Scholz Kornél* államtitkár hazánk egészségügyi igényeit ismertette.

A pécsi Erzsébet Egyetemet képviselték: *Rhorer László* az orvosi fizika és röntgenológia, *Fenyvessy Béla* az immunológia problémáit tárgyalta, *Reiter Camillo* az elmekórtaniakat. *Csiky József* belorvos és *Verzár Frigyes* debreceni professzorok szaktudományuk kérdéseit ismertették. A hozzászólások sokasága jelezte az általános érdeklődést.

Másnap, január 6-án a Műszaki Szakosztály ülésezett *Schimanek Emil* elnökletével, különböző kémiai, géptani, elektromossági, geodéziai, bányászati és kohászati előadásokra került sor.

A Mezőgazdasági Szakosztály üléseit január 7-én tartotta. Elsőként *Szabó Zoltán* botanikus örökléstankutató egy. nyilv. rk. tanár tartotta titkári beszámolóját. *Wellmann Oszkár*, az Állatorvosi Főiskola tanára ismertette a meghonosítás hatását az állatra és a külhoni állatok tenyésztésének feltételeit. Sorra tartották ezután a talaj-, a géptani és erdészeti előadásokat. *Rohringer Sándor* műegyetemi nyilv. r. tanár az Alföld talajvízkutatásának fontosságáról adott elő.

A kongresszus munkájának folytatására végrehajtó bizottságot alakítottak. Az Orvosi Szakosztály elnöke *Tauffer Vilmos*, a bizottság tagjai: *Grósz Emil, Hutÿra Ferenc, Vámossy Zoltán, Verzár Frigyes* professzorok. *Ilosvay Lajos* a Természettudományi Társulat elnöke és *Gorka Sándor* I. titkár, orvoskari biológiai nyilv. r. tanár. A végrehajtó bizottság még az év májusában elkészítette jelentését a miniszternek a szükségesnek tartott intézkedésekről. *Klebelsberg Kunó* miniszter június 16-án már kiadta a természettudományok fejlesztése érdekében teendő intézkedésekről, továbbá a külföldi magyar intézetekről és a magyar műveltség célját szolgáló ösztöndíjakról szóló törvényjavaslatait.

Ismertetésemből világosan kitűnik a Természettudományi Társulat jelentősége a természettudományok fejlesztése és népszerűsítése terén. Kitűnik az is, hogy milyen nagy mértékben szolgálták a Társulat nemes céljait a két rokon szakma képviselői: az orvosok és az állatorvosok.

IRODALOM: 1. *Gombocz E.:* Titkári jelentés. Természettudományi Közlöny, 1937, *69*, 225. – 2. *Gorka S.:* Természettudományi Közlöny, 1918, *50*, 185. – 3. *Gorka S.:* Természettudományi Közlöny, 1923, *55*, 173. – 4. *Kapronczay, K.:* Orv. Hetil., 1997. *138*, 163. – 5. *Karasszon D.:* Az intézmény története. In 200 éves a Magyar Állatorvosi Felsőoktatás (1787-1987). Mezőgazdasági Kiadó, Budapest, 1987. 1-120. old. – 6. *Szily K.:* Olvasóinkhoz. Természettudományi Közlöny, 1869, *1*, 1-4.

Gorka Tivadar dr.

Magyar származású orvosok Bécsben a századforduló idején

Nóbl Gábor (1864-1938)

A századvég bécsi orvostársadalmában ismert, szeretett és köztiszteletnek örvendő dermatológus volt. Kismártonban született, és Pesten a nevezetes „mintagimnáziumban" végezte középiskola tanulmányait. A „mintagimnázium" a XIX. század végén alakult, és arról volt nevezetes, hogy ott a diák azt tanulhatta ami iránt érdeklődött. Ez az intézet szolgált alapul a XX. század szabad tanítási szervezetének, és padjaiból kerültek ki a magyar tudományos élet hírességei. Bécsben iratkozott be az orvosi fakultásra, és ott avatták orvossá 1888-ban.

Érdeklődése a bőrbetegségek felé irányult. Nagy honfitársai, prof. Lang és Grünfeld osztályain nyert szakmai kiképzést. Eduard Lang volt a lupus ismert tudósa, és Nóbl mellette dolgozott 1892 és 1896 között az Allgemeines Krankenhaus II. syphilis osztályán. Aztán Grünfeldhez került a Poliklinikán, és ott lett magántanár 1903-ban. 1907-ben kinevezték a Poliklinika I. sz. dermatológia osztályának vezető főorvosává. 1912-ben a professzori címet kapott.

Rendkívül termékeny író volt. Szakcikkeinek száma megközelíti a 200-at. Önállóan írt szakmunkái közül már 1901-ben jelent meg „Pathologie der blennorhoischen und venerischen Lymphasserkrankungen." Második munkájában (1910) a visszerek betegségeivel foglalkozik: „Die varicose Symptomenkomplex". Utolsó könyvében (1932) szintén erről a témáról értekezik: „Konservative Krampfaderbehandlung".

Tanulmányaiban a kor nagy problémáival foglalkozott. Elsősorban is a nemi kórokkal, a syphilissel és a gonorrhoeával. Ezen bajok pusztították Bécset a századvégen. Nem maradt figyelmén kívül a tuberculosis sem. A visszerek betegségei terén Nóbl Európa egyik szaktekintélye volt. A poliklinika I. osztálya ismert találkozó helye volt a külföldi dermatológusoknak is.

Nóbl sokat szerepelt a bécsi dermatológiai társaság ülésein és előadásain. Szerették kedves egyéniségét és humorát. A bécsi orvosi szervezetekben sürgette a szakorvosok fizetésemelését és anyagi helyzetük javítását. Ő dolgozta ki a szakorvosi kinevezés kritériumát prof. Stranskyval együtt. Neve messze túlterjedt a Monarchia határain. Tiszteletbeli tagja volt a német, olasz valamint a dán dermatológiai társaságoknak. Hetvenkét éves korában ment nyugdíjba. A Wiener medizinische Wochenschrift az első oldalán köszöntötte fel prof. Nóbl-t akkor.

Az Anschluss idején feleségével együtt vetett véget életének.

Mannaberg Gyula (1861-1941)

„Isten áldja meg Önt drága barátom, atyai barátja Nothnagel". Ezekkel a szavakkal búcsúzott el prof. Nothnagel a „II. Bécsi iskola" neves belgyógyásza tanítványától, amikor a poliklinikán osztályvezető főorvossá nevezték ki.

A pesti születésű Mannaberg szülővárosában érettségizett, az orvosi egyetemet azonban Bécsben végezte és 1885-ben avatták orvossá. Első munkahelye Kaposi dermatologiai osztálya volt, és ott publikálta első orvosi tanulmányát „Az egészséges ember vizeletének valamint az urethra vizsgálata különös tekintettel azon kórokozókra, amelyek a heveny vesegyulladásban találhatók". Rövidesen Nothnagel belosztályára került, ahol folytatta vizsgálatait, és arra a megállapításra jutott, hogy a Streptococcus okozhatja a heveny vesegyulladást. Harminc éves, amikor az Oppolzer-ösztöndíj segítségével új kutatásokba kezd. A Monarchia azon területeit látogatja, ahol malériaesetek fordulnak elő, és vizsgálja a betegség kórokozóját és a fertőzés útját. Az 1890–1992-es évek kísérletei és tanulmányai után 1893-ban adta ki 200 oldalas beszámolóját. Sir Ronald Ross 1897-ben fedezte fel a malária okát és az Anopheles szúnyog szerepét. Mannaberg igen közel volt a végső eredményekhez.

Nothnagel klinikáján a gyomor-bél tractus betegségeivel foglalkozott. 1894-ben arról számolt be, hogy a bélbetegségekben, különösen az akut appendicitis esetében a második pulmonalis hang kifejezettebb. Ez lett az ún. „Mannaberg'sches Symptom". 1898-ban jelent meg Nothnagel hatalmas munkája a bélbetegségekről, s ehhez Mannaberg írta a bevezetést, valamint a bélbaktériumokról szóló fejezetet. Ebben az évben vált meg szeretett mesterétől Nothnageltől, miután kinevezték a poliklinika belosztályának vezető főorvosává.

1899-ben publikálta érdekes tanulmányát a colitis membranacea kórokáról és patológiájáról. 1902-ben rendkívüli professzor lett. A vesebetegségek továbbra is foglalkoztatták, és ő írta a „Vese és a vesemedence megbetegedései" c. fejezetet Frisch és Zuckerkandl „Urológia" c. művében. 1912-ben kinevezték a poliklinika helyettes igazgatójává, majd a háború után annak igazgatója lett és abban a pozícióban dolgozott 70 éves koráig.

A háború után a Metternich-család sarja, Pauline hercegnő segítette a poliklinikát anyagilag, aki Mannaberg páciense volt. 1921-ben új klinikai képet mutatott be „Stenophrie" néven, ami alatt a veseerek belső változásai következtében jelentkező vesefájdalom és albuminuria értendő. Évtizedeken keresztül kísérletezett a vérnyomás és a pulzus összefüggésével, továbbá kutatta a belső szekréciós mirigyek hatását a magas vérnyomásra. Röntgenbesugárzással kezelte a Basedow betegséget. 1930-ban ünnepelték barátai és kollégái a 70. születésnapját. Mannaberg ebben az évben vonult nyugdíjba.

Számos orvosi társaságban volt tiszteletbeli tag. Széles műveltségű, irodalomszerető ember volt, s vele a II. bécsi iskola utolsó magyar képviselője szállt sírba.

Schlesinger Hermann (1866-1934)

A századforduló idején Bécs város három belgyógyászati osztályát vezették magyar származású orvosok. Mannaberg volt a poliklinika igazgatója és a belgyógyászati osztály vezetője. Az I. számú belklinikán Jakab Pál volt a főnök, a III. osztály pedig Schlesinger kezében volt.

Schlesinger Pozsonyban született. Bécsben járt középiskolába, és ott végezte az egyetemet is. 1890-ben lett orvos. Az orvosi diploma elnyerése után az Allgemeines Krankenhaus különböző osztályain dolgozott, és a híres Nothnagel mellett tanulta a belgyógyászatot. Érdeklődése az idegmegbetegedések felé irányult, és 1895-ben önálló munkája jelent meg „Die Syringomyele" címen, 1898-ban pedig a „Beitrage zur Klinik der Rückenmarks und Wirbeltumoren" c. könyve látott napvilágot.

1902-ben rendkívüli professzori címet kapott, és kinevezték a III. számú belgyógyászati osztály primáriusává. Ezen a helyen dolgozott élete végéig. Itt fejtette ki nagy jelentőségű orvosi működését mint Bécs város egyik híres belgyógyásza és idegorvosa. Neve már fiatal orvos korában ismeretes lett, mivel

1892-ben megalapította a bécsi Orvosi Klubot, amiből idővel a Belgyógyászok és Gyermekorvosok Szervezete fejlődött ki. Hallatlan szorgalommal és energiával dolgozott 40 éven keresztül. Klinikája közismert látogatóhely lett a tanulni és haladni vágyó orvosok számára. Európa különböző országaiból jöttek ide a kollegák. Szakmunkáinak száma meghaladja a 400-at, s több könyvet is írt. Korában igen jelentős munka volt a „Die Indikationen zu chirurgischen Eingriffen bei inneren Erkrankungen" című műve (1905).

Schlesinger professzor foglalkozott az öregkor betegségeivel és problémáival is, s ezért ő nevezhető a gerontológia első képviselőjének Bécsben. „Die Krankheiten des höheren Lebensalters" c. munkája 1914-ben jelent meg. Az első világháború idején kórházakban teljesített szolgálatot. Ismerték szervezőtehetségét, mivel Bécsben, valamint környékén számos gyógyintézet és szanatórium építésében segítkezett.

A kórházban orvosgenerációt nevelt fel és a konziliárusi praxisban ezreket kezelt. A háború után írta „Krankheiten der Lunge des Brust und Mittelfels" c. munkáját. 1917-ben „Regierungsrat" kinevezésben részesült, és 1921-ben „Hofrat" lett.

A századforduló gyakori betegsége volt a syphilis. Schlesinger kutatta a kór következményeit a szervezetre. 1925 és 1928 között három kötetben írta meg a „Syphilis und innere Medizin" c. munkáját. 1931-ben még két tanulmánya jelent meg erről: „Die Syphilitischen Erkrankungen des Herzens und der grossen Gefasse" és a „Die Syphilitischen Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen" A harmincas években ismét az öregkor betegségeivel foglalkozott a „Klinik und therapie der Alterskrankheiten" c. könyvében. Neve örökre ismert marad, mivel ő írta le először a „Fasciculi pontini perforans"-t, a „Schlesinger Bundel"-t.

Ő alapította és szerkesztette a „Zentralblatt für die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie" című folyóiratot. Hatvanéves születésnapjára külön számot adott ki tiszteletére a Wiener Medizinische Wochenschrift.

IRODALOM: 1. *Fischer, I.:* Biographisches Lexicon der hervorragenden Ärzte der letzten fünfzig Jahre. 1933, *1,* 622. old.; *2,* 518. old.; *3,* 654. old. – 2. *Kagan, S.:* Jewish medicine. 1952, 319. old, 476. old. – 3. Österreichisches biographisches Lexicon 1815-1950. 1988, *8,* 98. old.; *9,* 345. old.; *10,* 191. old. – 4. Személyilapok. Archiv der Universität Wien – 5. *Wininger, S.:* Grosse jüdische National-Biographie. 1931, *5,* 494. old. – 6. *Wycklicky, H.:* Julius Mannaberg. 1860-1951. Win. Klin. Wscht., 1963, *38,* 665-667.

Emed, Alexander dr.

Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

SZAKMAI PROGRAMJAIT,
valamint
EGÉSZSÉGÜGGYEL, ORVOSTUDOMÁNNYAL
kapcsolatos
PÁLYÁZATOK, ÖSZTÖNDÍJAK FELHÍVÁSAIT

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemig.

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

GENTOS®

Természetes alapú, hatékony gyógyszer prosztatamegnagyobbodás, akut és krónikus prosztatamegbetegedések, hólyagbántalmak és vizelési panaszok gyógyítására

Prosztatamegnagyobbodásban szenvedő betegek esetében a GENTOS® bizonyítottan[1]:

- Antiproliferatív hatást fejt ki a prosztatára
- Csökkenti a maradék vizelettérfogatot
- Javítja a vizelési rendellenességeket az IPSS értékek jelentős javításával

Prosztata és húgyúti gyulladásban szenvedő betegek esetében a GENTOS® bizonyítottan[1]:

- Gyulladásgátló hatású a húgyivarszervekben
- A detrusor tónus szabályozásával csökkenti a vizelési rendellenességeket
- Enyhíti a fájdalmat (prosztatafájdalom, gáttáji fájdalom, fájdalmas vizelés)
- A mikrocirkuláció növelésével javítja a szexuális funkciót
- Gyorsítja a prosztataműtét utáni felépülést



A GENTOS® jelentősen javítja a prosztatabetegségekben szenvedők életminőségét.

További információért kérjük olvassa el az alkalmazási előiratot vagy forduljon a Phytomed Kft-hez. (1051 Bp. Vörösmarty tér 1. Tel: (1) 327 4356).

1 COMP (Clinical Observation&Monitoring Study) 1998 – a részletes tanulmány elérhető a Phytomed Kft-nél.

Ellenjavallatok: a hatóanyagokkal szembeni túlérzékenység
A Gentos® vény nélkül kiadható gyógyszer.

BITTNER

A szolnoki Heténvi Géza Kórház története

Szolnok Magyarország középpontjában van. Átmenő forgalma évszázadok óta igen élénk, s a tiszai átkelés miatt a városban sokaknak időzniük kellett hossabbrövidebb ideig. Ez a helyzet már jó 200 évvel ezelőtt felvetette egészségügyi létesítmény gondolatát a helység vezetőiben. Az 1774 májusában tartott városi gyűlésen el is határozták, hogy a régi temetőben „ispotályt" építenek. Ez a mostani Templom és Madách utca sarkán állott. Nagyságát, befogadóképességét fellelhető forrásaink nem említik. Későbbi sorsa, fennállásának időtartama sem ismeretes.

Szolnok második kórodáját, az „Ápoldát" 1823-ban *Németh Ignác* kanonok alapította. Erről tudjuk, hogy kezdetben 2 szoba és 12 ágy volt benne. Ötven évvel később – 1873-ban – az Ápoldát dr. Erdei Dávid városi főorvos koldustanyának minősítette, s leírásában valóban infernális állapotok szerepelnek. Még a „törvényszéki boncolatok is a betegek szeme láttára történtek." – Dr. Erdei Dávid munkássága nyomán az Ápoldát 3 szobásra nagyobbították 24 ággyal, de a lehetetlen körülmények alig változtak. A fentiekből egyértelmű, hogy „igazi" kórház építésére volt szükség. Sürgette ezt a város közigazgatási helyzetének megváltozása is, hiszen Szolnok a jászkun kerületek megszűnte után 1876-ban megyeszékhely lett. *Lovassy István* bizottsági tag már 1880-ban indítványozta új kórház építését, s javasolta, hogy a jászkunok házi pénztárának maradékát is erre kell felhasználni. Ezt a törvényhatósági közgyűlés a „külső-szolnoki" részek betegápolási járulékaival együtt tartalékolta, és később valóban a kórház építésére fordították. A közkórház építését 1887-ben az alispánhoz tett előterjesztésében a „Vármegyei Orvos és Gyógyszerész Egylet" is szorgalmazta. Lépésük a kor követelménye volt.

Az 1867-es kiegyezés után az Osztrák–Magyar Monarchia virágkorát élte. „Rohamléptekkel" épült az ország, javult a közlekedés, szépültek a városok. Nőtt a népesség, fejlődött a tudomány, gyarapodtak az orvosi ismeretek, s az intézményes betegellátás elodázhatatlanná vált.

Serkentőleg hatott a kórházépítésre a magyar belügyminiszter törvényhatóságokhoz intézett, 1893-ban kiadott körrendelete, amelyben kiemelte, hogy örvendetesen szaporodik azon helységek száma, ahol a közegészségügy egyik fő követelményének megfelelően kórházat emeltek. Animálhatta a szolnokiakat az is, hogy Jászberényben már több mint 100 éve kórház működött (igaz, a századfordulós adatok szerint Jászberénynek akkoriban még Szolnoknál több lakosa volt).

A XIX. század utolsó negyedében a bakteriológiai felfedezések, a műtétes szakmák felvirágzása, a diagnosztika fejlődése révén az orvosok már egyre inkább kiszabadultak az esetlegesség kötelékéből. Magyarrá vált az orvosképzés és a szakirodalom. Ebben kimagasló szerepe volt a szolnoki születésű *Balogh Kálmán* akadémikusnak, aki több tankönyvet, orvosi műszótárt szerkesztett, s 8 éven át a Budapesti egyetem dékánja, valamint 25 évig az Orvosi Hetilap főmunkatársa volt.

Ez a légkör tehát nem csak kedvező volt a kórházépítésre, hanem szinte követelte a várostól annak minél előbbi megkezdését. Az első a kórház helyének kiválasztása volt. Először a mai József Attila úti laktanya területét vásárolták meg, de azt a „Kórházbizottság" nem tartotta megfelelőnek. Távol volt a Tiszától, gondot okozott a szennyvízelvezetés. Végül a várostól távolabb, de a Tiszához közel, magasabban fekvő, árvíztől védett helyen, szántóföldek közepén jelölték ki a leendő kórház helyét. Így a szennyvizet is a település alatt közvetlenül vezették a folyóba. A területet a város biztosította. Így került a kórház a jelenlegi helyére. Dönteniük kellett a vezetőknek a költségekről is. A kórházat 100 ágyasra tervezték, s felépítésére az 1888. december 20-án tartott megyei közgyűlésen a Kórházbizottság javaslatára 100 ezer Ft-ot szavaztak meg. – Szolnok városa 10 ezer Ft-tal járult a kivitelezéshez, s a fentebb említett, 1880-ban tartalékolt alap ugyancsak 10 ezer Ft volt. A hiányzó 80 ezer Ft felvételére bankkölcsön formájában csak 2 évvel később, 1890. október 16-án hatalmazta fel a közgyűlés az alispánt. – Így végre kiírhatták a tervpályázatot. Négy pályázat érkezett. Elbírálásukra a Magyar Mérnök és Építész Egyletet kérték fel. A törvényhatóság végül – módosításokkal – *Quittner Zsigmond* tervét fogadta el. Az építés megkezdése azonban részben a terv átdolgozása, részben az előre látható pénzügyi „elégtelenség" miatt eltolódott. A tervezett épületek közül többet elhagytak. Még a belügyminiszter is utasítást adott a takarékosabb kivitelezésre. Végül 148 ezer Ft-ban állapodtak meg, de a majdani kórház üzemeltetésére is gondolni kellett, ezért forgótőkeként még újabb 27 ezer Ft-os kölcsön felvételére került sor. (A 175 ezer Ft-os „kivitelezési" végösszeg kölcsönrészének visszafizetésétől azonban a megyei törvényhatóság szerencsésen mentesült, mivel azt az 1898-ban hozott XXI. tc. 15. §-a szerint az országos betegápolási alap terhére átírhatták.) A felszerelés költségeit még külön kiegészítették 4 ezer Ft-tal.

Magát az építkezést annyi halasztgatás, huzavona után *Kocsis Lajos* aradi vállalkozó 1895 szeptemberében kezdte meg, s 1896 tavaszán be is fejezte. Imponálóan rövid idő alatt (s még tél is volt közben).

A kórházat az uralkodóról nevezték el. Az intézmény teljes neve az akkori források szerint „Jász-Nagykun-Szolnok vármegye I. Ferenc József Közkórháza" lett.

A megnyitást 1896. május 15-én tartották a Millenáris Ünnepségsorozat részeként. *Dr. Erdei Dávid* városi főorvos ünnepi beszédében elsősorban a megyei törvényhatóság és Szolnok város áldozatvállalását dicsérte, de elismerően szólt *dr. Lenk Gusztáv* megyei főorvos fáradságot nem ismerő segítőkészségéről is.

Az új kórház pavilonrendszerben épült. Négy főbb épületében belgyógyászat, sebészet, bőrgyógyászat, valamint elme- és fertőző osztály létesült 100 ággyal. A gyógyító részlegeket központi fekvésű konyha, gazdasági épület, laboratórium, boncoló helyiség egészítette ki. Két nagyobb épületet az alagsorból légfűtéssel, a többit falba épített kályhákkal fűtötték. Már a megnyitáskor villany világított, s működött a házi vízvezeték. Vizet frissen fúrt artézi kútból nyertek.

Átmeneti időre a megyei tiszti főorvost, *dr. Lenk Gusztávot* bízták meg a kórház igazgatásával, de már a megnyitás évének decemberében kórházigazgatónak *dr. Óvári-Papp Gábor* sebész főorvost nevezték ki, aki igen fiatalon kapta meg ezt a megbízást. Addig tanársegéd volt a kolozsvári egyetem sebészeti klinikáján. A belgyógyászaton *dr. Csépay Lajos* lett az osztályvezető.

1896-ban, a megnyitás csonka évében mindössze 267 beteget kezeltek, de a fejlődés igen dinamikus volt. Tizenöt év múlva – 1911-ben – már 2495 beteget ápoltak. A műtétek száma is látványosan emelkedett. 1897-ben 223, 1911-ben már 680 műtétet végeztek. Kloroformaltatásban operáltak. Ezek az adatok a megyei levéltárból valók. Oda kerültek Óvári-Papp Gábor rendszeres „kórházigazgatói jelentései". Ezekben változatos betegösszetételt, tekintélyes forgalmat említ. A kórház orvosai kezdettől igyekeztek a legkorszerűbb gyógymódokat alkalmazni, s a főorvosok kinevezésénél a megye vezetősége gondosan ügyelt a színvonal biztosítására. *Dr. Csépay Lajost* a *Jendrassik* tanítvány *dr. Varga Imre*, *dr. Óvári-Papp Gábort* pedig *dr. Szabó Elemér* követte 1934-ben a *Verebély* klinikáról.

A betegforgalom egyre nőtt. Bár 1934-ben „belső bővítéseket követően" az ágyszám már 272 volt, a kórház mégis állandó ágyhiánnyal küzdött. Ez a 30-as évek végére elviselhetetlenné vált, s halaszthatatlanná tette új épület emelését. A jelenleg sebészeti és hosszú évekig igazgatásnak is helyt adó, három emeletes épületet 1940-ben kezdték építeni. Ezt 180 ágyasra tervezték. Egyidejűleg a fertőző osztály, valamint a gépház és mosoda építéséhez is hozzáfogtak.

Itt említjük meg, hogy *Orsós János Imrét*, a Bőrgyógyászat osztályvezetőjét 1940-ben a Debreceni Tisza István Tudományegyetem orvosi fakultásán a Dermato-venerológiai Tanszék egyetemi tanárának nevezték ki.

Ezek már háborús évek voltak, s mire az építés befejeződött, a háború vihara a meg sem nyitott új épületek berendezését elsodorta. Használható a megtépázott régi kórház maradt. A harci cselekmények nehéz hónapjai alatt 3 önfeláldozó orvos – *dr. Lengyel Bertalan*, *dr. Pankotay Sándor* és *dr. Zselényi Ilona* – látta el a betegeket. Az ápolónővérek az irgalmas rend apácái voltak. Még 1945 folyamán csatlakozott az orvosgárdához *dr. Hauk István*, *dr. Drexler Miklós* és felesége, *dr. Szabó Sarolta*, majd ősszel *dr. Sarkady László* igazgatói minőségben. Idézve egy régebbi összefoglalót: „ezek a tettre-kész emberek néhány lelkes középkáderrel együtt leleményes szükségmegoldásokkal mozgásba hozták a kórház üzemét." Segítettek az akkor alakult társadalmi szervek, az újjáalakult pártok, a szakszervezetek, a Cukorgyár, a Járműjavító, sőt az orosz városparancsnokság is.

A rendkívül jó szervezőképességgel megáldott igazgató összefogta a kórházfenntartókat és a társadalmi szerveket. Mindenki a kórház ügye mellé állt, s nem csak a háborús veszteséget pótolták hamar, hanem új osztályok is nyíltak. 1948-ban alakult meg a gyermekosztály és a fül-orr gégészet. Ezen osztályok a „fertőző pavilon" berendezése után a fertőző osztállyal együtt ott kerültek elhelyezésre. Közben folyt a főépület rendbetétele is. Megújított felét 1950-ben nyitották meg. Ez a főporta felőli rész volt. Ennek földszintjére került az 1949-ben újonnan létesült szemészet, az emeletre pedig a belgyógyászat. Ugyanakkor a belgyógyászat régi helyére költözött 50 évi alagsori elhelyezés után a bőrgyógyászat.

A következő néhány évet is a gyors fejlődés jellemezte. *Dr. Sarkady Lászlót* igazgatóként *dr. Drexler Miklós*, a későbbi egészségügyi miniszterhelyettes, majd rövid időre *dr. Jahn Ede* váltotta fel. Ez alatt létesült 1950-ben a patológiai, 1951-ben a röntgen, 1953-ban pedig a szájsebészeti osztály. A véradó szolgálat 1954-ben alakult.

1953-ban *Lévay Károly* lett a kórház igazgatója s egyben a laboratórium főorvosa.

Szerencsés módon a megyei tanács mellett a kórház fejlesztését az egészségügyi minisztérium is felkarolta, s a főépület két szárnnyal kiegészült. Ezekben a röntgen osztályt, illetve a véradószolgálatot helyezték el. Az akkor új pavilonnak nevezett főépület felújítása és berendezése 1954-re fejeződött be. A megnyitót április 4-én tartották. Ezen megjelent az akkor már miniszterhelyettes *dr. Drexler Miklós*, sőt maga az egészségügyi miniszter, *dr. Román József* is, aki pár évvel előbb Szolnok megye tiszti főorvosa volt, s ilyen minőségben hathatósan támogatta a kórház megyei kórházzá fejlesztését. A „megyei kórház" nevet a II. világháború után vette fel az intézet.

A teljes egészében működőképessé vált új épületbe költözött a már általános és baleseti osztályra különült sebészet, az igazgatás, valamit a gazdasági hivatal. A szájsebészet is itt kapott helyet.

Az 1924-ben épült, addig önálló „Bábaképzőt" – szülészet-nőgyógyászati osztályként – 1951-ben csatolták a kórházhoz. 1953-ban létesült a klinikai laboratórium.

Az 50-es években Honvéd Kórház is működött Szolnokon. Ez 1954-től 1956-ig „civil" betegeket is fogadott, 1956 decemberében pedig a szovjet hadsereg kezelésébe került. Orvosainak egy része átjött a Megyei Kórházba.

1960-ban a gyermekosztályra emeletet építettek a koraszülött részleg elhelyezésére. 1961-ben azonban

nem csak a gyermekosztályra építettek emeletet, hanem a fertőző osztályra is. Ott alakult meg az I. számú belgyógyászat, míg a főépületben maradt osztály a továbbiakban II. számú belgyógyászatként szerepelt. Mindkét belgyógyászat általános belgyógyászat volt; akkor még speciális jelleggel nem rendelkeztek. Betegeik nagyobb része sürgősséggel érkezett; a többi „ágynyilvántartó" útján előjegyzéssel. A sürgősségi felvételt a két belgyógyászat hetente felváltva végezte.

Átépítették a konyhát és az ebédlőt. A gyógyszertár régi helyén – ahol a háború előtt kápolna volt – 1970-ben mikrobiológiai osztály létesült.

1962-ben a kórház területén megnyílt az Egészségügyi Szakiskola a nővérképzés számára. *Dr. Simonovits István* miniszterhelyettes avatta fel. Az igazgatói székben *dr. Lévay Károlyt* 1963-ban *dr. Schlammadinger József* követte, s 4 évig vezette az intézetet. 1967-ben váltotta fel *dr. Csépányi Attila.*

A kórház osztályai továbbra is zsúfoltak voltak. Állandósultak a folyosói ágyak. A túlterheltségen észrevehetően könnyített ugyan az 1967-ben megnyitott MÁV Kórház, de az egészen mégsem szűnt meg. Az ágyak számának emelésére akkor még nem volt mód, de a kórház vezetősége korszerű központi szolgáltatások bevezetésével sokat javított a betegellátáson. 1968-ban központi sterilizáló részleget, 1970-ben oxigén- és elszívóberendezést, s ugyancsak központosított tálaló- és szállítószolgálatot szerveztek.

A kórház intenzív osztálya 1973-ban nyílt meg. Az intenzív osztályt a főépület I. emeletén a II. belgyógyászat néhány kórtermében alakították ki; az osztály ágyszáma ez által 105-ről 80-ra csökkent.

Hetényi Géza szegedi orvosprofesszor nevét a megyei kórház 1971. október 8-án vette fel a professzor fiának jelentésében (aki akkor pénzügyminiszter volt).

A Szolnok Megyei Rendelőintézet 1955. április 4-én került átadásra a városközpontban. Az épület akkor túlméretezettnek tűnt, de a biztosítottak számának 1959 utáni ugrásszerű emelkedése miatt már a 60-as évek végére túlzsúfolttá vált. A rendelőintézet orvosgárdája ugyanakkor fokozatosan elöregedett, és több szakorvos a dinamikusan fejlődő városi körzetekben vállalt állást. Orvosutánpótlás hiányában az a veszély fenyegetett, hogy a szakrendelések nem tudják feladatukat ellátni. Ezt központilag kórház-rendelőintézeti egységek létrehozásával oldották meg. A Megyei Kórház és Rendelőintézet összevonására Szolnokon 1972-ben került sor.

Az integráció nem csak az intézményekre vonatkozott; Szolnok város körzeti orvosai is a kórház dolgozói lettek. Az összevonást e tekintetben az a helyes alapelv vezérelte, hogy a betegellátás és gyógyítás szemlélete a kórházban és a területen azonos legyen. Ezt a kezelőorvosok havonta tartott kórházi továbbképzése, illetve rendszeres osztálylátogatása is elősegítette.

A kórház befogadóképessége a 60-as évek elején történt bővítések, a MÁV Kórház 1967-es megnyitása, valamint a modernizálás (központi sterilizálás, őrzők, intenzív osztály) ellenére a 70-es évek közepére ismét szűknek bizonyult. Ezért 1976 májusában felépült a jelenlegi belgyógyászati pavilon, amelyben négy belgyógyászat került kialakításra (emeletenként egy). A földszintre került a központi betegfelvétel és ennek hátteréül a sürgősségi és betegfelvételi osztály, amelyhez 20 ágyas fekvőrész tartozott. A belgyógyászatok 62 ágyasok voltak.

Az osztályok „profilja" a jelenlegi épületben – tehát 1976-tól – vált határozottá, de az általános betegellátás mostanáig megmaradt. Az I. belgyógyászat hematológiai, a II. gasztroenterológiai, a III. endokrinológiai, a IV. angiológiai jelleggel működik. A II-es belgyógyászaton átmenetileg reumatológiai, a IV-esen pedig nefrológiai betegeket is kezeltek, illetve gondoztak. Az osztályvezetők ösztönözték a beosztott orvosok közül azokat, akik már a belgyógyászati szakvizsgájukat megszerezték „ráépített" (hematológiai, endokrinológiai, gasztroenterológiai, nefrológiai) szakvizsga megszerzése is. Így ma már több ilyen szakorvos van, sőt 1990-től az I. belgyógyászaton a profil immunológiával bővült, s ott már ilyen szakorvos is dolgozik.

A belgyógyászati pavilon 1976-os megnyitásakor megürült a sebészeti épület első emeletének egy része, mivel elköltözött a II-es belgyógyászat és az ideggyógyászat. Az ideggyógyászat még 1955-ben létesült az emelet három kórtermében „ideiglenes jelleggel". 21 évet kellett várni, hogy valóban osztállyá szerveződjék önálló emeleten. Erre a volt I-es belgyógyászat helyén a fertőző osztály felett került sor. Az emelet egyik felén ideg-, a másikon elmegyógyászat alakult. A főépület szabadon maradt, első emeleti részén az intenzív osztály kibővült, felére pedig az urológia költözött a második emeltről, és azt így teljes egészében a baleseti sebészet foglalhatta el. Az igazgatósági épület és a belgyógyászati pavilon között az első emelet magasságában összekötő folyosót (hidat) építettek. Az átalakulás, átalakítás, építés, költözés az olvasónak talán kavalkádszerű és áttekinthetetlen, de az intézeten belül ez mindig fejlődést, jobb és korszerűbb betegellátást eredményezett.

1972-től a kórház a szegedi orvostudományi egyetem oktató kórháza lett, s akkortól évfolyamonként hosszabb-rövidebb időt – attól függően, hogy az egyetemen a hallgatók képzésének rendje hogyan változott – rendszeresen töltöttek gyakorlaton az orvostanhallgatók az osztályokon. A rendelőintézetben átmenetileg még diákszállót is kialakítottak. A „lelkesedés" több éven át tartott, de az elgondolás hosszú távon nem bizonyult életképesnek. Az évközi medikusképzés megszűnt. A nyári gyakorlat természetesen megmaradt.

A mai belgyógyászati pavilon tervezésekor szó volt új megyei kórház építéséről is; tanulmánytervek készültek, de új kórházat Kecskemét kapott; Szolnok csak újabb pavilonokat építhetett. Ezután 1982-re készült el a kórház legnagyobb, 7 emeletes objektuma. 1982. október 17-én nyitotta meg *dr. Schultheisz Emil* egészségügyi miniszter. Az 1970-es és 80-as években nem csak szakmailag fejlődött a kórház. 1978-ban új gázfűtéses kazánház, 1982-ben orvosnővérszálló épült.

Az 1982 októberében megnyitott 408 ágyas pavilonba költözött át a „Bábaképző"-ből a szülészet-nőgyógyászat, a kórház területéről a gyermek- és

fül-orr-gégeosztály, a szemészet, majd később az ideggyógyászat, mivel a szülészet-nőgyógyászatnak szánt négy emelet kihasználatlan volt. Így a pszichiátria a fertőző osztály feletti emeletet teljes egészében birtokba vehette. A volt gyermekgyógyászati osztály koraszülött részlegének helyére 1991 januárjában az orvosi könyvtár költözött.

1983-ban az 1940-es években épült sebészeti épületen süllyedés jelei mutatkoztak. A földszintet a statikai megerősítésig ki kellett üríteni, és beköltözhetővé csak 1987-re vált. Egyik felébe az idegsebészet, a másikba az ortopédia került. Az integrációs időszakban – az 1970-es, 80-as években – a Hetényi Géza Kórház igazi „mamut intézménnyé" fejlődött. 1977. január 1-jén hozzácsatolták az újszászi tüdőszanatóriumot megszüntetve annak addigi jellegét. A nagy egységben már nem tüdőgyógyintézetként, hanem pszichiátriai és rehabilitációs osztályként működött. A megyei tüdőgyógyintézetet 1981. január 1-jén csatolták a Hetényi Kórházhoz. Így a kórház felvevő területén már valóban minden irányítás „egy kézben" összpontosult. Ebben a dinamikus szakaszban 21 éven át a kórházigazgató *dr. Csépányi Attila* volt.

A Hetényi Kórház osztályvezető főorvosainak egy része a megyében a szakfelügyeletet is ellátta, részt vett a betegek felülvéleményezésében (táppénzes felülvizsgálatában), s az ún. tételes felülvizsgálatokban. A rendelőintézetben az orvosok jórészt váltópárrendszerben dolgoztak. Ez a rendszer a már említett egységes szemléletet szolgálta, mert a váltópár orvosai a kórház osztályain is dolgoztak, s felügyelték a felvevő terület körzeti orvosait. Ez a „sávrendszernek" nevezett forma igen jól működött. A „sáv" az egyes osztályokhoz tartozó területet jelentette. A 80-as évek végérte az intézet ágyszáma 2100 lett, ezt csak a budapesti László és a János Kórház ágyszáma haladta meg.

A 80-as évek végén, a 90-es évek elején egyre erőteljesebben jelentkeztek az egészségügyben is a gazdasági válság jelei, a finanszírozás problémái. A 70-es évek integrációs folyamataival szemben előtérbe került a dezintegráció a gazdaságosabb és hatékonyabb működés reményében. Először a kunszentmártoni rendelőintézet vált önállóvá, majd a megyeszékhely alapellátása került Szolnok Megyei Jogú Város Önkormányzatához. Az 1990-ben elkezdett folyamat, a több lépcsőben végrehajtott ágyszámcsökkentés, telephely-megszüntetés, szervezeti és gazdasági intézkedés ellenére a kórház tartósan pénzügyi nehézségekkel küzdött. Ebben az időszakban a kórház igazgatói *dr. Krasznai Géza, dr. Böjthe Lajos, dr. Varga Gábor* voltak. Ők csak átmenetileg tudtak a fenti intézkedésekkel úrrá lenni a pénzügyi nehézségeken. A Hetényi Géza Kórház helyzete 1997-ben oly mértékben romlott, hogy a Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Közgyűlés önkormányzati biztost nevezett ki az intézménybe. A szakmai tevékenység átvilágítása és a fokozott ellenőrzés azt eredményezte, hogy a tervezettnél rövidebb idő alatt sikerült rendezni a kórház tartozásait.

A 80-as években különböző szakmai programok készültek a régebbi épületek felújítására, korszerűsítésére, de ezek vagy nem kerültek elfogadásra, vagy forrás hiányában lehetőség sem volt a folytatásra. Kivételt a rendelőintézet rekonstrukciója képezett, azonban az áfa-rendszer bevezetésének következtében nem terjedt ki az épület egészére. A sebészeti épület is kivétel volt. Felújítására a tulajdonos Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Önkormányzat 1995-ben „címzett támogatást" igényelt, amit az illetékes szervek elfogadtak. A rekonstrukció első üteme 1999 végére befejeződött határidő előtt költségkereten belül. Az új épületszárnyban helyezkedik el a központi műtőblokk 6 aszeptikus és szeptikus műtője előkészítőkkel, az intenzív terápiás osztály, a baleseti „új" felvételi részleg és a központi sterilizáló. A megyei kórház vezetősége 1999-ben sikeresen pályázott az Egészségügyi Minisztérium „Sürgősségi Betegellátó Osztály létrehozására" címen megjelent felhívásra. (Jelenleg folyik a régebbi sürgősségi betegellátó egység felújítása). Az 1998. február óta *dr. Baksai István* főigazgató főorvos irányításával dolgozó új vezetés napjainkra stabillá tette a kórház helyzetét. A gazdálkodás kiegyensúlyozottá, az intézet tartósan adósságmentessé vált. Hatékonyan működik a keretgazdálkodás teljes körű költségfigyeléssel. Az intézet 1988-ban saját erőből rendezte a dolgozóknak az 1994. január és 1996. december 31. között teljesített ügyeleti szolgálatokért járó és a jogszabály szerint indokolt díj közötti különbséget. Ez járulékaival együtt meghaladta a 140 millió forintot.

Az üres főorvosi állások (belgyógyászat, sebészet, nőgyógyászat) pályázat útján minősített, országosan elismert szakemberekkel kerültek betöltésre. A betegirányítás segítése érdekében a kórház összefoglaló kiadványt készített a fekvőbeteg-ellátó osztályok, szakrendelések, gondozók, speciális rendelések tevékenységéről, diagnosztikus, terápiás lehetőségekről, a betegfogadás rendjéről. Az előző évekhez viszonyítva fokozatosan emelkedett a fekvőbeteg-osztályokon kezelt betegek száma, s 1999-ben meghaladta a 46 ezret, a járóbeteg-forgalom pedig megközelítette a 900 ezret.

Jellemző mutató még, hogy növekedett az egy ágyon teljesített HBCS (homogén betegcsoport) pontok száma úgy, hogy közben csökkent az átlagos ápolási idő és – ami talán ennél is pontosabb mutató – az úgynevezett normatív napokhoz viszonyított ápolási idő (SNH) is. A case-mix index – ami a kórházi ápolási esetek súlyosságát mutatja – és az SNH alakulása egyértelműen az intézet szakmai teljesítményének pozitív alakulását jelzi.

A kórházi ágyak száma előbb 1999-re, majd 1426-ra csökkent; ebből az aktív ágyak száma 1236. A szakellátási órák száma 2678, a gondozói órák száma pedig 337. A kórház dolgozóinak száma 2090, ebből orvos 260, egyéb egyetemi végzettségű 20, szakdolgozó 1320, ügyviteli és fizikai dolgozó 490.

A Hetényi Géza Megyei Kórház-rendelőintézet – 25 osztályán, két önálló részlegén, alapszakmás és speciális szakrendelésein – Szolnok város és annak vonzáskörzetében élők ellátásán kívül megyei ellátást nyújt immunológia, hematológia, endokrinológia, nefrológia, kardiológia, tüdőgyógyászat, érsebészet, ortopédia, onkológia, rehabilitáció vonatkozá-

sában. Progresszív ellátás keretében fogadja a speciális traumatológiai, szemészeti, bőrgyógyászati, ideggyógyászati, infektológiai, koraszülött- és gyermekintenzív ellátást igénylő betegeket. Regionális feladatokat lát el az angiológia, a mellkassebészet és az idegsebészet területén.

Az eddigi folyamatos rekonstrukció a jövőben is folytatódik. A műtőblokk felújítása után állami céltámogatásból – amely meghaladja a 2 milliárd 800 millió forintot, s több mint 3 milliárdra egészül a megyei önkormányzat hozzájárulásával – új pavilont építenek a kórház tószegi úti telephelyén az állagában nagyon leromlott, felújításra alkalmatlan tüdőkórház helyett. A 2003-ig tartó munkálatok során sem ellátási forma, sem osztály nem szűnik meg.

A régi „ispotály"-tól idáig jutottunk.

Ez a Hetényi Géza Kórház rövid története.

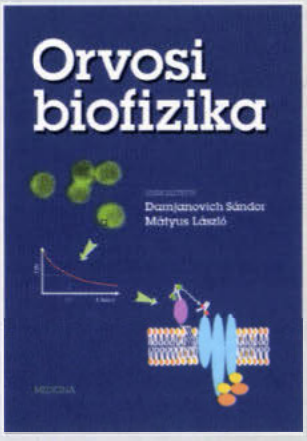
Áttekintve a száz egynéhány esztendőt, jólesően mondhatjuk: a régiek és az utódok is minden erejükkel és legjobb tudásukkal szolgálták a város, a megye egészségügyét.

Igyekszünk őket követni.

Rusvai Antal dr., Molnár Imre dr.

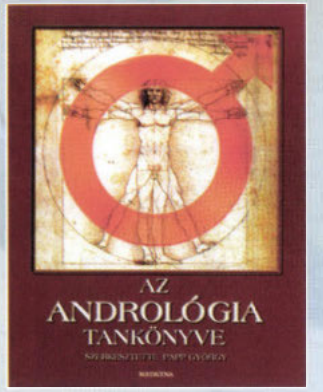
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Orvosi biofizika
Szerkesztette: Damjanovich Sándor, Mátyus László



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

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



Az andrológia tankönyve
Szerkesztette: Papp György

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

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

MEDICINA

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

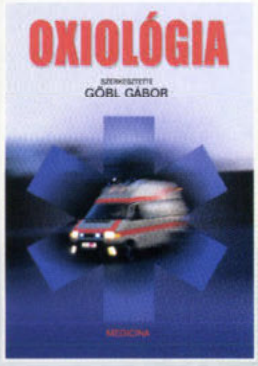
Formátum: 200 x 282 mm *Terjedelem:* 974 oldal *Bolti ár:* 6300 Ft



Dienes Zsolt: Sürgősségi kardiológia az alapellátásban

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

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

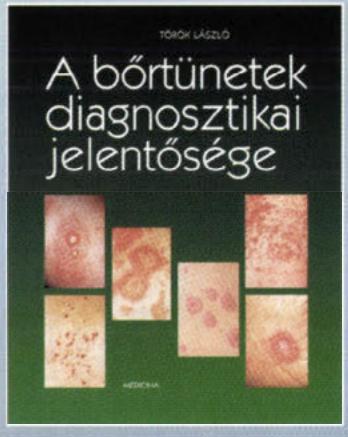


Oxiológia

Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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



Török László: A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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

MEDICINA

Képalkotó eljárások

A magzat echokardiográfiás vizsgálata. Chaoui, R. (Department of Obstetrics and Gynecology, Charité University Hospital, Schumannstr. 20/21, Berlin, Németország): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, *17*, 277-284.

A magzati echokardiográfiát emberi léptékkel mérve a szerző megállapítja, hogy az elérte a felnőttkort. A magzati echokardiográfia az 1970-es évek végén született. A szülők az ultrahang iránt érdeklődő, különböző centrumokban dolgozó gyermekgyógyász kardiológusok és szülészek, akik úttörői voltak ezen új területnek. A magzati echokardiográfia gyermekkorában, az 1980-as években a figyelem főleg a szívanomáliák kiderítésére összpontosult. Az 1980-as évek végén történtek az első lépések a Doppler-ultrahang alkalmazásával, keresve a pulzatilis és színes Doppler értékét a cardialis malformatiók és a magzati szívfunkciók becslésében. Ötleteket, impulzusokat és eszközöket a gyermekgyógyászok és felnőtt kardiológusok adtak. A magzati kardiológia az 1990-es években tizenéves lett, most elérte a felnőttkort, de még korai biográfiát írni.

A magzat egyetlen szervét sem vizsgálták oly sok és különböző technikával, mint a szívet. A dinamikus ultrahang az arany standard a magzati szív szerkezetének felmérésére. 1990-ben sikerült 11 hetes magzat szívanomáliáját kimutatni. Kövér terheseknél a hüvelyi megközelítés jobb vizsgálati lehetőséget nyújt a szív anatómiájának felmérésére a 14. héten, mint a hasi a 20. terhességi héten. A színes Doppler-szonográfiát jelenleg második vonalbeli szívvizsgálati módszernek tekintik. A fő alkalmazási terület a szívdefektus és szájadékregurgitáció kizárása a homogén áramlás bizonyításával a szívben, és a nagyerekben.

Az érdeklődés előterében a magzati szívdefektusok vannak. Az utóbbi két évtizedben a specializált centrumokban praenatalisan ezrével kórismèztek veleszületett szívdefektusokat. A szívanomáliák kimutatása ezért már a 11. héttől lehetséges, ezért képesek vagyunk a méhben követni a magzati szívdefektusok természetes lefolyását.

Az aneuploidia eseteiben az újszülöttek 12%-ában fordul elő szívdefektus, a magzatokban viszont ez az arány kétszeres: 20–25%. Ezekben a magzatokban a thymus hypoplasiás vagy hiányzik, ezért a magzati echokardiográfiás vizsgálatokat a thymus vizsgálatával kötötték össze, aminek szenzitivitása 85%-os a microdeletio (kromoszómaszakasz elvesztése) kimutatásában.

Az emberi magzat szívéből kiáramló vér mintegy 20%-a a tüdőt perfundálja. A tüdőnek nagy szerepe van az újszülöttkori halálozásban. A magzat betegségei vagy az anyai fertőzés, anyagcsere-betegség, anyai antitestek hatással lehetnek a magzat cardiovascularis rendszerére. Egyes idült felnőttkori betegségek: cardiovascularis, anyagcsere-, tüdő- és egyéb betegségek a méhen belüli környezetben programozódnak. Ha beigazolódik, hogy a méhen belüli állapotok és felnőttkori szívbetegségek között valóban összefüggés van, nagy hiba lenne nem koncentrálni a magzat szívének vizsgálatára. A Doppler-szonográfia elterjedése még a kis kórházakban is lehetővé teszi a magzati erek vizsgálatát a rutin terhesgondozás részeként. Lehet, hogy a magzati echokardiográfia eredményeiből előre megjósolhatjuk, vagy képesek leszünk megelőzni a felnőttkori szívbetegségeket.

Jakobovits Antal dr.

Súlyos spontán petefészek-hyperstimulatiós syndroma mágneses rezonanciás vizsgálati lelete. Jung, B. G., Kim, H. (Kim H.: Department of Radiology, The Catholic University of Korea, 520-2 Daeheung-dong, Jung-gu, Daejeon 301-723, Korea): J. Comp. Ass. Tomography, 2001, *25*, 215-217.

A 26 éves, 19,6 hetes terhes missed abortion miatt abrasión esett át. Húsz nappal később nehézlégzés, hasi duzzanat és fájdalom miatt vették fel. A fogamzás spontán következett be, semmilyen gyógyszert nem szedett. A szérum Ca-125 folyamatosan növekedett. A mellkasröntgen-vizsgálat nagy mennyiségű mellkasi folyadékgyülemet mutatott. Ultrahanggal szimmetrikusan megnagyobbodott multicystás petefészket mutattak ki, kis mennyiségű ascitessel. Malignus folyamat kizárása céljából MR-vizsgálatot végeztek: mindkét petefészek $20 \times 14 \times 12$ cm méretű, többosztatú, tömlős volt. A tömlők közti sövények miatt a kép kerékküllőkre emlékeztetett. A beteget konzervatív módon kezelték, koncentrált albuminoldattal. Állapota fokozatosan stabilizálódott, a petefészek mérete csökkent. A mellkasi folyadékgyülem eltűnt. A CA-125- és a βhCG-szint normalizálódott. Az MR-vizsgálat a malignus folyamatot kizárta, így a beteget egy szükségtelen laparotomiától megkímélték.

Jakobovits Antal dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Herpes simplex vírusfertőzések. Whitley, R. J. és Roizman, B. (Dept. Pediatrics, Microbiol., Med., Univ. of Birmingham, Birmingham, AL, USA): Lancet, 2001, *357*, 1513-1518.

Összefoglaló közlemény a herpes simplex vírusokról (HSV-1 és HSV-2). A szerzők részletesen tárgyalják a genom és a virion szerkezetét, a vírus által kódolt nagyszámú proteint és azok funkcióját. Biológiai sajátságukon belül részletesebben foglalkoznak a vírusok neuroinvazivitásának és neurotoxicitásának kérdésével.

A HSV-1 epidemiológiájában kitérnek a vírusacquirálás idejét befolyásoló tényezőkre, mint a társadalmi helyzet, a rassz. Hasonlóan elemzik a szexuálisan terjedő HSV-2 kapcsán fertőzések gyakoriságát. Megemlítik, hogy emelkedőben van a HSV-1 okozta genitalis herpes.

A diagnózis kérdésében hangsúlyozzák a szerológiai vizsgálatok retrospektív értékét. A tenyésztés és PCR-vizsgálatok ismertetése mellett megemlítik, hogy a liquor PCR-vizsgálata igen fontos a herpesencephalitis diagnosztikájában.

A klinikai megnyilvánulások áttekintésekor foglalkoznak a ritkább komplikációkkal, mint az ekzema herpeticum, herpes gladiatorium, a foetalis és újszülöttkori átvitellel, következményeikkel és gyakoriságukkal. Külön foglalkoznak a szemfertőzések kérdésével és az encephalitisszel.

A terápiában felsorolják az aciclovir és famciclovir alkalmazási területeit, külsőleges, per os, infúziós alkalmazásukat, jelentőségüket a herpes labialis vagy a herpes genitalis visszatérő fertőzéseinek kezelésében. Foglalkoznak az immunszupprimáltak profilaktikus aciclovir kezelésével és az intravénás terápia jelentőségével a herpesencephalitisek, disszeminált herpesfertőzések kedvező kimenetelében.

Említik az aciclovir-famciclovir rezisztenciát, melynek hátterében többnyire a vírus timidinkináz defektív mutánsai állanak. Az aciclovir terápia mellékhatásai – nephrotoxicitás és funkcionális, reverzíbilis idegrendszeri tünetek – gyakorlatilag csak az intravénás alkalmazás során várhatók. Ezek csökkenthetők, ha nem gyors az infúzió és bőséges a folyadékbevitel.

Megemlítik a specifikus megelőzés lehetőségét; bár az eddig első fázisban vizsgált vírusalegység elleni vakcinák, attenuált törzsek, vagy a DNS-vakcina nem kecsegtetnek eredménnyel. Fontosabb azonban a HSV-mutánsok génvektorként történő alkalmazásának perspektívája – esszenciális vírusgének törlésével elsősorban hiányzó, vagy károsodott géneket kívánnak bevinni a központi idegrendszerbe – éppen a vírus neuroinvazivitására támaszkodva. Az ún. γ_1 34,5 gén felelős a neurotoxicitásért, e gén törlése után megmarad a vírus neuroinvazivitása, de nem replikálódik a neuronokban s nem okoz encephalitist. Preklinikai vizsgálatok folynak, hogy ilyen mutánst közvetlenül juttassanak glioblastoma multiforme tumorsejtekbe, hogy a vírus oncolyticus hatását kihasználják.

Végezetül 35, jórészt összefoglaló jellegű irodalmi citátumokkal zárják a szerzők közleményüket.

[Ref.: A tanulmány kissé tankönyvízű, de feltétlenül korszerű összefoglalója a HSV-1-re és HSV-2-re vonatkozó ismereteknek. Rövidsége miatt részletes, speciális ismeretekre csak a citátumok révén lehet szert tenni.]

Kétyi Iván dr.

A szubszaharai Afrikában utazók kullancs által közvetített kórokozója, a Rickettsia africae. Raoult, D. és mtsai (Unité des Rickettsies, CNRS-UPRESA, Univ. Mditerr., Marseilles, Franciaország): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1504-1510.

Eredetileg a *Rickettsia conorit* tartották a mediterrán foltos láz és az afrikai kullancsláz kórokozójának. Már 1936-ban felvetette Pijper, hogy e két betegséget más-más ágens okozza, de csak 1992-ben mutatták ki *Kelly* és *mtsai*, hogy az afrikai kullancslázat egy másik, *R. africae*-nek nevezett species okozza. A kórképet láz, az inoculatio helyének beszűrődése és regionális lymphadenopathia jellemzi, de exanthemák nem jelennek meg. A terjesztő kullancs – *Amblyomma hebraeum* – szarvasmarhákon és vadon élő állatokon található.

A szerzők nagyobb számú betegen kívánták leírni az afrikai kullancsláz klinikumát és epidemiológiáját, valamint értékelni a diagnosztikában használatos szerológiai módszereket.

1996 januárja és 2000 március a között nagyszámú szubszaharai Afrikából visszatérő egyén afrikai kullancslázra vonatkozó anamnezisét vették fel, valamint szérummintákat gyűjtöttek és bőrbiopsziás mintákat vettek. Szerológiai mikroimmunfluoreszcencia, Western-blot, keresztabszorpciós vizsgálatokat végeztek, *R. conori* és *R. africae* antigénekkel szembeni IgG- és IgM-antitestek kimutatására. Tenyésztést végeztek továbbá sejtkultúrán és az izolátumokkal PCR-tesztet alkalmaztak.

Összesen 417 beteget vizsgáltak, közülük *R. africae* fertőzést közvetlenül (tenyésztés, PCR) 39 esetben igazoltak, míg 94 esetben csak szerológiai módszerrel. Bőrbiopsziás minták esetén a PCR volt a leghatékonyabb diagnosztikai módszer.

A 119 *R. africae* fertőzött 89%-a 21 turistacsoportnak volt tagja. 71 beteg Dél-Afrikában, 10 Swaziföldön, 14-14 Lesothoban vagy Zimbabweben kapta a fertőzést – más afrikai országokban 1-1 fertőződés fordult elő. Két személy Guadeloupban fertőződött, egy fiatal postdoctorandus hallgató Angliában fertőződött, mialatt dél-afrikai eredetű *Amblyomma* kullancsokat vizsgált.

A betegek 88%-ában volt láz, 63%-uknál influenzaszerű tüneteket észleltek, 43%-ukban volt regionális lymphadenopathia. A kullancscsípés helye leggyakrabban a láb volt.

Az afrikai kullancsláz igen gyakori és nem csak az afrikaiak, de a látogatók között is. Botswanaban tartózkodó amerikai csapatok között 14%-ban észleltek, de rövidebb kirándulások után is előfordult.

A kullancsok általában gazdaspecifikusak, az *amblyomma* eredeti gazdái ugyan a vad- és domesztikált ungulátá, szívesen támadnak meg azonban embert, és több betegnél többszörös kullancscsípést lehetett megállapítani.

Diagnosztikai szempontból a szerzők a szerológiai vizsgálatok közül mikroimmunfluoreszcenciát tartják a legjobb módszernek, tenyésztésre, ill. biopsziás mintavételre a csípés helyén jól észlelhető beszűrődés alkalmas. Terápiára doxycyclint javasolnak (200 mg/die) néhány napig.

[Ref.: Egyenlőre nem sokan engedhetnek meg maguknak Magyarországon egy afrikai kirándulást, amelyen a kullancsláznál rosszabbat (malária, sárgaláz stb.) is lehet szerezni. Sokan utaznak azonban mediterrán országokba, és ma elsősorban a mediterrán foltos lázra kell felkészülni a rickettsiosisok közül.]

Kétyi Iván dr.

Onkológia

Az elsődleges petefészekrák agyi áttétei. Kolomainen, D. F. és mtsai (The Royal Marsden Hospital, Fulham Road, London, Anglia): Br. J. Obstet. Gynaecol., 2001, *108*, 556-557.

A hámeredetű petefészekrák sokáig lokális marad és a haematogen metastasisok ritkák (15%). A haematogen terjedés leggyakoribb helyei a máj (25%), a tüdő (3%) és a pleura (33%). A központi idegrendszer áttétei ritkák.

1979. január és 2000. június között 3988 hám eredetű petefészekrákot regisztráltak a Királyi Marsden Kórházban, és ezek közül 18-nak (0,45%) volt központi idegrendszeri metastasisa. A betegek átlagos életkora a petefészekrák kórismézésekor 52 (39–67) év volt. Minden daganat mérsékelten vagy kevéssé differenciált volt. A klinikai stádiumok szerint: I. stádium 6/18 (33%), II. 3/18 (17%) III. 7/18 (39%) és IV. 2/18 (11%). Minden beteg legalább egy platina alapanyagú kemoterápiás kezelést kapott. A petefészekrák diagnózisa és az első relapsus közti intervallum 25,5 (10–58) hónap és a diagnózis, valamint a központi idegrendszeri áttét kimutatása közti intervallum 46 (12–113) hónap volt. Központi idegrendszeri áttéttel a túlélés 7 (1–41) hónap.

A szerzők vizsgálatai szerint a központi idegrendszeri metastasisok hám eredetű petefészekrákokban ritkák, a betegség késői manifesztációi. Ismételt kemoszenzitív relapsusokkal zajló elhúzódó lefolyású betegségben for-

dulnak elő. Az agyi áttétek occultak, a hatásos gyógyszerek számának növekedésével és a túlélés meghosszabbodásával gyakoriságuk szaporodik majd.

Jakobovits Antal dr.

Az emlőrák okozta többlethalálozás 20 évvel a diagnózis után, amikor a várható élettartam már normális lenne. Louwman, W. J. és mtsai (Eindhoven Cancer Registry, PO Box 231, NL-5600 AE Eindhoven, Hollandia) Br. J. Cancer, 2001, *84*, 700-703.

Az emlőrák prognózisa az utóbbi néhány évtizedben javult, a relatív tízéves túlélés az 1970–1974 között diagnosztizáltak körében észlelt 47%-ról az 1980–1984-ben kórismézettekben 61%-ra nőtt. Délkelet-Hollandiában az életkorhoz viszonyított emlőrákgyakoriság 1960 óta megkétszereződött, a prognózis javult, az emlőrákosok túlélése hosszú távon jelentősen nőtt. Tisztázatlan azonban, hogy ezekben a betegekben még mindig érvényesül-e az emlőrák okozta fokozott veszély.

A szerzők az Eindhoven Rákregiszter alapján az 1960–1979 között csaknem egymillió lakos körében kórismézett 1460 beteg közül azokat vizsgálták, akik legkevesebb 10 évvel túlélték a kezdeti diagnózist. A követést 1994. január 1-jén fejezték be, addig 487 hosszú távon túlélő meghalt. A 487 legkevesebb 10 esztendeig túlélő beteg közül 418-at tudtak követni és az általános női populációval összehasonlítani.

Az 1960–1979 között diagnosztizált 418 emlőrákos és legalább 10 évig túlélt beteg 53%-a kapott adjuváns primer sugárkezelést lokalizált primer daganat mellett, és 84%-a azoknak, akiknek regionális vagy távoli áttétjük volt. A 418, legkevesebb 10 évig túlélt beteg közül 196 (47%) emlőrákban és 50 (12%) más betegségben halt meg. További 13 emlőrákos betegnek másodlagos haláloka volt. A kezdeti diagnózis után 10–14 évig túléltek halálozási száma a vártnak majdnem 16-szorosa volt. A 15–19 évet túléltek standardizált mortalitási rátája 1,0 volt, többségük az emlőrák miatt halt meg. A több, mint 20 évvel túléltek teljes halálozása a vártnál kevesebb volt, de az emlőrákkal kapcsolatos halálozás még mindig majdnem ötszöröse volt a vártnak.

A 10 év túlélés után emlőrákban meghaltak általában a diagnózis idejében fiatalabbak voltak, mint akik halálában az emlőrák nem játszott szerepet. A diagnózis után 10–14 évvel meghaltaknak regionális nyirokcsomóáttétei voltak. A hosszabban túlélők más okból haltak meg. Az 1460 betegből 131-nek (9%-nak) volt második primer emlőtumora.

A 20 évet vagy hosszabb időt túlélt emlőrákos betegek élettartama gyanítható ugyan, hogy normális, mégis az emlőrák miatt bekövetkezett halálozásuk ötszörös. Az egyéb halálok kevesebb. A 20 évet túlélt betegek átlagos halálozása alacsonyabb, mint az átlagos népességé. Az 50 évesnél fiatalabb korban diagnosztizált emlőrákosok inkább a rák, mint más ok miatt haltak meg, így az emlőrák okozta halálozás viszonylag magas. A tanulmányozott teljes népességben az emlőrákban meghaltak aránya magasabb volt, mint a 85 évesnél idősebbek csoportjában.

A normális vagy éppen javult életkilátások ellenére az emlőrákos betegek halálozása a diagnózis után 20 évvel még mindig magas maradt.

Jakobovits Antal dr.

Humán papillomavírus infekció, mint fej-nyaki daganatok rizikótényezője. Mork, J. és mtsai (Dept. of Otolaryngology, National Hospital, N-0027 Oslo Norvégia) N. Engl J. Med., 2001, *344*, 1125-1131.

Régóta ismert, hogy az onkogén humán papillomavírusok, különösen a 16-os típusba tartozóak anogenitalis rákot okoznak, és újabban felmerült szerepük a fej-nyaki epithelialis daganatok kialakulásában is. Fej-nyaki rákokból nyert mintákban virális DNS, főleg a 16-os típusba tartozó HPV volt kimutatható.

A HPV-fertőzést rendszerint a virális DNS PCR- (polimeráz láncreakció) technikával végzett kimutatásával igazolják, de mivel a fertőzés fokális, előfordulnak mintavételi hibák, különösen tünetmentes esetekben. További nehézség, hogy mivel a legtöbb HPV-fertőzés átmeneti, a HPV DNS hiánya nem zárja ki a korábbi fertőzést. A HPV-kapszid elleni antitestek megbízható markerei a lezajlott vagy jelen lévő HPV-fertőzésnek, és ilyen szeroepidemiológiai módszereket használtak azokban a tanulmányokban, ahol a HPV-fertőzés összefüggését keresték cervicalis és anogenitalis rákokkal. Az a tény, hogy összefüggést találtak az olyan tanulmányokban, amelynek során a mintát a rák diagnózisának felállítása után nyerték, azt is jelentheti, hogy a betegség aktiválta a fertőzést vagy befolyásolta a mintavételt vagy a vírus kimutatását. A vírusfertőzés epidemiológiai értékeléséhez az egészséges személyekből – akikben a betegség később alakul majd csak ki – vett mintákra alapozott vizsgálatok nélkülözhetetlenek.

Jelen tanulmány célja az volt, hogy értékelje a HPV-fertőzés, mint rizikófaktor szerepét a fej-nyaki laphámrákok keletkezésben.

Csaknem 900 000 norvég, finn és svéd lakos adott szérummintát a tanulmányban részt vevő négy szérumbank részére (további információ elérhető a www.nejm.org internet címen). Azokat a betegeket, akik legalább egy hónappal az előtt adtak szérummintát, hogy a fej-nyaki területi daganatukat diagnosztizálták, a szérumbanki adatok és a Svéd, Finn és Norvég Nemzeti Rákregiszter egyeztetésével azonosították. Ezekben az országokban az új rákos esetek bejelentése kötelező, és gyakorlatilag 100%-os.

A szérumbankok 1977-es alapítása óta a betegek fej-nyaki területén 309 laphámrák kialakulását regisztrálták. Minden beteg mellé minimálisan négy, élő és fej-nyaki tumortól mentes, nem, életkor és szérumminta tárolási ideje alapján illesztett kontrollszemélyt választottak.

A HPV-16 szeropozitivitás előfordulása majdnem kétszer akkora volt a fej-nyaki daganatban szenvedő betegekben, mint a kontrollokban (12%, ill. 7%). A HPV-18, HPV-33 és HPV-73 esetében a szeroprevalencia hasonló volt a két csoportban. A kotininszinthez, mint a dohányzás biológiai markeréhez történő illesztés után a fej-nyaki elszarusodó laphámrák kockázata szignifikáns összefüggést mutatott a HPV-16 szeropozitivitással, ugyanakkor nem volt megfigyelhető fokozott kockázat HPV-18, HPV-33 és HPV-73 esetében.

Szignifikáns heterogenitás volt megfigyelhető a valószínűségi arányok között a különböző anatómiai lokalizációk esetében. Az ajakrák esetében, amely az Északi Rákregiszter definíciója az ajakpírhatárról indul ki, nem volt kimutatható a HPV-16 szeropozitivitással asszociálható rizikófokozódás. Ugyanez vonatkozik az orr és paranasalis sinusok, valamint a nasopharynx légzőhámjából kiinduló tumorokra, ám az ilyen esetek száma kevés volt. Az összes többi, mucosalis rétegzettségű, laphámsejtes epitheliummal fedett felületű lokalizáció esetében az illesztett valószínűségi arány fokozott volt. Szignifikánsan emelkedett valószínűségi mutató volt észlelhető a nyelvrákok, különösen a nyelvtest rákjának, valamint tonsillaris rákok esetében. A fej-nyaki mucosalis rétegzettségű laphámsejtes epi-

theliummal fedett felületű területek rákjának HPV-16-tal kapcsolt rizikójában nem volt szignifikáns különbség nők és férfiak között.

A legtöbb, HPV-16 DNS-re pozitív tumor szájüregi tumor volt. A HPV-16 DNS kimutathatósága a tumorban arányos volt a prediagnosztikus HPV-16 szeropozitivitással.

Számos tanulmány mutatta, hogy tonsillaris és oropharyngealis rákokban gyakrabban fordul elő HPV-16 DNS, mint egyéb lokalizáció esetében, egybehangzóan azokkal az eredményekkel, hogy az anogenitalis carcinomás anamnézisű betegeknél az átlagpopulációhoz képest 4,3-szoros kockázat van tonsillaris rák kialakulásának. A Waldeyer-gyűrűt borító epithelium különösen fogékony lehet a HPV-16 vírusra a crypták basalis mucosasejtjeinek fokozott vírusfelvétele miatt.

Az ok-okozati összefüggés a HPV-16-fertőzés és a mucosalis laphámsejtes epithelium carcinomája között biológiailag magyarázható. A HPV-16 képes mind *in vitro* mind *in vivo* immortalizálni a mucosalis sejteket.

A felső légutak HPV-fertőzéseinek útja még nem pontosan ismert, de epidemiológiai adatok szexuális átvitelt sugallnak. Egy ilyen tanulmányban megállapították, hogy az élet során a szexuális partnerek nagyobb száma és négynél több oralis szexpartner előfordulása erősebb összefüggést mutatott a HPV-16 DNS pozitív tumoros betegekben, mint az olyan betegekben, akiknek tumora nem tartalmazott HPV-16 DNS-t.

A nagy mennyiségű alkoholfogyasztás önmagában és dohányzással kombinálva rizikófaktora az oralis, pharyngealis és laryngealis carcinomáknak. Jelen tanulmány nem tudta ellenőrizni ezt a lehetséges zavaró tényezőt, de a kotininszinthez, mint a dohányzás biológiai markeréhez történő illesztés nem mutatott befolyásoltságot. A dohányzás a fejnyaki rákok független rizikótényezője. Két korábbi tudósítás nem talált korrelációt az alkoholfogyasztás és a tumorszövetekben PCR-technikával kimutatott HPV-16 DNS jelenléte között.

A tanulmány nem talált ok-okozati összefüggést a HPV-16-fertőzés és a fej-nyaki terület rákja között. Mindazonáltal az a tény, hogy a többletrizikó több évvel a diagnózis előtt kimutatható volt azt sugallja, hogy az eredmények nem magyarázhatóak a vírusok reaktiválódásával, vagy azzal, hogy a vírus a tumor kialakulása után jobban kimutatható.

Deme Orsolya dr.

A petefészekrák és a hormonok. Hartmann, B. W., Albrecht, A. E. (Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Krankenhaus Neunkirchen, Ausztria): Wien. Klin. Wschr., 2001, Magazin 7-8, 14-18.

A petefészekrák nem tartozik a gyakori női nemi szervi rákok közé. Nagy probléma a korai felismerés, mivel minden stádiumot beszámítva 35% az ötéves túlélés; a III. stádium eseteiben 14%-os és a IV. stádiumban csupán 4%. A halálozás különösen meredeken emelkedik 65 évesnél idősebbekben. A keletkezésben az életkor, genetikai tényezők (BRCA1 és BRCA2), mutációk, környezeti reprodukciós faktorok játszanak szerepet. Számos epidemiológia vizsgálat megállapította, hogy a legbiztosabb kemoprevenciót a fogamzásgátló tabletták jelentik. Az 5 évig tartó szedés a petefészekrák kockázatát a felére, a 10 évig tartó pedig 2/3-ára csökkenti. Minden peteéréssel nő a rák rizikója. A petefészekrákok 90%-a a felszíni hámból indul ki. Ezzel magyarázható, hogy a terhességek csökkentik a petefészekrák keletkezését. A szülés utáni szoptatás a magas prolactinszinttel szintén inaktiválja a petefészkeket, és szignifikánsan csökkenti a rák veszélyét. A nemi és hypophysishormonok vizsgálatai egymásnak ellentmondó eredményeket hoztak.

A túlélést illetően a radikális műtétek egyértelműen előnyösek. Arany standard a kemoterápia: a taxanok és platina tartalmú készítmények, újabban a liposomális doxorubicin, továbbá valószínűleg a fegyvertárba kerülnek az angiogenesist gátló gyógyszerek. Az endokrin terápiának jelenleg nincs meghatározott helye a klinikai rutinban, marad a műtéti és polikemoterápiás kezelés.

Jakobovits Antal dr.

Solitaer fibrosus mellkasfali tumor. Dietrich, C. G., Roeb, E., és mtsai (Med. Klinik III. Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 12-15.

A közelmúlt években több közlemény is beszámolt a mesenchymalis tumorok mellkasfalon lokalizálódó formájáról. Megjegyzik, hogy az irodalom átnézése során – 1990 óta – 500 esetet találtak.

A szerzők is egy ilyen esetről számolnak be. A 81 éves betegnél véletlenszerűen fedezték fel a jobb mellkasfélben lévő térszűkítő folyamatot.

A beteg anamnézisében számottevő esemény nem szerepelt és érdemeleges panaszai sem voltak. Gyakorlatilag panasz- és tünetmentes állapotban került felvételre. Sem fizikális, sem laboratóriumi leletei nem mutattak említésre méltó eltérést.

A CT-felvételen a jobb oldali harmadik bordát infiltráló, 4 cm átmérőjű solid tumort észleltek, valamint az egész jobb mellkasüreg tapétaszerű beszűrődését, amely ráterjedt a mellkas izomzatára is. A tűbiopsziás vizsgálat szövettani eredménye malignus, fibrosus stroma tumort mutatott. Metastasist nem találtak. Számottevő kóros eltérést csak a tüdőperfúziós vizsgálat leletében volt.

A tumor kiterjedése és a beteg életkora miatt sebészi beavatkozás, vagy kemoterápiás kezelés szóba sem jött. Aktív kezelés mellett akkor döntöttek, amikor – a felvétel utáni 4. héten – a beteg a jobb karjában egyre erősödő fájdalmat jelzet. Ekkor percutan sugárkezelést végeztek. A várt javulás helyett azonban egyre gyorsuló progressziót észleltek. A továbbiakban a beteg tüneti kezelésben részesült; a felvétel utáni 5. hónapban exitált.

Saját és irodalmi tapasztalatok alapján az a szerzők véleménye, hogy a kórkép egyetlen lehetséges gyógyítása, ha a beteg operábilis állapotban kerül kórházi felvételre; ez azonban – ha a daganat rosszindulatú – csak a legritkább esetben fordul elő.

Saját esetükben a besugárzást követő rapid lefolyás magyarázatát a tumor szövettani sajátosságában látják: a tumorszövet a besugárzás hatására sarcomásan elfajult.

Nagy Gábor dr.

A prevenció kérdései

Hörcsögmodellben a vörösbor, az alkoholmentes vörösbor, és különösképpen a szőlőlé gátolja az érelmeszesedést. Vinson, J. A., Teufel, K., Wu, N. (Department of Chemistry, University of Scranton, PA USA): Atherosclerosis, 2001, *156*, 67-72.

Számos epidemiológiai tanulmány bizonyítja azt az elméletet, miszerint a mérsékelt alkoholfogyasztás szorosan összefügg a koszorúér-betegség okozta halálozás csökkenésével. Példaképpen említhetnénk a franciákat, akik 3,8-szer több vajat és 2,8-szer több zsírt fogyasztanak, mint az amerikaiak. Magasabb a koleszterinszint-

jük és a vérnyomásuk is az amerikaiakhoz képest. Ennek ellenére, az amerikaiak között 2,5-szer nagyobb a koszorúér-betegség mortalitása, mint a francia népességben. A „francia paradoxon"-ként emlegetett jelenségről sok szó esik a szakmai és a populáris médiában egyaránt. Többen a franciák fokozott borfogyasztásával magyarázzák az eltérést.

Klurfield és Kritchevsky nyulakon végzett kísérletei alapján tudjuk, hogy az alkoholtartamú italok (sör, bor, whisky) közül csak a vörösbor csökkenti jobban a tiszta etil-alkoholnál az érelmeszesedést. Az atherosclerosis egyik nyúlmodelljében nem találták előnyösnek a vörösbor vagy etil-alkohol fogyasztást az atherosclerosis szempontjából 3 hónapos követés során. Egy másik modellben pedig a vörösbor és az alkoholmentes vörösbor egyformán gátolta az érelmeszesedés kialakulását a lipidszintek befolyásolása nélkül.

A polifenolok hatékonyan gátolják az alacsony denzitású lipoproteinek (LDL) oxidációját, az etil-alkohol pedig segíti felszívódásukat precipitációjuk gátlása révén. A vörösbornak magasabb a polifenol tartalma, mint a fehérbornak. Hörcsögmodellben vizsgálták, vajon az etil-alkohol, vagy a vörösbor, a szőlőlé, illetve a vörösbor összetevői, a polifenolok önmagukban vagy csak együttesen jótékony hatásúak-e.

Az állatokat tíz héten keresztül 0,2%-os koleszterin- és 10%-os kókuszolaj-diétán tartották, hogy beinduljon a habossejtképződés. A kilenc állatból álló csoportok közül az egyik csoport 13,5%-os alkoholtartalmú vörösbort kapott. A másik csoport ugyanezt a bort kapta, miután alacsony hőmérsékleten vákuumdesztillációval kivonták belőle az alkoholt. A harmadik csoport C-vitamin-mentes szőlőlét kapott a tíz hét során. Kontrollcsoportként a vízzel, illetve 6,75%-os alkohollal itatott hörcsögök szolgáltak.

Az etanol, a vörösbor, az alkoholmentes vörösbor és a szőlőlé egyaránt csökkentette az érelmeszesedést. Az alkoholt is tartalmazó vörösbor rendelkezett a legnagyobb lipidszintcsökkentő és antioxidáns hatással. Összehasonlítva a vörösbort az alkoholmentes vörösborral, a jótékony hatás teljes egészében a polifenoloknak volt tulajdonítható. A szőlőlé a bornál sokkal kisebb polifenoltartalomnál csökkentette jelentősen az atherosclerosist. Egységnyi polifenoltartalomra számítva a szőlőlé sokkal inkább gátolja az érelmeszesedést, javítja a lipidszinteket, és az antioxidáns paramétereket, mint a vörösbor, illetve az alkoholmentes vörösbor. A vörösbor jobban csökkentette az LDL-koncentrációt az etanolnál vagy az alkoholmentes bornál. Az atherogen indexet (összkoleszterin – HDL-koleszterin hányadosa) széles körben használják a szívbetegség kockázatának jellemzésére. Azoknak az állatoknak, akik szőlőlevet ittak, alacsonyabb volt az atherogen indexe, mint azoknak, amelyek alkoholmentes vörösbort kaptak. Testsúlykilogrammonként 7,7–9,5 g alkoholfogyasztás jutott egy-egy állatra, szemben a korábbi vizsgálatokban szereplő 0,3–3 g-mal. Az alacsonyabb koncentrációknál szignifikáns hatást találtak. Egy 70 kg-os felnőttnél napi 196 ml (kb. egy pohár) vörösborfogyasztás felel meg a mérsékelt alkoholfogyasztásnak.

Az atherosclerosis eme modelljében a szőlőlé vagy az alkoholmentes vörösbor kiváló alternatívája az alkoholtartalmú vörösbornak. A vizsgálatban szereplő állatmodellekkel az érelmeszesedés korai fázisa tanulmányozható, amikor az aortán a habossejtek aránya 10%-nál kevesebb.

Ezek az adatok arra utalnak, hogy a szőlőléből készült polifenol tartalmú italok számos mechanizmuson keresztül gátolják az érelmeszesedés kialakulását.

Veres Amarilla dr.

A veszélyeztetett nők emlőrákszűrése: túl kevés, túl későn? Armstrong, K., Weber, B. L. (Szerkesztőségi Közlemény) J. Clin. Oncol., 2001, *19*, 919-920.

Az emlőrákszűrés fontos eszköz a halálozás csökkentésében. A magas színvonalú teljesítmény ellenére megmaradt az intervallumrák (a negatív mammográfiás szűrés után 36 hónapon – a következő szűrővizsgálatig eltelt idő – belül keletkezett) problémája. A kórismézett emlőrákosok 30–40%-a hal meg az alapbetegség következtében.

Az emlőrákrizikó előrejelzésének pontosságát az utolsó 10 évben nagyban fokozta a BRCA1 és BRCA2 kromoszómaelváltozás kimutatása. A családi előfordulású emlőrákok esetén ajánlják a havi önvizsgálatot, kétévenkénti klinikai vizsgálatot, évenkénti mammográfiás és tetszőlegesen az MR-vizsgálatot. Ugyanez vonatkozik a BRCA1 és BRCA2 mutációt hordozók és a nagy denzitású emlőszövet eseteiben. A BRCA1 vagy BRCA2 mutációt hordozók esélye, hogy életük folyamán emlőrákban betegszenek meg 30–50%, mérsékelten veszélyeztetettekben ez az arány 15–30%. A BRCA1 és BRCA2 mutációt hordozókban a rákot tízszer gyakrabban sikerül kimutatni, mint a mérsékelten veszélyeztetettekben. A rákos családba tartozó 40–49 éves nők biopsziás anyagában kóros mammográfiás lelet után háromszor valószínűbb a rák kimutatása, mint terhelő családi anamnézis nélkül (13% versus 4%). Intervallumrák előfordulhat azért, mert a mammográfiás vizsgálat a rák körül lévő emlőszövet sűrűsége miatt nem volt képes azt kimutatni. Ilyenkor nagyobb feloldóképességű berendezéssel, mint az MR-végzett vizsgálat hasznos lehet.

Az intervallumrák oka lehet a rák nagyfokú proliferációs képessége, aminek következtében két szűrővizsgálat között eléri a kimutathatóság küszöbét. Utóbbi feltevést alátámasztja, hogy a BRCA1$^+$ rákok 70%-a III. fokú, jelentősen nagyobb számú mitosissal és mag pleomorphismussal, mint a hasonló korú sporadikus emlőrákok. Az intervallumrákok gyakoribbak a 40–49 éves, mint az 50 éven felüli nőkben. Ha az intervallumrák a fokozott növekedés eredménye, akkor leghasznosabb a szűrést gyakrabban végezni. A BRCA1 és BRCA2 mutációk esetén leghatásosabb kimutatási mód a gyakrabban végzett szűréseket nagy feloldóképességű berendezéssel végzett vizsgálattal, mint az MR-vizsgálat, kombinálni.

Jakobovits Antal dr.

Szív- és keringési betegségek

A multisite biventricularis ingerlés hatása szívelégtelenségben szenvedő, intraventricularis vezetési zavarral rendelkező betegeknél. Cazeau, S., Leclerq, C., Lavergne, T. és mtsai (Dept. de Cardiologie et Maladies Vasculaires, Centre Cardio-Pneumolegique, Hôpital Pontchaillon-Centre Hospitalier Universitaire, 35033 Rennes CEOEX, Franciaország [Dr. J.-C. Danbert]): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 873-880.

A krónikus szívelégtelenség a populáció öregedésével egyre növekvő jelentőségű egészségügyi probléma. Az ACE-gátlók vagy angiotenzin II-receptor-blokkolók, a béta-receptor-blokkolók és a spironolacton jelentős terápiás előnyei ellenére a krónikus szívelégtelenség prognózisa rossz.

A nem gyógyszeres kezelési lehetőségek – így a szívtranszplantáció és a bal kamra funkciót támogató

mechanikus szerkezetek – csak a betegség késői stádiumában alkalmazhatók, de hozzáférhetőségük korlátozott. Kevésbé drága és egyszerűbb kezelési alternatívára volt szükség, melyet a reszinkronizációs terápia, a multisite biventricularis ingerlés megvalósítása jelenthet.

A terápia alapja a szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az intraventricularis vezetési zavar magas prevalenciája (30–50%) és az ennek következtében kialakuló rossz kamrai kontrakciós és relaxációs koordináció, amely súlyosbítja a krónikus bal kamrai systolés dysfunctio hemodinamikai következményeit. Rövid távú vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy az atriobiventricularis ingerlés szignifikánsan javítja a hemodinamikai funkciót a kamrai aszinkrónia csökkentésével. Nem kontrollált vizsgálatok eredményei alapján a tartós biventricularis ingerlés a panaszok, a fizikai terhelhetőség és a betegek szubjektív érzetének javulását eredményezte. Ezzel szemben, sinusrhythmus fennállásakor a jobb kamrai ingerlés csak nagyon kis alcsoport számára volt hatékony.

Jelen randomizált, kontrollált, egyszeres vak, keresztezett (crossover) vizsgálatban a szerzők célkitűzése a transvenás atriobiventricularis ingerlés klinikai hatékonyságának és biztonságos használatának értékelése volt, súlyos szívelégtelenségben szenvedő, jelentős intraventricularis vezetési késéssel, de a pacemakerbeültetés klasszikus indikációjával nem rendelkező betegeknél.

Valamennyi beteg súlyos szívelégtelenségben szenvedett idiopathiás vagy ischaemiás bal kamrai systolés dysfunctio következtében (ejectiós frakció < 35%, bal kamrai végdiastolés átmérő > 60 mm). Valamennyi betegnek sinusrhythmusa volt, a QRS szélessége meghaladta a 150 ms-ot, de a pacemakerbeültetés klasszikus indikációjával nem rendelkeztek. Azokat a betegeket vonták be a vizsgálatba, akik legalább egy hónapig NYHA III. funkcionális osztályba tartoztak. Ennek a beválasztási szempontnak az volt a célja, hogy a betegek kellően stabil állapotban legyenek ahhoz, hogy a 7,5 hónapos vizsgálatot, beleértve a 6 hónapos crossover periódust jól tolerálják.

A betegeket 3-3 hónapra randomizálták inaktív (40/min kamrai inhibitoros ingerlés) és aktív atriobiventricularis ingerlésre. Az alap ingerlési frekvencia 40/min volt, a felső frekvenciahatárt a maximálisan várható szívfrekvencia 85%-ára állították. Valamennyi betegnél meghatározták az optimális atrioventricularis késést atriobiventricularis ingerlés során Doppler-echokardiográfia segítségével.

A gyógyszeres terápián nem változtattak a vizsgálat ideje alatt, kivéve a diuretikum dózisának beállítását. Ezért a crossover időszakban megfigyelt klinikai változásokat az atriobiventricularis ingerlésnek, a betegség természetes lefolyásának, valamint a kettő kombinációjának tulajdonították.

A pitvari elektródát magasan a jobb pitvarban, a bal kamrai elektródát a sinus coronarius egyik oldalágában helyezték el venográfia segítségével. A célterület a bal kamrai lateralis fal volt, a csúcs és a bázis között középen, de egyéb lateralis vagy posterior pozíciót is elfogadtak. Az implantációt az elektródák röntgenvizsgálattal észlelt lokalizációja és a QRS-intervallum szélességének változása alapján értékelték 12 elvezetéses EKG segítségével.

Az értékelések alapállapotban, randomizációkor és mindkét randomizált periódus végén történtek a 6 perces járástávolság, az életminőség (Minnesota-kérdőív) és a NYHA-klasszifikáció, a gyógyszeres, illetve hospitalizációs igény, a 12 elvezetéses felszíni EKG és a cardiopulmonalis terhelhetőség alapján.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 6 perces járástávolság meghatározása volt. A fő másodlagos végpont az életminőség értékelése volt. Egyéb másodlagos végpont volt a maximális oxigénfelvétel, a dekompenzált szívelégtelenség miatti hospitalizációs igény, továbbá hogy a beteg melyik ingerlési módot részesítette előnyben (aktív vs. inaktív), valamint a vizsgálat ideje alatti mortalitás.

A szerzők 58 beteget randomizáltak a vizsgálatban, a két csoport között a fő klinikai jellemzőkben nem volt szignifikáns különbség. Aktív atriobiventricularis ingerléssel a QRS-komplexus szélessége akutan átlagosan 10%-kal (157 ± 30 ms vs. 174 ± 20 ms; $p < 0,002$) csökkent. Az optimális AV késés 108 ± 43 ms volt. Az aktív ingerléses periódusban a 6 perces járástávolság átlagosan 23%-kal növekedett az inaktív ingerléssel összehasonlítva ($p < 0,001$), míg a Minnesota-kérdőív pontszáma átlagosan 32%-kal csökkent aktív ingerlés mellett ($p < 0,001$). A maximális oxigénfelvétel átlagosan 8%-kal növekedett ($p < 0,03$). A vizsgálat befejezésekor a betegek 85%-a az aktív ingerlést, 5%-a az ingerlés nélküli periódust tartotta szubjektíven kedvezőbbnek, 10% számára nem volt különbség. Az atriobiventricularis ingerlés szignifikánsan csökkentette a panaszokat, javította a fizikai terhelhetőséget és az életminőséget, valamint csökkentette a dekompenzált szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát.

A szív reszinkronizációs kezelése során a pitvari aktivitással szinkron ingerlik mindkét kamrát egyidejűleg. A fő technikai nehézséget a megfelelő bal kamrai ingerlés biztosítása jelenti. Kezdetben a tartós biventricularis ingerlésnél bal kamrai epicardialis elektródát implantáltak, thoracotomia vagy thoracoscopia segítségével, melyet a transvenás implantáció hamarosan leváltott. A sinus coronarius katéterezés után az elektródát az epicardialis vénába juttatva az elektróda a bal kamrai szabad fal felett helyezhető el. A technika elsajátításával és az elektróda technológiájának fejlődésével az implantációs sikerarány jelentősen növekedett. Az optimális elektródalokalizáció azonban továbbra sem tisztázott. Rövid távú vizsgálatok eredményei azt sugallják, hogy az optimális hely a bal kamrai lateralis fal, a bázis és a csúcs között középen.

A MUSTIC-vizsgálat eredményei alátámasztják a kamrai reszinkronizáció terápiás értékét olyan betegekben, akik súlyos szívelégtelenségben szenvednek és jelentős fokú intraventricularis vezetési késéssel rendelkeznek. A morbiditásra és mortalitásra vonatkozó eredmények értelmezésénél a szerzők óvatosságra intenek, hiszen viszonylag kevés vizsgálatról van szó, korlátozott utánkövetési idővel. Az atriobiventricularis ingerlés során tapasztalt szignifikánsan alacsonyabb hospitalizációs igény bíztató eredmény, azonban a vizsgálat nagyon rövid időszakot vesz figyelembe. További randomizált, nagy betegcsoportra és hosszú utánkövetési időre kiterjesztett vizsgálatok szükségesek az atriobiventricularis ingerlés morbiditásra és mortalitásra vonatkozó hatásainak megítéléséhez.

Berkely Béla dr., Vágó Hajnalka dr.

A nitrogén-monoxid-hiány, mint a hypertonia oka (a refrakter hypertoniák gyógyszeres kezelésének újabb lehetőségei). Thomas, G. D. és mtsai (Department of Internal Medicine, Hypertension Divison University of Texas Southwestern Medical Center 523 Harry Hines Blved, Room 54. 134, Dallas TX 7539-8586, USA [Ronald G. Victor, MB]): JAMA, 2001, *285*, 2055-2057.

A szervezet nitrogén-monoxid (NO) termeléséért a nitrogén-monoxid szintetáz (NOS) felel, az NOS az NO-t az L-argininból hasítja le. *(Az NO kémiailag azonos az endothel eredetű relaxáló faktorral [EDRF]; Ref.)*

Emlősökben három egymástól különböző NOS-izomorf található: az endothelialis NOS (eNOS vagy NOS III), a neuralis NOS (nNOS vagy NOS I) és az inductiv NOS (iNOS vagy NOS II).

Élettani körülmények között az iNOS nem mutatható ki, alig vagy egyáltalán nem tölt be szerepet a cardiovascularis rendszer fiziológiás működésében. Kóros állapotokban a citokinek vagy gyulladásos mediátorok hatására expresszálódó iNOS aktiválódása döntő jelentőségű a septicus shockban létrejövő hypotonia kialakulásában. Állatkísérletekben alkalmazott iNOS-gátlók a septicus shock kezelésében eredményes vérnyomás-emelőnek bizonyultak.

Élettani viszonyok között a vasomotor tónus és a vérnyomás szabályozásába mind az eNOS-nak, mind az nNOS-nak *(eNOS és nNOS – az NOS konstitutív alakjai [cNOS]; Ref.)* fontos feladat jut.

Az erek endothelében kimutatható eNOS az L-arginint NO-vá alakítja, ez a simaizomsejtek felé diffundál, ahol a G-kinázok *(guanilát-cikláz; Ref.)* aktivitását fokozza *(ezáltal megemelkedik a cGMP szint; Ref.)*. A folyamat az ún. endothel vasodilatatiós L-arginin-nitrogén-monoxid ciklus.

Az eNOS-nak és az nNOS-nak *(cNOS; Ref.)* jelentős szerep jut a központi idegrendszerben. A neuralis eredetű NO fékezi a köztiagyból kiinduló ingerület kijutását, vagyis az alfa-adrenerg vasoconstrictio ellen hat.

Az NO tehát a perifériás vasomotor tónust és a vérnyomást mind közvetlen vasodilatatio útján, mind közvetve, a központi sympathicus vasoconstrictor gátlás révén csökkenti és ezen védőmechanizmusok bármelyikének károsodása vérnyomás-emelkedéshez vezet.

[Az NO jelenlétét és szabályozó szerepét a szervezet más helyein is leírták: nagyobb töménységben a kálium-csatornákra közvetlenül hatva hyperpolarisatiót hoz létre; alacsonyabb koncentrációban gátolja a leukocytaadhaesiót, a thrombocytaaggregatiót, a simaizomsejt-proliferatiót és a kísérletes neointimahyperplasiát; Ref.]

A három NOS gén bármelyikének experimentális működésképtelenné tétele jelentős vérnyomás-emelkedést hoz létre.

Az eNOS expresszió fokozása az antihypertoniás kezelés új korszakát jelentheti: ha spontán magas vérnyomásos patkányok az eNOS-t kódoló humán DNS-injekciót kaptak, hypertoniájuk 5–6 hétre megszűnt; ha egerekben az eNOS expresszióját növelték, a középvérnyomás átlag 18 Hgmm-rel csökkent.

Néhány jelenleg is használatos vérnyomáscsökkentő szerről tudott, hogy hatásuk fokozott NO-képződésre vezethető vissza: 1. a HMG-CoA-reduktázgátlók (statinok) fokozzák az érfalban található nNOS expresszióját, ez okozza – legalább is részben – az antihypertensiv hatást; 2. patkányok oestrogenpótló kezelése növeli az eNOS és az nNOS kifejeződését, ezzel magyarázható, hogy a postmenopausalisan adott oestrogen nem okoz hypertoniát; 3. az angiotenzin-konvertáló enzimgátlók (ACE-inhibítorok) vérnyomáscsökkentő hatása az eNOS receptormediált aktiválódását eredményező csökkent bradikininlebontáson alapszik; 4. az NO-donorok – mint a nitroglycerin is – az érfalban lévő ciklikus guaninin-monofoszfát hatásának fokozása révén vezetnek értágulathoz, és a vasodilatatiót tovább növelhetjük, ha a foszfodiészteráz gátlásával akadályozzuk a ciklikus guaninmonofoszfát lebontását.

[Megnövekedett véráramlás hatására megnő az endothelréteg mentén a nyírófeszültség, amely serkenti az endothelialis NO helyi termelését; ez adhat magyarázatot arra is, miért előnyös az érelmeszesedés és a hypertonia megelőzésében a rendszeres fizikai aktivitás; Ref.]

Mivel a szervezetben az L-arginin endogén úton termelődik és az étrend is bőven tartalmazza, az eNOS és az nNOS enzimatikus aktivitás normális körülmények között zavartalanul kifejeződik.

Per os vagy intravénásan adott exogén methilált argininekkel (NOS-inhibítorok) valamennyi NOS-izomorf gátolható: az így fellépő vérnyomás-emelkedés igen kifejezett mértékű és dózisfüggő; mindez arra utal, hogy a fiziológiás NO-képződés egyike a hypertonia elleni igen fontos védekező mechanizmusnak. *[Az élettani folyamatos NOS-termelődés annyira jelentős mértékű, hogy az NOS-gátlók a vérnyomást akár 30–40 Hgmm-rel is megemelhetik; Ref.]*

Az NOS endogén inhibítorai is metilált argininek: az emberi plazmából és vizeletből kivont szimmetrikus dimetilarginin inert, de az aszimmetrikus dimetil-arginin (ADMA) intraarterialisan infundálva jelentékeny vasoconstrictiót okoz. Mivel az ADMA a vesén választódik ki, veseelégtelenségben plazmakoncentrációja 8–10-szeresére emelkedik: Az endogén NOS-gátló felhalmozódása az egyik oka a veseelégtelenségben észlelhető magas vérnyomásnak. Érelmeszesedésben az endothelsejtekben található ADMA-t hidrolizáló enzim károsodása miatt az ADMA-koncentráció megnő: az ADMA arteriosclerosisban történő kóros felhalmozódása a hypertensio és az érelmeszesedés gyakori együttes előfordulásának lehet a magyarázata.

Patkányokban az L-arginin per os bevitele megszűnteti az emelkedett plazma ADMA-koncentrációval járó sófüggő vese- és a renalis parechymás károsodást kísérő magas vérnyomást. Randomizált klinikai vizsgálatokkal kell eldönteni, hogy az ilyen típusú – általában terápiarefrakter – kórállapotokban az L-arginin emberben való adásának a hypertonia kezelésében van-e haszna.

NO-hiányos magas vérnyomást hozhat léte az NO csökkent biológiai hozzáférhetőség, amit a nitrogén-monoxidnak szuperoxid anion és egyéb reaktív oxigénféleségek által történő oxidatív inaktivációja válthat ki.

A szervezet reaktív oxigént előállító enzimrendszerei közül a legfontosabb az érfalban lévő nikotinamid-adenin dinukleotid-foszfát- (NAD[P]H) oxidáz. A fizikai stressz, a plazmarenin és -angiotenzin II növeli a NAD(P)H aktivitását: a plazmarenin és -angiotenzin II minimális koncentrációemelkedését követő tartós vérnyomás-növekedés éppen arra vezethető vissza, hogy az angiotenzin II hatására aktivizálódó NAD(P)H-oxidáz indukálja a szuperoxid anionok keletkezését. Másként is kifejezve: az angiotenzinreceptor-blokkolók és az ACE-gátlók vérnyomáscsökkentő és cardioprotectiv hatásukat a szuperoxid anionok termelésének csökkentésén, az endothelfüggő vasodilatatio helyreállításán keresztül fejtik ki.

Az érfalban termelődő szuperoxid dizmutáz enzimek élettani viszonyok között inaktiválják a szuperoxid aniont. Az angiotenzin II infúzióval hypertoniássá tett patkányokban a vérnyomást a membránpermeábilis liposomákban keletkező szuperoxid dizmutáz normalizálja, ugyanakkor a nem hypertoniás patkányok vérnyomását nem befolyásolja. Randomizált klinikai vizsgálatok alapján kell majd eldönteni, hogy az újabb nagy hatású antioxidánsok adása a humán hypertonia kezelésében beválik-e.

A szerzők által ismertetett, a hypertonia experimentális kutatási területén elért ígéretes és reményt keltő eredményeknek a humán gyógyászatba való adekvát átültetése komoly kihívást jelent a kutató klinikus részére.

Fischer Tamás dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A praeeclampsia elsődleges, másodlagos és harmadlagos prevenciója. 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 praeeclampsia 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 proteinuriával nem járó terhességi hypertensio a terhesség későbbi időszakában jelentkezik, és nem jár a perinatalis mortalitás, morbiditás emelkedésével, a születési súly csökkenésével. Praeeclampsiában, amikor a terhességi hypertensióhoz proteinuria kapcsolódik, a perinatalis morbiditás és mortalitás jelentősen emelkedik.

A praeeclampsia elsőleges prevenciója 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 gyulladásos reakció és endothelsejt-dysfunctio a betegség patogenezisének jellemzői. A kórkép számos rizikófaktorát azonosították, mint például az *apai tényezők, életkor.* Epidemiológiai tanulmányok igazolják, hogy partnerváltás, donorinseminatio és oocytadonatio következtében a betegség gyakorisága emelkedett. Idősebb férfiaktól fogant terhesség esetén a praeeclampsia ritkábban fordul 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 egy közismert hajlamosító tényező a terhesség alatt kialakuló hypertensiv rendellenességekre. *Conde-Agudelo* és *Belizan* tanulmányában sovány nők esetében a kórkép előfordulási gyakorisága 2,6% túlsúlyos nők esetében 10,1% volt. Az obesitas szoros kapcsolatban áll az inzulinrezisztenciával. A mechanizmus, ami által az obesitas és az inzulinrezisztencia kapcsolódik a praeeclampsiához pontosan nem ismert. Az elhízás megelőzése vagy hatékony kezelése a betegség előfordulási gyakoriságának csökkenését eredményezheti.

A praeeclampsia másodlagos prevenciója. A kórkép progressziójának elkerülését jelenti, mielőtt azok klinikai tünetekben nyilvánulnának meg.

A korai felismerés diagnosztikus módszerei. Általában laboratóriumi vizsgálatokat használnak a betegség korai diagnózisa és a progresszió monitorizálása céljából.

A húgysavclearence speciális csökkenése a vesetubulusok károsodását jelzi. Ezt tartják a súlyos praeeclampsia 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 mtsa* 27 tanulmányt átvizsgálva megállapították, hogy az arteria uterina Doppler-UH-vizsgálata korlátozott értékű a praeeclampsia előrejelzésében. A kóros áramlásmérési eredmény azonban jelentősen megnöveli a kórkép előfordulási gyakoriságát.

Az elmúlt évtizedekben több tanulmány feltételezte, hogy a praeeclampsia a prosztaciklin/tromboxán-A_2 arány megváltoztatása következtében alakult ki. Több kísérlet történt a megváltozott arány korrekciójára. A Cochran Collaboration eredményei szerint aszpirin alkalmazásának következtében 15% -kal csökkent a betegség előfordulási gyakorisága, 7 %-al csökkent a koraszülés kockázata és 14%-al csökkent a magzati és újszülöttkori elhalás a magas rizikócsoportba tartozó terhesek esetében. A Cochran-tanulmány igazolja az aszpirin alkalmazásának egyértelműen pozitív hatását, de használatával kapcsolatosan még több tisztázatlan kérdés van. A telítetlen zsírsavak praeeclampsiában betöltött preventív hatását számos tanulmány igazolta. *Olsen és mtsai* egy nagy európai tanulmányban igazolták, hogy a halolaj a praeeclampsiához kapcsolódó koraszülés kockázatát 33%-ról 21%-ra csökkentette, viszont más perinatologiai mutatóra nem volt hatással.

A praeeclampsia harmadlagos prevenciója. 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 azonban a súlyos hypertensiót kezelni kell. *Von Dadelszen és mtsai* az antihipertenzív szerek hatását vizsgálták alacsony és közepes fokú terhességi hipertenzióval szövődött terhességek esetén. Megállapították, hogy az antihypertenzív szerekkel kezelt csoportban nagyobb arányban születtek kis súlyú újszülöttek és kedvezőtlenebbek voltak a perinatalis eredmények. A kórkép végső kezelése, a kiváltó ok, a terhesség befejezése. Ennek idejét az anyai és magzati állapot határozza meg. Az anyai szövődmények jelentős része szülés után jelentkezik, ezért igen fontos a gyermekágyi periódusban az anyai állapot intenzív monitorozása és kezelése. A praeeclampsiával szövődött terhességet az erre személyi és tárgyi feltételek alapján jogosult perinatológiai centrumokban kötelező ellátni.

Sándor Zsolt dr.

Tényeken és (bizonyítékokon) alapuló orvoslás

Bizonyítékon alapuló esetismertetés. Tanácsadás mammográfia elvégzésére fiatal, emlőrákos családi anamnézisű nőnek. Lucassen, A., Watson, E., Eccles, D. (Wessex Regional Genetics Service, Princess Anne Hospital, Southampton, SO 165 YA., Anglia): British Medical Journal, 2001, *322*, 1040-1042.

A szerzők 35 éves nő esetét ismertetik, akinek 34 és 38 éves nőtestvérei egészségesek, de anyja 48 évesen, anyja apai nagynénje 39 évesen emlőrákban betegedett meg. A testvérek az Egyesült Királyság különböző részein éltek. Az idősebb testvérnek azt mondták, hogy a családi anamnézisnek nincs jelentősége, a mammográfia szükségtelen, míg a fiatalabb testvérnél már elvégezték az emlővizsgálatot, és azt tanácsolták, hogy 35 éves korától évente ismételjék meg a mammográfiát. A leírásban szereplő nő tanácstalanságában háziorvosa véleményét kérte. A háziorvos a helyi genetikai szolgálat véleményét kérte, de ennek eredményéről a dolgozat nem számol be.

A szerzők véleménye szerint beteg és orvosa nem álltak egyedül tanácstalanságukban. Országosan és nemzetközileg egyaránt óriási mértékben különböznek az emlőrákos családi anamnézisű, 50 év alatti asszonyok szűréséről alkotott vélemények és a gyakorlati tapasztalatok. Az Egyesült Királyságban is számos helyi irányelv van az 50 év alatti nők mammográfiás vizsgálatáról, ezek azonban többnyire lokális szakértők véleményét tükrözik.

Az emlőrákszűrés az 50–64 év közötti nőknél bizonyítottan csökkenti az emlőrák-mortalitást, de az 50 év alatti nők szűrése sokkal ellentmondásosabb. Vannak klinikai vizsgálatok, melyek szerint ebben az életkor-

ban is csökken a mortalitás, de ez, ha egyáltalán létezik, sokkal kisebb és később érvényesül, mint az 50 év felettieknél, nem szólva a szűrés egyéb, ellentétes hatású (pszichés igénybevétel) következményeitől.

A szerzők az Angliában rendelkezésre álló valamennyi „PubMed clinical query site" weboldalt, a Medline 1995–2000 közötti adatait, a „Cochrane Database of Systematic Reviews" és a „best evidence", „breast screening" és „family history" címszavait vették figyelembe, de releváns adatot nem találtak.

Bizonyíték – vagy mégsem? Irodalmi vizsgálataik során nem találtak randomizált, ellenőrzött klinikai vizsgálatokat az 50 éven aluli, emlőrákos családi anamnézisű nők mammográfiás szűréséről. Egyetlen nagy, 2000 asszonyt magába foglaló amerikai tanulmány hasonlítja össze a szűrésen részt vett nők emlőrákos megbetegedési arányát, pozitív családi anamnézissel vagy anélkül. Az egyéb, többnyire más szűrési eljárásokat, egyes esetekben az önvizsgálatot is magában foglaló közlemény nem ad értékelhető eredményeket. A publikációk nagy része nem számol be a mammográfia adatairól (egy- vagy kétirányú felvétel, sugárdózis stb.). A patológiai adatokat is feldolgozó közlemények szerint úgy tűnik, hogy a pozitív családi anamnézisű fiatal nők szűrése korábbi stádiumban fedezi fel a daganatot a tünetekkel jelentkezőkhöz képest. Nincs azonban olyan adat, amely a korai mammográfia hasznát e csoport mortalitásában is bizonyítaná.

A mammográfia határai. Amikor az 50 év alatti nők mammográfiás vizsgálatáról döntünk, a lehetséges pozitív hatások mellett a potenciális ártalmakkal is tisztában kell lennünk. *(Ref.: A dolgozat összefoglaló táblázatban ismerteti 7 munkacsoport tapasztalatait az 50 év alatti, emlőrákos családi anamnézissel rendelkező nők mammográfiás szűréséről.)* A táblázat áttanulmányozása alapján kiderül, hogy mind az eljárásban (mammográfia mellett önvizsgálat), mind a rendszerességben (1–2 év, mind a rokoni fokmeghatározásában, mind az idősebbekkel való összehasonlításban lényeges eltérések voltak. Ennek következtében természetes, hogy az eredmények összevetése sem vezethet értékelhető adatokhoz. A fiatal emlőállomány nagyobb denzitású, ennek következtében sugáráteresztő-képessége csökkent, így a mammográfia szenzitivitása és specificitása még emlőrákos családi anamnézis mellett is kisebb. Ez hibás negatív és pozitív eredményekhez vezetnek, további felesleges vizsgálatokat indukálhat, nem szólva mindennek szorongást keltő és negatív pszichológiai hatásáról. Egy klinikai vizsgálat kimutatta, hogy 9 év alatt, az évente végzett mammográfiás vizsgálat 40–60 év közötti nőknél 43%-ban adott hibás pozitív eredményt, ami pozitív családi anamnézis és egyéb kockázati tényezők (benignus emlőelváltozás, oestrogen tartalmú gyógyszer szedése) mellett a 100% felé közelíthet.

A sugárzás kockázata. A rendszeresen végzett mammográfia kumulálódó sugárhatást (kockázatot) eredményezhet. A dózis és a beteg életkora a két legfontosabb tényező, a kockázat fiatal nőknél elméletileg nagyobb. Ehhez járulhat, hogy az inherens rákdiszpozícióval rendelkező nők külső carcinogén hatásra, így ionizáló sugárzásokra is fokozottabban érzékenyek lehetnek. Az erre vonatkozó vizsgálatok szerint a „cost-benefit"arány 50 éves kor alatt kedvezőtlenebb, mint e felett. Egy angol tanulmány szerint az emlőrák vonatkozásában pozitív családi anamnézisű fiatal nők emlőállománya fokozottan sugárérzékeny. A kérdést, legalább részben, megoldhatja a mágneses rezonancia sugárzás okozta kockázat nélküli felhasználása, főként a nagy daganatkockázatú nőknél. Elsődleges vizsgálatok a mammográfiánál nagyobb szenzitivitást és specificitást mutatnak, de a vizsgálatok száma még kevés.

A beteg kockázata. Nincsenek nagyobb, randomizált, ellenőrzött klinikai vizsgálatok pozitív családi anamnézisű fiatal nők mammográfiás vizsgálatának hatásosságáról, és ilyenek valószínűleg nem is lesznek, mert szakértői vélemények szerint nem etikus az asszonyokat mammográfia nélküli csoportba randomizálni. Az eddig publikált adatok szerint az 50 év alatti, pozitív családi emlőrák anamnézisű nők emlőrák-felfedezési aránya megegyezik az 50 év feletti, szűrésen részt vett, általános populáció daganatos arányával. Úgy tűnik tehát, hogy az 50 év alatti, pozitív emlőrák-anamnézisű nők szűrése megengedhető, ha a családi anamnézis eléggé meggyőző. Kérdés, milyen szint tekinthető „elegendően meggyőzőnek" a családi anamnézisben? Az emlőrák kockázatát fokozza az érintett első- és másodfokú hozzátartozók száma és a rokonsági fok, 50 év alatt kezdődő betegség és a nők 50 év alatti kora a kockázat felismerésekor. A szerzők vizsgálatai a fentieken kívül nem állapítottak meg olyan különleges családi anamnesztikus kockázati tényezőket, melyek a mammográfia elvégzést szükségessé tennék. Úgy vélik, minél erősebb a családi terheltség, annál nagyobb a rák kimutatásának valószínűsége.

Tanács a betegeknek. Annak eldöntése, tanácsoljuk-e emlőrákos családi anamnézisű, fiatal nőnek mammográfia elvégzését, jelenleg még a kívánatosnál gyengébb alapokon nyugszik. Elfogadott tétel, hogy javasoljuk a mammográfia elvégzését, ha az 50 éves kor alatti nők családi terheltsége legalább azonos kockázatot jelent az 50 év feletti populáció kockázatával. Ez nagyjából háromszoros emlőrák-kockázatot jelent 50 éves korban, összehasonlítva az általános népességgel. A szerzők úgy vélik, hogy az adott, 35 éves nőt fel kell világosítani a mammográfia korlátozott (fiatal kor miatt) teljesítőképességéről, az esetleges hátrányokról. Mindezeket a genetikai tanácsadás keretében kell elvégezni. A beteg bizonytalan volt és azt hitte, hogy a döntést csak anyagi tényezők befolyásolják. Végül, a felvilágosítás után, a beteg a mammográfia mellett döntött, azt el is végezték.

A szerzők véleményüket a következőkben foglalják össze:

1. Nincsenek randomizált, ellenőrzött klinikai vizsgálatok 50 év alatti, pozitív családi anamnézisű emlőrákos betegek mammográfiás vizsgálatáról.
2. A mammográfia szenzitivitása és specificitása 50 év alatt kisebb.
3. A Nemzeti Egészségügyi Szolgálat (NHS) nem fizeti az 50 év alatti, pozitív családi anamnézisű nők mammográfiás vizsgálatát, jóllehet ilyen szűrést rendszeresen végeznek.
4. A jelenlegi konszenzus szerint indikált a mammográfia 50 éves kor alatt, ha a fentiekben leírt családi emlőrák-előfordulás kimutatható. Irányvonalak a szűréshez a helyi genetikai tanácsadásokon szerezhetők be.

[Ref.: Az Első Magyar Nemzeti Emlőrák Konszenzus Konferencián elfogadott irányelvek (Eger, 1999. szeptember 8–9.) részletesen olvashatók. Gődény Mária és munkatársai: A képalkotó vizsgálómódszerek szerepe és alkalmazásuk az emlődaganatok korszerű diagnosztikájában és szűrésében. Magyar Onkológia, 2000, 44/1 (Suppl.), 12–16. közleményében.]

Gyenes György dr.

Terápiás kérdések

Váltás ACE-gátlóval, Ca-antagonistával vagy béta-receptor-blokkolóval történt kezelésről candesartancilexetil kezelésre. A svájci tanulmány németországi része. Baumgart, P., Reismann, J., és mtsai (Med. Klinik I., Clemenshospital

Münster, Duesbergweg 124, 48153 Műnster Németország): Dtsch. Med. Wschr. 2001, *126*, 547-551.

A hypertonia kezelésében gyakori probléma, hogy monoterápiával nem lehet a beteg vérnyomását megfelelően beállítani (az adag emelésének a mellékhatások gyakoribb jelentkezése, a kombinált kezeléseknek a romló compliance szab határt).

A szerzők 574 betegnél (258 férfi, átlagos életkoruk 57 év és 316 nő, átlagos életkoruk 57 év) végzett vizsgálataik eredményéről számolnak be.

A vizsgálatba bevontak mindegyikének vérnyomása meghaladta a 180/95 Hgmm értéket. Valamennyi beteget háziorvosa kezelte: vagy ACE-gátlót, vagy béta-receptor-blokkolót, vagy Ca-antagonista gyógyszert kaptak. Vagy a nem kielégítő terápiás eredmény, vagy a mellékhatások kialakulása miatt kerültek a szerzők vizsgálati csoportjába.

A betegek fele – 4 héten át – napi 8 mg, másik csoportjuk napi 16 mg candesartancilexetilt kapott. Négy hét után mindkét csoportban a vérnyomás szignifikáns csökkenését figyelték meg; a vérnyomás süllyedése kifejezettebb volt a 16 mg-mal kezeltek csoportjában. További 8 hét után további – kisebb mértékű – vérnyomáscsökkenést észleltek.

Tapasztalataik szerint, ha a hypertoniás beteg monoterápiája, akár az eredményesség hiánya, akár mellékhatások kialakulása miatt nem kielégítő, a beteg problémamentesen átállítható 16 mg/die candesartancilexetil kezelésre. *[Ref.: A készítmény Magyarországon nincs forgalomban.]*

Nagy Gábor dr.

Toxikológia

Tonhalburger fogyasztását követő hisztaminmérgezés. Becker, K. és mtsai (DVM, MPH, Office of International and Refugee Health, US Department of Health and Human Services, 5600 Fishers Ln, Parklawn Bldg, room 18-105C, Rockville, MD 20857, USA): JAMA, 2001, *285*, 1327-1330.

A hisztaminmérgezés rövid inkubációs idejű kémiai intoxikáció, amely röviddel a hisztamint (valamint putreszcint, kadaverint) tartalmazó táplálék elfogyasztása után alakul ki. A tünetek: bőrpír és fokozott verejtékezés az arcon, kiütések, viszkető, égő érzés a száj körül, fémes íz a szájban, szorító érzet a nyakban, torokban, hányinger, hányás, hasmenés, hasi görcsök, nehézlégzés, fejfájás, palpitatio. Az esetek többségében a tünetek és panaszok kezelés nélkül is elmúlnak, de asztmás, szívbeteg emberekben a hisztaminmérgezés életveszélyes állapot lehet. Egyes gyógyszerek, például a MAO-inhibitorok súlyosbítják és prolongálják az állapotot, az antihisztaminok (H_1-receptor-antagonisták) és a cimetidin rendszerint enyhítik a tüneteket, de súlyos esetekben ugyanolyan intenzív kezelésre van szükség, mint akut anaphylaxia esetén.

A szerzők felfigyeltek arra, hogy 1998 júliusától 1999 februárjáig terjedő 8 hónapos időszakban 22, halfogyasztást követően fellépett hisztaminmérgezés történ Észak-Karolinában, ami igen jelentős növekedés a korábbi, évente átlagosan két esethez képest (1994 és 1997 között). Valamennyi megbetegedés tonhal elfogyasztása után alakult ki, 18 esetben tonhalburger, 2 esetben tonhalas saláta, 2 esetben tonhalfilé volt a mérgezés okozója.

A hisztamin jelenléte rendszerint a hal hűtésével kapcsolatos előírások, vagy az ételkészítési eljárások szabályainak durva megsértésére utal. A 22 esetből egy esetben otthon készült hal volt a mérgezés okozója, amelyet az elkészítést megelőzően a beteg hosszú órákon át a kocsija csomagtartójában tartott hűtés nélkül. A közétkeztetésben fogyasztott halkészítmények okozta esetek vizsgálata során kiderült, hogy az élelmezési üzemben nem tartották be a megfelelő hűtésre vonatkozó szabályokat (általános volt a többszöri felmelegítés és újra fagyasztás), illetve egy konyhában a tonhalburger elkészítéséhez használt daráló tisztítása nem az előírásoknak megfelelően történt.

A nagy hisztaminkoncentráció a hal felszínén lévő, a hisztidint hisztaminná alakító, az Enterobacteriaceae családba tartozó baktériumok elszaporodásának és tevékenységének eredménye. Hisztaminmérgezés előfordult már olyan esetekben is, amikor a betegséget előidéző hal hisztamintartalma nem volt túl nagy, feltehetően ilyenkor egyéb vasoactív aminok (például putreszcin, kadaverin) szinergikus hatásának köszönhetően csökken a hisztamin toxikus dózisának küszöbértéke. A hisztaminképződés valószínűleg a nyers, nem fagyasztott halba történik meg, de a hal megjelenése, szaga normális, ami megtéveszti a fogyasztót. Ha a hisztamint előállító baktérium jelen van a hal felszínén és megkezdődik a hisztidin-dekarboxiláz enzim termelődése, akkor a hisztaminképződés a baktérium pusztulása után is folytatódik. Hőhatásra ugyan mind a baktérium, mind az enzim inaktiválódik, de a hisztamin nem.

A szerzők megállapították, hogy az ismertetett hisztaminmérgezések esetében a hal kezelésében súlyos hibákat követtek el a hal kihalászásától (az azonnali lefagyasztás elmulasztása) a fogyasztásig. Véleményük szerint ezek a hibák korábban is jelen voltak a csoportos étkeztetésben, de az utóbbi években hirtelen megnőtt a fogyasztók érdeklődése a tengeri halak, így a tonhal iránt, ez magyarázza a tonhal okozta hisztaminmérgezések számának jelentős növekedését. A szerzők hangsúlyozzák a megelőzés fontosságát, az élelmiszerek kezelését és az ételkészítés rendjét szabályozó előírások szigorú és következetes megtartásának jelentőségét.

Zajkás Gábor dr.

Transzfúzió

Leukodepletált vörösvérsejt-készítmények transzfúziója HIV-fertőzött anaemiás betegek esetén. Collier, A. C. és mtsai (Harborview Medical Center, Seattle, USA): JAMA, 2001, *285*, 1592-1601.

Ismert az allogen transzfúziók immunmoduláns hatása, melyet a készítményben szennyeződésként levő fehérvérsejtek (lymphocyták) okoznak és többek közt akár a HIV-, akár a CMV-fertőzés aktiválódásához vezethetnek. A fehérvérsejtek (fvs) által okozott immunmoduláns hatás a vérkészítmény leukodepletálásával, azaz leukofilterrel történő fehérvérsejt-mentesítésével (szűrt készítmény) megelőzhető. A HIV-fertőzött betegeket ellátó központok egy része a leukodepletált, irradiált készítmény adását javasolja ezen betegeknek.

A szerzők 1995. július–1999. június között 11 akadémiai orvosi központban kezelt 531 HIV-fertőzött beteg randomizált, összehasonlító vizsgálatát végezték. Az átlagos követési idő 12 hónap volt. A transzfúziót is szükségessé tevő anaemiához a HIV-fertőzés, egyéb opportunista kórokozók által okozott fertőzések, illetve az alkalmazott gyógyszerek vezettek. Transzfúziós igényük átlagosan havi két egység volt. A betegeket két csoportra osztották, melyek létszám, életkor, nem, fertőződés módja, CMV-fertőzöttség gyakorisága szerint homogének voltak. Az egyik csoport

leukodepletált (a készítmény maradék fvs-tartalma < 5×10^6/E), a másik csoport nem szűrt készítményt kapott. Irradiált készítmény beadására 1 betegnél került sor. A donorvéreket csak utólag ellenőrizték CMV-fertőzöttség szempontjából. A betegek 85%-a legalább egyszer CMV szeropozitív donortól származó vérkészítményt kapott.

Vizsgálták a betegek transzfúzió előtti és utáni (a transzfúziót követő 1., 2., 3. és 4. héten) CD4/CD8 pozitív sejtek számát (áramlás citometriával), plazmájuk HIV RNS (PCR-módszerrel) és CMV DNS (ELISA-teszttel) mennyiségét, a lymphocytaaktiváció markereit: tumornekrózis faktort, tumor nekrózis faktor receptort, IL-6-ot, β_2-microglobulint (ELISA-módszerrel).

A két betegcsoportban nem találtak szignifikáns különbséget a halálozás/túlélés tekintetében, bár a szerzők nagyobb halálozási kockázatot észleltek, ha a beteg CD4-sejtszáma kisebb volt, mint 10/ml és leukodepletált készítményt kapott. Ugyancsak nem volt különbség a két csoportban a betegség klinikai lefolyását, a kísérőbetegségeket tekintve (CMV fertőződés/progresszió a leukodepletált készítményt kapók 13%-ánál, a nem szűrt készítményt kapók 12%-ánál fordult elő). A CMV-negatívak szerokonverziója a transzfúziót követő 1–4 hét alatt következett be. Transzfúziós reakciók (nem haemolyticus lázas reakció, vérnyomásváltozás) hasonló arányban fordulnak elő a két csoportban. A transzfúziókat követően a CD4-pozitív sejtek száma, a plazma HIV RNS mennyisége mindkét csoportban állandó maradt, a CD8-pozitív sejtek száma nőtt. Az antiretrovirális kezelés eredményességétől függően a későbbiekben a CD4-pozitív sejtek száma emelkedett, illetve a plazma HIV RNS szintje csökkent. A lymphocytaaktiváció markereiben sem volt különbség a két csoport között.

A szerzők nem észlelték a leukodepletált készítmények alkalmazásának laboratóriumi és klinikai előnyeit (vizsgálataik szerint a leukodepléció a CMV-átvitelt sem védi ki), sőt úgy vélik, hogy a nem leukodepletált készítmények fehérvérsejt-tartalma a β-kemokinek és más szolubilis faktorok expresszióját fokozza, melyek eredményeként a HIV replikációja fékeződik.

A szerzők szerint nem bizonyított, hogy a transzfúzió (a vérkészítményekben visszamaradó fvs) a recipiensekben a HIV, a CMV, vagy a citokinek aktivációját okozná. Véleményük szerint a HIV- és/vagy CMV-fertőzött betegek leukodepletált készítménnyel történő transzfúziója nem jelent klinikai előnyt, nem növeli a túlélést, nem csökkenti sem az opportunista fertőzések, sem a transzfúziós reakciók számát. A leukodepletált készítmények általánossá váló javaslása/alkalmazása előtt hangsúlyozzák további kontrollált vizsgálatok, költség/ hatékonyságelemzések szükségességét más betegségcsoportokban is.

[Ref.: A magyar Transzfúziós Szabályzat, melynek ajánlásai az Európa Tanács ajánlásainak megfelelnek, egyértelműen meghatározza a leukodepletált vérkészítmények alkalmazásának indikációit, többek közt a CMV-átvitel megelőzése érdekében is. A HIV-fertőzött betegeknek leukodepletált készítmény akkor indokolt, ha CMV-negatívak, a készítmény irradiálása nem szükséges.

A magyar lakosság CMV-fertőzöttsége mintegy 70–80%-os, a vírus átvitele különösen immunszupprimált betegek transzfúziójánál jelent kockázatot. A 43/1999-es EüM rendelet szerint az immunszupprimált betegek transzfúziója előtt CMV-antitest vizsgálat végzendő. A CMV-státussal nem rendelkező betegek is CMV-negatívnak tekintendők. A CMV-negatív betegek vagy CMV-negatív, vagy leukodepletált (maradék fvs < 1 × 106/E) vérkészítménnyel transzfundálhatók. A CMV-átvitel fvs-küszöbdózis: 106–107/E. A leukodepletált készítmény képes kivédeni a CMV-transzmissziót, az ARDS/IRDS és a primer HLA-izoimunizáció kialakulását is.]

Tápai Katalin dr.

HÍREK

2001: Régi problémák új megvilágításban

Az Amerikai Magyar Orvosszövetség a Magyar Egészségügyi Társasággal együttműködve *2001. október 28. és november 2.* között tartja évente megrendezésre kerülő *33. Tudományos Konferenciáját.*

A konferencia helye: Helmsley Sandcastle Hotel (1540 Ben Franklin Drive, Lido Beach, Sarasota, Florida, USA
Tel.: 1-941-388-2181,
Fax: 1-941-388-2655)

A konferencia hivatalos nyelve: angol. Az ezévi konferencia fő témái: gastroenterológia, neurológia, és onkológia, valamint az egészségügyi ellátás és közegészségügy szervezése és eredményei különböző országokban. A konferencia hivatalosan is elismert orvostovábbképző tanfolyamként szerepel, amelyről a résztvevők oklevelet kapnak. A konferenciával kapcsolatos további információ beszerezhető a *http://www.hmaa.org* internet címről. Az Amerikai Magyar Orvosszövetség képviselője Magyarországon: *Dr. Fekete György,* a tudományok doktora, tanszékvezető egyetemi tanár II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Tel.: 218-6844,
E-mail: fekgyo@gyer2.sote.hu
Ajánlott utazási iroda:
Fly and Drive Holiday Travel
Dr. Selmeczyné B. Andrea, irodavezető,
8900 Zalaegerszeg, Eötvös u. 12.
Tel.: (92-326-536)
Minden magyar kollégát szívesen látunk!

Budapest Urológiai Symposium

Húgyúti infekciók – lehetőségek és realitások a terápiában

Időpont: *2001. október 5.*
CEU Szálló és Konferencia Központ
1106 Budapest, Kerepesi u. 87.
Program
Moderátor: *Dr. Kisbenedek László*
8.00. – 10.00 Regisztráció, kiállítás megtekintése
10.00 – 10.45 *Prof. Dr. Ludwig Endre:* Haladás a húgyúti infekciók pathomechanizmusának megértésében: Komplikált, nem komplikált, rekurráló infekciók
10.45 – 11.30 *Dr. Szalka András:* Alapvető kezelési stratégiák a húgyúti infekciók kezelésében. Mi lehet a hazai ajánlás? Ki kezelje a húgyúti infekciókat?
11.30 – 12.15 *Dr. Tenke Péter:* A komplikált húgyúti infekciók kezelése: lehetőségek és nehézségek
Kerekasztal megbeszélés
Elnökök: *Prof. Dr. Ludwig Endre* és *Dr. Kisbenedek László*
12.45 – 14.15 Ebéd
Húgyúti infekciók speciális szituációkban – ahogy azt a különböző szakmák látják.
14.15 – 14.30 *Dr. Sziller István:* Terhességi húgyúti infekciók
14.30 – 14.45 *Dr. Böszörményi Nagy Géza:* Terhességi húgyúti infekciók
14.45 – 15.05 *Dr. Várkonyi Viktória:* UTI és STD
15.05 – 15.45 *Kávészünet, kiállítás megtekintése*
15.45 – 16.00 *Prof. Dr. Romics Imre:* Urogenitális daganatok és infekciók

16.00 – 16.30 *Dr. Tenke Péter* és *Dr. Buzogány István:* Prosztatitisz: Van-e bizonyítottan hatékony kezelés?
16.30 – 17.00 Kerekasztal megbeszélés
Elnökök: *Prof. Dr. Ludwig Endre* és *Dr. Kisbenedek László*
17.00 Fogadás
A Symposium jegy ára: 2400 Ft + ÁFA, mely magában foglalja az ebédet, a kávészüneteket, az előadások látogatását, az előadások írásos anyagát és a kiállítás megtekintését.

Egészségfejlesztés és közművelődés
A konferencia programtervezete
Helyszín: Lakitelek, Népfőiskola
Időpont: *2001. szeptember 27-28.*
2001. szeptember 27.
9.00 – 9.50-ig: Regisztráció
9.50 – 10.00-ig: Megnyitó: *Endre Sándor,* a Bács-Kiskun megyei közgyűlés és a Dél-alföldi Regionális Fejlesztési Tanács elnöke
Köszöntőt mond: *Dr. Városi Zsuzsanna,* ÁNTSZ megyei tisztifőorvos
10.00 – 10.40-ig: „A Népegészségügyi program"
Előadó: *Dr. Mikola István* egészségügyi miniszter
10.45 – 11.00-ig: Kérdések, hozzászólások
11.00 – 11.35-ig: A Népegészségügyi program megvalósításának lehetőségei Bács-Kiskun megyében
Előadó: *Dr. Hanusz Klára* megyei egészségfejlesztési osztályvezető tisztiorvos és *Grajczjar István* egészségnevelő ny. szakfőtanácsos
11.35 – 12.00-ig: A Közművelődési Intézmények Egészségfejlesztő tevékenysége
Előadó: *Polyák Albert* a Közművelődési Intézet főtanácsosa
12.00 – 12.30-ig: Akasztó és Dunaszentbenedek községek egészségfejlesztő és közművelési tevékenysége
12.30 – 13.30-ig: Ebéd
Élelmiszertermelés és az egészséges táplálkozás
13.30 – 14.00-ig: A népi táplálkozási szokások és hagyományok a régióban
Előadó: *Dr. Bellon Tibor* egyetemi tanár, Szeged
14.00 – 14.30-ig: A korszerű, egészséges táplálkozás
Előadó: *Dr. Zajkás Gábor* igazgató-helyettes OÉTI
14.30 – 15.00-ig: A mezőgazdasági termelés és a biogazdálkodás jelentősége a lakosság egészséges táplálkozásában (kialakításában)
Előadó: *Dr. Szőke Lajos* főiskolai tanár, Kecskemét
15.00 – 15.30-ig: Az élelmiszerbiztonság kérdései
Előadó: *Dr. Ródler Imre* igazgató, OÉTI
15.30 – 16.00-ig: Szünet
16.00 – 16.20-ig: A Kiskunfélegyházi Városi Kórház Kardiológia munkacsoportjának ismertetése
Előadó: *Dr. Nyúzó Bálint* kardiológus főorvos
16.20 – 16.30-ig: A kiskunfélegyházi „Tankonyha" munkájának ismertetése
Előadó: *Bajnóczi Józsefné*
16.30 – 17.00-ig: Közösségi szervezésen alapuló tevékenységek bemutatása
17.00 – 19.00-ig: A Biokultúra Egyesület tevékenysége és szerepe az egészséges táplálkozásban
Előadók: *Bodnár György* alelnök
Dr. Szántosi Antalné a Dél-alföldi Régió vezetője
Biotermelési tájékoztató, bemutató és kóstoló
(A résztvevők kiválasztása a Biokultúra Egyesület javaslata alapján az ÁNTSZ és az OÉTI szakemberei által történik)
19.00 óra: Vacsora
Környezet és életmód
2001. szeptember 28.
9.00 – 9.30-ig: A Nemzeti Agrár-környezetvédelmi Program
Előadó: *Gilly Zsolt* osztályvezető Kiskunsági Nemzeti Park, Kecskemét
10.00 – 10.30-ig: Hogyan bánik az ember a természettel és saját adottságaival az egészsége érdekében?
Előadó: *Dr. Frenkl Róbert* orvos, egyetemi tanár
10.30 – 10.40-ig: Szünet
10.40 – 11.40-ig: Bemutatkozások (környezetvédelem, szabadidő eltöltésének módjai – előadások, poszterek)
11.40 – 12.00-ig: Az egészségfejlesztés gyakorlati „haszna"
Előadó: *Németh Ilona* osztályvezető EüM
A konferencia összegzése, zárás
12.30 óra: Ebéd

Szentgotthárdon felnőtt háziorvosi praxis működtetési joga eladó. A város az osztrák határ szomszédságában van, a szlovén határ is csak néhány km. Csodálatos környezet, fejlődőképes terület. A bejelentkezett ellátandók száma 2500 fő. Központi ügyelet. Szolgálati lakás biztosítására ígéretet kaptunk. Érdeklődni lehet az alábbi telefonszámokon *dr. Simor Ágnesnél* 06-30-927 3470, 06-94-380-221, 06-1-329-2515

Zuglóban rendelőnek alkalmas 583 m^2-es helyiség kiadó, korlátlan parkolási lehetőséggel.
Tel.: 467-2280, 251-0063 Bárányné.

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

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Zirc Városi Erzsébet Kórház** pályázatot hirdet a Szülészeti-nőgyógyászati részlegében megüresedett orvosi állás betöltésére. Szakorvosok, vagy szakvizsgához közel álló orvosok jelentkezését várjuk. Bér megegyezés tárgyát képezi. A pályázatot a kórház orvos-igazgatójához kell benyújtani az alábbi címre:
8420 Zirc, József Attila u. 17.

A **Somogy megyei Rendőr-főkapitányság** vezetője a megüresedett hivatásos állományú *bűnügyi orvosi munkakör* betöltésére felvételt hirdet az alábbi feltételekkel:

- Magyar állampolgárság
- Általános orvosi diploma
  Igazságügyi orvostani, patológiai szakképesítés előnyt jelent
- 35. év alatti életkor
- Bűntetlen előélet
- Egészségügyi alkalmasság.

Bérezés: a HSZT szerint.

Érdeklődni: *Dr. Kondor Károly* ro. alezredes, osztályvezető főorvosnál a 82/502-735 telefonszámon lehet.

A **Somogy megyei Rendőr-főkapitányság** vezetője újonnan létesítendő *közalkalmazotti státusra gyógyító-megelőző tevékenységet folytató orvost* keres.
Jelentkezési feltételek:
– Magyar állampolgárság
– Általános orvostani szakvizsga
– Bűntetlen előélet
– Egészségügyi alkalmasság
– MOK-tagság
– Rezidenseknek is.
Bérezés: megegyezés szerint.
Érdeklődni: *Dr. Kondor Károly* ro. alezredes osztályvezető főorvosnál a 82/502-735 telefonszámon lehet.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.) főigazgatója pályázatot hirdet szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos részére:
Munkahely és munkakör megnevezése:
– Szent Rókus Kórház és Intézményei
– II. Belgyógyászat (Gasztroenterológia)
– szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos
Pályázati feltételek:
– belgyógyászati szakvizsga
– gasztroenterológiai szakvizsga vagy gasztroenterológiai érdeklődés
– 1 idegen nyelv ismerete
Juttatások egyéb információk:
– illetmény megállapodás szerint
Érdeklődni lehet:
dr. Török Attila osztályvezető főorvosnál Tel.: 266-3574, 266-8000/6638-as mellék

---

A **Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat** (1095 Bp. Mester utca 45-49.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *két fő szakorvos* részére, radiológiai szakrendelés ellátására. Munkahely: 1095 Budapest, Mester utca 45-49.
Feltételek:
– orvosi diploma
– radiológus szakvizsga (szakvizsga előtt álló is lehet)
– ultrahangos vizsgálatok során szerzett gyakorlat
– szakmai önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány
– határidő a megjelenéstől számított 30 nap
Előnyt jelent: mammográfiás vizsgálatok során szerzett gyakorlat.
Juttatások és egyéb információk:
– bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint
– az állás azonnal betölthető
– benyújtás: *Dr. Kovács József* igazgató főorvos titkárságán

---

Szentgotthárd város Rendelőintézete (9970 Szentgotthárd, Hunyadi u. 18.) pályázatot hirdet *Tüdőgondozó vezető főorvosi* állásra. Pályázati feltételek:
– diploma másolat,
– szakorvosi oklevél másolata,
– részletes szakmai önéletrajz,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– MOK tagsági igazolvány,
– vezetői és szakmai elképzelések,
– tüdőgondozó-vezetői gyakorlat.
Allergológiai jártasság és belgyógyászati szakvizsga előnyt jelent. Az állás betölthető: *2001. november 1-től*
Pályázatok benyújtása:
dr. Mesterházy Mária rendelőintézet vezető főorvosnak 9970 Szentgotthárd, Hunyadi u. 18.
Telefon: 94/380-042, 94/554-103

Orosháza Városi Önkormányzat Kórháza igazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi szakorvosi állások betöltésére:
– *1 fő anaesthesiologia-intenzív terápiás szakorvos*
– *1 fő fül-orr-gége szakorvos*
– *1 fő haematologus, és/vagy immunológus szakorvos*
– *1 fő szemész szakorvos*
– *1 fő transzfúziológus szakorvos*
– *1 fő traumatológus szakorvos*
– *1 fő urológus sazkorvos*
valamint Intézetünk Véradó Állomására:
– *1 fő vegyész, vagy biológus, vagy mikrobiológus.*
Pályázati feltételek:
– Szakirányú szakvizsga (de közvetlenül szakvizsga előtt állók is pályázhatnak), valamint szakirányú szakképesítések
– magyar állampolgárság, vagy folyamatban lévő honosítás
– orvosi nyilvántartásba vételi – MOK tagsági – működési nyilvántartásba vételi igazolás
– 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
Az állásokhoz *kiemelt bérezést* és lakást biztosítunk.
Pályázni részletes, szakmai tevékenységet bemutató életrajz, a végzettséget, orvosi nyilvántartást, kamarai tagságot igazoló okiratok másolatának csatolásával lehet. A pályázatokat az intézet igazgató főorvosához, *Dr. Gervain Mihály*hoz kell benyújtani.

Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza főigazgatója (8800 Nagykanizsa, Szekeres József út 2-8.) pályázatot hirdet *onkológia gondozó vezető orvosi* állásra. Az állásra onkológus szakorvos kolléga pályázatát várjuk.
Pályázati feltétel:
– általános orvosi diploma,
– szakorvosi szakképesítés.
Pályázathoz csatolandó:
– pályázati kérelem,
– szakmai önéletrajz,
– orvosi diploma,
– szakorvosi képesítés másolata,
– MOK tagság igazolása,
– OONY-ba vételről igazolvány másolata,
– működési nyilvántartásba vételről igazolás
– három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.
Bérezés Kjt. szerint + vezetői pótlék.
Pályázati határidő: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül.
Pályázatok elbírálása után az állás azonnal betölthető.
Pályázatokat a Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza címére *Dr. Szabó Csaba* főigazgató részére kell benyújtani. Érdeklődni a 93-502-090-es telefonszámon lehet.

EuroCare Magyarország Egészségügyi Szolgáltató Rt. (1023 Budapest, Felhévízi u. 5.) igazgatója, *Fabók József* pályázatot hirdet *orvos-igazgató* munkakör részmunkaidőben (napi 4 óra) történő betöltésére.
Munkahely címe: EuroCare Rt. 14. sz. Dialízisközpont, 2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.
Pályázati feltételek:
– belgyógyászati szakvizsga
– nephrologiai szakvizsga
– angol, német nyelvtudás előnyt jelent
– tudományos minősítés előnyt jelent
Juttatás:
– bérezés megegyezés szerint
– a Pest Megyei Flór Ferenc Kórház járó- és nephrologiai fekvőbeteg részlegén munkavállalás biztosítható (napi 4 óra).
A pályázatokat a fenti címre várjuk.

A rendezvények és a kongresszusi híranyagok *leadásának határideje* a lap megjelenése előtt **40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.**
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Mágneses rezonancia vizsgálat szerepe az emlőelváltozások diagnosztikájában
Boné Beáta dr., Szabó Botond dr., Palkó András dr., Aspelin, Peter dr.

Ultrahanggal vezérelt hidrosztatikus desinvaginatio
Weisenbach János dr., Hock András dr., Molnár Szilvia drd.

A gyomor Epstein–Barr-vírusgenom pozitív lymphoepitheliomaszerű carcinomája
Lukács Miklós dr., Bodorkós Imre dr., Völgyi Zoltán dr., Lakatos László dr., Tárnok Ferenc dr., Brittig Ferenc dr., Máhr Károly dr., Hafner János dr., Kelényi Gábor dr.

Szigetsejt citoplazma és glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek kis súllyal született fiatal felnőttekben
Luczay Andrea dr., Vásárhelyi Barna dr., Madácsy László dr., Pánczél Pál dr., Tulassay Tivadar dr.

Fiatalkori méhtestrák
Orosz András dr., Zs. Tóth Ferenc dr., Molnár Anna dr., Orosz Gábor drd.

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.

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

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

A pancreas lymphoepithelialis cystája
Székely Eszter dr., Tarján Zsolt dr., Csapó Zsolt dr.

Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC)
Udvardy Miklós dr.

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

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

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

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

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

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

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

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

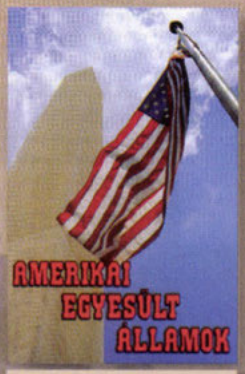
A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

PANORÁMA

NAGYÚTIKÖNYV-SOROZATA

PANORÁMA



973 oldal • 3200 Ft



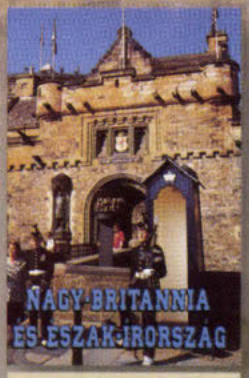
590 oldal • 1850 Ft



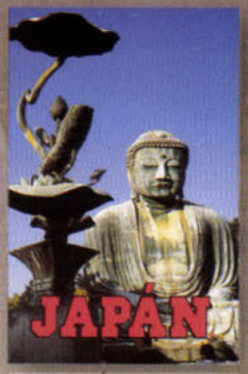
673 oldal • 2600 Ft



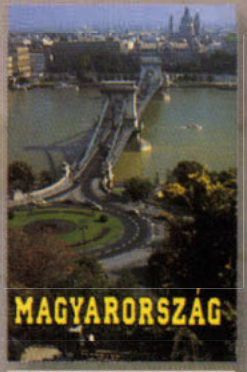
543 oldal • 2400 Ft



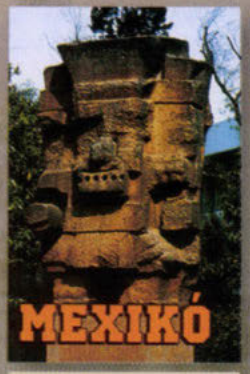
380 oldal • 2800 Ft



718 oldal • 3400 Ft



898 oldal • 2780 Ft



508 oldal • 2600 Ft

A Medicina Könyvkiadó ügyfélszolgálata:

Telefon: 302-6288, Fax: 302-6293

e-mail: medkiad@mail.matav.hu

sanofi~synthelabo

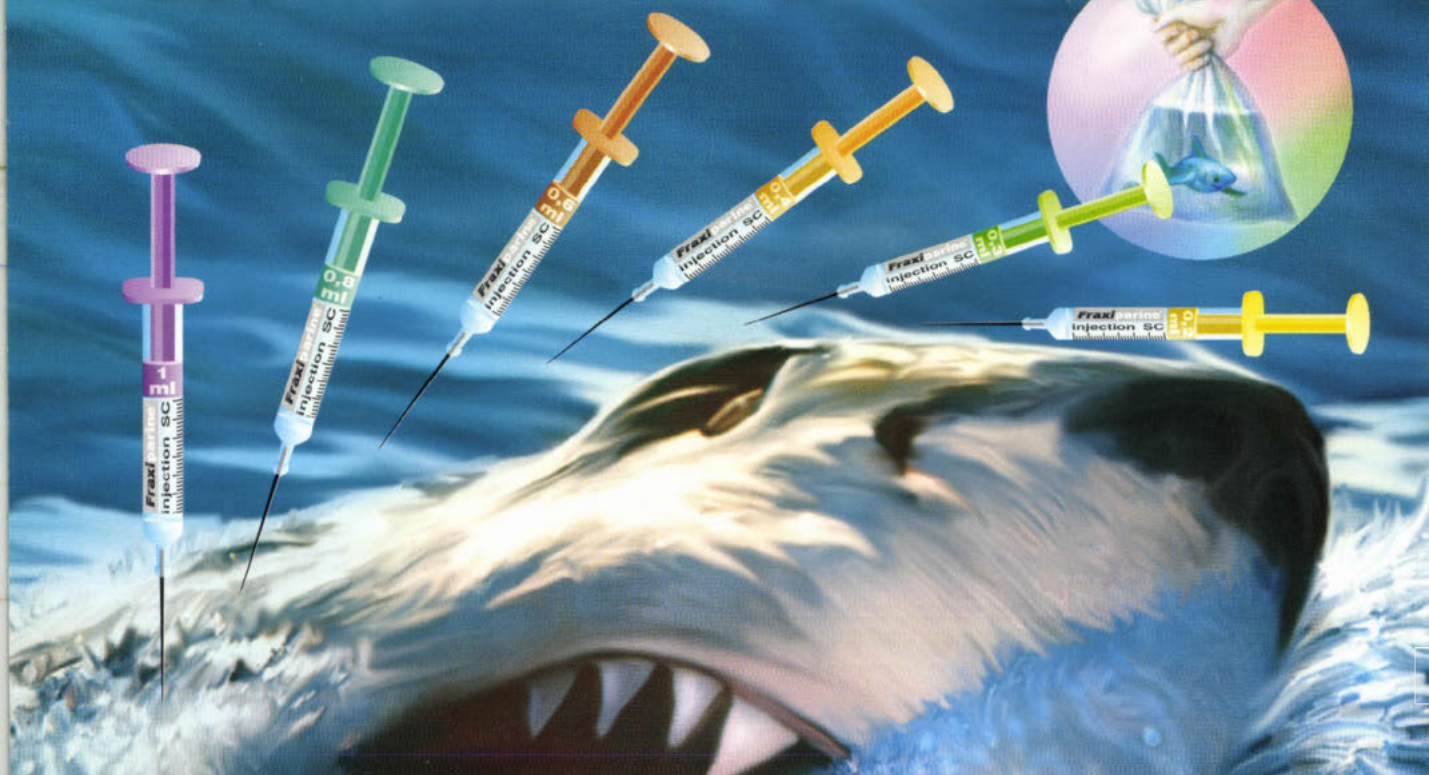
MÉLYVÉNÁS TROMBÓZIS...

MEGELŐZÉS + KEZELÉS =

Fraxiparine®

KIS MOLEKULATÖMEGŰ HEPARIN ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐBEN

ELSŐKÉNT MAGYARORSZÁGON!



- Egyszerű, hatékony, biztonságos
- Gyors, egyenletes felszívódás sc. alkalmazás esetén
- Kisebb fájdalom, kevesebb haematoma
- Otthoni profilaxisra, valamint intézetben megkezdett terápia kórházon kívüli folytatására is alkalmas
- Az alvadási paraméterek laboratóriumi monitorozása nem szükséges
- 90%-os OEP-támogatással rendelhető

Az alkalmazási előirat OGYI eng. száma: 8253/41/90.

Sanofi-Synthélabo Rt. 1045 Budapest, Tó utca 1-5. P. O. Box: Hungary-1325 Budapest, Pf.110
Tel.: (361) 370-4007 – Fax: (361) 370-2790 • Információs Szolgálat: 370-0805

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

142. évfolyam, 39. szám 2001. szeptember 30.

490 Ft

Mágneses rezonancia vizsgálat szerepe az emlőelváltozások diagnosztikájában 2123

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Ultrahanggal vezérelt hidrosztatikus desinvaginatio 2133

A gyomor Epstein–Barr-vírusgenom pozitív lymphoepitheliomaszerű carcinomája 2137

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Szigetsejt-citoplazma és glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek kis súllyal született fiatal felnőttekben 2145

KAZUISZTIKA

Fiatalkori méhtestrák 2149

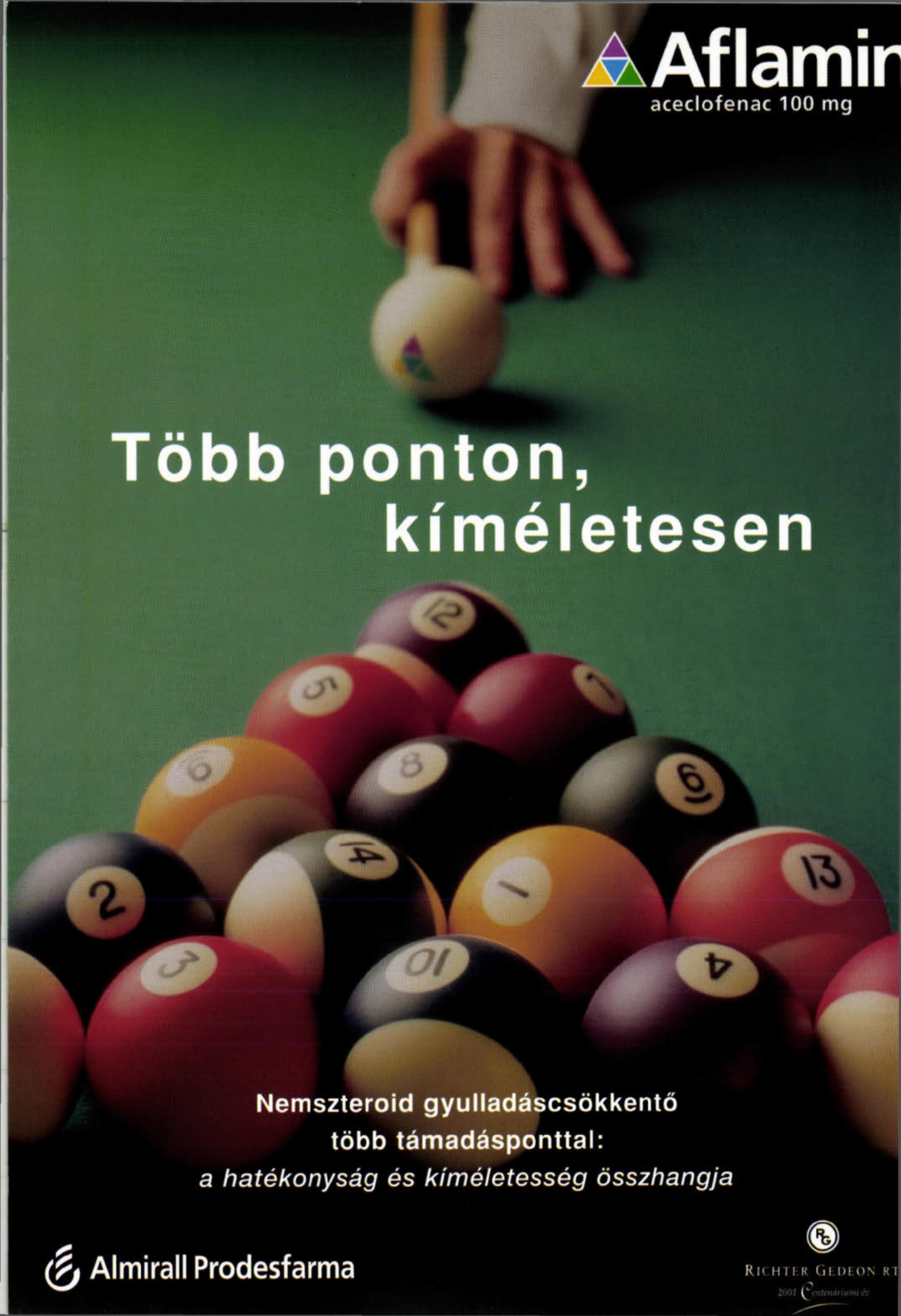


ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 142 (2001) 39 • 2121–2176 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus


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

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 39. szám – 2001. szeptember 30.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

Szerkesztők • Editors
Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Bodánszky Hedvig dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hagymási Krisztina dr., Hardy Gézáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr., Tolnay Edina dr. és Vértes László dr.

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

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

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

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

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

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

ELMELETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

142. évfolyam 39. szám – 2001. szeptember 30.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 30., 2001. Volume 142. No. 39.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Mágneses rezonancia vizsgálat szerepe az emlőelváltozások diagnosztikájában
Boné Beáta dr., K. Szabó Botond dr., Palkó András dr., Aspelin, Peter dr. 2123

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Ultrahanggal vezérelt hidrosztatikus desinvaginatio
Weisenbach János dr., Hock András dr., Molnár Szilvia dr. 2133

A gyomor Epstein–Barr-vírusgenom pozitív lymphoepitheliomaszerű carcinomája
Lukács Miklós dr., Bodorkós Imre dr., Völgyi Zoltán dr., Lakatos László dr., Tárnok Ferenc dr., Brittig Ferenc dr., Máhr Károly dr., Hafner János dr., Kelényi Gábor dr. 2137

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Szigetsejt-citoplazma és glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek kis súllyal született fiatal felnőttekben
Luczay Andrea dr., Vásárhelyi Barna dr., Madácsy László dr., Pánczél Pál dr., Tulassay Tivadar dr. 2145

KAZUISZTIKA

Fiatalkori méhtestrák
Orosz András dr., Zs. Tóth Ferenc dr., Molnár Anna dr., Orosz Gábor drd. 2149

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2153

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 2169

KÖNYVISMERTETÉSEK 2170

KONGRESSZUSI HÍREK 2172

HÍREK 2174

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2175

Magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast diseases
Boné, R., K. Szabó, B., Palkó, A., Aspelin, P. 2123

CLINICAL STUDIES

Ultrasound guided hydrostatic reduction of intussusception
Weisenbach, J., Hock, A., Molnár, Sz. 2133

Epstein–Barr virus genom positive stomach carcinoma
Lukács, M., Bodorkós, I., Völgyi, Z., Lakatos, L., Tárnok, F., Brittig, F., Máhr, K., Hafner, J., Kelényi, G. 2137

ORIGINAL ARTICLES

High prevalence of islet cell and glutamate decarboxilase antibodies in healthy young adults born with low birth weight
Luczay, A., Vásárhelyi, B., Madácsy, L., Pánczél, P., Tulassay, T. 2145

CASE REPORTS

Carcinoma of the endometrium in the young
Orosz, A., Zs. Tóth, F., Molnár, A., Orosz, G. 2149

FROM THE LITERATURE 2153

LETTERS TO THE EDITOR 2169

BOOK REVIEWS 2170

CONGRESS NEWS 2172

NEWS 2174

Mágneses rezonancia vizsgálat szerepe az emlőelváltozások diagnosztikájában

Boné Beáta dr.[1], **K. Szabó Botond dr.**[2], **Palkó András dr.**[2] **és Aspelin, Peter dr.**[1]

Karolinska Intézet, Huddinge Egyetemi Kórház, Radiológiai Osztály, Stockholm, Svédország (igazgató: Aspelin, Peter dr.)[1]

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Radiológiai Klinika (igazgató: Palkó András dr.)[2]

A szerzők az emlő mágneses rezonanciás vizsgálatáról és a módszerrel e területen szerzett tapasztalataikról számolnak be. A tanulmány célja a módszer diagnosztikus pontosságának meghatározása volt. Az eredményeket szövettani vizsgálatokhoz viszonyították, és a hagyományos röntgenmammográfia diagnosztikus pontosságával hasonlították össze. 220 műtétre előjegyzett beteg (238 emlő) hagyományos röntgen- és MR-mammográfiás vizsgálatát végezték el. Az emlők MR-vizsgálata során kontrasztanyagos szemidinamikus technikát, T1-jellegű 3D fast low angle shot (FLASH-) szekvenciát használtak. A mammográfiás vizsgálatok a rutin 3 irányú alapfelvételt jelentették. Az MR-mammográfia igen szenzitív módszernek bizonyult a malignus emlőtumorok kimutatásában, diagnosztikus pontossága is nagyobb (84,5%), mint a hagyományos röntgenmammográfiáé (82,4%). A röntgen- és az MR-mammográfia együttes szenzitivitása igen magas, azonban a két módszert együtt alkalmazva diagnosztikus pontosságuk csökkent (81,5%). A röntgen-mammográfián észlelt bizonytalan eredetű vagy nem ábrázolódó elváltozások, valamint a multifokális tumorok kimutatásában az MRI igen hasznos eszköz, különösen denz emlők esetén, azonban kevésbé megbízható néhány lobularis carcinoma, noninvazív ductalis carcinoma, fibroadenoma illetve hyperplasiás emlőelváltozás esetén. Az emlő MRI jelenleg elfogadott indikációi: 1. *plasztikázott emlők vizsgálata,* protézisbeültetés utáni szövődmények és tumorrecidívák kimutatása; 2. tumorectomián és sugárkezelésen átesett betegek vizsgálata, az MRI a posztoperatív hegesedés és a tumorrecidíva között *jó hatékonysággal* tud különbséget tenni; 3. tumorkeresés igazolt axillaris nyirokcsomómetastasis esetén; 4. denz emlők preoperatív MR vizsgálata igazolt carcinoma esetén, a multicentricitás/multifokalitás kizárása céljából; 5. követéses vizsgálatok kemoterápia esetén; 6. *high-risk* betegcsoport rendszeres vizsgálata.

Kulcsszavak: emlőtumor, mágneses rezonancia képalkotás, kontrasztanyag, gadolínium, emlőprotézis

Magnetic resonance imaging in the diagnosis of breast diseases. Authors report about the role of contrast medium enhanced magnetic resonance imaging in diagnosis of breast diseases, and experiences with this method. The aim of the study was to determine the diagnostic accuracy of the method. The results was correlated with the histopathological findings, and compared to the diagnostic accuracy of the conventional X-ray mammography in breast lesions. X-ray and MR-mammography were evaluated in 220 patients (238 breasts) scheduled for breast surgery. The breasts were examined with T1-weighted transversal images using contrast medium enhanced semidynamic technique with 3D fast low angle shot (FLASH) sequence. Each breast was given a routine examination with 3 mammographic views. Contrast enhanced MR-mammography is a highly sensitive method for the detection of breast cancer, it has a higher diagnostic accuracy (84,5%), than conventional X-ray mammography (82,4%). When MRI and conventional X-ray mammography were used together, very high sensitivity but a lower diagnostic accuracy (81,5%) was achieved. MRI was effective in revealing mammographically equivocal or occult lesions and multifocal tumors even in dense breasts, but it was less reliable for some invasive lobular cancers, non-invasive ductal carcinomas, fibroadenomas and hyperplastic breast changes. Presently accepted indications for MRI of the breast are: (1) patients with breast implants – to demonstrate prothesis complications and tumor relapses; (2) postoperative imaging in patients after tumorectomy and radiation therapy – in these cases MRI allows differentiation between tumor relapses and extensive scars; (3) proven axillary lymph node metastasis from an unknown primary carcinoma; (4) preoperative MR imaging in cases suspected or verified carcinomas within dense breasts to exclude multicentricity/multifocality; (5) follow-up in chemotherapy of breast cancer; (6) patients with high-risk constellation.

Key words: breast neoplasms, magnetic resonance imaging, contrast media, gadolinium, prosthesis

Az emlőrák a nők körében az egyik leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganatféleség. Svédországban 1993-ban 5228 új emlőrákos esetet diagnosztizáltak (11). Az emlőrák incidenciája továbbra is emelkedik, de a relatív túlélési arány az elmúlt években szignifikánsan javult (44). Az emlőrák korai felismerése a mortalitás csökkentésének lehetőségét rejti magában, ezt mindeddig csak mammográfiás szűrőprogramokkal tudták elérni. A legismertebb mammográfiás szűréssel foglalkozó tanulmány Svédországban született, mely 2 év elteltével 32%-os mortalitáscsökkenést mutatott ki (45).

A hagyományos röntgenmammográfiának a klinikai panaszokkal érkező beteg kivizsgálásában elsőrendű szerepe van, azonban korlátozott értékű denz emlők és emlőimplantátumok esetén. További korlátot jelent, hogy a kiterjedt posztoperatív hegszövet malignus folyamatot utánozhat a mammográfián. Az emlő ultrahangvizsgálata az első és sokszor az egyedüli eljárás fiatal panaszos betegek esetében. Az ultrahangvizsgálatot ajánljuk denz emlők és lokális tumorrecidívák kivizsgálására is, azonban nem megbízható a heg- és a tumorszövet elkülönítésében. Az ultrahang ezen kívül nagyon jól hasz-

nálható vizsgálóeljárás percutan beavatkozások vezérlésére (cystapunctio, citológiai mintavétel, corebiopsia, preoperatív jelölés és tályogdrenázs). A komputertomográfiás vizsgálatnak elsősorban az emlőtumor stádiummeghatározásában van jelentősége.

Tanulmányunk célja az emlő- MR-vizsgálat diagnosztikus pontosságának meghatározása volt, emellett vizsgáltuk, hogyan változik a gadolíniumhalmozás különböző típusú, méretű és szerkezetű tumorok esetén. Tanulmányoztuk továbbá, hogy a hagyományos röntgenmammográfia és az MR-mammográfia (MRM) hogyan viszonyul egymáshoz, mennyire egészíti ki egymást a két vizsgálómódszer. Meghatároztuk a két módszer együttes diagnosztikus pontosságát, szenzitivitását és specificitását. Saját tapasztalataink, valamint az irodalmi adatok alapján leírtuk az emlő-MR-vizsgálat jelenleg elfogadott indikációit.

Módszerek

1992. január 1. és 2000. szeptember 30. között a stockholmi Huddinge Egyetemi Kórház Radiológiai Osztályán 1717 MR-mammográfiás vizsgálatot végeztünk. Tanulmányunkban 220 beteg preoperatív MR-vizsgálatát értékeltük, ahol a vizsgálatok azonos protokoll szerint, ún. szemidinamikus kontrasztanyagos MR vizsgálati technikával készültek, és minden beteg esetén a hagyományos röntgenmammográfia és a szövettan eredménye is rendelkezésre állt. Kétoldali emlőműtét történt 18 beteg esetében, így összesen 238 emlő szövettani eredményét tudtuk összehasonlítani a hagyományos mammográfia és MR-mammográfia diagnózisával. Két korábbi prospektív tanulmányunkat is ebből a beteganyagból készítettünk (5, 6).

Az emlő-MR-vizsgálatokat 1.5 T Siemens Magnetom SP 63 MR készülékkel végeztük. A hason fekvő betegek mindkét emlőjét egy időben szabványos kettős emlőtekerccsel vizsgáltuk. Az emlők MR-vizsgálata során T1 jellegű transzverzális metszeti képek készültek 3D FLASH (fast low angle shot) grádiens-echo szekvenciával (TR 31 ms, TE 6 ms, FA 60°, excitation 1, FOV 350 mm, Ma 192 × 256, TA 6:23). 2,2 mm-es szeletvastagságot használva 64 képet kaptunk. A frekvenciakódolt irány a jobb-bal, a fáziskódolt irány pedig az antero-posterior irány volt. Az emlő modern dinamikus MR-vizsgálatán a paramagnetikus kontrasztanyag beadását követő, legfeljebb 1–2 percenkénti T1 szekvenciájú, mindkét emlőt teljes egészében lefedő, 5–6 posztkontrasztos sorozatfelvételt értjük. Az általunk használt ún. szemidinamikus technika során egy pre- és két posztkontrasztos mérés készül, azonban a viszonylag rosszabb időbeni felbontás mellett vékonyabb szeletvastagsággal dolgozhatunk. A vizsgálatok kezdetekor, 1992-ben csak szemidinamikus szekvenciát használtunk, ugyanakkor jelenleg már rendelkezésre állnak valóban gyorsabb szekvenciák, de 1993-ig a tanulmányban szereplő betegeknél a vizsgálati protokollt nem változtattuk meg, ezért ekkor még nem használtuk a dinamikus vizsgálati módszert. Vizsgálataink során Gd-DTPA kontrasztanyagot használtunk, melyet 0,1 mmol/ttkg dózisban, gyors bolusban iv. kaptak a betegek. A kontrasztanyagbolus beadása után fiziológiás sóoldattal öblítettük át a kanült. Az első posztkontrasztos mérést a kontrasztanyag beadását követő 30 másodpercen belül kezdtük el.

Az emlő-MR-vizsgálat kiértékelése a gadolínium beadása utáni kontrasztanyag-halmozáson, vagyis a jelintenzitás-változáson alapul, a natív és a posztkontrasztos képeket hasonlítjuk össze. A képek értékelése során több postprocessing eljárást alkalmazhatunk, ezek közül a fontosabbak: szubtrakció, multiplanar reconstruction (MPR) valamint a maximum intensity projection (MIP). A szubtrakciós eljárás nagyon jól alkalmazható az emlő MRI-képeinek értékelése során, azonban sok gondot okozhatnak és néha téves diagnózishoz vezetnek a fel nem ismert mozgási műtermékek.

Az MR-vizsgálat során a diagnózis felállításában a következő paramétereket vettük alapul: a jelintenzitás növekedésének mértéke az elváltozáson belül, a kontrasztanyag-halmozás sebessége és morfológiája (18, 25, 46). A korai erőteljes kontrasztanyag-halmozást és a ún. washout típusú idő-jelintenzitás görbét malignus folyamatokra, a kismértékű, elhúzódó jellegű halmozást pedig benignus vagy nem tumoros elváltozásra utaló jelnek tartottuk. A végső MRI-diagnózisnak megfelelően öt csoportot határoztunk meg: 1. normális, 2. benignus, 3. valószínűleg benignus, 4. valószínűleg malignus, 5. malignus (a 3. csoportnál vékonytűbiopsia, a 4. és 5. csoportban sebészi eltávolítás is javasolt).

A hagyományos röntgenmammográfiás vizsgálatokat GE Senographe 500T, ill. Senographe DMR készülékkel végeztük. A Kodak Min-R2 film-fólia daylight kazetta rendszert használtuk Min RE filmekkel, melyeket a Kodak X-Omat 300 daylight előhívóautomatában dolgoztunk ki. Minden emlőről három felvételt (cranio-caudalis, mediolateralis ferde és lateromedialis), az összes tapintható vagy a mammográfián gyanús elváltozás esetén kiegészítő (célzott és/vagy teljes mezős direkt nagyított mikrofókuszú) felvételeket készítettünk. A mammográfiás megjelenés alapján az emlőket két csoportba soroltuk: zsírosan involvált (BIRADS-féle beosztás szerinti 1. és 2. típus) vagy parenchymadús, denz típus (BIRADS 3. és 4.). Az MRI-hez hasonlóan a mammográfiánál is öt csoportot definiáltunk: 1. normális, 2. benignus, 3. valószínűleg benignus – határeset, 4. malignitásra gyanús, 5. malignus (a 3. csoportnál vékonytűbiopsia, 4. és 5. csoportban sebészi eltávolítás is javasolt). A szenzitivitás és a specificitás megállapításakor benignusnak tartottuk az 1–3. és malignusnak a 4. és az 5. csoportot.

Eredmények

A vizsgálati anyagunkban szereplő 220 beteg 238 emlőelváltozását operálták meg, 18 esetben volt kétoldali műtétre szükség. Ezek közül 94 beteg (39%) panaszmentes volt, emlőelváltozásukat mammográfiás szűrés vagy követéses vizsgálat alkalmával fedeztük fel. Klinikai tünetei (tapintható csomó vagy a mamilla váladékozása) 141 betegnek (59%) voltak. Három beteg (2%) klinikai előzményei nem álltak rendelkezésre. Az általunk számított diagnosztikus pontosságot a malignus emlőelváltozások kimutatására vonatkoztattuk *(1. táblázat)*. A hagyományos és az MR-mammográfia diagnózisait a szövettani vizsgálat eredményeivel összehasonlítva a *2. táblázat* mutatja.

Malignus laesiók. A biopsiás minta hisztológiai vizsgálata 145 esetben igazolt carcinomát, melyek közül 128 invazív és 17 in situ carcinoma volt. Az MR-mammográfia a 145-ből 134 esetben mutatott ki malignus folyamatot, és 11 esetben téves negatív di-

1. táblázat: A diagnosztikus pontosság számítása

Képalkotó módszer diagnózisa	Szövettani diagnózis	
	malignus	benignus
Malignus	valódi pozitív (VP)	tévesen pozitív (TP)
Benignus	tévesen negatív (TN)	valódi negatív (VN)

Diagnosztikus pontosság = (VP + VN)/(VP + VN + TP + tN)
Szenzitivitás = VP/(VP + TN)
Specificitás = VN/(VN + TP)
Pozitív prediktív érték = VP/(VP + TP)
Negatív prediktív érték = VN/(VN + TN)

2. táblázat: Röngen- és MR-mammográfia a szövettani diagnózisok tükrében (238 emlő)

MRM diagnózis	Szövettan				Összesen
	malignus		benignus		
Malignus	valódi pozitív	134	tévesen pozitív	26	160
Benignus	tévesen negatív	11	valódi negatív	67	78
M diagnózis					
Malignus	valódi pozitív	129	tévesen pozitív	26	155
Benignus	tévesen negatív	16	valódi negatív	67	83
MRM + M diagnózis					
Malignus	valódi pozitív	143	tévesen pozitív	42	185
Benignus	tévesen negatív	2	valódi negatív	51	53
Összesen		145		93	238

MRM = MR-mammográfia
M = hagyományos röntgenmammográfia

agnózist adott. A téves negatív esetekben az elváltozások vagy hasonló mértékben halmoztak, mint a környező parenchyma, vagy lassú, kismértékű kontrasztanyag-halmozást mutattak, ami egyaránt malignus folyamat ellen szólt. A 11 MRI által fel nem fedezett elváltozás közül 8 invazív és 3 in situ carcinoma volt, 6 esetben igazolódott multifokalitás. A téves negatív esetek hisztopatológiai diagnózisait a *3. táblázat* mutatja, ezek nagyobbrészt klasszikus lobularis carcinomák voltak. Egyik téves negatív esetben sem volt nyirokcsomó metastasis. A mammográfia szenzitivitását 89%-nak találtuk. Ha a két módszert együtt használtuk (MRI és mammográfia), akkor 99%-os szenzitivitást kaptunk. A 16 mammográfiás téves negatív esetből 14-nél az MRI pontos diagnózist adott *(4. táblázat)*, a 16-ból 4 esetben igazolódott multifokalitás a patológiai vizsgálat során. A mammográfián 7 esetben nem látszott eltérés, azonban 9 esetben az elváltozást benignus típusúnak ítéltük. A tumorok szövettani típusa és a téves negatív esetek között nem találtunk összefüggést. Az MRI által elnézett 11 eset közül 9-ben a mammográfia helyes diagnózist adott. A mammográfia 16 téves negatív esete közül 12, míg az MRI 11 téves negatív esetéből 6 volt parenchymadús emlő.

Benignus laesiók. A szövettani vizsgálat 93 esetben talált jóindulatú elváltozást, melyek közül az MR-mammográfia 67 esetben adott korrekt diagnózist, míg 26 téves pozitív lett. A téves pozitív esetekben a tumorok erőteljes és gyors kontrasztanyaghalmozást mutattak. A téves pozitív esetek hisztológiai eredményeit az *5. táblázat* mutatja. Az MR-vizsgálat során leggyakrabban fibroadenomák és különböző hyperplasiás elváltozások mutattak malignus jellegű kontrasztanyag-halmozást. A mammográfia 26 téves pozitív diagnózist adott *(6. táblázat)*, 21 esetben parenchymadús emlőben. A leggyakoribb téves pozitív eredményt a hyperplasiás emlőelváltozások és a radial scar adta. A 26 téves pozitív esetből 10-ben mindkét vizsgálóeljárás téves pozitív eredmény adott.

Összegezve *(7. táblázat)*: tanulmányunkban az MR-mammográfia igen szenzitív módszernek bizonyult a malignus emlőtumorok kimutatásában, és diagnosztikus pontossága is nagyobb (84,5%), mint a hagyományos röntgenmammográfiáé (82,4%). Az MRI és a hagyományos röntgenmammográfia együttes szenzitivitása igen magas, azonban a két módszert együtt alkalmazva diagnosztikus pontosságuk csökkent (81,5%).

Megbeszélés

Az MR-vizsgálat az egyik legújabb emlődiagnosztikai módszer (22, 26, 35). A legelső vizsgálatokat hagyományos testtekercsekkel végezték. A gyenge térbeli felbontás és az alacsony jel-zaj arány miatt a technikának ekkor még nem volt klinikai jelentősége (32,

3. táblázat: A 11 téves negatív MR-mammográfia

Szövettan			MRM		Denz emlők száma	Mammográfiával valódi pozitív
típus / db	MF	méret (mm)	halmozó elváltozások (db)	halmozás malignitásra nem típusos		
LC/5	5	4–40	2	3	3	4
TC/1	-	5	-	1	1	1
Kolloid/1	-	8	1	-	-	1
As/1	-	20	1	-	-	-
DCIS/3	1	3–12	2	1	2	3
Összesen: 11	6		6	5	6	9

MRM = MR-mammográfia; MF = multifokális; ILC = invazív lobularis carcinoma; TC = tubularis carcinoma; DCIS = ductalis carcinoma in situ; As = angiosarcoma

4. táblázat: A 16 téves negatív röntgenmammográfia

Szövettan típus / db	MF	Mammográfia észlelési hiba	Mammográfia elemzési hiba	Mammográfia denz emlők száma	MRM valódi pozitivitás
IDC/7	1	3	4	6	7
ITDC/3	1	1	2	2	3
ILC/1	1	2	-	2	1
DCIS/2	-	-	1	1	1
LCIS/2	1	1	1	1	2
AS/1	-	-	1	-	-
Összesen: 16	4	7	9	12	14

MRM = MR-mammográfia; MF = multifokális; IDC = invazív ductalis carcinoma; ITDC = invazív tubuloductalis carcinoma; ILC = invazív lobularis carcinoma; DCIS = ductalis carcinoma in situ; LCIS = lobularis carcinoma in situ; AS = angiosarcoma

38, 13). 1984-ben, a felületi tekercsek megjelenésével a térbeli felbontóképesség jelentősen javult, de a patológiás elváltozások elkülönítésére szolgáló kritériumok még nem születtek meg (3). Az MR képalkotó módszer további fejlődésével *Kaiser* és *Zeitler* (28), *Stelling és mtsai* (42) T1 és T2 súlyozott spin-echo szekvenciák alkalmazásával leírták a patológiás emlőfolyamatok MR-morfológiai jellemzőit. Az első kontrasztanyagos emlő-MRI tanulmányt *Heywang és mtsai* közölték (24). A paramagnetikus gadolínium kontrasztanyag (Gd-DTPA) bevezetésével lényegesen javult az MRI-képek információtartalma, ugyanakkor a benignus és malignus elváltozások elkülönítése továbbra is gondot jelent, a leírt kritériumok ugyanis nem kellőképpen specifikusak. Jelenleg nincs egyetlen elfogadott, szabványos emlő-MR vizsgálati technika sem, azonban abban egyetértés van, hogy az emlőtumorok kimutatásához és karakterizálásához a Gd-DTPA beadása előtt és után is T1 jellegű szekvenciák szükségesek. Az ideális emlő-MR vizsgálati protokollhoz elengedhetetlen a nagy térbeli felbontóképesség, melyet elsősorban vékony szeletvastagsággal érhetünk el. A dinamikus MR-vizsgálati technika alkalmazásakor a szekvenciák időtartama rövidebb (ezek az ún. gyors szekvenciák), vagyis az időbeni felbontás jobb. A szemidinamikus technikával lehetővé válik a megfelelően vékony szeletvastagság, azonban használatával a nagyobb térbeli felbontás mellett az időbeni felbontás romlik.

Szenzitivitás. Az MR-vizsgálatok jelentősége nagy a különböző szervek tumoros elváltozásainak kimutatásában. A paramagnetikus kontrasztanyag, a Gd-DTPA bevezetése új utat nyitott a tumordiagnosztikában, a legújabb módszerek segítségével egészen kis méretű daganatok is kimutathatók. *Kaiser és mtsa* (29) számoltak be először arról, hogy a malignus emlőelváltozások 0,1 mmol/ttkg Gd-DTPA beadása után gyors kontrasztanyag-halmozást mutatnak, a jelintenzitás emelkedése 2 perc után platót képez. *Kaiser és mtsai* szerint a benignus elváltozások lassabb ütemben halmoznak, és a kontrasztanyag beadása után csak 8 perc múlva éri el a jelintenzitás a maximumot. *Stack és mtsai* (41) tanulmánya megerősítette azt a feltevést, hogy a malignus és benignus emlőtumorok kontrasztanyag-halmozása különbözik.

Többen beszámoltak már az emlő MR-vizsgálatának magas szenzitivitásáról. *Heywang* egy 217 emlőcarcinomás esetet feldolgozó áttekintő tanulmányában 99,5%-os szenzitivitást említ (23), az itt szereplő összes malignus tumor kontrasztanyag-

5. táblázat: A 26 téves pozitív MR-mammográfia szövettani diagnózisa

Szövettani diagnózis	Elváltozások száma	MRI eredményével egyező TP mammográfiás esetek száma	Denz emlők száma
Fibroadenoma	8	-	7
Hyperplasiás elváltozások*	11	7	8
Sclerotisaló adenosis	2	1	1
Radial scar	1	-	1
Papilloma	2	1	1
Gyulladásos elváltozások	2	1	2
Összesen	26	10	20

TP = téves pozitív
*= fibrocystás betegség, ductalis hyperplasia, lobularis hyperplasia, adenosis

6. táblázat: A 26 téves pozitív röntgenmammográfia

Szövettani diagnózis	Elváltozások száma	M eredményével egyező TP mammográfiás esetek száma	Denz emlők száma
Fibroadenoma	1	-	1
Hyperplasiás elváltozások*	15	7	12
Sclerotisaló adenosis	1	1	1
Radial scar	4	-	3
Papilloma	2	1	1
Gyulladásos elváltozások	1	1	1
Egyéb**	2	-	2
Összesen:	26	10	21

MRM = MR-mammográfia; M = hagyományos röntgen-mammográfia; TP = téves pozitív; *= fibrocystás betegség, ductalis hyperplasia, lobularis hyperplasia, adenosis; **= angiolipoma, reaktív nyirokcsomó

halmozást mutatott. *Kaiser* (28) az emlő MR-vizsgálat szenzitivitását 97,3%-nak találta, anyagában 119 carcinomát dolgozott fel, melyek a kezdeti fázisban is halmozták a kontrasztanyagot. Tanulmányában megállapítja, hogy az összes általa vizsgált emlőcarcinoma kontrasztanyag-halmozó. Emellett néhányan már közöltek olyan malignus emlőelváltozásokat, melyek Gd-DTPA beadása után nem halmoznak: *Fischer és mtsai* (15) 2 tévesen negatív eredményt adó noninvazív carcinomáról, *Wilhelm és mtsai* (47) egy 2 cm-es nem halmozó invazív lobularis carcinomáról, *Rubens és mtsai* (39) egy 1 × 3 × 4 cm átmérőjű tévesen negatívnak véleményezett intraductalis carcinomáról számoltak be. 1996 és 1997 között megjelent 16 emlő-MR-rel foglalkozó közlemény metaanalízise során kiderült, hogy a malignus emlőfolyamatok kimutatásában az MRM szenzitivitása 63–100%, specificitása 21–100% között mozog, azonban az optimális szenzitivitás 95%, a specificitás pedig 67% (27). Az egymásnak ellentmondó közlemények hátterében valószínűleg a különböző vizsgálati technikák és értékelési eljárások állhatnak.

Tanulmányunkban 145 carcinoma MR-vizsgálata során 11 tévesen negatív diagnózist állítottunk fel, ami 92%-os szenzitivitást eredményezett. Ezek közül 6 elváltozásban egyáltalán nem vagy csak nagyon gyenge halmozást lehetett megfigyelni a posztkontrasztos képeken. A 11-ből 4 esetben az emlőfolyamatot retrospektív értékeléssel sem tudtuk kimutatni. Két laesiót sikerült azonosítani retrospektív módon, melyek azonban nem halmozták a kontrasztanyagot. Öt tumorban volt halmozás, de a halmozás jellege nem utalt malignitásra, az elváltozások jelintenzitása a posztkontrasztos képeken folyamatosan emelkedett. Azok az emlőtumorok, melyek kisebbek a szeletvastagságnál, természetesen elnézhetők. Az elváltozások emlőn belüli elhelyezkedése szintén befolyásolhatja a diagnózist. Ezen kívül a tumorok hisztológiai típusa is magyarázatot adhat a tévesen negatív leletekre. A malignus elváltozásokban észlelt atípusos lassú kontrasztanyag-halmozás, vagy a halmozás hiánya a tumorok bizonyos szövettani tulajdonságaival függhet össze. A kis méret, a tumoron belül található fibroticus területek vagy az alacsony proliferációs aktivitás mind atípusos kontrasztanyag-halmozást eredményezhetnek (8, 9).

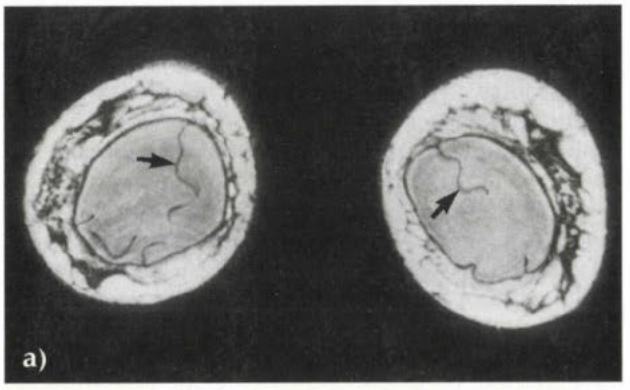
Bizonyos esetekben a hagyományos mammográfia jobb módszernek bizonyult az MRI-vel szemben. Erre példa a mammográfiás csillag alakú elváltozás, ugyanis a tumorban létrejövő fibrosis sokkal jobban kimutatható röntgenmammográfiával, mint az emlő-MR módszerével. A másik szövettani típus az in situ ductalis carcinoma (DCIS), melyet a microcalcificatiós csoportok típusos megjelenése alapján jóval pontosabban lehet diagnosztizálni mammográfiával.

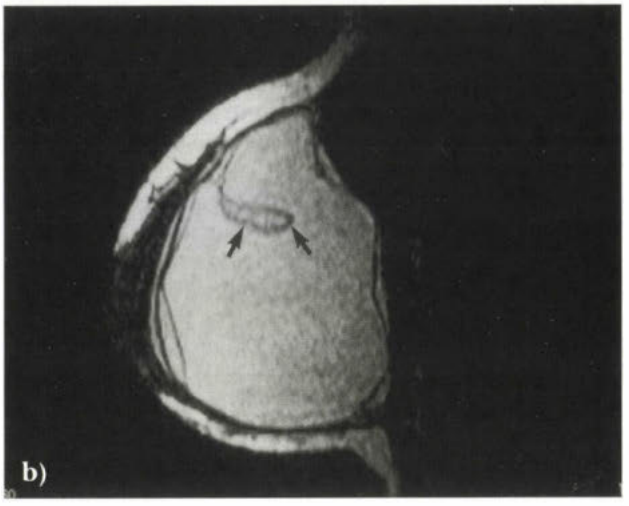
Multifokalitás, multicentricitás. A multifokális emlőcarcinomák kimutatásában az MR-vizsgálatokat nagy várakozások előzték meg, azt remélve, hogy segítségével megbízhatóbban lehet majd konzervatív emlőműtétre kiválasztani a betegeket (21, 34). Saját anyagunkban a multifokális invazív emlőcarcinomák kimutatásában eredményesebb volt az MR-vizsgálat, azonban a mammográfia hathatósabb módszernek bizonyult a multifokális in situ carcinomák felfedezésében. A 47 szövettanilag igazolt multifokális tumorból 33 esetben tudtuk detektálni a multifokalitást, a két vizsgálóeljárás együttes használatával.

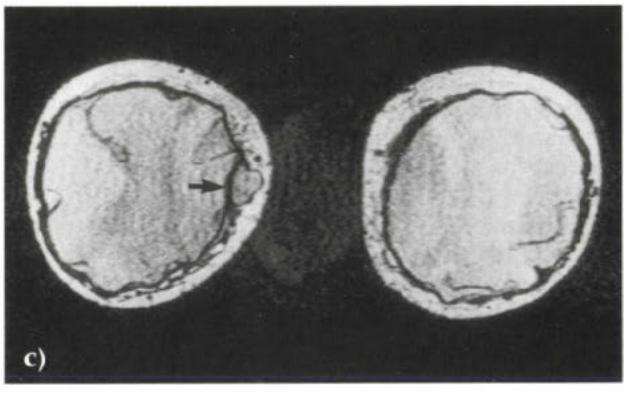
Specificitás. Számos szerző tanulmányában (4, 15, 20, 21) egymásnak ellentmondó adatokat olvashatunk az emlő-MR-vizsgálat specificitásával kapcsolatban (28–97%), ez az eltérő vizsgálati technikával, értékelési irányelvekkel és a beteganyag szelekciójával magyarázható. Különböző megközelítések vannak arra vonatkozóan, milyen módon lehet a benignus és malignus elváltozásokat elkülöníteni az MR-mammográfia segítségével (4, 15, 18, 20, 25, 46). Számos szerző közleményében olvashatunk a benignus és malignus típusú kontrasztanyag-halmozás közti átfedésekről (10, 12, 16, 17, 36, 43). *Gilles és mtsai* (19) dinamikus MR-technikával vizsgálták a különböző szövettani típusú fibroadenomákat, és arra a megállapításra jutottak, hogy a mixoid stromával rendelkező tumorok korai, erős halmozást mutatnak, míg a hyalin stromájú elváltozások nem. Saját vizsgálataink is alátámasztják, hogy a tumorok stromájának szerkezete valóban felelős lehet a különböző mértékű és jellegű kontraszt-halmozásért (9). Tanulmányunkban az emlő MR-vizsgálata során 26 tévesen pozitív eredményt kaptunk, ez 72%-os specificitást jelent. A korcsoportanalízis során a két diagnosztikai módszert összehasonlítva a fiatalabb betegeknél a hagyományos mammográfia, az idősebb korcsoportban az MR-mammográfia specificitását találtuk nagyobbnak. (50 évnél idősebb betegeknél a mammográfia és az MRM szenzitivitása 90 és 93%, míg az 50 évnél fiatalabbaknál 85 és 90% volt. Az 50 év feletti korcsoportokban a mammográfia és az MRM specificitása 61 és 67%, a fiatalabbaknál 83 és 77%-nak adódott). A denz emlők MR vizsgálata során több tévesen pozitív eredményt kaptunk, melyre magyarázatot adhat a proliferatív elváltozások nagyobb aránya.

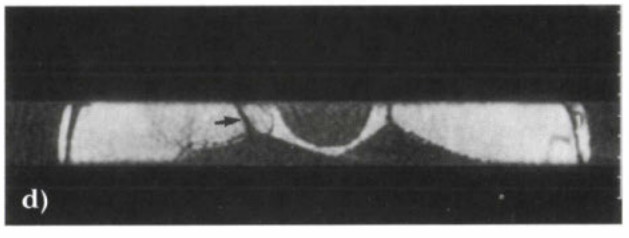
7. táblázat: A röntgen- és az MR-mammográfia statisztikai jellemzői (összefoglaló táblázat)

	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	Pozitív prediktív érték (%)	Negatív prediktív érték (%)	Diagnosztikus pontosság (%)
Hagyományos mammográfia (M)	89	72	83	81	82,4
MR-mammográfia (MRM)	92	72	84	86	84,5
M + MRM	99	55	77	96	81,5

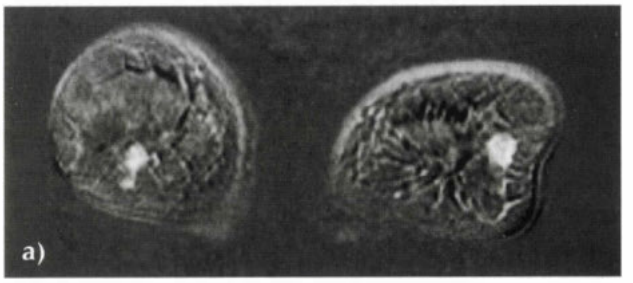


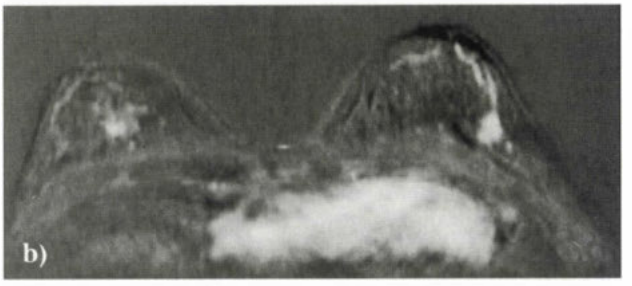


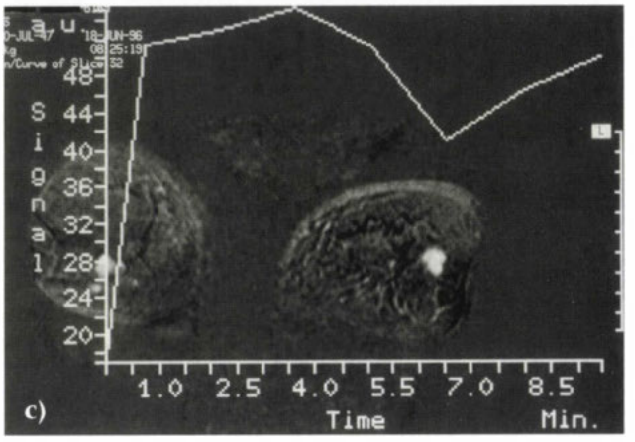


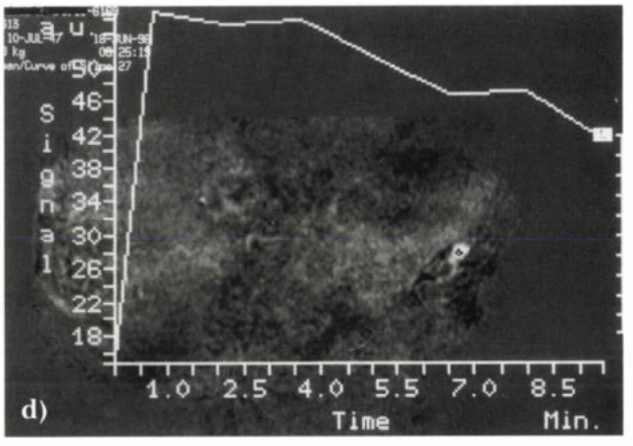


1. ábra: Emlőimplantátumok MR-vizsgálata
A koronális síkú metszeti képen **(a)** szabályos struktúrák láthatók, az ún. radial folds (nyilak) a protézis tasakjának radiális irányú betüremkedéseit jelenti. Egy másik beteg jobb emlőjében intra- és extracapsularis ruptura, bal oldalon intracapsularis ruptura látható. A sagittalis síkú képen **(b)** az ún. kulcslyuk-jel (keyhole sign) látható, mely intracapsularis rupturára utal. A koronális síkú képeken **(c)**, valamint a transzverzális rekonstrukción **(d)** a jobb emlőben medialisan extracapsularis szilikon látható (nyilak)

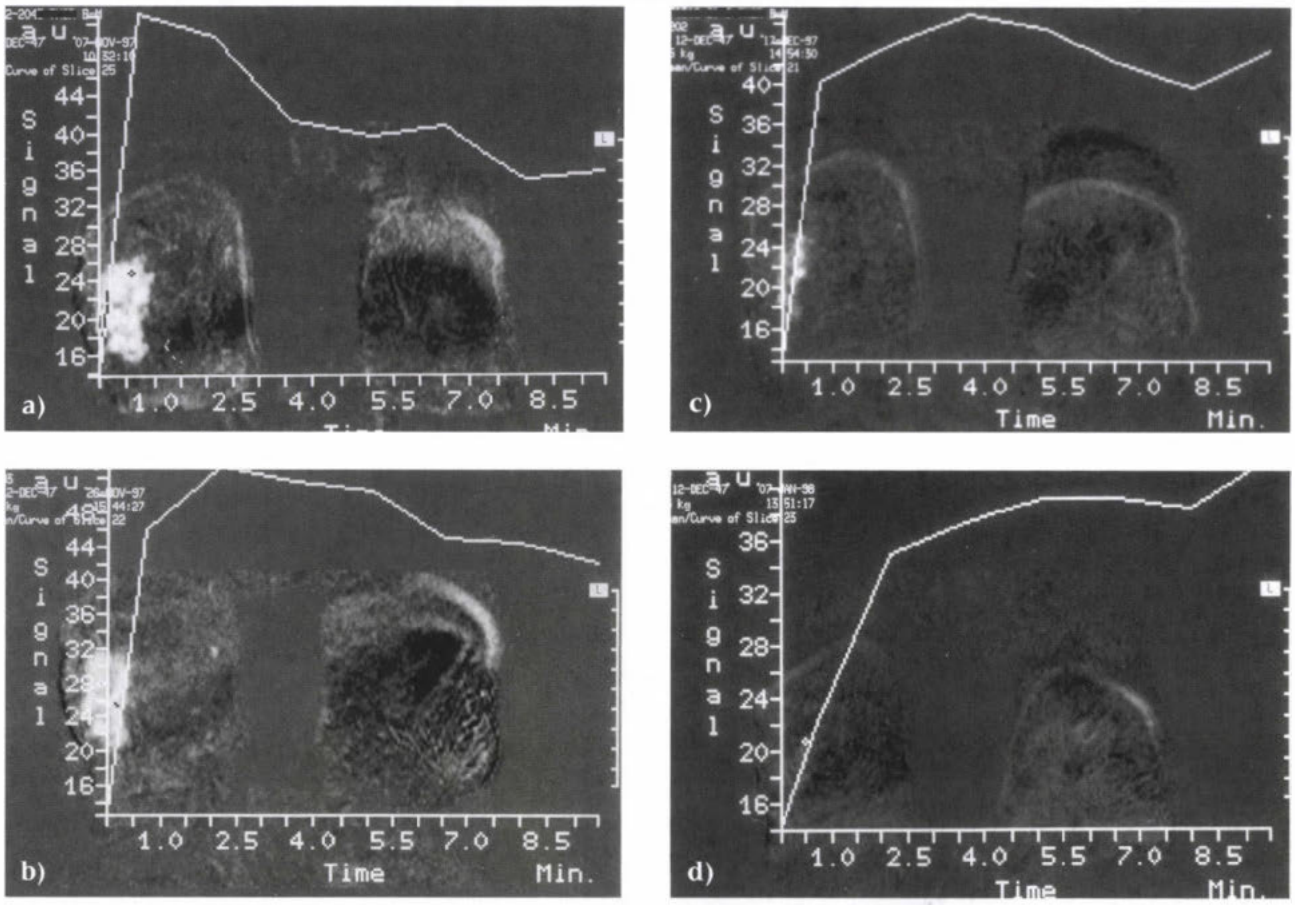








2. ábra: A bal emlőben tapintható csomó, mammográfián denz emlők, és a tapintható leletnek megfelelően csillag alakú elváltozás és kiterjedt malignus jellegű microcalcificatio
A preoperatív MR-mammográfia megerősítette a mammográfia diagnózisát, azonban az ellenoldali emlőben is malignitásra utaló jeleket talált. Koronális **(a)** és transversalis **(b)** síkú posztkontrasztos szubtrakciós képek, dinamikus MR-vizsgálat során kapott idő-jelintenzitás görbék: jobb oldalon bifázisos **(c)**, bal oldalon **(d)** a görbe gyors felfutása után az ún. wash-out jelenség látható. A jobb oldali elváltozás retrospektív vizsgálatával mammográfiával és ultrahanggal is sikerült azonosítani, és a citológiai aspiráció is pozitív eredményt mutatott. A hisztológiai diagnózis is malignitást igazolt.



3. ábra: A neoadjuváns kemoterápiás kezelés alatt havonta készült dinamikus MR vizsgálat során kapott idő-jelintenzitás görbék kezdetben malignus jellegűek voltak (gyors emelkedés után ún. kimosási fázis, wash-out), majd pedig egyre inkább benignus jellegűvé alakultak (a görbék lelapultak, lassabb és folyamatos emelkedést mutattak)

Az MR- és a hagyományos mammográfiás vizsgálati módszereket együtt alkalmazva az összesített szenzitivitás emelkedik, a specificitás pedig csökken. A kapott adatok statisztikai törvényszerűségeken alapulnak. Bármely, ugyanazon betegcsoporton végzett két azonos célú diagnosztikai teszt összesítése is hasonló eredményre vezet. Tanulmányunkba minden operációra váró beteg bekerült, más szelekciós elvet nem érvényesítettünk. Úgy gondoljuk, az összesített diagnosztikus pontosság csökkenése elsősorban ennek köszönhető. Eredményeink alátámasztják azokat az irodalmi adatokat, melyek szerint az emlő-MR-vizsgálat csak speciális esetekben indikálható.

Az emlő MR-vizsgálatának indikációi. A viszonylagosan alacsony specificitás az MR-mammográfia indikációs körét jelentősen beszűkíti. Tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján a következő indikációs köröket jelölhetjük meg, fontossági sorrendben:

1. Az *emlőimplantatumok vizsgálata* talán a legfontosabb indikációja az MR-mammográfiának (2). Az ultrahangvizsgálat és a mammográfia kevésbé alkalmas az emlőprotézisek vizsgálatára, ezért ezen a területen az MRI-nek van nagy jelentősége. A malignus tumor miatt operált, protézisbeültetéssel rekonstruált emlők követéses vizsgálatára és a különböző implantatum okozta szövődmények kimutatására is (intra- és extrakapsularis ruptura, migráció, infekció) az emlő-MR a választandó vizsgálómódszer *(1. ábra)*. Az emlőprotézisek vizsgálatára szilikonszelektív, illetve T2-es szekvenciákat ajánlunk, kontrasztanyag használata nélkül, nagy térbeli felbontással (2 mm-es szeletvastagság). Kontrasztanyag adására csak abban az esetben van szükség, ha malignitásra van gyanú, például ha mastectomia után tumorrecidíva kimutatása a cél (7).

2. A *posztoperatív MR-vizsgálatot* sebészi biopszián, tumorectomián és sugárkezelésen átesett betegeknél indikálhatjuk, abban az esetben, ha a mammográfiás kép nem egyértelmű. Az MR-mammográfia az a vizsgálómódszer, mellyel a legjobban el tudjuk különíteni a posztoperatív hegesedést a recidív tumoroktól (33). A műtéti beavatkozás és az MR-vizsgálat között legalább 6, a sugárkezelést követően 12 hónapnak kell eltelnie.

3. *Az ún. CUP-syndroma (carcinoma unknown primary)* esetén, amikor citológiai vizsgálattal igazolt axillaris nyirokcsomó-metastasis mellett az emlőkben ultrahang- és mammográfiás vizsgálattal sem tudunk kórosat kimutatni, szintén nagy segítséget jelenthet a magas szenzitivitású MR-mammográfia (37, 40).

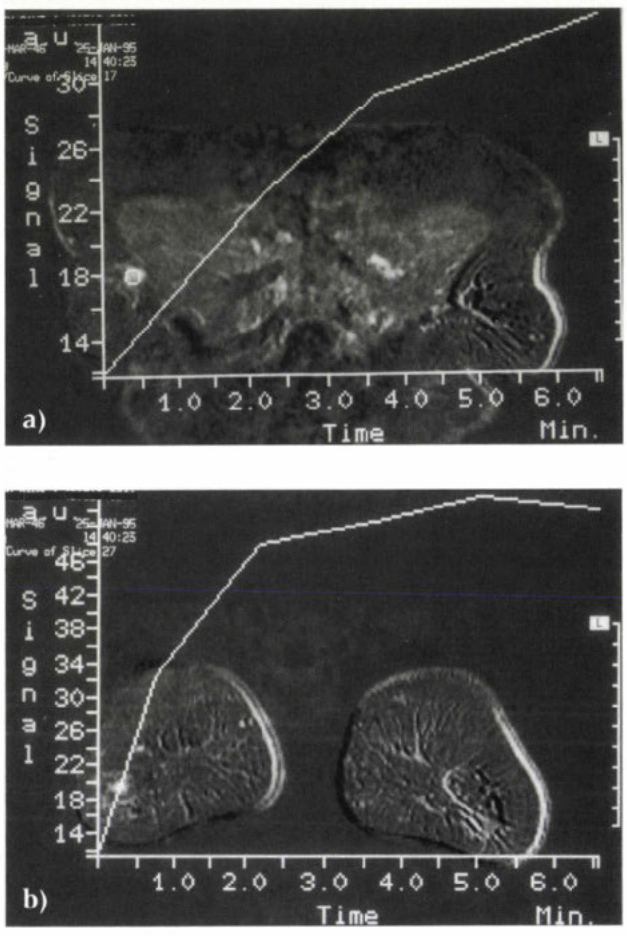
4. *Az emlő preoperatív MR-vizsgálatát* olyan esetekben ajánlhatjuk (14), amikor a denz emlőparenchymában ultrahanggal, mammográfiával és/vagy cito-

lógiával igazolt carcinomát találunk (BIRADS 4. vagy 5. típus) *(2. ábra)*. A nagy számú tévesen pozitív eset miatt azonban mindig javasolt az MRI-vel talált multifokális/multicentrikus gócok retrospektív célzott ultrahang- vagy kiegészítő mammográfiás vizsgálata, így néhány esetben lehetővé válhat az elváltozás ultrahang- vagy röntgenvezérelt biopsiája. Ha más vizsgálóeljárással nem mutatható ki egy elváltozás és a technikai feltételek adottak, végezhetünk MRI-vezérelt percutan biopsiát és preoperatív jelölést is (26). Ne feledkezzünk meg soha az MR-mammográfia alacsony specificitásáról, *az egyedül MRI-n látott, citológiai vagy hisztológiai vizsgálattal meg nem erősített diagnózis nem lehet mastectomia indikációja.*

5. Az emlőrák *neoadjuváns kemoterápiájának monitorozására* is használhatjuk az MR-vizsgálatot, elsősorban fiatalabb betegek esetén *(3. ábra)* (1).

6. Az ún. *high-risk betegcsoportnál* (pozitív családi anamnézis és BRCA1 és BRCA2 pozitívitás) az irodalom az MR-mammográfia jelentőségéről számol be (31).

Bizonyos esetekben *indokolatlan az emlők MR-vizsgálata*. Ezek:



4. ábra: Ugyanazon beteg két különböző elváltozásának dinamikus MR vizsgálatánál is atípusos görbéket kaptunk
A szövettanilag igazolt invazív ductalis carcinoma benignus jellegű **(a)**, a fibroadenoma malignus jellegű kontraszt halmozást mutatott **(b)**. Az emlő MR vizsgálat magas szenzitivitása ellenére kevésbé specifikus módszer, sokszor egyedül MR vizsgálat alapján nem lehet megállapítani a dignitást.

1. Az MRI nem ad többletinformációt az emlő gyulladásos megbetegedéseiben (segítségével nem tudjuk elkülöníteni a bakteriális eredetű gyulladást a mastitis carcinomatosától).

2. Váladékozó emlőnél ductographiát végezzünk!

3. A microcalcificatiók kimutatására nem alkalmas az MR-vizsgálat, erre a célra használjuk a mammográfiás alap- és kiegészítő felvételeket.

4. Ultrahangvizsgálattal és mammográfiával bizonytalan vagy nem kimutatható, csak fizikális vizsgálattal észlelt, tapintható csomók esetén ne indikáljunk emlő-MR-vizsgálatot *(4. ábra)*. Tapasztalataink szerint ezekben az esetekben a tapintási lelet alapján végzett vékonytűbiopsia a legcélravezetőbb.

IRODALOM: 1. *Abraham, D. C., Jones, R. C., Jones, S. E. és mtsai*: Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. Cancer., 1996, *78*, 91-100. – 2. *Azavedo, E., Boné, B.*: Imaging breasts with silicone implants. Eur. Radiol., 1999, *9*, 349-355. – 3. *Axel, L.*: Surface coil magnetic resonance imaging. J. Comput. Assist. Tomogr., 1984, *8*, 381-384. – 4. *Boetes, Barentsz, J. O., Mus, R. D. és mtsai*: MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced turboFLASH subtraction technique. Radiology, 1994, *193*, 777-781. – 5. *Boné, B., Aspelin, P., Bronge, L. és mtsai*: Sensitivity and specificity of MR mammography with histopathological correlation in 250 breasts. Acta Radiol., 1996, *37*, 208-213. – 6. *Boné, B., Péntek, Z., Perbeck, L. és mtsa*: Diagnostic accuracy of mammography and contrast-enhanced MR imaging in 238 histologically verified breast lesions. Acta Radiol., 1997, *38*, 489-496. – 7. *Boné, B., Aspelin, P., Isberg, B. és mtsai*: Contrast-enhanced MR imaging of the breast in patients with breast implants after cancer surgery. Acta Radiol., 1995, *36*, 111-116. – 8. *Boné, B., Aspelin, P., Bronge, L. és mtsa*: Contrast-enhanced MR imaging as a prognostic indicator of breast cancer. Acta Radiol., 1998, *39*, 279-284. – 9. *Boné, B., Wiberg, M. K., Parrado, C. és mtsai*: Mechanism of contrast enhancement in breast lesions at MR imaging. Acta Radiol., 1998, *39*, 494-500. – 10. *Buadu, L. D., Murakami, J., Murayama, S. és mtsai*: Breast lesions: Correlation of contrast medium enhancement patterns on MR images with histopathologic findings and tumor angiogenesis. Radiology, 1996, *200*, 639-649. – 11. Cancer Incidence in Sweden 1993. The National Board of Health and Welfare, 1996. – 12. *Dean, K. I., Komu, M., Dean, P. és mtsai*: Magnetization transfer contrast in gadopentetate-dimeglumine-enhanced breast magnetic resonance imagingat 0.1 tesla. Invest. Radiol., 1994, *29*, 302-303. – 13. *El Yousef, S. J., Alfidi, R. J., Duchesneau, R. H. és mtsai*: Initial experience with nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the human breast. J. Comput. Assist. Tomogr., 1983, *7*, 215-218. – 14. *Fischer, U., Kopka, L., Grabbe, E.*: Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. Radiology, 1999, *213*, 881-888. – 15. *Fischer, U., von Heyden, D., Vosshenrich, R. és mtsai*: Signal characteristics of malignant and benign lesions in dynamic 2D-MRT of the breast. Rofo. Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Neuen Bildgebenden Verfahren, 1993, *158*, 287-295. – 16. *Flickinger, F. W., Allison, J. D., Sherry, R. M. és mtsai*: Differentiation of benign from malignant breast masses by time-intensity evaluation of contrast enhanced MRI. Magn. Reson. Imaging 1993, *11*, 617-620. – 17. *Fobben, E. S., Rubin, C. Z., Kalisher, L. és mtsai*: Breast MR imaging with commercially available techniques: Radiologic-pathologic correlation. Radiology, 1995, *196*, 143-152. – 18. *Frankel, S. D., Sickles, E. A.*: Morphologic criteria for interpreting abnormalities seen at breast MR imaging. Radiology, 1997, *202*, 633-634. – 19. *Gilles, R., Garnier, C., Meingan, P. és mtsai*: Fibroadenomas of the breast: histopathological/dynamic contrast-enhanced MR correlation. Eur. J. Radiol., 1995, *5*, 511-516. – 20. *Gilles, R., Guinebretiére, J.-M., Lucidarme, O. és mtsai*: Nonpalpable breast tumours: Diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. Radiology, 1994, *191*, 625-631. – 21. *Harms, S. E., Flamig, D. P., Hesley, K. L. és mtsai*: MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: Clinical experience with pathologic correlation. Radiology, 1993, *187*, 493-501. – 22. *Helbich, T. H.*: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. Eur. Radiol., 2000, *34*, 208-

19. Review. – 23. *Heywang, S. H.*: Diagnosis of breast cancer with MR – Review after 1250 patient examinations. Electromedica, 1993, *61*, 43-49. – 24. *Heywang, S. H., Hahn, D., Schmidt, H. és mtsai*: MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. J. Comput. Assis. Tomogr., 1986, *10*, 199-204. – 25. *Heywang-Köbrunner, S. H., Beck, R.*: Contrast-enhanced MRI of the breast. 2nd ed. Springer, Germany, 1995. – 26. *Heywang-Köbrunner, S. H., Heinig, A., Pickuth, D. és mtsai*: Interventional MRI of the breast: lesion localisation and biopsy. Eur. Radiol., 2000, *10*, 36-45. Review. – 27. *Hrung, J. M., Sonnad, S. S., Schwartz, J. S. és mtsai*: Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. Acad Radiol., 1999, *6*, 387-397. – 28. *Kaiser, W. A.*: MRM promises earlier breast cancer diagnosis. Diagn. Imaging (San Franc.), 1992, *14*, 88-93. – 29. *Kaiser, W. A., Zeitler, E.*: MR imaging of the breast: fast imaging sequences with and without Gd-DTPA. Preliminary observations. Radiology, 1989, *170*, 681-686. – 30. *Kuhl, C. K.*: MRI of breast tumors. Eur. Radiol., 2000, *10*, 46-58. Review. – 31. *Kuhl, C. K., Schmutzler, R. K., Leutner, C. C. és mtsai*: Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. Radiology, 2000, *215*, 267-279. – 32. *Mansfield, P., Morris, P. G., Ordidge, R.*: Carcinoma of the breast imaged by NMR. Br. J. Radiol. 1979, *52*, 242-243. – 33. *Mumtaz, H., Davidson, T., Hall-Craggs, M. A. és mtsai*: Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. Br. J. Surg. 1997, *84*, 1147-1151. – 34. *Oellinger, H., Heins, S., Sander, B. és mtsai*: Gd-DTPA enhanced MR imaging of breast: the most sensitive method for detecting multicentric carcinomas in female breast? Eur. J. Radiol., 1993, *3*, 223-227. – 35. *Orel, S. G.*: MR imaging of the breast. Radiol Clin North Am., 2000, *38*, 899-913. Review. – 36. *Orel, S. G., Schnall, M. D., LiVolsi, V. és mtsai*: Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. Radiology, 1994, *190*, 485-493. – 37. *Orel, S. G., Weinstein, S. P., Schnall, M. D. és mtsai*: Breast MR imaging in patients with axillary node metastases and unknown primary malignancy. Radiology., 1999, *212*, 543-549. – 38. *Ross, R. J., Hompson, J. S., Kim, K. és mtsai*: Nuclear magnetic resonance imaging and evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials. Radiology 1982, *143*, 195-205. – 39. *Rubens, D., Totterman, S., Chacko, A. K. és mtsai*: Gadopentetate dimeglumine-enhanced chemical-shift MR imaging of the breast. AJR, 1991, *157*, 267-270. – 40. *Schorn, C., Fischer, U., Luftner-Nagel, S. és mtsai*: MRI of the breast in patients with metastatic disease of unknown primary. Eur. Radiol., 1999, *9*, 470-473. – 41. *Stack, J. P., Redmond, O. M., Codd, M. B. és mtsai*: Breast disease: Tissue Characterization with Gd-DTPA enhancement profiles. Radiology 1990, *174*, 491-494. – 42. *Stelling, C. B., Wang, P. C., Lieber, A. és mtsai*: Prototype coil for magnetic resonance imaging of the female breast. Radiology, 1985, *154*, 457-462. – 43. *Stomper, P. C., Herman, S., Klippenstein, D. L. és mtsai*: Suspect breast lesions: Findings at dynamic gadolinium-enhanced MR imaging correlated with mammographic and pathologic features. Radiology, 1995, *197*, 387-395. – 44. *Tabár, L., Fagerberg, G., Day, N. E. és mtsai*: Breast cancer treatment and natural history: new insights from results of screening. Lancet 1992, *339*, 412-414. – 45. *Tabár, L., Vitak, B., Chen, H. H. és mtsai*: The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol., Clin. North. Am., 2000, *38*, 625-651. – 46. *White Nunes, L., Schnall, M. D., Orel, S. G. és mtsai*: Breast MR imaging: Interpretation model. Radiology, 1997, *202*, 833-841. – 47. *Wilhelm, K., Grebe, P., Teifke, A. és mtsai*: Lobular carcinoma of the breast in magnetic resonance tomography. A case report. Aktuelle Radiol., 1992, *2*, 373-375.

(Boné Beáta dr., S-14186 *Stockholm*, Sweden
e-mail: Beata.Bone@karo.ki.se)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

SZAKMAI PROGRAMJAIT,
valamint
EGÉSZSÉGÜGGYEL, ORVOSTUDOMÁNNYAL
kapcsolatos
PÁLYÁZATOK, ÖSZTÖNDÍJAK FELHÍVÁSAIT

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemig.

OPEL DANUBIA

EUROSZERVIZ ÉS AUTÓSZALON



Orvosoknak speciális kedvezmény!

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

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A pszichiátria magyar kézikönyve

Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter

Második, átdolgozott és bővített kiadás



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

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



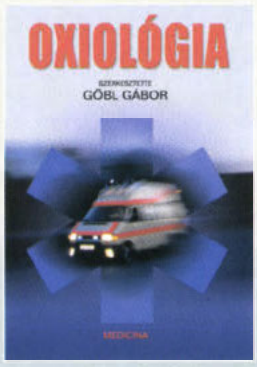
Dienes Zsolt: Sürgősségi kardiológia az alapellátásban

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

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

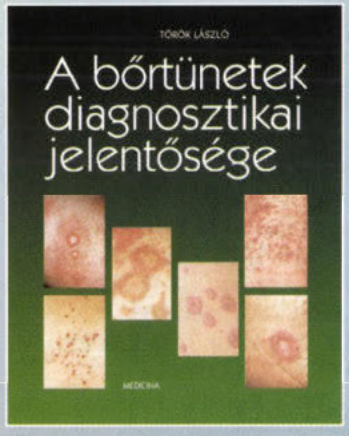
Oxiológia

Szerkesztette: Göbl Gábor



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

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



Török László: A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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

MEDICINA

Ultrahanggal vezérelt hidrosztatikus desinvaginatio

Weisenbach János dr.*, Hock András dr. és Molnár Szilvia dr.***

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)*
Baranya Megyei Kerpel Fronius Ödön Gyermekkórház (igazgató: Sulyok Endre dr.)**

Az invaginatio kezelésére hazánkban jelenleg három módszert alkalmaznak. 1. Negatív kontrasztanyaggal (levegőbefúvással), nyomással, röntgenkontrollal (csak egy intézményben alkalmazzák). 2. Vízoldékony kontrasztanyagot tartalmazó beöntés, nyomással, ultrahangkontrollal és ún. záró röntgenvizsgálattal (ezt a módszert alkalmazza a legtöbb vizsgáló). 3. A szerzők által bevezetett módszer: ultrahanggal vezérelt desinvaginatio, hidrosztatikus nyomással, fiziológiás konyhasóoldat-beöntéssel, röntgenfelvételre nincs szükség (egyre inkább terjed). Ezt a módszert elsősorban a Dunántúlon alkalmazzák. A szerzők 34 beteg anyagát tekintették át retrospektív módon, akiket ultrahang-ellenőrzéssel konyhasóoldat-beöntéssel kezeltek. A 34 beteg közül 22 anamnézisében szerepelt hányás. Véres széklet az esetek egyharmadában, hasi fájdalom, mint legfontosabb jel minden betegben előfordult. A 34 beteg közül 24 esetben sikeres volt az eljárás, 10-nél szükségessé vált a műtét. Az eljárásban az az új, hogy nem használnak kontrasztanyagot és nem készítenek röntgenfelvételt, tehát nem alkalmaznak ionizáló sugárzást, valamint nem maradnak rejtve a többszörös vékonybélinvaginatiók.

Kulcsszavak: hidrosztatikus desinvaginatio, ultrahanggal vezérelt desinvaginatio, desinvaginatio konyhasóoldattal

Ultrasound guided hydrostatic reduction of intussusception. In our country, the hydrostatic reduction is performed in three different ways. 1. A method with negative contrast material (gas enema) and fluoroscopy is performed only in one hospital. 2. A second method is performed with the use of Gastrographin and guided with ultrasound examination, and finally controlled with x-ray, this method is used in the most places. 3. Sonographically guided enema using physiological saline solution which has been performed by the authors for five years is only used in the Transdanubian region and is getting more and more popular in the resent years. The case history of 34 patients with intussusception was analysed retrospectively and the results of hydrostatic reduction with ultrasound guidance were reviewed. In 22 of 34 patients vomiting was noticed, blood in the stool was found in approximately one-third of all cases, the abdominal pain as the most important sign was presented by all patients. In 24 of 34 patients with intussusception, a single hydrostatic reduction was completely successful, but 10 patients were operated on. With the use of author's method, the following advantages were noticed: control X-ray examination was not needed, and in cases of multiple intussusception of the small intestines all of the lesions were detected.

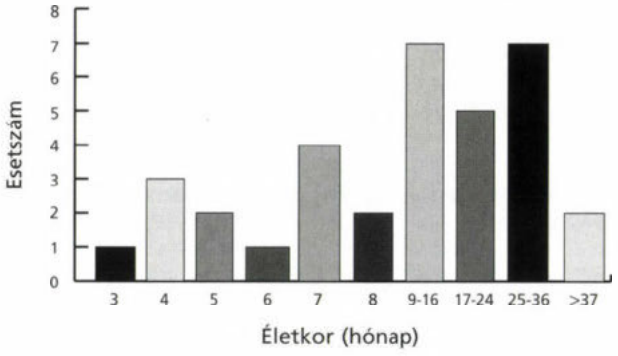
Key words: ultrasound guided hydrostatic reduction of intussusception, reduction of intussusception with physiological saline solution

Az invaginatiót az irodalomban először 1793-ban *John Hunter* (7) említi meg. *Ravitch* beszámol arról, hogy már Hippokratész idejében alkalmazták a levegőbefúvásos módszert desinvaginatio céljából, azonban e módszer első leírása a XIX. sz. elejéről származik 3). A század végén *Hirschsprung* dán gyermekgyógyász végzett desinvaginatiót beöntés és a hasra alkalmazott külső nyomás kombinációjával (3). Az első műtéti desinvaginatiót *Hutchinson* (8) végezte 1891-ben. Nem sokkal később, 1897-ben *Clubbe* Sydneyből közölte az első, sóoldattal, retrográd úton történő hidrosztatikus desinvaginatiót (2. Ezután mégis a műtéti kezelés terjedt el, ami hosszú ideig az egyetlen korszerű módszernek bizonyult. A XX. sz. közepétől a műtét elkerülése érdekében a desinvaginatiós módszerek közül a kontrasztanyag-beöntéses és röntgenátvilágítással megfigyelt eljárás terjedt el, ami kis beavatkozás volt és kevés komplikációval járt. A bárium helyettesítésére és a ritkán előforduló perforáció miatt kialakuló komplikációk megelőzése érdekében (peritonitis, granulomatosis, fibrines adhaesiók) vezették be a vízoldékony kontrasztanyagok alkalmazását, elsőként az USA-ban *Campbell* (1) nyomán. Az 1980-as években *Daneman* által vezetett munkacsoport fejlesztette tovább a levegőbefúvásos módszert.

Klinikánkon 1994-ben kezdtük az ultrahangvezérléssel, konyhasóoldat-beöntéssel végzett desinvaginatiót. A magyar irodalomban nem találtunk ezzel a módszerrel végzett hidrosztatikus desinvaginatióról szóló részletes ismertetést. Közleményünkben az első tapasztalatokról számolunk be.

Betegek és módszer

A Pécsi Gyermekklinikán 1994-től 1999-ig terjedő időszakban 34 invaginatio miatt kezelt beteg kórtörténetét tekintettük át retrospektív módon. Közülük 19 lány, 15 fiú volt. Betegeink életkora 3 hónapostól 39 hónapos korig terjedt *(1. ábra)*.



1. ábra: A vizsgált betegek kor szerinti megoszlása

A klinikai tünetek közül értékeltük a görcsös hasi fájdalom, mint vezető tünet, továbbá két másik fontos tünet, a hányás és véres széklet előfordulásának arányát.

Az invaginatio diagnosztikus kritériumának tekintettük a fentiek mellett az ultrahangvizsgálatkor kimutatott invaginatumo(ka)t.

A képalkotó eljárások közül csak ultrahangvizsgálatot alkalmaztunk. A vizsgálatokat Hitachi EUB 450 készülékkel, 3,5 MHz konvex fejes transducerrel végeztük. Nem készítettünk natív hasi röntgenfelvételt.

A desinvaginatiót az ultrahangvizsgáló helyiségben vagy a műtőben végeztük úgy, hogy a végbélbe vezetett és rögzített Foley-katéteren keresztül fiziológiás NaCl-oldatot folyattunk be. Az infúziós palackot 1 m magasra helyeztük fel. A konyhasó haladását a bélben ultrahanggal követtük. Az invaginatum mozgását addig figyeltük, míg az el nem tűnt. Ezután alaposan áttekintettük a beleket, de nem elégedtünk meg azzal, hogy a konyhasóoldat a vékonybélbe bejutott, második vagy többszörös invaginatum után kutattunk. Egy-egy művelet átlagosan 15–30 percig tartott. Sikertelen desinvaginatio esetében műtét előtt a műtőasztalon altatott betegben ismételt ultrahangvizsgálatot végeztünk annak megállapítására, hogy az eltelt idő közben nem szűnt-e meg az invaginatio. A desinvaginatiót csak az utóbbi időben (utolsó 9 beteg esetében) végezzük altatásban, ebben az esetben csak egy ultrahangvizsgálat történt a műtőasztalon. Egy esetben kiegészítő vizsgálatként irrigoszkópia és kettős kontrasztos vékonybél-vizsgálat is történt, feltételezett intestinalis polypus kimutatása céljából.

Elemzésünk fő célja a hidrosztatikus desinvaginatio sikerességének felmérése, valamint annak megállapítása, hogy nem maradt-e rejtve a vizsgálat után a vékonybélben második vagy többszörös invaginatio. Hat betegben már a klinikára érkezés előtt megkísérelték a desinvaginatiót másik intézményben. A sikertelen desinvaginatiók esetében vizsgáltuk azt is, hogy mennyi idő telt el az első tünetek jelentkezése és a beavatkozásunk között. Áttekintettük továbbá azt is, hogy hányszor kényszerültünk műtéti megoldást alkalmazni.

Az ismételt és a hazabocsátás előtti kontroll-ultrahangvizsgálatokkal elemzésünkben nem foglalkozunk.

Eredmények

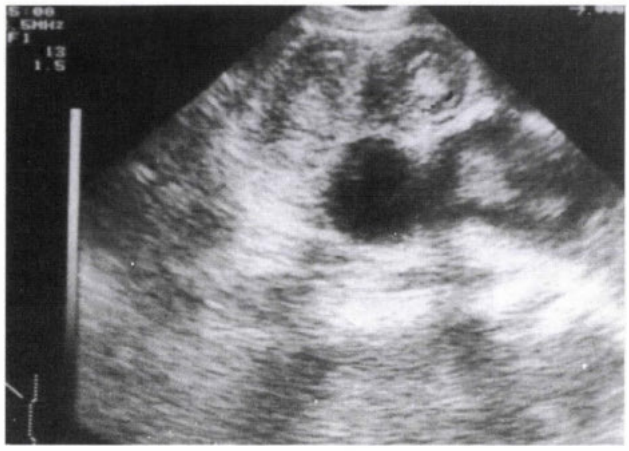
A főbb klinikai tünetek közül a görcsös jellegű, periodikusan ismétlődő fájdalom két betegünk kivételével mindegyikben előfordult. A két kivételt képező esetben az invaginatum a vékonybélben helyezkedett el. Véres széklet, mint jellemző tünet, eseteink közül 13 alkalommal fordult elő, tíz esetben pedig mucosus váladék ürült a végbélből. Hányást 22 esetben észleltünk. A biztos pozitív tapintási leletet a betegek 1/3-ában észleltük. A feszes, gázzal teli belek miatt éber betegben ezt a vizsgálati módszert – a könnyebben kivitelezhető és biztos eredményt adó ultrahangvizsgálat lehetősége miatt – nem is erőltettük.

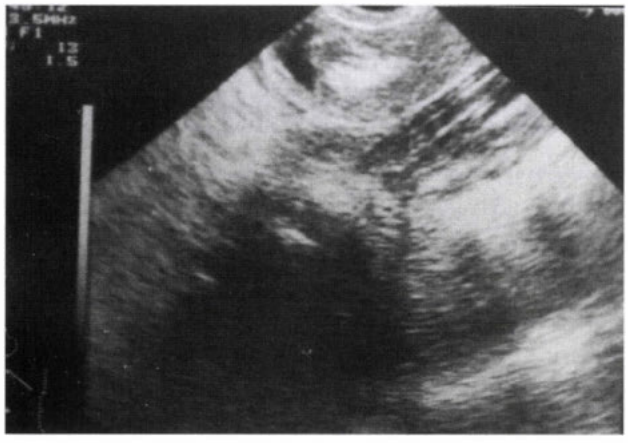
A hidrosztatikus desinvaginatio ultrahang ellenőrzés mellett 24 betegben volt eredményes. Hét betegben az eljárás sikertelen volt, ezért náluk műtéthez folyamodtunk. Négy betegben ismétlődött az invaginatio, náluk az eljárást megismételtük, ami minden esetben sikeres volt. Két betegben harmadik alkalommal is invaginatio jött létre, ezeket kimutattuk, de nem ismételtük meg a hidrosztatikus desinvaginatiót, őket is megoperáltuk. Három betegben eleve a műtéti megoldást választottuk *(1. táblázat)*.

1. táblázat A 34 betegben észlelt 40 invaginatio megoszlása a beavatkozás módja, ill. eredményessége szerint

Beavatkozás	Esetszám
Desinvaginatio	35
sikeres	28 (4 ismételt)
sikertelen	7
Desinvaginatiós kísérlet nem történt	5
reinvaginatio	2
primer műtéti ellátás	3
Összes ultrahangvizsgálat	40

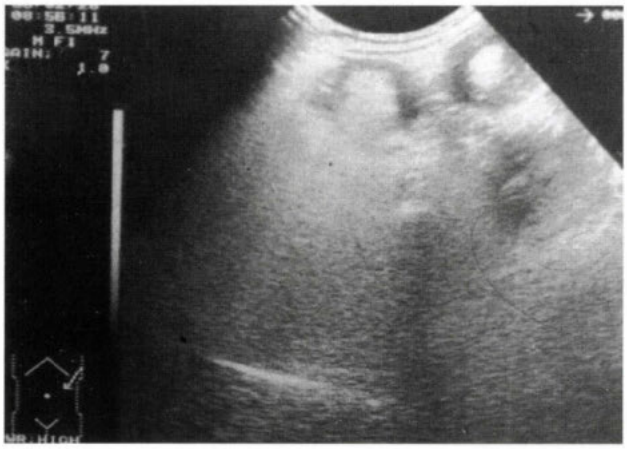
A primeren műtéttel kezelt három beteg rövid kórtörténete: Egy 5 éves betegnél az invaginatum a vékonybélben helyezkedett el, vékonybélpolypust tételeztünk fel az invaginatio okaként. A műtétkor azonban Meckel-divertikulumot találtak, melyben gyomornyálkahártya és pancreasszövet is volt *(2. ábra)*. A másik két esetben kétszer ismétlődött az invaginatio. Közülük az egyiknek kettős invaginatuma volt a vékonybélben *(3. ábra)*. A hároméves gyermek vizsgálatára ileus gyanúja miatt került sor, melynek hátterében bezoárt feltételeztünk (otthonában a gyermek minden keze ügyébe kerülő papírt megevett). Bezoár által okozott bélelzáródást nem észleltünk. Az invaginatio spontán megoldódott, majd egy nap múlva ismét kialakult. Ezt műtét követte, melynek során fény derült az okra: a vezetőpont egy polypus volt. A másik esetben a korábbi, más intézetben végezett műtétkor eltávolított preparátum a szövettani vizsgálatkor lymphomának bizonyult. Az ismétlődő invaginatio alkalmával klinikánkra került. Mi recidívát sejtve a hidrosztatikus desinvaginatio helyett a reoperációt választottuk, a műtétkor azonban nem észleltek tumorkiújulást a sebészek.



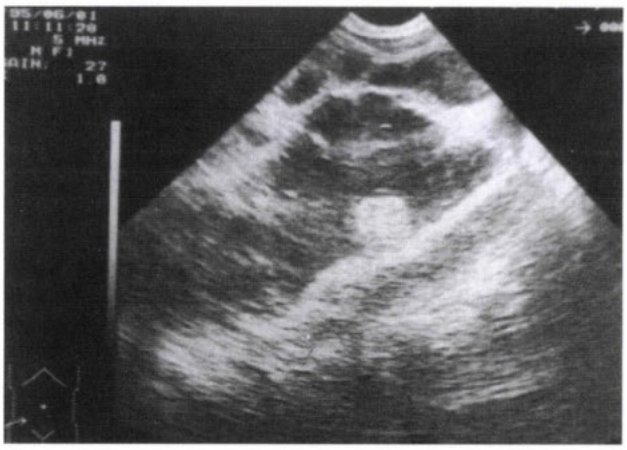


2. ábra: Ismétlődő invaginatio típusos ultrahangképe a vékonybél haránt és hosszanti metszetével

Sikeres beavatkozásaink a korán (24 órán belül) felismerésre került invaginatiós esetek köréből kerültek ki. Betegeink jelentős részét környékünkön elhelyezkedő városok kórházaiból az első észlelés és ultrahangvizsgálat, valamint legalább egy sikertelen desinvaginatiós kísérletet követően helyezik csak klinikánkra. Hat ilyen gyermek közül 5-ben nálunk sem sikerült hidrosztatikus úton megoldani a reductiót.



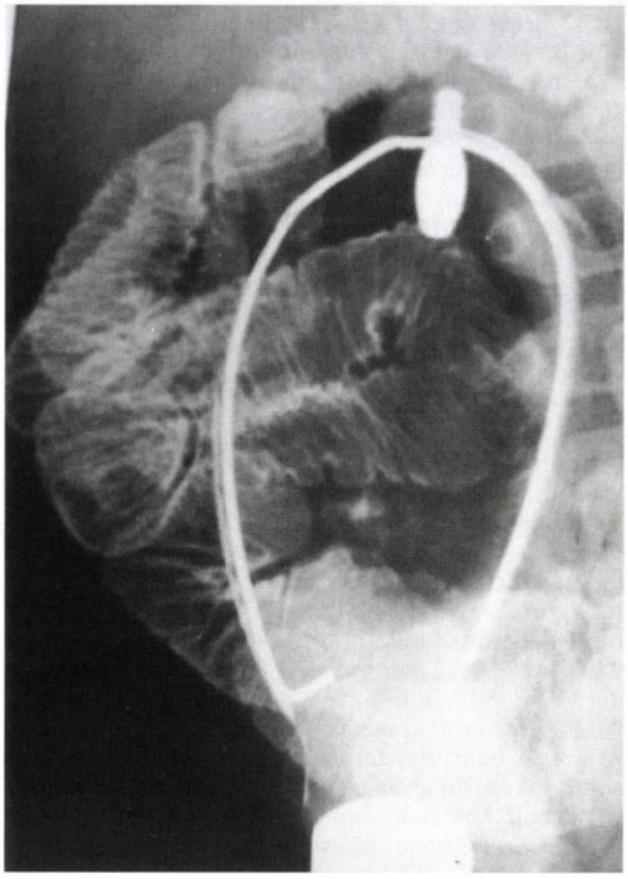
3. ábra: Kettős invaginatum



4/a. ábra: Az ultrahangvezérléssel végzett desinvaginatio során a vékonybélben polypusszerű képlet ábrázolódott

Egy alkalommal, amikor az invaginatio megismétlődött, az ultrahangvizsgálat során vastagbélpolypust sejtettünk. A vizsgálatokat kiegészítettük irrigoszkópiával és kettős kontrasztos passage-vizsgálattal, melyek nem támasztották alá feltevésünket. Műtét történt, ez sem igazolta feltételezésünket, mert nem találtak polypust *(4/a. és 4/b. ábrák)*.

Egy másik esetben az első sikertelen desinvaginatiós kísérlet után a műtétet választottunk. A műtét



4/b. ábra: A kettős kontrasztos vékonybélvizsgálat adhaesióra jellemző képet mutatott. Az irrigoszkópiás vizsgálat sem támasztotta alá a polyposist

előtti várakozást és az altatással járó relaxatiót követően közvetlenül a műtétet megelőzően az ultrahangvizsgálatot megismételtük a műtőasztalon, és invaginatumot már nem találtunk.

Az operált esetek közül egynél első lépésként manuális repositióval próbálkozott az operatőr, de eredménytelenül, ezért resectiót hajtottak végre. Másik esetben, amikor az ultrahanggal vezérelt desinvaginatio sikertelen volt, kiderült, hogy a Bauchin-billentyűnél a terminális ileumkacs necrotizált, ezért bélresectióra kényszerültek.

A desinvaginatio művelete kb. 10–15 perces előkészítés (katéter behelyezése, infúziós palack elhelyezése) után általában 15–30 percig tartott, csak ritkán húzódott el hosszabb ideig. Az altatásban végzett desinvaginatióknál az altatás előkészítésének és kivitelezésének idejével nyúlik hosszabbra a beavatkozás.

A hidrosztatikus desinvaginatiót csak a legutolsó 9 esetben végeztük intratrachealis narkózisban, közülük kettőnél a desinvaginatio nem sikerült.

Megbeszélés

Betegeinkben az invaginatióra utaló tünetek közül a görcsös hasi fájdalom csaknem minden esetben jelentkezett. Ez megegyezik az irodalmi adatokkal (15). A gyengeség és letargiás állapot is jellemző volt, kivéve két vékonybél-invaginatiós esetünket.

Véres székletet a betegek 30%-ában észleltünk. *Stringer* (15) 60%-os előfordulásról számol be, *Krasser* (9) pedig csak egy-egy ilyen eset előfordulását említi. *Lazáry és mtsai* (11) szintén ritkán észlelték ezt a tünetet.

Betegeink több mint felének anamnézisében hányás szerepelt. Érdekes, hogy *Stringer* (15) a hányást csupán „lehetséges"-nek tartja.

Ein és mtsai (4) gyakori tünetnek írják le a tapintható rezisztenciát, s hasonló véleményen van *Krasser* (9) is. Saját anyagunkban ezt a klinikai jelet az esetek egyharmadában észleltük.

1876-ban *Hirschsprung* (9) több olyan esetet közölt, amelyben hidrosztatikus nyomással sikerült az invaginatiót megszüntetni. Ezt a módszert később röntgenátvilágítás kontrolljával, kontrasztanyag-beöntéssel végezték, mindaddig, amíg az ultrahangvizsgálat fel nem váltotta az ionizáló sugárzással járó módszert. A világirodalomban többfajta desinvaginatiós eljárásról olvashatunk. Az USA-ban és Kanadában legelterjedtebb a levegőbefúvásos módszer, amit *Fiorito* és *Cuestas* 1959-ben írt le (6). Ennek továbbfejlesztett változatát *Shiels és mtsai* 1990-ben közölték. A báriumot tartalmazó kontrasztanyaggal és röntgenkontrollal végzett desinvaginatiót korábban sokan alkalmazták, ma már csak kevesen végzik (12). Fiziológiás konyhasóoldattal reductiót ismereteink szerint 1966 óta végeznek, Magyarországon azonban ez az eljárás még nem terjedt el. Klinikánkon is csak 5 év óta alkalmazzuk. Előnyeit abban látjuk, hogy a vékonybél-invaginatiók biztosan felismerésre kerülnek. A hidrosztatikus reductio az irodalmi adatok szerint nagyon sikeres eljárás, a heidelbergi munkacsoport (13) 91%-os eredményről számolt be. Saját anyagunkban a sikeres beavatkozások száma jóval kevesebb (34 beteg közül csak 24-nél járt eredménnyel ez a noninvazív eljárás). Ennek egyik magyarázata lehet, hogy sok beteg az első tünetek jelentkezését követően későn (24 óra múlva) került klinikánkra, egy részük más kórházból időveszteség után jutott el hozzánk. További lehetséges ok, hogy mi csak kétszer kíséreltük meg a desinvaginatiót, s ha ez sikertelen volt, a műtét mellett döntöttünk. A desinvaginatiót csupán az utóbbi években végezzük altatásban. A művelet során sem manuális „rásegítést", sem pedig túlnyomást nem alkalmazunk.

Natív hasi felvételt a desinvaginatiós művelet előtt nem készítünk. A művelet előtti perforatio a szabad hasi folyadékból ultrahangvizsgálattal könnyen megállapítható. A vizsgált időszakban perforatio azokban az esetekben sem fordult elő a beavatkozás szövődményeként, amelyekben más intézetben már megkísérelték a desinvaginatiót. Nem készítünk natív hasi felvételt a desinvaginatio befejezése után sem, mert erre elsősorban levegőbefúvás vagy kontrasztanyag alkalmazásakor lenne szükség. Ha konyhasóval végzett desinvaginatio során perforatio következik be, elsősorban folyadék kerülhet a hasüregbe és ez ultrahangvizsgálattal könnyen felismerhető. Beavatkozásaink során perforatio egy esetben sem alakult ki, ami annak tulajdonítható, hogy nem alkalmazunk túlnyomást.

A műtétre került esetek részletes elemzése nem képezi vizsgálatunk tárgyát.

IRODALOM: 1. *Campbell, J. B.*: Contrast media in intussusception. Ped. Rad., 1989, *19*, 293-296. – 2. *Clubbe, C. P. B.*: The diagnosis and treatment of intussusception. Ped. Rad., *22*, 113-114. – 3. *McDermott, V. G. M.*: Childhood intussusception and approaches to treatment: a historical review. Ped. Rad., 1994, *24*, 153-155. – 4. *Ein, S. H.*: Laeding points in childhood intussusception. J. Pediatr. Surg., 1976, *11*, 209-211 – 5. *Eklof, O., Hugoson, C.*: Post evacuation finding in barium enema treated intussusceptions. Ann. Radiol., 1976, *19*, 133-139. – 6. *Fiorito, E. S., Recalde Cuestas, L. A.*: Diagnosis and treatment of acute intestinal intussusception with controlled insufflation of air. Pediatrics, 1959, *24*, 241-245. – 7. *Hunter, J.*: On intussusception. Trans. Soc. Improv. Med. Surg. Knowledge, 1793, *1*, 103-118. Childhood intussusception and approaches to treatment: a hystorical review. In McDermott, V. G. M. Ped. Rad., 1994, *24*, 153-155. – 8. *Hutchinson, J.*: A successful case of abdominal section for intussusception. Proc. R. Med. Chir. Soc., 1873, *7*, 195-198. – 9. *Krasser, P.*: Az invaginatióról. Magyar Pediáter, 1984, *18*, 66-70. – 10. *Lam, A. H., Firman, K.*: Value of sonography including color Doppler in the diagnosis and management of long standing intussusception. Ped. Rad., 1992, *22*, 112-114. – 11. *Lazáry Gy., Barta M., Bors G.*: Gyermekkori posttraumás invaginatio kórismézése ultrahanggal. Gyermekgyógyászat. 1990, *41*, 255-258. – 12. *Németh L., Alchihabi N., Pintér A. és mtsai*: Bélbetüremkedés nem sebészi kezelése csecsemő- és gyermekkorban, hydrostaticus desinvaginatio. Orv. Hetil., 1988, *129*, 2465-2467. – 13. *Rohrschneider, W. K., Tröger, J.*: Hydrostatic reduction of intussusception under US guidance. Pediatr. Radiol., 1995, *25*, 530-534. – 14. *Shiels, W. E, Bissett, G. S., Kirks, D. R.* – 15. *Stringer, D. A.*: Imaging and treatment of intussusception. B. C. Decker Inc., Toronto, Philadelphia. 1989, 322-326. old.

(Weisenbach János dr., *Pécs*, József A. u. 7. 7623)

A gyomor Epstein–Barr-vírusgenom pozitív lymphoepitheliomaszerű carcinomája

Lukács Miklós dr.[1*], Bodorkós Imre dr.[2], Völgyi Zoltán dr.[3], Lakatos László dr.[1], Tárnok Ferenc dr.[3] Brittig Ferenc dr.[4], Máhr Károly dr.[5], Hafner János dr.[5], Kelényi Gábor dr.[6]

Veszprémi Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Rednik András dr.)[1]
Zala Megyei Kórház Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Sipos József dr.)[2]
II. Belgyógyászati Osztály (osztályvezeto főorvos: Tárnok Ferenc dr.)[3]
Veszprémi Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Brittig Ferenc dr.)[4]
Zala Megyei Kórház, I. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Hafner János dr.)[5]
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet (igazgató: Pajor László dr.)[6]

Az Epstein–Barr-vírus (EBV) számos daganatos és nem daganatos betegséggel is társul. A gyomor ritka lymphoepitheliomaszerű carcinomái – megegyezően az előbél származékainak (tüdő, thymus, nyálmirigyek) hasonló tumoraival – jelentős gyakoriságú EBV-genom pozitivitást mutatnak a genom látens jelenlétével. A szerzők a gyomor két lymphoepitheliomaszerű carcinomájának klinikopatológiai elemzése és irodalmi adatok alapján e sajátos tumorok gyakori cardialis-subcardialis lokalizációját, viszonylagosan jobb prognózisát és a férfi betegek túlsúlyát hangsúlyozzák. Minthogy a gyomor gyakori nem lymphoepitheliomaszerű carcinomái (adenocarcinomái) mintegy 10%-ban EBV-genom pozitívak, a lymphoepitheliomaszerű carcinomák jellegzetes szöveti képe nem szükségszerű jele a vírusgenom jelenlétének. Feltételezhető az is, hogy a CD8 és TIA1 pozitív cytotoxicus lymphocyták a daganatsejtekre specifikusak, azonban nem hatékonyak, esetleg nem aktiváltak, amit a lymphoepitheliomaszerű carcinomák apoptosisszintjének alacsony volta jelezhet. A tanulmányozott esetek egyikében észlelt ritka kettős tumor (genom pozitív lymphoepitheliomaszerű és genom negatív adenocarcinoma) közös rákkeltő tényezők szerepére és arra mutat, hogy a vírusgenom közelsége nem játszik szerepet az EBV-genom feltételezett onkogén hatásában. Minthogy a genom pozitív gyomortumorsejtekben nincs jelen a transzformáló látens membránprotein 1 és az EBV nukleáris antigén 2, a vírus esetleges onkogén hatása nem világos. A mindkét lymphoepitheliomaszerű carcinomában észlelt CD5+ tumorsejtek jelentősége nem tisztázott, további esetek vizsgálatát indokolja.

Kulcsszavak: lymphoepitheliomaszerű carcinoma, adenocarcinoma, gyomor, EBV, EBER

Epstein-Barr virus genom positive stomach carcinoma. EBV is associated with a high number of tumours and non-tumourous conditions. The rare lymphoepithelioma like carcinoma of the stomach, – just as similar tumours of foregut origin (thymus, lung, salivary gland) – are frequently EBV genom positive with the expression of only a few genes (EBV nuclear antigen 1, EBV encoded ribonucleoproteins /EBER/, latency I). On the basis of the clinicopathological analysis of two cases and literature data the authors point out the male predominance and the relatively favourable prognosis of the patients, furthermore the frequent cardial-subcardial localization of these tumours. Since the frequent non-lymphoepithelioma like stomach tumours, – adenocarcinomas, – show EBV genom positivity in about 1% of the cases, it is concluded that the characteristic lymphoepithelioma like histological pattern is not a sine qua non condition of EBV genom positivity. It may also be assumed, that the CD8 and TIA 1 cytotoxic lymphocytes are not virus but tumour cell specific, however not efficient, perhaps not activated. The low level of apoptotic tumour cells supports this assumption. In one of the cases a double tumour, a genom positive lymphoepithelioma like carcinoma and a genom negative adenocarcinoma, adjacent to each other was seen which speaks in favour of common carcinogenetic factors and shows that microscopic neighbourhood is not a necessary condition in viral association. The origin of the possible oncogenic effect of EBV in the absence of the transforming gene products latent membrane protein 1 and EBNA 2 in genom positive stomach carcinomas is uncertain. The significance of the presence in both cases of CD 5+ tumour cells is not clear, the study of further cases is indicated.

Key words: lymphoepithelioma like carcinoma, adenocarcinoma, stomach, EBV, EBER

Az Epstein–Barr γ-herpesvírus (EBV) számos daganatos és nem daganatos betegséggel társul *(1. táblázat)*, etiológiai szerepe az előbbiekben vitatott. A vírussal történő első fertőzés tünetmentes lehet, vagy mononucleosis infectiosaként zajlik. A betegség korlátozott volta a fertőzött B-sejtekkel szembeni cytotoxicus T-sejtes reakcióval függ össze. Ennek hiányakor, így B-lymphocyta-tenyészetekben EBV-fertőzés nyomán a sejtek korlátlanul sokasodnak („immortalisatio", lymphoblastoid sejtvonalak). Hasonló oka lehet az immunhiányos betegekben (immunszuppresszió transzplantáció kapcsán, AIDS)

Rövidítések: CTL = cytotoxicus T-lymphocyta; EBER = Epstein-Barr-vírus encoded ribonukleoproteinek; EBNA = Epstein-Barr-vírus nukleáris antigén; EBV = Epstein-Barr-vírus; ISH = in situ hibridizáció; LE = lymphoepithelioma; LELC = lymphoepitheliomaszerű carcinoma (lymphoepithelioma like carcinoma); LMP = látens membránprotein; NPC = nasopharyngealis carcinoma; TIA = T-sejt intracellularis antigén; VCA = víruskapszid antigén; VIM = etoposid, idarubicin, methotrexat; CHOP = cyclophosphamid, vincristin, adriamycin, prednisolon, methotrexat, mitomycin, bleomycin, vincristin; PROMACE-CYTABOM = cyclophosphamid, prednisolon, vepesid, cytosin-arabinosid

**Jelenlegi munkahelye*: Pécsi Honvédkórház Belgyógyászati Osztály

1. táblázat: Epstein–Barr-vírussal társult betegségek

Reaktív, nem daganatos természetűek

- Mononucleosis infectiosa (fertőzéses mirigyláz, Pfeiffer-kór)
- Vírus-asszociált haemophagocytoticus syndroma (VAHS)
- Oralis hajas leukoplakia (AIDS)
- Krónikus aktív perzisztáló poliklonális B-sejtes lymphocytosis
- Inflammatoricus pseudotumor

Daganatos, ill. lefolyásuk során daganatos progressziót mutatók

Nemhez kötött lymphoproliferativ betegség (X-LPD, Duncan-syndroma

Burkitt-lymphoma
- endémiás forma, csaknem az összes esetben EBV-genom pozitív
- sporadikus forma, az esetek 20–30%-ában EBV-genom pozitív

Elsődleges központi idegrendszeri lymphoma (AIDS)

Poszttranszplantációs lymphoproliferativ betegség (polymorph B-sejtes hyperplasia és polimorf malignus lymphoma)

Pyothoraxszal társult pleuralis B-sejtes lymphoma

AIDS-szel társult túlnyomóan B-sejtes lymphomák, Burkitt-szerű, kis nem hasadt sejtes

Perifériás T-sejtes malignus lymphomák,
- angioimmunoblastos
- lymphoepithelioid (Lennert-lymphoma)
- sinonasalis lymphoma (esetleg NK-sejtes)
- angiocentricus lymphoma

Hodgkin-kór, kevert sejtes szubtípus

Nasopharyngealis carcinoma (lymphoepithelioma), differenciálatlan forma

Leiomyoma, leiomyosarcoma AIDS-es gyermekekben

Lymphoepitheliomaszerű carcinoma (LELC), gyomor, tüdő, thymus, nyálmirigyek („eszkimó tumor")

Warthin-tumor (adenocystolymphoma), parotis, bilateralis vagy multifokális tumor

elégtelen cytotoxicus T-sejtes reakció mellett kialakuló EBV-genom pozitív lymphoproliferatióknak (1, 2, 19).

A szervezetben a vírus egyrészt litikus-produktív formában lehet jelen fertőzésre képes virionok képzésével. Másrészt az EBV fertőzöttség elsősorban különböző tumorokban *(1. táblázat)* latens-permanens is lehet. Ez esetben a vírusgenom jelenléte kimutatható, jóllehet a vírus közel 100 génje közül csak néhány fejeződik ki. A génexpresszió emelkedő mértéke alapján I-III. típusú latencia különíthető el (1, 2, 19).

Az endémiás Burkitt-tumor csaknem összes esetében, a nasopharyngealis carcinomák (NPC) lymphocytagazdag differenciálatlan típusában (lymphoepithelioma, LE) az esetek 22–33%-ában (34) csak a nem transzformáló EBV nukleáris antigén 1 (EBNA1) fejeződik ki (latencia I.), melynek központi szerepe van a latencia fenntartásában, az extrakromoszomális vírusepisoma reprodukciójában és nem vált ki cytotoxicus reakciót (24, 30). Az NPC-k többségében, valamint kevert sejtes Hodgkin-kór atípusos sejteiben kimutatható a transzformáló, onkogén hatású, az apoptosist gátló latens membránprotein 1 (LMP1) is (latencia II.) (1, 2). Latencia III. további gének kifejeződésével jellemezhető (EBNA2, 3, 5 és 6, LMP2) lymphoblastoid és Burkitt-lymphomás sejttenyészetekben, immundeficiens, immunszuppримált betegek tumoraiban (1, 2, 19).

A vírusgenom latens jelenlétének *kimutatásában* fontos szerepe van a két kis nukleáris fehérjét nem átíró RNP-molekulának („Epstein–Barr encoded ribonukleoproteinek", EBER1 és 2). Ezek, minthogy egy sejtben számuk igen magas (10^{6-7} molekula/sejt), érzékeny jelzői az EBV-genom jelenlétének (RNS oligonukleotid *in situ* hibridizációs eljárással) (42). Újabban leírtak olyan latenciát is, melynek során hepatocarcinomás sejtekben EBV DNS jelen van, a sejtek azonban EBER negatívak (38). Krónikus atrophiás gastritises hámsejtek EBER negativitásáról is beszámoltak (48).

Ismeretes, hogy az NPC-k mellett egyéb szövetekből, így az embrionális előbél származékaiból (gyomor, tüdő, nyálmirigyek, thymus) is kindulhat EBV-genom pozitív LE-szerű carcinoma („LE like carcinoma", LELC) (4), korábban carcinoma lymphocytás infiltratióval (45). A gyomor gyakoribb nem LE-típusú adenocarcinomái is EBV-genom pozitívak lehetnek (37).

Az alábbiakban két gyomor EBV-genom pozitív LELC-s esetünk klinikumát ismertetjük, továbbá patomorfológiai, immunhisztokémiai és molekuláris biologiai, *in situ* hibridizációs vizsgálataink eredményeit, különös tekintettel a latens EBV-fertőzés patomechanizmusára és esetleges patogenetikai szerepére.

Esetismertetés

1. A 43 éves nőbeteg 3 hetes epigastrialis fájdalom, hányinger-hányás, 5 kg-os fogyás miatt került ambuláns kivizsgálásra. Anamnézise és laboratóriumi leletei lényeges kórosat nem mutattak. Gasztroszkópiával a corpus kisgörbületi oldalán 4 cm átmérőjű malignusnak tünő, Bormann II. típusú felhányt szélű kifekélyződött tumort észleltünk, melyet azután Billroth II szerint eltávolítottak (op. dr. Réti György főorvos). A *kórszövettani vizsgálat* során a fekélynek megfelelően a tunica muscularist elérő túlnyomóan submucosus infiltratum mutatkozott, mely rövid szakaszon beterjedt a megtartott széli nyálkahártya alá. A korai, mucosalis LE-típusú EBV-genom pozitív gyomortumorokban leírt jellegzetes „csipkés minta" (lace pattern, 43) – elágazódó és anastomisist képező, syncytialis tumorsejtkötegek – rövid szakaszon itt is megfigyelhető volt a fekélyződés szomszédságában, a megtartott mucosában. A citológiailag differenciálatlan tumorsejtkötegek között és azokban nagyszámú T-lymphocyta kevesebb B-sejt-plazmasejt és számos epithelioid histiocyta mutatkozott. A nyákos mirigysecretumot kimutató perjódsav-Schiff-reakció (PAS) negatív volt.

A szomszédos megtartott nyálkahártya krónikus atrophiás gastritis jeleit mutatta intestinalis metaplasiával. A mirigyek változatos mértékben dysplasiásnak tűntek. A tumor széli szakaszán a megtartott nyálkahártya körülhatárolt területén, LE-s infiltratumoktól övezetten differenciált, intestinalis típusú adenocarcinomás gócot észleltünk, mely beterjedt a submucosába és kis mirigyekben formájában elérte az izomréteget, kis lymphocytákat, plazmasejteket alig tartalmazott. E differenciáltabb adenocarcinomás mirigyek nyáksecretio jeleit észleltük. (PAS pozitivi-

tás). A Helicobacter pylori (H. p.) vizsgálat (Warthin–Starry-ezüstözés) negatívnak bizonyult, megegyezően nagyobb számú esetre vonatkozó közléssel (47). A feldolgozott 5 nyirokcsomóban tumoros szövetburjánzást nem észleltünk, így T2 N0 M0 volt. A műtét után meghatározott víruskapszid antigén (VCA) elleni IgM-antitest negatív volt, a VCA-IgG antitest előbb 1 : 4, majd 1 : 160 hígításban volt kimutatható (27).

A beteg a műtétet követően 3 évvel tünet- és panaszmentes.

2. A 6 éves férfi 2–3 hónap óta fokozódó dyspepsiás, szilárd ételekre dysphagiás panaszokkal, 6 kg-os fogyással, epigastrialis érzékenységgel került – korábbi negatív anamnézist követően – észlelésre. Gasztroszkópiával 5 cm átmérőjű, felhányt szélű subcardialis tumort észleltünk. Biopsiát követően totális gastrectomia történt oesophagojejunostomiával (op. dr. Lukács Zoltán főorvos).

A biopsiás mintában, az eltávolított tumorban és egy környező, mintegy 4 cm átmérőjű nyirokcsomóban azonos szöveti kép mutatkozott. Az elágazó és anastomosist képező tumoros sejtcsoportokban és azok körül tömegesen kis lymphocyták mutatkoztak elszórtan megfigyelhető nagyszámú epithelioid histiocytával. A tumor elérte, helyenként beterjedt az izomrétegbe is (T3 N1 M0). Krónikus atrophiás gastritis, intestinalis metaplasia, mirigydysplasia nem voltak szembetűnőek. Az 1. esettel megegyezően a H. p. vizsgálat és PAS-reakció is negatív volt.

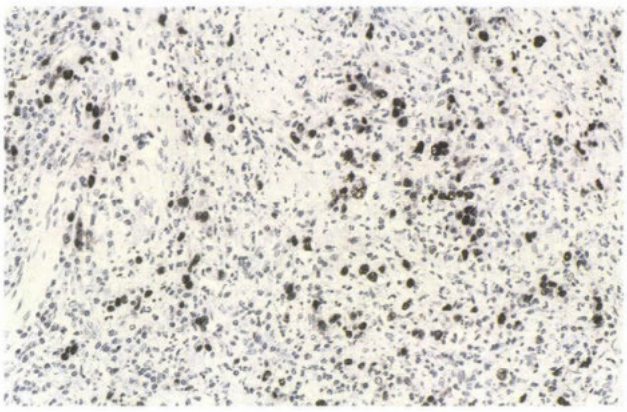
A beteg a műtétet követően egy évig panaszmentes volt, ekkor ultrahang- és CT-vizsgálat hasi nodalis érintettséget mutatott, a beteg cytostaticus kezelésben (I/3 VIM, majd CHOP végül PROMACE-CYTABOM) részesült. Néhány hónap után nyaki nyirokcsomó- és máj-, valamint periportalis nyirokcsomó-, később a pancreasfejet és nagyereket érintő áttétek jelentkeztek, és a beteg a műtétet követően mintegy másfél évvel meghalt.

Módszerek

A gyomorresectiós, ill. gastrectomiás készítményeket formolfixálást és paraffinbeágyazást követően az EBER kimutatására korábbi közleményünkben leírt in situ hibridizációs módszerrel vizsgáltuk (42) (NCL-EBV, Novocastra). Az immunhisztokémiai reakciók előtt a formol-paraffinos metszeteket antigénfeltárási eljárásnak vetettük alá [kezelés mikrohullámú, ill. rozsdamentes acél túlnyomásos főzőedényben (kukta) natrium-citrátos, ill. EDTA-s közegben], majd a monoklonális antitestes inkubálás után antiegér-nyúl biotinylált antitesttel, ezt követően avidin-biotin-peroxidáz komplexszel kezeltük (Vectastain, Vector, Burlingame, CA, USA). A kötött komplexet aminoetilkarbazol-H_2O_2 reakcióval mutattuk ki. Az antitestek eredetét az alábbiakban adjuk meg.

Eredmények

A rutin patomorfológiai vizsgálatok alapján mindkét esetben a tumorsejtek citokeratin (Immunotech, Marseille) pozitivitása kapcsán EBV-genom pozitív LELC lehetősége merült fel, melyet az EBER *in situ* hibridizációs vizsgálata alátámasztott *(1. ábra)*: csaknem az összes tumorsejt változatos erősségű EBER



1. ábra: A gyomor lymphoepitheliomaszerű carcinomája, EBER-ISH, mintegy 100-szoros nagyítás (1. eset)
A tumorsejtek magjai intenzív pozitivitást mutatnak (feketék), a kis lymphocyták magjai negatívak

pozitivitást mutatott. A kis lymphocyták, az intestinalis metaplasiás, a dysplasiás és az ép mirigyhámsejtek, valamint az 1. eset adenocarcinomás sejtjei EBER negatívaknak bizonyultak. Egyik esetben sem észleltünk LMP1 és EBNA2 (mindkettő DAKO, Glostrup, Dánia) pozitivitást. A LELC-k sejtjei erőteljes, az adenocarcinomás, intestinalis metaplasiás, a dysplasiás mirigyek hámsejtei, valamint az épnek tűnő hámsejtek gyengébb HLA-DR (DAKO) reakciót mutattak. A LELC-s sejtek gyengén reagáltak IgA elleni antitesttel (poliklonális, DAKO).

Ami a LELC-k stromareakcióját illeti, jelentős túlsúlyban voltak a $CD8^+$ (Novocastra) kis-középnagy lymphocyták (a lymphoid elemek 70-80%-a), 30–40 (1. eset), ill. 70–80%-ban (2. eset) TIA1, (Immunotech) cytotoxicus marker pozitivitással. A lymphocyták magas proliferációs aktivitást mutattak (15–30%, mib1 antitest, Immunotech). A lymphocyták CD56 (Novocastra) negativitása NK-sejtes eredetük ellen szól. Mások (25) megfigyeléseihez hasonlóan a reaktív, túlnyomóan $CD8^+$ lymphocyták között sok nagyobb, aktivált (CD45RO pozitív, DAKO), EBER negatív sejt fordult elő, CD30 (DAKO) pozitív sejteket (EBER negatív) elvétve láttunk. Az EBV receptor CD 21 (DAKO) molekula nem volt kimutatható a tumoros, a dysplasticus és az ép hámban.

Mindkét esetünkben egyes LELC-s sejtcsoportok pozitivitást mutattak CD5 antitesttel (clone 4C7, Novocastra).

Megbeszélés

Az alábbiakban foglalkozunk 1. az EBV sejtbe jutásának kérdésével, 2. a vírus transzformáló, onkogén hatásaival, a vírus esetleges etiológiai szerepével, 3. a gyomor LELC-k különleges vonásaival, hisztogenezisükkel, patomechanizmusukkal, 4. a LELC-k lymphocytás reakciójának természetével és 5. az észlelt kettős gyomortumor (genom pozitív LELC és negatív adenocarcinoma, 1. eset) értelmezésével.

1. Korábban a vírus sejtbe jutása az EBV receptor CD21 molekula (komplementreceptor 2, a receptor ligandja a C3d) sejtfelszíni jelenlétével tűnt magyarázhatónak, bár a molekula csak a virális absorptiót teszi lehetővé, a fertőzéshez egyéb ismeretlen tényezők szükségesek (1, 2). A CD21 B-sejt marker, így értelmezhető volt a vírus B-lymphotropiája. Ismert azonban, hogy például gyomorcarcinomás sejtvonalak EBV fertőződése nem gátolható anti-CD21 antitestekkel (49). Számos EBV-genom pozitív tumor sejtjei is CD21 negatívak (50), ill. a molekula több nem B-lymphocyta eredetű sejten jelen lehet [különböző hámsejttenyészetek sejtjei (7), éretlen thymocyták (8), macrophagok, astrocytasejtvonalak, vese proximalis tubulussejtek, simaizomdaganat-sejtek]. Tanulmányunk két esetében mind a LELC-k és az adenocarcinomasejtek [megegyezően *Kim és mtsai* (18) 6 genom pozitív gyomor adenocarcinomájával], az intestinalis metaplasiás és dysplasiás hámsejtek, mind a reaktív lymphocyták CD21 negatívnak bizonyultak. Felmerült az EBV IgA-szekretoros komponens által közvetített sejtbe jutásának lehetősége (28). Saját eseteinkben a stromalis plazmasejtek túlsúllyal IgA izotípusúak voltak, egyes hámsejtkötegek gyenge IgA pozitivitást mutattak. Megfigyelések utalnak arra, hogy a genom pozitív B-lymphocyták fuzionálhatnak az epithelsejtekkel (6). Kiderült legutóbb az is, hogy az EBV-genom pozitív B-lymphocyták apoptoticus testjeivel a vírus-DNS átvihető EBV receptor negatív sejtekbe [pl. endothelsejtekbe,(15)]. Így esetleg magyarázható a vírus társulása változatos eredetű CD21 negatív tumorokkal. A mechanizmus (9) az EBER pozitív lymphocyták apoptosisával, mirigyhámsejtek vedlésével, a hámsejtkötelékekből történő kiválásával, lebomlásával lehet kapcsolatos.

2. Jóval nehezebben értelmezhető az EBV transzformáló, onkogén hatása, esetleges etiológiai szerepe. A latensen-permanensen fertőzött sejtekbe jutott episomalis, cirkularis genom szaporodását az EBNA1 szabályozza (24), nem vált ki cytotoxicus reakciót. A litikus-produktív ciklus markerei (például BZFL1, BRLF1, melyek a víruslatenciát szüntetik (32), az EBV-genom pozitív tumorokban általában nem mutathatók ki. Kétségtelen, hogy az EBV *in vitro* a B-lymphocyták aktivációját, korlátlan proliferációját idézi elő („immortalisatio"). *In vitro* egyes vírusfehérjék, LMP1, EBNA2, transzformáló hatásúak. A gyomor LELC-i és egyes genom pozitív adenocarcinomái esetében a transzformáló, az onkogén molekula azonosítása várat magára. A gyomor genom pozitív tumorainak döntő többsége ugyanis LMP1 és EBNA2 negatív (latencia I.), EBNA1 és EBER pozitív (saját eseteink és 6, 9, 30). Legújabban genom pozitív gyomorcarcinomákban mutatták ki a transzformáló BARF1 gén jelenlétét 10 eset közül kilencben [mind a tíz tumor LMP1 és EBNA2 negatív volt (13)].

Patomorfológiailag azonosítható lépések sorrendje a gyomorcarcinomák kialakulásában: krónikus atrophiás gastritis (gyakran H. pylori pozitív), intestinális metaplasia, súlyosbodó dysplasiás elváltozások, mucosalis carcinoma. Ezekben az elváltozásokban, valamint a környező kis lymphocytákban az EBV-genom kimutathatósága vitatott (25, 35, 48, 50) és két esetünkben e sejtek negatívak. Ezért nem világos a vírus és a gyomor célsejtjei (epithel, lymphocyta) társulásának időpontja. A poszttranszplantációs lymphoproliferativ betegségek korai, még regresszióra képes, reaktív formáiban a vírusgenom kimutatható (1, 2). Amennyiben a dysplasticus mirigyek részben genom negatívak – homogénen pozitív tumorsejtek mellett (50) – ez a genom pozitív sejtek szelekciójára, a negatívakhoz képest fokozott proliferációs képességükre utal. Azonban a genom pozitív gyomorcarcinomákban foltos, inhomogén EBER pozitivitást is észleltek (6).

Minthogy egyrészt adott tumorban a vírus – a viralis DNS, így a belső terminális ismétlődő egységek vizsgálata alapján – monoklonális, másrészt monoklonálisak a vírushoz társuló egyes proliferációk, például a lymphomák sejtjei is, feltehető, hogy az „első" daganatsejtben már jelen volt a vírusgenom, ami a vírus etiológiai szerepére utal (19). A vírusgenom szempontjából inhomogén tumorokban egyes sejtek vírusvesztésével számolhatunk. Az ismertetett két esetben az EBER pozitivitás homogénnek, bár intenzitásában változónak tűnt.

A vírus etiológiai szerepe ellen látszik szólni a genom pozitív tumorok széles köre és változatos megjelenése. Így a sporadikus Burkitt-tumor, továbbá a LELC-k nem egységesen genom pozitívak, a bőr, cervix uteri, gége és húgyhólyag LECL-i pedig EBV-genom negatívak (11), ugyanakkor nem LE típusú tumorok, például gyomor adenocarcinomák genom pozitívak lehetnek.

Az EBV onkogén hatása, ha ilyen létezik, elsősorban immunszuppresszió kapcsán kialakuló latencia III-mal jellemezhető lymphoproliferatiók esetében valószínűsíthető. Lehetséges ugyanakkor, hogy a vírusgenom által kódolt fehérjék egyes közvetett hatásai onkogének. Így például a bcl2 magas értékei és alacsonyabb apoptosisgyakoriság az EBV-genom pozitív esetekre jellemző. A FasL jelen van a gyomor LELC-k sejtjein és bár több a cytotoxicus sejt a genom pozitív LECL-kban, a Fas/FasL rendszer útján a lymphocyták elölése az immunfelügyelet mérséklődését eredményezheti (22). A p53 kifejeződése azonos gyakoriságú a genom pozitív és negatív tumorokban (6, 12), bár leírtak fokozott p53 kifejeződést is (47). A tumorok keletkezését elősegítő microsatellita instabilitás azonos gyakoriságú genom pozitív és negatív tumorokban (26). Kivételt jelentenek a gyomorcarcinoma miatt operáltak genom pozitív csonkcarcinomái (5), melyekben az instabilitás gyakoribb. A H. pylori pozitivitás ritkább a genom pozitív gyomortumorokban (27,47).

3. A gyomorcarcinomák mintegy 10%-a EBV-genom pozitív (túlnyomóan adenocarcinomák (37), a ritka LELC-k esetében (a gyomorcarcinomák 1–2%-a) a pozitivitás 80–100%-os (31, 35, 39), a gyomorcsonk-carcinomák 27–35%-ban genom pozitivak (3). Hangsúlyozni kell azonban, hogy az egyes kórszövettani típusok [LELC (4), carcinoma lymphocytás stromával (45) adenocarcinoma lymphocytás in-

filtratióval, adenocarcinoma lymphocytás stroma nélkül) éles elkülönítése problematikus, minthogy a lymphocyták jelenléte az EBER pozitív esetekben változatos mértékű (12, 31)].

A gyomor LELC-i férfiakban gyakoribbak, jobb prognózisúak az adenocarcinomáknál, jelentősen ritkább invazív növekedésük (33), áttétképzésük. Az EBV-genom pozitív gyomorcarcinomák viszonylagos gyakorisága, és hogy 54%-ban a gyomor felső harmadában cardialisan-subcardialisan helyezkednek el (31 és az ismertetett 2. eset), a vírusrezervoár az oropharynx közelségével magyarázható.

Ami az LELC-ek CD5 reakcióját illeti, jelen két esetben összefüggő tumorsejtcsoportok pozitivitását észleltük. Mások (20) 109 thymustumoros eset közül 3 LELC-t figyeltek meg, melyek közül 2 volt CD 5 (clone 4C7) pozitív. A thymustumorokban kimutatott CD5 pozitív fehérje megegyezik a T-lymphocyták 67 kD molekulasúlyú fehérjéjével (20), mely a T-sejtek proliferációt elősegítő receptora, ligandja a CD72 (14). *Hishima és mtsai* (14) thymuscarcinomákban észleltek CD5 pozitív tumorsejteket (7/7 pozitív), mások (20) thymuscarcinomák 62%-ában, 3 „lymphoepitheliomás vonásokat mutató" esetükből kettőben. Tudomásunk szerint gyomor LELC-kban a tumorsejtek CD5 pozitivitásáról eddig nem számoltak be. Feltehető, hogy a közös előbéleredettel kapcsolatos markersajátságról van szó. Eredetének, gyakoriságának tisztázására további LE-k és LELC-k vizsgálata indokolt.

4. Nem világos az LELC-k lymphocytás reakciójának patomechanizmusa és esetleges antiproliferatív és/vagy antivirális hatása. A gyomor LELC-iban a lymphocyták túlsúllyal MHC I. osztályú antigének által korlátozott, magas proliferációs aktivitású, a tumoros sejtkötegeket infiltráló, a tumorsejtekkel szoros érintkezésben álló cytotoxicus $CD8^+$ T-sejtek, míg a stromalis elhelyezkedésű $CD4^+$ lymphocyták száma elenyészően kevés (36). Az EBV-genom pozitív LECL-kban a tömeges $CD8^+$ lymphocytás reakció gyakoribb, mint a genom pozitív adenocarcinomákban. A cytotoxicus marker TIA1 is gyakrabban mutatható ki genom pozitív, mint negatív esetekben (21). A cytotoxicus sejteknek (CTL) a tumoros proliferáció immunfelügyeletében mutatkozó „hatástalansága", a tumorsejtek apoptosisának alacsony szintje egyesek (16) szerint a CTL-k inaktív állapotával lehet kapcsolatos, bár ez ellen szól a CD45R0 pozitív, azaz aktivált T-sejtek magas száma mindkét esetünkben. Felmerült az a lehetőség is, hogy a LELC-k Fas ligand (FasL) pozitív tumorsejtjei elölik a Fas pozitív lymphocytákat, ami magyarázhatja ezekben az apoptoticus lymphocyták magasabb és az apoptoticus tumorsejtek alacsonyabb számát (21). Mindazonáltal EBV pozitív és negatív LELC-k tumorsejtjeinek FasL és Fas pozitivitásában nincs szignifikáns különbség (22).

Szembetűnő vonás, hogy míg a genom pozitív és negatív tumorok MHC I. molekula kifejeződése azonos mértékű, az EBV-genom pozitív LELC-k és adenocarcinomák sejtjei erőteljes, az EBV-genom negatív adenocarcinomáknál kifejezettebb HLA-DR reakciót mutatnak (6, 36).

Ismeretes az is, hogy egészséges, vírusfertőzésen átesett, tünetmentes donorok CTL-i az EBV több mint 60, a litikus és a latens fázisra jellemző antigén-epitopjára HLA I. és II. osztályú molekulák korlátozta módon specifikusak, kifejezett allélspecificitással és egy-két epitóppeptid domináns szerepével (17). Ugyanakkor mások (23) megfigyelték, hogy egy EBV pozitív gyomor LELC CTL-i, bár elölik az EBV által transzformált sejteket, nem fejeznek ki EBV-specifikus peptid epitópokat, ezért arra gondolnak, hogy a tumorsejtek celluláris és nem virális antigénjei felelősek a CTL-reakció kiváltásáért.

Mindkét ismertetett LELC-ban mutatkozó epithelioid histiocyták magas száma a tumorsejtek által termelt monocyta kemoattraktáns protein-1 magas szintű kifejeződésével lehet kapcsolatos (46).

Összegzésként azt mondhatjuk, hogy az aktivitásában részben korlátozott $CD8^+$ cytotoxicus lymphocytás reakció célsejtjei feltehetően az LELC-ek tumoros elemei. További esetek vizsgálata tisztázhatja a cytotoxikus sejteknek e tumorok immunfelügyeletében játszott szerepét.

5. Ismertetett 1. esetünk az EBV-genom pozitív LELC mikroszkópos szomszédságában elhelyezkedő differenciált, lymphocytákkal nem társult adenocarcinoma, továbbá a normális és dysplasticus hámsejtek, a stroma lymphocytái egyaránt genom negatívak voltak. Hasonló ritka genom pozitív és negatív kettős, vagy többszörös gyomorcarcinomát mások is leírtak (29, 35, 40). Az ilyen többszörös carcinomák atípusos proliferációra hajlamosító tényezők (például krónikus atrophiás gastritis) jelenlétével magyarázhatók, esetleg azzal, hogy az EBV elsősorban kevéssé differenciált tumorok genezisében szerepel. Ismert olyan mérsékelt malignitású MALT-lymphoma, mely genom negatív volt, nagysejtes transzformációja genom pozitivitás kialakulásával járt (44). A gyomor LELC-k primer multiplicitása is ismert (10). Mások (31) említést tesznek LELC-kal foglalkozó munkájukban lymphocytás stromájú kettős carcinomákról (6/132 eset), nem foglalkoznak azonban e kettős tumorok EBV-genom státusával. Multifokális genom pozitív gyomor LELC szinkron fordulhat elő a gyomor genom negatív MALT-lymphomájával (10). Mindez arra mutat, hogy a vírussal való társulásnak a mikroszkópos közelség nem előfeltétele, és az LE-k és az LELC-k, esetleg sejtes előalakjaik fogékonyabbak a vírussal történő társulásra, mint az adenocarcinomák.

IRODALOM: 1. *Ambinder, R. A., Mann, R. B.*: Detection and characterization of Epstein–Barr virus in clinical specimens. Am. J. Pathol., 1994, *145*, 239-252. – 2. *Anagnostopoulos, I., Hummel, M.*: Epstein–Barr virus in tumours. Histopathol. 1996, *29*, 297-315. – 3. *Baas, I. O., van Rees, B. P., Musler, A. és mtsai*: Helicobacter pylori and Epstein–Barr virus infection and the p53 tumor suppressor pathway in gastric stump cancer compared with carcinoma of the non-operated stomach. J. Clin. Pathol., 1998, *51*, 662-666. – 4. *Burke, A. P., Yen, T. S., Shekitka, K. M. és mtsa*: Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein–Barr virus demonstrated by polymerasse chain reaction. Mod. Pathol., 1990, *3*, 377-380. – 5. *Chang, M. S., Lee, J. H., Kim, J. P. és mtsai*: Microsatellite instability and Epstein–Barr virus infection in gastric remnant cancers. Pathol. Int. 2000, *50*, 486-92. – 6. *Chapel, F., Fabiani, B., Davi, F. és mtsai*: Epstein–Barr virus and gastric carcinoma in Western patients: comparison of pathological parameters and p53 expression

in EBV-positive and negative tumours. Histopathol., 2000, *36*, 252-261. – 7. *Fingeroth, J. D., Diamond, M. E., Sage,D. R. és mtsai*: CD 21-dependent infection of an epithelial cell line, 293, by Epstein–Barr virus. J. Virol. 1999, *73*, 2115-2125. – 8. *Fischer, E. M., Mouhoub, A., Maillet, F. és mtsai*: Expression of CD 21 is developmentally regulated during maturation of human T lymphocytes. Int. Immunol., 1999, *11*, 1841-49. – 9. *Fukayama, M., Hayashi, Y., Iwasaki, Y. és mtsai*: Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein–Barr virus infection of the stomach. Lab. Invest., 1994, *71*, 73-81. – 10. *Greiner, A., Kirchner, T., Ott, G. és mtsai*: Occurence of multiple lymphoepithelioma-like carcinomas and MALT-type lymphoma in the stomach: detection of EBV in carcinomas but not in lymphoma. Histopathol., 1996, *29*, 51-56. – 11. *Gulley, M. L, Amin, M. B., Nicholls, J. M. és mtsa*: Epstein–Barr virus is Detected in the Undifferenciated Nasopharyngeal carcinoma but not in Lymphoepithelioma like carcinoma of the Urinary Bladder. Hum. Pathol., 1995, *26*, 1207-1214 – 12. *Gulley, M. L., Pulitzer, D. T., Eagan, P. A. és mtsa*: Epstein–Barr virus infection is an early event in gastric carcinogenesis and is independent of bcl-2 expression and p53 accumulation. Hum. Pathol. 1996, *27*, 20-27. – 13. *zur Hausen, A., Brink, A. A. T. P., Craanen, M., E. és mtsaik*: Unique transcription pattern of Epstein–Barr virus (EBV) in EBV-carrying gastric adenocarcinomas. Expression of the transforming BARF1 Gene. Canc. Research, 2000, *60*, 2745-2748. – 14. *Hishima, T., Fukayama, M., Fujisawa, M. és mtsai*: CD5 expression in thymic carcinoma. Am. J. Pathol., 1994, *145*, 268-275. – 15. *Holmgren, L., Szeles, A., Rajnavölgyi, E. és mtsai*: Horizontal transfer of DNA by the uptake of apoptotic bodies. Blood, 1999, *93*, 3956-3963. – 16. *Kasai, K., Kon, S., Sato, N. és mtsai*: Case report of lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. Lymphoid population consisting of cytotocxic T-cells in resting state. Path. Res. Pract., 1999, *195*, 773-779. – 17. *Khanna, R., Moss, D. J., Burrows, S. R.*: Vaccine strategies against Epstein–Barr virus-associated diseases: lessons from studies on cytotoxic T-cell-mediated immune regulation. Immunol. Reviews, 1999, *170*, 49-64. – 18. *Kim, J. S., Paik, S. R., Kim, H. K. és mtsai*: Epstein–Barr virus and CD 21 expression in gastrointestinal tumors. Path. Res. Pract., 1998, *194*, 705-711. – 19. *Klein, E.*: The complexity of the Epstein–Barr virus infection in humans. Path. Oncol. Res., 1998, *4*, 3-7. – 20. *Kornstein, M. J., Rosai, J.*: CD5 labeling of thymic carcinomas and other nonlymphoid neoplasms. Am. J. Clin. Path., 1998, *109*, 722-726 – 21. *Kume, T., Oshima, K., Shinohara, T. és mtsai*: Low rate of apoptosis and overexpression of bcl-2 in Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma. Histopathol., 1999, *34*, 502-509. – 22. *Kume, T., Oshima, K., Yamashita, Y. és mtsai*: Relationship between Fas-ligand expression on carcinoma cell and cytotoxic T-lymphocyte response in lymphoepithelioma-like cancer of the stomach. Int. J. Cancer, 1999, *84*, 339-343. – 23. *Kuzushima, K., Nakamura, S., Nakamura, T. és mtsai*: Increased frequency of antigen-specific CD8$^+$ cytotoxic T-lymphocytes infiltrating an Epstein–Barr virus asociated gastric carcinoma. J. Clin. Invest., 1999, *104*, 163-171. – 24. *Leight, E. R., Sugden, B.*: EBNA-1: a protein pivotal to latent infection by Epstein–Barr virus. Rev. Med. Virol., 2000, *10*, 83-100. – 25. *Leoncini, L., Vindigni, C., Megha, T. és mtsai*: Epstein–Barr virus and gastric cancer: data and unanswered questions. Int. J. Cancer, 1993, *53*, 898- 901. – 26. *Leung, S. Y., Yuen, S. T., Chung, L. P. és mtsai*: Microsatellite instability, Epstein–Barr virus, mutations of type II transforming growth factor beta receptor and BAX in gastric carcinomas in Hong Kong Chinese. Br. J. Cancer, 1999, *79*, 582-8. – 27. *Levine, P., Stemmermann, G., Lenette, E. T. és mtsai*: Elevated antibody titers to Epstein–Barr virus prior to the diagnosis of Epstein–Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. Int. J. Cancer, 1995, *60*, 642-644. – 28. *Lin, C.-T., Chen, W., Hsu, M.-M. és mtsa*: Clonal versus polyclonal Epstein–Barr virus infection in nasopharyngeal cell lines. Lab. Invest., 1997, *76*, 793-798. – 29. *Matsunou, H., Konishi, F., Hori, H., és mtsai*: Characteristics of Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma in Japan. Cancer, 1996, *77*, 1998-2004. – 30. *Murray, P. G., Niedobitek, G., Kremmer, E. és mtsai*: In situ detection of Epstein–Barr virus-encoded nuclear antigen 1 in oral hairy leukoplakia and virus associated carcinomas. J. Pathol., 1996, *178*, 44-47. – 31. *Nakamura, S., Ueki, T., Yao, T. és mtsai*: Epstein–Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridisation in 99 tumors, including a morphologic analysis. Cancer, 1994, *73*, 2239.49. – 32. *Niedobitek, G., Young, L. S., Sam, C. K. és mtsai*: Expression of Epstein–Barr virus genes and lymphocyte activation molecules in undifferentiated nasopharyngeal carcinomas. Am. J. Pathol., 1992, *140*, 879-887. – 33. *Nishikaura, J., Yanai, H., Mizugaki, Y. és mtsai*: Case report: hypoechoic submucosal nodules, a sign of Epstein–Barr virus-associated early gastric cancer. J. Gastroent. Hepatol., 1998, *13*, 1080. – 34. *Ott, G., Kirchner, Th., Müller-Hermelink, H. K.*: Monoclonal Epstein–Barr virus genom but lack of EBV-related protein expression in different types of gastric lymphoma. Histopathol. 1994, *25*, 323-329. – 35. *Rowlands, D. C., Ito, M., Mangham, D. C. és mtsai*: Epstein–Barr virus and carcinomas: rare association of the virus with gastric adenocarcinomas. Brit. J. Canc., 1993, *68*, 1014-1019. – 36. *Saiki, Y., Ohtani, H., Naito, Y. és mtsai*: Immunophenotypic characterization of Epstein– Barr virus-associated gastric carcinoma: massive infiltration by proliferating CD8$^+$ T-lymphocytes. Lab. Invest., 1996, *75*, 67-76. – 37. *Shibata, D., Weiss, L. M.*: Epstein–Barr-virus associated gastric adenocarcinoma. Am. J. Pathol., 1992, *140*, 769-774. – 38. *Sugawara, Y., Mizugaki, Y., Uchida, T. és mtsai*: Detection of Epstein–Barr virus (EBV) in hepatocellular carcinoma tissue: a novel EBV latency characterized by the absence of EBV-encoded small RNA expression. Virology, 1999, *256*, 196-202. – 39. *Takano, Y., Kato, Y., Saegusa, M. és mtsaik*: The role of the Epstein–Barr virus in the oncogenesis of EBV(+) gastric carcinomas. Virchows Arch., 1999, *434*, 17-22. – 40. *Tokunaga, M., Land, Ch. E., Uemura, Y. és mtsai*: Epstein–Barr virus in gastric carcinoma. Am. J. Pathol., 1993, *143*, 1250-1254. – 41. *Tokunaga, M., Land, C. E.*: Epstein Barr Virus Involvment in Gastric Cancer: Biomarker for Lymph Node Metastasis. Cancer Epid. Biomarkers Prev., 1998, *7*, 449-450 – 42. *Tornóczky, T., Kelényi, G. és Pajor, L.*: EBER oligonucleotide RNA in situ hybridisation in EBV associated neoplasms. Path. Oncol. Res., 1998, *3*, 201-205. – 43. *Uemura, Y., Tokunaga, M. Arikawa, J. és mtsai*: A unique morphology of Epstein–Barr virus-related early gastric carcinoma. Cancer Epid. Biomarkers Prev., 1994, *3*, 607. – 44. *Vasef, M. A., Weiss, L. M., Chen, Y.-Y. és mtsa*: Gastric lymphoepithelioma-like carcinoma and jejunal B cell MALT lymphoma with large cell transformation. Am. J. Clin. Pathol., 1996, *105*, 560–566. – 45. *Watanabe, H., Enjoji, M., Imai, T.*: Gastric carcinoma with lymphoid stroma: its morphologic characteristics and prognostic correlations. Cancer, 1976, *38*, 232-243. – 46. *Wong, M. P., Cheung., KN., Yuen, S. T. és mtsai*: Monocyte chemattractant protein 1 (MCP 1) expression in primary lymphoepithelioma-like carcinomas (LELCs) of the lung. J. Pathol., 1998, *186*, 372-377. – 47. *Wu, M. S., Shun, C. T., Wu, C. C. és mtsai*: Epstein–Barr virus-associated gastric carcinoms: relation to H.pylori infection and genetic alterations. Gastroenterology, 2000, *118*, 1031-1038. – 48. *Yanai H., Takada, K., Shimizu, N. és mtsai*: Epstein–Barr virus infection in non-carcinomatous gastric epithelium. J. Pathol., 1997, *183*, 293-298. – 49. *Yoshiyama, H., Imai, S., Shimizu, N. és mtsai*: Epstein–Barr virus infection of human gastric cacinoma cells: implication of the existence of a new virus receptor different from CD 21. J. Virol., 1997, *71*, 5688-91. – 50. *Yuen, S. T., Chung, L. P., Leung, S. Y. és mtsai*: In situ detection of Epstein–Barr virus in gastric and colorectal adenocarcinomas. Am. J. Surg. Path., 1994, *11*, 1158-1163.

(Lukács Miklós dr., *Pécs*, Akác u. 1. 7632)

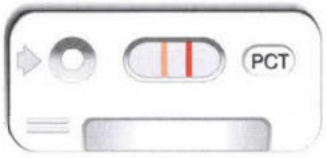
„A penicillint senki sem találhatta fel, mert végtelen idők előtt a természet és egy bizonyos penész már előállította... Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát, csupán felhívtam rá az emberek figyelmét és nevet adtam neki."

Alexander Fleming

PCT-Q

GYORSTESZT

A súlyos infekciók
és a szepszis diagnosztizálására PCT (Procalcitonin)







Pentaglobin®

Pentaglobin®
a súlyos bakteriális infekciók és a szepszis korai kezelésére

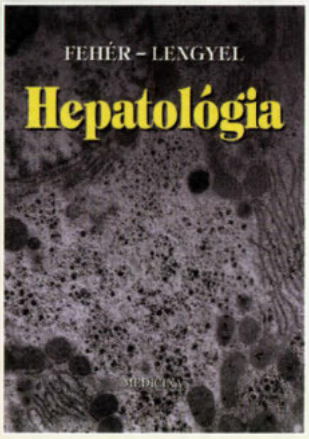
B·R·A·H·M·S
DIAGNOSTICA GMBH
Neuendorfstr. 25. D-16761 Hennigsdorf/Berlin,
www.procalcitonin.com

Biotest
Forgalmazza:
Biotest Hungaria Kft.
1118 Budapest, Beregszász út 55/B.
Telefon: 248-2400
Fax: 248-2410

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

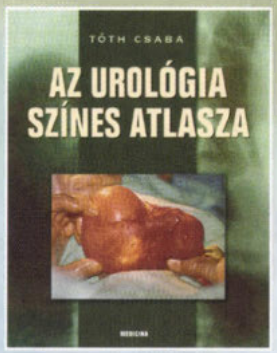
Hepatológia

Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella



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

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



Tóth Csaba:

Az urológia színes atlasza

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

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

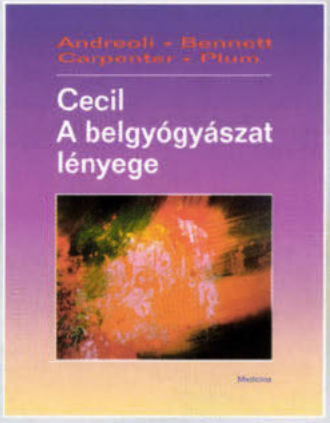
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum

Cecil: A belgyógyászat lényege

A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

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



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

MEDICINA

Szigetsejt-citoplazma és glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitestek kis súllyal született fiatal felnőttekben

Luczay Andrea dr.[1], Vásárhelyi Barna dr.[1], Madácsy László dr.[1], Pánczél Pál dr.[2] és Tulassay Tivadar dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)[1]
III. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Romics László dr.)[2]

A kis születési súly számos idült felnőttkori betegség szempontjából kockázati tényező. A szerzők komplex utánvizsgálat keretében kis súllyal született 19–21 éves felnőttek (41 nő/34 férfi) szérumában vizsgálták a szigetsejt-citoplazma elleni antitest (ICA), glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest (GADA) és tirozinfoszfatáz elleni antitest (IA2) előfordulási gyakoriságát. A 75 vizsgált egyén 32%-ában ICA és/vagy GADA pozitivitás igazolódott; a vizsgált egyének 11%-ában mindkét antitest jelen volt. IA2 pozitivitás nem volt. A nagyarányú antitest-pozitivitás oka nem tisztázott. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy ez a jelenség játszhat-e szerepet a kis súllyal született felnőttek körében gyakrabban előforduló szénhidrátanyagcserezavarok kialakulásában.

Kulcsszavak: alacsony születési súly, 1-es típusú diabetes mellitus, szigetsejt-citoplazma elleni antitest, glutaminsav-dekarboxiláz elleni autoantitest, tirozinfoszfatáz elleni autoantitest

High prevalence of islet cell and glutamate decarboxilase antibodies in healthy young adults born with low birth weight. Low birth weight is an independent risk factor for several chronic adult diseases. The authors determined the prevalence of islet cell cytoplasmatic antibody (ICA), glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) and tyrosine phosphatase antibody (IA2) in 41 women and 34 men born with a birth weight under 2500 grams. ICA and/or GADA positivity was detected in 32% of the subjects tested. Both antibodies were present in 11% of the subjects. IA2 positivity was not found in any of the enrolled subjects. The cause of the high prevalence of autoantibodies is still unclear. Further studies are needed to elucidate whether this phenomenon might have a role in the development of metabolic disturbances in late adulthood.

Key words: low birth weight, type 1 diabetes mellitus, islet cell cytoplasmatic antibody, glutamate decarboxilase antibody, tyrosine phosphatase antibody

A cardiovascularis betegségek népegészségügyi jelentőségét nem lehet eléggé hangsúlyozni, különösen Magyarországon, ahol a halálesetek kétharmadában szerepet játszanak ezek a kórképek. Hatékony megelőzésük azonban csak a kialakulásukat elősegítő kockázati tényezők minél jobb hatásfokú kiküszöbölésével lehetséges. Az 1990-es évek során vált ismertté, hogy ilyen rizikófaktor lehet az alacsony születési súly is.

Barker és mtsai vizsgálataik során azt találták, hogy a kis súllyal született egyéneknél időskorban nagyobb a cardiovascularis morbiditás és mortalitás; a hypertonia, az inzulinrezisztencia, az obesitas és a 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciája emelkedett. Számos epidemiológiai vizsgálat alapján az alacsony születési súly független rizikótényező ezen betegségek kialakulása szempontjából (1, 2, 3).

A Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikán 1998–1999-ben alacsony születési súlyú fiatal felnőttek bevonásával végzett vizsgálatsorozatunk kapcsán megállapítottuk, hogy a fokozott kockázatra utaló kezdeti jelek már ebben az életkorban kimutathatók. Eredményeinkről több nemzetközi folyóiratban beszámoltunk (13, 14, 15, 16).

Egyes adatok szerint a kis születési súly az immunrendszer működését is érinti. A T-sejt által közvetített immunfunkciók megváltozása nemcsak az infekciók gyakoriságát növeli, hanem fogékonyabbá tehet bizonyos autoimmun kórképek iránt is. *Philips és mtsai* adatai szerint a kis születési súlyú nőkben időskorban több, mint 30%-os gyakorisággal mutathatók ki pajzsmirigy elleni autoantitestek (12). Arra vonatkozóan nincs adat, hogy az alacsony születési súly emeli-e egyéb autoantitestek prevalenciáját fiatal felnőttekben.

Munkánk célja az volt, hogy kis születési súlyú felnőttektől levett vérmintákban meghatározzuk a pancreas-szigetsejt elleni autoantitestek jelenlétét, és azok előfordulási gyakoriságát összevessük az egészséges magyarországi referenciaértékekkel.

Rövidítések: IA = szigetsejt-citoplazma elleni antitest; GADA = glutaminsav-dekarboxiláz elleni antitest; IA2 = tirozin foszfatáz elleni antitest

Betegek és módszer

A vizsgálatba olyan, egészségesnek tűnő fiatal felnőtteket vontunk be, akiknek születési súlya 2500 gramm alatti volt. Somatomentalis fejlődésük a perinatalis időszaktól kezdve normális volt. Kizáró ok volt idült krónikus betegség jelenléte, gyógyszerszedés és az első fokú rokonokat érintő 1-es típusú diabetes mellitus előfordulása.

Az 1998–1999-ben végzett szűrővizsgálatba bevont 103 egyén közül technikai okok miatt 28-nál nem tudtuk a vizsgálatot elvégezni; végül 75 (41 nő/34 férfi) szigetsejt-citoplazma elleni antitest (ICA), glutaminsav-dekarboxiláz elleni autoantitest (GADA) és tirozinfoszfatáz elleni autoantitest (IA2) szérumszintjét határoztuk meg. A gestatiós kor és a születési súly alapján intrauterin retardált („small for gestational age"– SGA) és valódi („appropriate for gestational age„ – AGA) koraszülöttekre osztottuk a vizsgált 75 egyént. A két csoport közötti határértéknek az adott gestatiós korhoz tartozó születési súlygörbe 5%-os percentil értékét választottuk. Ennek alapján a vizsgált 41 nő közül 19 volt intrauterin sorvadt (gestatiós kor: 33,5 ± 3 ,7 hét, születési súly: 1802 ± 530 g) és 22 volt valódi koraszülött (31,0 ± 3,9 hét, 1825 ± 264 g); a 34 férfiból 16 volt intrauterin sorvadt (34,6 ± 1,1 hét, 1704 ± 315 g) és 18 volt valódi koraszülött (32,9 ± 2,4 hét, 1980 ± 335 g).

Az ICA meghatározást indirekt immunfluoreszcenciás módszerrel végeztük, antigénként 0-vércsoportú emberi pancreas kriosztátos metszeteit használtuk, második antitestként Heintel gyártmányú, FITC-tal jelzett antihumán IgG-t alkalmaztunk. A kimutathatóság határa 10 JDFu (Juvenile Diabetes Foundation Unit), a koncentráció meghatározása ismert koncentrációjú antitestet tartalmazó minták hígítási sorának az adott szérum pozitivitásával való összehasonlítása alapján történt (10). A GADA és IA2 meghatározásra RIA módszert használtunk. A pozitivitás határa GADA esetében 0,9 U/ml, IA2 esetében 0,75 U/ml volt. Referenciaértékeknek *Pánczél és mtsai* által közölt eredményeket tekintettük (10).

Adataink statisztikai elemzésére Fischer-féle exact tesztet használtunk.

Eredmények

Eredményeinket az *1. táblázat*ban foglaltuk össze. IA2 pozitivitást kimutatni nem tudtunk. ICA pozitivitás az esetek 8%-ában, GADA pozitivitás 13%-ában, kettős pozitivitás 11 %-ában volt kimutatható. ICA és/vagy GADA pozitivitás az esetek 32%-ában volt detektálható. Két esetben 40 JDFu-nál magasabb titerű ICA pozitivitást találtunk, 1 esetben az ICA titere 80 JDFu volt. Nemi különbségre utaló jelet nem találtunk. Az ellenanyag pozitivitást a retardáció mértéke nem befolyásolta.

Az ICA és a GADA autoantitestek prevalenciája szignifikánsan nagyobb volt a referenciaértékeknél (ICA: 3,9%, GADA: 0%) (mindkét esetben $p < 0,001$).

1. táblázat: Szigetsejt elleni autoantitest (ICA) és glutaminsav-dekarboxiláz elleni autoantitest (GADA) előfordulási gyakorisága 2500 gramm alatti születési súlyú nőkben (N) és férfiakban (F)

	Esetszám	Összes arányában (%)	Nem
Összes eset	75		42 N/ 33 F
ICA pozitív	6	8	3 N/ 3 F
GADA pozitív	10	13	4 N/ 6 F
ICA és GADA pozitív	8	11	4 N/ 4 F
Összes pozitív eset	24	32	7 N/ 10 F
Autoantitest negatív	51	68	23 N/ 17 F

Megbeszélés

Az irodalomban elsőként mutattunk ki rendkívül magas arányban szigetsejt elleni autoantitesteket kis súllyal született fiatal felnőttekben. Arra vonatkozóan, hogy mi állhat a jelenség hátterében, csak feltételezéseink vannak.

Chandra és mtsai már 1977-ben leírták, hogy a kis súllyal született csecsemők és fiatal gyermekek thymusának működése kóros; perifériás T-lymphocyta számuk alacsonyabb, a szubpopulációk megoszlása az egészségesekétől eltérő (5). Ez a megfigyelés magyarázatot adhat az autoantitestek magas előfordulási gyakoriságára.

A megfigyelt magas autoantitest-arány, illetve az 1-es típusú diabetes mellitusban ismerten megváltozott T-helper-1/T-helper-2-lymphocyta arány miatt az alacsony súllyal született populációban elméletileg az 1-es típusú diabetes mellitus nagyobb előfordulási gyakorisága lenne várható. Ezt azonban nagy epidemiológiai vizsgálatok eredményei nem támasztják alá.

Bár *Khan és mtsai* kimutatták, hogy alacsony születési súlyúakban hamarabb manifesztálódik az 1-es típusú cukorbetegség, a születési súly és a betegség gyakorisága között nem találtak kapcsolatot (7). *Dahlquist és mtsai* 4584 diabeteses egyén adatainak elemzésével igazolták, hogy az alacsony születési súly nem jelent fokozott rizikót az 1-es típusú diabetes mellitus megjelenése szempontjából; sőt, a kis születési súly védő szerepe is felvetődött az irodalomban (6, 9). *Bock és mtsai* 837 diabeteses és azonos időben született egészséges gyermek születési adatait összehasonlítva nem találtak különbséget a perinatalis adatok tekintetében (4). *Lawner és mtsai* hasonló eredményre jutottak 221 diabeteses és 197 egészséges egyén adatait elemezve (8).

Saját korábbi megfigyeléseink is azt igazolják, hogy az 1-es típusú diabeteses gyermek születési súlya nem tér el a magyarországi átlagértéktől. A klinikákon gondozott közel 400 diabeteses gyerekek között az alacsony születési súly gyakorisága 9,8% (nem közölt adat), ami nem tér el a magyarországi adatoktól.

Eredményeinket összefoglalva megállapítottuk, hogy az alacsony születési súlyú fiatal felnőttek körében rendkívül magas a szigetsejt ellenes antitestek előfordulási gyakorisága. Ez azonban sem a saját, sem a nemzetközi irodalmi adatok alapján nem jár az 1-es típusú diabetes szempontjából fokozott kockázattal. További utánkövetéses vizsgálatok szüksé-

gesek annak eldöntésére, hogy az ellenanyagok jelenléte állandó vagy átmeneti jellegű-e, illetve, hogy ezek szerepet játszhatnak-e az alacsony születési súlyúaknál időskorban gyakoribb metabolikus problémák kialakulásában.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki Bornemisza Beryll technikai munkatársnak gondos munkájáért, az indirekt immunfluoreszcencia kivitelezéséért. Kalapos Judit, Stubnya Gusztáv dr., Dezsőfi Antal dr. és Szabó Miklós dr. a szűrővizsgálat technikai lebonyolításában, az adatgyűjtésben segített.

A vizsgálat az OTKA (T031950, F032024, T022829) és az ETT (511/96, 556/96) támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Barker, D. J. P.*: In utero programming of chronic disease. Clin. Sci., 1998, *95*, 115-128. – 2. *Barker, D. J. P., Hales. C. N., Fall, C. H. D., Osmond, C. és mtsai*: Type-2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993, *36*, 62-67. – 3. *Barker, D. J. P., Winter, P. D., Osmond, C. és mtsa*: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet, 1989, *2*, 577-580. – 4. *Bock, T., Pedersen, C. R., Volund, A. és mtsa*: Perinatal determinants among children who later develop IDDM. Diabetes Care, 1994, *17*, 1154-1157. – 5. *Chandra, R. K., Ali, S. K., Kutty, K. M. és mtsa*: Thymus-dependent lymphocytes and delayed hypersensitivity in low birth weight infants. Biol. Neonate., 1977, *1-2*, 15-18. – 6. *Dahlquist, G., Bennich, S. S., Kallen, B.*: Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin dependent (type I) diabetes: population based case-control study. BMJ, 1996, *313*, 1174-1177. – 7. *Khan, N, Couper, J. J.*: Low-birthweight infants show earlier onset of IDDM. Diabetes Care 1994, *17*, 653-656. – 8. *Lawner-Haevner, J., Cruickhanks, K. J., Hay, W. W. és mtsa*: Birth size and risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) Diabetes. Res. Clin. Pract., 1994, *24*, 153-159. – 9. *McKinney, P. A., Parslow, R., Gurney, K. A. és mtsai*: Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, UK. Diabetes Care, 1999, *22*, 928-932. – 10. *Pánczél P., Külkey O., Luczay A. és mtsai*: Hasnyálmirigy-szigetsejt elleni antitestek a klinikai gyakorlatban. Orv. Hetil., 1999, *140*, 2695-2701. – 11. *Peakman, M., Warnock, T., Vats, A. és mtsai*: Lymphocyte subset abnormalities, autoantibodies and their relationship with HLA DR types in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes and their first degree relatives. Diabetologia, 1994, *37*, 155-165. – 12. *Phillips, D. I., Cooper, C., Fall, C. és mtsai*: Fetal growth and autoimmune thyroid disease. Quart. J. Med., 1993, *86*, 247-253. – 13. *Szathmári, M., Vásárhelyi, B., Reusz, G. S. és mtsa*: Adult cardiovascular risk factors in premature babies. Lancet, 2000, *356*, 945-946. – 14. *Szathmári, M., Vásárhelyi, B., Szabó, M. és mtsai*: Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. Calcified Tissue Int. DOI: 10.1007/s002230001193 (online hivatkozás) – 15. *Szathmári, M., Vásárhelyi, B., Tulassay, T.*: Effect of low birth weight on adrenal steroids and carbohydrate metabolism in early adulthood Hormone Research, in press – 16. *Vásárhelyi, B., Dobos, M., Reusz, G. S. és mtsa*: Normal kidney function and elevated natriuresis in young men born with low birth weight. Ped. Nephrol., 2000, *15*, 96-100.

(Luczay Andrea dr., *Budapest*, Bókay J.u. 54. 1083
e-mail:andrea@gyer1.sote.hu)



a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Az andrológia tankönyve

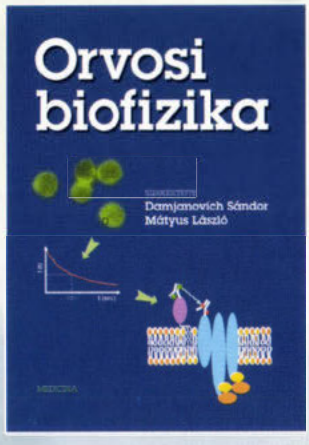
Szerkesztette: Papp György

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

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

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 egyetemeinken 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

MEDICINA

Fiatalkori méhtestrák

Orosz András dr.[1], Zs.Tóth Ferenc dr.[1], Molnár Anna dr.[2], és Orosz Gábor drd.

Fejér Megyei Szent György Kórház, Székesfehérvár, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály (mb. osztályvezető főorvos: Zs. Tóth Ferenc dr.)[1]
Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Szabolcsi István dr.)[2]

A szerzők meglehetősen fiatal, 23 éves méhtestrákos betegük esetének ismertetésével felhívják a figyelmet a kórkép fiatalkori előfordulásának lehetőségére. Rámutatnak azokra a hajlamosító tényezőkre (obesitas, anovulatiós cikluszavar, hypertonia, familiáris terheltség), amelyek betegüket prediszponálták az endometriumcarcinomára. Hangsúlyozzák, hogy a fiatalkori vérzészavar is lehet a corpuscarcinoma első tünete. Elengedhetetlennek tartják hasonló esetben a teljes körű endokrinológiai vizsgálatot, az endometriumvastagság szonográfiás mérését, a szövettani vizsgálatot, illetve a gondozásba vételt.

Kulcsszavak: endometriumcarcinoma, fiatalkori carcinoma

Carcinoma of the endometrium in the young. The authors aim is to draw the readers attention to the possible occurance of endometrial carcinoma in the young, by presenting the case of a 23 year-old woman. They highlight the riskfactors (obesity, anovulatory bleeding abnormality, hypertension, positive familial history), that may have lead to the development of the endometrial carcinoma of their patient. It is assumed, that bleeding abnormality of a young woman could be the first sign of the carcinoma of the uterinal corpus. They consider it obligatory in similar cases to: 1. perform a throughout investigation of the endocrinological status 2. measure the thickness of the endometrium with ultrasound 3. hystological examination 4. careful follow up.

Key words: endometrial carcinoma, endometrial carcinoma of the young

A méhtestrák leggyakoribb tünete a vérzési rendellenesség. A climacterium és főleg a senium betegsége, de ritkán 40 éves kor alatt is előfordul (3, 4, 5). A fejlett országokban a corpuscarcinoma prevalenciája emelkedik (2, 5). A tumor kialakulásában a korábban is közismert rizikófaktorokon (obesitas, hypertonia, diabetes mellitus, szülésszám) kívül szerepe van az anovulatiós cikluszavarnak, az endokrin sterilitásnak, a tartós – gestagenek által nem ellensúlyozott – oestrogenexpositiónak (2, 5). Egyre gyakrabban olvashatunk a polycystás ovarium syndroma (PCOS) lehetséges patogenetikai szerepéről corpuscarcinomában (4, 6).

Az általunk észlelt, irodalmi ritkaságnak számító 23 éves nulligravida esetének ismertetésével szeretnénk ráirányítani a figyelmet arra, hogy a vérzészavar akár fiatal korban is jelezhet méhtestrákot.

Esetismertetés

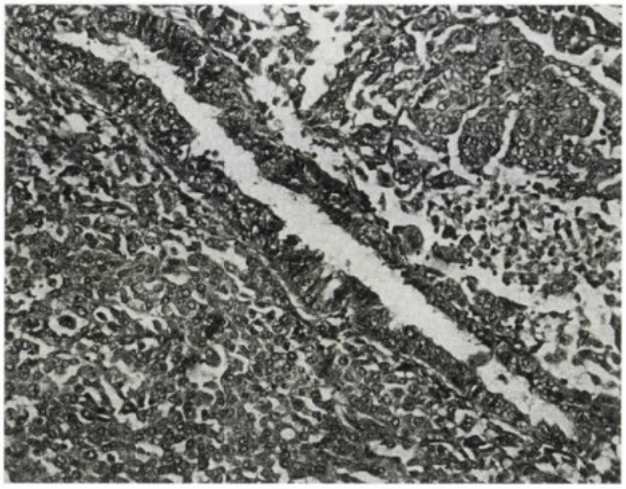
A 23 éves, 150 cm testmagasságú, 160 kg testtömegű (BMI: 55) 23 éves nő bő, alvadékos vérzés miatt került sürgősséggel osztályunkra anaemiás (hgb: 76 g/l, htk: 0,24 l/l, fehérvérsejtszám: 9,9 G/l , thrombocytaszám: 386 G/l) állapotban. Felvételkor rendesnél nagyobb, puhább uterust tapintottunk szabad környezetben, a nyitott nyakcsatornában szövetrészeket láttunk. A portiót ép hám fedte.

Transabdominalis szonográfiával a tágult uterusűrben 20 mm-es változó echodenzitású képlet ábrázolódott. Haemostatusának rendezése közben abortus incomplettus feltételezett diagnózissal curettage történt. A beavatkozás során a 10 cm-es szondahosszúságú uterusból tágítás nélkül bő, törmelékes kaparékot nyertünk.

Kórelőzményéből kiemelendő, hogy első menstruációja 9 évesen jelentkezett, ciklusa 3 évig szabályos volt, majd ötéves amenorrhoea következett. Betegünk már akkor is túlsúlyos volt, 17 éves korában gyógyszeres fogyókúra eredményeként a testsúlya 13 kg-ot csökkent, majd a menstruációs ciklusa is rendeződött. Ezt követően 30 kg-os súlygyarapodás ellenére vérzése még másfél évig szabályos volt. Obesitas miatt 19 évesen belgyógyászati rendelésekre járt, ahol hirsutismust, valamint esszenciális hypertoniát állapítottak meg, míg a Cushing-syndromát kizárták. Az akkori endokrinológiai eredményeket nem sikerült beszereznünk. Nőgyógyászati vizsgálaton egy alkalommal járt 21 éves korában bő fluor és havonta 1–2 napos pecsételő vérzés miatt. A nőgyógyásszal történt megbeszélés ellenére a gyulladásgátló kezelés után nem jelentkezett nőgyógyászati szűrővizsgálatra. Ezt követően ciklusa polymenorrhoeás, majd 2000 januárjától menorrhagiás jellegűvé vált. Négy hónappal később 4 hete tartó vérzés közben jelentkezett belgyógyászati rendelésen, ahonnan a súlyos fokú anaemia és 14 kg-os tisztázatlan eredetű testtömegcsökkenés miatt nőgyógyászati rendelésünkre irányították. Néhány nap múlva sürgősséggel került felvételre a nőgyógyászati osztályra. Familiáris anamnéziséből kiemelendő az édesanya, aki leányával hasonló habitusú volt, s aki 35 évesen, második szülése után 4 évvel a terhesség alatt felismert malignus emlődaganat következtében exitált. Az anya unokatestvérét és az ő anyját méhrák

miatt operálták (dokumentum nem áll rendelkezésünkre), jelenleg tünetmentesek, egészségesek. A beteg 16 éves leánytestvére normális testalkatú, menstruációs ciklusa szabályos.

A méhkaparék kórszövettani vizsgálata során a nagymennyiségű anyagban helyenként adenopapillaris, részben solid fészkeket alkotó daganatszövet volt látható. A sejtek polymorphak, a sejtmagok megnyúltak vagy lekerekedettek, hyperchromak, prominens nucleolusok láthatók, számos torz magoszlással. Necrosisok, bevérzések egyaránt megfigyelhetők. A kép megfelel az endometrium közepesen differenciált adenocarcinomájának. Gr. II. *(1. ábra)*. Ezek után transvaginalis szonográfiával (TVS) megállapítottuk, hogy a tumor a fundus közelében a myometriumot feléig infiltrálta. Az uterus alsó pólusán, illetve a cervixen kóros eltérés nem látszott.



1. ábra: Közepesen differenciált endometriumcarcinoma, grade 2

Bár a beteg még nem szült, fiatal kora ellenére hysterectomia és bilateralis salpingo-oophorectomia (BSO), valamint retroperitonealis lymphadenectomia mellett döntöttünk. Haemostatusának ismételt rendezése után került sor a műtétre.

A laparotomia során női ökölnyi, egyenletesen megnagyobbodott, sima felszínű uterust, makroszkóposan ép adnexumokat, intact visceralis és parietalis peritoneumot találtunk. Az uteruson és adnexumokon kívül eltávolítottuk az obturator fossa, a parailiacalis és paraaortalis kötőszövetet, illetve nyirokcsomókat.

Szövettani vizsgálatra 12 × 8 × 5 cm nagyságú uterus az adnexumokkal, valamint a paraaorticus és kismedencei nyirokcsomók kerültek. Mikroszkóp alatt a cervix kóros eltérést nem mutatott. A corpusnak megfelelően, részben exophyticus, részben intramuralis elhelyezkedésű daganatszövet volt, mely gyakorlatilag az egész fundust kitöltötte. A szöveti kép egyebekben a méhkaparék szövettani képével teljesen megegyezett. Az infiltratio a myometriumban egyes helyeken 10 mm mélységig (vastagságának feléig) terjedt be. Érbetörés, serosainfiltratio nem volt, míg az ovariumokban cystás degeneratio volt látható. A tubákon kóros eltérés szintén nem látszott. Az eltávolított nyirokcsomók reaktív jelenségeket mutattak. A kórisme ezek alapján az endometrium közepesen differenciált adenocarcinomája. Gr.II. A folyamat így FIGO (International Federation of Gynecology and Obstestrics) I/b stádiumnak felelt meg. Mitoticus activitási index: 39. Nyirokcsomók tumormentesek [N:0 (18 db.)].

A zavartalan posztoperatív szak 14. napján emittáltuk. Ezt követően az Országos Onkológiai Intézet javaslatának megfelelően ott irradiatióban részesült (megjegyezzük, hogy a postop. irradiatio szükségessége betegünk esetében kérdéses). Az ekkor végzett laboratóriumi vizsgálatok az enyhe anaemiát leszámítva a normális tartományon belül voltak. A műtét után 10 héttel végzett kismedencei és hasi CT, az endokrin paraméterek – az emelkedett dehidroepiandrosteron-szulfát szint kivételével – kórosat nem mutattak. A családi terheltség és a vélelmezett korábbi oestrogentúlsúly miatt mammográfia történt, negatív eredménnyel. Öt hónappal a műtét után a beteg panasz- és tünetmentes, testsúlya a tudatos fogyókúra és fokozott fizikai aktivitás következtében 30 kg-ot csökkent.

Megbeszélés

A daganatos betegségek által kiváltott halálozás a szív- és érrendszeri betegségek után következik. Az utóbbi években a cervix-/corpuscarcinoma arány a korábbi 5 : 1-ről 1 : 1-re (USA-ban 1:3) változott (5). Ebben szerepet játszik a méhnyakrák gyakoriságának csökkenése éppúgy, mint a méhtestrák által veszélyeztetett nők élethosszának növekedése. Emellett fontos lehet a szülésszám csökkenése, a különböző betegségek (obesitas, diabetes mellitus, hypertonia, anovulatio, PCOS), illetve az exogen oestrogenexpositio (5, 6).

A méhtestrák kifejezetten az időskor betegségének számít, azonban a fiatalok érintettsége növekszik. A negyven év alatti korcsoport corpuscarcinomában való részesedését 2–5%-ban adják meg (2, 6). Az általunk felkutatott irodalomban az eddig közölt legfiatalabb beteg 24 éves volt (3).

A daganat keletkezésében a genetikai hajlamon kívül, amit a familiáris halmozódás mutat, döntő szerepe van a szervezetben kialakuló ösztrogéntúlsúlynak, illetve a relatív gestagenhiánynak (2, 5, 6). Az obesitas szerepe vitathatatlan a daganatképződésben. A perifériás zsírszövetben zajló nagyfokú oestrogen-termelés, valamint az anovulatiós ciklus miatti progesteronhiány következménye az endometriumhyperplasia, majd az atípusos hyperplasia és végső soron az endometriumcarcinoma (4, 5).

A fiatalkori méhtestrák kezelési stratégiája nagyon alapos mérlegeléssel dönthető el. Ebben fontos szerepe lehet a tumor oestrogen és progesteron receptorainak meghatározásának is. Ia stádiumban, még nem szült nő esetén gondos utánkövetés mellett megengedhető a masszív gestagen terápia, későbbi reabrasióval (6). Súlyosabb esetben abdominalis hysterectomia és BSO végzendő a regionális nyirokcsomók eltávolításával. A paraaortalis lymphadenectomia Ib stádiumban a nemzetközi irodalomban vitatott. Közismert azonban, hogy a méh fundusából a ligamentum infundubulopelvicumon keresztül közvetlen nyirokutak vezetnek a paraaorticus nyirokcsomókhoz, ami a prognózis szempontjából fontos tényező (5). Metastaticus nyirokcsomók, több mint 50%-os myometriuminfiltratio, vagy grade III. esetén indokolt a posztoperatív irradiatio (1). *Papp*

szerint kevésbé differenciált (grade II., III.) endometriumcarcinoma esetén is hasznos a csonkbiztosítás posztoperatív irradiatióval (5).

Esetünk különlegessége, hogy a malignus betegség 23 éves betegünk méhében alakult ki. A beteg, csonkoló műtét árán, de tumormentessé vált, onkológiai prognózisa jó. A tanulság azonban egyértelmű: hajlamosító tényezők megléte (obesitas, diabetes mellitus, anovulatio, sterilitas) és akár egészen fiatal korban fellépő vérzészavar alapos vizsgálat után szövettani tisztázást indokol. Emelkedett ösztrogén-, vagy csökkent progeszterontermelés esetén vérzészavar nélkül is célszerű kortól függetlenül szűrővizsgálatként teljeskörű endokrinológiai vizsgálat és időnként ultrahangos endometriumvastagság-mérés az onkológiai éberséget szem előtt tartva.

IRODALOM: 1. *Barakat, R., Park, R. C., Grigsby, P. W. és mtsai*: Corpus: Epithelial tumors. In Principles and practice of Gynecologic Oncology. Szerk.: Hoskins W. J. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York: 1997, 874-875. old. – 2. *Crissman, J. D., Azoury, R. S., Barnes, A. E. és mtsa*: Endometrial Carcinoma in Women 40 Years of Age or Younger. Obstet. Gynecol., 1981, *57*, 699-704. – 3. *Kempson, R. L, Pokorny, G. E.*: Adenocarcinoma of the Endometrium in Women Aged forty and Younger. Cancer, 1968, *21*, 650-662. – 4. *Kulcsár T., Pete J., Pulay T. és mtsa*: Endometriumcarcinoma és polycystás ovarium syndroma (PCOS) együttes előfordulása 40 év alatti nőkben. Magy. Nőorv. L., 2000, *63*, 475-479. – 5. *Papp Z.*: A női nemi szervek jó- és rosszindulatú daganatai. In A szülészet-nőgyógyászat tankönyve. Szerk.: Papp Zoltán. Semmelweis Kiadó, Budapest, 1999, 677-758. – 6. *Vinker, S., Shani, A., Open, M. és mtsai*: Conservative treatment of adenocarcinoma of the endometrium ins young patients. Is it appropriate? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1999, *83*, 63-65.

(Orosz András dr., *Székesfehérvár*, Sütő u. 34. 8000)

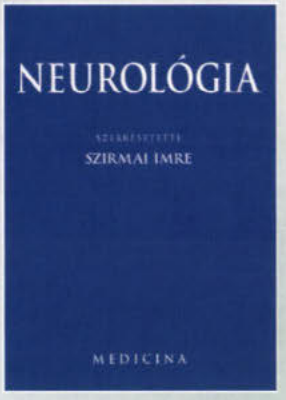
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

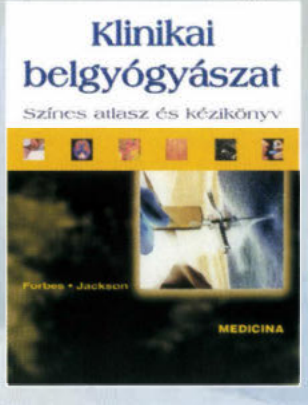
Neurológia

Szerkesztette: Szirmai Imre

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

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





Forbes • Jackson

Klinikai belgyógyászat

Színes atlasz és kézikönyv

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

Formátum: 214 × 280 mm
Terjedelem: 534 oldal
Bolti ár: 6800 Ft

MEDICINA

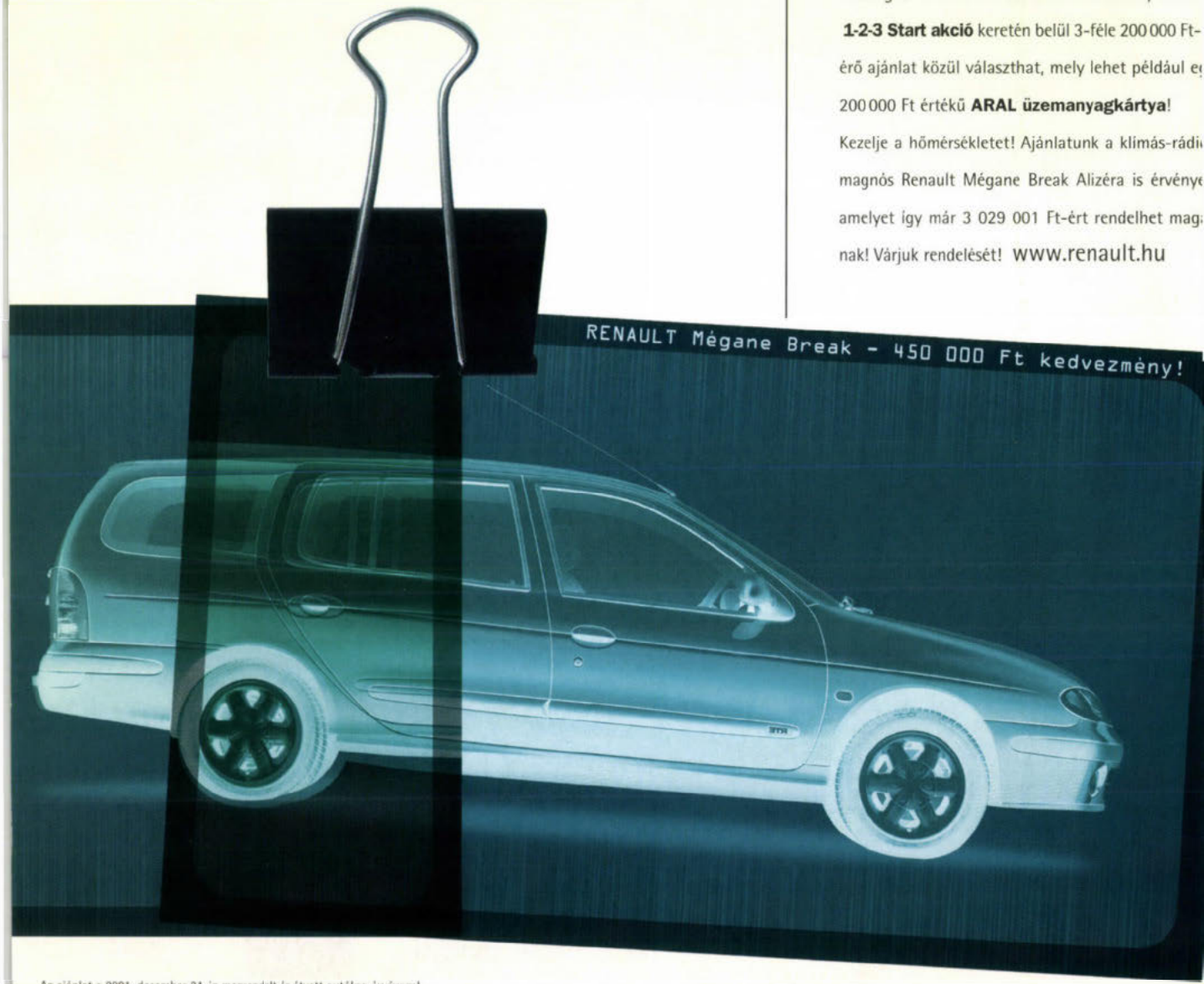
AUTÓKAT ALKOTUNK

RENAULT Mégane



Mikor rendel?

Ajánlatunk orvosoknak! **450 000 Ft kedvezmé**
és kedvező finanszírozási konstrukciók Renau
Mégane Break vásárlása esetén! Most akár 10%-
kezdőrészlettel az Öné lehet ez a csomagtér teki
tetében kategóriagyőztes Renault. Négy légzsá
ABS, SRP biztonsági rendszer, szervokormány, inc
tásgátló, első elektromos ablakemelők, 1600 liter
csomagtér. A 250 000 Ft bruttó kedvezmény mellé
1-2-3 Start akció keretén belül 3-féle 200 000 Ft-
érő ajánlat közül választhat, mely lehet például eg
200 000 Ft értékű **ARAL üzemanyagkártya**!
Kezelje a hőmérsékletet! Ajánlatunk a klímás-rádi
magnós Renault Mégane Break Alizéra is érvénye
amelyet így már 3 029 001 Ft-ért rendelhet mag
nak! Várjuk rendelését! www.renault.hu



Az ajánlat a 2001. december 31-ig megrendelt és átvett autókra érvényes!

Belgyógyászat

Hasznos-e a folsavmeghatározás a macrocytosis vagy anaemia felismerésében? Robinson, A. R. és mtsa (Department Internal Medicine, University Colorado Health Sciences Center, St. Luke's Hospital, Denver, Colorado, USA): Am. J. Med., 2001, *110*, 88-90.

Macrocytás anaemiában ajánlják a folsav (F) rutinszerű meghatározását. A vizsgálat ellen szól, hogy hiányállapotban minimális mennyiségű F bevitele után a szérumszint normális lehet, intermittáló masszív alkoholfogyasztás, antikonvulzív és antineoplasztikus kezelés után pedig tévesen alacsony.

A vvt.-F-tartalom mérése a F-anyagcsere zavarának megbízhatóbb indikátora, mint a szérumszint meghatározása, bár a hiányállapot korai szakában, egyidejű vashiányban és thalassaemiában az eredmény normális is lehet. Tévesen alacsony vvt.-F-tartalom figyelhető meg idült alkoholizmusban, terhességben és B_{12}-vitamin-hiányban.

Alacsony szérum- és vvt.-F-koncentráció ritkán fordul elő, ehhez képest a vizsgálatot túl gyakran végzik. A szerzők különféle kórképekben mérték fel a F-meghatározás klinikai hasznosságát.

A vizsgálatok solitaer daganatos betegségben szenvedőkben történtek, akiket két csoportba soroltak: 55 beteg thromboemboliában is szenvedett, 58-nak nem volt thromboticus betegsége. A kontrollszemélyek közül 54 thromboemboliában szenvedett, daganat nélkül, 56 beteg sem thrombosisban, sem daganatban nem szenvedett. A thrombosis többségben az alsó végtagokat érintette, de előfordult axillaris, jugularis, subclavia, splanchnicus és cerebralis vénás thrombosis is, továbbá kimutatható perifériás thrombosis nélkül pulmonalis embolia. Másodlagos volt 11 beteg thrombosisa, 6-nál recidíváló thrombosist észleltek.

Minden esetben véralvadás-vizsgálatokat végeztek. Meghatározták az aktivált protein C szenzitivitási arányát, az V. faktor Leiden-mutációját. Szerzett aktivált protein C rezisztenciát azokban az esetekben állapítottak meg, akiknél az aktivált protein C szenzitivitási hányados < 2,0 és a Leiden-mutáció hiányzott.

A két kor, nem és lokalizáció szempontjából hasonló daganatos csoport betegei kemoterápiában részesültek, általános állapotuk gyenge volt, a daganatos-thromboemboliás betegekhez hasonlóan.

Az aktivált protein C szenzitivitási hányados a két tumoros és a thromboemboliás csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollokban, s ezen belül is a daganatos-thromboemboliás betegekben bizonyult a legalacsonyabbnak. Hasonló eredményt észleltek a szerzett aktivált protein C rezisztencia előfordulásában is. A tumoros-thromboemboliás betegekben a szerzett rezisztencia még 19 hónappal a thrombotikus esemény után is kimutatható volt.

Az aktivált protein C-vel szembeni rezisztencia szerzett, vagy Leiden-mutáción alapuló formája a vénás thrombosis rizikófaktora. Rezisztenciát a carcinomás-thromboemboliás betegek felében igazoltak. A protein C rezisztencia az átlagnépességben is thromboemboliára hajlamosít. A zavar náluk szintén többnyire szerzett.

A szerzők betegei között Leiden-mutáció 1, ill. 5%-ban fordult elő. Ez magyarázza a daganatban nem szenvedők fokozottabb thromboembolia kockázatát. Az aktivált protein C rezisztencia valószínű magyarázata a VIII. faktor szintjének növekedése, vagy a plazma protein S koncentráció csökkenése, antifoszfolipid antitestek megjelenése, ill. prokoaguláns mechanizmusok interakciója.

Holländer Erzsébet dr.

Diabetológia

A diabetes mellitus hatása a szudáni nőkre. Ahmed, A. M. és mtsai (Dept. of Med., Univ. of Bahr Elghazal, Khartoum, Szudán): Practical Diabetes Int., 2001, *18*, 115-118.

Kartumban, a szudáni fővárosban dolgozó *Ahmed* professzor több közleményben számolt már be a szudáni diabetesesek helyzetéről. A korábbi közlemények is bizonyítják, hogy európai szemmel nézve számos és nálunk szokatlan, sőt bizonyos értelemben érthetetlen törvények, rendelkezések nehezítik Szudánban az egészségügy és azon belül a diabetesesek helyzetét is. E nehézségek még inkább vonatkoznak a jelen közleményben részletesen tárgyalt szudáni diabeteses nőkre. Szudán lakossága 30 millió, 50%-a nő, az országban a mohamedán vallás dominál. Ez számos tekintetben korlátozza a nők jogait, a férfiak felsőbbségét ismeri el és támogatja azt.

A szerző és munkatársai a főváros klinikáján fél év alatt 155 diabeteses és nem terhes nő klinikai adatait és szociális helyzetét dolgozták fel betegségük szempontjából. Az asszonyok átlagos életkora 45,3 év, többségük betegsége (84%) 2-es típusú diabetes, diabetesük tartama 7,3 év. Az eddigi adatok szokványosak, az utána következők azonban számos tekintetben nem csak elgondolkoztatók, hanem megdöbbentők is.

A nőknek több, mint fele (58,6%) diabetesét tekintve nem megfelelően ellenőrzött, és ismereteik is rendkívül hiányosak betegségükről. Az iszlám törvények szerint a nőknek otthon a helyük, ebből következően a diabeteses nők fizikai aktivitása is szegényes, 28%-uk elhízott (a diétáról is alig vannak ismereteik). Írástudatlan 58,6%-uk (a főváros körzetében lakók!), mindössze 8-nak van főiskolai vagy egyetemi végzettsége. Csak 21,3%-uk dolgozik egyszerűbb foglalkozásokban. 56%-uk házas, 30%-uk nem ment férjhez. A szexuális életükre vonatkozó kérdésekre nem szívesen válaszoltak, az iszlám törvények szerint a házasságon kívüli szexuális élet törvényesen tiltott és büntetéssel jár. Ebből is adódik, hogy a házasságban élő nők szexuális életével is számos probléma van, Szudánban még most is szokásban van a nők külső nemi szervének csonkolása.

A házasságban élő diabeteses nő (ha egyáltalán elveszik diabetese ismeretében) igen gyakran depressziós, tudja, ha nem esik teherbe, férje hamar elhagyja, mert az iszlám törvények szerint egy férfinak 4 felesége lehet.

A diabeteses nők problémái Szudánban 3 nagyobb csoportba sorolhatók. Az inzulinnal kezeltek legfőbb gondja az, hogy nem jutnak hozzá folyamatosan az inzulinhoz, ára magas, az injekciózási technikával a betegek

gyakran nincsenek tisztában. Az iskolai képzettséggel kapcsolatban a gondok ugyancsak jelentősek, gyengébbek a tanulmányi eredmények, gyakran hiányoznak az iskolából és igen gyakran be sem tudják fejezni tanulmányaikat. A harmadik nagyobb probléma a házassággal, a gyermekáldással kapcsolatos, mint ahogyan erről már fentebb szó esett.

A szerző az ország elmaradottsága és a szigorú iszlám törvények figyelembevételével néhány javaslatot mégis próbál tenni a diabeteses nők helyzetének javítására. Javasolja többek között, hogy a diabeteses gyermekek számára központilag támogatott külön iskolát kellene biztosítani ingyenes módon. Másrészt a gondozás javítására több szociális támogatást kellene biztosítani, így elsősorban a falusi, sokszor egészen primitív körülmények között élő diabeteses nők számára.

Iványi János dr.

A glykaemiás kontroll és a szívelégtelenség kapcsolata felnőtt diabetesesek között. Iribarren, C. és mtsai (Div. of Res., The Permanente Medical Croup, 3505 Broadway, Oakland, CA 94611, USA): Circulation, 2001, *103*, 2668-2673.

Kalifornia északi részében az 1990-es években indították a Kaiser Permanente Medical Care programot, ennek része a diabeteses betegek sorsának elemzése is. A diabeteses betegek regisztrálása 1994-ben kezdődött.

1996 közepéig 25 958 diabeteses férfit és 22 900 diabeteses nőt (zömmel 2-es típusú) tartottak nyilván, akik 19 évesnél idősebbek voltak és előzményükben szívelégtelenség nem szerepelt. Átlagosan 2,2 éven át követték a diabeteseseket, és ezen idő alatt 935 esetben (516 férfi és 419 nő) észleltek szívelégtelenségre utaló adatokat. Korra, nemre, fajra, iskolázottságra, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokra, hypertoniára, elhízásra, β-receptor-blokkoló és ACE-inhibitor gyógyszerelésre, a diabetes típusára és tartamára, valamint az ezen idő alatt észlelt myocardialis infarctus előfordulására vonatkozóan gyűjtöttek adatokat, és ezeket dolgozták fel közleményükben. A férfiak és nők között az említett szempontok szerint jelentősebb különbség nem volt, a HbA_{1C}-, továbbá a lipidek közül az LDL- és HDL-koleszterin-szintet tekintve sem volt jelentősebb különbség. A szívelégtelenség diagnózisát zömmel kórházi vizsgálatok adataira támaszkodva (825 kórházi felvétel) állapították meg.

A HbA_{1C} viselkedése és a szívelégtelenség fellépte között szabályos összefüggés volt kimutatható, így pl. minden 1%-os HBA_{1C}-növekedés 8%-os kockázatnövekedést jelentett szívelégtelenség tekintetében. A szívelégtelenség kockázatát 10% feletti HbA_{1C} esetén 1,56-szor nagyobbnak találták mint ha a HbA_{1C}-szint 7% alatt volt. A férfiak között ez az összefüggés kifejezettebb volt, mint a nők körében, egyéb tényezők (mint például magas vérnyomás a kórelőzményben) hatásában nem volt különbség a két nem között a szívelégtelenség kifejlődésére.

A szerzők eredményei megerősítették azokat az adatokat, amelyek szerint a szénhidrát-anyagcsere rossz állapota és a szívelégtelenség fokozott kockázata között felnőtt diabetesesekben a legszorosabb összefüggés mutatható ki.

Iványi János dr.

Leckék a glitazonokból: a gyógyszer fejlődésének története. Gale, E. A. M. (Diabetes/Metabolism, Med, Scholl Unit., Southmead Hospital, Bristol 10HA 5NB, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 1870-1875.

[Ref.: A nagy tekintélyű Lancet folyóirat 2001. június 9-i számában a Review rovatban szokatlan hangvételű cikk jelent meg a bristoli Gale professzor tollából. A szerző a thiazolidinedion-készítmények történetéről, piacra kerülésükről, a velük kapcsolatos hiányos információkról írt meglehetősen negatív hangvételű összeállítást. Közleménye végén még azt is megjegyzi, hogy a glitazonokat előállító gyárakkal semmiféle anyagi vonatkozású kapcsolata nincsen s még azt is feltünteti, hogy évi bevétele előadói díjakból és konzultációkból 25–30 ezer font.]

Közel 20 évvel ezelőtt mint lipidcsökkentő szer jelent meg a terápiában az első thiazolidinedion-készítmény, a ciglitazon, melynek vizsgálata során véletlenül derült ki a nem várt vércukorcsökkentő hatás. Így indult el útjára számos kitérővel ez a thiazolidinedion gyógyszercsoport, s a megtett út nem volt mentes botrányoktól sem. Az USA-ban 1997-ben dobták piacra, Európában 1 évvel később. Az USA-ban több, mint 2 milliárd dollárnyit forgalmaztak belőle, míg közben gyűltek a súlyos májkárosításról szóló beszámolók. Az irodalom 90 esetet dolgozott fel. 2000 márciusáig 60-an haltak meg májelégtelenségben, 10-en májtranszplantációra szorultak (közülük is meghaltak 3-an). Csak ekkor vonta ki a nagy tekintélyű Food and Drug Administration (FDA) a forgalomból. Európában a szer pályája sokkal hamarabb véget ért, az Egyesült Királyságban 6 héttel bevezetése után már meg is szüntették használatát.

Mindezen riasztó hírek ellenére az USA-ban már 1999-ben újabb és az eredeti troglitazon-készítménynél százszor hatékonyabbnak mondott és májkárosodást elvétve okozó rosiglitazon és pioglitazon-készítmények kerültek forgalomba igen jó nevű gyárak előállításában. Gale professzor e kétfajta glitazon forgalmazásával részletesebben foglalkozik, és olyan adatokat idéz, amelyek kongresszusi előadásokból származnak elsősorban. Ezek részletesebb elemzése azt mutatja, hogy az élvonalbelinek mondott újabb glitazon-készítmények lényegében nem hatásosabbak, mint a már használatos egyéb per os antidiabeticumok. Így 2 ábrán is mutat olyan összehasonlító vizsgálatokat glibenclamiddal, illetve metforminnal, amelyekből kitűnik, hogy a rosiglitazon-készítmények 1, illetve fél éves kezelés során semmivel sem múlják felül a glibenclamid, valamint a metformin hatásosságát. Előbbi esetben a HbA_{1C} és az éhomi plazmaglukóz csökkenése nagyjából párhuzamos volt, a glibenclamidot szedőknél valamivel előnyösebben. Metforminnal összehasonlítva feltűnt, hogy a HbA_{1C} értéke a szedés 4. hetétől számítva rosiglitazon után magasabb szinten állandósult, ráadásul ugyanettől az időtől fogva fél éven keresztül az LDL-koleszterinszint a rosiglitazonnal kezeltek között lényegesen magasabb (3,7 mmol/l körüli értékű) volt.

Az Egyesült Királyságban a National Institute of Clinical Excellence (NICE) program keretében azt bizonyították be, hogy a metformin, illetve glibenclamid monoterápia nem kielégítő eredménye után e szerekhez hozzáadott 8, illetve 4 mg-os rosiglitazon hatására csak jelentéktelen csökkenés következett be a vércukorszintben, az LDL-koleszterin-szint nem jelentősen ugyan, de növekedett, úgyszintén a testtömeg is (ez utóbbi jelentősen).

Gale professzor arra is utal ez újabb glitazon-készítmények biztonságosságának elemzése során, hogy pl. rosiglitazon kezelés során 65 év alatt 3,5%-ban, magasabb életkor esetén 7,5%-ban szívelégtelenségre utaló ödémák felléptével kell számolni, a szívelégtelenség inzulinkezelés esetén 2,5%-os. Az olyan közlések tehát, amelyek arra utalnak, hogy a rosiglitazon késleltetni tudja a betegek inzulinra való átállítását, erősen aggályosak. A gyógyszerpiac túlzottan rózsaszín képet fest ezekről az újabb gli-

tazonkészítményekről, holott az eddigi eredmények az összeállítást készítő professzor szerint korántsem annyira egyértelműek, hogy e szereket első vonalbeli készítményeknek lehetne tekinteni, és pl. a metforminnál hatásosabbnak lehetne tartani, még akkor sem, ha hatásmechanizmusuk egészen más. Úgy tűnik, hogy az ellenvetések ellenére is ezen új glitazon-készítményeknek nagyon jó sajtójuk van, sőt az Egyesült Királyság Nemzeti Egészségügyi Szolgálata azt tanácsolja, hogy a rosiglitazon kutatásra a következő 5 évben 170 millió fontot fordítsanak. Ennek az összegnek csak 3%-a szolgál arra, hogy a felhasználók tisztában lássanak a szerek klinikai alkalmazását illetően.

A végig negatív kicsengésű review-t *Gale* professzor egy frappáns megállapítással fejezi be: „When all else fails, we can always resort to science." („Amikor minden egyéb már csődbe jutott, a tudományhoz mindig folyamodhatunk.").

Iványi János dr.

Rosiglitazon monoterápia hatásos a 2-es típusú diabeteses betegekben. Lebovitz, H. E. és mtsai (Dept. of Med. Div. of Endocrinol., Stata Univ. of New York Health Science Center, 450 Clarkson Ave., Box 50, Brooklyn, New York 11203, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 280-288.

A csúfos véget ért troglitazonnál az újabb thiazolidinedion-készítmények közül a rosiglitazont százszor hatásosabbnak tartják és harmincszor erősebb hatásúnak, mint a másik új készítményt, a pioglitazont. Ez a hatásosság a napi adagban is megnyilvánul, a rosiglitazonból 4–8 mg, a pioglitazonból 15–45 mg a napi adag.

Az amerikai szerzők 42 USA-beli centrum bevonásával 14 napos szűrőperiódus után 4 hetes egyszeres vak és placeboval kontrollált, majd utána 26 héten át kettős vak formában vizsgálták placeboval összehasonlítva napi 2 × 2, illetve 2 × 4 mg rosiglitazon hatásosságát 493 2-es típusú diabeteses betegen. A legvégső értékelésbe 21 beteg a protokoll nem pontos betartása miatt nem került be. Az elsődleges végpont a HbA_{1C}-szint változása volt a vizsgálat végére, ezen kívül ellenőrizték az éhomi plazmaglukóz-, fruktozaminszintet, az endogén insulinsecretiót, a vizeletben ürített albumint, a szérumlipideket, és gondosan ügyeltek a nem kívánt mellékhatásokra is.

A kétféle dózisú rosiglitazon a HbA_{1C} átlagos szintjét a placebohoz viszonyítva 1,2, illetve 1,5%-ban csökkentette szignifikánsan az éhomi plazmaglukóz koncentrációja a placebohoz viszonyítva 3,24–4,22 mmol/l értékben csökkent. A HbA_{1C}-szintje jelentősebben csökkent azokban a betegekben, akik korábban csak diétás kezelésben részesültek, mint azokban, akik korábban már szedtek valamilyen antidiabeticumot. A 26 hetes vizsgálat során a 8–12 héttől számítva mindkét rosiglitazon csoportban a kezdeti HbA_{1C}-csökkenés arányosan végig megmaradt. Az induláskor mért vizeletalbumin/kreatinin hányados a placeboval kezeltekhez viszonyítva szignifikánsan csökkent a rosiglitazon dózisától függően. A szabad zsírsavak szintje a rosiglitazon terápia hatására ugyancsak szignifikánsan csökkent, a lipidparaméterek közül csak a triglicerid szintjében nem volt lényeges eltérés a placeboval kezeltekhez viszonyítva.

A nem kívánt hatások közül a HbA_{1C} és hematokrit első 8–12 hétben való csökkenése emelhető ki, ezek azonban nem tették szükségessé a rosiglitazon elhagyását. Végtagödéma emelhető ki, ezek azonban nem tették szükségessé a rosiglitazon elhagyását. Végtagödéma összesen 31 betegben fordult elő, ebből csak 3 esett a placebocsoportba, de ezért a kezelést nem kellett abbahagyni. A testtömeg a placeboval kezeltekhez viszonyítva jelentősen (szignifikánsan) gyarapodott a rosiglitazonnal kezeltek között. Az összesített eredmények alapján a multicentrikus kísérlet a rosiglitazon monoterápia hatásosságára utalt.

[Ref.: Csaknem egy időben jelent meg a Lancet-ben (2001, 357, 1870–1875., l. az előző referátumot) a bristoli Gale *feltűnést keltő negatív kritikája a glitazonok „gátlás nélküli" használatáról. Mindezek fényében a jelen vizsgálatokhoz annyi hozzáfűznivaló lenne, hogy a HbA_{1C} ugyan 1,2 illetve 1,5%-ban szignifikánsan csökkent a placebo kezeléshez viszonyítva, de még így sem érte el a szerzők által is megkívánt normális érték felső határát (6,5%).]*

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

A jóindulatú leiomyoma tüdőáttéte: a térszűkítő tüdőfolyamatok egy ritka differenciáldiagnosztikai problémája. Pawlik, Ch., Wildberger, J. E. , Tietze, L. és mtsai (Klinik für Innere Medizin, Bundes knappschafts-Krankenhaus Bardenberg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 551-555.

A krónikus, nem specifikus tüdőbetegségek körébe tartoznak a tüdőben észlelhető simaizom-daganatok. Három csoportjuk különböztethető meg: 1. leiomyomatosis, 2. metastatizáló leiomyoma férfiakban és gyermekekben, 3. multiplex pulmonalis fibroleiomyomatos hamartoma. A szerzők által ismertetett eset az első csoportba tartozó kórkép. A 45 éves nőbetegük egy rutin vizsgálat kapcsán a mellkas-röntgenfelvételen a jobb hilus közelében észlelt árnyék eredetének tisztázása céljából került intézetükbe felvételre. Anamnézisében a felvételét megelőző időszakokban gyakran fellépő és a szokásosnál hosszabb ideig tartó „grippés" panaszokon kívül időnként a jobb lapocka táján jelentkező fájdalmat említett. Kb. 8 héttel korábban fokozott izzadás és fáradékonyság is fellépett. Négy évvel előbb myoma miatt hysterectomia történt, régebben vakbélműtéten és bal térd meniscusának operációján esett át.

Klinikai és fizikális, valamint laboratóriumi részletes vizsgálata gyakorlatilag nem mutatott eltérést. A mellkas-röntgenfelvételen a jobb hilus közelében egy 2 cm-es árnyék volt látható. A mellkas-CT a jobb középső lebeny területén egy 2,5 × 1,8 × 2,5 cm nagyságú, intrapulmonalis árnyékot mutatott. A hilusi és mediastinalis nyirokcsomók nem nagyobbodtak meg. Mindkét tüdőben multiplex, diffúz eloszlású, olykor 5 mm nagyságot is elérő kerek árnyékok voltak láthatóak. A CT-kép alapján tüdőmetastasis gyanúja merült fel, a primer tumor felkutatására irányuló részletes vizsgálat nem vezetett eredményre. CT által vezérelt tűbiopsziás vizsgálattal vett punctatum citológiai vizsgálata a jóindulatú leiomyoma tüdőmetasztázis gyanuját vetette fel, a diagnózis végleges alátámasztására kis lateralis thoracotomia után atípusos tüdőreszekciót végeztek, öt csomót távolítottak el. A műtét közben végzett szövettani vizsgálat multifokális leiomyomát állapított meg, és a részletes szövettani vizsgálat megerősítette a „jóindulatú leiomyoma tüdőáttétek" diagnózist. Az oestrogen és progesteron hormonreceptor teszt pozitív eredményt adott.

Betegüknél a menopausa még nem következett be, ezért recidívaprofilaxis céljából először a kevés melléktünetet okozó medroxyprogesteron adása mellett döntöttek. A CT-kontroll 6 hónap multán progressziót mutatott: a jobb felső lebenyben

egy új kerek árnyék, a jobb hilusban egy megnagyobodott nyirokcsomó jelent meg. Ennek ismeretében változtattak a terápián, és LHRH- (luteinizáló hormonreleasing hormon) analóg leuprorelin 3,57 mg havonta egyszeri subcutan alkalmazásával az oestrogénhatás teljes kiiktatását érték el. A hat hónap múlva végzett CT-kontroll jelentős javulást mutatott, a jobb hilusi megnagyobbodott nyirokcsomó már nem volt látható és a kerek árnyékok száma és nagysága is csökkent. A klinikailag teljesen panaszmentes betegüknél a 12 hónap után elvégzett kontroll-CT-vizsgálat is stacioner állapotot mutatott.

Ez a rendkívül ritkán előforduló kórkép a preklimaxban levő azon nők megbetegedésének tekinthető, akik anamnézisben leiomyoma miatti méh-, illetve myomaeltávolítás szerepel.

Differenciáldiagnosztikai szempontból elkülönítése fontos a tüdőben fellépő primer leiomyomától, leiomyosarcomától, a metastatizáló leiomyosarcomától, a lymphangiomyomatosistól, hegekben előforduló metaplasiás izomsejtektől, a tüdőfibrosist okozó kórképektől, a más szervekben levő primer tumor malignus áttéteitől.

Irodalmi adatok szerint a tüdő jóindulatú leiomyoma áttéte kórképében szenvedő betegeknél a klinikai lefolyás változó, és ez összefüggést mutat a betegek hormonstatusával: a klimaxban levő nők vagy terhesség esetén spontán remisszió, vagy a folyamat stagnálása volt megfigyelhető. E ritka, differenciáldiagnosztikai szempontból jelentős megbetegedésnek még nincs standard kezelési ajánlása és a szerzők ezért ismertették preklimaxban levő nőbetegükben az oestrogenhatás kiiktatásával elért kedvező eredményt.

Ábrahám Erzsébet dr.

Endokrinológia

Hypophysisben lévő lymphoma, mint az ismeretlen eredetű láz okozója. Landman, R. E. és mtsai (Freda P. U. Dept. of Med., Columbia Univ. College of Physicians and Surgeons, 630 West 168 th St., New York, New York 10032, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 1470-1476.

A szerzőcsoport, akik közül a legismertebb *Pamela U. Freda*, szemináriumszerűen tárgyalja egy érdekes esetismertetés kapcsán az ismeretlen eredetű lázban a hypophysislymphoma szerepét.

A 86 éves nőbetegnek 4 hónap alatt kialakult befolyásolhatatlan láz, hidegrázás és jelentős testtömegcsökkenés miatt vált szükségessé intézeti vizsgálata. Nagyon részletes vizsgálat során a láz okát nem tudták tisztázni, az azonban kiderült, hogy centrális hypothyreosisa és nem megfelelő antidiureticus hormon secretiós syndromája van. Az ezeket alátámasztó laboratóriumi jelek mellett a 77 mm-es (1 óra alatt) vvt-süllyedés emelhető ki. Ekkor még a kiváltó ok nem volt ismert, napi 0,025 mg levothyroxin adásával bocsátották a beteget otthonába. Kiderítetlen gyulladásos folyamatot feltételezve napi 2 × 5 mg prednisont is adtak. Ennek szedése során a láz megszűnt, ezért a szteroid adását beszüntették. Miután a beteg ismét lázas lett, újbóli intézeti felvétel következett, és ekkor került sor újabb vizsgálatokra. MRI-vel a hypophysisárokban egy tisztázatlan és a suprasellaris cystába is beterjedő masszát észleltek. Az agy egyéb területén tumoros eltérést nem találtak. Transsphenoidalis subtotalis resectióval a hypophysis tumorszerű elváltozását eltávolították, ez nagysejtes B-típusú lymphomának bizonyult. Egyéb helyeken szisztémás megbetegedés jeleit nem találták. Több ciklusú kemoterápia ellenére a beteg 3 hónappal a diagnózis után meghalt. Sectio nem történt.

A beteg kórtörténetének részletes ismertetése után a szerzők irodalmi adatok alapján sorra veszik azokat a lehetőségeket, amelyek révén a sellában talált elváltozás és a láz kapcsolatba hozhatók. A hypophysisadenomák (ezek között is elsősorban az ún. apoplexiás esetek) járhatnak hirtelen kezdetű lázzal és steril meningitissel. A benignus tumorok közül a craniopharyngeomák, dermoid cysták, epidermoid cysták és Rathke-tasak cystái ugyancsak okozhatnak lázat sepcitus meningitissel társulva. Az infekciók közül a hypophysis abscessusai (bakteriális, gombás, parazitás, syphilises, tbc-s eredetűek) okozhatnak lázat. A granulomás elváltozások közül a sarcoidosis is érintheti a hypophysist, ennek elsősorban a hátulsó lebenyét (diabetes insipidusos tünetekkel).

A szerzők az angolszász irodalomból összesen 8 olyan közleményt gyűjtöttek össze, amelyekben a vizsgálatok és a műtétek lymphomát igazoltak. Ezekre betegekre zömmel a fejfájásos panaszok voltak a jellemzőek, 5 betegben a hypophysis elülső lebenyének dysfunctiója volt jelen, 4-nél panhypopituitarismust találtak, de egyik betegre sem volt jellemző az egyidejű lázas megbetegedés, így a szerzők részletesen ismertetett betege az első az irodalomban, akiben a hypophysis B-sejtes lymphomája és az egyidejű lázas megbetegedés között kapcsolatot lehetett kimutatni.

Iványi János dr.

A troglitazon javítja polycystás ovarium syndromában az ovulatiót és a hirsutismust: multicentrikus kettős vak, placeboval kontrollált tanulmány. Azziz, R. és mtsai (Ghazzi M. N. Parke-Davis Pharmaceutical Res., 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 1626-1632.

A szerzőcsoport a Parke–Davis-gyár irányításával az USA 4 különböző helyéről gyűjtötte össze azokat a polycystás ovarium syndromában (PCOS) szenvedő betegeket, akikben az egyidejű hyperinsulinaemia jelenlétét is tekintve különböző adagú troglitazon kezelés eredményét vizsgálták, elsősorban az ovulatióra és a hirsutismus alakulására. 3 egyetemi intézet (Birmingham, Chicago, Hershey) és a Parke–Davis-gyár Ann Arbor-i központja szerepelt 410 praemenopausában lévő asszony 44 hetes vizsgálatában. A polcycystás ovarium syndroma 305 betegnél volt bizonyítható [legfeljebb 8, és 45 napnál ritkábban jelentkező menses évente, a hyperandrogenaemiát bizonyító magas szabad testosteronszint – > 21,8 pmol / l – egyéb kizárható endokrin kórképek (adrenalis hyperplasia, pajzsmirigy-dysfunctio, hyperprolactinaemia)].

paramétert vizsgáltak a troglitazon terápiás vizsgálat során: ovulatio (a progesteronmetabolit pregnandiol-3-glukuronid napi vizeletszintjével), a hirsutismus alakulása (Ferriman-Gallwey-score metodikával; *Hatch, R. és mtsai*: Am. J. Obstet. Gynecol., 1981, *140*, 815-830.), az androgen- és a gonadotropinszintek, valamint a glukóz- és insulinhomeostasis (éhomi glukóz-, insulin- és HbA_{1C}-szint, valamint a cukorterhelés során felvett glukóz- és insulingörbe alatti terület).

A betegeket 4 (73–78 fő) csoportra osztották, kettős vak módon placebot, csoportonként a troglitazonból napi 150–300, illetve 600 mg-ot adtak naponta. Mind a 4 vizsgált csoport klinikai jellemzőiben csak minimálisan tért el egymástól. Rendkívül részletes laboratóriumi vizsgálatok is történtek: 75 g glukózzal cukorterhelés induláskor, amit 20 hét múlva és a vizsgálat végén ismételtek meg. Mindezeken kívül ellenőrizték a betegek

testtömegét, a kémiai vizsgálatok közül a vércukor-, a HbA_{1C}, az inzulinszinteket, a teljes lipidtükröt, a rutin hematológiai paramétereket és az említett speciális endokrinológiai vizsgálatokat.

A troglitazonterápia hatására a vizsgált paraméterekben statisztikailag bizonyítható javulás következett be a placebokezeléshez viszonyítva. Így pl. a napi 600 mg troglitazon hatására 75%-ban következett be az ovulatióban javulás a placebocsoport 12%-ával szemben. A hirsutismus csökkenése is szignifikáns volt, elsősorban ugyancsak a legmagasabb adagú troglitazon hatására. Ami a szabad testosteronszint csökkenését és a nem hormonokat kötő globulin növekedését illeti, ezekben az esetekben mindhárom adagú troglitazon hatására szignifikáns változás következett a placebohoz viszonyítva. Hasonlóképpen a glykaemiás paraméterekben is dózisfüggő csökkenés mutatkozott a placeboval szemben. Rendkívül gondosan ellenőrizték az ún. nem kívánt hatásokat, így elsősorban a májfunkciók alakulását (ez utóbbiak károsodása miatt vonták ki a szert a diabetes mellitus terápiájából). A kezelés során a placebocsoportból 1%-ban, a troglitazonnal kezeltek közül 1,9–2,9–2%-ban kellett a vizsgálatokat befejezni a normálisnál háromszor kórosabbá váló májműködési próbák miatt. A troglitazon kezelésre bekövetkező súlynövekedés minimális volt, csak a nagyobb adagú troglitazon adása során volt 1 kg-nál nagyobb a 44 hét alatt.

A troglitazonnal végzett terápiás kísérlet során (ebben az említett intézetek mellett az USA más területéről is részt vettek a PCOS/Troglitazon Study Group tagjai) bebizonyosodott, hogy az elsősorban napi 600 mg-os adagban bevitt troglitazon előnyösen befolyásolja az ovulatoricus dysfunctiót, a hirsutismust, a hyperandrogenaemiát és a hyperinsulinismust minimális mellékhatások mellett.

Iványi János dr.

Fejlődési rendellenességek

Az epilepszia elleni gyógyszerek teratogenitása. Holmes L. B. és mtsai (Genetics and Teratology Unit. Pediatric Service, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit St., Boston, MA 02114-2696, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1132-1138.

Az epilepsziás várandósok antiepileptikumokkal történő szükséges kezelése után az újszülöttekben növekszik a súlyosabb fejlődési rendellenességek, a növekedés-visszamaradás, az ujjak-körömpercek és arcközép hypoplasiájának gyakorisága. Eldöntetlen kérdés azonban, hogy ezért egyedül az antiepileptikumok teratogenitása, vagy önmagában az anyai epilepszia, esetleg összhatásuk felelős-e. E kérdés megválaszolása érdekében 128 049 terhességből született csecsemőt vizsgáltak meg részletesen, különös tekintettel az előbb említett fejlődési zavarokra. A csecsemőket azután három csoportra különítették el. Az elsőbe azok kerültek, akik az anya epilepsziája miatt a terhesség alatt antiepileptikum kezelésben részesültek. A második csoportba soroltaknál ilyen kezelés nem történt a vizsgált terhességben, de az anya kórtörténetében az epilepszia igazolható volt. Végül a harmadik, kontrollcsoportba a nem epilepsziás anyától született csecsemők kerültek, akiket a terhesség alatt nem ért antiepileptikum. A kontrollcsoportba tartozó 508 csecsemőben az említett fejlődési zavarok előfordulása 8,5% volt. Ezzel szemben az első csoportba tartozó 223 csecsemőben, akik tehát antiepileptikum kezelésben részesülő epilepsziás terhestől származtak, ez az arány 20,6%-nak bizonyult (OR: 2,8; 95% CI: 1,1–9,7). A kettő vagy több antiepileptikum kezelésben részesült terhesek csecsemőiben e fejlődési zavarok előfordulása még magasabb volt (28,0%). Viszont azon 98 csecsemőben, akik anyjának kórtörténetében igazolható volt az epilepszia, de a terhesség alatt nem részesültek antiepileptikum kezelésben, az említett fejlődési zavarok arányát csak 6,1%-nak találták. Mindezek alapján állítható, hogy a kezelt epilepsziás terhesek csecsemőiben észlelt fejlődési zavarok az antiepileptikumok hatására vezethetők vissza.

Czeizel Endre dr.

Fül-orr-gégészet

Randomizált kontrollált vizsgálat két stratégiával gyermekkori otitis mediában. Little, P. és mtsai (Community Clinical [Sciences Primary Medical Care Group] University of Southhampton, Aldermoor Health Centre, Suothhampton, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 336-342.

Otitis media acuta az akut felső légúti megbetegedések leggyakoribb szövődménye, kezelése mégis vitatott. Legtöbb gyermeknek az orvos antibiotikumot ad. Sokan vitatják azonban az antibiotikumok előnyeit. A legnagyobb felmérések adatai ellentmondásosak. Hollandiában 7000 gyermek adatait tanulmányozták, eszerint tüneti kezelés mellett 72 órás várakozás még veszélytelen, de az antibiotikus kezelés mellőzése a tünetek további fennállása mellett már veszélyes. Felmérésük szerint csak azokban a gyermekekben alakult ki mastoiditis, akik a tünetek fennállása után 72 órával sem kaptak antibiotikumot.

A szerzők tanulmányának célja összehasonlítani akut otitis mediában az azonnali és a halasztott antibiotikumrendelés hatását. A felméréshez 93 általános orvossal vették fel a kapcsolatot, 3 gyógyító központban Délnyugat-Angliában. A munkában való részvételhez és a betegek toborzásához 42 orvos csatlakozott. A 42 orvosból 26 (62%) volt gyakorlóorvos, 25 (60%) saját költségvetéssel gazdálkodott és 14 (33%) volt vegyesen városi-falusi környezetben.

Az akut otitis media diagnózisa egységesen a nemzeti feltételekben meghatározott elvek szerint történt a jellemző klinikai jelek alapján, otoscopos vizsgálattal, mikrobiologiai és virológiai meghatározással. A felmérésben nem vettek részt a folyadékgyülemmel járó otitis mediában és krónikus otitis mediában szenvedő betegek.

A szülők írásbeli beleegyezése után osztották be a gyermekeket két csoportba. Az orvos a betegek részére nyitott egy hitelesített, számozott, átlátszatlan borítékot, ami majd tartalmazza a tanácsokat a kezelésre. A betegek egyik csoportja az akut otitis felléptekor azonnali antibiotikus kezelésben részesült. Amoxicillint írtak elő szirupban (125 mg-ot 5 ml-ben 3 × naponta) a British National Formulary szerint az életkornak megfelelően adva. A penicillinérzékenyeknek erythomycint adtak naponta 4 × 1 héten keresztül.

A másik csoportban halasztott antibiotikus kezelést végeztek. Hasonló antibiotikumot írtak elő, mint az előzőknek, de a szülőket megkérték, várjanak 72 órát mielőtt megkezdenék a gyógyszer adagolását. Elmondták, ha gyermeküknél még 72 óra után is van lényeges fülfájdalom vagy láz, vagy nincsenek jobban, kezdjék meg az előírt kezelést. A szülők probléma esetén korábban is jelentkezhettek, de ösztökélték őket a 72 órás várakozásra. Úgy tanácsolták, ha a gyermek füle kifakadt, a gyógyszert

10 napig, vagy még tovább használja. Mindkét csoportnál hangsúlyozták a teljes adag paracetamolt a fájdalom és láz enyhítésére. Ha a paracetamol teljes dózisa nem volt elég, 1 éven felüli gyermekeknél ibuprofent használtak. Mindkét csoportban kérték a szülőket, hogy a gyermeket 3 hónap múlva vizsgáltassák meg, ha a gyermek hallása problémásnak tűnik.

Az eredményeket a következőképpen regisztrálták: Orvosi dokumentációs lap. Ezt az orvos vezette, kikérdezve a betegség napi tüneteit, az észlelt fizikai jeleket, ebben rögzítették az antibiotikum felírást.

Napi napló és kérdőív. Ezt a szülők vezették, rögzítve benne a fülfájdalomról, egyéb tünetekről való észrevételeket, a lázat, a felhasznált paracetamol mennyiségét stb. A betegség kezdete után 3 nappal megkérdezték a szülőket, hogy nem volt-e probléma a napló vezetésével. A szülők a tüneteket a Likert-skála 6 pontja szerint rögzítették (extrém, nagyfokú, mérsékelt, enyhe, egész enyhe panasz, vagy panasza nem volt). A válaszokat a kezelés kezdetétől fogva leírták, rögzítették aggodalmaikat, megelégedettségüket, az iskolában töltött időt stb. Az orvosok az esetek azon kis részében, amikor nem kapták meg a naplót 2 héten belül a tanulmány megkezdése után, telefonáltak a szülőknek. Többen megadták a napló információit telefonon át (n = 66), de néhányukkal (n = 30) nem lehetett felvenni a kapcsolatot.

A tanulmányban részt vevő orvosok 384 gyermeket találtak alkalmasnak a beválogatásra, de közülük 69-et nem randonizáltak, zömmel a szülői visszautasítás miatt. Így a randomizált felmérésben 315 gyermek vett részt, közülük 151 részesült azonnali antibiotikus kezelésben és 164-et osztottak be a halasztott kezelési csoportba. Ezek közül 30 gyermeknél nem volt megvalósítható az antibiotikum adás halasztása. A statisztikai analizist a betegek randomizált csoportján alapuló SPSS-sel végezték a csoportdifferenciák összesítésével és elvégezték a csoportok közötti differenciavizsgálatot is.

A szerzők a cikkben részletesen közlik a statisztikai analízis számszerű eredményeit, összehasonlítva a két csoport adatait. Nem találtak szignifikáns eltérést az életkor szerint (x^2 = 0,14, p = 0,93) azok tüneteinek súlyossága szerint, akiknél a dobhártya később perforált, (x^2 = 1,5, p = 0,47) vagy elődomborodó volt (x^2 = 0,34, p = 0,85). Összehasonlították a sok beteget vizsgáló orvosok (20-nál több vizsgálat évente) 140 betegét, a kevesebb vizsgálatot végző orvosok (20-nál kevesebb beteg évente) 175 betegével, a különbség itt sem volt szignifikáns a fentiek szerint.

A cikkben a 2. és 3. táblázatban számszerűen is bemutatják az azonnali antibiotikus kezelés és a halasztott antibiotikus kezelés eredményeit. Az azonnal bevezetett antibiotikum mellett szignifikánsan kevesebb volt a panaszos nap, a sírós nap, a megzavart éjszakai nyugalom, a paracetamol felhasználás. Nem volt lényeges különbség átlagban a fülfájdalomban, a rossz közérzetben, az iskolai hiányzásban. Ez abból adódik, hogy az első 1-2 napban antibiotikum adás mellett sem javulnak azonnal a tünetek. Vizsgálták a mellékhatásokat is. Az azonnal antibiotikumot kapott csoportban több gyermeknél volt diarrhoea.

Megbeszélés: A tanulmány alapján megállapították, hogy az azonnal kezdett antibiotikum kezelés előnyös volt a fülfájdalom alakulásában, csökkentette a sírós napok számát, az éjjeli rossz közérzetet és kevesebb paracetamol volt szükséges. A sürgős antibiotikum adás hátránya, hogy fokozza a szülőkben az antibiotikumok nélkülözhetetlenségébe vetett hitet a későbbi problémáknál is. Az ok nélküli gyógyszerszedés megelőzhető parenteralis antibiotikum rendeléssel. Az orvosok gyakran úgy érzik, a szülők részéről nyomás nehezedik rájuk az antibiotikum felírására vonatkozóan. Ezért, hogy a betegek meg legyenek elégedve, felírják a gyógyszert, meggyőződésük ellenére. A tanulmány szerint ez helytelen, mert a szülők legtöbbje a késleltetett kezelési csoportban meg volt elégedve a „várjunk és meglátjuk" elvvel. Az akut otitis media kezelésében a „várjunk és meglátjuk" elv legtöbbször keresztülvihető, a legtöbb szülő ezt elfogadja és ez az antibiotikum felhasználás 76%-os csökkenését eredményezheti.

Tolnay Sándor dr.

Genetika

Faji különbségek és az orvosi kutatások. (Szerkesztőségi közlemény.) Schwartz, R. S. N. (Vanderbilt University School of Medicine, Nashoille, TN, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1392-1393.

A szerző véleményét azzal kapcsolatban fejti ki, hogy a lap hasábjain legutóbb két közlemény is megjelent a faji különbségek hatásáról egyes betegségek kezelési eredményére. *Exner és mtsai* vizsgálatukban azt találták, hogy a fekete bőrű betegek szívelégtelensége rosszabb prognózisú, mint a fehéreké, de ennek oka és magyarázata pontosan nem ismert. Mindeddig nem tisztázott, vajon a gyógyszerre való reagálásban meglevő faji különbségek eredményezik-e a különbségeket. A szerzők a SOLVD prevenciós és kezelési tanulmány segítségével próbálták a kérdést megválaszolni. A nagy randomizált tanulmányban bal kamrai dysfunctióban szenvedő betegek körében az enalaprilt placeboval hasonlították össze. Illesztett kohorsz módszerű epidemiológiai vizsgálatot végeztek: minden negyedik fehér beteget megfeleltettek fekete betegekkel a kezelési séma nem, a bal kamrai ejectiós frakció és az életkor alapján. 1196 fehér beteget (580 a prevenciós és 616 a kezelt csoportban) illesztettek 800 fekete beteggel (404 a prevenciós és 396 a kezelt tanulmányból). A kezelés során az átlagos követési idő 35 hónap volt a prevenciós és 33 hónap a kezelési tanulmányban.

A fekete és a megfeleltetett fehér betegek demográfiai és klinikai jellemzői hasonlóak voltak, de a fekete betegek bármilyen eredetű halálozását magasabbnak találták (12,1 versus 9,7/100 személyév), és a szívelégtelenség miatti hospitalizáció is gyakoribb volt a feketék körében (13,2 vs. 7,7/100 személyév). Az enalapril hasonló dozírozása ellenére az a fehér betegeknél 44%-kal csökkentette hospitalizációs igényt. A szerzők következtetése, hogy a feketék az ACE-gátló kezelésre kevésbé érzékenyek.

Egy másik tanulmányban Yancy és mtsai carvedilollal végzett kezelés eredményeit vizsgálták fehérek és feketék között, tekintettel arra, hogy az eddigi adatok szerint az ACE-gátló és a béta-receptor-blokkoló kezelés is kevésbé hatásos feketéknél. Az U.S. Carvedilol Heart Failure Trials Program keretében 217 fekete és 877 nem fekete beteget vontak be véletlenszerűen a vizsgálatba, carvedilol (a gyógyszer adagja 6,25 mg–50 mg kétszer naponta) kezelést placebóval összehasonlítva 15 hónapig. Feketéknél a placebóval összehasonlítva a carvedilol a halálozást és a hospitalizáció szükségességét 48%-kal nem feketéknél 30%-kal csökkentette. A szívelégtelenség rosszabbodásának kockázata 54%-kal csökkent feketék, míg 51%-ban a fehérek körében. A fenti két tényezőt figyelembe véve a relatív rizikó feketéknél 0,74 (95% CI [0,42; 1,34], nem feketék körében 0,94 (95% CI [0,43; 2,05] volt. Mindkét csoportban javult a funkcionális státus, a bal kamrai ejectiós frakció is.

Mindkét kohorszban a carvedilol lényegében hasonló mértékben volt jobb a kimenetelt és a klinikai státust figyelembe véve a placebocsoporttal összehasonlítva (p = 0,05).

A szerzők mindkét közleményben a „faj", „faji csoportok", „faji különbségek" és „etnikai háttér" kifejezéseket használják, bár nincs plauzibilis biológiai jogosultság ilyen megkülönböztetést tenni. A faji jelentőséget biológiai végpontokban megkülönböztetni nem csak tévedés, de nem hasznos az egyed kezelési eredményeinek értékelésében is.

A faj szociális képződmény, nem tudományos klasszifikáció. 1999-ben az Amerikai Antropológiai Társaság alaptételében a következőt állapította meg: „Nyilvánvalóvá vált, hogy az emberi populációk nem bizonytalan, nem félreérthető, hanem, határozottan demarkálódott, biológiailag meghatározott csoportok, ... a történelem során bármikor bármilyen csoportok léptek egymással kapcsolatba, kereszteződtek. A genetikai örökletes anyag folyamatosan jelen volt és fenntartotta az emberiséget, mint egyedi speciest... bármilyen kísérlet arra vonatkozóan, amely az emberi populációk között divíziós határokat képezzen egyformán önkényes és szubjektív." az Egyesült Államokban a 2000. évi népszámlálás során az önbevalláson alapuló faji meghatározottság is nagyon problematikus. A megkérdezettek közül mintegy 7 millióan egynél több fajtához tartozónak, 800 ezren pedig egyaránt fehérnek és feketének vallották magukat, ami az USA népességének nagyfokú heterogenitását támasztja alá.

Nem vitatható, hogy az életmód, a szocioökonomiai státus és a személyes vélemény jelentősen befolyásolja az egészséget. De ezen jegyek a moralitás és a kultúra jegyei, és határozottan el kell különíteni a fajon alapuló medicina biológiai aspektusaitól, amely az orvostudományban azzal a veszéllyel járhat, hogy egy adott terápia eredményességét vagy eredménytelenségét faji különbségekre vezessük vissza, ahelyett, hogy a valódi okokat vizsgálnánk. Sajnos a faj ideája a klinikai medicinába is beleivódott. Gyakran találkozunk fehér, fekete vagy hispániai jelzős megkülönböztetésekkel. A faji rezignáció az orvosi kezeléssel kapcsolatosan nem csak tagad mindent, amit a biológiában, genetikában és a történelemben tanultunk, de ajtót nyit az egészségügyi ellátás egyenlőtlensége előtt is. A kereskedelemben kapható gyógyszerek reklámozása a faji hatásbeli különbségek vonatkozásában is megjelenhet. De mióta az emberi fajban kialakított különbségek biológiailag értelmetlenek, hogyan fogja az orvos megtudni, hogy egy adott betegben mely allélok kombinációja fogja biztosítani az adott gyógyszer hatékonyságát?

A betegágyon túl, a faj alapú orvosi kutatás széles körben elterjedt. 2001 márciusában a „negroid race" kifejezéssel a Medline-on való keresés 13 592 citátumot eredményezett, amelyek közül 1301 közlemény 1999-ben vagy 2000-ben jelent meg. Ezen tanulmányok között nem hiányoznak a faji alapon lipidmetabolizmust, vesefunkciót, nemi érést, vasodilatatorokra való válaszreakciót, gyógyszer-metabolizmust, neurodegenerativ betegségeket, még a Dupuytren-kontakturát faji különbségek alapján részletező és magyarázó közlemények sem.

Vannak földrajzilag és kulturálisan elszigetelt populációk, akik esetében helyénvaló a pszichológiai jelenségek vagy betegségek szempontjából a genetikai befolyást tanulmányozni. Például a pima indiánok között szokatlanul gyakori 2. típusú diabetes előfordulása, vagy Gambiában a tbc gyakorisága (a NRAMP1 gén polimorfizmusával) genetikai különbségekkel megmagyarázható. Ezek az esetek is összetettek, azonban felhívják a figyelmet arra, hogy nem csak a genetikai, hanem a környezeti faktorok is befolyással lehetnek a betegségek kialakulására.

A szociális szétszakítás, geográfiai szétszóródás és genetikai keveredés után 400 évvel egyetlen allél sincs, amely alapján Észak-Amerika fekete bőrű népességét egyedi vagy fajilag elkülönült populációnak tekinthetnénk. Bizonyos allélek prevelenciája a populációk között is változik. Egyes esetekben egyes variáns gének mutációk révén keletkeznek, amely meghatározott környezeti feltételek között jönnek létre. Például Közép- és Nyugat-Afrikában számos független mutáció létezik a (béta)-globin génben, különböző sarlósejtes anaemiát eredményezve, eltérő földrajzi megoszlással és fenotípussal. Ezek a mutációk elterjedtek Görögországban, Szaúd-Arábiában, Törökországban, Iránban és máshol a migráció és rabszolgaság révén.

Hasonló érvényességgel a vércsoportallélek eltérő frekvenciájának eltérő megoszlása földrajzi és nem faji eredetre utal. Ezen okok miatt a hemoglobin S, emlőrák-fogékonyság (hajlam), bőrszín és az allélos variációk egyéb manifesztációi nem definiálhatók faji jellegként. Mindezek ellenére bizonyos allélvariánsok vagy génmutációk egyes szűk földrajzi és kulturális területen lakó népességben gyakoribbak, és orvosi szempontból jelentősek. Ennek megfelelően nyilvánvaló, hogy New Yorkban a sarlósejtes anaemia szűrővizsgálatát az Afrikából származó populációban, vagy a Tay-Sachs-betegségét az askenázi zsidó népességben érdemes végezni. A Humán Genom Project eredményei is erősítik azt, hogy vége lesz azon orvosi kutatásoknak, amelyek önkényesen kialakított faji alapon nyugszanak.

Az oktatás is nagyon lényeges. Az orvosokat meg kell tanítani a klinikai gyakorlatban jelentkező faji diszkrimináció immorális voltára, és mielőtt a bőrszín és a nátriumkiválasztás közötti kapcsolatot vizsgálnák, előbb a releváns genetikai tényezőket kellene megtalálni. A genetika ma kötelezi a kutatókat „megmagyarázni azt, miért használnak külön etnikai csoportokat vagy populációkat, és hogyan klasszifikálták azokat". Nehéz lesz elhagyni ezt a hosszú ideje fennálló faji prekoncepciót, de talán a Humán Genom Project egyik első hozadéka az lesz, hogy elvezet bennünket annak megértéséhez, hogy az orvostudományban csak egy faj létezik, és ez az emberi faj.

Orosz István dr.

Poligénes öröklődésű betegek: betegségreleváns gének azonosítása beltenyésztett egerekkel. Hillebrandt, S., Bock, H. H., Matern, S. és Lammert, F. (Nachwuchsgruppe „Polygene hepatobiliäre Erkrankungen" des Landes Nordrhein-Westfalen, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum der RWTH, Pauwelsstrasse 30, D-52074 Aachen, Németország. E-mail: flammert@post.klinikum.rwth-aachen.de): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 17-19.

Nagyszámú örökletes megbetegedés vezethető vissza egyetlen gén (lokusz) mutációjára, s mutat – ennek megfelelően – mendeli öröklésmenetet. A hypertonia, diabetes, hyperliproteinaemia, adipositas és sok egyéb, kvantitatív jellegű kórkép kialakulásában viszont számos génnek (lokusz) és ezek kölcsönhatásainak van kulcsszerepe, így ezeket poligénes meghatározottságúaknak mondjuk. Öröklődésük mendeli megközelítéssel nem írható le. Megjegyzendő, hogy adott génikus prediszponáló tényezők mellett a környezet is nagy szerepet játszik kialakulásukban. *(Ref.: ennek megfelelően ma a „multifaktoriális meghatározottság" kifejezést részesítjük előnyben.)*

A poligénes diszpozíció nagymértékben specifikus gének polimorfizmusain alapszik (és mint ilyen, populációfüggő variabilitást is mutat). Az ún. familiáris terheltség a különböző polimorfizmusok és környezeti tényezők találkozásából származik.

Mindezekből következik, hogy a poligénes rendszerekben szerepet játszó gének *(Ref.: hagyományos megnevezéssel: „minor gén", szemben a mendeli „maior gén"-nel)* nem azonosíthatók ugyanolyan módszerekkel, mint a mendeliek. Számtalan testvérpár és hatalmas családfák analízisére lenne szükség, ilyenek azonban nem állnak rendelkezésre. Mennyire használhatók e tekintetben az állati modellek?

Egy beltenyésztett egértörzs minden tagja egyformán homozigóta minden egyes génjére. A különböző beltenyésztett vonalak azonban – természetesen – más és más genotípusúak. Közöttük vannak olyanok, amelyek – alkalmasint megfelelően meghatározott környezeti feltételek mellett – jó modelljei bizonyos emberi poligénes kórképeknek. A betegségreleváns gének azonosítására a „quantitative trait locus" (QTI-) analízist *(Ref.: Darvasi A.: Experimental strategies for the genetic dissection of complex traits in animal models. Nature Genetics, 1998, 18, 19-24.)* használják. A kapcsoltsági vizsgálatokat a legmodernebb molekuláris genetikai markerekre alapozva végzik. Ehhez a Human Genom Program eredményei igen jó alapokat teremtettek.

Az útmutató markereknek három kritériumnak kell megfelelniük: a különböző beltenyésztett törzsekben különböző variánsokban forduljanak elő, helyük a géntérképen ismert legyen és gyors kimutatásra alkalmas módszerek álljanak rendelkezésünkre. E feltételeknek leginkább mikroszatellita markerek felelnek meg (például dinukleotid ismétlődések hosszúsági polimorfizmusa, SNP [single nucleotide polymorphism, azaz egyes nukleotid polimorfizmus]), amelyek polimeráz láncreakcióval (PCR), ill. „DNA microarray" eljárással vizsgálhatók.

A kapcsolódási analízis a klasszikus elveken alapszik: minél közelebb van két lokusz egymáshoz a kromoszómán, annál kisebb a közöttük bekövetkező rekombináció (crossing over) valószínűsége.

A QTL-analízis kiindulópontja két beltenyésztett egértörzs, amelyek egyike hajlamos egy bizonyos kóros elváltozásra, a másik (ugyanazon körülmények között) nem. Az ezekből keresztezéssel létrehozott F_1-nemzedék tagjait részben egymással párzoztatják, részben pedig a jellegre hajlamos szülő törzs tagjaival visszakeresztezik. Az így kapott második generáció tagjai a vizsgált jelleget különböző mértékben mutatják (Gauss-féle normáleloszlás). Ezt követően megtörténik a markerek feltérképezése. Míg a poligénes rendszer tajgai – többségükben és általában – szabadon kombinálódnak egymással és ez az első megközelítésben teljesen ismeretlen marad számunkra, a velük valóban szoros kapcsoltságot mutató markerek azonosíthatók a jelleghordozóknak a vizsgált eltérést nem mutatókkal való összehasonlítása alapján. Mivel a jelzésre használt lokuszok kromoszomális elhelyezkedése ismert, kapcsoltságuk révén a környezetükben levő gének között kell keresnünk a poligénes rendszer tagjait, a már ismert genomiális adatok alapján. (Az egér és emberi genom homológiája van olyan nagyfokú, sőt, a kapcsoltsági viszonyok is eléggé konzerválódtak ahhoz az evolúció során, hogy az állatkísérletes adatok megbízható kiindulási alapot jelentsenek a humán gének azonosításához.)

A QTL-analízisek az utóbbi néhány évben már jelentős eredményeket hoztak az olyan emberi lokuszok azonosításában, amelyek szerepet játszanak például a koleszterin-epekő, diabetes mellitus, asthma bronchiale, gastroschisis és a hypertonia kialakulásban. A gyanúba vett DNS-szekvenciák pozicionális klónozása már két mutáció felismeréséhez is vezetett: a *CD36* (Fat) gén inzulinrezisztenciát okoz (a zsírsav- és glukózanyagcsere zavaráért felel), míg a *Pla2g2a* (foszfolipáz-A2) gén a coloncarcinoma kialakulását gátolja. Az egerek arterialis hypertoniájáért felelős, QTL-analízissel azonosított nyolc gén közül már hatnak fellelték a megfelelőjét, amelyek emberi hypertoniát okoznak. Ugyanakkor tudnunk kell, hogy a jelenlegi becslések szerint mintegy 100 olyan emberi lokusz lehet, amelynek szerepet tulajdoníthatunk a magas vérnyomásra való hajlam kialakításában.

Schlammadinger József dr.

Gyermek-neurológia

Alvási problémák gyermekkori fejlődési zavarokban. Wiggs, L. (University Section, Park Hospital for Children, Old Road, Headington, Oxford OX3 7LQ, Anglia): J. R. Soc. Med., 2001, *94*, 177.

A gyermekkori alvási eltérések nem csak az egyén nappali magatartására, ismeretszerzésére hatnak ki, de befolyásolják az egész családot. Beszámoltak anyai depresszióról, rossz szülői kapcsolatokról, sőt a gyermek bántalmazásáról is.

A kóros alvás gyakori, 25–43%, retardált szellemi fejlődésben ennél is több. Az ilyenkor észlelt alvászavarokról kevés az ismeret. Három nagy csoportjuk ismert: álmatlanság, állandó álmosság és alvással összefüggő szakaszos magatartási eltérések, a parasomniák. Hozzá kell tenni, hogy az „Alvászavarok Nemzetközi Beosztásában" 80-nál is több típus szerepel. Mindegyikük, vagy kombinációjuk vezethet az előbbi anomáliákhoz.

A szerző sajnálatosnak tartja, hogy a szakemberhiány és a családok tájékozatlansága miatt kevés a megfelelően kezelt gyermek. Az eltérések felismeréséhez gondos kikérdezés, megfigyelés, esetleg alvási napló szükséges.

A kezelésben a környezeti tényezők és életmód rendezése mellett lényeges jó alvási szokások kiépítése. Ha szükséges, műtéti úton a szűk légutakat szabaddá kell tenni.

Néhány gyógyszer, például elomidin, imipramin jó hatásúak lehetnek. Nyugtatók kevéssé váltak be, nappal álmosságot okoznak.

A szellemi fejlődés és magatartás zavaraiban gyakori alvási zavarok indokolják „keresésüket" egy-egy esetben. A kóros magatartás eredményes kezelése megelőző hatású is lehet. (26 idézett közlemény.)

Mátyus Adorján dr.

Ólomnak kitett gyermekek kelátképző kezelésének hatása neuropszichológiai fejlődésükre. Rogan, W. J. és mtsa (National Institute of Enviromental Services, Epidemiology Branch, A3-05, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, N. C. 27709, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1421.

Számos, főleg elhanyagolt városi lakásban élő gyermek (az USA-ban kb. 1%-uk) van ólomszennyezésnek kitéve. Ha a vér ólomszintje 45 µg/dl (0,2 µmol/l) alatt van, a gyermekben ólommérgezésre utaló tünetek nincsenek, kognitív károsodás azonban kimutatható. A szerzők azt vizsgálták, hogy kelátképző kezelés meg tudja-e ezt akadályozni?

A dimercaptosuccinat *(Succimer)* a vízben levő ólom megkötésére alkalmas (kelátképző) vegyület, melyet 1991-ben alkalmaztak először. A szerzők 780 20–44 µg/dl ólomszintet mutató 12–33 hónapos gyermek pszichés fejlődését követték 36 hóna-

pon keresztül randomizált, placeboval ellenőrzött (366 dimercaptosuccinátot, 384 placebót szedett) kettős vak vizsgálattal.

A gyógyszer bevezetése előtt a Bayley-féle gyermekfejlődési skálát (BSID-II) alkalmazták. 18 hónapos kezelés után, ha akkor a gyermek még nem volt 42 hónapos, újra ezzel nézték, ha azonban ekkor már idősebb volt, a Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence – Revised (WPPSI-R) tesztjeit használták. 36 hónap elteltével minden esetben az utóbbit és a Developmental Neuropsychological Assessment (NEPSY) tesztcsoportot alkalmazták. Ez a figyelmet, emlékezetet, szenzomotoros, vizuospaciális, nyelvi képességeket vizsgálja, ezért különösen alkalmas neuropszichiátriai deficit kimutatására. 36 hónap követés után a szülőkkel kitöltették a Conners' Parent Rating Scale Revised (CPRS-R) kérdőív rövidített változatát. Ennek segítségével a gyermek magatartásának változására lehetett következtetni.

A vizsgálat első 6 hónapja után a vér ólomszintje átlagosan 4,5 µg/dl-re csökkent (0,2 µmol/l), alacsonyabb lett, mint a placebót szedőké, ami 3,7–5,3 µg/dl (0,2–0,3 µmol/l) volt. A 36 hónapos kezelés után a kelátképző terápiában részesültek IQ-ja valamivel alacsonyabb lett, mint a placebót szedőké, és magatartásuk is rosszabb volt. Ugyanakkor a NEPSY-vel kimutatott vizsgálati eredmények jobbak voltak. A különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

Konklúziók: a dimercaptosuccinat csökkenti ugyan 4,5 µg/dl alatt az ólomvérszintet, de a gyermekek kognitív és neuropszichiátriai funkcióit vizsgáló tesztek eredménye és a gyermekek magatartása sem javult lényegesen 36 hónap alatt. Mivel a kezelés drága, terhet jelent a család számára, ugyanakkor nem különösen hatásos, egyelőre nem javasolják. (Esetleg, ha 7 éves követés után jobbak lesznek az eredmények.) Jelenleg elsődleges feladat a gyermek megvédése az ólomszennyeződéstől. (2 táblázat, 2 ábra, 24 idézett közlemény.)

Kiszely Katalin dr.

Iatrogén ártalmak

A terhesség második trimeszterében alkalmazott idarubicin cardiotoxicus hatása. Achtrai, C., Hohlfeld, P. (Service de Gynécologie et Obstetrique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne, Svájc) A 23 éves primigravida terhességének 22. hetében heveny lymphoblastos leukaemiát kórisméztek. Polikemoterápiás (cyclophosphamid, idarubicin, vincristin és prednison) kezelést kezdtek. Három hét után keletkezett granulocytosis miatt amoxillin, cefepime, tazobactam és cyclovir kezelést kapott. A terhesség 27. hetében teljes remisszió következett be. A 28. héten elektív császármetszést végeztek a kemoterápia befejezése előtt és 1024 g-os fiút hoztak világra. Az újszülöttnek respiratiós distress syndromája, necrotizáló enterocolitise és II. fokú kamravérzése volt. Két hónappal később az agy ultrahangvizsgálata kétoldali kamratágulatot mutatott leukomalacia nélkül. Neurológiai lelete és az elektroencefalográfiás vizsgálat a hazabocsátáskor normális volt.

Az említett szövődmények mellett a világrahozatal után 3 nappal akut szívelégtelenség lépett fel. Az echokardiográfia mindkét kamrában és a kamrák közti sövényen diffúz cardiomyopathiát mutatott, fejlődési rendellenesség nélkül. Az újszülöttnek sem növekedésbeli retardációja, sem fejlődési rendellenessége nem volt. A szívfejlődési rendellenesség kizárása után csupán az idarubicin cardiotoxicus hatása volt gyanítható, mivel az anthracyclinek cardialis toxicitása jól ismert. Ez kapcsolatban lehet a szabad gyökök képződésével. Az oxidatív stressz fokozódása cardiomyopathia kifejlődéséhez vezet.

A szerzők esete arra figyelmeztet, hogy az idarubicin alkalmazásával nagyon elővigyázatosnak kell lenni. Az alacsonyabb adagok folyamatos iv. perfúzióban kevésbé veszélyesek.

Jakobovits Antal dr.

Immunológia

Képes-e a fagyöngyterápia az epithelsejtes tumorvédelmet befolyásolni? Kritikai immunológiai analízis. Berg, P. A. és Stein, G. M. (Abt. für Innere Med. II. der Universität Tübingen, Immunpathologisches Labor, Abt. für angewandte Immunologie, Krebsforschung Herdecke, Universität Witten/Herdecke, Németország): Dtsch. Med. Wschr, 2001, *126*, 339-345.

A fagyöngyből (Viscum album) gyógyszerkészítményt állítanak elő, ami különböző anyagokat tartalmaz, és újabban a daganatellenes terápiában is alkalmazzák. Elsősorban immunológiai védő mechanizmusok, többek közt a tumorepitópok pontosabb felismerése révén fejti ki hatását. Mindeddig azonban nagyon hiányosak azok az experimentális és klinikai megfigyelések, melyek azt vizsgálják, képes-e tumorspecifikus reakciókat indukálni. Egyes szórványos adatok szerint nem csak a tumor növekedését gátolja, hanem csökkenti a kemoterápia mellékhatásait és a betegek fájdalmait.

A közlemény a fagyöngyterápia során észlelt immunológiai jelenségeket hasonlítja össze az immunológiai tumorkutatás eredményeivel azzal a céllal, hogy jogos-e a vitatott „biological response modifiers" megjelölés alkalmazása, és az mennyiben állja ki a kritikát.

Daganatsejtek sokféle mutáció eredményeképpen keletkeznek, melyek következtében az apoptoticus, antiapoptoticus és sejtszaporodást indukáló faktorok egyensúlyának zavara jön létre. A kóros sejtek eliminálásában a specifikus és nem specifikus immunrendszernek nagy, mondhatni döntő jelentősége van, ideszámítva a citokinek kiáramlását, melyek a két különböző elhárító rendszer közötti interakciót közvetítik és fokozzák a tumorspecifikus védőmechanizmust (példa: HIV-infekció alkalmával a tumorindukció kifejezettebb).

Külön fejezetben tárgyalják a nem specifikus immunrendszer szerepét, melyben a killersejteknek van döntő fontossága, elsősorban olyan toxikus anyagok, mint a granzim/perforin kiáramlása útján, v. fasligand (FasL) expresszióval, ami a Fas-receptorokkal a tumorsejten reagál és ezeket elpusztítja.

Nem elhanyagolható a macrophagok szerepe sem, melyek gyulladásos mediátoraikkal – reaktív oxigén és tumornecrosis faktor α (TNFα) metabolitok felszabadításával – toxikus hatásúak. A természetes immunrendszer szabályozó szerepét a daganatsejtek keletkezésében és eliminálásában sematikus ábrán demonstrálják, melyen világosan látható a természetes NK-sejtek hatása a daganatsejtekre és a macrophagokra, a helper sejtek (Th1 és Th2) aktiválása, az eosinophil kationos protein és a major bázikus protein hatása.

A tumorspecifikus védekező mechanizmusban a specifikus immunrendszer antigénprezentáló sejtjei a tumorantigének bemutatásával döntő fontosságúak. A tumorvédelemben döntőnek számít, hogy az antigénprezentáló sejtek (dendriticus sejtek v. macrophagok) többféle tumorantigént jelenítenek meg, ezzel ele-

gendő számú citotoxikus T-sejt keletkezik IL-12 release útján. Az éretlen dendriticus sejtek a solid szervek felszínén felszaporodnak, az antigént a regionális nyirokcsomókba transzportálják, aminek következtében a már érett dendriticus sejtek a peptid-MHC-komplexeket és kostimuláló molekulákat expresszálják, és ez elindítja a T-helper-sejtek proliferációját és a B-sejtek stimulálását. Ezt a folyamatot hasonló sematikus ábrán mutatják be külön jelölve a daganatos szervet és a regionális nyirokcsomókat, hogyan vándorolnak a MHC I és MHC II-vel kapcsolt antigénprezentáló sejtek a nyirokcsomókba. IFN-γ-release útján viszont nem csak a citotoxikus T-sejtek, hanem a nem specifikus immunrendszer sejtjei is aktiválódnak (NK-sejtek és macrophagok). Ezzel szemben Th2 sejtes stimulálás IL-4, IL-5, IL-6 és IL-13 release útján neutralizáló ellenanyagok (IgG_2 és IgG_4, melyek nem kapcsolódnak komplementtel) és IgE típusú antitestek keletkezéséhez vezet.

Az aktivált $CD8^+$ sejtek – az NK-sejtekhez hasonlóan – a specifikus immunvédelem legfontosabb sejtpopulációja, amelyek képesek a daganatsejtek elpusztítására. Specifikus antitestterápiára egyik példája az anti-CD20 ellenanyag (Rituximab) follicularis lymphomában.

A „tumor escape mechanismus" viszont ellensúlyozhatja a specifikus és nem specifikus reakciókat többféle módon: 1. Az adhéziós molekulák expressziója csökkent v. hiányzik a daganatsejteken. Ugyanez a helyzet az MHC-molekulákkal, immunogén epitópokkal, kostimuláló szignálokkal és szignáltranszdukciós molekulákkal. 2. Antigénvedlés. 3. T- és B-sejt-tolerancia. 4. Tumorszupprimáló faktorok termelése (TGFβ, IL-10, prosztaglandinok). 5. FasL expresszió a daganatsejteken (CD95L). 6. Fas-asszociált szignáltranszdukciós blokád a tumorsejtekben.

A fagyöngykivonat *in vitro, in vivo/ex vivo* vizsgálatokban kiderített immunológiai hatásmechanizmusa sokrétű. 1. Lymphocytaapoptosist és necrosist indukál, melynek során nem csak állatkísérletekben, hanem humán vizsgálatokban is a daganatsejtek necrotizálnak intratumoralis applikáció esetében. 2. Aktiválja az antigénprezentáló sejteket – MHC II expresszió, kostimuláló szignálok monocyta/macrophag aktiválás. 3. A nem specifikus immunrendszert aktívája, melynek következtében növekszik a neutrophil és eosinophil granulocyták kiáramlása; az oxidatív burst és phagocytosis. NK-sejtek aktiválása és növekvő kiáramlása. 4. A specifikus immunrendszer aktiválásában a T-sejteknek ($CD4^+$) lényeges szerepe van, különösen a fagyöngy-antigén-specifikus $CD4^+$ sejtek szaporodásával; emellett ML-1 specifikus ellenanyagok keletkeznek, és átmenetileg a B-sejtszám is emelkedik. 5. A nem specifikus immunrendszer citokinjei közül fokozott IL-1, IL-6, TNFα kiáramlás jön létre monocyták v. keratinsejtek/fibroblastok útján, miáltal emelkedik a szérumban az IL-1, IL-6 és TNFα. 6. A specifikus immunrendszerben 1. és 2. típusú citokin- (IL-2, IFNγ, IL-4 és IL-5) release következik be. Nem ismert viszont, hogy a fagyöngykivonatoknak, ill. egyes komponenseinek milyen hatása van a dendriticus sejtekre, az angiogenesisre.

Annak ellenére, hogy ezek a vizsgálatok elég meggyőzőek, mégsem lehet arra következtetni, hogy tumorspecifikus effektorfunkciók indukciója következik be. Hiányoznak a tumorantigén-specifikus védősejtek, többek közt a citotoxikus lymphocyták (CTL) generációjára vonatkozó vizsgálatok, és az is alig ismert, hogy a fagyöngy mennyiben stimulálja az antigénprezentáló sejteket.

A mellékhatások ismertek: kifejezett reakció a beadás helyén, generalizált urticaria, láz, influenzaszerű tünetek, sőt anaphylaxiás reakció is előfordulhat. A vérképzőszervi betegségek terápiájában fokozott IL-6 release-t figyeltek meg, ami a B-sejtek egyik növekedési faktora.

Daganatsejtek/daganatok stimulálását in vitro v. állatkísérletekben alig vizsgálták. Többek közt patkányokban a N-butyl-N-(4-hydroxy-butyl)-nitrosamin által indukált hólyagtumorok nagysága kifejezettebb volt, mint a kezeletlen állapotban, jóllehet az incidencia nem volt kifejezett. Egerekben viszont gátolta a methylocholanthren által indukált sarcoma keletkezését.

Összefoglalva: feltételezhető, hogy a fagyöngyterápia pozitív hatásának alapja a releváns citokinrelease. Mindenesetre nincs egyértelmű bizonyíték tumorspecifikus effektorfunkció indukciójára. Az *in vitro* észlelt citotoxikus reakciók alapja a lektin/viscotoxin által indukált tumorsejt-károsodás (necrosis, apoptosis). Számos experimentális és klinikai vizsgálat ellenére sem sikerült az immunrendszer aktiválása és az *in vivo* tumorindukció között összefüggést találni, a pozitív eredmények rövid megfigyelési időre vonatkoznak, hosszú távú vizsgálatok még hiányoznak. Az is kérdéses, hogy mennyire specifikus a Viscum album, milyen hatása van a kezelés alatt talált fokozott β-endorphin-kiáramlásnak. A jövő vizsgálatai adnak választ arra is, hogy lokális v. szisztémás alkalmazás hatásosabbe. Csak ezek ismeretében lehet a specifikus tumorellenes hatásról állást foglalni.

Bán András dr.

Infektológia

A vancomycin rezisztens enterococcus törzsek kontrollja egy régió egészségügyi intézményeiben. Ostrowsky, B. E., Trick, M. P. H. W. E., Sohn, A. H. és mtsai (Medical College of Virginia Campus of Virginia Commonwealth University, Epidemiology and Infection Control Unit, 1200 E Broad St., West Hospital, East Wing Rm. 202B, P.P. Box 980019, Richmond, VA 23298, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1427-1433.

1995-ben a CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ajánlást tett a vancomycin rezisztens enterococcus törzsek megjelenésének és elterjedésének megakadályozására. Ez magában foglalta a vancomycin rezisztens törzseket hordozó betegek identifikálását, izolálását, az egészségügyi dolgozók kézmosását, a környezethigiénés előírásokat. Ezeket az ajánlásokat az akut betegellátást végző intézetekre hozták meg, módosított intézkedéseket alkalmaznak a krónikus ellátást biztosító intézményekben.

1996-ban észlelték először a vancomycin rezisztens enterococcusok számának megszaporodását Iowa, Nebraska és South Dakota körzetekben. Ekkor a CDC segítségét vették igénybe, hogy a régió 32 intézményében fekvő betegekből a törzseket izolálják, infekciókontroll és továbbképzés segítségével a járványt megelőzzék. Összesen 30 intézet vett végig részt a 3 éves vizsgálatban.

1997 júliusában a CDC segítségével felmérték a régió 32 intézményében a vancomycin rezisztens törzsek előfordulásának gyakoriságát, valamint a kockázati tényezők jelenlétét. Ez utóbbihoz tartozott a megelőző antibiotikus kezelés, kórházi gyógykezelés akut osztályon 6 hónapon belül. Az infekciókontroll intézkedéseinek bevezetése után 1998 és 1999 októberében ismét felmérték a vancomycin rezisztens törzsek gastrointestinalis kolonizációját (perianalis leoltás) és azt találták, hogy előfordulásuk 1997 és 1998 között 2,2%-

ról 1,4%-ra, majd 1999-re 0,5%-ra csökkent. Míg 1997-ben 15 egészségügyi intézményben, 1998-ban 10, 1999-ben már csak 5 egészségügyben volt identifikálható vancomycin rezisztens enterococcus.

Szinte valamennyi eddigi közlemény azt a hipotézist támogatja, hogy ha egyszer egy intézményben a vancomycin rezisztens enterococcus előfordul, a kolonizáció és infekció száma növekedni fog és endemiás lesz a hatékony kontrolláló inzézkedések bevezetése ellenére. Ezzel ellentétben a tanulmány szerzői azt találták, hogy hatékony infekciókontroll bevezetésével (ami magában foglalta a kórokozó kimutatását, a pozitív betegek izolálását) redukálható sőt megelőzhető a vancomycin rezisztens enterococcus törzsek elterjedése egy adott körzet intézményeiben.

A CDC ajánlásának megtartásával az intézmények képesek voltak arra, hogy csökkentsék a hosszú ápolású osztályokon, valamint megszűntessék az akut osztályokon a vancomycin rezisztens enterococcusok előfordulását és átvitelét egyik betegből a másikba. Sikerült megakadályozni a súlyos, vancomycin rezisztens enterococcusok által okozott infekciók előfordulását, sem sepsis, sem más invazív fertőzés nem alakult ki vancomycin rezisztens enterococcusokkal. Az intézetek közötti kollaboráció lehetővé tette a kolonizált betegek szükség szerinti áthelyezését egyik intézetből a másikba, szemben a mindennapi gyakorlatban alkalmazott megszorító intézkedésekkel.

A szerzők hozzáfűzik, hogy a vancomycin rezisztens enterococcusok perianalis kolonizációjának megállapításához nem mindig elegendő egy mikrobiológiai vizsgálat. A tanulmányban a CDC által javasolt médiumot használták.

Hangsúlyozzák az infekciókontroll hatékonyságát, aminek segítségével meg lehet akadályozni egy multirezisztens kórokozó elterjedését egy egész régióban. A sikert a régió intézményeinek együttműködése, valamint az egészségügyi személyzet közreműködése nagyban elősegítette. A multirezisztens kórokozók elterjedésének megakadályozására (MRS) a kollaboráció hatékony eszköz. A vancomycin rezisztens enterococcusokkal kolonizált betegek felderítése és izolálása csökkentheti a betegről-betegre történő átvitelt, sőt eradikálhatja a kórokozót egy adott intézményből.

Nemes Zsuzsanna dr.

Intenzív betegellátás

Rekombináns humán aktivált protein C hatása és biztonságossága súlyos sepsisben. Bernard, G. R. és mtsai (Division of Allergy, Pulmonary and Critical Care Medicine, Dept. of Medicine, T-1208 Medical Center North, Vandovbilt University School of Medicine, Nashville, TN 37232, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 699-709.

A gyulladásos mediátorok egy része (TNF-α, IL-1β, IL-6) aktiválja a koagulációs rendszert, gátolja a fibrinolízist, jelentősen hozzájárulva ezzel a több szervi elégtelenséghez vezető endothelsérüléshez. Ugyanakkor az aktivált protein C (aPC) az Va és VIIa faktorok inaktiválásával gátolja a thrombinképződést, így antithromboticus, fibrinolyticus hatása révén a súlyos sepsist kísérő coagulopathia fontos modulátora. Az aPC-szintcsökkenés a mortalitással korrelál.

A cikk randomizált, kettősvak, placebokontrollált, multicentrikus vizsgálat (11 ország, 164 intenzív osztály, 1690 beteg) eredményeit ismerteti: humán rekombináns protein C (drotrecogin alfa) hatását vizsgálták súlyos septicus betegeken. A betegek besorolása a módosított Bone-kritériumok szerint történt. Dózis: 24 μg/kg/óra, kezelés időtartama 96 óra.

Eredmények: a kezelt csoportban az első 7 nap során a D-dimer és az IL-6-szint csökkenését észlelték. A 28 napos mortalitás a kezelt és a placebocsoportban 24,7%, ill. 30,8% volt. A relatív mortalitási rizikó csökkenése 19,4%, az összes esetre vonatkoztatott abszolút rizikócsökkenés 6,1%, szignifikáns ($p = 0,005$). Mellékhatásként a kezelt csoportban – praedispositio fennállásakor – gyakrabban észleltek gastrointestinális vérzést (3,5% vs. 2%, $p = 0,06$).

Ökrös Ilona dr.

Környezetvédelem-környezet-egészségügy

A globális klímaváltozás egészségügyi következményei. McMchael, A. J. (Rept. of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel Screat, London, WC1E 7HT, Anglia): J. R. Soc. Med., 2001, *94*, 111-114.

A szerző több évtizede foglalkozik a globális klímaváltozással és az ennek következtében várható közegészségügyi problémákkal. A téma mind szélesebb körben történő tárgyalását indokolja az 1992-ben Rioban rendezett környezeti csúcstalálkozó, majd a Kyotoban számos ország által aláírt üvegházhatás elleni harc meghirdetése, felhívás a megújuló energiák hasznosítására.

A cikk az elmúlt évek környezeti, közegészségügyi kutatásaiból leszűrt tények átfogó általános ismertetése. Mérések igazolták, hogy a XX. század 12 legmelegebb évéből 10 év 1988 utánra esett. A meleg időszakok (hőhullámok) közvetlenül is érintik a légszennyezettséget, nagyobb a veszélye a fotokémiai füstköd kialakulásának, különösen, ahol sűrű a közlekedés, vagy, ahol olajfúrókutakból, olajfinomítókból égéstermékek, szénhidrogének kerülnek a levegőbe.

Megváltozik a légkörbe jutó aeroallergének koncentrációja, összetétele a felmelegedés hatására, egyes növényfajok északabbra, illetve a hegységekben magasabbra terjedhetnek. Demográfiai változást okozhat, ha a partvonalak eróziója, vagy alacsonyan fekvő területeken az árvizek, vagy a tengervízszint emelkedése miatt emberek milliói kényszerülnek lakóhelyük elhagyására – ami a menekülttáborok kényszerű kialakítása miatt a higiénés körülmények romlását, fertőző betegségek számának növekedését fogja eredményezni. Máris észlelhető, hogy a malária és a dengue láz fertőzések száma szaporodik, különösen a korábban fertőzésmentes hegyvidékeken Afrikában, Ázsiában és Latin-Amerikában.

A klímaváltozás kockázatbecslésére számos módszert dolgoztak ki, melyre három fő irány jellemző. Lehetséges a korábbi korok történéseiből extrapolálni a várható változásokat. A speciális irányzat a klímaváltozásra érzékeny jelenségek gyűjtését, megfigyelését tartja fontosnak – bár ilyenkor egy-egy helyi változás nem bizonyítja a későbbi globalizáció bekövetkezését. A harmadik irányzat matematikai modellek kialakításával próbálja megjósolni az elkövetkező egészségkárosodást.

Mindhárom irányzat kutatóinak számos bizonytalansági faktorral kell számolnia. A legtöbb éghajlati változással is összefüggő betegség multikauzális. Sokszor csak a legérzékenyebb lakossági csoportok reagálnak pl. egy fertőző ágens megjelenésére. Szociális tényezők is szerepet játszanak majd, mint például klímaberendezéssel felszerelt helyiség elérhetősége hőség idején.

A szimulációs modellek megpróbálják megjósolni a 2020. vagy 2150. évekre várható környezetet. Ha ismerjük azokat a számokat, hogy hány emberéletet követelnek a hőhullámok ma, akkor becsülni tudjuk az eljövendő – a mostaninak várhatóan háromszorosára növő – forró napok halálozását.

Bonyolult a betegséghordozó vektorok alakulásának becslése, mert kevés adat áll rendelkezésre a reservoirként szolgáló emlősök és madarak számára vonatkozóan. Bizonytalan megbecsülni azt is, hogy milyen mértékben fog nőni, főleg a trópusi, szubtrópusi területeken a lakosságszám, elégséges mennyiségben áll-e majd rendelkezésre cereália, mely e területeken, az emberek fő tápláléka és hogy nőni fog-e az éhezők száma. A modell számításba veszi az ember adaptációs képességét is, de e téren is nehéz jövendölni, akár csak 50 évre előre.

Összességében a cikk felhívás a jobb monitorozásra, jobb előrejelzések készítésének szükségességére és főleg a környezetterhelés csökkentésének fontosságára.

Farkas Ildikó dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Kifekélyesedett cutan alternariosis esete: ritka társulás diabetes mellitussal és itraconazol kezelés szokatlan hatástalanságával. Lyke, K. E. és mtsai (Merz W. G. Johns Hopkins Medical Institutions, Dept. of Pathol., Div. of Med. Microbiol., 600 N, Wolfe, St., Meyer B1-193, Baltimore, MD 21287-7093, USA): Clin. Infect. Dis., 2001, *32*, 1178-1187.

Mintegy 30 olyan gombafélesség van (köztük az alternaria félék), melyek phaeohyphomycosis típusú gombás megbetegedést tudnak előidézni. Ezek 4 féle formában fordulnak elő a klinikumban: superficialis, cutan és subcutan megnyilvánulással, valamint szisztémás módon (cutan és/vagy visceralis formában). Az alternaria gombafélesége ubiquitaer előfordulásúak, többnyire ártalmatlanok, de bizonyos feltételek mellett patogénné válhatnak. A klinikai kép változatos lehet, a legtöbbször cutan előfordulás mellett hypersensitiv pneumonitist, granulomatosos tüdőbetegséget, asthma bronchialét, paranasalis sinusitist (néha osteomyelitissel), allergiás sinusitist és rhinitist, keratitist, peritonitist idézhetnek elő.

Egy 83 éves elesett állapotban lévő nőbeteg cutan fekélyes alternariosisának ismertetése során a szerzők utalnak a differenciáldiagnosztikai nehézségekre, valamint az adott eset terápiás nehézségeire és végül áttekintik az ide vonatkozó irodalmat. A nőbetegnek diétával egyensúlyban tartott diabetese, pitvarfibrillatiója és az ebből kialakult cerebrovascularis károsodás maradványtünete régóta ismert. A diabetest átmenetileg glyburiddal is kezelték, az utóbbi években azonban ismét egyensúlyban tartható volt kizárólag diétával.

Egyhetes heveny előzménnyel jelentkezett az intézetben a bal Achilles-ín fölötti tájék fájdalmas papulosus elváltozásainak tisztázására. A kórelőzményben semmiféle traumára vagy rovarcsípésre nem emlékszik, láztalan volt felvételkor és egyéb panaszai nem voltak. Empirikus alapon előbb cefazolin kezelést, majd szájon át trovafloxacint kapott, azonban a bőrfolyamat kiterjedésében rosszabbodott, centrálisan necrosis lépett fel, járási panaszok is következtek. A 2 × 2 cm-es nem mély fekély közepén decubitus alakult ki, és az egész terület rendkívül érzékeny volt. Környéki vagy távolabbi érrendszeri elváltozásokat nem találtak, a laboratóriumi vizsgálatok közül a vércukorszint 4,72 mmol/l volt. A fekélyes terület körül periostealis reakció vagy osteomyelitis jelei nem látszottak. Bakteriológiai és gomba irányába történő vizsgálatok (hemokultúrából) negatívak voltak. Intravénás ticarcillin / clavulansav kezelést indítottak. 4 nappal később történt az első célzott punctio az elváltozás széli részéről. A hisztológiai vizsgálat dermalis fibrosist és gombás struktúrát fedett fel. A helyenként látott hyphafragmentumok 3–8 vm szélességűek voltak, a diagnózis ekkor zygomycoticus infectio volt. Ismételve a biopsiát ismét alig találtak hypharészeket, ezek falában melanint nem tudtak kimutatni, de septalis eltéréseket igen, a biopsiás részekből további gombavizsgálatok történtek tenyésztéssel. Ekkor a zygomycoticus eredetet már elvetették és a gombás betegségekben egyébként is kitűnő szernek bizonyult itraconazol szuszpenzióját adták per os naponta 400 mg-os adagban. Közben a gombakultúra vizsgálata Alternaria alternata gombainfectiót igazolt, amelynek a megkezdett itraconazol kezelésre javulni kellett volna. 28 napos (összadagban 7,8 g) itraconazol kezelés, sebészi tisztogatás ellenére a folyamat nem gyógyult, ezért a beteg idős korának és már érintett vesefunkciójának figyelembevételével is intravénás amphotericin B lipidkomplexet adtak gondos ellenőrzéssel 21 napon keresztül (összes adag 3,63 g). Ere a terápiára a beteg előrehaladott fekélye meggyógyult, az ismételt gombatenyésztéses vizsgálatok negatívvá váltak. A teljes gyógyulás 3 hónap alatt következett be, és az ellenőrzés további 5 hónapjában a beteg teljesen tünet- és panaszmentes volt.

Miután az itraconazol terápia a korábbi tapasztalatok ellenére eredménytelen volt, a szerzők átnézték az irodalomban azt a 89 beteget, akinek dermalis cutan alternariosisa volt, és számos értékes adatot gyűjtöttek ezek alapján. Kiderült, hogy a betegek többsége férfi volt, 20 kivételével egyéb alapbetegségük is volt (szervtranszplantáció, autoimmun megbetegedettek, Cushing-tünetcsoportban szenvedők és összesen a szerzők esetével 2 diabeteses beteg is). Immunológiai veszélyeztetettség a betegek többségében fennállott, a betegeknek több, mint 1/4-e kapott szteroid kezelést is. Ami a cutan lokalizációt illeti, közel egyenlő számban fordultak elő a felső és alsó végtagon (36, illetve 41 esetben), de 34 esetben a kifekélyesedés több helyen fordult elő.

Az itraconazolt 1986 óta használják a gombás megbetegedések kezelésében, a 89 cutan alternariosisban szenvedő betegek 16,9%-a kapta a szert. A kezelés átlagos időtartama 2,8 hónap volt (2 hét–7 hónap), a napi adag 100–600 mg között váltakozott. A szerzők betegével együtt csak 3 esetben került sor relapsus, illetve a tünetek perizisztálása miatt ampotericin B kezelésre.

Az esetközlést a részletes irodalmi áttekintéssel az indokolta, hogy a kifekélyesedett cutan alternariosisban szenvedő betegnek diabetese is volt, szteroidot nem kapott és a szokásos itraconazol kezelésre nem reagált.

Iványi János dr.

Neurológia

A dementia kezdetét követő túlélés hosszának újraértékelése. Wolfson és mtsai (Centre for Clinical Epidemiology and Community Studies, Lady Davis Institute for Medical Researde, Jewish General Hospital, 3755 Côte Ste. Catherine Road, Montreal, QC H3T IE2, Kanada): N. Eng. J. Med. 2001, *344*, 1111-1116

A dementia a várható élettartamot csökkenti. A csökkenés mértéke az irodalmi adatok szerint átlagosan 5 (1–13 év) és 9,3 év (1,8–16 év vagy több) között változik. A becslések a demens betegek követésével készültek, figyelmen kívül hagyták azonban azokat a gyorsan progrediáló eseteket, melyek a vizsgálatokba nem kerülhettek be a korai elhalálozás miatt. E hiba a hosszmetszeti hiba. Másrészt a vizsgálatok nagy része a túlélést a vizsgálatba lépéstől számította, nem a dementia kezdetétől. A tanulmány célja, hogy a dementia fennállásakor várható túlélését annak kezdetétől, a hosszmetszeti hiba figyelembevételével adja meg.

A Canadian Study of Health and Aging (CSHA-1) az időskori dementiának és más egészségügyi problémáknak többközpontú epidemiológiai vizsgálata. A vizsgálat első szakaszában (1991–92 között) 10 263 embert választottak be, akiket a módosított Mini Mental vizsgálattal szűrtek (0–100 pontig). A 7,8 pont alatti értéket teljesítő betegek mindegyikét, emellett véletlenszerűen kiválasztott 78 pont feletti értéket teljesítő beteget hívtak be részletes kivizsgálásra, valamint minden intézetben élő vizsgálati alanyt részletesen vizsgáltak. A dementiát a DSM-IIR és a BNO-10 szerint diagnosztizálták. Az Alzheimer-kór (AK) diagnózisát az NINCDS-ADRDA-kritériumok alapján állapították meg, míg a BNO-10 kritériumokat használták a vascularis dementia (VD) megítélésére. A vizsgálatban csak az AK-os és VD betegeket követték. 1996-ban a CSHA-2 vizsgálatban a fenti módszerekkel ismét áttekintették a vizsgálatba bevont populációt. Az 1132 demens betegből (a dementia prevalenciája 8%) 448 valószínű, 301 lehetséges AK diagnózist kapott.

A dementia kezdetét a CAMDEX-teszt válaszaiból számították. Három kérdést tettek fel: „Mikor fordult először orvoshoz memóriával kapcsolatos gondok miatt? Mikor okoztak problémát először a memóriaproblémák a beteg mindennapi életvitelében? Mióta vannak memóriaproblémái?" A dementia kezdetét az első, ennek hiányában a második, illetve a harmadik kérdésre adott válaszból határozták meg. Emellett a hozzátartozók orvosi interjúiból is meghatározták a dementia kezdetét. A két érték korrelációja 0,90 volt. A fenti módszerekkel 185 esetben nem tudták a dementia kezdetét meghatározni. Emellett még 175 esetben nem VD vagy AK okozta a dementiát, így végül 821 beteg adatait (252 lehetséges AK, 396 valószínű AK, 173 VD) használták fel a vizsgálatban.

A betegek 70,9%-a volt nő. A CSHA-1 idején átlagos életkoruk 83,8 év volt, a CSHA-2 vizsgálatot csak 21,9%-uk érte meg. Az átlagos túlélés a hosszmetszeti hiba nélkül 66 év, míg azt figyelembe véve 3,33 (2,66–4,0) év. A túlélés nem függött a dementia típusától, viszont a túlélés annál rövidebb volt, minél magasabb volt a dementia kezdetén a betegek életkora. A férfiak túlélése kissé rövidebb volt, de a különbség nem volt szignifikáns. A várható 2 és 3 éves túlélést nem befolyásolta a betegek neme, a dementia típusa és az iskolai végzettség. A kovariációs analízis szerint azonban a női nem és a dementia fiatalabb életkori kezdete a túlélés esélyét növeli. Az adatok arra utaltak, hogy a VD túlélése a valószínű AK-hoz képest rövidebb, bár ez a különbség trendként jelentkezett és nem volt szignifikáns.

Az irodalmi adatokhoz képest a tanulmány a dementia várható túlélését rövidebbnek találta, az az iskolázottságtól nem függött, legjelentősebb meghatározója pedig a beteg életkora a dementia kezdetén. A regressziós modell szerint a VD prognózisa rosszabb, mint a valószínű AK-é. Az időskori dementia túlélése tehát hasonló más súlyos időskori betegségekéhez (például a pangásos szívelégtelenségben megfigyelt 3–5 év).

Kovács Tibor dr.

Migrén és menstruáció. Lang, E. (Neurolog. Klinik, Univ. Erlangen-Nürnberg, Németország): Fortschr. Med., 2001, *143*, 5. sz. 40.

Sok nő figyel fel arra, hogy fejfájása a menstruációval kapcsolatos. Pontos naplót kell vezetni a menstruációról és a panaszokról. Ebből azután kimutatható, hogy a vérzés előtt vagy után (és hány nappal), vagy alatt (hanyadik napon) lépnek fel a rohamok. Legalább 3 hónapos igen pontos naptárvezetés szükséges, hogy valóban el lehessen igazodni.

Hormonális kapcsolat főleg akkor (és ritkán, csak 7,2%-ban) feltételezhető, ha hosszan tartó migrén után a hormonszint (oestrogen) hirtelen lesik, és ilyenkor hirtelen szűnik meg a fájdalom. Van, amikor a lutealis fázisban lép fel a fájdalom, és szűnik meg a hormonszint esésekor. Csak ilyenkor érdemes hormonkezeléssel próbálkozni. Szalicilsav-készítmények nagy adagban sokszor hasznosak, fogamzásgátló tabletták pedig hatástalanok.

Aszódi Imre dr.

Onkológia

A felnőttkori T-sejtes lymphoma/leukaemia – Európában nagyon ritkán előforduló betegség. Flaig, M. J., Rommel, F., Campe, H. és mtsai. (Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Med. Klinik-Innenstadt, Inst. für Virologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München, Németország): Dtsch. med. Wschr. 2001, *126*, 389-392.

A felnőttkori T-sejtes lymphoma/leukaemia (ATLL) az első malignus humán megbetegedés, melyben sikerült a kórokozót – humán T-sejtes lymphotrop vírus-I – kimutatni. A HTLV-I-t legelőször cutan T-sejtes lymhomában izolálták. REAL-klasszifikáció szerint független entitásról van szó, amit HTLV-I által indukált T-sejtes neoplasmának neveztek el.

A HTLV-I endémiás területe Délnyugat-Japán, a Karib-medence országai, a Csendes-óceán trópusi szigetei, Közép-Afrika egyes országai, a Seychell-szigetek és Dél-Amerika. Japán délnyugati részében a populáció 12–15%-ában találtak HTLV-I ellenes antitesteket. A vírus leginkább csecsemőkorban az anyatejjel kerül a szervezetbe, fertőzött lymphocyták révén. Felnőttkorban vérátömlesztéssel és szexuális kontaktussal kerül a szervezetbe, de a betegség csak 2–5%-ban manifesztálódik, az intervallum az infekció és az első tünetek között 20–30 év.

Egy 45 éves férfi esetét ismertetik, aki a Karib-szigeti Grenadában született, de három éve Németországban él. A sötétbőrű betegnek eddig nem volt súlyos betegsége, az első bőrtüneteket két évvel ezelőtt a has bőrén vette észre, mit szubakut cutan lupus erythematosus talaján kialakult polimorf fénydermatosisnak és atópiás ekzemának tartottak. Lokális glucocorticoid terápia és kozmetikai szerek hatására az elváltozás visszafejlődött. Egy évvel később derült ki, hogy a GOT, GPT és γ-GT szintje magas, a bőrelváltozás az egész kültakaróra kiterjedt. A betegnek nem voltak B-tünetei, családi anamnézise negatív.

Klinikai felvételekor az egész bőrön papulák láthatók sebostasissal. A tapintható nyirokcsomókon kívül fizikális statusa negatív volt.

Bőrbiopsia: acanthosis számos micro-abscessussal (Pautrier). A subepidermalis lymphocytainfiltratum sejtmagjai kp. nagyok és behúzódtak.

Kisfokú leukocytosis, emelkedett LDH, GOT, GPT, γ-GT és kreatinkináz. ELFO: gamma-frakció 22,8%. CD43,

CD3 és CD4 expresszió. Kevés CD5 és CD8 poz. sejt. A B-markerek-L26 (CD20) és MBi (CD79a) negatívak. Számos histiocyta.

Imunhisztokémiailag MTI (CD43), CD3 és CD4. expresszió. C3, C4-antinuclearis antitestek (ANA) és anticitoplasmaticus neutrophil antitestek (cANCA, pANCA) nem mutathatók ki.

Az anti-HTLV-I/II ELISA-teszt pozitív, amit Western-blot vizsgálat megerősített. PCR-rel sikerült a HTLV-genomot kimutatni. HIV neg. A csontvelőben hypercellularis megakaryopoesis, eosino- és basophilia. A perifériás vérben kifejezett T-sejtes populáció, ami a lymphoid sejtek 25%-át teszi ki; a sejtek magja lebenyezett: „flower cells". A csontvelőben kevés malignus T-sejt.

Képalkotó vizsgálatok alapján a mellkasi és a hasi nyirokcsomók is nagyobbak voltak. Az agyban multiplex, részben subcorticalis, kétoldali laesiók a fehérállományban.

A vizsgálatok szerint lymphoid ATLL volt megállapítható.

A kezelést kemoterápiával kezdték (CHOP-protokoll), amit IFNα_{2b}-vel és retrovirral (Zidovudin) kombináltak. Öt hét múlva a bőrelváltozások teljesen eltűntek, a nyirokcsomók megkisebbedtek. Az IFN-terápia következtében viszont sokat fogyott, cachexiássá vált, az arc bőrén maculopapulosos erythema keletkezett, ezért PUVA-kezelésben részesült. Újabb CHOP kemoterápia hatására a bőrelváltozások visszafejlődtek, de általános állapota rosszabbodott. Agyi tünetei intrathecalis cytarabin és methotrexat hatására enyhültek, de aztán zavarttá vált és lymphoid leukaemiára jellemző vérképet észleltek CD3, CD4, CD8 és CD25 pozitív sejtekkel, melyek HTLV-I-hez kapcsolódó T-sejtes leukaemiára jellemzőek. A beteg rövid idő múlva meghalt.

Világszerte 10–20 millió HTLV-I fertőzésről tudnak, de Európában ritkán fordul elő. Klinikailag négy típusa különböztethető meg: krónikus, akut, lappangó és lymphomás forma, melyek egymást átfedik. Az akut ATLL a leggyakoribb, generalizált lymphadenopathiával, hepatosplenomegaliával és bőrelváltozással, a perifériás vérben jellegzetes behúzódott magvú lymphocytákkal, hypercalcaemia osteolyticus gócokkal. A többi forma ritkább.

A klinikai képen kívül HTLV-I/II elleni antitestek alapján lehet a betegséget megállapítani. Southern-blot módszerrel és PCR-rel. Az átlagos élettartam 5 hónap, a lymphocytás variánsban kb. 10. A betegség terápiarefrakter, még akkor is, ha polikemoterápiával, IFN-nal és IL-2-receptor elleni monoklonális antitestekkel hosszabb élettartam érhető el.

Bán András dr.

Ortopédia

A combnyak valgizáló és nyújtásos osteotomiájának késői (8–12 éves) eredményei. Langsfeld, M., Schuler, P., Griss, P. (Klin. Orthop. Philips Univ., Marburg, Németország): Arch. Orthop. Trauma Surg., 2001, *121*, 201-204.

A gyermekkori korai combfejnecrosis következménye a combcsont megrövidülése és a nagytompor proximalis helyzete. Az ezek korrekciójára elvégzett osteotomia után átlagosan 10,2 évvel a 29 műtött esetből 15-öt tudtak ellenőrizni.

Közülük eredetileg 14 panaszkodott járás közben fájdalomra, ellenőrzésükkor 5 panaszmentes. A műtét előtt 8 betegen megállapított Trendelenburg-tünetet ellenőrzéskor csak 2-nél találták. A nagytompor magas állása átlagosan 33 mm-ről 7 mm-re csökkent. Hét beteg jónak, 8 kielégítőnek ítélte állapotát. Merle d'Aubigné osztályozása szerint 5 beteg volt kitűnő, 1 jó, 6 megfelelő és 3 rossz állapotban.

A középtávú eredményekkel szemben 10 év után a betegek többségének már újra jelentkeznek arthrosisos panaszai, a szerzők mégis úgy ítélik, hogy súlyosabb arthrosis kialakulásának s így az endoprotézis alkalmazásának időpontját jelentősen késlelteti az osteotomia műtéte.

Kazár György dr.

Postthromboticus syndroma teljes csípőpótlás után. (405 beteg vizsgálata 2–10 évvel a műtét után). Deehan, D. J., Siddique, M., Weis, D. J. és mtsai (Dep. Ortnop. Freeman Hosp. Newcastle upon Tyne, Anglia): Acta Orthop. Scand., 2001, *72*, 42-46.

A szerzők az 1984–1993 években operált betegeik közül 405-öt ellenőriztek átlagosan 6 évvel a cementezett totálprotézis műtéte után. A betegek mobilizálását a drének eltávolítását követő második napon kezdték meg. A betegeket évek után kikérdezték és klinikai vizsgálat alá vetették. A kórelőzményből kiemelten vizsgálták az előzetes thrombosisra, hasi műtétre, hormonkezelésre és egyéb kedvezőtlen tényezőre vonatkozó adatokat.

Az ellenőrzéskor 65 ízben találtak postthromboticus syndromát. A betegek közül 13-nak már a műtét előtt volt jelentős vénás betegsége. Őket kizárva 52 beteget hasonlítottak össze a tüneteket nem mutató betegekkel.

Életkorban, nemben, táplálтságban, primer ízületi elváltozásban, előzetes műtétekben a két csoport között nem volt jelentős különbség. A műtét közben vagy után jelentkezett thrombosisos tünetek függtek össze jelentősen a késői syndrómával. Abban a 9 betegben, akit emiatt heparinnal kezeltek, valamennyiben kialakult a syndroma. A postthromboticus syndroma csaknem minden esetben öt éven belül következett be.

Kazár György dr.

A prevenció kérdései

Járó betegek thrombosisának megelőzése a baleseti sebészetben. Eisele, R., Gregor, W., Welkert, E., Kinzl, L. (Abt. Unfall-Hand-Wiederherst. Chir., Univ Ulm, Németország): Unfallchirurgie, 2001, *104*, 240-245.

A gyógyszeres thrombosismegelőzésre nincs vezérfonal. Ezért 1321 alsóvégtag-sérülésben szenvedő ambuláns beteget a kezelés előtt, közben és után duplex szonográfiával vizsgáltak, az eseteket két csoportra osztva. Az A csoport (723 eset) kapott kezelést, a B csoport (598 eset) nem. A csoportokba sorolás fő szempontja az volt, hogy – legalább 20 kp-dal – járáskor terhelhető volt-e a sérült alsó végtag és hogy a felső ugróízületben volt-e legalább 20°-nyi mozgásterjedelem. A sérült addig kapott megelőző kezelést, amíg végtagja nem vagy csak kisebb mértékben volt terhelhető, illetve bokamozgása el nem érte a 20°-ot.

A két csoport között a nemek arányában nem volt különbség, de a betegek életkora az A csoportban magasabb volt (48, illetve 35 év).

Az A csoportban 30 betegen mutattak ki mélyvénás thrombosist, a B csoportban nem találtak ilyen esetet. A 30 észlelt thrombosis esetből 21-ben volt egy vagy több kimutatott kockázati tényező (kórelőzményben elváltozás, dohányzás, 40 év feletti életkor, kontraceptív szer).

Anyaguk alapján a szerzők a jól mobilizált alsóvégtag-sérültekben a gyógyszeres thrombosisprofilaxist feleslegesnek ítélik.

Kazár György dr.

Pszichiátria

Pszichiátriai betegségek hatása a csípőízület traumás elváltozásait követő mortalitásra. Nightingale, S., Holmes, J., Mason, J., House, A. (Academic Unit of Psychiatry and Behavioural Sciences, University of Leeds, 15 Hyde Terrace, Leechs, LS2 GLT Anglia [Dr. John Holmer]): Lancet, 2001, *357*, 1264-1265.

A szerzők 731, 65 év feletti betegnél vizsgálták pszichiátriai zavarok (depresszió, dementia, delirium) hatását a csípőízület traumás elváltozásai (combnyaktörés) miatt végzett műtétet követő mortalitásra, kétéves követéses időszakban. A betegek pszichiátriai státusát a Geriatric Mental State/AGECAT szoftver segítségével mérték.

Az első felmérés után két évvel a betegek állapotáról a háziorvosoktól és a helyi egészségügyi adatbázisok felhasználásával szereztek információkat. A statisztikai értékelés során Kaplan–Meyer túlélési görbéket vettek fel, amelyek a betegek túlélésének arányát mutatják az eltelt idő függvényében. A 731 főből álló betegcsoport 28%-a (n = 208) volt pszichiátriai szempontból egészséges, 40%-uknál (n = 294) diagnosztizáltak dementiát, 15%-uknál (n = 108) delíriumot, 13%-uknál (n = 93) depressziót és 4%-uknál (n = 28) egyéb pszichiátriai zavarokat. Két év elteltével a betegek 47%-a (n = 347) meghalt.

A Kaplan–Meyer-görbék tanulsága szerint a pszichiátriai szempontból egészséges személyek megközelítőleg 75%-a életben maradt a két év elteltével. Ezzel szemben a dementia és a delírium csoport esetében a túlélés tekintetében az első 150–200 alatt igen gyors zuhanás mutatkozott kb. 60%-ig, majd a görbe a követési időszak végén 40–45% körüli értéken végződött. Érdekes módon depresszió esetében a görbe 400 napig lényegében megegyezett a pszichiátriai szempontból egészségesek értékeivel, majd innen kezdve gyorsabb ütemű csökkenést mutatott, 60–65% körül végződve.

Összességében mindhárom betegcsoportban a pszichiátriai zavarok szignifikánsan növelték a mortalitás kockázatát (dementia és delírium estében $p < 0{,}0001$, depresszió esetében $p < 0{,}05$), hasonlóan az életkorhoz, a nemhez (férfiaknál fokozottabb kockázat) és a fennálló egyéb középsúlyos és súlyos somaticus problémákhoz. A vizsgálat végeredménye tehát egyértelműen aláhúzza a pszichiátriai zavarok jelentőségét az időskori combnyaktörést követő mortalitás tekintetében.

[Ref.: A vizsgálat egy rendkívül fontos általános orvosi problémát vetett fel. Az időskor pszichiátriai betegségei komoly szerepet játszanak a somaticus betegségek kialakulásában és prognózisában, akár közvetlen formában is (például vascularis típusú dementiában mindig gondolni kell szívbetegségre is). Azon felül, hogy láthattuk a pszichiátriai betegségek előfordulásának magas arányát, a vizsgálat gyakorlati szempontból is szignifikáns prognosztikai hatást igazolt: dementiában és delíriumban a combnyaktörést követően a mortalitás kockázata sokkal magasabb volt. Az időskori depresszió kevésbé látványosan, a trauma utáni későbbi időszakban, alattomosabb módon növelte a kockázatot. Figyelemre méltó, hogy a 93 depressziós betegből 66 nem kapott megfelelő kezelést, ami a fel nem ismert, kezeletlen betegek nálunk is égető problematikájára hívja fel a figyelmet. A gyógyszeres kezelés időskori pszichiátriai betegségekben más szempontból is kulcsfontosságú, közvetlen hatást gyakorolva a traumatológiai problémákra (például a hosszú hatású altatók és a nagy dózisban alkalmazott benzodiazepinek rontják a mozgáskoordinációt és egyensúlyérzéket, növelve a traumás elváltozások kockázatát). A közlemény rövid formája sajnos nem tette lehetővé számos fontos kérdés tisztázását. Nem tudjuk például, hogy a vizsgálatban szereplő két angol oktatókórház esetében miért volt szignifikáns különbség a betegség kimenetelében. Nem kaptunk információt a pszichiátriai betegségek együttes előfordulásának hatásáról sem: depresszió, dementia és delírium gyakori komorbid állapotok. Nem derült ki az alkalmazott gyógyszeres kezelés hatása, a törés és a műtéti beavatkozás milyenségének hatása, a kognitív és nem kognitív tünetek összetételének esetleges jelentősége stb. Ezen klinikailag is fontos kérdések további tisztázására várnak.]

Kéri Szabolcs dr.

Rehabilitáció

Milyen tényezők határozzák meg az alsó végtag sérülése után a rokkantságot? Mock. Ch., McKenzie, E., Jurkovich, G. és mtsai (Dep. Surg. Univ. Washington, Seattle, Center Injury Res. John Hopkins Hosp. School Med. Baltimore, Maryland, USA): J. Trauma, 2000, *49*, 1002-1011.

Öt egyetem közös tanulmánya 302 egyoldali alsó végtag törésben szenvedő egyén sorsát követte egy éven keresztül. Tizenkét hónap után a sérülés előtti állapottal összevetve és az ép oldallal összehasonlítva mérték fel a végtag funkcióját, erejét, a fájdalom fokát vizuális analóg skála, és a rokkantság fokát a Sickness Impact Profile (SIP) segítségével.

A SIP score-ral mérve a funkció igen jelentősen függött össze a rokkantsággal, de csak 23%-ban határozta meg az eredményt. Hasonlóképpen a fájdalom is igen jelentős mértékben egyezett a SIP score-ral, de az is csak 29%-ban volt fő oka a rokkantságnak.

Multivarians lineáris regressziós analízis segítségével mutatták ki, hogy a sérülés előtti SIP érték, az életkor, a vagyoni állapot, a képzettség színvonala, a szociális támogatás, ügyvéd szereplése, valamint, a munkásbiztosítás megléte az esetek felében volt döntő tényező a rokkantságban.

A szerzők további vizsgálatokat tartanak szükségesnek a befolyásolható tényezők feltárására.

Kazár György dr.

A nem szerepe a súlyos sérülés utáni eredményben: funkcionális és pszichológiai gyógyulás nőkben és férfiakban. Holbrook, T. L., Hoyt, D. B., Anderson, I. P. (Dep. Family and Prev. Med. Dep. Surg. Div. Trauma Univ. California, San Diego, USA): J. Trauma, 2001, *50*, 270-273.

A súlyos sérülés utáni eredmény egyre jelentősebb problémája a traumakutatónak, de a nemek jelentőségét a funkcionális és pszichés eredményben még nem vizsgálták. A Trauma Recovery Project prospektív epidemiológiai tanulmány az eredmény különböző tényezőinek vizsgálatára, így az életminőség, funkcionális gyógyulás és pszichológiai következmények (depresszió, akut stresszreakció) szempontjából is.

A régió 4 traumaközpontjában 1993 és 1996 IX. 1. között 1048 tizennyolc évesnél idősebb, a kórházban több, mint 24 órát töltött (GCS legalább 11 értékű) beteget értékeltek a közleményben.

Mérték az életminőséget (quality of well being scale), valamint megfelelő indexek alapján a depressziót és akut stressreakciót.

Hat hónap után az életminőség a 313 nő estében szignifikánsan kedvezőtlenebb volt, mint a 735 férfi esetében, s ez a különbség megmaradt egy év után is. A nőkben mind 6, mind 12 és 18 hónap után jelentésen magasabb volt a depresszió, ellátásukkor az akut stresszreakciók aránya.

Az adatok bizonyítják, hogy a nem független tényezőként jelentős szerepet játszik a gyógyulásban. Ezt

eddig nem mutatták ki, sőt olyan közlések jelentek meg, hogy trauma és vérzés után a halálozás magasabb férfiak körében. Arról sincs közlés, hogy a depresszió milyen mértékben áll fenn már a sérülés előtt. Szükségesnek látnak további vizsgálatokat a kérdés pontosabb megismerése érdekében.

Kazár György dr.

A resuscitáto kérdés

Döntési segítség a reanimáció abbahagyásához. van Walraven, C. és mtsai (Medical Center of Central Georgia; Macon, Georgia, USA): JAMA, 2001, *285*, 1602-1606.

A keringésmegállás miatt végzett cardiopulmonalis resustitatio során gyakran fölmerül a kérdés, hogy van-e értelme a további erőfeszítéseknek, vagy abba lehet hagyni a reanimációt? A beteg spontán keringése már nem tér vissza; esetleg csak néhány órára tér vissza, vagy reális esélye van annak, hogy életben maradjon és elhagyhatja a kórházat?

A szerzők egy egyszerűsített, betegágy mellett használható, döntést elősegítő algorimust dolgoztak ki, és tanulmányukban ennek az algoritmusnak az érvényességét vizsgálták, hogy 3 egymás utáni döntés-elősegítő kérdésre (a továbbiakban DEK) adott igenlő vagy nemleges válasz alapján jósolt túlélési esély mennyire felel meg a valóságnak. A három kérdés a reanimáció alatti sorrendben a következő: 1. Észlelték-e a keringésmegállás pillanatait (akár szemtanú, akár monitor)? 2. A kezdeti, elsőként észlelt szívritmus kamrai tachycardia vagy kamrafibrilláció volt-e (és nem a sokkal rosszabb prognózisú asystolia vagy pulzus nélküli elektromos aktivitás)? 3. A megkezdett reanimáció (mellkaskompressziók) első 10 percében visszatért-e legalább 2 percre tapintható pulzus?

Amennyiben bármelyikre a fenti kérdések közül igen volt a válasz, a betegnek jelentős túlélési esélyt tulajdonítottak. Ha mindhárom válasz nem volt, a betegnek nem volt reménye arra, hogy élve távozzon a kórházból. Vizsgálatukba csak a következő feltételeknek megfelelő újraélesztési eseményeket vették be:
– 16 éven felüli beteg.
– tapintható pulzus nélküli keringésmegállás,
– a keringésmegállás nem műtőben, de a kórházban történt.

1. táblázat

Összesen 2181 reanimáció	Tényleges túlélő összesen	Ténylegesen meghalt összesen
DEK szerint túlélő: összesen 1912	324	1588
DEK szerint nem volt esély a túlélésre: összesen 269	3	266

– a mellkaskompressziót a keringésmegállástól számított 15 percen belül elkezdték
– az 1., 2., és 3. kérdés egyaránt megválaszolható.

Az eredményekről beszélve nem kerülhetjük el, hogy konkrét számokról beszéljük: a 2181 reanimált betegből 327 volt túlélő, azaz hagyta el a kórházat. A 327-ből 40-et nem észleltek a keringésmegállás idejében, ennek ellenére sikerült tartósan visszahozni a spontán keringést. Ebből a 40-ből 30-nak a kezdeti szívműködése nem ventricularis tachycardia vagy fibilláció, hanem ennél kedvezőtlenebb (asystolia vagy egyéb) volt. Utóbbi 30-ból 3 nem nyerte vissza az újraélesztés első 10 percében spontán keringését, vagyis a DEK szerint túlélésre nem volt reményük. Ők képezik a döntési segítség hibaszázalékát, hiszen élve hagyták el a kórházat. A szerzők megjegyzik, hogy az említett 3 betegből a kórházi kezelés után egy sem vált önálló életvitelre alkalmassá, krónikus ápolásra szorultak.

A DEK által jósolt és a tényleges túlélés közötti összefüggést legrövidebben táblázatban tekinthetjük át *(1. táblázat)*.

Statisztikai fogalmakban kifejezve, az előbbi táblázatból számolva a DEK, mint vizsgálati módszer jellemzői a túlélésre nézve: szenzitivitása 99,1%, specificitása 14,4%, pozitív prediktív értéke 17,0%, negatív prediktív értéke 98,9%.

A tanulmányban néhány kritikára is reagáltak a szerzők. Elhárítják, hogy csak a 10. percben értékelték volna a tapintható pulzust, a DEK az első 10 percben bármikor legalább 2 percig fönnálló pulzus esetén igennek tekintette a 3. kérdésre adott választ. Elismerik, hogy a DEK a reanimált betegek mindössze 12%-át minősítette esélytelennek, míg végül a kórházból való távozás előtt meghalt 85%, de megjegyzik, hogy más döntést segítő pontrendszerek (Pre-Arrest Morbidity score, Prognosis After Resuscitation score, APACHE III index) is hasonló specificitással dolgoznak. Kritikát kaptak ezenkívül azért, mert a DEK nem veszi figyelembe a reanimáció előtti állapotot és a társbetegségeket (shock, veseelégtelenség, pneumonia, szívelégtelenség jelenléte például). Módszerüket nem tekintik mindent eldöntő ítéletnek, a reanimációt végző orvos a körülmények figyelembevételével szabadon dönt az újraélesztés befejezéséről. A DEK mindössze segítség, amely a túlélési esélyeket próbálja számszerűsíteni, éppen az egyszerűség és a klinikai – ágy melletti – használhatóság kedvéért értékelik benne a resuscitatiós paramétereket. *[Ref.: Az előbb említettek alapján a módszer – a túlélést tekintve – nagy szenzitivitással és negatív prediktív értékkel, viszont alacsony specificitással és pozitív prediktív értékkel rendelkezik. Nem tudja jól megbecsülni, hogy kik leszenk valóban túlélők, de nagy biztonsággal jelzi, hogy kik nem lesznek azok. A terápia megváltoztatásához vezető információt – esetünkben a hatástalan reanimáció befejezését 10 perc után – valószínűleg csak minden nyolcadik újraélesztésnél (2181/269 = 8,1) ad, de értékes figyelmeztetést jelent, hogy mikor ne hagyjuk abba azt. Természetesen a tanulmányban alkalmazott beválasztási kritériumok szűkebb területre korlátozzák alkalmazhatóságát.]*

Hégely Sándor dr.

A thrombolysis hatásossága és biztonsága kezdetben sikertelen cardiopulmonalis resuscitatio után: prospektív klinikai vizsgálat. Böttiger, B. W. és mtsai (Departments of Anaesthesiology and Internal Medicine, University of Heidelberg, Németország): Lancet, 2001, *357*, 1583-1585.

Kórházon kívüli cardiac arrest miatt reanimált betegek esetében, amennyiben a spontán keringés nem tért vissza 15 perc elteltével, a kezelt csoport 5000 E heparin bolus után 50 mg szöveti plazminogén aktivátort (rt-PA) kapott 2 perc alatt. Amennyiben a spontán keringés az ezt követő 30 percben sem tért vissza, újabb bolus heparin adása következett további 50 mg rt-PA-val kiegészítve. A kontrollcsoport ezen szerek adása nélkül részesült reanimációban. Beválasztási kritériumok: 18–75 év közötti életkor, minor és major trauma kizárhatósága, belső és külső vérzésre utaló jelek nincsenek és 15 percen belül nem tér vissza a spontán keringés. Elsődleges végpontok: a kezelés biztonsága, azaz a reanimációval össze-

függő vérzés, a spontán keringés visszatérte és az intenzív osztályra történő felvétel. Másodlagos végpontnak a 24 órás túlélést és a kórházból való elbocsátást tekintették.

Összesen 90 beteg került be a vizsgálatba, 50 beteg kontrollként, 40 pedig a kezelt csoportba. Két betegnél fordult elő transzfúziót igénylő vérzés a reanimáció utáni 2. és 12. napon, mindkettő gyomorfekélyből, a reanimációval kapcsolatba hozható vérzés azonban nem lépett fel. A kezelt csoport 68%-ában tért visssza a spontán keringés, a nem kezeltben 44%-ban, a kezeltek 58%-a került felvételre az intenzív osztályra, a nem kezeltek 30%-a. A cardiac arrestet követő 24 óra után a kezelt betegek 35%-a élt és 15%-a hagyhatta el később a kórházat, a nem kezeltek közül 22% élt és csak 8% hagyhatta el a kórházat.

A szerzők konklúziójuk során megállapítják, hogy elhúzódó újraélesztés során, ha 15 perc elteltével sem tér vissza a spontán keringés, ajánlott a thrombolysis elvégzése, mert biztonságos és az esetek többségében hatásos. A cardiac arrestek hátterében ugyanis nagy valószínűséggel thromboticus folyamat szerepel, akár szívinfarctus akár tüdőembolia formájában. Mindezek mellett a thrombolyticum hatásos a cardiac arrest után kialakuló intravascularis microthrombosisok kezelésére, és javítja a cerebralis mikrocirculatiós reperfúziót is.

Sárosi István dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Hozzászólás a propofol célvezérelt infúzió alkalmazásához

T. Szerkesztőség! Érdeklődéssel olvastam *Varró Margit dr. és mtsai* közleményét a propofol célvezérelt infúzió alkalmazásáról nyitott szívműtét során (5). Az egyébként igen színvonalas munkában a szerzők egyik megállapítása, nevezetesen, hogy a Diprifusor® pumpa a beteg életkora és testsúlya alapján állapítja meg a szükséges infúziós sebességet, kiegészítésre szorul. A propofol farmakokinetikáját egy olyan matematikai egyenlettel lehet leírni (1. ábra), mely három logaritmikus tagot tartalmaz (2). Ezek közül az egyik a propofol kiürülését, míg a másik kettő a szervezeten belüli eloszlását jellemzi. Mint ismeretes, mindhárom tényező igen lényeges változást mutat az életkor előrehaladásával. A Diprifusor® infúziós pumpa szoftvere mégis a *Marsh és mtsai* által közölt modellen alapul (4), mely csak a beteg testtömege alapján számítja a propofol különböző terekben való megoszlását, az életkor figyelmen kívül hagyásával. Mindezek mellett ennél az algoritmusnál találták a legkisebb eltérést a mért és számított propofol plazmakoncentráció között (1, 3). Fontos megjegyezni, hogy valamennyi klinikai vizsgálat kizárólag felnőtteken folyt, így a Diprifusor® használatát csak 16 éves kor feletti betegekben engedélyezték az életkor megadása a pumpa anaesthesia előtti beállításakor kizárólag a pumpa jogos felhasználásának biztosítékaként szolgál, az infúzió sebességére nincsen hatással. Gyermekanaesthesia számára a Paedfusor® rendszer jelenleg a klinikai kipróbálás stádiumában van (*Neil Morton dr.*, személyes közlés).

$$K = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t} + C \times e^{-\gamma t}$$

1. ábra: A propofol farmakokinetikáját leíró egyenlet

IRODALOM: 1. *Coetzee, J. F., Glen, J. B., Wium, C. A. és mtsa*: Pharmacokinetic mode driven infusion of propofol in children. Brit. J. Anaesth., 1991, *67*, 41-48. – 2. *Gepts, E.*: Pharmacokinetic conceptc for TCI anaesthesia. Anaesthesia, 1998, *53 (S1)*, 4-12. – 3. *Glen, J. B.*: The development of Diprifusor: a TCI system for propofol. Anaesthesia, 1998, *53 (S1)*, 13-21. – 4. *Mars, B., White, M., Morton, N. és mtsa*: Pharmacokinetic mode driven infusion of propofol in children. Brit. J. Anaesth., 1991, *67*, 41-48. – 5. *Varró M., Wrana Gy., Gomboczy K. és mtsa*: Célkoncentráció-vezérelt módszerrel adagolt propofol hemodinamikai hatásai a narkózis bevezetése során nyitott szívműtétre kerülő betegeken. Orv. Hetil., 2001, *142*, 331-334.

Hollós László dr.

T. Szerkesztőség! Köszönettel vettük Hollós László dr. kollégánk hozzászólását, mellyel pontosította és hasznosan kiegészítette közleményünket.

Varró Margit dr.

A megújult Orvosi Hetilapról

T. Szerkesztőség! Az újjászületett Orvosi Hetilap első példányát kézhez kapva szeretnék örömömnek kifejezést adni és egyben gratulálni a Szerkesztőségnek, valamint a Medicina kiadónak, amiért ilyen szép formában és megújult tartalommal hozták ki a lapot.

Az Orvosi Hetilap mindig is vezető médiánk volt, értékes tartalma felölelte a hazai kutatás és gyakorlat csaknem teljességét. Formában is mindig méltón jelent meg, és ez a lap rangját a körülmények adta lehetőségeknek megfelelően még a legnehezebb időkben is reprezentálta. És mégis örömmel és élvezettel forgattam az új köntösben megjelent első számot. Nagyon szép a fedőlap diszkrét szine a tartalomjegyzékkel, jó ötlet az összefoglalások kiemelése, tetszik a lapok alján megjelenő csík a lap adataival. Igen áttekinthetőek a cikkek alcímei és a táblázatok. Lehet, hogy csak a lelkesedés teszi, de mintha az ábrák is áttekinthetőbbek lennének. A tartalom magas színvonalát ebben a számban a debreceni Egyetem, a SE kiváló professzorai, klinikusai biztosítják, ők mutatják be észleléseiket, tanulságos eseteiket. Külön örültem Pásztor professzor úr a tudomány és művészet viszonyáról írt esszéjének, amelyben a szerzőn kívül költők, tudósok szólalnak meg. Magam is azt hiszem, a tudományos kutatásnak gyakran következnek el olyan fázisai, ahol az adatok halmozódása megakasztaná az előreugrást, de egy gondolattársítás, a fantázia hirtelen felvillanása „meglökheti" a témát (l. Jenner, a penicillin, a DNS dupla spirálja stb.). Talán ezért is nyúlt sok kiváló elme (Einstein, kiváló klinikusok) a hegedűhöz, ecsethez.

Csak helyeselhető Főszerkesztő Úr terve, amellyel fórumot akar teremteni aktuális orvosetikai, szakmapolitikai kérdések taglalásához.

Amikor gratulálok azoknak, akik a lap megújulásához hozzájárultak, kívánom, hogy az Orvosi Hetilap továbbra is a magyar orvostársadalom vezető orgánuma maradjon, ahol megnyilatkozhatnak azok, akiknek fontos mondanivalójuk van, és mi olvasók megbízható hírforrást kapjunk minden héten. Egy lap életrevalóságát éppen az bizonyítja legjobban, hogy időről időre képes a megújulásra.

Hankiss János dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Papp Z., Görbe É., Hajdú J., Váradi V. (szerk.): Perinatológus párbeszéd
Golden Book Kiadó, Budapest, 2001.

A hatvanas évek elején sajátságos helyzet alakult ki hazánkban: a természetes szaporodást felváltotta a fogyás, ami azt jelentette és jelenti ma is, hogy minden évben többen halnak meg, mint ahány újszülött születik. Ezzel párhuzamosan emelkedett a koraszülések száma; minden tizedik gyermek koraszülöttként látott napvilágot.

Ezek a szomorú tények arra ösztönözték a felelősséget érző és vállaló szakembereket, hogy a tudomány és az orvostechnológia akkori eredményeinek felhasználásával küzdjenek a perinatalis kórképek kezelése érdekében, melyek a következők voltak: hypoxia, hypoglykaemia, acidosis, átmeneti és tartós légzészavarok, továbbá a neurológiai károsodások.

Ezt a feladatot szánták akkor az országszerte létrejött Perinatalis Intenzív Centrumoknak (PIC), a mai helyesebb elnevezés: Neonatalis Intenzív Centrum (NC).

Azóta 25 esztendő telt el, ezekben a központokban dolgozó kiváló szakemberek teljesítették a velük szemben támasztott elvárásokat, jelentősen csökkent a perinatalis mortalitás és egyre több egészséges, önálló életre alkalmas, volt koraszülöttet adtak a társadalomnak. A perinatológiával foglalkozó szakemberek 25 évvel ezelőtt a gyermekgyógyászati és szülészeti szakmai társaságok égisze alatt perinatalis szekciót hoztak létre. A minden évben megtartott konferenciák „összehozták" a szülés körüli eredményekkel foglalkozó szülészeket és neonatológusokat.

A 25 éves jubileum alkalmából rendezte meg a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája (igazgató: Papp Zoltán dr.) ezévi kongresszusunkat június 7–9 között Budapesten, a Cívis Park Hotel (Római part) létesítményeiben.

A kongresszus kezdete előtt már megjelent a Perinatológus párbeszéd című könyv, mely 550 oldalon, 30 fejezetben tekinti át a perinatológia csaknem minden jelentős kérdését. A 63 felkért szerző – mindannyian hazai kiválóságaink – a kongresszus referátumait tartotta, és számos fejezet egészült ki összesen 29 poszterrel; minden előadás és poszter anyaga szerepel a kiadványban.

Az egyes témák előtt rövid bevezető ismerteti a tudomány és a gyakorlat eddigi legfontosabb eredményeit, melyek jelentősen könnyítik az egyes fejezetek (kitűnően szerkesztett, kiváló ábrákkal, fotókkal, a szükséges irodalommal kiegészített) mondanivalójának megértését.

Teljes mértékben sikerült a szerkesztők célkitűzése, hogy a Perinatológus párbeszéd megtörje azt a hagyományt, hogy a perinatológiával foglalkozó szakemberek az eddigi tudományos üléseiken két párhuzamos szekcióban, egymástól függetlenül, szülészek a szülészeknek, neonaológusok a neonatológusoknak beszéltek. A szülész-perinatológus és a neonatológus-perinatológus között ideális esetben nem csupán post festam történik eszmecsere, hanem a párbeszédnek folyamatosnak kell lennie a szülés előtt, alatt és után egyaránt. A szülész és a neonatológus közötti párbeszéd gyakran közös gondolkodást feltételez, és egymás tudományának jobb megismerését igényeli.

Igen újszerű és aktuális a 30. fejezet, mely a szülőnő, a szülész és a neonatológus közötti szükséges párbeszéd néhány aspektusát tartalmazza. Fontos megállapításainak egyike: „Számolnunk kell azzal a ténnyel, hogy a globalizáció világában, ha nem is mindenki személy szerint egyformán, de részesül a globális információból és a kollektív tudás bővülése megállíthatatlan. A folyamatnak elébe kell mennünk ahhoz, hogy naprakész információkkal rendelkezzünk arról, amit szülőnőink tudnak és elvárják, hogy mi is tudjunk". A másik: „A hippokratészi tradíciókkal megegyezik azon törekvésünk, hogy túlélési statisztikánkat ne az életminőség rovására javítsuk. Véleményünk szerint ennek egyik sarkalatos pontja az egészségügyi személyzet és a szülők közötti párbeszéd".

Az elmúlt 25 év történetének ismeretében elmondható, hogy a szülészek és a neonatológusok mai együttműködése kiérdemli a „perinatológus" megtisztelő megnevezés használatát. A 25. jubileumi kongresszusra megérett a helyzet, hogy a Perinatológus Szekció önálló tudományos társasággá alakuljon. Emellett szólt a külföldi szakemberek elvárása is, hogy a magyar perinatológusoknak is legyen társasági szinten nemzetközi képviseletük. Üdvözlendő, hogy a kongresszus záró napján a jelenlévők a Perinatalis Szekció jogutódaként megalakították a Magyar Perinatológus Társaságot.

A Perinatológus Párbeszéd kongresszus és könyv mérföldkő a magyar perinatológia történetében. Köszönet és gratuláció a szervezőknek és a könyv szerkesztőinek. Örömömre szolgál, hogy a kongresszus mindhárom napján személyesen jelen lehettem.

A mérsékelt áron megjelent kitűnő kiállítású „Perinatológus párbeszéd" nem csak hézagpótló, hanem hiánypótló, igényes munka. A perinatológusok első magyar bibliája.

Karmazsin László dr.

Dr. Jávor Tibor – Lindwurm Györgyné: Máj- és epebetegségek, étrendi kezelésük
Golden Book Kiadó, 2001, Budapest

A Golden Book Kiadó „Diétás szakácskönyvek" sorozatában megjelent „Máj- és epebetegségek, étrendi kezelésük" című kiváló munka egymással szoros összefüggésben lévő, s ezért étrendjükben is hasonló betegségek témaköreit dolgozza fel, amelyek jelentős tömegeket érintenek Magyarországon.

A máj az anyagcserét tekintve a szervezet legösszetettebb szerve, több száz feladatot lát el. Miután döntő szerepe van az anyagcsere-folyamatokban, betegségei jelentős részénél a megfelelő táplálkozásnak (diétának) fontos szerep jut. A diéta célja a károsodott máj kímélése, a májsejtek regenerációjának elősegítése, a gyógyszeres kezelés kiegészítő jellegű támogatása, illetve a májhoz tartozó epehólyag és epevezetékek tehermentesítése, valamint műtét esetén a lábadozás időszakában alkalmazott progresszív jellegű étrenddel a megfelelő tápanyagellátottság, s a jó közérzet elérése.

A bevezető rész rövid, ugyanakkor figyelemfelkeltő történelmi áttekintést nyújt évszázadok alatt a májról kialakult ismeretekről, vele kapcsolatos hiedelmekről, betegségeiről. A következő fejezet a máj szerkezetének és működésének szemléletes és közérthető nyelvezettel történő leírásával kezdődik, majd a májbetegségek diagnosztikájával folytatódik. Ezt követi a máj-, majd az epehólyag és az epeútrendszer betegsé-

geinek részletes leírása, valamint e betegségekhez igazodó étrendi lehetőségek minden igényt kielégítő ismertetése, amely egyúttal bevezeti az olvasót a táplálkozástan alapismereteibe is. Minden egyes betegséghez az aktuális állapothoz igazodó étlapminta tartozik. A gazdag receptgyűjtemény igazolja, hogy a máj- és epebetegségben szenvedők diétája a tehermentesítő funkciót szem előtt tartva csak az akut szakaszban szigorúbb, azontúl, az adott betegséghez igazodva bizonyos tápanyagmegszorítás mellett mégsem egyhangú, s beilleszthető a család többi tagjának étrendjébe is.

Moser Györgyné dr.

Dr. Szőczei Beáta – Hullainé Tarnai Irén: A változókor és étrendje
Golden Book Kiadó, 2001, Budapest

45 éves kor felett mindannyian belépünk a változó korba, akkor is, ha ennek külső és belső jeleit nem mindannyian kívánjuk észrevenni. A biológiai óra azonban megállíthatatlan. 50 éves kor felett a szervezetben olyan bonyolult hormonális változások következnek be, amelyek gyakran kellemetlen hatással vannak a külső megjelenésre, testműködésekre, pszichés állapotra egyaránt. Ezeket a hatásokat a nők jobban megszenvedik, mint a férfiak. E sok nőnek problémát okozó időszak zökkenőmentesebbé tételéhez kíván a Golden Book Kiadó „Diétás szakácskönyvek" sorozatában megjelent „A változókor és étrendje" című kiváló munka étrendi és életmódbeli tanácsokat adni.

A bevezető rész meghatározza a változókor helyét az emberi életszakaszokon belül, majd ismerteti a testi-lelki változások sorát, fizikai jeleit. Ezután következik a hormonális háttér, majd a hormonpótlás lehetőségeinek ismertetése, valamint az egyre gyakrabban előforduló csontritkulás folyamatának és étrendi kezelésének leírása, kihangsúlyozva a megelőzés fontosságát. A változókorban ugyancsak gyakori elhízás, annak veszélyei, az ideális testsúly meghatározása, s a megfelelő energiaszegény étrend szintén szerepel a fejezetek sorában. Miután az egészséges táplálkozás és életmód képes késleltetni a korosodás folyamatát, a változókorba lépő embernek is érdemes a táplálkozására nagyobb figyelmet szentelni. Erre hívják fel az olvasó figyelmét a könyv következő fejezetei, amelyek bevezetik az olvasót a táplálkozástan alapismereteibe, a változókor tápanyagszükségleteinek témakörébe, s hasznos tanácsokat adnak a mindennapi helyes étrend kialakítására vonatkozóan. Egyhetes, gondosan összeállított mintaétrend is segíti az olvasót ebben. A gazdag receptgyűjtemény amellett, hogy a változókorban lévő ember testi-lelki komfortérzését szolgálhatja, a család többi tagjának egészségére és örömére is válhat.

Moser Györgyné dr.

Ódorné Gracza Tünde (szerk.): Jubileumi tanulmányok a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Könyvtára alapításának 75. évfordulójára Pécs. 2001.

A Pécsi Tudományegyetemen ez évben ünnepelik az Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum Könyvtár alapításának 75. évfordulóját. Az évforduló alkalmából *Ódorné Gracza Tünde* kiváló szerkesztésében tanulmánygyűjtemény jelent meg, tisztelegve az alapító Tóth Lajos emléke előtt.

Az igen gazdag képanyaggal és dokumentációval ellátott kiadvány ismerteti a pécsi orvosi kar és orvosegyetem történetét *(Benke József dr.)* az alapítástól a 2000. január 1-jén történt egyesítésig a Janus Pannonius Tudományegyetemmel és az Illyés Gyula Tanárképző Főiskolával. Bemutatja Tóth Lajos életrajzát *(Süle Tamás dr.)*, aki Markusovszky Lajos követőjének tekinthető. A gyűjteményben az „egyetemalapító" Pekár Mihály életútját is megismerhetjük *(Lénárd László dr.)*.

A Pécsi Tudományegyetem Könyvtárának alapítási ideje a 2001-ben a „kerek" évfordulóra végzett kutatómunka által feltárt adatok megismeréséig 1961-re datálódott. A fellelt adatok alapján a Könyvtár alapítása 1926-ra tehető. Igen érdekes az utolsó rész, mely a könyvtárügyben bekövetkezett, a rendszerváltozás okozta változásokat és a könyvtár, könyvtáros jövőjét ismerteti *(Skaliczki Judit dr.)*.

Hagymási Krisztina dr.

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

(Bródy)

Helyreigazítás

Az Orvosi Hetilap 2001. 02. 18-i számában (142. évfolyam 7. szám), a *Levelek a szerkesztőhöz* rovatban megjelent *dr. Hanák Gábor* írása **Magyar Öngyilkossági statisztikák, 1970–1988** címmel. Az összefoglaló, amely a szerző által a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság 2000. június 2-i balatonaligai V. nemzeti kongresszusán tartott előadás alapján készült, az olvasói levelek között jelent meg. A szerkesztés során a szövegbe, sajnálatos módon, egy ponton értelemzavaró hiba került. A megjelent szöveg ötödik bekezdésének első mondata helyesen: „Az elkövetés módszerei közül (1998-ban) *(2. ábra)* kiemelkedik az akasztás, amely elsősorban a férfiak esetében domináns, míg a nőknél dominanciája lényegesen kisebb a második leggyakoribb, gyógyszerrel való elkövetéssel szemben."

A hibáért olvasóink elnézését kérjük.

Szerkesztőség

KONGRESSZUSI HÍREK

2001. OKTÓBER–NOVEMBER*

2001. október 1.: A gerohabilitáció a területen, Budapest, Információ: Vértes László dr., Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója, Tel.: 269-4421, Fax: 312-3865
2001. október 3.: TENS alkalmazása (gyakorlati továbbképzés), Budapest, Információ: Hada Zsuzsanna dr., Prodimed Kft., Tel.: 388-9412
2001. október 5-6.: Magyar Sebész Társaság Endoscopos Sebészeti Szekciójának VIII. Kongresszusa, Székesfehérvár, Információ: Altorjay Áron dr., Fejér megyei Szent György Kórház-Sebészet, Tel.: 06-22-316-001/2569
2001. október 5-6.: Magyar Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság IV. Kongresszusa, Szeged, Információ: Tekulics Péter dr., Szeged MVÖ, Gyermekkórháza, Tel.: 06-62-435-535
2001. október 5-6.: European Society of MuscoloSkeletal Radiology (ESSR) VIII. Kongresszusa, Budapest, Információ: Mester Ádám dr., Semmelweis Egyetem, ÁOK, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, Tel.: 210-0300
2001. október 5-6.: Magyar Belgyógyász Társaság Észek-Kelet magyarországi Szakcsoport Tudományos Ülése, Kisvárda, Információ: Molnár Károly dr., Felső Szabolcsi Kórház, Tel.: 06-45-415-255, Fax: 06-45-415-252
2001. október 5-7.: Magyar Általános Orvosok Tudományos Egyesülete X. Országos Vándorgyűlése, Debrecen, Információ: MÁOTE Titkárság, Tel.: 349-5390, Fax: 329-5663
2001. október 10.: Mentálhigiénés Világnap, Információ: Magyar Pszichiátriai Társaság, Tel./Fax: 275-0000, e-mail: h12929tur@ella.hu
2001. október 12-13.: A Magyar Oxyológiai Társaság VII. Őszi Szimpóziuma, Bükfürdő, Információ: Puskás Tivadar dr., Tel.: 06-94-312-255, Gőbl Gábor dr., Tel.: 350-3737, Szép Imre dr., Tel.: 06-52-414-563
2001. október 12-14.: Soproni UH Napok, Sopron, Információ: Baranyai Tibor dr., Sopron MJV Erzsébet Kórház, Tel.: 06-99-312-124, Fax: 06-99-312-122
2001. október 13.: Magyar Sebész Társaság Nyugat-Dunántúli Csoportjának Tudományos Ülése, Keszthely, Információ: Benedek György dr., Keszthely, Városi Kórház, Sebészet, Tel.: 06-83-314-221
2001. október 18.: XVI. TENS Barátok Köre, Budapest, Információ: Hada Zsuzsanna dr., Prodimed Kft., Tel.: 388-9412
2001. október 18-20.: A Magyar Addiktológiai Társaság IV. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, Információ: Sineger Eleonóra dr., Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Tel./Fax: 200-2530, Burján Judit, Tel.: 212-2239
2001. október 19.: Fej-nyak rákok, Miskolc, Információ: Juhász Lajos dr., Tel.: 06-42-417-974
2001. október 25-27.: Országos Alapellátási Kongresszus, Budapest, Információ: Riesz Tamás dr., Semmelweis Egyetem, ETK, Családorvosi tanszék, Tel.: 350-1431, Fax: 320-9242, MOTESZ Kongresszus- és Kiállításszervező Iroda, Tel.: 312-3807, Fax: 383-7918,
E-mail: motesz@elender.hu, Internet: http://www.motesz.hu
2001. október 25-27.: ESTAIC12. évi Kongresszusa, Budapest, Információ: Nagy Géza dr., Miskolc Megyei Jogú Város Önkormányzata, Semmelweis Kórház-Rendelőintézet, Aneszteziológia, Tel.: 06-309-515-554,
Fax: 06-46-365-411, K&M Congress Kft., Tel.: 301-2000, Fax: 301-2001
2001. október 31.: TENS alkalmazása (gyakorlati továbbképzés), Budapest, Információ: Hada Zsuzsanna dr., Prodimed Kft., Tel.: 388-9412
2001. november 2-3.: Gyermekaneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakasszisztensek és Szakápolók V. Országos Találkozója, Pannonhalma, Információ: Horváth Balázs dr., Győr-Sopron-Moson megyei Önkormányzat, Petz Aladár Kórháza, Gyermekaneszteziológia és Intenzív Terápiás Osztály, Tel.: 06-96-418-244
2001. november 8-10.: Magyar Szívsebészeti Társaság VIII. Kongresszusa, Budapest, Információ: Szabolcs Zoltán dr., SE, ÁOK, Ér- és Szívsebészeti Klinika, Tel.: 355-3611,
Fax: 355-3885
2001. november 9.: A heveny gastrointestinalis vérzés – Az IASG Magyar Tagozatának éves tudományos ülése, Információ: Jakab Ferenc dr., Uzsoki u. Kórház Rendelőintézet, Tel./Fax: 220-9950, E-mail: Ferenc.Jakab@ella.hu
2001. november 16.: „Fejfájás multidiszciplináris megközelítése" című interdiszciplináris fórum, Budapest, Információ: MOTESZ, Tel.: 312-3807, Fax: 383-7918,
E-mail: motesz@elender.hu, Internet: http://www.motesz.hu
2001. november 16-17.: Házi Gyermekorvosok Egyesületének VII. Szakmapolitikai Konferenciája, Budapest, Információ: Kádár Ferenc dr., Tel./Fax: 330-0900
2001. november 22-24.: Magyar Onkológusok Társasága XXIV. Kongresszusa, Budapest, Információ: Naszály Attila dr., Tel.: 251-7333/2300
2001. november 28.: Az egészségpolitika aktuális kérdései, Budapest, Információ: Pauka Tibor dr., SE, ETK, Orvosi Népegészségtani Intézet, Tel./Fax: 350-2214
2001. november 28.: TENS alkalmazása (gyakorlati továbbképzés), Budapest, Információ: Hada Zsuzsanna dr., Prodimed Kft., Tel.: 388-9412
2001. november 29-30.: Szülésznők-Védőnők XII. Konferenciája, Budapest, Információ: Magyar Ápolási Egyesület Szülésznői Szekció – Magyar Védőnők Egyesülete – SE WHO Ápolási és Szülésznői Együttműködési Központ, Tel.: 322-3450/119, Fax: 344-6808
2001. november: „Közlekedés, környezet, egészség" Konferencia, Budapest, Információ: Rudnai Péter dr., „Johan Béla" Országos Közegészségtani Intézet, Tel./Fax: 217-1910

* Kongresszusi híreinket a MOTESZ Kongresszusi Naptára, az É+L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft. elektronikus hírlevele, valamint az Orvosi Hetilap Hírek rovata alapján állítottuk össze.

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS



A Sanofi-Synthélabo Rt. az alábbi egészségügyi díjakat alapítja:

Életmű díj 1 millió forint értékben

A díjat egy, az egészségügyben dolgozó, köztiszteletben álló szakembernek ítéli oda.

Szakmai díjak 500 000–500 000 forint értékben

A díjjal a Sanofi-Synthélabo csoport a szakterületeihez kapcsolódó kiemelkedő tevékenységet ismeri el.

A szakmai díjra azok a 40 év alatti orvosok, szakdolgozók, gyógyszerészek és szociális munkások pályázhatnak, akik vagy tudományos dolgozatot nyújtanak be, vagy olyan, az egészségügyhöz kapcsolódó akciót kezdeményeznek, amely jelentős mértékben szolgálja a közegészség ügyét az alábbi területeken:

- az artériás és vénás trombózis
- a hipertóniás gondozás
- a COX2-gátló kezelés.

Az egészség a legfontosabb

A pályázatok leadási határideje: 2001. december 14.
Cím: Sanofi-Synthélabo Rt. Kommunikáció – 1045 Budapest, Tó u. 1–5.
Telefon/fax: 369 22 16

sanofi~synthelabo

HÍREK

Meghívó
a **„Betű- és szóvetés a magyar orvosi irodalomban"** című, magyar orvosi nyelvi tudományos kongresszusra
Szervezők:
az *MTA Orvostudományi Osztálya,*
az *MTA Nyelv és Irodalom Tudományok Osztálya,*
a *Magyar Orvosi Kamara,*
az *Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia,*
az *MTA Nyelvtudományi Intézete,*
az *MTA Magyar Nyelvi Bizottsága,*
a *Magyar Szakírók Szövetsége* és
a *Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága*
Helyszín: Magyar Tudományos Akadémia, Budapest
Időpont: *2001. december 7.*
Elnökök: *Bősze Péter, Fábián Pál*
Védnökök: *Kupcsulik Péter, Sótonyi Péter, Telegdy Gyula*
Az orvosi irodalomban a közös nyelv (az angol) és a közös értelmezés a határok nélküli kutatás és orvosi gyakorlat elengedhetetlen része. Ez azonban semmilyen körülmények között nem vezethet a magyar nyelv elsorvadásához.
Program
Megnyitó ünnepség (8:30 – 10:10)
Elnök: *Gáti István*
• Megnyitó beszédek: *Kupcsulik Péter, Sótonyi Péter, Telegdy Gyula*
• Orvosok a magyar nyelv műveléséért
Vizi E. Szilveszter
• A rendezvény célkitűzései
Bősze Péter
• Globalizáció és anyanyelv
Grétsy László
• Van-e az Európai Közösségnek nyelvpolitikája?
Kiefer Ferenc
• Nem magyarkodunk, hanem magyarul beszélünk
Győrffy Sándor
Fontos-e a magyar orvosi nyelv? (10:30 – 13:40)
• A gyökerek; a magyar orvosi kifejezések eredete
Keszler Borbála
• Lehet-e még ma is magyarul beszélni és írni?
Bertók Lóránd
• Fontos-e a magyar orvosi nyelv?
– Ahogy a nyelvtudós látja
Fábián Pál
– Ahogy az orvos látja
Ádám György
• Én így látom: hozzászólások
• Megfelelő-e a szaknyelvek (orvostudomány) szókészlete a számítógépek világának?
Prószéky Gábor
• A hazai oktatás és kutatások értéke (Kinek szól az eredmény? Milyen nyelven közöljük?)
Michelberger Pál
• A Magyar Szakírók Szövetsége és az MTA nyelvtudományi bizottságainak tervbe vett, összehangolt munkája a magyar szaknyelvek fejlesztésére
Szabó István Mihály
• Miért szükséges a magyar nyelvű közlés?
Fehér János
• Én így látom
Ungár László
Az orvosi szavak írása, orvosi fogalmazások, magyarítás (14:30 – 16:00)
Elnök: *Eckhardt Sándor*
• Az orvosi szavak írásának általános szempontjai és lehetőségei
Grétsy Zsombor
• Gondolatok a magyar anatómiai nevezéktanról
Donáth Tibor
• Híd a szerző és az olvasó között: a szaklapszerkesztő nyelvi felelőssége, kételyei és teendői
Varga Zoltán
• A magyar orvosi nyelv a bőrgyógyászati gyakorlatban
Horváth Attila
• Én így látom: hozzászólások
A tudományos rendezvény bezárása (18:00)
• A jövő feladatai
Grétsy Zsombor, Bősze Péter
• A rendezvény bezárása
Fábián Pál
Jelentkezés:
Részvételi díj nincs, előzetes jelentkezés szükséges
Cím: *Prof. Dr. Bősze Péter* 1301 Budapest, Pf. 46. (Primed-X. Kft)
Távmásoló: (36-1) 429-0318
E-posta: mail@primed-x.hu

A Magyar Klinikai Onkológusok Társasága, a Szegedi Akadémiai Bizottság Onkológiai Munkabizottsága és a Csongrád Megyei Önkormányzat Szentes Területi Kórház Klinikai Onkológiai Osztálya a *Szentesi Kórházban folyó gyógyszeres daganatterápia 25 éves jubileuma alkalmából* közös tudományos továbbképző szimpóziumot rendez, melyre meghívja és várja Önt munkatársaival együtt.
Téma: a korszerű daganatterápia jelene és jövője
Időpont: *2001. október 12. péntek*
9 óra 30 perc – 17 óra
Helyszín: Ifjúsági és Művelődési Ház, Szentes, Tóth J. u. 14.
Program:
9:30 Megnyitó
I. rész
Üléselnökök: *prof. dr. Eckhardt Sándor* egyetemi tanár, Országos Onkológiai Intézet, Budapest, *prof. dr. István Lajos* egyetemi tanár, Markusovszky Kórház, Szombathely
A képalkotó vizsgálatok helye a daganatok diagnosztikájában (30 p)
dr. Tóth Judit, DOTE Radiológiai Klinika
A daganatsebészet múltja, jelene és jövője (30 p)
dr. Rahóty Pál, Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti Osztály, Budapest
A sugárterápia szerepe a daganatok kezelésében (30 p)
prof. dr. Horváth Ákos, Debrecen, Onkoradiológiai Intézet, Sebészeti Osztály
A daganatok gyógyszeres kezelésének jelene és jövője (30 p)
prof. dr. Eckhardt Sándor, Országos Onkológiai Intézet, Budapest
A szupportív haemoterápia szerepe a daganatos betegek kezelésében (30 p)
prof. dr. István Lajos, Markusovszky Kórház, Szombathely
13:00 – 15:00 Ebéd
II. rész
15:00 – 17:00 *Kerekasztal megbeszélés*
Téma: A palliatív ellátás lehetőségei Magyarországon
Vezeti: *prof. dr. Szántó János,* DEOE, Onkológiai Tanszék
Résztvevők: *dr. Hegedűs Katalin,* Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest
dr. Muszbek Katalin, Szent Margit Kórház, Budapest
dr. Ruzsa Ágnes, Markusovszky Kórház, Szombathely
A tervezet szerint a tudományos ülésen kredit pont szerzésre nyílik lehetőség.
prof. dr. Szántó János, MKOT elnöke
prof. dr. Czigner Jenő, SZAB Onkológiai Munkabizottság elnöke

dr. Kispál Mihály, oszt. vez. főorvos, Szentes, Kl. Onk. Osztály
dr. Kovács Ágnes, főigazgató, Szentes Kórház
Technikai feltételek:
Vetítési lehetőség: diavetítés, videolejátszás, PC-projektor (Power Point).
Szervező: *dr. Kispál Mihály*, ov. főorvos, Szentes Onkológiai Osztály, Tel.: 06/63-313-244-157 mellék.

A **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *2001. október 11-én 14 órai* kezdettel tudományos előadást rendez.
Témája: „A magyar egészségügy jövőképe"
Előadó: *Dr. Lun Katalin* főigazgató, országos tisztifőorvos
Helye: A kórház Auditóriuma, 1125 Budapest, Diósárok u. 1.
Üléselnök: *Prof. Dr. Lipcsey Attila*

Felnőtt háziorvosi és **felnőtt fogorvosi** praxis azonnal eladó Kapuvárott (Győr-Moson-Sopron Megye).
Dr. Szabó és Társa Bt. Vállalkozó háziorvos
9330 Kapuvár, Dr. Lumniczer S. u. 6. Tel.: 96/240-441

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

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **hajdúszoboszlói Egészségügyi Intézmények** igazgató főorvosa pályázatot hirdet *iskolaorvosi* állás betöltésére *2001. október 1*-től.
Az állás betöltésének szakképesítési feltétele az iskolaegészségügyi ellátásról szóló 26/1997. /IX. 3./ NM. rendelet szerint.
Érdeklődni személyesen *Dr. Garai Zsigmond* igazgató főorvosnál az 52/557-541-es telefonszámon.

A **Szent Rókus Kórház és Intézményei** (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 2.) főigazgatója pályázatot hirdet szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos részére:
Munkahely és munkakör megnevezése:
– Szent Rókus Kórház és Intézményei
– II. Belgyógyászat (Gasztroenterológia)
– szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos
Pályázati feltételek:
– belgyógyászati szakvizsga
– gasztroenterológiai szakvizsga vagy gasztroenterológiai érdeklődés
– 1 idegen nyelv ismerete
Juttatások egyéb információk:
– illetmény megállapodás szerint
Érdeklődni lehet: *dr. Török Attila* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 266-3574, 266-8000/6638-as mellék

A **makói Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház–Rendelőintézet** igazgató főorvosa pályázatot hirdet *finanszírozási tanácsadó* munkakör betöltésére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma
– előny: egészségügyi intézményben a finanszírozás területén szerzett gyakorlat.
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– diploma másolata,
– 1 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.
Juttatások, egyéb információk:
– kiemelt bérezés megegyezés szerint,
– a munka vállalkozási formában is végezhető.
Érdeklődés és a pályázatok benyújtása:
Dr. Takáts István igazgató főorvos
6900 Makó, Kórház u. 2.
Tel.: 62/210-117

Réthy Pál Kórház-Rendelőintézet (5600 Békéscsaba, Gyulai út 18.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi munkakörök betöltésére:
– *Radiológiai Osztályra 2 fő (csak szakorvos)* részére (MR, CT gyakorlat előnyt jelent),
– *Belgyógyászati Osztályra 3 fő szakorvos* részére,
– *Csecsemő- és gyermekgyógyászati Osztályra 2 fő szakorvos, vagy szakvizsga előtt álló orvos* részére,
– *Fül-orr-gégészeti Osztályra 2 fő szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos* részére,
– *Traumatológiai Osztályra 2 fő szakorvos vagy szakvizsga előtt álló orvos* részére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– Országos Orvosi Nyilvántartásba vétel igazolása,
– MOK tagság igazolása
Bérezés: megegyezés szerint.
Családosoknak lakás is szóba jöhet. Egyedülállóknak garzonlakást biztosítunk.
Az állások azonnal betölthetők.
A pályázatokat *Dr. Nagy Balázs* főigazgató főorvos nevére (5601 Békéscsaba Pf. 49.) kell benyújtani.

A **Fodor József Országos Közegészségügyi Központ Országos Munkahigiénés és Foglalkozás-egészségügyi Intézete** pályázatot hirdet *Fekvőbeteg Osztályán* megüresedett *osztályos orvosi állásra belgyógyász és/vagy üzemi szakorvos* számára.
A pályázat Prof. *Dr. Ungváry György* főigazgató főorvos úrhoz nyújtható be.
Fodor József Országos Közegészségügyi Központ
1096 Budapest, Nagyvárad tér 2.
Telefon: 215-1386

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

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.

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

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

A pancreas lymphoepithelialis cystája
Székely Eszter dr., Tarján Zsolt dr., Csapó Zsolt dr.

Disszeminált intravascularis coagulatio (DIC)
Udvardy Miklós dr.

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

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

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

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

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

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

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

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

Funkcionális képalkotó vizsgálatok mozgászavarokban
Borbély Katalin dr.

Immunológia a gasztroenterológiában (gastrointestinalis immunológia)
Pár Alajos dr.

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

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

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

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

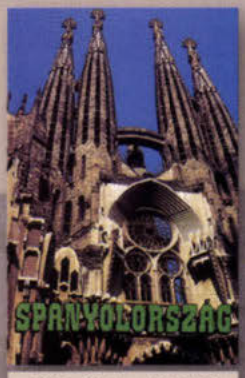
PANORÁMA

NAGYÚTIKÖNYV-SOROZATA

PANORÁMA



973 oldal • 3200 Ft



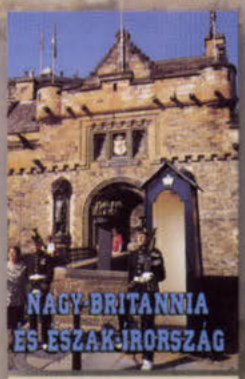
590 oldal • 1850 Ft



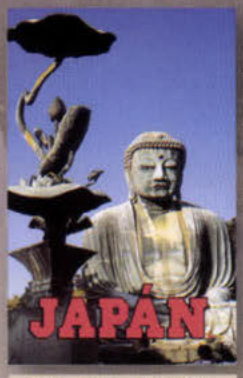
673 oldal • 2600 Ft



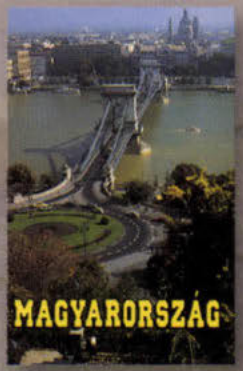
543 oldal • 2400 Ft



380 oldal • 2800 Ft



718 oldal • 3400 Ft



898 oldal • 2780 Ft



508 oldal • 2600 Ft

A Medicina Könyvkiadó ügyfélszolgálata:

Telefon: 302-6288, Fax: 302-6293

e-mail: medkiad@mail.matav.hu

COVEREX® 4 mg

PERINDOPRIL

Mindig naponta egyszer



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

PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY

"evidence based medicine" *6105 beteg, nemzetközi, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált, prospektív vizsgálat. Követési idő átlag = 4.3 év.*

-28%* **az összes stroke esetén**

-38%* **a halálos kimenetelű, vagy rokkantsághoz vezető stroke esetén**

-24%* **az ischaemias stroke esetén**

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

-38%* **a nem halálos MI esetén**

*(*p<0.0001)*

(1) ESH PROGRESS Szimpózium; 2001. Milánó

Rövidített alkalmazási előírás:

COVEREX 4 mg tabletta hatóanyaga a perindopril. **Javallatok:** Hypertonia, szívelégtelenség. **Ellenjavallatok:** Hatóanyagra való túlérzékenység, terhesség, szoptatás, gyermekkor. **Adagolás:** *Hypertonia:* Az ajánlott dózis napi 4 mg (reggel 1 tabletta). Ha egy hónapi szedés után nem kielégítő a vérnyomáscsökkenés, az adag napi 8 mg-ra (reggel 2 tabletta) emelhető. *Szívelégtelenség:* Az ajánlott dózis napi 2 mg (reggel fél tabletta). Szükség esetén a napi adag 4 mg-ra (reggel 1 tabletta) emelhető. **Mellékhatások:** Főleg kezelés kezdetén jelentkeznek, amikor a vérnyomás még nem kellően kontrollált: fejfájás, hangulat- és alvászavarok, fáradékonyság. Ritkán száraz köhögés, szédülés, hányinger. Igen ritkán angioneurotikus ödéma. Ebben az esetben a kezelést azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő ellátást biztosítani kell. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Együttadása kerülendő kálium megtakarító diuretikumokkal (hyperkalaemiát okoz, különösen veseelégtelenség esetén). **Csomagolás:** 30 db 4 mg tabl. OGYI eng.szám: 4815/41/93.

Rendelés előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást!

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

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.