ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 5. szám 2002. február 3.

490 Ft

Nem differenciált collagenosisban szenvedő betegek ötéves követésével nyert megfigyelések: 578 beteg klinikai és immunszerológiai sajátossága, kórlefolyás, terápia 229

ÚJ MŰTÉTI ELJÁRÁSOK
Endoszkópos carpal tunnel felszabadítás: hosszú távú eredmények 235

A PATOLÓGIA KÉRDÉSEI
Jóindulatú trachea- és hörgőtumorok biopsiás anyagunkban 239

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK
Kettős vak lektorálás 245

ESSZÉ
XXI. század: a gyógyítás válsága? 249

HORUS
Egy nyelvújító orvosdoktor: Pólya József (1802–1873) 253

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA
A regeneratióról és transplantatióról 257

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 261

HÍREK 276

ELMÉLETI MD KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 5 • 225–280 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus



amoxicillin + klavulánsav

1000 mg filmtabletta 14x

625 mg filmtabletta 14x

légúti fertőzésekben

empirikusan

2 x 1 tabl./die

RICHTER GEDEON RT.

lek

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 5. szám – 2002. február 3.



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., Brooser Gábor dr., Eckhardt Sándor dr., Forgács Iván 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., Sótonyi Péter 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.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers
Gulácsi László dr., Jermendy György dr., Magyar Anna dr. és Simon Kornél dr.

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

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés:
Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK 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:
EUR 199 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 5. szám – 2002. február 3.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

February 3., 2002. Volume 143. No. 5.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Nem differenciált collagenosisban szenvedő betegek ötéves követésével nyert megfigyelések: 578 beteg klinikai és immunszerológiai sajátossága, kórlefolyás, terápia
Bodolay Edit dr., Szegedi Gyula dr. 229

ÚJ MŰTÉTI ELJÁRÁSOK

Endoszkópos carpal tunnel felszabadítás: hosszú távú eredmények
Balajti Noémi dr., Sántha Andrea dr, Perényi József dr., Berkes István dr. 235

A PATOLÓGIA KÉRDÉSEI

Jóindulatú trachea- és hörgőtumorok biopsiás anyagunkban
Vajda Katalin dr., Mészáros Imre dr., Mórocz Éva dr., Strausz János dr. 239

AKTUÁLIS KÉRDÉSEK

Kettős vak lektorálás
Fenyvesi Tamás dr. 245

ESSZÉ

XXI. század: a gyógyítás válsága?
Simon Kornél dr. 249

HORUS

Egy nyelvújító orvosdoktor: Pólya József (1802–1873)
Kiss László dr. 253

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

A regeneratióról és transplantatióról
Kommentár: Alföldy Ferenc dr. 257

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 261

HÍREK 276

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 276

OH-QUIZ 278

Undifferentiated connective tissue disease: the clinical and serological profile of 578 patients followed for five years: the disease course, prognosis and therapy
Bodolay, E., Szegedi, Gy. 229

NEWER SURGICAL METHODS

Endoscopic carpal tunnel release: long-term results
Balajti, N., Sántha, A., Perényi, J., Berkes, I. 235

PATHOLOGICAL QUESTIONS

Benign lung and trachea tumors
Vajda, K., Mészáros, I., Mórócz, É., Strausz, J. 239

ACTUAL QUESTIONS

Double blind peer review
Fenyvesi, T. 245

ESSAY

Twentyfirst century: Crisis of medication
Simon, K. 249

HORUS

A language reformer and physician: József Pólya (1802–1873)
Kiss, L. 253

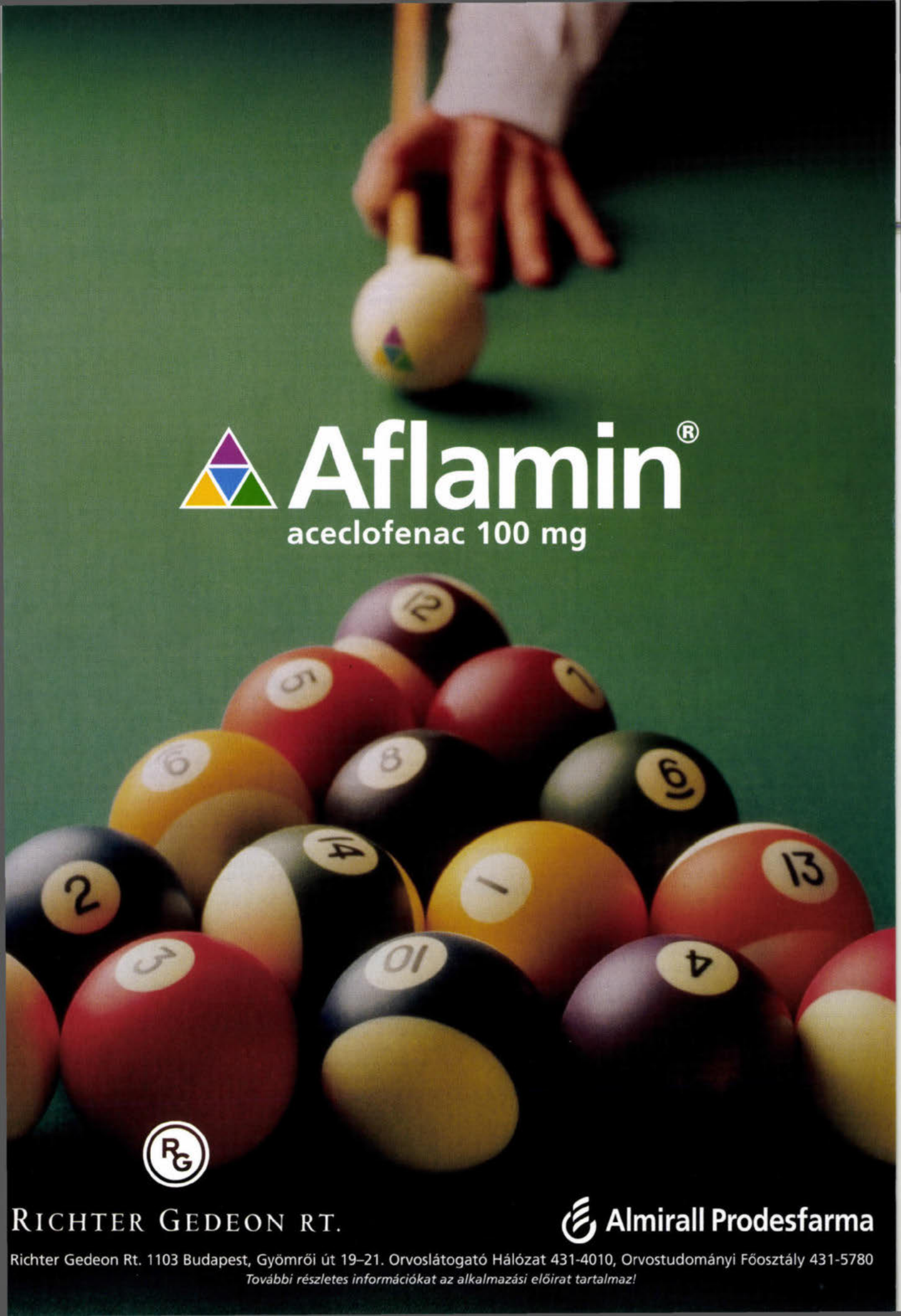
HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL ANNO AND TODAY

About regeneration and transplantation
Commentary: Alföldy, F. 257

FROM THE LITERATURE 261

NEWS 276

OH-QUIZ 278



RICHTER GEDEON RT.

Almirall Prodesfarma

Richter Gedeon Rt. 1103 Budapest, Gyömrői út 19–21. Orvoslátogató Hálózat 431-4010, Orvostudományi Főosztály 431-5780

További részletes információkat az alkalmazási előirat tartalmaz!

Aflamin® filmtabletta

Hatóanyaga: az aceclofenac nemszteroid gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító szer. A ciklooxigenáz enzim gátlásán keresztül megakadályozza a prosztaglandin szintézisét.
Felszívódás: Per os gyorsan és teljes mértékben, változatlan formában szívódik fel a gyomor-bél rendszerből. Táplálkozás a felszívódás sebességét lassítja, de mértékét nem befolyásolja.
Eloszlás: A beadást követően a maximális plazmakoncentrációt 1,25-3,0 óra alatt éri el. Megoszlási térfogata 25 liter. A synovialis folyadékba terápiás szinten, a plazmakoncentráció 57%-ának megfelelő mennyiségben kerül be. Magas arányban (>99%) kötődik a plazmafehérjékhez. Nagyrészt változatlan formában kering a plazmában, cirkuláló fő metabolitja a 4' hidroxi-aceclofenac.
Elimináció: Átlagos plazmafelezési ideje 4 óra. Az alkalmazott adag kb. 2/3-a választódik ki a vizelettel, főként hidroxi-metabolit formájában.
Az aceclofenac farmakokinetikája idős korban nem változik meg.

Hatóanyag: 100 mg aceclofenacum fehér színű, egyik oldalán „A" jelzéssel ellátott filmtablettánként.
Segédanyagok: glicerin-palmitosztearát, kroszkarmellóz, polividon, mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, titán-dioxid, makrogol-sztearát 2000.
Javallatok: Gyulladáscsökkentőként és fájdalomcsillapítóként rheumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew), valamint arthrosis esetén.
Ellenjavallatok: Aktív peptikus fekély vagy gasztrointesztinális vérzés. Terhesség alatt a 3. trimesterben történő alkalmazás ellenjavallt. Az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok esetén alkalmazható az előny/kockázat arány egyedi gondos mérlegelése után. (ld. Figyelmeztetés).
A hatóanyagra vagy egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentővel (pl. diclofenac) szembeni ismert túlérzékenység. Acetil-szalicilsav (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) vagy más nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett jelentkező asthma, urticaria vagy akut rhinitis. Súlyos szív-, vese- vagy májelégtelenség. Akut vérzések. Gyermekkori alkalmazás.

Adagolás: Megfelelő mennyiségű folyadékkal kell egészben lenyelni a tablettát. Egyidejű táplálkozás az Aflamin tabletta felszívódását lassítja, de nem csökkenti.

Felnőtteknek ajánlott adagolás

2-szer 1 tabletta naponta (reggel és este).
Gyermekek: nincs klinikai tapasztalat gyermekeknek történő alkalmazásról.
Idősek: Idős korban nem változik meg az Aflamin tabletta farmakokinetikája, így a felnőtteknek javasolt adagolás alkalmazható. Idős korban azonban fokozott elővigyázatossággal kell alkalmazni az Aflamin tablettát ugyanúgy, mint a többi nemszteroid gyulladáscsökkentőt, mert ebben a korosztályban nagyobb valószínűséggel fordul elő beszűkült vesemüködés, cardiovascularis betegség vagy májfunkció-csökkenés és gyakran szednek egyidejűleg egyéb gyógyszereket is.
Enyhe fokban beszűkült vesefunkció esetén az adagolást nem kell módositani, de mint egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentő esetében, fokozott ellenőrzés mellett. Májműködés zavara esetén az adagolást csökkenteni kell, kezdő napi adagként pl. 100 mg.
Mellékhatások: Nagy része reverzibilis és enyhe, főként gasztrointesztinális panaszok (dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger vagy hasmenés), alkalmanként gyengeségérzet is. Dermatologiai tünet a pruritus és bőrkiütés, elvétve abnormális májenzim-szint és emelkedett szérumkreatinin-szint jelentkezhet. Ha súlyos mellékhatás jelentkezne, az Aflamin tabletta szedését abba kell hagyni.

A következő mellékhatások fordulhatnak elő

(leggyakrabban ≥5%, alkalmanként <5%, elvétve <0,1%)
Gastrointestinum: leggyakrabban dyspepsia, hasi fájdalom; alkalmanként hányinger, hasmenés, flatulentia, gastritis, székrekedés, hányás, ulcerativ stomatitis; elvétve leírtak még: pancreatitist, melaenát is.
Központi és perifériás idegrendszer: alkalmanként gyengeségérzet, szédülés; elvétve paraesthesia, tremor.
Psychiatriai: elvétve depressio, alvászavar, somnolentia, álmatlanság.
Bőr, bőrfüggelék: alkalmanként pruritus, bőrkiütés, dermatitis; elvétve ekzema.
Máj és epe: alkalmanként májenzim-emelkedés.
Anyagcsere: alkalmanként BUN-emelkedés, szérumkreatinin emelkedése; elvétve alkalikus foszfatáz emelkedése, hyperkalaemia.
Cardiovascularis: elvétve oedema, palpitatio, lábgörcs, flush, purpura.
Légzőszervi: elvétve dyspnoe, stridor.
Vérképzőszervek: elvétve anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia.
Egyéb: elvétve fejfájás, fáradtság, arcoedema, meleg kipirulás, allergiás reakció, súlynövekedés, látászavar, ízérzészavar.
Gyógyszerkölcsönhatások: Az Aflamin emelheti a fenitoin, a digoxin, a lítium, a cimetidin, a mikonazol, a szulfafenazol, az amiodaron plazmakoncentrációját, valamint gyengítheti a diureticumok natriuretikus hatását.
Az Aflamin fokozhatja az anticoagulansok hatását. Együttadás esetén a beteg szoros monitorozása szükséges.
Néhány esetben előfordulhat, hogy nemszteroid gyulladáscsökkentővel együtt alkalmazott antidiabeticum adagját módosítani kell, ezért egyidejű Aflamin-kezelés alatt célszerű a diabeteses betegek vércukorszintjének ellenőrzése. A ciklosporin és a tacrolimus immunsuppressansok nephrotoxicitását fokozza.
Plazmafehérjékhez nagy affinitással kötődő szerek, együttadásuk esetén: kiszorítás a kötőhelyekről. ACE-gátlókkal együtt adva, dehidrált beteg esetén megnövekszik az akut veseelégtelenség kockázata.
Az Aflamin tabletta és a metotrexát alkalmazása között legalább 24 órának kell eltelnie, mivel a nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett a metotrexát plazmaszintje megemelkedhet, toxikus hatása fokozódhat.
Acetilszalicilsavval (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) és egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentőt együttadva megnő a lehetséges mellékhatások gyakorisága, súlyossága. Káliummegtakarító diureticumok hyperkalaemiát okozó hatását fokozza.
Nem befolyásolta a bendrofluazid vérnyomásra gyakorolt hatását, ugyanakkor más antihypertensivummal együttadva nem zárható ki az interakció, a vérnyomáscsökkentő hatás gyengülése.
Figyelmeztetés: Csak fokozott óvatossággal szabad alkalmazni abban az esetben, ha a beteg gasztrointesztinális betegségben szenved vagy anamnézisében peptikus fekély szerepel, továbbá beszűkült máj-, vese- vagy szívműködés mellett, valamint colitis ulcerosa, M. Chrohn, cerebrovascularis vérzések, porphyria, vérképzőszervi és véralvadási zavar, folyadékretentio vagy hypovolaemia, diureticumok alkalmazása esetén és a sebészeti műtétek lábadozó időszakában.
A nemszteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának tartama alatt, főként hosszantartó kezelés során, a vérkép, valamint vese- és májfunkció időszakos ellenőrzése szükséges.

Terhesség, szoptatás

Állatkísérletben egyes fajokon (pl. nyúl) az aceclofenac morfológiai elváltozást okozott néhány foetusban. Patkányban a teratogen hatás nem jelentkezett.
Epidemiologiai vizsgálatok alapján egyértelműen nem bizonyítható a nemszteroid gyulladáscsökkentők embriotoxikus hatása. Ezért az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok mellett, az előny/kockázat gondos egyedi mérlegelése alapján adható. A 3. trimesterben azonban a PG-szintetáz inhibitorok szüléskor az uterus fájásrenyheségét és a ductus arteriosus Botalli idő előtti záródását okozhatják, ezért ezek a szerek a terhesség utolsó trimesterében nem alkalmazhatók.
Állatkísérletben (patkány) az aceclofenac értékelhető mennyiségben nem jelent meg az anyatejben, ugyanakkor nincs adat arra, hogy emberi anyatejbe milyen mértékben kerül be. Ezért az aceclofenac alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt.

Járművezetés, illetve gépkezelés

Nemszteroid gyulladáscsökkentő szedése mellett gyengeségérzet, szédülés vagy egyéb központi idegrendszeri tünet léphet fel. Ezért a kezelőorvosnak a betegen észlelt mellékhatások egyedi értékelése alapján kell meghatározni az esetleges korlátozás vagy tilalom mértékét.
Túladagolás: Nemszteroid gyulladáscsökkentővel történő akut mérgezés esetén supportiv és tüneti kezelés szükséges, speciális antidotuma nincs.
Aflamin tablettával történt túladagolásra humán adat nincs. Terápiás javaslat a mielőbbi gyomormosás és aktív szén alkalmazása. Lehetséges komplikációk: hypotensio, máj- és veseelégtelenség, convulsio, gasztrointesztinális irritatio, légzésdepressio. Forszírozott diuresis, dialysis vagy haemoperfusio hatása kétséges, miután a nemszteroid gyulladáscsökkentők magas arányban kötődnek a plazmafehérjékhez, valamint extenzív a metabolizmusuk.
Eltartása: szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.
Megjegyzés: Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)
Csomagolás: 30 db filmtabletta. (Richter)

OGYI-T.: Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma:
15.566/40/98.
RGD.: 56718/H

Referencia:
Peris F., Bird HA, Serni U et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis. .
Eur J. Rheumatol Inflamm 1996; 16:37-45.

Yanagawa A et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo.
Jap J Rheumatol 1998;8:249-259

Gonzalez I, Carmna L, Diaz-Gonzalez F et al. Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils.
J Rheumatol 1996; 23: 723-9.

Lidbury PS, Vojnovic I, Warner TD. COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. Osteoarthritis and Cartilage. Fifth world congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4-6 October 2000. Volume 8, Supplement B. TH053

Cecchettin M, Cerea P, Torri G. Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac in acute knee arthrosis. A study of E2-prostaglandin levels in synovial fluid and in serum.
Clin Trials J 1988;25:144-51.

Gonzales E, de la Cruz C, de Nicolas R et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis.
Agents Actions 1994;41:171-8.

RICHTER GEDEON RT. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat 431-4016, Orvostudományi Főosztály 431-5780

Nem differenciált collagenosisban szenvedő betegek ötéves követésével nyert megfigyelések: 578 beteg klinikai és immunszerológiai sajátossága, kórlefolyás, terápia

Bodolay Edit dr. és Szegedi Gyula dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Országos Immunológiai Koordinációs Intézet (igazgató: Szegedi Gyula dr.)

Bevezetés: Az autoimmun betegség diagnózisát megelőzően a betegeknek sokszor hónapokkal vagy évekkel korábban vannak olyan panaszai, amelyek már a kóros immunreakció megnyilvánulásai. Az autoimmun kórképek előfázisára a „nem differenciált collagenosis" (NDC) elnevezést használják. *Célkitűzések:* Arra kerestek választ, milyen gyakorisággal és milyen poliszisztémás autoimmun kórképek alakulnak ki az NDC állapotból. *Betegek:* A szerzők 1994 és 1999 között követett 578 NDC-s beteg klinikai és immunszerológiai jellemzőit vizsgálták. *Eredmények:* A 578 NDC-s betegből az 1–5 éves követés során 143 (24,7 %) definitív poliszisztémás autoimmun betegségbe ment át (28 szisztémás lupus erythematosus, 26 kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease-MCTD), 19 progresszív szisztémás sclerosis (PSS), 45 primer Sjögren szindróma, 3 polymyositis/dermatomyositis, 22 szisztémás vasculitis. A differenciálódás üteme az NDC állapot első két évében volt a legnagyobb: a 143 NDC-s betegből 124-ben (86,7%) az NDC kórállapot első két évében jelentkeztek olyan szervi tünetek és szerológiai eltérések, ami alapján poliszisztémás autoimmun betegséget lehetett diagnosztizálni. Az 5 éves követési periódus végén 435/578 beteg (75,2%) maradt az NDC stádiumában. A 435 betegből 82 betegben (18,8%) a tünetek visszafejlődtek, és a vizsgált 5 éves időszakban nem jelentkeztek újra. Láz és anti-DNS pozitivitás szorosan összefüggött az SLE-be való átmenettel (p = 0,0104), arthritis és anti-RNP autoantitest jelenléte az MCTD-vel (p = 0,0302), Raynaud jelenség és az ANF nucleolaris pozitivitás a PSS-el (p = 0,0144), xerostomia/xerophtalmia és anti SSA/SSB pozitivitás jelenléte pedig a Sjögren szindrómával (p = 0,0181). *Következtetések:* Az NDC egy dinamikus állapot, melyből a betegek egy része poliszisztémás autoimmun kórképbe ment át, egy további csoport megmaradt az NDC állapotában, illetve a betegek egy kisebb csoportjában az NDC tünetek visszafejlődtek, és a követési szakban nem jelentkeztek újra. Az NDC-s betegek rendszeres követést, gondozást és kezelést igényelnek.

Kulcsszavak: nem differenciált collagenosis (NDC), poliszisztémás autoimmun betegségek, prognózis, diagnózis, terápia

Undifferentiated connective tissue disease: the clinical and serological profile of 578 patients followed for five years: the disease course, prognosis and therapy. *Introduction:* Evolution of immunopathological diseases is usually slow and progressive. The term the undifferentiated connective tissue disease (UCTD) is used to describe the phase preceding a defined connective tissue diseases (CTD). *Aims:* The objective of this work was evaluate the clinical and serological profile of patients with UCTD, who had been followed between 1994–1999. They have investigated the frequency and the type the developed autoimmune diseases from UCTD. *Patients:* A total of 578 UCTD patients were evaluated. *Results:* In 143/578 patients (24.7%) with the UCTD differentiated to systemic connective tissue diseases (28 systemic lupus erythematosus, 26 mixed connective tissue disease, 19 progressive systemic sclerosis, 3 polymyositis/dermatomyositis, 45 Sjögren syndrome, and 22 systemic vasculitis). 86.7 percent (124/143) of the systemic connective disease developed in first two years of UCTD. The condition of 435/578 (75.2%) remained UCTD after 5 years, among them in 82 patients with UCTD was regression of the symptoms. The presence of the fever and anti-DNS antibodies correlated with SLE (P = 0.0104, Fisher exact test), arthritis/arthralgia and anti-RNP antibodies with MCTD (P = 0.0302), Raynaud phenomenon and ANA positivity with PSS (P = 0.0144), xerostomia/xerophtalmia and anti- SSA/SSB antibodies with Sjögren syndromes (P = 0.0144). *Conclusions:* The UCTD in our patients seem to represents an dynamic phase, one part of the patients show progression to definite connective tissue diseases, one part show regression, and on part of the patients stay in UCTD phase.

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

Key words: undifferentiated connective tissue disease (UCTD), connective tissue diseases (CTD), prognosis, diagnosis, treatment

Rövidítések: NDC = nem differenciált collagenosis; SLE = szisztémás lupus erythematosus; MCTD = kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease); PSS = progresszív szisztémás sclerosis; pSS = primer Sjörgen-szindróma; PM/DM = polymyositis/dermatomyositis; RA = rheumatoid arthritis

A poliszisztémás autoimmun kórképek krónikus, gyulladásos betegségek több szerv, szervrendszer érintettségével. A kórlefolyás során aktív és viszonylagos nyugalmi szakaszok váltakoznak. Az egyes kórképek klasszifikálására nemzetközileg elfogadott

kritériumtünetek vannak. Ezen kritériumtünetek alapján diagnosztizálható a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease- MCTD), a progresszív szisztémás sclerosis (PSS), a primer Sjögren-szindróma (pSS), a polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) és a rheumatoid arthritis (RA).

A poliszisztémás autoimmun betegségeket megelőzően van egy fázis, amit nem differenciált collagenosisnak (NDC), vagy nem differenciált autoimmun szindrómának neveznek (2, 3). Ebben az állapotban az autoimmun betegséggel kapcsolatos kritériumtünetek és immunszerológiai eltérések vannak, de ezek nem érik el azt a meghatározott kritériumszintet, ami alapján a konkrét, elkülönült poliszisztémás autoimmun kórkép diagnózisát lehetne kimondani.

A hazai irodalomban *Petrányi Gyula* professzor már 1961-ben használta az NDC fogalmát azokban a betegekben, akikben várható egy autoimmun kórkép kifejlődése, a meglévő eltérések alapján azonban a diagnózis még nem állítható fel (12). A nemzetközi irodalom az ún. undifferentiated connective tissue disease (UCTD) fogalmát jórészt az 1980-as években fogadta el szélesebb körben (2, 7–9, 13).

Saját magunk az NDC-ben a kórállapot dinamikájára hívtuk fel a figyelmet (15–17). A következőképpen próbáltuk meg az NDC-t definiálni: a betegnek definitív poliszisztémás autoimmun betegség gyanúját kelthető klinikai tünetei és szerológiai eltérései vannak, amelyek más betegséggel nem magyarázhatók, miután immunológiai effektor mechanizmusok állnak a háttérben, ugyanakkor a meglévő tünetek nem merítik ki egyik poliszisztémás autoimmun betegség diagnosztikai kritériumát sem.

Munkánkban 578 beteg tünetét és kórlefolyását elemeztük, akikben NDC-t diagnosztizáltunk. A betegek sorsát követve arra voltunk kíváncsiak, hogy milyen gyakorisággal és milyen típusú poliszisztémás autoimmun kórképek fejlődnek ki az NDC-s állapotból? Továbbá arra kerestünk választ, hogy meg lehet-e előre mondani azt, hova differenciálódik az NDC állapot, és melyek azok az eltérések, amelyek alapján nagyobb a valószínűsége annak, hogy egy adott betegség irányába történik az átmenet?

Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, III. sz. Belgyógyászati Klinika „Új immunológiai természetű betegek fogadása" szakrendelésén 1994. január és 1999 decembere között megjelent betegeket vizsgáltuk és követtük.

A poliszisztémás autoimmun kórképeket – SLE, MCTD, PSS, pSS, PM/DM, RA, vasculitis – a nemzetközileg elfogadott klasszifikáció alapján diagnosztizáltuk (1, 3, 4, 6, 14, 18). Az NDC leggyakoribb klinikai tünetei: Raynaud-jelenség a kéz és/vagy a láb ujjain, myalgia/myositis, arthritis/arthralgia, bőrerythema, pleuritis/pericarditis, keratoconjunctivitis sicca, központi idegrendszeri tünetek (convulsio, fejfájás, migraine, trigeminus neuralgia), funkcionális és morfológiai légzőszervi eltérések, perifériás neuropathia és egyéb okkal nem magyarázható láz.

Laboratóriumi és immunszerológiai eltérések között a leggyakoribbak: gyorsult vörösvértest-süllyedés, fehérvérsejtszám-, thrombocytaszám-csökkenés, anaemia, proteinuria, foszfolipid struktúra elleni antitest jelenléte (antikardiolipin antitest, anti-CL), reumafaktor titerének emelkedése, magas C-reaktív protein szint, gamma-globulin-frakció emelkedése a szérumban – poliklonális IgG-, IgA- és IgM-szint emelkedés – komplementértékek változásai, immunkomplex szint emelkedés, sejtmag- és citoplazmakomponensek ellen termelődött autoantitestek jelenléte.

NDC állapotot véleményeztünk, amikor a felsorolt klinikai tünetek közül legalább 2, és egy laboratóriumi vagy immunszerológiai eltérés volt. A kritériumtünetek kis módosítással azonosak a *Williams* és *Alarcon-Segovia* (20) által leírt klasszifikációval.

A betegek első jelentkezésekor rögzítettük az anamnézist és a fizikális státust. A második vizit a 3. héten volt, majd 3 havonta hívtuk a betegeket ellenőrzésre. A betegeket állapotuktól függően járó betegként ellenőriztük vagy osztályon kezeltük. Minden vizit alkalmával történt laboratóriumi vizsgálat (vérkép, vizelet) és immunszerológiai kontroll. A betegségtől függően alkalmaztunk képalkotó eljárásokat (mellkas-röntgenfelvétel, CT, MR, ultrahang).

Az antinukleáris antitesteket (ANF) indirekt immunfluoreszcenciával patkánymáj szubsztráton és Hep2-sejtvonalon néztük. Az autoantitestek (anti-ENA, anti-RNP, anti-Sm, anti-DNS, anti-SSA, anti-SSB, anti-Jo1, anti-Scl-70, anti-PM-1) mérése ELISA-val történt.

Azokat a betegeket, akiknek anamnézisében, fizikális státusában és immunszerológiai leleteiben autoimmun történésre gyanús eltérések nem voltak, más szakrendelésre irányítottuk.

Amennyiben már az első jelentkezéskor egy poliszisztémás autoimmun betegség együttese fennállt, a kórképet gondozó orvossal konzultálva a további követés és terápia beállítása a betegséget ellátó szakrendelésen vagy osztályon történt. Az NDC stádiumban az egyes vizitkor újonnan jelentkező panaszokat és immunszerológiai elváltozásokat rögzítettük, és ha a klinikum és immunszerológia kimerítették egy poliszisztémás autoimmun kórkép kritériumait, a beteg a kórképet gondozó orvoshoz került.

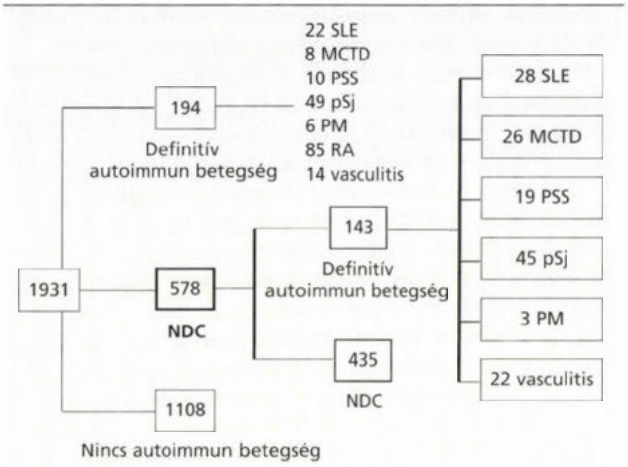
Statisztikai analízis Fisher-féle t-próbával történt.

Eredmények

1994. január és 1999 decembere között 1931 beteg jelentkezett szakrendelésünkön, ill. kértek szakvéleményt eleve definiált autoimmun kórkép vagy annak gyanúja miatt *(1. ábra)*. Az 1931 betegből 1108 esetben a beteg panaszai és a leletek alapján nem merült fel autoimmun betegség. A klinikum, a laboratóriumi és immunszerológiai eltérések 194 betegben már az első jelentkezéskor megerősítették a poliszisztémás autoimmun betegség fennállását.

629 esetben, a szakrendelésen megjelent összes beteg 32,5%-ban diagnosztizáltunk NDC-t. A 629 betegből 51 kiesett, ők nem jelentkeztek további kontrollra, így a továbbiakban 578 beteg kórlefolyását követtük.

Az 578 NDC-s beteg 1–5 éves követése során 143 esetben (24,7%) fejlődött ki poliszisztémás autoimmun betegség. Az 578 NDC-s betegből leszámítva azt



1. ábra: 1994–1999 között szakrendelésre került betegek megoszlása
SLE = szisztémás lupus erythematosus; MCTD = kevert kötőszöveti betegség; PSS = progresszív szisztémás sclerosis; pSj = primer Sjögren-szindróma; PM = polymyositis; RA = rheumatoid arthritis

a 143 beteget, akiben később autoimmun kórkép fejlődött ki, 435 beteg állapotát tudtuk nyomon követni abból a szempontból, hogy hány százalékuk maradt az NDC stádiumában, és hány százalékukban szűntek meg a panaszok? A 435 beteg állapotát ellenőrizve 82 esetben a tünetek visszafejlődtek, és az 1–5 éves követési időszakban nem mutatkoztak újra.

Az 578 NDC-s betegben észlelt leggyakoribb tünetek előfordulási gyakoriságát az *1. táblázatban* tüntettük fel: Raynaud-jelenség 67,8% (392 beteg), arthralgia 63,3% (366 beteg), arthritis 17,8% (103 beteg), bőrtünetek (fotoszenzitivitás, erythema, urticaria, hajhullás) 30,1% (174 beteg), xerophtalmia 17,8% (103 beteg), xerostomia 14,5% (84 beteg), savóshártyagyulladások 11,8% (68 beteg), leukopenia 19,3% (112 beteg), anaemia 28,7% (166 beteg), thrombocytopenia 10,6% (61 beteg).

1. táblázat: NDC-s betegek tünetei, összehasonlítva az irodalmi adatokkal

Tünetek	Saját adatok (578 beteg) (%)	Alarcon-Segovia (213 beteg) (%)	Mosca (91 beteg) (%)
Raynaud-jelenség	67,8	46	46
Arthralgia	63,3		80
Arthritis	17,8	86	37
Bőrtünetek	30,1*	10	30
Xerophthalmia	17,8	7	41
Xerostomia	14,5	7	36
Serositis	11,8	10	5
Leukopenia	19,3	11	41
Anaemia	28,7	10	16
Thrombocytopenia	10,6	2	13

* Az irodalmi hivatkozások a bőrtünetek alatt csak a fotoszenzitivitást jelzik

A *2. táblázatban* az évente jelentkező új NDC-s betegek számát, évente azon betegek számát, akikben poliszisztémás autoimmun kórkép alakult ki, valamint az NDC stádiumban maradt betegek számát tüntettük fel. 1994-ben 72 NDC-s beteget diagnosztizáltunk. A 72 betegből egy éven belül 13-ban alakult ki differenciált autoimmun betegség, 59 maradt az NDC stádiumában, őket öt éven keresztül tudtuk követni. 1995-ben 122 új NDC-s beteg került gondozásba, őket 4 éven keresztül ellenőriztük. Az 1994-ben NDC stádiumában maradt 59 beteggel együtt 1995-ben már 181 NDC-s betegünk volt. A 181 betegből 24 betegsége differenciálódott, és 1995 végére 157 NDC stádiumban levő betegünk maradt gondozásban. 1996-ban 126 új NDC-s beteggel 283-ra nőtt az NDC-s betegek száma, közülük 22-ben alakult ki autoimmun kórkép (1 beteg NDC-s 1994 óta, 8 beteg 1995 óta, és 13 beteg 1996 óta gondozott NDC-s). 1996 végére 261 NDC-s betegünk maradt. 1997-ben újabb 103 NDC került felismerésre, az előző évekből követett betegekkel együtt 364 NDC-s betegünk volt, közülük 32-ben fejlődött ki poliszisztémás autoimmun betegség (27 az 1994 és 1996 között követett NDC-s betegekből, és 5 az 1997-ben diagnosztizált NDC-s betegből). 1998-ban 155 az új NDC-s beteg, és az előző, már 4 éve gondozott 332 beteggel együtt már 487 NDC-s beteget ellenőriztünk a szakrendelésen. A 487 betegből 1998-ban 52 betegsége kimerítette a poliszisztémás autoimmun betegség diagnosztikus kritériumait (1994-ből 2, 1995-ből 2, 1996-ból 3, 1997-ből 9, 1998-ból 36 beteg). 1999-ben 143 a poliszisztémás autoimmun betegek száma, és 435 NDC-s betegünk volt. A 435 betegből 51 esetben az 1–5 éves követési időszakban a tünetek visszafejlődtek.

Az NDC-ből poliszisztémás autoimmun kórképbe történő átmenet az NDC fázis első két évében volt a legnagyobb: a 143 betegből 124-ben (86,7%) az NDC állapot első két évében ment át a kórkép poliszisztémás autoimmun betegségbe. Nyolc betegben (5,6%) a követés 3. évében, 5 betegben (3,5%) a 4. évben és 6 betegben (4,2%) a követés 5. évében észleltünk olyan eltéréseket, ami alapján egy konkrét autoimmun betegség diagnosztizálható volt.

2. táblázat: Évente diagnosztizált NDC-s betegek száma, valamint azon betegek száma, akikben NDC-ből definitív autoimmun kórkép alakult ki

	A követés kezdete					Összesített adatok 1994–1999
	1994	1995	1996	1997	1998	
Új NDC-s beteg	72	122	126	103	155	578
Új NDC + előző évekből követett NDC-s betegek	–	122 + 59 = 181	126 + 157 = 283	103 + 261 = 364	155 + 332 = 487	
Definitív autoimmun betegség alakult ki	13	24	22	32	52	143
NDC maradt	59	157	261	332	435	435

A 143 NDC-ből kialakult poliszisztémás autoimmun kórképek megoszlása: 28 esetben SLE (19,6%), 26 betegben MCTD (18,2%), 19 betegben (13,3%) PSS, 3 betegben (2,1%) PM, 22 betegben (15,4%) szisztémás vasculitis alakult ki *(3. táblázat)*. Leggyakoribb volt a Sjögren szindrómába való átmenet (45/143 beteg, 31,4%).

3. táblázat: Az 578 NDC-ből differenciálódott 143 poliszisztémás autoimmun kórkép megoszlása

Kórképek	Betegek száma n = 143	%
Szisztémás lupus erythematosus (SLE)	28	19,6
Kevert kötőszöveti betegség (MCTD)	26	18,2
Progresszív szisztémás sclerosis (PSS)	19	13,3
Sjögren-szindróma	45	31,4
Polymyositis/dermatomyositis (PM/DM)	3	2,1
Vasculitisek	22	15,4

Láz és az anti-DNS pozitivitás szorosan összefüggött az SLE-be való átmenettel (p = 0,0104), arthritis és anti-RNP autoantitest jelenléte az MCTD-vel (p = 0,0302), Raynaud-jelenség és ANF nucleolaris pozitivitás a PSS-sel (p = 0,0144), xerostomia/xerophthalmia és anti-SSA/SSB pozitivitás jelenléte pedig a Sjögren-szindrómával (p = 0,0181) *(4. táblázat)*.

A betegeket az NDC stádiumában is kezelni kellett. Az 578 NDC szakban levő betegből 211 (36,5%) kapott corticosteroidot, 83 beteg (14,3%) cytostaticumot (cyclophosphamid, azathioprin) és 21 beteg (3,6%) antimaláriás készítményt. A 143 NDC-ből kialakult poliszisztémás betegség körül 94 (65,7%) esetben már az NDC fázisban corticosteroid és/vagy cytostaticus kezelést kellett adnunk.

Megbeszélés

A hazai irodalomban 1961 óta, a nemzetközi szaklapokban az 1980-as évektől jelentek meg közlések az autoimmun kórképek első tüneteiről, a definitív kórképet megelőző állapotról. Az autoimmun betegség diagnózisát megelőzően a betegeknek sokszor hónapokkal vagy évekkel megelőzően vannak olyan panaszai, amelyek már a kóros immunreakció megnyilvánulásai. Az immunpatológiai kórképek többnyire lassan, fokozatosan alakulnak ki, és rendkívül fontos, hogy a tünetek kialakulásának menetrendjét, annak típusát, gyorsaságát megismerjük, és egyidejűleg vizsgáljuk a patológiai abnormitásokat.

Az autoimmun kórképek előfázisának megjelölésére használják az NDC elnevezést. Az NDC értelmezése változott az elmúlt 20 évben. *LeRoy* az 1980-as években az NDC-t a PSS bevezető fázisának tekintette (9).

A másik, még jelenleg is fennálló értelmezés szerint az NDC önálló kórformát jelent, ahol autoimmun betegségre sajátos tünetek és immunszerológiai eltérések vannak, újabbak nem jelentkeznek, és a meglevő tünetek megmaradnak az NDC stádiumában, de nem fejlődnek tovább definitív autoimmun betegségbe. Ennek az álláspontnak a képviselője *Mosca és munkacsoportja* (10). A nem differenciálódó NDC-s állapotot „stabil NDC"-nek nevezte, szemben azzal az NDC-vel, ami definitív autoimmun kórképbe megy át. Véleményüket 145 beteg megfigyelésére alapozták, akik közül 91 az ötéves követési időszakban megmaradt NDC állapotban. Tünetekben és autoantitestprofilban nem találtak különbséget a „stabil" NDC-s betegek, valamint azon NDC-s betegek között, akikben a betegség differenciálódott. Stabil NDC-s betegeik kórlefolyása enyhe volt, többnyire kezelésre sem volt szükség.

A mi véleményünk ezzel szemben az, hogy az NDC olyan kórállapot, ahol autoimmun betegségre jellemző klinikai tünetek és immunszerológiai eltérések vannak. Az NDC nem stabil állapot, hanem az esetek jelentős többségében átmeneti kórforma (15).

Munkánkban feldolgozott NDC-s betegeink adatai is ezt a korábbi megállapításunkat bizonyítják. Az 1–5 éves követési szakban az 578 NDC-s beteg 24,7%-ának (143 beteg) betegsége differenciálódott poliszisztémás autoimmun betegségbe, 435 beteg (75,3 %) maradt az NDC stádiumában, közülük 82 betegben a tünetek visszafejlődtek és a követési periódusban nem is jelentkeztek újra.

Alarcon-Segovia, Williams és *Danieli* hasonló eredményeket kaptak betegeik követésekor (2, 5, 19, 20). Williams 115 NDC-s betegéből 5 év alatt 60% maradt NDC-s, a többi beteg állapota SLE-be, RA-ba ment át, és 8 beteg került remisszióba (19).

Az NDC tünettana változatos lehet, és valamennyi autoimmun kórképre jellemző sajátosság előfordulhat. Betegeinkben az arthritis/arthralgia, xerophtalmia/xerostomia, fotoszenzitivitás, anaemia, leukopenia előfordulása hasonló volt, mint az olasz és az amerikai populációban, kivéve a Raynaud-jelenséget, ami gyakoribb volt (67,8%), mint *Alarcon-Segovia* (46%), vagy *Mosca* felmérésében (46%). A tünetek megoszlásában bizonyára szerepet játszanak a demográfiai különbségek is.

4. táblázat: Évente diagnosztizált NDC-s betegek száma, valamint azon betegek száma, akikben NDC-ből definitív autoimmun kórkép alakult ki

Kórkép	Klinikai tünetek (%)	Immunszerológiai sajátosságok (%)	p*
SLE (n = 28)	Láz (60,7) arthralgia (32,1)	anti-DNS pozitivitás (67,8) ANA (28,5)	0,0104
MCTD (n = 26)	Arthritis/arthralgia (50)	anti-RNP (69,2)	0,0302
Sjögren-szindróma (n = 45)	Xerostomia/xerophthalmia (82,2)	anti-SSA/SSB (91,1)	0,0144
PSS (n = 19)	Raynaud-jelenség (78,9)	ANA (57,8)	0,0181

*Fisher-teszt; n.s. = nem szignifikáns
SLE = szisztémás lupus erythematosus; MCTD = kevert kötőszöveti betegség; PSS = progresszív szisztémás sclerosis

Megfigyelésünk, hogy az NDC bármelyik típusú poliszisztémás autoimmun betegség előfázisa lehet. Primer Sjögren-szindrómába való átmenet volt a leggyakoribb (31,4%), ami meg is felel a betegség gyakoriságának az átlagpopulációban.

Nincsen az NDC-re sajátos markerantigén, amivel szemben az immunreakció kisiklásának jele észlelhető lenne. Ennek ellenére azonban nagy valószínűséggel megmondható, hogy milyen kórkép irányába várható kifutás. *Danieli* felmérésében 84 NDC-s betegből 33 esetben alakult ki autoimmun kórkép (5). Az SLE irányultságot a láz és az anti- DNS pozitivitás jelentette, xerostomia és anti-SSA pozitivitás jelenléte szorosan összefüggött a Sjögren-szindrómával, míg a sclerodactylia, nyelőcső-érintettség és nucleolaris ANA alapján PSS-be való kifutást tudtak nagyobb valószínűséggel prognosztizálni.

Saját betegeinkben is láz, arthralgia és anti-DNS pozitivitás esetén merült fel az SLE kialakulásának lehetősége. A gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a más okkal nem magyarázható láz, izületi panaszok jelentkezésekor, különösen ha fiatal és fehér bőrű betegről van szó, mindig fel kell vetni kezdődő SLE gyanúját. Ezekben a betegben fokozottan kell ellenőrizni a vesefunkciókat, a cardialis állapotot (pericarditis).

Az NDC tünetek mögött már lehetnek olyan más organikus eltérések, melyet akkor veszünk észre, ha gondolunk rá: például fiatal nőbetegben ismétlődő pleuritisek, a vizeletben észlelt proteinuria SLE irányába tereli a gyanút. Ebben a periódusban az autoantitestek, antinuclearis faktor jelenléte, típusának ismerete rendkívül fontos. A kézen és a lábon jelentkező Raynaud-jelenség, a nucleolaris ANF pozitivitás alapján kezdődő PSS gyanúja merülhet fel. Tudni kell azt, hogy fiatal nőben mélyvénás thrombosis, spontán abortus jelentkezésekor keresni kell az antifoszfolipid antitestet. Betegeink megfigyelése alapján előre megmondható, hogy más anamnesztikus tényezők (diabetes, sugárterápia, gyógyszer) hiányában a xerostomia/xerophthalmia és az anti-SSA autoantitest jelenléte a primer Sjögren-szindróma első tünete.

Az NDC-s betegek rendszeres és szakszerű követése azért szükséges, hogy hamarabb észleljük az új tüneteket, az újonnan jelentkező immunszerológiai eltéréseket, ezáltal korábban felismerhetővé válik a kórfolyamat előrehaladása, progressziója.

Az immunszerológiai státus típusának ismerete rendkívüli jelentőségű, és ráirányítja a figyelmet egyes szervi eltérésre: például az ANCA pozitivitás esetén a vesefunkciókat különös figyelemmel kell monitorozni. Az NDC periódusban a betegek rendszeres követése elengedhetetlen, amihez megfelelő laboratóriumi háttér szükséges. A betegeket centrumban érdemes gondozni, ahol nagyszámú autoimmun beteget kezelnek, a komplex immunszerológiai vizsgálatokhoz adott a lehetőség, és biztosítva van az osztályos-intenzív osztályos háttér.

A terápiát már az NDC periódusban el kell kezdeni. Ismétlődő pleuritis, pericarditis miatt corticosteroid és esetenként cytostaticum adása szükséges. Ezzel párhuzamosan természetesen alapvető a differenciáldiagnosztikában szóba jövő egyéb tényezők (gyulladás, neoplasia) kizárása is.

Az NDC-s betegek követésével nyert megfigyeléseink az alábbiakban foglalhatók össze:

1. Az NDC egy kórállapot, ami az esetek kb. 25%-ában poliszisztémás autoimmun betegségbe megy át, vagy az észlelt eltérések megmaradhatnak az NDC stádiumában, vagy a tünetek vissza is fejlődhetnek.
2. Az esetek többségében a differenciálódás az NDC fennállásának első két évében bekövetkezik.
3. A tünetek jellege alapján nagy valószínűséggel előre megmondható, melyik autoimmun kórkép irányába várható kifutás.
4. A betegeket már az NDC stádiumában kezelni kell.
5. Az NDC-s betegek folyamatos követést, gondozást és komplex ellátást igényelnek.

IRODALOM: 1. *Alarcon-Segovia, D. A. Villarel, M.:* Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Szerk.: Kasukawa, R., Sharp, G. C. Elsevier Amsterdam. 1987, 33-40. old. – 2. *Alarcon-Segovia, D. A., Williams, G. Singer, Z. és mtsai:* Early undifferentiated connective tissue diseases. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease. J. Rheumatol., 1991, *18,* 1332-1339. – 3. *Arnett, F. C. Edworthy, S. M. Bloch, D. A. és mtsai:* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1988, *31,* 315-324. – 4. *Bohan, A., Peter, J. B.:* Polymyositis and dermatomyositis. N. Engl. J. Med., 1975, *292,* 344-347. – 5. *Danieli, M. G. Fraticelli, P. Salvi, A. és mtsai:* Undifferentiated connective tissue disease: natural history and evolution into definite CTD assessed in 84 patients initially diagnosed as early UCTD. Clinical Rheumatology, 1997, 195-201. – 6. *Fox, R. I., Robinson, C. A., Curd, J. G. és mtsai:* Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. Arthritis Rheum., 1986, *29,* 577-585. – 7. *Kallenberg, C. G. M.:* Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing condition. Current Opin. Rheum., 1992, *4,* 837-842. – 8. *Kasukawa, R., Tojo, T., Miyawaki, S.:* Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies. Szerk.: Kasukawa, R. Sharp, G. C. Elsevier, Amsterdam, 1987, 41-47. old. – 9. *LeRoy, E. C., Maricq, H. R., Kahaleh, M. B.:* Undifferentiated connective tissue syndromes. Arthritis Rheum., 1980, *23,* 341-343. – 10. *Mosca, M., Tavoni, A., Neri, R. és mtsai:* Undifferentiated connective tissue diseases: the clinical and serological profiles of 91 patients followed for at least 1 year. Lupus, 1988, *7,* 95-100. – 11. *Mukerij, B., Hardin, J. G.:* Undifferentiated, overlapping, and mixed connective tissue diseases. Am. J. Med. Sci. 1993, *305,* 114-118. – 12. *Petrányi, Gy.:* Autoimmun betegségek, 1961. – 13. *Sharp, G. C.:* Diagnostic criteria for classification of MCTD. In Mixed connective tissue diseases and antinuclear antibodies. Szerk.: Kasukawa, R., Sharp, G. C. Amsterdam, Elsevier, 1987, 23-32. old. – 14. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 1980, *23,* 581-590. – 15. *Szegedi, Gy., Bodolay, E., Czirják, L. és mtsai:* Gondolatok a Nem Differenciált Collagenosisról (NDC), illetve a Nem Differenciált Autoimmun Syndromáról (NAS). Orv. Hetil., 1990, *131,* 1735-1739. – 16. *Szegedi, Gy.:* Az autoimmun betegségek csoportosításának és társulásának problémái. Magyar Belorv. Arch. 1998, *51,* 233-236. – 17. *Szegedi, Gy.:* Klinikai immunológia. Springer, Orvosi Kiadó, Budapest, 1999. – 18. *Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F. és mtsai:* The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 1982, *25,* 1271-1277. – 19. *Williams, H. J., Alargon, G. S., Neuner, R. és mtsai:* Early undifferentiated connective tissue disease. V. An inception cohort 5 years later: disease remission and changes in diagnoses in well established and undifferentiated connective tissue diseases. J. Rheumatol., 1998, *25,* 261-268. – 20. *Williams, H. J., Alarcon, S. G., Joks, R. és mtsai:* Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. J. Rheumatol. 1999, *26,* 816-825.

(Bodolay Edit dr., *Debrecen*, Móricz Zs. 22. 4004)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Albrecht Mária

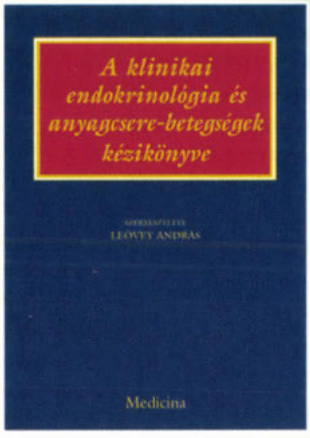
Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet.
A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 100 oldal *Bolti ár:* 1980 Ft

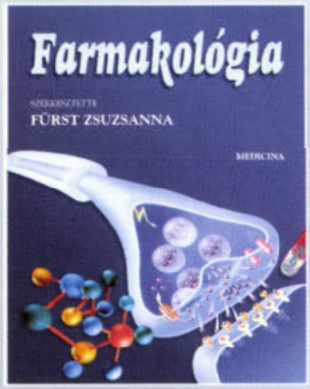
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követe az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 1054 oldal *Bolti ár:* 9500 Ft



Farmakológia

Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

1998-ban jelent meg a Gyógyszertan című könyv új kiadása, amely már a korszerű egyetemi tankönyvekkel szemben támasztott igényeknek kívánt megfelelni. A mostani könyv nem egyszerűen átdolgozott változat, ezt a cím megváltoztatásával is jelezni kívántuk. Mint ismeretes, a gyógyszertan az orvosi curriculum preklinikai alapozó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, élettani, patológiai, valamint alapvető klinikai ismeretek szükségesek a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez. Ennek a komplex tantárgynak folyamatosan lépést kell tartania a társtudományok rendkívül gyors fejlődésével, integrálnia és rendszereznie kell az új molekuláris, celluláris szintű ismeretanyagot, hogy az orvosi (fogorvosi, gyógyszerészi) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 1248 oldal *Bolti ár:* 7600 Ft

Endoszkópos carpal tunnel felszabadítás: hosszú távú eredmények

Balajti Noémi dr.[1], Sántha Andrea dr.[1] és Perényi József dr.[2] és Berkes István dr.[1]

Országos Sportegészségügyi Intézet, Budapest, Sportsebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Berkes István dr.)[1]
Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest (igazgató: Veér András dr.)[2]

Bevezetés: Az elmúlt 10 év nemzetközi és hazai tapasztalatai alapján az endoszkópos carpal tunnel felszabadítás előnyös alternatív módszernek tűnik a carpal tunnel szindróma műtéti kezelésében. *Célkitűzés:* A szerzők 1993 óta intézetükben bevezetett fedett műtét hosszútávú eredményeiről számolnak be, legalább ötéves utánkövetés alapján. *Betegek és módszerek:* 42 betegnél 46 csuklón végeztek endoszkópos beavatkozást. 32 utánvizsgált beteg kérdőívet töltött ki, fizikális vizsgálaton esett át és 15 beteg elektrofiziológiai vizsgálatba is beleegyezett. *Eredmények:* Tünet- és panaszmentesnek 28 páciens bizonyult, 3 betegnél thenaratrophiát találtak. Egy esetben megmaradó panaszok miatt reoperáció történt. Eredményeiket összevetik az e téren legnagyobb tapasztalattal rendelkező *Chow* adataival, valamint nyitott műtétek adataival irodalmi közlések alapján. *Következtetések:* Megállapítják, hogy hosszú távú eredményeik hasonlóak a nyitott beavatkozások eredményeihez. Az elektrofiziológiai vizsgálat lelete nem mindig korrelál a betegek panaszaival és tüneteivel.

Kulcsszavak: carpal tunnel szindróma, endoszkópos carpal tunnel felszabadítás, kétportálos technika

Endoscopic carpal tunnel release: long-term results. *Introduction:* Based on the literature data in the last ten years the endoscopic carpal tunnel release seems to be an adventageous alternative method in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Aims:* Based on minimum 5 year follow-up the authors report the long-term results of endoscopic surgery introduced since 1993. *Patients and methods:* On 46 hand of 42 patients endoscopic procedure was performed. Thirty-two patients returned to follow-up, they filled out questionnaire, underwent physical examination and 15 patients had electrophysiological test. *Results:* Twenty-eight patients were without any complaints and symptoms, 3 patients had thenar atrophy. One patient was reoperated on because of residual symptoms. The authors make a comparison between their data and the great experienced Chow's results and they review the literature data of open procedure. *Conclusions:* They conclude that the long-term results of the endoscopic surgery are similar to the outcome of the open procedures. The electrophysiologic tests have not always any relationship with the patient's complaints and symptoms.

Key words: carpal tunnel syndrome, endoscopic carpal tunnel release, two-portal technique

A carpal tunnel szindróma – mint a leggyakoribb alagútszindróma – az európai lakosság körében mintegy 1%-os gyakoriságú (20). Az 1950-es években *Phalen* munkásságának eredményeképpen ezen kompressziós neuropathia sebészi megoldása ismertté vált (18). A standard nyitott műtét, a ligamentum carpi átmetszése neurolysissel vagy anélkül, irodalmi adatok szerint 80–93%-ban jó eredményt adó, viszonylag egyszerű beavatkozás (8, 11, 14, 15). A minimálisan invazív műtéti technikák térhódítása, valamint a nyitott carpal tunnel felszabadítás után mintegy 10%-ban kialakuló hegfájdalom vezette az 1980-as években az USA-beli és japán sebészeket arra, hogy a carpal tunnel szindróma (CTS) fedett műtétjét, az endoszkópos carpal tunnel felszabadítás (ECTR) módszerét kidolgozzák és leírják. Az ún. „egyportálos" technika *Agee* (1) és *Okutsu* (16), az ún. „kétportálos" technika leírása *Chow* (5) nevéhez fűződik. Az elmúlt évek során egyre több nemzetközi közlemény látott napvilágot a kezdetben vitatott módszer hosszú távú eredményeiről (6, 7, 10). Intézetünkben 1993 óta alkalmazzuk a Chow-szerinti ECTR megoldást (2). Jelen közleményünkben hosszútávú eredményeinkről számolunk be, legalább 5 éves utánvizsgálat alapján.

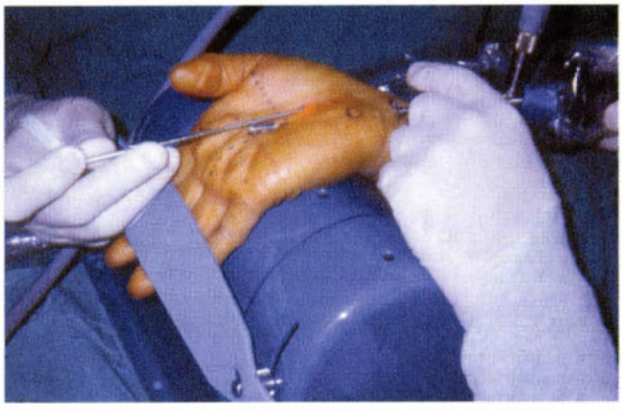
Rövidítések: CTS = carpal tunnel szindróma; ECTR = endoszkópos carpal tunnel felszabadítás; EMG = electromyograhpia; ENG = electroneurographia; UTB = ujj-tenyéri barázda távolság; PIP = proximalis interphalangealis; DIP = distalis interphalangealis

Anyag és módszer

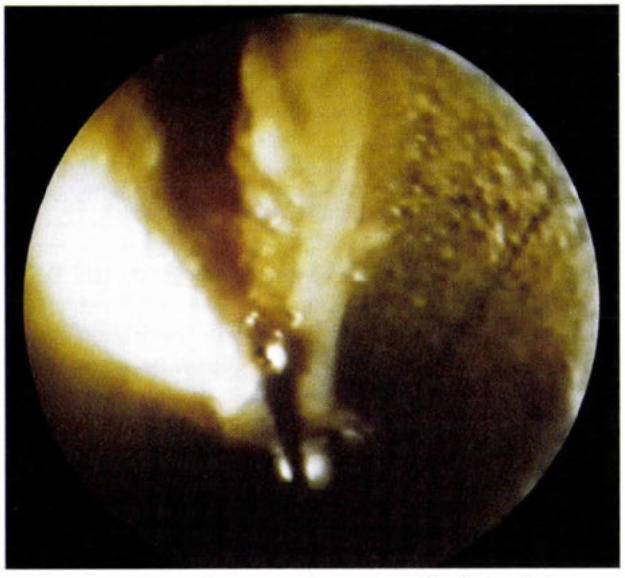
1993. január és 1996. március között 42 beteg 46 csuklóján végeztünk Chow-szerinti ECTR-t. A beavatkozás indikációját a CTS típusos klinikai tünetegyüttese képezte (érzészavar, éjszakai fájdalom, szorítóerő-gyengülés, pozitív Tinnel- és Phalen-jel), melyeket 3 betegnél kisfokú thenaratrophia is kísért. Az ECTR kontraindikációját jelentette a merev, deformált csukló, a carpalis csatornában valószínűsített térszűkítő folyamat, továbbá a recidív CTS. Minden esetben elektrofiziológiai vizsgálat követte a fizi-

kális vizsgálatot, 34 betegünknél nyaki gerinc röntgenvizsgálat is történt. A betegek 90%-a a műtét előtt átlagosan 13 hónapig (2–32) konzervatív kezelésen esett át.

Az endoszkópos beavatkozásokat vértelenségben, axillaris plexus anaesthesiában vagy intravénás narcosisban végeztük. A Storz-műszerkészlet legfontosabb elemei: 4 mm-es optika, vájt hüvely, valamint speciális kések és tapintóhorgok. A proximalis behatolás – *Chow* eredeti leírása szerint (5) – az os pisiforme radialis szélétől proximal és radial felé 1–1 cm-re kis haránt bőrmetszésből történt. A vájt hüvely kivezetése a középső és gyűrűsujj közti interdigitalis vonal és az abducált hüvelyk vonala által bezárt derékszög felezőjének meghosszabbításában, 1 cm-re proximalisan ejtett kis bőrmetszésen történt. Az ECTR során az optika és a kéziműszerek elhelyezése, tehát a megtekintés és a manipuláció egymással szemben valósult meg *(1. és 2. ábra)*. A ligamentum haránt rostjait identifikáltuk, majd a késekkel átvágtuk.



1. ábra: Kétportálos, Chow-szerinti endoszkópos carpal tunnel felszabadítás



2. ábra: Az átvágott ligamentum carpi endoszkópos képe

Utánvizsgálaton 32 páciensünk jelent meg (21 nő, 11 férfi), átlagos életkoruk 55,5 év (37–79) volt. A beavatkozás óta eltelt idő átlagosan 5,8 év (5–8,1) volt. A vizsgálat során 34 operált kéz (20 jobb, 14 bal) állapotát mértük fel. Betegeink kérdőívet töltöttek ki, fizikális vizsgálat történt, mely magában foglalta a mozgásterjedelem, izomtónus, érzészavar, Tinnel- és Phalen-tünetek vizsgálatát, majd – amennyiben a beteg beleegyezett – elektrofiziológiai vizsgálat következett.

Eredmények

A betegek eredeti dokumentációjának elemzése alapján a műtét időpontjában az *1. táblázatban* felsorolt kísérőbetegségek, ill. állapotok fordultak elő *(1. táblázat)*. Anamnézisük átlagosan 3,7 év volt (2 hónap–15 év).

1. táblázat: A carpal tunnel szindrómát kísérő betegségek és állapotok a műtét idején

Betegség/állapot	Esetszám
Hypertonia	12
Diabetes mellitus	2
Spondylosis cervicalis	19
Contractura Dupuytren	1
Digitus saltans	2
Radius distalis vég törés utáni állapot	1

A kérdőívek és a fizikális vizsgálat értékelését a *2. táblázat* szemlélteti. A mindennapi aktivitáshoz való visszatérésig átlagosan 3,5 hét telt el. Fájdalomról 4 (12%), megmaradt zsibbadásról 6 (16%) beteg pa-

2. táblázat: A kérdőívek és a fizikális vizsgálatok eredményei

Vizsgált tünet/jel	Idő (hét)
A mindennapi aktivitásba való visszatérés műtét után	
minimum	2
maximum	20
átlag	3,5
	Esetszám
Fájdalom	
összesen	4
posttraumás arthrosis	3
polyarthritis	1
Zsibbadás	
összesen	6
hüvelykujj	1
mutatóujj	3
mutatóujj + középső ujj	1
középsőujj + gyűrűs ujj	1
Szorítóerő	
normális	18
közepes	11
gyenge	5
Izomsorvadás	
thenaratrophia	3
Mozgásterjedelem	
pseudooppositio	3
UTB↑	4
teljes	27
Tinnel-, Phalen-jel negatív	34
Szubjektív megítélés	
kitűnő	23
jó	8
megfelelő	3
rossz	0
Reoperáció	1

naszkodott, a szorítóerőt 29 kéz esetében (85%) közepesnek, ill. normálisnak ítélték betegeink. Thenaratrophiát 3 esetben láttunk, ez a tünet mindegyiküknél, bár kismértékben, a műtét időpontjában is megvolt. Huszonhét (80%) operált kéz mozgásterjedelme teljes volt. Egy betegünknél 10 hónappal az ECTR után reoperációt, nyitott műtétet végeztünk perzisztáló panaszok miatt. Szubjektív megítélés alapján 91%-ban kitűnőnek, ill. jónak bizonyult a beavatkozás.

Elektrofiziológiai vizsgálathoz 15 páciensünk adta beleegyezését. Tekintettel arra, hogy az EMG/ENG-vizsgálat során kapott paraméterek nagymértékben függenek az életkortól, testmagasságtól stb., továbbá a teszt során több struktúra állapota és működése (axon, velőshüvely) kerül felmérésre, nincs egységes, objektív klasszifikáció. Magunk a motoros funkció értékeléséhez a Chow-szerinti beosztást használtuk (6), a szenzoros működés értékeléséhez – kissé egyszerűsítve – ugyancsak 3 kategóriát állítottunk fel *(3. táblázat)*. Ennek alapján az EMG/ENG-vizsgálat eredményeit a *4. táblázat* szemlélteti. Mindössze 1 betegünknél találtunk normális viszonyokat. Egy esetben az elektrofiziológiai vizsgálat súlyos motoros károsodást mutatott, ez megnyilvánult a fizikális vizsgálat során talált thenaratrophiában. Két betegnél észlelt súlyos szenzoros eltérés is korrelált a beteg érzészavarával. Ugyanakkor 11 páciensünkben enyhe vagy mérsékelt szenzoros és motoros elektrofiziológiai eltérést észleltünk, de közülük kilenc teljesen panasz- és tünetmentes volt.

3. táblázat: Elektrofiziológiai eltérések beosztása súlyosság szerint, a motoros működés (Chow-szerint) és a szenzoros működés tekintetében

	Működés	
	Motoros distalis latencia (ms)	Szenzoros vezetési sebesség (m/s)
Súlyos	> 7	< 36
Mérsékelt	3,2–7	36–44,5
Enyhe-normális	< 3,2	> 44,5

4. táblázat: Az elektrofiziológiai vizsgálatok eredményei

Beteg sorszáma	EMG/ENG eltérések					
	Enyhe		Mérsékelt		Súlyos	
	S	M	S	M	S	M
1			+			+
2		+			+	
3	+	+				
4	+	+				
5	Normális paraméterek					
6	+	+				
7	+			+		
8	+			+		
9		+			+	
10	+			+		
11		+	+			
12			+	+		
13	+	+				
14			+	+		
15			+	+		

M = motoros, S = sensoros; EMG = electromyographia; ENG = electroneurographia

Megbeszélés

Az ECTR nyitott műtéttel szembeni rövid távú előnyeit (kisebb postoperativ fájdalom, gyorsabb rehabilitáció, gyorsabb visszatérés a munkába, kozmetikai szempontok) a legtöbb szerző nem vitatja (3, 4, 7, 9, 12, 17, 19). A hosszú távú vizsgálatok eredményei alapján úgy tűnik, hogy a fedett beavatkozások eredményei a nyitott műtétekéhez hasonlóak (7, 10, 11).

Anyagunkban az ún. „első szériás" ECTR hosszú távú eredményeinek értékelése során fájdalomról 4 beteg panaszkodott, panaszaikat azonban polyarthritis és arthroticus elváltozások magyarázták. A mozgásterjedelem vizsgálata során az UTB növekedését 4 esetben találtuk, ugyancsak a PIP- és DIP-ízületek degeneratív elváltozásának következményeképpen. Lényeges összefüggést nem találtunk a műtét idejében meglévő kísérőbetegségek és állapotok, valamint az utánvizsgálat során panaszolt tünetek és státus között. Mindössze annyit állapítottunk meg, hogy a megmaradt zsibbadásról panaszkodó 6 beteg közül ötnél spondylosis cervicalis állt fenn.

Mindezek alapján a CTS szempontjából tünet- és panaszmentes 28 beteg (82,3%) volt. *Chow* anyagában 104 eset hosszú távú utánvizsgálata során ez az arány 93,3%. *Ghaly és mtsai* munkájában (42 eset) a betegek elégedettsége ECTR után 86%-os, 86%-ban panaszmentesek (9). *Lindau* 92 nyitott műtéten átesett beteg hosszútávú utánvizsgálata során 91%-ban (l4), *Kulick és mtsai* 130 esetnél 81%-ban jelölik meg a sikeres beavatkozások arányát (13). Recidíva, ill. reziduális panaszok miatt egy beteget reoperáltunk (2,9%), *Chow* ugyancsak egy esetben találkozott recidívával (0,96%) (6). *Nigst* 1312 nyitott műtét elemzése során 3% recidíva arányról számol be (15), *Lindau* elemzésében ugyanezen arány 10%-os (14).

Utánvizsgálatunk kapcsán 3 betegnél találtunk thenaratrophiát, mely miatt csak pseudoopposition volt kivihető. Ezeknél a pácienseknél az izomsorvadás kismértékben a műtét előtt is fennállt, és anamnézisük hosszabb volt, mint 10 év. Ezekben az esetekben talán célszerűbb lett volna nyitott műtétet végeznünk.

Az elektrofiziológiai vizsgálatok leletei enyhe és mérsékelt szenzoros és motoros károsodást mutattak a betegek többségénél. Ugyanakkor 82%-uk pozitív lelet mellett tünet- és panaszmentes volt. *Chow* anyagában ez az arány 89% (6). Az elektrofiziológiai vizsgálatok eredményei tehát nem korrelálnak az utánvizsgált betegek állapotával és panaszaival.

Vizsgálataink eredményeiből az alábbi következtetések vonhatók le:

1. Az endoszkópos carpal tunnel felszabadítás hosszú távú eredményei nem rosszabbak a nyitott műtétek irodalomból ismert eredményeiknél.

2. Hosszabb anamnézis, valamint motoros tünetek fennállása esetén rosszabb eredményre számíthatunk.

3. Az objektív vizsgálatként végzett elektrofiziológiai teszt nem egyértelműen alkalmas a betegek utánkövetésére.

IRODALOM: 1. *Agee, J. M., McCarrol, H. R., Tortosa, R. D. és mtsai:* Endoscopic release of the carpal tunnel: a randomized prospective multicenter study. J. Hand Surg., 1992, *17A*, 987-995. – 2. *Balajti N, Sántha A, Kovács R.:* A carpal tunnel szindróma endoszkópos műtéti megoldása. Magy. Traumat. Orthop., 1994, *37*, 191-195. – 3. *Balajti, N.:* Endoscopic carpal tunnel release -a comparison of open and endoscopic method. In Arthroskopie des Handgelenks. Szerk.: Hempfling, Beickert, Bauer, Ishida. Ecomed, Landsberg, 1996, 189-197. old. – 4. *Brown, R. A., Gelberman, R. H., Seiler, J. G.:* Carpal tunnel release. A prospective randomized assessment of open and endoscopic methods. J. Bone Joint Surg., 1993, *75A*, 1265-1275. – 5. *Chow, J. C. Y.:* Endoscopic release of the carpal ligament: a new technique for carpal tunnel syndrome. Arthroscopy, 1989, *5*, 19-24. – 6. *Chow, J. C. Y.:* Endoscopic release of the carpal ligament for carpal tunnel syndrome: long-term results using the Chow technique. Arthroscopy, 1999, *4*, 417-421. – 7. *Delaere, O., Bouffioux, N., Hoang, P.:* Endoscopic treatment of the carpal tunnel syndrome: review the recent literature. Acta Chir. Belg., 2000, *2*, 54-57. – 8. *Duncan, K. H., Lewis, R. C., Foreman, K. A. és mtsa:* Treatment of carpal tunnel syndrome by members of the American Society for Surgery of the Hand: results of a questionnaire. J. Hand Surg., 1987, *3*, 384-391. – 9. *Ghaly, R. F., Saban, K. L., Haley, D. A. és mtsa:* Endoscopic carpal tunnel release: report of patient satisfaction. Neurol. Res., 2000, *6*, 551-555. – 10. *Goldhahn, J., Pfluger, D., Zollmann, P.:* Preissler endoscopic carpal tunnel release. Experiences from 1000 operations. Zentralb. Chir., 2000, *9*, 772-775. – 11. *Katz, J. N., Fossel, K. K., Simmonds, B. P. és mtsa:* Symptoms, functional status, and neuromuscular impairment following carpal tunnel release. J. Hand Surg., 1995, *4*, 549-555. – 12. *Kerr, C. D., Gittins, M. E., Sybert, R. D.:* Endoscopic versus open carpal tunnel release: clinical results. Arthroscopy, 1994, *3*, 266-269. – 13. *Kulick, M. I., Gordillo, G., Javidi, T. és mtsa:* Long-term analysis of patients having surgical treatment for carpal tunnel syndrome. J. Hand Surg., 1986, *1*, 59-66. – 14. *Lindau, T., Karlsson, M. K.:* Complications and outcome in open carpal tunnel release. A 6-year follow-up in 92 patients. Chir Main., 1999, *2*, 115-121. – 15. *Nigst, H.:* The carpal tunnel syndrome. Operative technique for surgical decompression. Orthop. Traumatol., 1992, *2*, 122-129. – 16. *Okutsu, I., Ninomiya, S., Takatori, Y.:* Endoscopic management of carpal tunnel syndrome. Arthroscopy, 1989, *5*, 11-18. – 17. *Palmer, D. H., Paulson, J. C., Lane-Larsen, C. L.:* Endoscopic carpal tunnel release: a comparison of two techniques with open release. Arthroscopy, 1993, *5*, 498-508. – 18. *Phalen, G. S.:* The carpal tunnel syndrome. J. Bone Joint Surg., 1966, *2*, 211-228. – 19. *Sennwald, G. R., Benedetti, R.:* The value of one-portal endoscopic carpal tunnel release: a prospective randomized study. Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc., 1995, *3*, 113-116. – 20. *Steyers, C. M., Schelkun, P. H.:* Practical management of carpal tunnel syndrome. Physician Sportsmedizine, 1995, *1*, 83-88.

(Balajti Noémi dr., *Budapest*, Alkotás út 48. 1123)

„A megfigyelés területén a lehetőség csak a felkészült elméknek kedvez."

Luis Pasteur

Az EGIS Gyógyszergyár Rt.,
orvostudományi főosztályára keres

KLINIKAI FARMAKOLÓGIAI OSZTÁLYVEZETŐ

munkatársat.

Feladatok:
- a társaság törzskönyvezési célú klinikai vizsgálatainak és a területhez kapcsolódó szakértői tevékenységnek a megszervezése, szakmai irányítása.

Követelmények:
- klinikai farmakológus szakorvosi végzettség,
- tárgyalóképes angolnyelv-tudás,
- ICH GCP-ismeret,
- fázis I-III. és bioekvivalencia-vizsgálatok terén szerzett tapasztalat.

Előny:
- további szakvizsga pszichiátriából vagy belgyógyászatból,
- pszicho-farmakológiai ismeretek,
- vizsgálattervezésben szerzett gyakorlat,
- klinikai farmakológiai területen szerzett tudományos fokozat (PhD),
- gyógyszerfejlesztés folyamatának ismerete,
- vezetői gyakorlat.

A sikeres pályázónak versenyképes jövedelmet, magas szintű szociális ellátást és hosszú távra szóló foglalkoztatást kínálunk.

Jelentkezni angol és magyar nyelvű szakmai önéletrajz megküldésével, a hirdetés megjelenésétől számított 15 napon belül, az alábbi címen lehet:
EGIS Gyógyszergyár Rt.,
személyzeti és oktatási osztály,
1106 Budapest, Keresztúri út 30–38.,
fax: 265-5794, e-mail: hr2@egis.hu

OPEL DANUBIA

MÁRKAKERESKEDÉS ÉS MÁRKASZERVIZ

Kezdje a 2002. évet is az Opel Danubiával!

Kedvező ajánlattal köszönjük Önöket az új évben is:
- olajcsere 7 000 Ft-tól (4l olaj, olajszűrő, munkadíj);
- futásteljesítmény szerinti revízió nagyon kedvező áron, 1990-es évjárattól;
- ingyenes hibafelmérés során megrendelt munkából jelentős kedvezmény.

Ajánlatunk 2002. március 31-ig érvényes.
Vevőszolgálatunk készséggel áll az Ön rendelkezésére a következő telefonszámon:
310-0203, 310-2868

SZERVIZELTESSE GÉPKOCSIJÁT NÁLUNK!

Munkafelvétel: H-Cs: 7-18 P: 7-15.30
Szerviz és raktár: H-Cs: 7.30-16.30 P: 7.30-15.30

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Tel.: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880
www.opeldanubia.hu, info@opeldanubia.hu

Jóindulatú trachea- és hörgőtumorok biopsiás anyagunkban

Vajda Katalin dr.[1], Mészáros Imre dr.[2], Mórócz Éva dr.[2] és Strausz János dr.[2]

Szent Rókus Kórház és Intézményei, Budapest, Patológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Vajda Katalin dr.)[1]
Törökbálinti Tüdőgyógyintézet (intézetvezető főorvos: Strausz János dr.)[2]

Bevezetés: Jóindulatú hörgő- és trachea elváltozások ritkán fordulnak elő a mindennapi bronchológiai és szövettani gyakorlatban Elkülönítésük a malignus kórképektől radiológiailag, bronchológiailag, illetve szövettanilag nem könnyű a szerzők ezért tartják fontosnak ismertetésüket. *Célkitűzés:* Közleményükben három év biopsziás anyagából ismertetik a jóindulatú tumorokat. *Eredmények:* Az ez idő alatt vizsgált 1453 hörgő és trachea biopszia 1%-a, ebből a daganatos esetek 2,68%-a, 14 eset volt jóindulatú daganat. Az ismertetett esetek: granularis sejtes (Abrikoszov) tumor, neurilemmoma, hemangioma, endobrochialis hamartoma valamint papilláris adenoma. A fenti tumorok közül két esetben, a granularis sejtes tumor és a papillaris adenoma esetében, a daganat a tracheában jelent meg. A trachealis granularis sejtes tumor és bronchialis hemangioma melléklelet volt hörgő carcinoma mellett. *Következtetés:* Tudomásuk szerint ez az ötödik irodalomban ismertetett eset, amikor Abrikoszov tumor és hörgőrák együttes előfordulását írják le.

Kulcsszavak: endobronchialis granularis sejtes tumor, neurilemmoma, hemangioma, hamartoma, trachea adenoma

Benign lung and trachea tumors. *Introduction:* Benign lung and trachea tumors account for only a small percentage of a bronchologist's and a histopathologist's everyday practice. *Aims:* The authors describe the clinicopathological features some of these tumors because they may be confused with malignant conditions. To avoid misdiagnosis of malignancy the knowledge of bronchologic and histologic appearence of these tumors is important. *Results:* In the past three years 1453 cases were examined and 14 cases of benign tumors were diagnosed, which is 1 % of the total number of biopsies and 2.68% of the tumor cases. The diagnoses were: granular cell tumor (Abrokosoff's tumor), neurilemmoma, hemangioma, endobronchial hamartoma, and papillary adenoma. Two of the reported tumors: granular cell tumor and papillary adenoma appeared in the trachea. Tracheal granular cell tumor and bronchial hemangioma were incidental findings beside bronchial carcinoma. *Conclusion:* To our best knowledge this is the fifth reported case of the coexistence of Abrikossoff's tumor with bronchial carcinoma.

Key words: endobronchial granular cell tumor, neurilemmoma, hemangioma, hamartoma, tracheal adenoma

A jóindulatú hörgő- és tracheatumorok igen ritkák. Megjelenési formáik viszont igen változatosak lehetnek, és könnyen összetéveszthetők rosszindulatú elváltozásokkal. Fontosnak tartjuk ismertetésüket, mert felismerésükkel megkímélhetjük a beteget egy csonkító műtét kockázatától és szerencsés esetben endoszkópos eltávolításuk a beteg gyógyulását eredményezi. A klinikai tünetek általában a hörgőszűkület tünetei, melyek nem különböznek a rosszindulatú tumorok esetében fennálló szűkület tüneteitől. A bronchoszkópos kép csak az endobronchialis hamartomák esetében utal egyértelműen jóindulatú elváltozásra. A szövettani vizsgálat az, ami a pontos diagnózist biztosítja. Közleményünkben az elmúlt három év gyakorlatában előfordult jóindulatú tumor eseteinket ismertetjük.

Betegek és módszerek

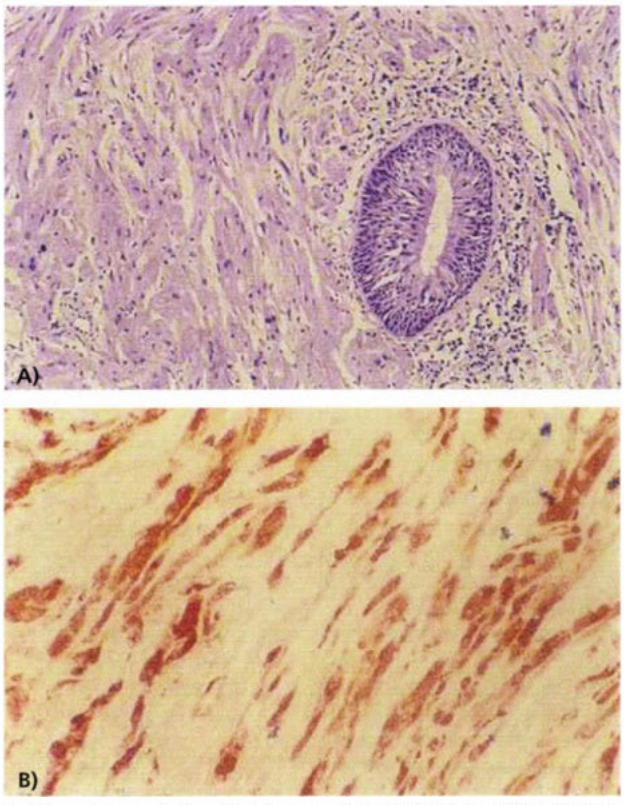
A Törökbálinti Tüdőgyógyintézetben 1998. január 1-jétől 2000. december 31-ig elvégzett 1453 hörgő- és tracheabiopszia szövettani leleteit vizsgáltuk. A szövettani feldolgozás a Szent Rókus Kórház Patológiai Osztályán történt. Az 1453 esetből 521 daganatot találtunk, ezek közül 14 eset, az összes eset 1%-a volt jóindulatú tumor, ezeket tartalmazza a közlemény.

A szövettani feldolgozás rutin módszerekkel történt. Az immunhisztokémiai vizsgálatokat streptavidin-biotin módszerrel végeztük. Az elektronmikroszkópos beágyazást külön biopsziából, 2,5%-os glutáraldehidben történt fixálás után, rutin módszerekkel végeztük, az ultravékony metszeteket uranil-acetáttal és ólom-nitráttal kontrasztoztuk és TESLA elektronmikroszkóppal vizsgáltuk.

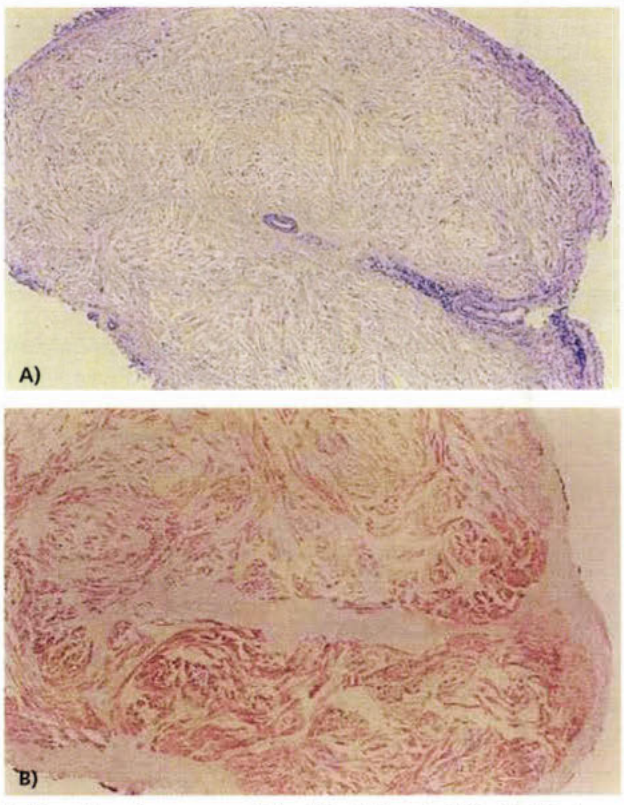
Esetismertetés

Granularis sejtes tumor

A 41 éves férfi fulladás miatt került felvételre. Mellkasröntgen vizsgálattal jobb oldalon kiszélesedett mediastinumot, a jobb felső lebenyben infiltratumot észleltünk. Bronchoscopia során a tracheában rizsszemnyi, fehéres felszínű, ép nyálkahártyával fedett kicsiny tumort találtak, mely melléklelet volt a mediastinoscopia során észlelt tumorosan infiltrált nyirokcsomók mellett. A nyirokcsomó szövettani vizsgálata adenocarcinoma metastasist igazolt.



1. ábra: Granularis sejtes tumor. **(A)** mirigykivezető cső köré rendeződött nagy, világos cytoplasmájú, kicsiny magvú sejtek. HE 100 ×. **(B)** a tumorsejtek cytoplasmájában S-100 protein pozitivitás. 200 ×



2. ábra: Neurilemmoma. **(A)** a hörgőhám alatt örvénylő elrendeződésű, megnyúlt, orsó alakú daganatsejtek kötegei látszanak. HE 40 ×. **(B)** A tumorsejtek S-100 proteinnel pozitívak. 40 ×

A tracheaelváltozás szövettani képén a hörgő mirigyeit körülvéve nagy, világos cytoplasmájú sejtek burjánzása látszik. A sejtek kicsiny, excentrikus, sötétre festődő magokkal rendelkeznek, a cytoplasma finoman granulált. Az immunhisztokémiai reakciók közül az S-100 protein mutatott erőteljes pozitivitást *(1. ábra)*.

A beteg irradiációs kezelésben részesült, a kemoterápiát elutasította. Az irradiációs kezelés után többet nem jelentkezett, sorsa ismeretlen.

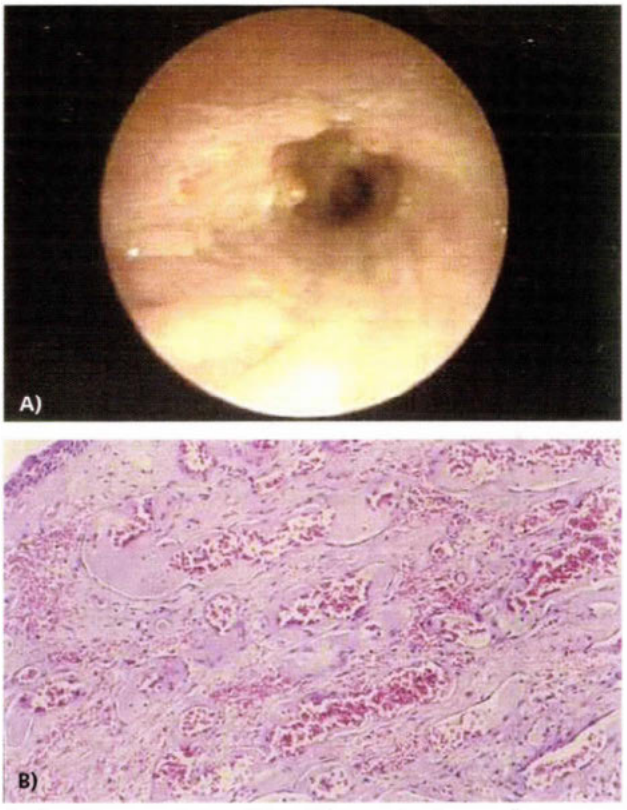
Neurilemmoma

A 67 éves férfi anamnézisében magasvérnyomás-betegség, ischaemiás szívbetegség, emphysema pulmonum szerepel. Haemoptoe miatt került vizsgálatra. Bronchoscopia során a bal főhörgő középső harmadában a ventralis falon nyálkahártya-egyenetlenséget észleltek. Innen történt a kimetszés. A beteg a kontrollvizsgálatokon nem jelent meg, tüdőgondozóba nem jár, további sorsa ismeretlen.

Szövettani képen a hörgő hámja alatt orsó alakú, örvénylő elrendeződésű sejtek burjánzása látszik. A sejtek monomorphak, szabályosak, oszlás nem látszik. Az immunhisztokémiai reakciók közül az S-100 protein mutat pozitivitást *(2. ábra)*.

Haemangioma

Az 56 éves nő légzési nehézség miatt került ismételten vizsgálatra. A bronchoscopia során a jobb felső lebeny carina kissé kiszélesedett, a jobb főhörgő nyálkahártyája teljes hosszúságban egyenetlen felszínű volt. A mintavétel innen történt *(3. ábra A)*.



3. ábra: Haemangioma. **(A)** oedemás, infiltrált, egyenetlen felszínű hörgőnyálkahártya. **(B)** A hörgőhám alatt vérrel telt capillarisokból álló daganat van. HE 100 ×

Szövettani képen a hörgő falából pedunculált, laphámmal fedett növedék emelkedik ki, melyet számtalan, változóan tág capillaris épít fel *(3. ábra B)*. A lumenek vérrel teltek, az endothel CD31 endothelialis markerrel pozitív reakciót adott.

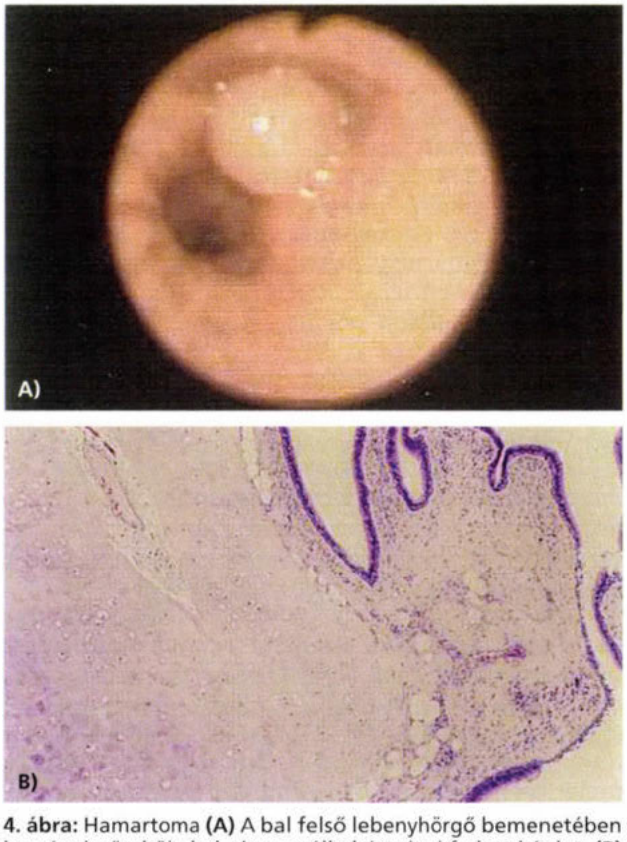
Mivel a fenti elváltozás a beteg panaszait nem magyarázta, mediastinoscopiára került sor, amikor daganatszövettel beszűrt nyirokcsomót távolítottak el. Ennek szövettani diagnózisa anaplasticus carcinoma áttéte volt. A beteg ezután kemoterápiában részesült. Egy éven belül meghalt, boncolás nem volt.

Endobronchialis hamartoma

Az elmúlt 3 évben 10 esetet észleltünk. A férfi:nő arány 8:2. A betegek átlagos életkora 60 év, a legfiatalabb 49 éves, a legidősebb 70 éves volt. A vezető tünet a stridor és a mellkasi fájdalom volt. A tumorok közül 4 bal oldalon, 6 jobb oldalon helyezkedett el, a teljes elváltozás bronchoscopos eltávolítása 4 esetben sikerült, a többi esetből csak biopsziát tudtunk vizsgálni.

A teljes egészében eltávolított tumor egyikét mutatjuk be bronchoscopos és szövettani képen. A 66 éves férfi kéthetes lázas állapot, bal oldali centrális radiológiai elváltozás miatt került felvételre. A bronchoscoposan látott, bal felső hörgőt teljesen elzáró sima felszínű elváltozás teljes egészében eltávolításra került. Egy hónapos kontrollja alkalmával kóros eltérést nem észleltünk.

A bronchoscopos képen a bal felső lebeny hörgő bemenetében látszik borsónyi hamartoma. A szövettani képen a hörgő falából kiemelkedő pedunculált növedék van, melyben a hám alatt kötőszövet, zsírszövet, illetve porcszövet látható *(4. ábra)*.



4. ábra: Hamartoma **(A)** A bal felső lebenyhörgő bemenetében borsónyi gömbölyded, sima nyálkahártyával fedett képlet. **(B)** a hörgőhám alatt kötőszövet, zsírsejtek csoportjai és érett porcszövet van HE 40 ×

Valamennyi endobronchialis hamartoma miatt észlelt beteg jól van, tünetmentes.

Trachea adenoma

A 65 éves férfi stridor miatt került vizsgálatra. Merev bronchoscoppal történt vizsgálatakor a lumen felét elfoglaló idegen szövetet észleltünk. Ennek mechanikus megkisebbítése során nyert anyagból történt a vizsgálat. Az elmúlt években több ízben kellett bronchoscopia során a légutakat szabaddá tenni, legutóbbi endoscopos beavatkozás ez év áprilisában volt.

A hörgőfalban laphámmal fedett részben cysticus képlet látszik. A tumor papillaris jellegű, az egyes papillák gracilis kötőszövetes tengellyel rendelkeznek, vagy a tengely hiányzik. A sejtek cuboidealisak, világos cytoplasmájuak, a magok monomorphak. Oszlás nem látszik. A proliferációs markerek (Ki67, PCNA) és a p53 onkogén meghatározása negatív eredményt adtak. Az elektronmikroszkópos vizsgálat során glandularis epitheliumból kiinduló tumorra jellemző képet láttunk inter-, illetve intracellularis lumenképződéssel, microvillusokkal, junctionalis komplexekkel, nagyszámú mitochondriummal és folyamatos basalis membránnal, valamint myoepithelsejtekkel *(5. ábra)*.

Megbeszélés

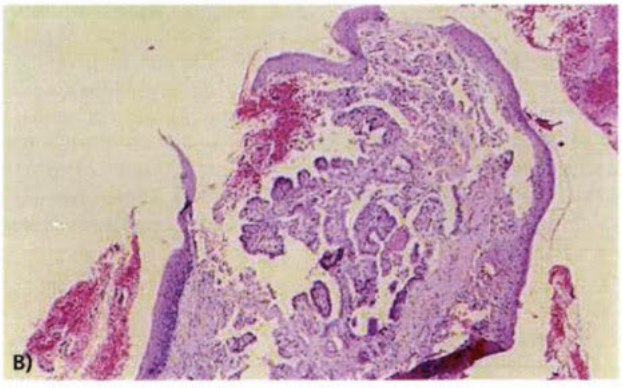
A *granularis sejtes tumort Abrikoszov* írta le 1926-ban (1). Azóta több száz esetet közöltek, a test legkülönbözőbb helyein. A leggyakoribb lokalizáció a nyelv, az emlő és a bőr. Tracheobronchialis megjelenéséről viszonylag kevés közlemény van, ezek egy része az állatorvosi irodalomból származik (20). 1995-ben jelent meg egy 20 esetet ismertető nagyobb összefoglaló tanulmány e tárgyban (7). Az esetek felében a diagnózis incidentalis, a vezető tünet a perifériás bronchialis obstructio következtében létrejövő pneumonia, illetve atelectasia. Az esetek negyedében a tumor multiplex, a többszörös előfordulás lehet a tüdőn belül (17, 24), de egyéb szervekben is megjelenhet a daganat. Három olyan közleményt találtunk, melyben Abrikoszov-tumor és hörgőrák együttes előfordulását írják le, összesen öt esetben (6, 15, 30), és egy esetben közölték malignus granularis sejtes tumor és kissejtes hörgőrák együttes megjelenését (23). Az általunk ismertetett eset a hetedik e sorban.

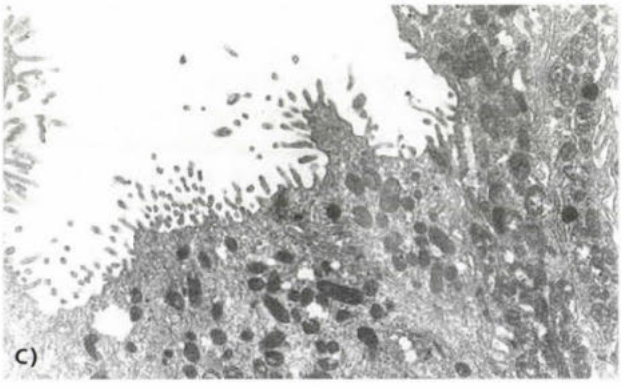
Általában endobronchialis polypoid noduluskénti írják le, a multicentrikus tumorok a nagy hörgők oszlásainál jelennek meg. A kórlefolyás mindig benignus tumornak felel meg. Esetünkben a beteg vizsgálatára a rosszindulatú daganat miatt került sor. Melléklelet volt a trachea benignus tumora.

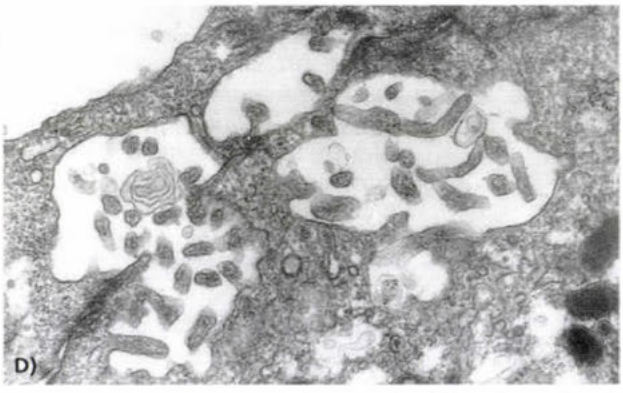
Szövettani képe jellegzetes. Megtévesztően hathat a tumor feletti bronchushám pseudoepitheliomatosus hyperplasiája, ami akár a laphámrák téves diagnózisához is vezethet (31). Hisztogenetikai szempontból eredetileg izom eredetűnek tartották, de az immunhisztokémiai vizsgálatok Schwann-sejt eredetet igazoltak.

Egy másik Schwann-sejt eredetű tumor, a *neurilemmoma* igen ritka esetekben endotrachealisan, vagy endobronchialisan is előfordulhat. A neurogen









5. ábra: Trachea adenoma. **(A)** A trachea felső harmadának ventralis falán a lument felére szűkítő vörhenyes képlet. **(B)** Laphám metaplasia képét mutató hörgőhám alatt papillaris növedék részlete. HE 40 ×. **(C)** kis nagyítású elektronmikroszkópos felvételen mirigylument körülvevő sejtek vannak. A felszínen microvillusok látszanak, az egyes sejtek között szoros junctiók vannak, a cytoplasmában számos mitochondrium látszik. 12 000 ×. **(D)** mirigyhám eredetű daganatokra jellemző intracytoplasmaticus lumenek microvillusokkal. 30 000 ×

tüdőtumorok igen ritkák, az első esetet 1940-ben írták le, azóta nem több, mint 40 eset került közlésre (2). Érdekes módon az esetek csaknem felét Japánból közölték (15). A tünetek enyhék, általában a bronchus elzáródás tünetei. Az eddig közölt benignus tumorok nem társultak Recklinghausen-betegséggel (13, 21, 27) malignus idegeredetű tumor egy esetében leírták ezt a társulást (25). Kezelése sebészi, szükség esetén segmentectomia a megoldás. Esetünkben remélhetőleg a tumor bronchoscopos eltávolítása kuratív volt.

Bronchialis *haemangioma* megjelenése a felnőtt életkorban olyan ritka, hogy még a pulmonalis patológiai kézikönyvekben sem szerepel. A tüdőkben capillaris haemangiomatosist, illetve sclerotizáló haemangiomákat írtak le. A hemangiomatosis a tüdő parenchymára lokalizálódó éranomália, mely pulmonalis hypertensióhoz vezet (5,19). A sclerotizáló haemangioma elnevezés megtévesztő. Ez a tumor nem érdaganat, az immunhisztokémiai vizsgálatok primitív respirációs hám, illetve Clara-sejt eredetet igazoltak (4, 8). Valódi, felnőttkori haemangiomának csak két közlését találtuk az eddigi irodalomban (16, 29). Esetünk érdekessége, hogy malignus tumor miatti vizsgálat során mellékleletként került ez a daganat is felismerésre.

A bronchialis *hamartoma* nem tartozik a ritkaságok közé, ezt esetszámunk is mutatja. Régebben elkülönítették parenchymalis és endobronchialis formáját, ma már egyazon tumor más lokalizációjának tartják a két elváltozást. Az endobronchialis forma sessilis vagy pedunculalt ovális növedék, melyben simaizomszövet, zsírszövet, illetve porc jelenik meg. Citogenetikai vizsgálatokkal a tumorokban abnormális karyotypust találtak, ez igazolná, hogy valódi tumorról van szó. A genetikai eltérés a 21 és 24, valamint a 14 és 15 kromoszóma közötti transzlokáció (12, 17). A porcot is tartalmazó hamartomák esetén, különösen akkor, ha többszörös megjelenésűek, gondolni kell a Carney-triász lehetőségére. Ez fiatal nők betegsége, mely pulmonalis hamartochondromák, gyomor stromalis sarcoma, illetve extraadrenalis paraganglioma együttes megjelenését jelenti (3, 22, 25, 26).

Trachea adenoma esetünk valóban irodalmi ritkaság. Eddig 22 bronchus adenoma esetét írtak le (10, 17), a tracheabeli lokalizáció még ritkább, ilyen közlést csak egyet találtunk (14). A bronchialis adenoma elnevezés alatt a régebbi klasszifikációk a carcinoid tumort, illetve a nyáktermelő mirigy eredetű carcinomákat (adenoid cysticus, mucoepidermoid) tárgyalták. Az új WHO-klasszifikáció (32) az elnevezést a hörgők, illetve a trachea jóindulatú tumoraira korlátozta. Általában polypoid exophyticus tumorok, szövettani képük a WHO-felosztás szerint alveolaris, papillaris, nyálmirigy típusú, mucinosus és cystadenoma lehet (10, 17, 18, 32). Esetünkben a tracheabeli lokalizáció miatt csak a daganat kicsiny részét volt módunk vizsgálni, ez papillaris elrendeződést mutatott. A jóval gyakoribb papillaris adenocarcinomától való elkülönítésben segíthet a proliferációs markerek, illetve a p53 onkogén negativitása. Az elektronmikroszkópos vizsgálat a dignitás

megítélésében sok segítséget nem ad. Haszna annyiban van, hogy az egyéb szervekből eredő, esetleg speciális organellumokkal rendelkező daganatsejtek hiánya az áttét lehetősége ellen szól (11). A folyamatos basalis membran, illetve a mirigyhámra jellemző differenciáció megléte inkább adenomára utal, mint adenocarcinomára. Ezekben az esetekben a hosszas betegkövetés is differenciáldiagnosztikai értékű. Esetünkben 3 éve követjük a beteget, és az ismételt szövettani és elektronmikroszkópos vizsgálatok sem igazoltak malignitást.

Összefoglalva: közleményünkben néhány jóindulatú hörgő- és tracheatumor esetének ismertetése kapcsán felhívjuk a figyelmet arra, hogy a bronchológiai gyakorlatban látott tumorok nem mindegyike rosszindulatú daganat és ezek felismerése megkíméli a beteget egy esetleges csonkító műtéttől.

A bemutatott esetek közül kettő hörgőrák mellett mellékleletként került felismerésre. Ez az észlelés felhívja a figyelmet arra, hogy a jóindulatú hörgőtumorok valószínűleg nem olyan ritkák, mint gondolnánk, csak szerencsés lokalizáció esetén nem okoznak panaszt. Külön érdekesség, hogy az irodalomban közölt, és az általunk is észlelt jóindulatú daganatok egyike granularis sejtes tumor. Amennyiben a beteg panaszait a jóindulatú hörgőtumor nem magyarázza, tovább kell a vizsgálódást folytatni, mert mélyebb lokalizációban ott lehet a hörgőrák is.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők megköszönik Szente Erzsébet magas szintű technikai segítségét.

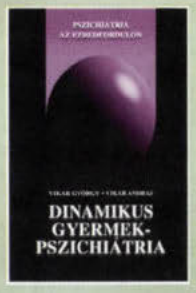
IRODALOM: 1. *Abrikosoff, A.:* Über Myome, ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med., 1926, *260,* 215-233. – 2. *Agate, V., Zarcone, N., Scibetta, N.:* A case of pulmonary schwannoma. Pathologica, 1996, *88,* 449-451. – 3. *Carney, J. A.:* Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma and extra-adrenal paraganglioma (Carney's triad): natural history, adrenocortical component and possible familial occurrence. Mayo Clin. Proc., 1999, *74,* 543-552. – 4. *Chen, A. C. L., Chan, J. K. C.:* Pulmonary sclerosing hemangioma consistently expresses thyroid transcription factor-1 (TTF-1). A new clue to its histogenesis. Amer. J. Surg. Pathol., 2000, *24,* 1531-1536. – 5. *Cioffi, U., DeSimona, M., Pavoni, G. és mtsai:* Pulmonary capillary hemangiomatosis in an asymptomatic elderly patient. Int. Surg., 1999, *84,* 168-170. 6. *Cutlan, R. T., Eltorky, M.:* Pulmonary granular cell tumor coexisting with bronchogenic carcinoma. Ann. Diagn. Pathol., 2001, *5,* 74-79. – 7. *Deavers, M., Guinee, D., Koss, M. N. és mtsai:* Granular cell tumors of the lung. Clinicopathologic study of 20 cases. Am. J. Surg. Pathol., 1995, *19,* 627-635. – 8. *Devouassoux-Shisheboran M., Hayadashi T., Linnoila I. és mtsai:* A clinicopathologic study of 100 cases of pulmonary sclerosing hemangioma with immunhistochemical studies. TTF-1 is expressed in both round and surface cells, suggesting an origin from primitive respiratory epithelium. Amer. J. Surg. Pathol., 2000, *24,* 906-916. – 9. *Dixon, A. Z., Moran, J. F., Wesselius, L. J. és mtsai:* Pulmonary mucinous cystic tumor. Case report with review of the literature. Am. J. Surg. Pathol., 1993 *17,* 722-728. – 10. *England, D. M., Hochholzer, L.:* Truly benign „bronchial adenoma". Report of 10 cases of mucous gland adenoma with immunohistochemical and ultrastructural findings. Am. J. Surg. Pathol., 1995, *19,* 887-899. – 11. *Erlandson, R. A.:* Adenomas and adenocarcinomas. In Diagnostic transmission electron microscopy of tumors: with clinicopathological immunohistochemical and cytogenetic correlations. Raven Press, New York, 1999, 252-255. old. – 12. *Fejzo, M. S., Yoon, S. J., Montgomery, K. T. és mtsai:* Identification of a YAC spanning the translocation breakpoints in uterine leiomyomata, pulmonary chondroid hamartoma and lipoma: physical mapping of the 12q14-q15 breakpoint region in uterine leiomyomata. Genomics ,1995, *26,* 265-271. – 13. *Feldhaus, R. J., Anene, C., Bogard, P.:* A rare endobronchial neurilemmoma (schwannoma). Chest, 1989, *95,* 461-462. – 14. *Ferguson, C. J., Cleeland, J. A.:* Mucous gland adenoma of the trachea: Case report and literature review. J. Thoracic Cardiovasc. Surg., 1988, *95,* 347-350. – 15. *Gabriel, J. B. Jr., Thomas, L., Mendoza, C. B. és mtsai:* Granular cell tumor of the bronchus coexisting with a bronchial adenocarcinoma: a case report. J. Surg. Oncol. 1983, *24,* 103-106. – 16. *Harding, I. R., Williams, J., Seal, R. M.:* Pedunculated capillary haemangioma of the bronchus. Br. J. Dis. Chest, 1978, *72,* 336-342. – 17. *Hasleton, P. S.:* Benign lung tumors and their malignant counterparts. In Spencer's pathology of the lung. Szerk.: Hasleton, P. S. McGraw-Hill, New York, 1996, 875-986 old. – 18. *Heard, B. E., Corrin, B., Dewar, A.:* Pathology of seven mucous cell adenomas of the bronchial glands with particular reference to ultrastructure. Histopahology, 1985, *9,* 687-701. – 19. *Ishii, H., Iwabuchi K., Kameya, T. és mtsa:* Pulmonary capillary hemangiomatosis. Histopathology, 1996, *29,* 275-278. – 20. *Kelley, L. C., Hill, J. E., Hafner, S. és mtsa:* Spontaneous equine pulmonary granular cell tumors: morphologic histochemical, and immunohistochemical characterization. Vet. Pathol., 1995, *32,* 101-106. – 21. *Kilani, T., Zaimi, M., Labbene, N. és mtsai:* Endobronchial neurogenic tumors. Ann. Chir., 1992, *46,* 742-747. – 22. *Kiryu, T., Kawaguchi, S., Matsui, E. és mtsai:* Multiple chondromatous hamartomas of the lung: a case report and review of the literature with special reference to Carney syndrome. Cancer, 1999, *85,* 2557-2561. – 23. *Lauro, S., Trasati, L. Bria, E. és mtsai:* Malignant bronchial Abrikossoff' s tumor and small cell lung cancer: report and review. Anticancer Res. 2001, *21,* 563-565. – 24. *Majmudar, B., Thomas, J., Gorelkin, L. és mtsa:* Respiratory obstruction caused by a multicentric granular cell tumor of the laryngotracheobronchial tree. Hum. Pathol., 1981, *12,* 283-286. – 25. *McCluggage, W. G., Bharicha, H.:* Primary pulmonary tumours of nerve sheath origin. Histopathology, 1995, *26,* 247-254. – 26. *Ngadidman, S., Horenstein, M. G., Campbell, W. G. Jr.:* The concurrence of duodenal epithelioid stromal sarcoma, pulmonary chondromatous hamartoma and nonfunctioning pancreatic islet cell tumor. A possible analogue of Carney's triad? Arch. Pathol. Lab. Med., 1994, *118,* 840-843. – 27. *Roviaro, G., Montorsi, M., Varoli, F. és mtsai:* Primary pulmonary tumours of neurogenic origin. Thorax, 1983, *38,* 942-945. – 28. *Scopsi, L., Collini, P., Muscolino, G.:* A new observation of the Carney's triad with long follow up period and additional tumors. Cancer. Detect. Prev., 1999, *23,* 435-443. – 29. *Strausz, J., Soltész, I.:* Bronchial capillary hemangioma in adults. Pathology Oncology Research, 1999, *5,* 233-234. – 30. *Szabó, K., Illés, E., Wallacher, L. és mtsa:* Jó- és rosszindulatú daganat együttes előfordulása a hörgőkben. Orv. Hetil., 1962, *103,* 1324-1326. – 31. *Tóth, T., Krasznai, G.:* Légúti szemcsés sejtes tumor (Abrikoszov myoblastoma), carcinomát utánzó hámhyperplasiával Morfológiai és Ig. Orv. Szemle, 1987, *27,* 55-60. – 32. *Travis, W. D., Colby, T. V., Corrin, B. és mtsa:* Histological typing of tumours of the lung and pleura. In WHO International classification of tumours. Szerk.: Sobin, L. H. Springer Verlag, Berlin, 1999.

(Vajda Katalin dr., *Budapest,* Gyulai Pál u. 2–4. 1085)

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

Montaigne

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Dinamikus gyermekpszichiátria

Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

A tanulmánykötetben olyan témák is szerepelnek, amelyek a hazai szakirodalomban alig hozzáférhetőek. Ilyen például a csecsemőkor pszichológiája vagy a gyermekpszichiátria jogi vonatkozásai. Olvashatunk többek között a drogfogyasztásról, illetve az ahhoz vezető útról , a családterápiáról, az autisztikus kórképek diagnosztikájáról és terápiájáról. A szerzők felhívják a figyelmet a mindenkor fontos organikus tényezők jelentőségére, átfogó képet adnak a gyermekkori epilepsziáról, amely idejekorán történő diagnosztizálásának fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni.
A könyvet elsősorban gyermekpszichiátereknek ajánljuk.

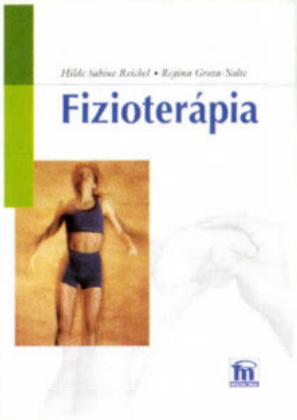
Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft

Reichel • Groza-Nolte

Fizioterápia

Fordította: Cholnoky Péter

A könyv első része az elméleti alapokat tárgyalja, részletesen ismerteti a mozgás fizikai alapjait. Külön fejezetet szentelnek a szerzők a fizioterápiás vizsgálatnak, kitérnek az észleltek rendszerezésére, a korszerű mérési eljárásokra, valamint a Janda-féle izomerő-vizsgálat leírására. Minden fejezet végén kérdések, feladatok találhatók, amelyek jól mutatják be a testhelyzetek, a passzív és az aktív mozgás és ,a tartások összes formáját, utalva a járás megtanítására is. A könyv nagy értéke a több száz ábra és fotó szemléleti.



Formátum: 194 × 275 mm
Terjedelem: 592 oldal
Bolti ár: 4900 Ft



Budai József • Nyerges Gábor

Védőoltások

Negyedik, bővitett kiadás

A szerzők – a korábbi kiadásokhoz hasonlóan – részletesen ismertetik a védőoltások elméleti alapjait, majd a kötelező és az ajánlott oltások gyakorlati kérdéseit. Foglalkoznak a speciális csoportok (koraszülöttek, felnőttek, immundeficiens állapotban szenvedők, műtétre várók vagy műtöttek) oltásának problémáival, valamint a fertőzési veszély esetén szükséges profilaktikus eljárásokkal. A könyv ismerteti azokat a kutatásokat is, amelyek a ma még védőoltással nem megelőzhető betegségek prevenciójára irányulnak.

Formátum: 124 × 183 mm
Terjedelem: 220 oldal
Bolti ár: 1200 Ft

MEDICINA

Kettős vak lektorálás

Fenyvesi Tamás dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Karádi István dr.)

A lektorálás számos kérdése vitatható. A módszer még nem vált bizonyítékokon alapuló tudománnyá. Az eredményeket lektorok és „független" szakértők bírálják el, vagyis olyanok, akik maguk is az adott témában kutatnak és ezért többnyire versenytársai az elbírálandó kutatóknak. Éppen ezért a szerző a kettős vak módszert tartja a legjobbnak, bár igen magas impakt faktorú folyóiratokban is csak a lektort tartják titokban. A tudomány verseny a dicsőségért, önmegvalósítás a lelkes kutatónak és eszköz is arra, hogy a munka folytatható legyen. Az eredményesség nyitja meg a nélkülözhetetlen anyagi forrásokat. Nincs biztonságos megoldás. Az információözönben helyeselni kell, hogy a folyóiratok közleményeit még akkor is szakértők bírálják el és döntsék el hogy közlésre alkalmasak-e, amikor ezek az eredmények már esetleg nem papíron jelennek meg. Ezzel védhetik meg az olvasót a „tudományos zajtól". A nem lektorált közlemények tonnái ilyen zajok.

Kulcsszavak: orvosi folyóirat szerkesztés, lektorálás, dupla vak módszer

Double blind peer review. The peer review process in medical sciences is much debated. The method is not yet evidence based. Who are the reviewers and how do they perform? They are „independent" experts. As such they are bound to be involved in research similar to that outlined in the manuscript. Very often they are contestant in the same race. That is why the author consider the double blind method, where the author is blinded and the reviewer masked from each other's identity, the best choice. Nevertheless in very many scientific journals of high quality and envied impact factors do not blind the identity of the authors. Science is a race for fame, self accomplishment and also a means to get grants for pursuing the scientific research. Only success is able to provide resources for expensive scientific research. There is no fail-safe method against bias in grant giving and editorial process. In the tidal wave of electronic information it is mandatory to help in differentiating between signal and noise in science. Peer review is the best method to protect readers from the trash of uncontrolled publications in medical science.

Key words: editorial process in medical journals, peer review, double blind

A lektorálás a modern szakmai folyóirat-szerkesztés alapvető része. Határozzuk meg ki is a lektor. A Magyar értelmező kéziszótár szerint: „tudományos vagy ismeretterjesztő mű (szakmai) ellenőrzésére alkalmailag felkért szakember" (11). A lektor a latin lego szóból származik. Ez általában olvasni, kiválasztani, jelentésű, de sajátos összetételben „sacrum legere" jelentése: szentelt dolgokat ellopni (1). Örömmel fedeztem fel ezt a jelentést, hiszen a lektor egyik feladata éppen felismerni a kéziratban közöltek eredetiségét. Sajnos volt már arra példa, hogy ezzel a felismeréssel azután visszaéltek.

A könyvnyomtatás feltalálása és bevezetése előtt a tudósok csak leveleztek egymással. A nyomtatás bevezetése tette lehetővé a nagyobb nyilvánosságot. A közlemények színvonalának biztosításáról szinte egyidejűleg kezdtek gondolkodni. Már a tudományos irodalom megjelenésének első pillanataitól jelentős probléma volt az elsőség és eredetiség bizonyítása. A nyomtatástól ezért is féltették eleinte a műveket. A Royal Society of London folyóirata a Philosophical Transactions már 1665-ben megkülönböztette a lektorált és nem lektorált közleményeket, és alapvetőnek tartotta, hogy legyen közlés előtt független értékelés. Ez már a kezdetekkor is számos furcsa tévedést eredményezett. *Jenner* kéziratát a himlő elleni vaccinatióról ez a maga idejében legnagyobb presztizsű folyóirat elutasította (1796), a szakértő szerint kevés volt a bizonyíték. Így, mint azt *Lock*, a BMJ 1975–1991 közötti főszerkesztője a lektorálásról írt kiváló könyvében leírja, a Royal Society elhatárolta magát a XVIII. század legnagyobb orvosi felfedezésétől, tette ezt annak ellenére, hogy Jenner a jeles társaság tagja volt. Jenner eredményeit magánkiadásban jelentette meg (13).

A formális lektorálás csak a múlt század (huszadik) közepe táján vált általános szabállyá. Ebből az időszakból is ismertek hírhedt példák az elutasításról. *Glick* és munkatársai alapvető munkáját a B-lymphocytákról több folyóirat elutasította, míg végül a Poultry Science-ben jelent meg. *Krebs* közleményét a citromsavciklusról, a modern biokémia egyik legfontosabb munkáját, először a lektorálási folyamat során visszautasították. *Berson* és *Yalow* a rádióimmuno-assay bevezetéséért Nobel-díjat kaptak, bár közleményüket először elutasították (9). Az érdemtelenül elfogadott közlemények gyűjteményét eddig papírhiány miatt nem közölték.

Sokáig tartották magukat igen neves főszerkesztők ahhoz, hogy a folyóirat színvonalát személyükben garantálják, és nem bízzák a kéziratok szűrését másra. Ezt valójában megtehetik lektorok felkérése ellenére is. A legtöbb folyóirat impresszumában megtaláljuk, hogy a közleményekben foglaltak nem a szerkesztőség véleményét jelentik és tartalmukért a szerző felel. Ez egy biztonsági szelep amely két célt szolgál: 1. a szerkesztőségek saját szerkesztői tévedéseiket kívánják enyhíteni, 2. szabadabb folyást engednek a tudomány területén is személyes véleményeknek. Mindkét indok nagyon fontos. Régebbi híres lapalapító főszerkesztők nyíltan megmondták, hogy lehetőséget kell adni a szerzőknek, hogy a folyóirat hasábjain bolondot csináljanak magukból. Ezt a mondást magának a nagy Virchownak tulajdonítják, aki a Virchow's Archiv megalapítója is volt (12). Számos mai tudományos folyóirat titokban örül is egy-egy vitatható tartalmú közleménye kapcsán kirobbanó nyilvános vitának. Ezek nemritkán leleplezik a lektorálási folyamat gyengéit és a folyóiratok örömmel adnak nyilvánosságot a már megjelent közleménnyel kapcsolatos kritikáknak, így nem is kell a szerkesztőségnek bonyolult, utólagos magyarázkodásba bocsátkozni.

A folyóiratok száma az elmúlt évtizedekben jelentősen gyarapodott. Egy részük reklám jellegű, amelyekben nincs lektorálás. Ezekben ezt a fontos folyamatot nemritkán neves szerzők felkérésével vélik helyettesíteni. Ez a próbálkozás csak látszatmegoldás. A tudomány területén igen nagy a verseny. Ebben csak úgy lehet helyt állni, ha jól tervezett munkák jó leírását közlik a folyóiratok. Ennek biztosítására a különféle technikával végzett lektorálásnál nem találtak még jobbat. A folyóiratcikkek lektorálásához hasonló folyamat a különféle szakmai pályázatok elbírálása.

Mielőtt egyáltalán a lektorálási folyamatról írnánk, le kell szögezni, hogy a folyóiratoknak beküldött kéziratok szerkezetileg egységes irányelveket kell, hogy kövessenek. Ezeket a folyóiratok szerkesztősége rendszeresen közli az egyes folyóiratokban. Kisebb változtatásokkal egységes irányelveket követnek, amelyeket eredetileg az orvosi folyóiratok szerkesztői Vancouverben 1978-ban fogadtak el. Azóta több változtatás után az ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) 2000 májusában elfogadott változata az érvényes. Ezek az irányelvek annyira minden részletre kitérnek, hogy szinte nem csak a lektoroknak, de még a szerzőknek sem marad sok dolga. Az ICMJE állásfoglalása a http://www.icmje.org címen található meg (10). Mintegy 500 folyóirat fogadta el ezeket a részletes irányelveket. A legújabb változat azt írja, hogy a szerzők ehhez kell hogy alkalmazkodjanak, bár a folyóiratszerkesztők eltérhetnek ettől, és a szerkesztői munka során saját megfontolásaik szerint változtathatnak például az irodalomjegyzék szerkezetén. Az egyezményben részt vevők nem utasíthatják a szerzőket a közlésre való elbírálás előtt arra, hogy saját eltérő előírásaik szerint „javítsák ki" a kéziratot, ha az „egységes irányelvek" szerint jártak el. Az irodalomjegyzék szerkezetére és a hivatkozás módjára különösen részletes ajánlás van.

Rendszeresen használva a papíron és elekronikusan hozzáférhető szakmai folyóiratokat, meggyőző, hogy a vancouveri aláírók helyesen jártak el az irodalmi hivatkozások területén. Ezeket a hivatkozásokat abban a sorrendben kell számozni, ahogyan először előfordulnak a szövegben, ezzel érhető el, hogy egy-egy gondolathoz kapcsolódó fejtegetés irodalma együtt legyen. Az irodalomjegyzékben pedig a „Vancouver style"-t kell követni. Érdekes, hogy a szerzők felsorolásával kapcsolatban a két mérvadó irányelv is eltér egymástól. A „Uniform requirements... " sok szerző esetén az első hat szerzőt majd et al. jelzést kér leírni, a NLM (National Library of Medicine) maximum 25 szerző (ez kicsit soknak látszik) felsorolását kéri, ha több van az első 24 után kéri az utolsó szerzőt, majd az et al. jelzést. Ebben van logika, hiszen a legfontosabb szerző van gyakran a felsorolás végén. Ennek a kérdésnek a taglalása egy külön értekezést érdemelne. A folyóiratok nevét a List of Journals Indexed in Index Medicus szerint kell leírni (12). A folyóiratok rövidítésein vitatkozni sem érdemes, az egységes szabályok mindenkire kötelezőek: például nem helyes a „J. Appl. Physiol." mert helyesen „J Appl Physiol" a rövidítések utáni pontok nélkül. Az év-, kötet- és lapszámozás vonatkozásában is él a nemzetközi megegyezés. Ebben minimális eltérések vannak, de az „évszám pontosvessző kötetszám kettőspont oldalszám tól-ig" az elfogadott. Hadd álljon itt egy véletlenszerűen kiválasztott példa: J Appl Physiol 1982; 23: 2293-2298. Mindezek után meglepő, hogy egyes szerkesztőségek a formai követelményekben eltérnek a „Vancouver style"-tól. Ilyen például az Orvosi Hetilap. Ez nem volna baj, ha mindnyájan hozzáférnénk a „Reference Manager" vagy hasonló szoftverhez, amely a speciális igényeket automatikusan teljesíti.

A szerkesztőség számára a közlemények előzetes kontrolljához kell a lektorálás. A legjobb, ha van saját listájuk bevált lektorokról különböző szakterületeken. Mindemellett részletes útmutatót kell, hogy küldjenek a felkért lektoroknak a lektorálás technikájáról (13), sőt hasznos lehet mellékelni az adott témáról megjelent publikációkat (7, 14). A lektor kiválasztása önmagában nagyon felelősségteljes feladat. A szerkesztőségek már eleve sejthetik, hogy mi lesz az adott lektor véleménye, ha túlságosan „bevált" szakértőket kérnek fel. Nincs kizárva, hogy a szerkesztőség a lektort az ismert előítélete alapján választja ki. Ez vitatható eljárás. Tulajdonképpen közel áll ahhoz, mintha a szerkesztőség saját hatáskörében döntene a kézirat sorsáról. Ezért kell széles körből kiválasztani a lektorokat (18).

Az igazán jó megoldás, ha a szerkesztőségnek egy komputerizált kartotékrendszere van a lehetséges és már eddig is kipróbált lektorokról. Ebben szerepelne a szűkebb szakterületük és az, hogy milyen minőségű lektori véleményeket írtak és mennyi idő alatt. Ezzel párhuzamosan igaz az is, hogy a szerkesztőségeknek törekedni kell új lektorok keresésére (13). Két lektor felkérése ajánlatos, mert nemritkán előfordul, hogy a szerkesztőség és az esetleges egyetlen lektor véleménye egy kéziratról eltér. A szerkesztőségek általában elvben elfogadják az egybehangzó véleményeket. Azokban az esetekben, amelyekben a véle-

mények eltérők a kéziratok mintegy 60%-át elutasítják. Ezt a számot döntően befolyásolja az, hogy milyen az adott folyóirat „elfogadási aránya".

A folyóirat jelentősége és különös sajátosságai miatt ez a szám nagyon különbözik. Az igazán fontos folyóiratok a beküldött kéziratoknak csak mintegy 10–15%-át fogadják el, van azonban amelyik a 60%-át. Ettől az aránytól függ az, hogy a két jelszóként ismert véglet közül melyikhez tartják magukat: „ha kétségeid vannak fogadd el" vagy a másik lehetőség „ha kétségeid vannak utasítsd el". Ez súlyos belső ellentmondást jelent, hiszen a nagy impaktszámú folyóiratok sok beküldött kéziratból válogathatnak, a kisebb impaktszámúak eleve kevesebből (14). Ez a körülmény rontja a minőséget és fenntartja a kisebb idézettséget, elismertséget.

A lektorálás technikája igen sok gondot okoz és folyóiratonként változó, ugyanakkor azért a beküldött kéziratok egy részéről a szerkesztőségek saját, belső feldolgozás alapján döntenek még most is. A JAMA például 1999-ben 3978 beérkezett kéziratból 58%-át küldte el lektornak, 38%-át a szerkesztőség külső lektor igénybevétele nélkül elutasította és 4%-ot, főleg felkérésre írt szerkesztőségi cikkeket közvetlenül elfogadott. Összességében a nem felkérésre beküldött kéziratok mindössze 9%-át közölték (20).

A könyvek és közlemények lektorálásáról az elmúlt években két nagyon fontos könyv jelent meg (13, 6) és a dolog jelentősége olyan nagy, hogy ellentmondásairól a tudományos közélet hosszú évek óta számos fórumon nyilvános vitákat folytat. Prágában 1997-ben a lektorálás kérdéséről már a 3. nemzetközi kongresszust tartották (17). Erre a nemzetközi kongresszusra 160 előadást küldtek be, amelyből 91-et fogadtak el. A kongresszus után az előadásokból a JAMA 33-at szerkesztve teljes terjedelemben közölt. Ezekben a közleményekben részletesen elemzik a szerzőség kényes kérdését, tehát azt, hogy ki tartható joggal egy közlemény szerzőjének vagy társszerzőjének. Erről a kérdésről egyébként a már idézett vancouveri megállapodás is rendelkezik. A kongresszuson megvitatták a szerző esetleges anyagi érdekeltségének felfedését,az elfogultság kérdését, a randomizált nagy vizsgálatok közlésének különleges problémáit és nem utolsósorban a lektorálás kérdését.

Általánosan elfogadott az a lehetőség, hogy a folyóiratszerkesztőség saját hatáskörén belül is elutasít kéziratokat. Ugyanakkor a többi kéziratot független szakértőkkel, a lektorokkal minősítteti. A tudományos élet versenyhelyzete és az objektív elbírálás nehézségei miatt terjedt el, hogy a szerző és a lektor személyét egymás elől különböző formában eltitkolják A négy lehetséges módot az *1. táblázatban* mutatjuk be. A táblázatban azt is jelezni kívánjuk, hogy milyen gyakori az egyes kombinációk alkalmazása. Gyakran a lektor előtt titkos a szerző, a szerző pedig nem tudja meg, hogy ki volt a lektor; „vak vezet világtalant" (3). Gyakoribb az egyoldalú titkosság. Csak a lektor titkos a szerző előtt, de a lektor ismeri a szerzőt. Érdekes, hogy ez a módszer nagyon fontos folyóiratokban is előfordul. Néhány példát sorolunk fel az ismertebb folyóiratok gyakorlatából.

1. táblázat: A szerző és a lektor titkosságának variációi és ezek elfogadottsága

A lektor \ A szerző	Titkos	Nyílt
Titkos	elterjedt	leggyakoribb
Nyílt	nincs példa	vitatott

A szerző titkos a lektor előtt: Ann Emergency Medicine, Epidemiology, J Am Geriat Soc, LAM.

A szerző nem titkos a lektor számára: Ann Int Med, JAMA, JACC, HEART, Eur Heart J, OH.

Az eljárás során a szerkesztőségek őszintén bíznak az általuk választott módszer helyességében. Nem egyedülálló valamilyen mű vagy valamilyen alkotás titkos elbírálása. Művészeti pályázatokban számos példa van erre. Zenészek zsűrizése is gyakran úgy történik, hogy a bírálóbizottság tagjai nem látják a fiatal és általában nem közismert előadóművészt. Ez utóbbi feltétel a titkosításban nagyon gyakran csak látszólagos. Erre vonatkozó kísérletes vizsgálatokból kiderül, hogy a szerző titokban tartása a lektorálási folyamatban annak ellenére is csak 60%-ban sikerült, hogy a kéziratokból a szerzőkre közvetlenül utaló adatokat eltávolították. A lektor kora, neme, lektorálási tapasztaltsága, kutatásban eltöltött ideje, szerkesztői gyakorlata, akadémiai rangja nem befolyásolta a szerző titkosításának sikerességét (2). A tudományban a szakértő lektor annyira ismeri a tudományterületén a kutatókat, hogy a kézirat témájáról sőt nemegyszer az írás stílusáról felismeri a szerzőt.

Kétségtelen, hogy a szerző tikosságának vannak könnyen belátható előnyei:

– a lektor előítélete jobban kivédhető,

– a kézirat érdem szerinti megítélése a lektor számára egyszerű

– megkönnyíti a szerkesztő feladatát.

A szerző titkosságának vannak hátrányai is:

– a titkosítás gyakran sikertelen, megvalósítása a kéziratban levő hivatkozások miatt eleve bonyolult,

– ha a szerző titkos, a lektor nem ismerheti fel az esetleges összeférhetetlenséget (conflict of interest)

– végül az is furcsa, a ráfordított energia miatt hátrány, hogy a szerző titkosítása nem javítja a lektori vélemény minőséget.

Egyes folyóiratok áthidaló megoldásként a szerkesztőségnek szánt lektori vélemény mellé kérnek egy finomabban fogalmazottat, amely a szerzőnek továbbítható. Ez minden esetre kényelmes megoldás a szerkesztőség számára.

Mint említettük, a szerzők titkosságának jelentősége vitatható, mégsem ezt kell megszűntetni, hanem képezni kell a lektorokat. Sőt, mint erre újabb szakirodalmi példa ismert, az olvasókat is képezni kell arra, hogy hogyan olvassanak egy közleményt. Az óriási információáradatban tudatosan meg kell különböztetni a „jeleket" a „zajoktól" (3).

A másik, bár ritkábban vitatott kérdés a lektor titkossága a szerző előtt (18). Vannak érvek a nyílt lektorálás mellett:

– egyensúlyt teremthet a kritika és a segítség között,

– a lektor tekintélye segíthet véleményének elfogadásában,

– jobban ellenőrizhető,
– a rendszerrel kevésbé lehet visszaélni,
– tiszteletre méltó tudományos körökben mire jó a titkolózás,
– udvariasabb lesz a vélemény,
– felvetődött, hogy az új elektronikus technikák mellett a nyíltság szinte elkerülhetetlen.

Még súlyosabb érvek szólnak a nyílt lektorálás ellen:
– a fiatal lektorok félnek,
– „öregfiúk hálózata" alakulhat ki, kedvez a már befutottaknak,
– neheztelést és ellenségeskedést szülhet,
– túl nagy lenne az elfogadási arány,
– több munka és probléma a szerkesztőknek,
– ne változtassunk egy bevált rendszeren.

A lektorálás minőségét a titkosság nem biztos, hogy befolyásolja. Egy erre vonatkozó kísérlet adatait a *2. táblázatban* mutatjuk be (15). A szerzők beleegyezésével a BMJ-ben már elfogadott kéziratba utólag 8 hibát helyeztek el a tervezésbe, az analízisbe vagy az interpretációba. Ezeket a megváltoztatott kéziratokat 420 lektornak küldték el. Négy csoport tagjai tudták, hogy egy a lektorálás minőségét vizsgáló kutatás résztvevői, az ötödik csoport a szokásos lektorálási felkérést kapta, nem tudták, hogy egy vizsgálat résztvevői. A kéziratokba szándékosan elrejtett hibák felderítését a szerző vagy a lektor titkossága nem befolyásolta.

A lektorálás ellentmondásaira különösen érdekes

2. táblázat: 8 szándékosan elhelyezett hibából felismertek száma különböző feltételek között

Szerző	Lektor	Felismert hibák száma
titkos	nyílt	1,7
titkos	titkos	2,1
nyílt	nyílt	1,8
nyílt	titkos	1,9
„megszokott eljárás" nyílt	titkos	1,9

fényt vetett *Peters és Ceci* régi kísérlete (15). Ők 13, már jelentős folyóiratban megjelent cikkben kis változtatásokat hajtottak végre. A szerzők nevét, az intézet nevét, a közlemény összefoglalóját és a bevezető bekezdést kissé átírták. Ezután újra beküldték az így keletkezett kéziratot az eredeti folyóiratoknak. Az egyik kéziratot a vizsgálatból ki kellett zárni, mert az adott folyóirat megváltoztatta az érdeklődési körét. Az elemezhető 12-ből három esetben ismerték fel a szerkesztőségek, hogy ismételt beküldésről van szó, a megmaradt 9-ből csak egyetlen egyet fogadtak el közlésre, a többit (8-at) rosszul tervezettség, az eredetiség hiánya, rossz statisztikai elemzés és általában minőségi kifogások miatt elutasították. Mindez azt mutatja, hogy a lektorálás technikájának elsajátítása nehéz feladat.

A folyóiratoknak beküldött kéziratok lektorálásához hasonló folyamat a tudományos pályázatok elbírálása. A lektorálásra és a pályázatok elbírálására is érvényes, hogy miközben nyilvánvaló okokból általánosan elfogadottá válik a bizonyítékon alapuló tudomány, a kutatási támogatások odaítélésének még nincs bizonyítottan jó módszere. A pályázatok elbírálása kapcsán már többen felvetették, hogy az elfogadott jelenlegi módszerek a középszerűségnek kedveznek, és valóban kiemelkedő terveket elutasítanak (18). Elfogadnának ma egy olyan tudományos tervet, melynek címe a „A világmindenség szerkezetének megfejtése", a pályázó neve Albert Einstein? A Lancet (16) egyik levelében felvetik, hogy a pályázatokkal kapcsolatosan egy egyszerű kettős vak randomizált kísérlet lenne elvégezhető. A beérkezett pályázatokat két csoportra randomizálnák. Az első csoportból mindegyiket elfogadnák és támogatnák, a második csoportból a jelenleg elterjedt szigorú kritériumok szerint csak a legjobbakat. Ezután 5–10 év elteltével összehasonlítanák a két csoportból a közlésre került tudományos munkák impact faktorokkal és közleményszámokkal mérhető eredményét. Ki tudja melyik kiválasztási módszer bizonyulna utólag jobbnak.

IRODALOM: 1. *Burián J., Édes J.:* Latin-Magyar szótár 3. kiad. Franklin Társulat, 1941, Budapest. – 2. *Cho, M., Justice, A. C., Winker, M. A., Berlin, J. A., Waeckerle, J. F., Callaham, M. L., Rennie, D.:* Masking author identity in peer review: what factors influence masking success? JAMA, 1998, *280,* 243-245. – 3. *Davidoff, F.:* Masking, blinding, and peer review: the blind leading the blinded. Ann. Int. Med., 1998, *128,* 66-68. – 4. *Fenyvesi T.:* Kettős vak lektorálás? LAM, 1990, *9,* 790-791. – 5. Godlee F, Gale CR, Martyn CN. Effect on the quality of peer review of blinding reviwers and asking them to sign their reports. A randomized controlled trial. JAMA, 1999, *280,* 237-240. – 6. *Godlee, F., Jefferson, T.:* editors Peer review in health sciences. BMJ, 1999. – 7. *Hatch, C. L., Goodman, S. N.:* Perceived value of providing peer reviewers with abstracts and preprints of related published and unpublished papers. JAMA, 1998, 280, 273-274. – 8. *Horrobin, D. F.:* Peer review of grant applications: a harbinger of mediocrity in clinical research? Lancet, 1996, 348, 1293-1295. – 9. *Horrobin, D. F.:* The philosophical basis of peer review and the suppression of innovation. JAMA 1990, 263, 1438-1441. – 10. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated May 2000. http://www.icmje.org/index.html – 11. *Juhász J., Szőke I., O. Nagy G., Kovalovszky M.:* Magyar Értelmező Kéziszótár 2. kiad. Akadémiai Kiadó, 1975 Budapest. – 12. List of Journals Indexed in Index Medicus. http://www.nlm.nih.gov – 13. *Lock S.:* A difficult balance. British Medical Journal Publ., London, 1991. – 14. *Mohrer, D., Jadad, A. R.:* How to peer review a manuscript. In Peer review in health sciences. Szerk.: Godlee, F., Jefferson, T. BMJ, 1999, 146-156. old. – 15. *Peters, D. P., Ceci, S. J.:* Peer review practices of psychologicaljournals: the fate of published articles, submitted again. Behavioral Sciences and Brain Sciences, 1982, 5, 187-195. – 16. *Phillips, M.:* Peer review. (Letter) Lancet, 2000, *355,* 660. – 17. *Rennie, D., Flanagin, A.:* Congress on biomedical peer review. History, ethics and plans for the future JAMA, 1998, *280,* 213.– 18. *Smith, R.:* The future of peer review. In Peer review in health sciences. Szerk.: Godlee, F., Jefferson, T. BMJ, 1999, 244-253. – 19. *Smith, J.:* How to set up a peer review system. In Peer review in health sciences. Szerk.: Godlee, F., Jefferson, T. BMJ, 1999, 135-145. old. – 20. *Williams, E. S.:* The JAMA 1999 editorial peer review report. JAMA, 2000, *283,* 2019-2033.

(Fenyvesi Tamás dr., *Budapest,* Kútvölgyi út 4. 1125)

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

Santayana

XXI. század: a gyógyítás válsága?

Simon Kornél dr.

Városi Kórház, Siófok, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Simon Kornél dr.)

Az orvosetika alappillérét mindmáig a hippokratészi eskü képezi. „A betegeim életrendjét legjobb tudásom és ítéletem szerint hasznosan írom elő"... „tisztán és jámborul őrzöm meg életemet"... részletekből egyértelműen kiderül egyfelől az, hogy a gyógyítás kétpólusú rendszer (a gyógyító és a beteg alkotja), másfelől az, hogy centrumában a beteg, méginkább a betegérdek áll, aminek a gyógyító minden egyéb érdeket, még a sajátját is alárendeli. A gyógyítás ezen betegközpontúsága a „legfőbb törvény", ami ha megkérdőjeleződik, a lényeg vész el.

A ma orvoslásában a gyógyítás ezen betegközpontúságát mégis bizonyos tényezők veszélyeztetni látszanak. Melyek ezek?

A finanszírozási rendszer

A gyógyítás gyakorlatát egyre inkább áthatja egyfajta merkantilista szemlélet, amely a finanszírozással szorosan összefügg. Ismert, hogy a járóbeteg-ellátásban alkalmazott elszámolás a diagnosztikus, terápiás beavatkozásokat nem a valós költségükön számolja el, hanem bizonyos eljárások nyereséget, mások ráfizetést „termelnek". E tényből adódóan elvben lehetőség teremtődik arra, hogy egyes beavatkozásokra azért kerül sor, mert bevételt eredményeznek, másokra azért nem kerül sor, mert deficitet szülnek, egyszóval megtörténhet, hogy bizonyos vizsgálatok, eljárások indikálásában nem az adott beteg érdeke az elrendelés alapja, hanem a pénzügyi érdekeltség. Az adott finanszírozási rendszerből adódó csábítások háttérbe szoríthatják a szakma szabályait: a beteggyógyítás behelyettesítődhet az intézményfinanszírozással, elvben és gyakorlatban egyaránt. A fekvőbeteg-ellátás HBCS-rendszere (súlyszám és pontérték) valójában költségfedezetet jelent: mégpedig egy „átlageset" költségeit, függetlenül attól, hogy a konkrét eset mögött mennyi és milyen diagnosztikus és terápiás tevékenység van. Mindez egy olyan gyakorlatra ösztönözhet, amelynek során az intézeti tartózkodás alatt lebonyolított beavatkozások számát lehetőleg a minimumra próbálják csökkenteni, a programozható vizsgálatokat pedig vagy a praevagy a posthospitalis periódusban igyekeznek elvégezni. Ezzel az ügybonyolítási móddal az intézmény bevétele jelentősen növelhető. Igaz, hogy társadalmi méretekben a költségek számottevően megszaporodhatnak (munkaidő-kiesés, utaztatások, dupla elszámolás lehetősége), nem beszélve a beteg számára elkerülhetetlen többletterhelésről és az ezzel járó kellemetlenségről.

Mindezen – a minél jövedelmezőbb finanszírozással kapcsolatba hozható – célszerű ügybonyolítás kialakított egy újfajta „gyógyító" magatartást, valamint – ezzel összefüggésben – az intézmény által esetenként nyilvánosan is támogatott, új típusú „jó orvos" képet, amely fogalmaknak a szakmaisághoz nem sok köze van. Nyilvánvaló, hogy a hippokratészi eskü betegcentrikus alapelvét a fent részletezett potenciális gyakorlat alapvetően veszélyeztetheti. Ugyanakkor az is egyértelmű, hogy az orvostudomány óriási elméleti és technológiai fejlődése a gyógyítás költségigényét az egekbe emelte, amit a világ egyetlen költségvetése sem képes fedezni. Éppen ezért vitathatatlan, hogy a rendelkezésre álló pénzügyi források optimális elosztása, ennek szellemében a leggazdaságosabb diagnosztika és terápia gondos kiválasztása a gyógyító team kötelező feladata. Összességében azonban a gazdaságossági szempontok – mint általános rendező elv – soha nem előzhetik meg a szakmai szempontokat: a gyógyítás betegcentrikussága kötelező módon prioritást kell hogy élvezzen minden más érdekkel szemben.

A gyógyszeripar térhódítása

Az utóbbi évtizedekben fokozatosan megváltozott a gyógyítás klasszikus szemlélete. Mivel a biológia a legbonyolultabb tudomány, ebből adódóan az orvostudományban nemritkán olyan kérdések merülnek fel, amelyek komplexitásuk miatt – patofiziológiai értelemben – nem fogalmazhatók meg pontosan. Ilyen esetekben az adott beavatkozás hasznosságának megítélésében a statisztikai megközelítés és válaszadás látszik a legcélravezetőbbnek: az összehasonlítandó beavatkozások mindegyikét nagyszámú, hasonló kórformában szenvedő betegen alkalmazzák, majd a megfigyeléseket statisztikai módszerekkel elemzik, illetve ezek eredményeképpen döntik el, hogy melyik eljárás a leghatásosabb (prospektív randomizált vizsgálatok). Ezzel a módszerrel valóban kiválasztható az a gyógyító eljárás, ami adott számú beteg közül a legtöbbet gyógyítja meg, avagy adott beteget a legnagyobb valószínűséggel gyógyít

meg. Ugyanakkor vitathatatlan, hogy ezen megközelítés filozófiájában nem a minden beteg, nem az egyedi beteg meggyógyítása az elvi cél. A nagy tanulmányok terápiás üzenete a klinikusnak olyan (ál)biztonságot sugallhat, ami mérsékelheti az egyedi eset aprólékos mérlegelésének igényét, s valóban – ennek megfelelően – a megatrialeken felnőtt klinikusok sokkal inkább lehetnek járatosak a „csoportgyógyításban", mint az individuális esetek megítélésében. Az egyre halmozódó információtömeg vonzásában a klinikus egyre nagyobb csábítást érez a könyvtár felé, miközben egyre távolabb kerülhet a betegágytól. Mindezzel párhuzamosan mindinkább szaporodnak a nagy tanulmányok üzeneteit magukba építő ún. guideline-ok (módszertani levelek), amivel együtt járhat a gyógyítás rossz- és jóértelmű szabadságának fokozatos beszűkülése. Utóbbit csak erősíti a módszertani levelek be nem tartása miatt esetlegesen fenyegető jogi következmények súlya.

A gyógyítói tevékenységen túl, a tudomány arculatát is megváltoztatta a gyógyszeripar térhódítása. A nagy tanulmányok üzeneteinek „biztonsága" nem csak a beavatkozások egyedi mérlegelésének valószínűségét csökkentette, hanem mérsékelte a patofiziológiai tényezők iránti természetes kíváncsiságot is, a kutatási kedvet. Az egyes gyógyszerek hatásosságát célbavevő nagy tanulmányok (product oriented medical research) óriási térhódítása mellett szembetűnő a kórélettani irányultságú ún. alkalmazott klinikai tudomány térvesztése. Az egyre nagyobb számú betegcsoportok képzése a gyógyszercentrumú tanulmányok tervezésénél több szempontból is kívánatos: egyrészt a nagy esetszám biztosítja az előnyös statisztikai értékelhetőséget (a szignifikanciaszint elérését), másrészt minél szélesebb a vizsgálatba bevont betegcsoport, annál nagyobb körben lesz eladható a gyógyszer. Ezen törekvésnek persze az a következménye, hogy az esetszám növelésével előálló betegcsoport – patofiziológiai értelemben – egyre heterogénebb lesz (a kórélettanilag homogén alcsoportképzés igénye egyre kevésbé kap hangsúlyt), ami pedig az új ismeretek felfedését hátráltathatja. Ezzel összhangban a tudományos rendezvények palettája is jelentősen megváltozott: egyre több teret kaptak a nagy tanulmányok beszámolói, egyre kevesebb az esetismertetés; a saját megfigyelések értékét felismerő, mérlegelő, elmélyült klinikust felváltotta a nagy tanulmányok eredményeit idézni tudó, betegcsoportokban gondolkodó, elméleti gyógyító. Egyre gyakoribb, hogy kollégák – nagy nemzetközi vizsgálatok protokolljait szolgai módon végrehajtva – előkelő folyóiratokban megjelenő közlemények lábjegyzeteiben szerepelnek, miközben egyetlen eredeti munkával sem jelentkeznek hazai fórumokon. Mindezen potenciális negatív jelenségek mellett nem szabad azonban azt sem elhallgatni, hogy a fent említett „társszerzőségért" nemzetközi kongresszusokon való részvétellel fizet a cég, ami felbecsülhetetlen szakmai értéket és élményt jelent, miként azt sem, hogy a gyógyszeripar szponzorálta nagy tanulmányok és kutatások a tudományos haladás igen értékes tényezői. Összességében azonban fel kell ismerni, hogy a gyógyszeripar lényegéből adódó gyógyszercentrikus érdeklődés a gyógyítás betegközpontúságát veszélyeztetheti.

A klinikai gyógyítói tevékenység specializálódása

Az ismeretek ugrásszerű felhalmozódása oda vezetett, hogy olyan nagyteljesítményű diagnosztikus, terápiás beavatkozások kerültek bevezetésre, amelyek soha nem sejtett eredmények elérését tették lehetővé, és így nem is vitatható, hogy alkalmazásuk nélkülözhetetlen. Ugyanakkor az ezek elvégzéséhez szükséges speciális ismeretek és készségek elsajátításának időigénye oly mértékben megnőtt, ami az általános tájékozottság és jártasságok egy részének elvesztésével fenyeget. *Romhányi* professzor, amikor az első elektronmikroszkópos felvételt meglátta, a következőt mondta: „Elképesztő, hogy mennyi energiát és pénzt kellett arra fordítani, hogy valaki a látóterét 10 angströmre leszűkítse." Egyfelől tehát a soha nem látott részlet megismerése mint pozitívum, másfelől pedig ennek kötelező ára: a szélesebb összefüggések elvesztésének szükségszerű veszélye állítható egymással szemben. A specialista valóban csodákra képes, ugyanakkor viszont híján lesz a globális szemléletnek. A holisztikus, pszichoszomatikus gyógyítás helyett egyre szembeötlőbb a csak szomatikus, méginkább a „rész-szomatikus" gyógyítás, amikor a „gyógyító" figyelme csak egyetlen szervre terjed ki, a gyógyítói tevékenység szinte csak a leletírásra korlátozódik, amikor a beteg – mint testi-lelki egység – már nem létezik a vizsgáló számára. Teljesen érthető módon nem választható el e jelenségtől az alternatív gyógymódok robbanásszerű elterjedése, valamint a klinikai gyógyításba a lélekgyógyászok, lelkészek, papok egyre gyakoribb bevonása. Nyilvánvaló, hogy mindezen tevékenységek pótcselekvések, melyek nem elégítik ki a betegnek a gyógyítóval szemben támasztott ösztönös igényét, és ezért nem is pótolhatják a teljes értékű holisztikus gyógyítást.

Álmegoldások, megoldások

Technokrata rendszerszervezés. Tömegkommunikációs fórumon hangzott el az a magasszintű szakértői megoldásjavaslat, miszerint a gyógyító rendszer legkisebb kapacitású pontját kell megkeresni, és ehhez kell arányosan igazítani a többi alkotóelemet. Tekintettel arra, hogy a mai gyógyítói rendszer leggyengébb láncszeme a szakápolói tevékenység, ezért a működő nővérlétszámhoz kell igazítani az orvoslétszámot, az ágyszámot, a műszerkapacitást stb., és ennek megtétele után az egész rendszer harmonikus működése automatikusan megvalósul. Elképzelhető, hogy igen, egyetlen probléma az marad, hogy

a rendszer létének valódi célja: a betegellátás nem valósul meg. Nem a meglévő rendszerhez kell illeszteni a betegellátást, hanem megfordítva, a betegellátás igényéhez kellene szabni az ellátó rendszert. A részletekbe való öncélú belefeledkezés oda vezethet, hogy elveszik a látótérből az egész.

A paraszolvencia megszüntetése. Elképzelhető, hogy az alulfizetett orvos olyan eljárásokat indikálhat, amelyeket nem annyira szakmai érvek (betegérdek) indokolnak, hanem a paraszolvencia reménye. Ilyen értelemben a paraszolvencia gátja a szakmaiságnak, és valóban megszüntetendő, de gyakorlása – morális értelemben – semmivel sem nagyobb bűn, mint amikor finanszírozási megfontolásból intézményes szinten sérül a betegérdek.

Az egészségügy privatizálása. A mai finanszírozási rendszerben, ahol a beavatkozásokat nem értékükön térítik, megvan a lehetősége annak, hogy bizonyos eljárások indikációja nem a szakmaiság, hanem a nyereségszerzés (l. előbb). Ha egy ilyen rendszerbe történik tőkebefektetés profitszerzés reményében, akkor komolyan fennáll annak a veszélye, hogy a gyógyítás elveszti betegirányultságát. A privatizáció csak olyan körülmények között képzelhető el, ahol a gyógyítási teljesítmény időről időre megmérettetik (ennek megvannak a kidolgozott quality control módszerei), és ennek függvényében díjazzák kevéssé, jól vagy mégjobban a gyenge, jó vagy kiváló gyógyítói teljesítményt. Csak egy ilyen gyógyításteljesítmény szemléletű rendszerben képzelhető el a privatizálás és a tisztességes befektetői haszonszerzés. Nyilvánvaló módon az ilyen működés alapfeltétele az, hogy minden diagnosztikus és terápiás eljárást a valódi költségén kell téríteni, ugyanis csak így kerülhető el a nem szakmai alapon álló beavatkozásindikációk elburjánzása. Összességében: a jelen finanszírozási szabályok mellett végrehajtott privatizáció súlyosan veszélyeztetheti a betegcentrumú gyógyítást.

A korlátozott anyagi források kezelése. Nem vitás, hogy minden beteg esetén az összes, elvileg elvégezhető, egészségnyereség esélyét hordozó beavatkozás finanszírozására nincs anyagi fedezet. Ilyen értelemben a szakma és a finanszírozó szembekerülése elkerülhetetlen. Minden ilyen esetben két kérdés vetődik fel: 1. az adott betegcsoportban (vagy betegben) az adott beavatkozás szakmailag indokolt-e? 2. ha igen, van-e erre anyagi fedezet? Az első szakmai, a második finanszírozási kérdés. Moralisan kifogásolható azon magatartás, amikor egy adott kérdésben a szakma válasza „igen", a finanszírozó pedig nem vállalja a – döntést valóban meghatározó – pénzügyi okú visszautasítást, ehelyett a szakmát kényszeríti a „nem" kimondására. Ha erre a szakma mégis hajlandó, akkor nem a hippokratészi eskü szellemében cselekszik. Gyakorlati segítséget jelenthet ilyen kérdések kezelésében, ha a szakma rangsorolja a szóban forgó betegcsoportot aszerint, hogy az adott beavatkozás várhatóan kiben a leginkább, kiben a legkevésbé hasznos. Ezen gyakorlati célú stratifikáció nem érintheti az elvi állásfoglalást, de segítséget nyújt a korlátozott anyagi erőforrások optimális felhasználásához.

A minimum standardok meghatározása. A gyógyítási színvonal garantálásában elvileg és gyakorlatilag is elengedhetetlen a minimum standardok pontos megjelölése és betartása. Ez az előírás egy adott populáció ellátását végző fekvő- és járóbeteg-intézmény tárgyi és személyi feltételeinek pontos, számszerű, tételes megjelölését tartalmazza, aminek kidolgozása az egészségügyi hatóság és a szakmai testületek (kollégiumok) feladata, kötelező megvalósításukat pedig ugyanezen szervek, valamint a kamarai, érdekvédelmi, betegjogi szervezetek szavatolják. A minimum-standardok betartása nélkül a betegellátás szakmai előírásai nem valósíthatók meg, így az ezen előírásokat nem teljesítő intézmények működési alkalmassága megkérdőjelezhető.

Az erkölcs és a tudomány viszonyáról Albert Einstein az alábbi megállapítást tette: „Amit az emberiség az olyan személyiségeknek, mint Buddha, Mózes és Jézus köszönhet, az számomra többet jelent, mint az aktív, alkotó elme összes eredménye." E kijelentés hitelességét éppen az adja, hogy az egyik legnagyobb tudóstól származik. E megállapítás szellemében kellene értelmezni és rendezni a morál súlyát a ma gyógyításában is.

(Simon Kornél dr., *Siófok*, Pf. 38. 8601)

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

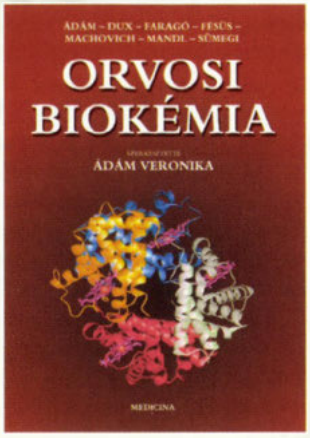
1054 Budapest, Zoltán utca 7.
Telefon: 302-6288 Telefon/fax: 302-6293

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

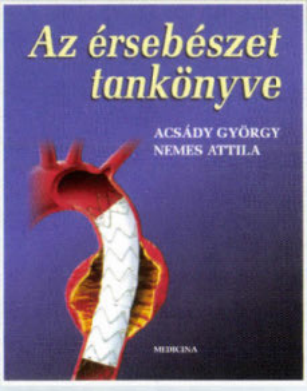
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Orvosi biokémia
Szerkesztette: Ádám Veronika



A tankönyv tartalmazza az alapvető biokémiai ismereteket, a szervezetet felépítő molekulák egyszerű leírásától a folyamatok szabályozásáig. A szerzők összefoglalják a gyakorlati orvostudományban is egyre nagyobb jelentőségű molekuláris biológia tudásanyagát. Az orvostanhallgatókon kívül jó szívvel ajánljuk a könyvet azoknak az érdeklődő orvosoknak is, akik szakmájuk egy-egy problémájának megértéséhez szeretnék megismerni a molekuláris történéseket, vagy egyszerűen csak képet kívánnak kapni arról, hogy meddig jutott a biokémia az életfolyamatok megismerésében azóta, hogy elhagyták az egyetemet.

Formátum: 202 × 285 mm
Terjedelem: 600 oldal
Bolti ár: 6980 Ft



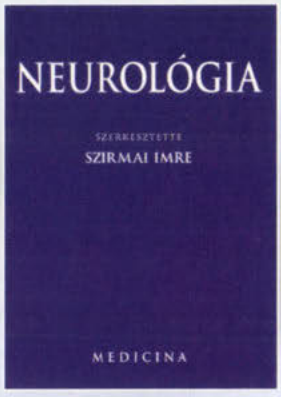
Acsády György • Nemes Attila

Az érsebészet tankönyve

A szerzők az érsebészet történetének, az erek ontogenetikájának és szövettanának, kórszövettanának, kórélettanának, az érbetegségek diagnosztikájának leírása után összefoglalják az érsebészeti műveleteket és eszközöket, majd az egyes területek részletes ismertetése következik: a supraaorticus erek, a krónikus felső végtagi érbetegségek, az aneurysmák, a zsigeri verőérbetegségek, az alsó végtagi obliterativ verőérbetegségek, az akut verőérbetegségek és végül a vénás rendszer betegségeinek sebészeti kezelése. Minden fejezetben, különösen a sebészeti eljárások részleteivel foglalkozókban, számos ábra könnyíti a leírtak megértését. A könyv lehetővé teszi az érsebészet alapjainak elsajátítását, valamint a szakemberek tudásának felfrissítését is.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 324 oldal *Bolti ár:* 3600 Ft

Neurológia
Szerkesztette: Szirmai Imre



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

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

MEDICINA

Egy nyelvújító orvosdoktor: Pólya József (1802–1873)

Az orvosból lett irodalomtörténész, *Toldy Ferenc* sokszor idézett szentenciája szerint – „...az irodalmi történetek kötelessége kimondani, hogy helyesen szólni *Révai*, szépen *Kazinczy*, műszabatosan *Bugát Pál* tanították a nemzetet" – a közemlékezet a természettudományos szaknyelv reformkori megteremtőjének a pesti orvosi kar tanárát, Bugátot tekinti. A sommás vélemények ritkán fedik a teljes valóságot, Toldy aforizmává merevedett ítélete sem kivétel. Bugát nyelvújítói, szakszóteremtői munkássága csupán a jéghegy csúcsa, s bár kétségtelen, hogy „...tudományos nyelvünk nagy kontinensét, annak Amerikáját" – ti. az orvosi szaknyelvet – „ő fedezte fel" (7), a földrajzi hasonlatnál maradva: ahogy Kolumbusz, úgy Bugát sem egyedül szállt hajóra! Egyik legtehetségesebb „alkapitánya" a nála kilenc évvel fiatalabb orvosdoktor *Pólya József* volt, akinek grandiózus *Természettörténeti műszótára* ugyan kéziratban maradt, ám a benne található műszavak számos szerencsésebb kortárs (Frivaldszky Imre, Bugát Pál, Vajda Péter, Hanák János) kinyomtatott munkáiba bekerültek.

A kétszáz éve, 1802. január elsején a történelmi Bars megye *Nagyszecse* (ma: Dolná Seč, Szlovákia) nevű falujában született polihisztori hajlamú orvos nyelvészeti munkásságát már a kortársai is nagyra értékelték. Ezért lett már harminc éves korában, 1832-ben a Magyar Tudós Társaság, az Akadémia levelező tagja. A Tudós Társaság – *gróf Széchenyi István* eredeti elgondolása értelmében – elsősorban a magyar nyelv ápolását, fejlesztését tekintette fő feladatának. Már működése második évében, 1831-ben terítékre került a magyar szaknyelv ügye is. A költőként már ismert *Vörösmarty Mihály* és az akkor még *Schedel* nevet viselő Toldy Ferenc orvosdoktor vetették fel a szakszótárak, mint a szaknyelv meghatározó alapjai kidolgozásának elodázhatatlanságát. „Minden tag jegyezze fel tudománya nevében a maga készítette műszavakat is, melyekkel már élt, vagy amire még szó nincs, ajánlhasson arra újat" – adta ki a feladatot a Tudós Társaság 1831. június 13-i „kisülése" (2).

A Tudós Társaság ülésein kívül az 1831-ben megindúló tudományos folyóirat, az *Orvosi Tár* biztosított fórumot a tudományon túl annak nyelvezetével is törődő kollégáknak. S bár első nekifutásra a két szerkesztő, Bugát és Schedel csak 1833-ig tudták a lapot megjelentetni – 1838-tól újra megjelenik majd Bugát és Flór Ferenc szerkesztésében – e két évben is annyi új szakkifejezés látott nyomdafestéket a Tár hasábjain, hogy a két szerkesztő 1833-ban *Magyar-Deák és Deák-Magyar Orvosi Szókönyvet* kénytelen kiadni (6). A Szókönyv nyelvi kalauzként szolgált az Orvosi Tár forgatásához és az olvasó saját szókincsének gazdagításához, ahogy azt a két kiadó remélte: akik „e jelen szótárt bírják, ritkábban fognak fölakadni gondolataik magyar kitételében" (1).

Az 1831-es kolerajárvány lezajlása, majd az Orvosi Tár megszűnése után ismét a Tudós Társaság vette kezébe a kezdeményezést a műszavakat illetően. Az 1835. április 27-i ülés döntött arról, hogy a tudományos műszavak „szerkeztetését" tudományszakokra bontva, az arra legilletékesebb szakemberekre bízza (8). Az „állatország" műszavait Pólya, a „füvészség" (botanika), ill. az „ásványok és földtudomány" területét *Frivaldszky Imre*, a sokat markoló 4. szakaszt, azaz a „fizikát, asztronómiát, kémiát és a materia medica-t" Bugát, míg az utolsó szakaszt, „az orvosi tudományokat" *Gebhardt Ferenc* vehette pártfogása alá. Figyelemre méltó hogy mind a négy megbízott „akadémikus" végzettségét tekintve orvosdoktor volt: a 33 éves Pólya, a pesti Rókus-kórház másodorvosa, a 36 éves Frivaldszky, az orvosi pályát feladva a Nemzeti Múzeum Állattárának „őre", a 42 éves Bugát, ill. a 44 éves Gebhardt az orvosi kar professzora.

A Tudós Társaság 1835-ben tehát még csak egy lelendő szakszótár szerkesztő gárdáját nevezte ki, viszont Pólya Józsefnek már ekkor kiadásra készen állt a „természettani műszótára". Erről maga Pólya számolt be a Társaság lapjának, a Tudománytárnak hasábjain 1836-ban, amikor is megjelentette a *„Természettörténeti műszótan és létszerirat (Orismologia et organographia historiae naturalis)"* c. tanulmányát (4).

Mind a cím, mind az általa jelezett tárgy jobb megértése érdekében a mai olvasó számára tisztáznunk kell, mit is értett a reformkor a „természettörténet, természethistória" alatt? A szó gyökere visszanyúlik az antik időkbe, amikor is *Arisztotelész Historia animalium* c. alatt először kísérelte meg a természet egyik birodalmának, az állatvilágnak megfigyelésen alapuló leírását. Később, Rómában, *idősebb Plinius* a másik két birodalom, azaz a növények és a kőzetek birodalmának bevonásával már *Historia naturalis*-t ad ki. Valószínűleg e latin címből eredeztethető a német Naturgeschichte, az angol Naturalhistory és a magyar természethistória kifejezés. *Pethe Ferenc* 1815-ben *Természethistória és mesterségtudomány* címen kiadott könyvében így határozta meg a szóban forgó kifejezést: „A Természettanúságnak (Physica) ... eggyik ... ága az ún. Természethistória (Historia naturalis), mellyet talán hellyesebben neveztünk vólna Természetábrázatnak vagy Természetleírásnak..." Leegyszerűsítve tehát: a természethistória nem a természet „történetét" jelenti, hanem a természettudomány elődjének tekinthető természetrajzot. (A németek már

nem, de az angolok nemcsak általánosságban használják a naturalhistory-t napjainkban is, hanem intézeteik nevében is: Museum of Naturalhistory.)

Pólya maga is foglalkozott egy „nagy Természettörténet" kiadásának gondolatával – ennek kiegészítője lett volna az említett „műszótan és létszerirat" (ez utóbbi a „természeti testek" részeit, például az állatok szerveit, azaz létszereit írja le). Tisztában volt e *kiegészítő* jelentőségével – „közérthető természettörténetünk addig, míg meghatározott természettörténeti nyelvünk nem lesz, nem lehet" – s vállalkozása kudarcra ítéltetésével is – „ha mind kéziratban maradásra van is rendelve dolgozatom – a magyar könyvek keletéről ítélve mást nem reménylhetni" – mégis úgy vélte: „magamnak mégis a haza sajátjával, ti. a magyar nyelvvel, bánásomról számot adni tartozom" (4). A Tudós Társaság Tudománytár-ában megjelent egyetlen Pólya-írás ilyen számadásnak tekinthető.

Számadását azzal kezdi, hogy ismerteti azokat az elveket, melyek a szótár összeállításánál vezették. Beismeri, hogy „kaptának" (kaptafának) a deák (latin) és görög nyelvet tekintette annak „díszlő consequentiája" (következetessége) miatt, és ahol az eddigi magyar munkákban nem található fogalomra bukkant „az elsőségi jogon, új magyar hangzású szót" alkalmazott. Lábjegyzetben még hozzáteszi, hogy az új szavak képzésében követett szabályokat is közre kívánja adni, hogy szótára egyben „etymologica műszótan" (szófejtő szótár) is lehessen. Az „elsőségi jog" természetesen nem jelenti azt, hogy az általa alkalmazott szótól nem lehet jobb: nem új szavakat akar minden áron a közönségre „tukmálni, csak utat akartam törni a későbbieknek". S hogy ez az úttörés sikeres már a szótár kéziratos állapotában is, azt terjedelmes lábjegyzetben bizonyítja: Frivaldszky a „rovarok bélyegzésében", *Vajda Péter* pedig „füvészetében" már Pólya alkotta műszavakat is alkalmazott. (A majd Petőfi által is elsiratott Vajda Péter (1808–1846) szintén orvosnak készült, ám 1831-ben eltanácsolták őt az egyetemről. Tanárként adta ki 1836-ban a Pólya által is említett könyvét, *Növénytudomány. Magyar-latin füvészenyelv és rendszerisme...* címen, amely 1837-ben neki is meghozta az akadémiai levelezői tagságot.)

A „kolumbuszi" úttörés igazi elismerése azonban 1843-ban történik majd meg. Ekkor jelenteti meg Bugát a *Természettudományi Szóhalmaz*-t, melynek előszavában maga is elismeri, hogy szóanyagának egy részét „Dr. Pólya kéziratban létező természetrajzi műszótárából" vette át! Pólya tehát nagyban hozzájárult ahhoz, hogy a mintegy 40 000 szakkifejezést felvonultató Szóhalmaz bizonyíthassa: „minden ismereteket tudományos formában, szabatosan, kifejezőleg és bizonyos takaros csínnal" (Toldy) lehet előadni magyarul is.

Visszatérve azonban 1836-ba, s Pólya Tudománytár-beli tanulmányához, a tanulmány a már említett számadás után közli a tervezett szótár bevezetőjét, ill. szemelvényként közreadja a szótár magyar-latin részének B és T betűs fejezeteit. A Bevezetésben bemutatott, s bőségesen illusztrált szóalkotási szabályokkal nem foglalkozunk – bár a nyelv története iránt fogékony nyelvész számára ez is igazi csemege! –, inkább ízelítőül közreadunk néhány szópárt a B betűvel kezdődő műszavakból. Első helyen közöljük a Pólya által ajánlott magyar kifejezést, ezt követi a latin megfelelője s végül – ha szükséges – zárójelben a mai magyar megnevezés:

Bány: metallum, i. (fém)
Bányi: metallicus, a, um (fémes)
Barcza: symbolum, i (jelkép)
Barna: bruneus, brunneus, a, um
Barnavörös: melancholicus, a, um

Pólya szkepszise a szótár majdani kiadását illetően nem volt eltúlzott. Hiába szorgalmazta kiadását a Tudós Társaság is – a szótár mindkét bírálója, Frivaldszky és Bugát már 1838-ban a kiadás mellett voksolt – a nyomtatás ügye csak nem jutott előbbre. Végül, 1845-ben Pólya – valószínűleg belátva, hogy a Bugát-féle Szóhalmaz megjelenése után szótára kinyomtatásának esélye még tovább csökkent – saját maga ad ki egy „Felszóllítás"-t: ha akad háromszáz ember, aki hajlandó előre letenni a két forint 30 krajcárt Landerer és Heckenast nyomdájában, akkor megkezdődhet a nyomtatás. Nem akadt...

Pólya kéziratban rekedt műszótanának lelőhelye sokáig ismeretlen volt a nyelvészek előtt. Az 1950-es években bukkant rá *Vértes O. Auguszta* a budapesti *Ráday Gyűjtemény* Levéltárában. Tanulmányában (8) nemcsak a hányatott sorsú kézirat históriáját mutatja be, hanem szakszerűen elemzi Pólya szótárírói és műszóalkotói elveit is. Ő jelölte ki Pólya József helyét is a reformkori nyelvújítók közt: „Pólya helye – merész és bizonyos tekintetben merev rendszere, túlzott purizmusa ellenére is – a mérsékelt nyelvújítók között van" (8). A többi nyelvészkedő orvoshoz hasonlóan ő is alkotott „emészthetetlennek" bizonyult szavakat, kifejezéseket, nem egy „elsőségi jogon" alkalmazott műszavát viszont ma is használjuk (így például a *dugvány, hulla, ivar* vagy *rovar* szavakat).

Szimpatikus vonása Pólya személyiségének, hogy a kudarcok nem vették el kedvét a nyelvészkedéstől. Az Orvosi Tár 1839-es évfolyamában jelentette meg a *Szellemkórok* c. úttörő tanulmányát – a tanulmánnyal Pólya elmegyógyászi működését taglalva foglalkoztunk (3) – amely a következő „szótárral" indul: „Psyche, *szellem;* psychicus, *szellemi;* psychologia, *szellemtan;* psychologus, *szellemtanász;* psychologicus, *szellemtanászi;* soma, *test;* somaticus, *testi;* somato-patologicus, *testkórtanászati;* factor, *tétnök;* organon, *műszer;* organicus, *műszeri;* manifestatio, *külölés;* individium, *egyed*". A Bugát szerkesztésében megjelenő Orvosi Tár tudatosan igyekezett a magyar orvosi szaknyelv népszerűsítésére, amit főleg a megjelentetett írások nyelvezetével érhetett el. Ebben az igyekezetében is tehát Bugát méltó társra talált Pólyában.

A szabadságharc előestéjén Pólya egy újabb vállalkozásba kezd: bonc- és élettani füzeteket kíván kiadni. *Az Ember nemi tekintetben* c. sorozat első füzete a *Férfi nemi részek boncz- és élettana* címmel meg is jelent. E füzetben található az az 1847 decemberében keltezett „Értesítés", melyből a témánk szempontjából fontos sorokat idézzük:

„Szólnom kell az e füzetben használt műszavakról. Midőn műszavakkal foglalkozom, majd húsz éve, tehát az itt használtak nem jelen munka szüleményei, számosak átmentek az életbe, másokat közleni nem volt alkalom. Ezek közül egy párt különösen meg kell említenem. Az „Organum"-ot *életmű*nek mondtuk. E magyar szó nem általánosan jellemzi azon fogalmat, mellyet legtöbbnyire jelentnie kell, t.i. azon eszközt, melly által valami történik. A görög *organon* valóban nem is tesz egyebet eszköz-, szer-, szerszám-nál – *instrumentum*. Azért t. cz. Szemere Pál barátommal értekezve s megállapítva azt, hogy szer-ből kellene a műszót alakítni: én *szered*-et, Szemere pedig *szerem*-et, *szermét* ajánlott, én az övéit fogadtam el, mivel belőlök az összetételek könnyebben folynak" (5). [A barátként említett Szemere Pál (1785–1861) a nyelvújítás ismert alakja: 1815-ben ő adta ki Kölcsey Ferenccel együtt Kazinczy védelmében a *Felelet a Mondolatra...* c. híres vitairatot.]

A Szemere által ajánlott változat jelent meg tehát a füzetben, amely két fő csoportban tárgyalja a férfi „nemi részeket". Az első csoport a *„gyönyörszermék"-kel* (Organa voluptatis sexualis), azaz a hímvesszővel – Pólya is így nevezi – s annak bonctanával foglalkozik. A másik csoportba a *„nemző szermék"* (Organa generationis), azaz a herék, a herezacskó (Pólyánál: „borék"), ill. a dülmirigy – Pólya szerint „dülle" – soroltattak.

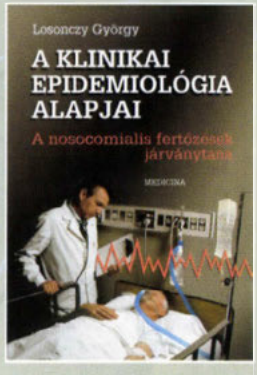
Azt talán leírnunk sem kellene, hogy Pólya ezúttal is telitalálattal jósolta meg a füzetek további sorsát: „...belekezdtem ezen érdekes tárgy előadásába azon hittel, hogy részvéthijány miatt nem kellend abbahagynom". Hiába a tárgy érdekes volta, a munkatársak készsége – „szavát bírom két szakfelemnek, kik az ember más részeit is leirni fogják" – Szemere támogató tekintélye: már a második, *„a női nemi részek boncz- és élettanát a foganásig"* tárgyaló füzet sem jelenhetett meg. Amiről persze nemcsak a „részvéthijány" tehetett, hanem a hitet és tettet máshoz igénylő 1848-as év is. Pólya pedig végleg letett arról, hogy majd húsz évi műszavakkal való foglalkozása eredményét nyomtatásban láthassa viszont.

Szerény vigaszként még megérhette a következő generáció dicsérő szavait. Poór Imre az általa szerkesztett *Gyógyászat* c. folyóirat mellé *„A szükségesb orvos műszavak deák-magyar-német zsebszótárá"*-t is kiadja 1861-ben. Az előszóban így ír: „A zsebszótár-szerkesztésben érdemes nyelvbúvárok, Bugát és Pólya tudorok és a magyar akadémia r. tagok orvosterméstettudományi műszó-gyűjteménye szolgált alapul" (cit. 3).

IRODALOM: 1. *Bugát P., Schedel F.:* Magyar-Deák és Deák-Magyar Orvosi Szókönyv az Orvosi Tár első két évéhez. Pest, 1833 – Előszó. – 2. *Gáldi L.:* A magyar szótárirodalom a felvilágosodás korában és a reformkorban. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1957. – 3. *Kiss L.:* 125 éve hunyt el az első magyar őrjintézet megalapítója, Pólya József (1802–1873). Orv. Hetil., 1998, *139*, 1805–1807. – 4. *Pólya J.:* Természettörténeti műszótan és létszerirat (Orismologia et organographia historiae naturalis). Tudománytár, 1836, 55-90. – 5. *Pólya J.:* Az ember nemi tekintetben. Leirása az ember nemi részeinek egészséges és beteg állapotjokban. I. Füzet. Férfi nemi részek boncz- és élettana. Pest, 1847. – 6. *Szállási Á.:* Kezdő orvosi szótáraink. Orv. Hetil., 1973, *114*, 1575-1576. – 7. *Toldy F.:* Bugát Pál emlékezete – olvastatott a M.T.A. f. é. jul. 11. i ülésében. Budapesti Szemle, 1865, VI. füzet, 251-257. – 8. *Vértes O. A.:* Egy ismeretlen reformkori szakszótár. Különnyomat a Magyar Nyelv LV. évfolyamából, Budapest, 1959.

Kiss László dr.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

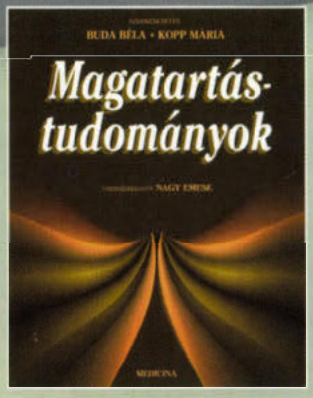


A klinikai epidemiológia alapjai
Szerkesztette: Losonczy György

A nosocomialis fertőzés valamennyi kórház valamennyi osztályán gondot jelent (morbiditás, letalitás, kórházi és orvosi presztízsvesztés). Éppen ezért e monográfia nélkülözhetetlen segítőtársa minden betegellátó és közegészségügyi intézmény vezetőjének, orvosának és egészségügyi szakdolgozójának. A képzés és a továbbképzés során egyaránt jól hasznosítható.

Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 1028 oldal
Bolti ár: 5200 Ft

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Magatartástudományok

Szerkesztette: Fehér János, Lengyel Gabriella

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.

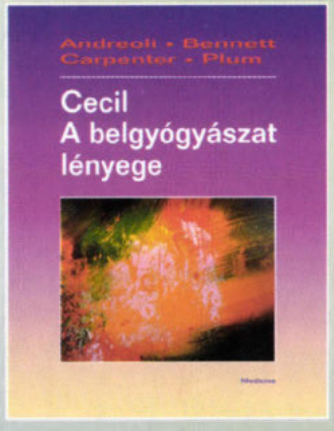
Formátum: 200 x 253 mm *Terjedelem:* 800 oldal *Bolti ár:* 5200 Ft

Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum

Cecil: A belgyógyászat lényege

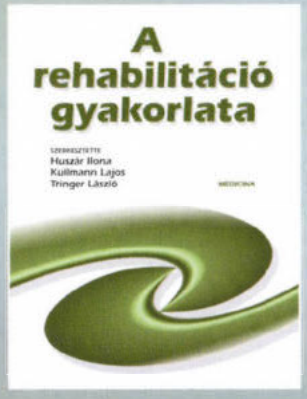
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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



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 1926, *51*, 1382–1385.

A regeneratióról és transplantatióról*

Írta: Bakay Lajos dr.

Sebészi működésünknek alapja a szövetek regenerálódó képessége. Az élő szervezet szövetei és szervei, ha valamely külső erőszak behatására vagy kóros folyamat következtében elpusztulnak, újból képződhetnek, regenerálódhatnak. Ez a kiújuló, regenerálódó szövet vagy pedig szerv további élete folyásában a szerint osztódik be a szervezetnek a nagy összeségébe, amilyen mértékben és amilyen módon rá a szervezetnek szüksége van. Alakjának, szerkezetének és mennyiségének a kifejlődése bizonyos functionalis inger irányító befolyása alatt történik, amely adott esetben mint trophikus inger gyakorol hatást a sejtekre, amikor a szövet fokozott táplálékfelvétel következtében a célnak megfelelőleg nő vagy szaporodik, vagy pedig a functionalis trophikus inger csökkenésével kiterjedésében vagy mennyiségében megfogyatkozik. A már kifejlődött regeneratum szigorúan a maga egyénisége szerint él tovább és részt vesz abban a harcban, amely *Roux* szerint a szövetek és szervek között folyik a megfelelő térért és érvényesülésért az organismusban. Ez az utóbbi harc a functionalis hozzáalakulás törvényeinek szabályozó hatása alatt áll s a többek közt a test alakját és alakváltozásait adja meg. Sebészi gondolkozásunkat tehát biologiai törvények irányítják, ezekből fakadnak a sebészet fejlődésének feltételei és problémái.

Régen ismert biologiai törvény az, hogy a regeneratiós képesség az egész állatvilágban megnyilvánuló jelenség. Ezen törvénynek alapját *Tremblay* vetette meg, aki 1740-ben közölte az édesvizi polypon végzett megfigyeléseinek eredményét. A hydra viridis és grisea több részlete egy életképes individuummá rakható össze, az egyes karok továbbá önálló életre képesek, sőt belőlük lassanként egy új tökéletes egyén fejlődhetik ki. A hydra regeneratiós képessége tehát maximalisnak mondható, mert hiszen több mint a felének elpusztulása után újból tud képződni, sőt a transplantatiós képességnek is a legtökéletesebb képviselőjét láthatjuk benne, mert több individuum különféle részéből sikerül egy teljesen új individuumot formálni. *Paul Bert*, *Born* és *Smitt* (New-Jersey) magasabbrendű szervezeteken: férgeken, echinodermatákon, arthropodákon és molluscumokon végzett klasszikus kísérletei egészítették ki a regeneratiós tanokat. A férgek egyes fajtáin sikerült az egyik állat fejvégét a másik farki végéhez növesztve egy új individuumot létrehozni. *Born* kísérletei alapján tudjuk, hogy embryonalis állapotban a gerincesek osztályában is figyelemreméltó regeneratiós és transplantatiós eredményeket lehet elérni. Bebizonyosodott azonban az is, hogy a regeneratiós képesség az organisatio magasabb fokán álló állatfajokon nagy gyorsasággal megfogy, tehát a regeneratiós képesség az organisatio tökéletesbedésével csökken.

Barfurth vizsgálatai alapján arra a következtetésre jutott, hogy a regeneratio annál könnyebben bekövetkezik, minél közelebb van az individuum az egysejtűséghez, akár phylogenetikai, akár ontogenetikai tekintetben. Ebből is az következik tehát, hogy az egyén embryonalis állapotban sokkal nagyobb regeneratiós és transplantatiós képességgel bír, mint kifejlődött korban. A kifejlődött szervezet szövetei közül pedig azok, amelyek sejtjeiknél és sejtközti állományuknál fogva tökéletlenebbek, illetve az embryonalis állapothoz közelebb állanak (hám, kötőszövet, porcogó), jobban megőrzik regeneratiós és transplantatiós képességüket, mint a tökéletesebben differentiált szövetek, melyek közül némelyik teljesen elvesztette ezt a képességet (központi idegrendszer).

Hogyha testünkön külső erőszak behatására seb keletkezik, akkor többféle szövet és sejt megy tönkre, még pedig különféle módon és mennyiségben. Nagy különbség van a műtő kése által ejtett, valamint a különféle thermikus, chemikus vagy mechanikus tényező által okozott seb között a regeneratio kifejlődését illetőleg. Minden esetben megindul a szervezet részéről a munka a hiány pótlására, csak a sebet ejtő tényezőnek a milyensége szerint különféle módon. Bármi módon történt is azonban a sérülés, a seb gyógyulása, azaz a szövetek újjáképződése a sejtek elhalásából indul ki. A sebzés alkalmával tönkrement sejtek széjjelesése folytán keletkezett anyagcseretermékeknek nagy jelentősége van ugyanis a regeneratiós folyamatok megindításában. Ezek az anyagok idézik elő már igen korán a vérbőséget s ezek ingerhatására indul meg a capillarisok újjáképződése. Gondoljunk csak arra a megfigyelésre, hogy a csonttöréskor a véres úton eszközölt csontegyesítés a csontcallus képződését határozottan késlelteti, mert a szövettörmeléket és ez által az ingeranyagot a műtét alkalmával eltávolítjuk. A szervezeten belül azonban nemcsak sebzés alkalmával folyik a pótló regeneráló munka, hanem állandóan folyik a szervezet elhasznált szöveteinek a kicserélődése. Az ingeranyagot a pótló szervek részére ekkor is a tönkremenő szövet anyagcseretermékeszolgáltatja. Pl. tudjuk azt a Pommer-törvény szerint, hogy csontrendszerünk állandó fel- és leépítésben van, bizonyos idő alatt tehát csontrendszerünk kicserélődik. De az osteoblastok állandó appositiós munkájához az osteoklastok munkája folytán felszivódásra kerülő csontanyag ingerhatása szükséges, így keletkezik az egyensúlyi állapot az appositio és resorptio között.

Általában mondhatjuk, hogy a szövetelhalás terjedelme nagyobb később, mint közvetlenül a seb keletkezésekor feltételezhető. A seb keletkezésekor ugyanis megsérül a tökéletes lezártságú vér- és nyirokérrendszer. A sérülés következtében tehát egyes sejtcsoportok rögtön elpusztulnak, mások pedig kizáródnak a keringésből. Az újabb vizsgálatok szerint a keringésből való

* E tanszékfoglaló előadás előtt kegyeletes szavakban emlékezett meg az előadó tanszéki elődjéről.

kizáródásnak ugyanolyan ingerhatása van, mint a szövetszétesésnek, sőt ez az a tényező, amelynek legkorábban nyilvánul meg a hatása. A keringés megszűntével megszűnik a oxygenellátás s az anyagcsere anoxybiotikussá válik. Az oxygenhiány szövetéhséghez vezet, amely pedig, mint ahogy a kísérletek bizonyítják, magoszlást indít meg.

Végeredményképen tehát a regeneratiós sejtszaporodásnak az első indító oka a szövetek oxygenéhsége és a szétesett sejtek anyagcseretermékeiben keresendő *(Gaza)*.

A sebnek az anyagforgalma kezdetben az elpusztult szövetelemeknek az eltávolításából áll. A szövetnekrosis következtében tönkrement szöveteknek egy része a sebnyíláson át távozik, a másik része felszívódik. A felszívódás következtében a szövetpusztulás folytán keletkezett anyagcseretermékek megjelennek a vérkeringésben és általános hatást fejthetnek ki. A szövetszétesés *Gaza* szerint a dissimilatiós folyamathoz vezet, amely létrejöhet a saját sejtfermentumok munkája által, melynek eredménye az autolysis, történhetik azonban a szövetbeli fermentumok hatására is, amelynek az eredménye az isolysis és ezenkívül bekövetkezhetik a szövetre nézve idegen fermentumok hatására is, mint szövetheterolysis.

Az isolytikus folyamatok különösen megfigyelhetők olyan szövetek szétesésekor, amelyek részben paraplastikus anyagokból vannak felépítve, mint amilyen pl. az izomszövet és az idegszövet. Az izomszövet lytikus folyamata a sarcolysis alkalmával szétesik a contractilis izomanyag. Ez az izomanyag specifikus szövetinger a sarcoplastok számára, amely ingerhatásra megindul ezek fokozott munkája: az új contractilis anyag képzése. Az idegalapanyag szétesése a neurolysis folytán ingeranyagot szolgáltat az idegképzősejteknek, sőt *Forssmann* vizsgálataiból tudjuk, hogy ez a szétesett ideganyag egyúttal irányító hatást is gyakorol a kinövő idegrostra (positiv neurotropismus).

Az elpusztult szövetek eltakarításában nagy jelentősége van annak a heterolytikus folyamatnak, amelyet a leukocytafermentum fejt ki, amelynek különösen a demarkáló folyamatban van nagy szerepe. Ez a fermentum a leukotryptase, amely sohasem támad meg élő sejteket.

Ha a nagytakarítás műveletét állandóan nem kísérnék az épen maradt szövetek és sejtek részéről activ pótló törekvések, akkor a seb üregе folytonosan növekedne, ezzel szemben azonban azt látjuk, hogy a dissimilatiós folyamat alatt megindul a granulatiós szövet képződése, amely jelenséget assimilatiós jelenségnek tekinthetjük *(Gaza)*. Ennek a granulatiós szövetnek biologiai tulajdonságai nagy jelentőségűek. Már ***Billroth*** határozottan kifejtette, hogy a granulatiós szövet védelmezi a szervezetet a külső káros behatások ellen. Amíg a seb keletkezése alkalmával azt mondhatjuk, hogy a test felszínének az egysége megszűnt, a szervezet nedvkeringése és vérkeringése elvesztette lezártságát: a granulatiós szövet kifejlődésekor már e tekintetben javulás áll be, mert ez a lezártság némi tekintetben ismét bekövetkezik. Sőt a granulatiós szövetnek egyéb tulajdonságai is vannak, amelyek nagy jelentőségűek. A granulatiós szövet ugyanis az újabb vizsgálatok szerint baktericid tulajdonságokkal is rendelkezik, amennyiben abban a sebváladékban, amely felszínéről leválik, baktericid anyagok vannak. A granulatiós szövet ezt a tulajdonságát a nagy vérbőségnek, az élénk exsudatiós folyamatnak, az erőteljes fiatal szövetsejteknek és a leukocytosisnak köszönheti. A bakteriumok a granulatiós rétegben fennakadnak és megsemmisülnek.

Megváltoztatja a sebüregben lévő viszonyokat, a regeneratio belső feltételeit a sebfertőzés, a bakteriumoknak bekerülése a sebbe. Az emberi szervezet fogékonysága a genyesztő csirokkal szemben sokkal nagyobb, mint a kísérleti célokra használt állatoké. A leggyakrabban közvetlen érintkezés útján kerülnek be a sebbe a bakteriumok. A bakteriumoknak jelenléte az elpusztult szövetek között lehet egyszerű csiraimpregnatio *(Gaza)*, vagy pedig kontaminatio *(Tavel)*. Ez az egyszerű jelenlét azonban nem alkalmas arra, hogy sebfertőzés jöjjön létre és hogy lényegesebben megzavarja a dissimilatiós és assimilatiós folyamatokat. Ha azonban a bakteriumok szaporodni kezdenek és toxinelválasztásuk megindul s így elérik virulentiájukat, akkor megváltozik az egész kép. A dissimilatiós folyamat elősegíti a bakteriumok letelepedését, a bakteriumok toxinhatása fokozza az elhalás nagyságát, a gyulladás tüneteit: a hajszálerek kitágulását, a keringés meglassúbbodását, a sejtes és folyékony véralkatrészek átvándorlását. A toxinhatás e mellett előidézheti a vérpályákban a vér megalvadását s a keringés meglassúbbodását. Az a sebváladék, amely a seb keletkezése után megjelenik a sebszélek között, bőven tartalmaz fibrinogent és globulint, a tönkremenő szövetsejtek pedig thrombokinaset szolgáltatnak, így ez a váladék könnyen megalvad s a bakteriumok megtelepedésére alkalmas. Tehát a regeneratio dissimilatiós szakában keletkező váladék a bakteriumok számára jó táptalaj, míg ezzel szemben, mint föntebb láttuk, az assimilatiós stadium sebváladéka fibrinogent nem tartalmaz, fehérjetartalma megfogyott, nitrogentartalma kevesebb, mint a vérplasmáé s nem alkalmas mikroorganismusok megtelepedésére.

Azok a tanok, amelyeket előbb a regeneratióról felsoroltunk, vonatkoznak a szövetek és szervek transplantatiójára is. A transplantatiós tan az utóbbi időben hatalmas léptekkel halad előre s legfontosabb fejezetét képezi a plastikai sebészetnek. Mai tudásunk alapján a hiányzó szövetek pótlására az emberi szervezet más részéből vagy esetleg más emberi szervezetből vehetünk szöveteket. Az átültetett és továbbélő rész, valamint az anyatalaj viselkedése egymással szemben bizonyos biologiai törvényszerűséget mutat. Minden átültetett szövetrész ugyanis szigorúan a maga individualitása szerint él. Ez a törvényszerűség egyenlően megvan az állat- és növényvilágban. A nemes oltvány, ha megfogamzik, a vadócon nemes fát hajt ki, miközben a vadócalany is megtartja az ő eredeti mivoltát. *Glück* szerint a transplantatiós művelet, amikor az átültetett rész az új helyén továbbfolytatja a maga életét, megerősíti voltaképen a Virchow-féle tant, amely szerint a szervezet nem folytat egységes életet, hanem a szerv élete az őt felépítő szövet- és sejtéletekből tevődik össze, tehát egy kollektiv productio.

A transplantatum begyógyulása bizonyos technikai körülményektől is függ, azaz hogy az átültetésnek a kivitele milyen módon történt, de függ azonkívül olyan belső feltételektől is, amelyek a mi akarásunkkal nem befolyásolhatók. Így a mai tudásunk szerint még mindig csak az autoplastika az, amelynek sikerére számíthatunk, azaz ha ugyanazon egyénből vett szövetet ültetünk át a test másik részletére. Vérrokon egyénekről vett transplantatum begyógyulása olykor sikerült; úgyszintén egy állatfaj különböző egyedeiről egymásra történt átültetés sikere nincs kizárva. A homoioplastika tehát szintén megkísérelhető. Sohasem sikerült azonban a szövetátültetés egyik állatfajról a másikra. Még rokonegyéneken végzett homoiotransplantatio alkalmával is azt találjuk, hogy a transplantatum begyógyulását a haemolysis és a haemagglutinatio megakadályozza. Ezenkívül úgy a homoio-, mint a heteroplastika

alkalmával az átültetett szövetrészletben élénk dissimilatiós folyamat indul meg, amely a szervezetre nézve erős reactiót kiváltó hatalmas szövetingert képez. Így az átültetett rész a szervezet kemény ellenállását provokálja s meg is indul erre a szervezet részéről a resorbeáló és demarkáló tevékenység.

A transplantatio sikere függ 1. a táplálkozás lehetőségétől az új helyen, 2. az átültetett szövetdarab nagyságától, 3. az átültetett részlet ellenállóképességétől. Az átültetésre tehát olyan helyet választunk, amely bőven el van látva capillarisokkal, továbbá olyan darabot használunk fel, amely a begyógyulás idejéig képes az anyaszövet szövetnedvének az imbibitiójából megélni. Ha az átültetett rész vastagsága olyan nagy, hogy a szövetnedv a sejtek jó részét nem éri el, akkor a sejtelhalás folytán támadt fermentumok hatása megsemmisítő lesz és e hatás nagyságának megfelelő lesz az anyaszövet részéről támadt reactio is, amely a transplantatumot kiküszöböli. A transplantatio sikeréről csak akkor beszélhetünk, ha a begyógyult szövetrészlet nemcsak életben marad, hanem tovább szaporodik, nő és functiója által vitalis képességéről meggyőződhetünk.

Újabb vizsgálatok azt bizonyítják, hogy az átültetett szövet könnyebben gyógyul be abba a szervezetbe, amelynek a transplantált szövet által produkált specialis functióra, annak hiánya miatt, szüksége van. Pl. a pajzsmirigyből készült transplantatum olyan állatnál, ahol előbbi műtét miatt hiányzik a pajzsmirigy, jobban begyógyul.

Tehát az ú. n. szabad átültetésnek a sorsa attól függ, hogy miképen jut táplálékhoz az átültetett rész és mint képes átadni az ő anyagcsereproductumait. A vérkeringés részéről meg nem közelíthető sejtjei az átültetett szövetrészletnek meghalnak; de épp ily pusztítólag hatnak a felhalmozódó secretumok is, melyek el nem távolodhatnak. A szervi átültetés kérdése nagy válaszút elé került, amikor végre sikerrel járt az érvarrat és átültetés. *Carrel-Guthrie*-nak sikerült végre biztos módszert kidolgozni az érvarrásra. A kísérletek közben kitűnt, hogy az érfal igen alkalmas az átültetésre, mert 1. az átültetett érdarab endothelja rögtön érintkezik a vérárammal, 2. a falat alkotó síma izomsejtek igen ellentállóak, mint ahogy *Payr* vizsgálataiból kitűnt, még több nappal az ér környezetéből való kivétel után is villanyossal ingerlékenyek. Ilyen alapon képesek vagyunk a mirigyes szervet arteriájával és venájával együtt átültetni s a kivezető cső kivarrásával a váladék elvezetéséről is gondoskodhatunk. Így sikerült állatokon a vesét az arteria és vena renalissal kivenni és átültetni ugyanazon állat nyakitájékára s ott az arteriát a carotissal és a venát a jugularissal összekötni s az uretert a bőrbe kivarrni. *Stich* a pajzsmirigygyel csinált hasonló kísérletet. A homoioplastikus transplantatio azonban mint ahogy a kísérletek bizonyították, így sem vezettek tartós eredményhez, még kevesebb volt az eredmény a heteroplastikus átültetések alkalmával. Ilyen sikertelen kísérlet volt az *Ungeré* is, aki a fenti érvarrási módszerrel egy 10 éves macacus Nemestrinus veséjét ültette át egy 21 éves leányba, akinek vesei súlyos haemorrhagiás nephritis miatt elpusztultak. Az átültetett vese 32 óra mulva, mikor a beteg meghalt, látszólag friss volt, de szövettanilag súlyos degeneratiós jelenségek voltak kimutathatók. Eredmény tehát még nincs, pedig *Bardeleben* előadásaiban hajdan azt hirdette, hogy ha mi az arteriákat és venákat harántul összevarrni leszünk képesek, akkor bekövetkezik az a szép álom, hogy szerveket és egész végtagokat leszünk képesek átültetni. Az ilyen irányú átültetési kísérletek sikertelenségének az oka abban rejlik, hogy minden egyes egyén belső biochemiai szerkezete más s egyik ember keringő vére a másik sejtplasmájának mérge lehet. Biztató reményünk azonban van a továbbhaladásra. Kísérleteink és szövettani vizsgálataink azt bizonyítják, hogy a hasonló vércsoportba tartozó egyéneken végzett szövetátültetés jobb eredménnyel jár. Amíg ugyanis a különböző vércsoportokba tartozó egyéneken végzett homoioplastika alkalmával a szöveti vizsgálat a transplantatumban korai sejtelhalás és gyors demarcatio jeleit mutatja, addig a hasonló vércsoportbeliek közt végzett szövetátültetés eredménye a szöveti képet illetőleg összehasonlíthatatlanul jobb.

A szövetátültetésnek úgy az autoplastikus, mint a homoioplastikus formája igen korlátoltan végezhető, mert van a szervezetnek olyan szövet- és szervrészlete, amely a test egyik feléről a másikra át nem vihető, valamint egyik egyén sem mondhat le arról a másiknak a kedvéért. Ritka eset az, hogyha valaki feláldozza valamely pótolhatatlan testrészét azért, hogy vele embertársán segítsen, vagy kárpótlásáért hajlandó azt transplantatiós célokra átengedni. Sajnos, állatból sem vehetünk e célra anyagot, mert a heteroplastika nem kecsegtet sikerrel. Így az utóbbi évtizedek kutatói mind elérkeztek egy olyan ponthoz, amely bár megindokolt, mégis általános emberi szempontból gondolkozásra int s ez a friss hullaanyag felhasználása. Ehhez a gondolathoz az áthidalást a balesetek folytán kényszerűségből eltávolított szövet- vagy testrészek felhasználása adná meg. 1878-ban *Israel* a mesterséges poikilothermiáról szóló munkájában fontos adatokat szolgáltatott az egyes szövetek halálutáni továbbéléséről. Később *Grawitz* és követői részletes vizsgálatokat végeztek a sejtek és a szövetek ezen túléléséről. Ezekből a vizsgálatokból arra is fontos következtetéseket vonhatunk, hogy a transplantatumnak a szervezeti összefüggéséből való kikapcsolása után, meddig várhatunk az átültetés véghezvitelével. Tudjuk, hogy az egyén halálának a bekövetkeztekor leghamarabb elpusztulnak a ganglionsejtek, 11 perc mulva már erősen megrongálódtak. A harántcsikolt izomzatba a hullamerevség létrejötte rendesen a contractilis elem pusztulását jelenti, a sarcolemmamagvak azonban 4—5 nap mulva is életképesek. A símaizomzat, valamint a kötőszöveti sejtek ellenállása meglehetős nagy, még 9—11 nap mulva is regeneratio-képesek. A trachea csillószőrös hámja még 6—8 nappal a halál után is megtartja csillószőrös mozgását, stb. Ha a hullából kivett szövetrészlet átültetésével vagy a balesetek alkalmával műtétileg eltávolított végtagrészlet felhasználásával bizonyos eredményre visszatekinthetünk is *(Lexer)*, az az óhaj, hogy az emberi testből az elmulás pillanatában egész végtagot vagy szervet kivehessünk pótlás végett, hogy a „halál az új élet forrása legyen" *(Voulair)*, ma is csak álom. A sok emberi fáradozás végeredményeképen elmondhatjuk ki is *Gluck*kal, hogy „Die Menschen sehen was wir erreicht, Gott, was wir gewollt".*

---

* Tárgyának kimerítése után lelkes szavakat intézett az előadó tanár hallgatóságához, hivatkozván hazafias érzésükre, mi kötelezi őket arra, hogy tudományukat szeressék és tanulmányaikat komolyan vegyék.

Kommentár

Bakay Lajost 1926-ban nevezték ki a 2. számú Sebészeti Klinika (a jelenlegi Transzplantációs és Sebészeti Klinika) igazgatójává, nem kisebb elődök után, mint Réczey Imre, Verebély Tibor, Kuzmik Pál és ezt a tisztséget 20 éven át töltötte be. Ha fellapozzuk Réczey „A sebészet újabbkori fejlődése" című, 1910-ben kiadott könyvének – ami előadásainak írott anyagát tartalmazza – 153. oldalát, meglepő tartalomjegyzék tárul a szemünk elé, ugyanis az egyik kérdés, amivel részletesen foglalkozott, a sebgyógyulás, a bőrátültetés, az érvarrat és a szervátültetés kérdése volt. Nem csoda hát, hogy Bakay tanszékfoglaló előadása „A regeneratióról és transplantatióról" címet viselte. Az előadás szövegét az Orvosi Hetilap 1926. évi 51. száma közölte.

Számomra nem meglepő, hogy elődeink milyen hihetetlenül nagy olvasottsággal és tájékozottsággal bírtak, ez kitűnik Bakay előadásának a sebgyógyulással és általában a regenerációval foglalkozó részéből. Born és Balfurth kísérleteire hivatkozva állapítja meg, hogy „figyelemreméltó eredményeket lehet elérni a gerincesekben is a regenerációt és transplantációt illetően embryonalis állapotukban" Azt is kiemelte, hogy „regenerációs képesség annál nagyobb, minél közelebb van az individuum az egysejtűséghez akár phylogenetikailag, akár ontogenetikailag." Bár a gondolat nem kizárólag Bakaytól származik, mégis dicséretes, hogy hallgatóságának mennyire a jövő felé irányította figyelmét. Mintha csak a nemrégiben megvalósult klónozás jövendölését hallanánk.

Mint gyakorló sebész nagyon jól tudta, hogy a szövődménymentes sebgyógyulás alapvető feltétele az atraumatikus sebészi technika, és ezt előadásában is hangsúlyozta. Ebben a kérdésben nem hoztak változást sem az újabb műtéti megoldások, sem az újabb varróanyagok, sem az antibiotikumok. A gondos sebészi technika és lelkiismeretesség a szakmai képzettségen túl, ma is alapja a sikeres sebészi beavatkozásoknak.

A sebgyógyulás folyamatát csaknem 80 esztendővel később már sokkal részletesebben ismerjük, azonban az alapvető folyamatokat – sejtszétesés, a felszabaduló anyagcseretermékek, amelyek a regenerációt megindítják, a capillarisképzés, sarjszövetképzés, bakteriális fertőzés – mint lényeges tényezőket a sebgyógyulás folyamatában, jól ismerte. Ezek az ismeretek is hozzájárultak, hogy a Klinika sebészeti tevékenysége európai színvonalon maradt hosszú időn keresztül.

Mint írja, a regenerációval kapcsolatos megállapítások vonatkoznak a szövetek és szervek transplantatiojára is. „A transplantatios tan az utóbbi időben hatalmas léptekkel halad előre s legfontosabb fejezetét képezi a plastikai sebészetnek." Ez a megállapítás a későbbiekben fényesen beigazolódott. Bár ekkor már több évtizede ismert volt Tiersch és Reverdin bőrátültetési módszere, mégis előremutató volt, hogy elődei, Réczey és Kuzmik kísérleteit a bőrátültetéssel kapcsolatban folytatta és a gazdaszervezet „resorbeáló és demarkáló tevékenységének", mai szóval a rejekció jelentőségét is hangsúlyozta, kísérletesen vizsgálta. Kísérletekkel is bizonyította, hogy „a hasonló vércsoportba tartozó egyéneken végzett szövetátültetés jobb eredménnyel jár." Ennek a megállapításnak a jelentőségét csak a négy évtizeddel később a transzplantációs antigének felismerése múlta felül. Mondhatnánk azt is, hogy az élő rokon donorokból történő, ma már mindennapos gyakorlat előhírnöke volt. A Carrel és Guthrie által kidolgozott érvarrattechnika lehetővé tette szervek átültetését. Érdekes, hogy Unger mellett – aki majomvesét ültetett át egy 21 éves leányba – nem említi a magyar származású Ullmann Imrét, aki az első sikeres, kísérletes veseátültetést végezte 1902-ben, Bécsben. Inkább szakmai, mint etikai megfontolások késztethették annak megállapítására, hogy „a homoioplastikus formája (az átültetésnek) igen korlátoltan végezhető ... mert egyik egyén sem mondhat le arról a másiknak kedvéért." Ezt a megállapítást nem a rövidlátás mondatta vele, hanem az akkor még beláthatatlan fejlődés, ami a következő évtizedekben bekövetkezett. A „heteroplasticus" átültetést illető véleménye meglehetősen borúlátó, és ezt igazolta a jelenleg is még megoldatlan heterotranszplantáció.

Israel, Payr és Grawitz – a sejtek és szövetek halál utáni túléléséről szóló – munkáit ismerve a halottakból származó szövetek és szervek átültetését illető véleménye nem sok optimizmussal tölthette el az olvasót: „az az óhaj, hogy az emberi testből az elmúlás pillanatában egész végtagot vagy szervet kivehessünk pótlás végett, ma is csak álom." Ez az álom fél évszázaddal később jórészt azon a klinikán valósult meg, ahol Bakay Lajos és neves elődei a transzplantációval kapcsolatos kísérleteiket végezték.

Alföldy Ferenc 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

Allergológia

Szezonális rhinitis allergica kezelésére alkalmazott depó corticosteroid mindkét csipőizületben avascularis necrosis kialakulásához vezetett. Nasser, S. M. S. és Ewan, P. W. Cambridge-i Egyetem Belgyógyászati Intézete, Addenbrooke Kórház, Cambridge-i Egyetem Allergológiai és Klinikai Immunológiai Intézete, Addenbrooke Kórház, Cambridge, Anglia): BMJ, *322*, 1589-2001.

A szerzők egy 42 éves Sri Lanka-i származású férfibeteg esetét ismertetik, aki 21 éves kora óta szezonális rhinitis allergicában szenvedett, és tünetei 27 éves korára kifejezetten súlyosbodtak. Minden év április közepétől az uvula duzzanata, lágyszájpadirritáció, profúz orrfolyás, orrdugulás és conjunctivitises tünetei jelentkeztek, melyek július végéig tartottak. Panaszai júniusban, a fák és füvek virágzása idején kifejezetten súlyosbodtak, munkáját már képtelen volt ellátni. Az utolsó 9 évben már szezonális asthma tünetei is kialakultak. Panaszainak enyhítésére antihisztaminokat, számos lokálisan ható corticosteroidot használt, melyek hatástalansága miatt családorvosa depó hatású corticosteroid készítményt alkalmazott 10 év alatt összesen 16 alkalommal. A kezelés 11. évében csípőfájdalmai jelentkeztek, az elvégzett MRI-vizsgálat mindkét femurfej avascularis necrosisát igazolta.

Az eset kapcsán ismertetik a Brit Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság ajánlását a rhinitis allergica kezelésére, mely szerint a kezelésben az oralis vagy lokálisan ható antihisztaminok, lokálisan alkalmazott sodium cromoglycate használata ajánlott elsősorban. Hatástalanságuk esetén intranasalis corticosteroidot kell alkalmazni lokális vagy oralis antihisztaminnal együtt. Véleményük szerint ez a lépcsőzetes kezelés a betegek többségénél eredményre fog vezetni. Amennyiben a kezelés hatástalannak bizonyul, szisztémás corticosteroid kezelést tartanak szükségesnek. A gyakorlat mégis az, hogy a betegek egy része depó szteroidkészítményt kap, mert gyakran egy injekció képes a teljes allergiás szezon idejére tünetmentessé tenni a beteget.

A bemutatott esetben kialakult avascularis femurfej-necrosis a depó corticosteroid kezelés következtében alakulhatott ki, mely a fiatal beteg esetén csípőprotézis beültetéséhez vezethet majd. Irodalmi adatok szerint az alkalmazott corticosteroid dózisa és az avascularis necrosis kialakulása között nincs direkt összefüggés, 2 hetes kezelés után kialakult esetekről is beszámoltak már.

A szerzők az eset kapcsán ajánlják, hogy a hasonló betegek vizsgálata és kezelése speciális allergológiai centrumokban történjen, ahol a szezonális rhinitis allergica kezelésére szakavatott személyzet képes az immunterápiát elvégezni. Az immunterápia során a beteg számára legmegfelelőbb allergénextractumokat alkalmazzák injekciós formában. A kezeléstől legjobb eredmény a betegség kezdetén várható, melynek befejezése után sokszor évekre tünetmentesség alakul ki. Az immunterápia esetleges szövődményei miatt az intézeti megfigyelés szükségességét, illetve a gyakorlott, szakavatott allergológusok „kezébe" ajánlják ezt a kezelési eljárást.

[Ref.: Napjainkban már sublingualisan alkalmazható immunterápiás készítmények is forgalomba kerültek.]

Zeher Margit dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Csökkentett ozmolaritású orális rehidráló oldat a hasmenés okozta gyermekkori dehidráció kezelésében: szisztematikus áttekintő tanulmány. Hahn, S., Kim, Y., Garner, P. (Department of Health Sciences and Clinical Evaluation, University of York, York YO10 5DD, Anglia): BMJ., 2001, *323*, 81.

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által javasolt orális rehidráló oldat nátriumkoncentrációja 90 mmol/l, glukózkoncentrációja pedig 111 mmol/l, ami összességében az oldat 311 mosmol/l ozmolaritását eredményezi. Ennek a rehidráló oldatnak a használata mellett több vizsgálatban hypernatraemia kialakulásáról számoltak be, ezért felvetődött alacsonyabb ozmolaritású oldat alkalmazásának a gondolata. *[Ref.: A WHO a magas nátriumtartalmú széklet ürítésével járó, koleriform hasmenés kezelésének nátriumigényét szem előtt tartva javasolta annak idején a magasabb ozmolaritású oldatot.]*

A szerzők áttekintő tanulmányuk számára olyan randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokat kerestek, amelyekben alacsonyabb ozmolaritású (≤ 250 mosmol/l) orális rehidráló oldatot alkalmaztak a gyermekkorban hasmenés miatt kialakult dehidráció kezelésére. Az adatok szisztematikus összegyűjtése során 15 olyan vizsgálatot találtak, amely megfelelt a kontrollált klinikai vizsgálattal szemben támasztott módszertani követelményeknek (említést érdemel, hogy ugyanakkor további 26 olyan vizsgálatot is találtak, amelyek nem feleltek meg a követelményeknek). A szisztematikus áttekintő tanulmány elsődleges kimeneteli paraméterének az orális rehidrációs kezelés közben kialakuló, előre nem látott infúziós igényt tekintették, míg a székletürítés mennyisége, a hányások gyakorisága és a hyponatraemia kialakulása alkották a másodlagos kimeneteli paraméterek csoportját.

Az elsődleges kimeneteli paramétert, az orális rehidrációs kezelés során fellépő infúziós igényt 9 vizsgálat tárgyalta a 15 közül. Ennek a 9 vizsgálatnak az értékelése azt mutatta, hogy az alacsony ozmolaritású orális rehidrációs oldat használata mellett kisebb eséllyel volt szükség intravénás folyadékkezelésre, mint a WHO által javasolt oldat alkalmazásakor (esély arány: 0,61, 95%-os konfidenciaintervallum: 0,47–0,81). A másodlagos kimeneteli paraméterek megítélését lehetővé tevő vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy az alacsony ozmolaritású oldat alkalmazásakor kisebb volt a székletürítés mennyisége és a hányás előfordulásának az esélye (esély arány: 0,71, 95%-os konfidenciaintervallum: 0,55–0,92), mint a WHO által javasolt oldat használata esetén. Hyponatraemia kialakulásáról mindössze 3 vizsgálatban számoltak be; a hyponatraemia megjelenésének kockázata nem volt szignifikánsan magasabb az alacsony ozmolaritású orális rehidráló oldat hasz-

nálatakor (esély arány: 1,43, 95%-os konfidenciaintervallum: 0,93–2,26).

A szerzők megállapítják, hogy a hasmenés miatt kialakult dehidráció tünetével kórházba felvett gyermekek kezelésében az alacsony ozmolaritású orális rehidráló oldat alkalmazása kedvezőbb a WHO által korábban javasolt standard oldat használatánál.

Decsi Tamás dr.

Diabetológia

A diabetes klinikai és pszichológiai lefolyása a serdülőkortól a fiatal felnőttkorig. Bryden, K. S. és mtsai (Dunger D. B. Dept. of Paediat., Box 116, Addenbrooke's Hosp. Hills. Road, Cambridge CB2 2QQ, Anglia): Diabetes Care, 2001, *24*, 1536-1540.

A szerzők azt az időszakot vizsgálták 1-es típusú fiatal diabetesesekben, amely a pubertástól átvezet a fiatal felnőttkorba. Ugyanis a pubertás a diabeteses fiatalok alapbetegségére is és hormonális felnőtté válásukban is szerepet játszik (gyakran előnytelenül befolyásolja). Az adatok többsége azt mutatja, hogy a diabeteses fiatalok életében a pubertás kora a legviharosabb időszak.

Az angliai szerzők 76 fiatalt (43 fiú, 33 lány, életkoruk 11–18 év) vizsgáltak, majd 65 újabb ellenőrzésre került 20–28 éves korukban. Ezen idő alatt gondosan figyelték a szénhidrátháztartás alakulását, a testsúly változását, s az esetleges szövődmények megjelenését. A fiatalok kérdőíveket kaptak, ezek a saját maguk által fontosnak tartott emocionális és viselkedési problémákra vonatkoztak. Amint a serdültekből fiatal felnőttekké váltak, pszichológiai jellegű kérdésekre is választ kellett adniuk.

A felnőtté válás időszakáig az átlagos HbA_{1c}-szint romlott a késői serdülőkorban és különösen a leányokban, s az érték átlaga 11,1% volt. Ugyancsak a leányokra vonatkoztatva volt jelentős a testsúlygyarapodás, ez a serdüléstől felnőtté válásig eltelt 8 évben 21–54%-os volt, szemben a fiúk 2–28%-os súlygyarapodásával. A diabetesre visszavezethető súlyos szövődmények közül 2 halálesetet említenek a szerzők, ezek közül csak az egyik volt visszavezethető diabetesre (ketoacidosis). Hypoglykaemiára visszavezethetően 2 vizsgált fiatal kognitív funkcióinak romlását észlelték. Ami a diabeteses szövődményeket illeti, az alapvizsgálat során ilyenek még nem fordultak elő, de a nyomon követés alatt a fiúk 25%-ában, a lányok 38%-ában már súlyos microvascularis eltéréseket vagy kezelt hypertoniát találtak. Ugyanebben a csoportban a HbA_{1c} átlagos értéke is szignifikánsan magasabb volt, mint a szövődmény nélküli esetekben.

Ami a pszichológiai vonatkozású problémákat illeti, az emocionális tünetek jóval gyakrabban fordultak elő leányokban, ugyanígy az önbecsülést jelző értékük is alacsonyabb volt. A leányok közül 27%-ban igényeltek pszichiátriai kezelést, míg a fiúk között 8%-ban került erre sor. A HbA_{1c} szintje ugyancsak összefüggést mutatott a viselkedésbeli problémákkal; akiknek volt ilyen, magasabb volt a HbA_{1c} szintjük is.

Az eredmények tehát azt mutatják, hogy a felnőtté válás az 1-es típusú diabetesesek között nem megy zökkenő nélkül, ebben az időszakban jobban oda kell figyelni a fiatalok gondozására.

Iványi János dr.

Az étrend, az életstílus és a 2-es típusú diabetes kockázata nőkben. Hu, F. B. és mtsai (Dept. of Nutrition, Harvard School of Public Health, 665 Huntington Ave., Boston, MA 02115, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 790-797.

A bostoni szerzőcsoport részletesen átgondolt és 16 éven át követett utóvizsgálatban számolt be olyan 84 941 egészségügyben dolgozó (főleg nővér) nő kérdőíves vizsgálatának eredményéről, amelyik arra utalt, hogy a szokásos étrend és a megkérdezettek életstílusa mennyiben van hatással 2-es típusú diabetes mellitus kialakulására.

A felméréseket 1980–1996 között végezték, az asszonyok induláskor egészségeseknek minősültek cardiovascularis megbetegedés, diabetes és rák szempontjából. Életmódjukról, étrendjükről rendszeresen tájékozódtak ismételt kérdőívek kiküldésével. Diabetes szempontjából alacsony kockázatúnak azokat a nőket vették, akiknek testtömegindexe (BMI) kevesebb volt, mint 25, étrendjük növényi rostokban és telítetlen zsírokban gazdag volt, továbbá szegény telített zsírsavakban, és az ún. glykaemiás telítettsége alacsony volt (ez az étrend hatását mutatja a vércukorszintre), akiknek mérhető volt a napi rendszeres fizikai aktivitása (legalább fél óra naponta), akik nem dohányoztak és akik naponta legfeljebb fél egységnyi alkoholt fogyasztottak. A kérdőívek igen részletesek voltak, csak a diétára vonatkozóan 61 tételből álltak, a kérdések tételeit a vizsgálati idő második felétől duplájára emelték. Az étrenddel kapcsolatos kérdéseken kívül a menopausa és a menopausával kapcsolatos gyógyszerek, a diabetes családi előfordulása is szerepelt a testsúly alakulására, a fizikai aktivitásra, a dohányzásra és az alkoholfogyasztásra vonatkozó kérdések mellett.

A 16 éves megfigyelés végén a 84 941 nő közül 3300 számolt be arról, hogy a megfigyelés során 2-es típusú diabetese alakult ki. Erre vonatkozóan a túlsúly, illetve az elhízás volt az egyetlen olyan biztos faktor, amelyik összefüggésbe hozható volt a diabetes kialakulásával. Emellett azonban – ha kisebb mértékben is – a mozgáshiánynak, a nem megfelelő étrendnek, a dohányzásnak és az alkoholabstinentiának egyformán szerepe volt a diabetes kialakulásában. Azokban a nőkben, (3,4%) akik eleve az alacsony kockázatú csoportba tartoztak (a fentebb említett 5 tényező figyelembevételével), a diabetes relatív kockázata (95%-os konfidenciaintervallum figyelembevételével) 0,09 volt.

A szerzők végkövetkeztetése az, hogy a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek többségében a diabetes kialakulása megelőzhető egészségesebb életmóddal.

Iványi János dr.

---

1. típusú cukorbetegség: új perspektívák a betegség patogenezisének és kezelésének területén. Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S. (Department of Pathology, Immunology, and Laboratory Medicine, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, USA): Lancet, 2001, *358*, 221.

Az epidemiológiai és genetikai vizsgálatok előrejelzése szerint 1997 és 2010 között az 1. típusú diabetes mellitus incidenciája kb. 40%-kal emelkedik. Az EURODIAB kollaborációs tanulmány alapján az évenkénti növekedési arány 3–4%. A fiatalabb korosztályra kivetítve a 0–4 éves korcsoportban 6,3%, az 5–9 éves korcsoportban 3,1% és a 10-14 éves gyermekek körében pedig 2,4% növekedési arány prognosztizálható. Az összesített korcsoporthoz igazított növekedési incidencia a Zunyi (Kína) régió 0,1/100 000/év adataiból kiindulva a legmagasabb Finnországi értékekig 40/100 000/év terjed.

Az IDDM-1. génrégió a 6. kromoszóma rövid karján (6p.21) lokalizált MHC (Maior Histocompatibility

Complex) osztályából (class I–III.) a HLA-DP-DQ és DR fehérjeantigéneket (class II.) reprezentálja. Ezek az allélek közel 45%-os valószínűséggel határozhatják meg a diabetes mellitus manifestatióját. A HLA-DR3 DR4, DQ-alfa és DQ-béta fehérjék jól ismert, HLA asszociált (IDDM-I gén) genetikai rizikómarkerek.

A kockázati markerek mellett a HLA asszociált protektív, diabetes kifejlődését inkább „kivédő" hatású HLA-asszociált haplotípusok vagy allélek is kiderültek. A HLA DR2 (DQBI*0602) protektív gén előfordulási aránya 20% Európában és az USA-ban, azonban a gyermekpopulációban ez az érték kisebb, mint 1%. Az 1. típusú diabetes mellitus heterogén, poligén anyagcsere-rendellenesség, a nem HLA típusú gének száma kb. 20, ezek közül jelenleg csak kettő funkciója ismert.

A microsatellit analízisekkel derült fény az IDDM-2 inzulin génre, melyet a 11-es kromoszóma rövid karja (11p.5.5) hordoz, ennek rövidebb, I. allélja a főleg diabetesre hajlamosító VNTR I. (Variable Number of Tandem Repears) a hosszabb III. osztályú allélja pedig diabetes kifejlődése ellen ható, protectiv determináns.

Ugyancsak nem HLA diabetogen 2. kromoszómán lokalizált (2q33) IDDM-12 gén, amely az immunreakciókat moduláló CTLA-4 (cytotoxicus T-lymphocyta asszociált protein) fehérje működését határozza meg.

Az utóbbi három évtizedben az 1. típusú diabetes mellitus előfordulásának drámai növekedését több környezeti faktor patogenezist „módosító" hatásaival is összefüggésbe hozták. A vírusfertőzések (cytomegalia, Coxsackie), a tehéntej- – bovin albumin – táplálás szerepe, a nitrozaminderivátumok toxicitása és a gyermekkori vakcinációk esetleges hatása jelentheti a legfontosabb „környezeti" kockázatokat. Az anyatejtáplálás előnyeivel szemben a tehéntejtáplálás az élet első hat hónapjában komoly diabetogen kockázati tényező, bár ezen (főleg skandináv) feltételezést a DAISY (USA) BABYDIAB study (Németország) nem erősítette meg.

A 9 hónap és a 3 éves kor közötti életperiódusban észlelhető a szigetsejt elleni autoantitestek jelentősebb titerű megjelenése és a többféle, többszörös szigetsejtellenes (ICA, IAA és anti-GAD) antitestképződés. Az 1. típusú diabetes bármely korban manifesztálódhat. A kezdetben 2. típusúnak minősített cukorbetegek 3–30%-áról derül ki, hogy ICA és főleg GADA pozitív 1. típusba tartoznak. A lassú kezdet és a patológiás folyamat „megnyúlása" LADA (latent autoimmune diabetes of adults) fennállására utalhat. Nagy esetszámú populációs vizsgálatok az 1. típusú cukorbetegekben 50%-ban LADA fennállását jelezték. Az insulitis (CD 3-CD 4 helper T-sejtek, B-lymphocyták, monocyta-macrophag infiltratio), a genetikai markerek és az immunmarkerek (GADA, IAA) együttesen a béta-sejt apoptoticus destructióját jelezhetik.

Többféle genetikai és immunológiai marker hosszú távú szinkron monitorozása biztosíthatja a korszerű prevenciót, a diagnosztikus klasszifikáció precizitását és a megfelelő predikciót.

Az ENDIT (European Nicotinacidamide Diabetes Intervention Trial) primer prevenciós tanulmány, jelenleg több, mint 500 beteg és rokonsági körének diabetológiai ellenőrzését folytatja. A multinacionális teammunka eddigi fázisában lényeges gyógyszermellékhatást nem észleltek, a nikotinsav preventív hatásának kiértékelése 2 éven belül várható.

A DPT-I (Diabetes Prevention Trial I. USA) study célja az volt, hogy az inzulinadás mint „antigén terápia" képes-e megakadályozni a diabetes mellitus kifejlődését, vagy elnyújtani a betegség fellépésének kezdetét. Az 1994-ben kezdett DPT-tanulmány eddig nem bizonyította a nagy kockázatú rokonságban alkalmazott „low dose" parenteralis inzulin preventív evidenciáit.

A per os és parenteralis inzulinterápia epidemiológiai adatainak összehasonlító feldolgozása szintén a közeljövőben várható.

Az ADA (American Diabetes Association) szakértői az 1. típusban IA immunmediált és IB nem immunmediált súlyos inzulindeficittel járó formát különítenek el. Az immunmediált forma a megfelelő szigetsejtellenes autoantitest pozitivitással jár (ICA, GADA, IAA), gyakorta társul speciális kórképekhez, például coeliakia, Addison-kór, polyendocrin szindróma (APS-I).

Az inzulinanalógok (Humalog, Aspart) gyorsabb, reprodukálhatóbb felszívódása, a gyors és hosszú hatású fix inzulinkeverékek használata, a „bázisbólus" elv precíz alkalmazása a „real time" glukózszint mérése (folyamatos monitorozásra alkalmas glukoszenzor készülékkel) a korszerű inzulinadagolási stratégia részei.

A pancreas- és vese-, ill. szigetsejttranszplantáció, xenotranszplantáció, steam cell transzplantáció sikerét az újabban alkalmazott kisebb mellékhatású, szelektívebb immunszuppressziót előidéző gyógyszerek, például mycophenolate alapozhatják meg (immuránterápia kiváltásával és a kisebb glycocorticoiddózisok igénybevételével).

A specifikus diabeteses szövődmények prevenciójában az ACE-gátlás, az újabb generációs statinok agresszív terápiás felhasználása (2,6 mmol/l LDL-C célérték alapján) és legújabban a szelektív proteinkináz C gátlás kap egyre jelentősebb szerepet. A génterápia, az inzulin encapsulatiós technika, az immuntolerancia-indukció a jövő reménységei abban a világban, ahol Európa és Észak-Amerika területén több, mint 2 millió ember szenved 1. típusú diabetes mellitusban.

Tóth Lajos Kázmér dr.

Van-e praedispositio intestinalis parasitosisra diabeteses betegekben? Nazligul, Y., Sabuncu, T. Ozbilge, H. (Bahcelievler, Cengiz Topel Cad., Rahmet Apt. D:10 Sanliurfa 63100, Törökország): Diabetes Care, 2001, *24*, 1503-1504.

Sanliurfa tartomány Anatolia délkeleti részében fekszik, itt a bélparazitósis igen gyakori, egyrészt a meleg klíma, másrészt a földművelésben felhasznált szennyvíz és a nem megfelelően tisztított ivóvíz miatt. A szerzők azt vizsgálták, hogy a diabetesesek fogékonyabbak-e ezen a vidéken a bélparazitósis különböző formáira, mint a nem diabetesesek.

200 diabeteses (16 1-es típusú és 184 2-es típusú) beteg részletes vizsgálatáról számolnak be, leleteiket 1024 nem diabeteses egyén vizsgálatának eredményével vetették egybe. A 72 férfi és 128 nő alkotta diabeteses csoport átlagos életkora 45,2 év volt, többségük (106) per os antidiabeticumot kapott. Az összehasonlításra szolgáló nem diabetesesek többsége is nő volt, életkoruk átlaga 40,0 év.

Székletmintákat többször is vizsgáltak, és az eredmények szerint a 200 diabeteses 47%-a (94 egyén) bizonyult bélparazitákkal fertőzöttnek. Ezek közül az *Ascaris lumbricoides*-fertőzések álltak az első helyen 57,5%-kal, majd csökkenő arányban a *Trichuris trichura-*, az *Entamoeba histolytica-*, a *Giardia intestinalis-* és a különböző taeniafertőzések. 15 betegben többszörös fertőzést találtak. A férfiak és nők között a parazitás fertőzés incidenciáját tekintve nem volt különbség.

Az összehasonlító adatok szerint a kontrollcsoportban 53,4%-ban találtak bélparazitósist, 72 egyénben többszörös előfordulást is. Ebben a csoportban is az *Ascaris lumbricoides* előfordulása dominált. Az eredményeket összehasonlítva az intestinalis parasitosis prevalenciáját a diabeteses csoportban szignifikánsan alacsonyabbnak találták (47% vs. 53%).

A diabetesesek alacsonyabb fertőzöttségét a szerzők azzal magyarázzák, hogy a diabeteses betegek alapbetegségük miatt sűrűbben jártak orvosaikhoz ellenőrzésre, s így a bélparasitosis okozta panaszokra is hamarabb fény derült.

Iványi János dr.

A dohányzás ártalmai

A dohányiparral kötött megállapodás és a magazinokban megjelenő dohányreklámok. King, III C, Siegel, M. (Harvard Business School and Boston University, Boston, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 504-511.

Az USA 46 szövetségi államának főügyészei 1998-ban átfogó megállapodást (Master Settlement Agreement) kötöttek a négy legnagyobb dohánygyártóval. A megállapodás – többek között – megtiltja a 18 évesnél fiatalabbakat megcélzó dohányreklámot. A szerzők arra a kérdésre keresték a választ, hogy ez a megállapodás érvényesült-e a gyakorlatban.

Megvizsgálták 1995 és 2000 között a reklámköltségek alakulását 15 meghatározott „ifjúsági" cigarettafajta esetében, valamint azt, hogy a fiatalok milyen mértékben voltak kitéve a dohányreklám hatásának 38 magazinban. Azt a cigarettafajtát minősítették „ifjúságinak", amelyet a 8., 10. és 12. osztályos dohányos gyerekek több mint 5%-a szívott. „Ifjúságinak" minősítették a magazint, ha olvasóinak legalább 15%-a vagy legalább 2 millió olvasójuk 12 és 17 éves kor közötti volt – ebbe a csoportba soroltak 21 magazint a vizsgált 38-ból. A 15 vizsgált cigarettafajta az ifjúsági piac több mint 97%-át tette ki.

A 15 ifjúsági cigarettafajtának a 38 magazinban történő reklámozására fordított összeg a vizsgált időszakban 219,3 millió és 291,1 millió USD között ingadozott, de 2000-ben csaknem ugyanannyi volt, mint a megállapodás előtt 1998-ban (216,9 millió illetve 219,3 millió USD). Az ifjúsági cigarettafajtáknak az ifjúsági magazinokban történő hirdetésére költött összeg 2000-ben valamivel magasabb volt, mint 1998-ban, a megállapodás előtt (59,6 millió, illetve 58,5 millió USD), de közben, 1999-ben – tehát már a megállapodás után – a 67,4 millió USD-t is elérte.

Külön vizsgálva a legnépszerűbb ifjúsági cigarettafajtákat, az ifjúsági folyóiratokban megjelenő hirdetésekre költött összeg még markánsabban emelkedett (például a Camel esetében 13 millióról 20 millióra, 53,8%-kal). Egy standardizált mutatószámmal mérték, hogy a fiatalok milyen mértékben voltak kitéve a cigarettareklámok hatásának. Azt találták, hogy a fiatalok az egész vizsgált időszakban jobban ki voltak téve az ifjúsági cigarettafajták, mint az egyéb fajták hirdetéseinek, és az expozíció mértéke viszonylag stabil volt. Az ifjúsági cigarettafajták hirdetése 2000-ben átlagosan a fiatalok 81,9%-át érte el, átlagosan 17 alkalommal. A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy az 1998-ban megkötött egyezmény nem bizonyult alkalmasnak arra, hogy a fiatalokat megvédje a dohányreklám hatásától, elsősorban azért, mert a dohánygyártók nem tartották be a megállapodást. (Két vállalat, a Philip Morris és a Brown and Williamson 2000 szeptemberében módosította hirdetési politikáját, de ezt nem követte a másik két nagy dohánygyártó). Az adatok elemzése azt bizonyítja, hogy még a megállapodás korrekt betartása esetén is jelentős mértékben ki vannak téve a fiatalok a cigarettareklám hatásának.

[Ref.: Számos ország tapasztalata bizonyítja, hogy csak a teljes dohányreklám-tilalom eredményezi a fiatalok dohányzásának visszaszorítását. Ezért is örvendetes, hogy 2002. január 1-jétől hazánkban is életbe lép a dohányreklámok teljes tilalma.]

Vadász Imre dr.

Érbetegségek

Thromboangitis obliterans (Buerger-kór). Olin, J. W. (Heart and Vascular Institute of New Jersey, Morristown): N. Engl. J. Med., 2000, *343*, 864.

A Winiwarter, majd Buerger által leírt kórkép a karok és a lábak kis- és középméretű artériáinak és vénáinak nem atheroscleroticus, szegmentális gyulladásos betegsége. A gyulladásos thrombus az érfalat viszonylag megkíméli. Nyugat-Európában 0,5–5,6%-ban, Izrael ashkenazi törzseiben 80%-ban fordul elő. A kórfolyamat oka ismeretlen, de keletkezésében a dohányzásnak kimagasló szerepe van.

Az akut fázisban kórszövettanára jellemző az occlusiv, erősen sejtes gyulladásos thrombus polymorphonuclearis leukocytákkal, microabscessusokkal és sokmagvú óriássejtekkel. Az intermedier szakaszban az erek thrombusai fokozatosan szervülnek. Az érfal normális szerkezete a krónikus stádiumban is megmarad. A lamina elastica interna érintetlen, amely elkülöníti a Buerger-kórt az arteriosclerosistól és a szisztémás vasculitis egyéb alakjaitól.

Bár a Buerger-kór a végtagok distalis részeiben fordul elő, de más szervek ereiben is felléphet. A 40–50 év közötti férfiak betegsége. Nőkben ritkább. A klinikai képét – 112 beteg kórtörténetének feldolgozása alapján – 62%-ban a claudicatio, 80%-ban a nyugalmi fájdalom, 76%-ban az ischaemiás fekély, 38%-ban thrombophlebitis, 44%-ban Raynaud-jelenség, 69%-ban érzészavar és 63%-ban a kezek keringési zavarára utaló kóros Allen-teszt jellemzi. Az utóbbi gyakran torz eredményt ad.

A Buerger-kór angiográfiás képén a kis- és középereken szegmentális elváltozások észlelhetők ép szakaszokkal váltakozva. A kép distalisan súlyosabb, a normális proximalis ereken nem látszik atherosclerosis. Az occlusiók körül collateralisok figyelhetők meg.

A diagnózis kimondásakor az atherosclerosis, a diabetes mellitus, autoimmun betegségek, embolusforrás és hypercoagulabilitas mindig kizárandók.

A terápiában a legfontosabb a dohányzás elhagyása. A többi kezelés nem végleges és még a kísérletezés szakaszában vannak. A prosztaglandinanalóg iloprost után fél évvel a betegek 6, aspirin után 18%-ánál kellett amputatiót végezni.

Kollár Lajos dr.

Gastroenterologia

Coeliakiás betegek és rokonaik mortalitása (cohort tanulmány). Corrao, G. és mtsai (Cattedra di Statistica Medica, Universitá di Milano-Bicocca, Olaszország): Lancet, 2001, *358*, 356-361.

Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy coeliakiás betegek és rokonaik mortalitása emelkedett. Pontos, differenciált adatok azonban nincsenek. A szerzők jelen munkájukban igyekeztek felmérni coeliakiás betegek és közeli vérrokonaik (egyenes ági leszármazottaik) mortalitását.

Prospektiv cohort tanulmányt készítettek, amelyben 1072 felnőtt beteget vizsgáltak. Betegségüket 1962 és 1994 között diagnosztizálták Olaszország 11 különböző gasztroenterológiai osztályán. A diagnózis kritériuma

a vékonybél-biopsiás szövetmintában észlelt szubtotális vagy súlyos boholyatrofia és egyidejű cryptahyperplasia volt, valamint a gluténmentes diétára bekövetkező javulás. Egy második csoportot az egyenes ági leszármazó vérrokonok képeztek, összesen 3384 személy. Megvizsgálták, hogy az azonos összetételű nem coeliakiás populáció népegészségügyi adataihoz is viszonyítva (standardizált mortalitási ratio) hogyan alakult a mortalitás.

Azt találták, hogy 1998-ig követve a betegek sorsát, 53 coeliakiás beteg halt meg az általában várható 25,9-cel szemben. A mortalitás súlyos, jelentős emelkedése a diagnózis felállítását követő 3 évben és főként a malabsorptiós betegeknél észlelhető. Magas volt a mortalitás a gluténmentes diétát nem pontosan tartó betegek esetében is. Az enyhébb klinikai tünetekkel járó coeliakiás betegek körében non-Hodgkin-lymphoma volt a vezető halálok. A nem coeliakiás rokonok körében az átlagostól szignifikánsan eltérő halálozást nem észleltek.

A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy coeliakiás betegeknél a betegség felismerését követő azonnali szigorú diéta csökkenti a mortalitást. További vizsgálatok szükségesek az enyhe klinikai tünetekkel jelentkező coeliakia és az intestinalis lymphoma kapcsolatának vizsgálatára.

Pollák Richárd dr.

A gyakorlat kérdései

Mit akarnak tudni a betegek a mellékhatásokról? Ernst, E. Fortschr. Med., 2001, *143*, 26/27. sz. 20.

Az USA-ban 2500 beteget kérdőívvel interjúvoltak meg arra vonatkozóan, hogy milyen részletességgel igénylik a mellékhatásokra vonatkozó felvilágosítást. A megkérdezettek 75%-a minden mellékhatást szeretne tudni, 13% csak a legalább 1:100 000 gyakoriságúakat, 10% az 1:100-hoz gyakoriakat, 0,4% pedig semmire sem kíváncsi.

A megkérdezettek 3/4 részének az a véleménye, hogy az orvosnak nincs joga ahhoz, hogy a mellékhatásokra vonatkozó információkat megtartsa magának – az USA-ban.

Ezek az adatok megdöbbentőek. Az orvosok ugyanis zömmel úgy vélik, hogy a betegeket nem érdeklik – ne érdekeljék – a mellékhatások. Persze nagy kérdés, hogy az általában nagy forgalomra tekintettel van-e idő a megkívánt nagyon részletes informálásra.

[Ref.: A hazai kártérítési perek tanulsága szerint hazánkban is sok kívánnivalót hagy maga után az informálás. Idő itt sincs mindenre, különösen a műtétekkel kapcsolatos felvilágosításra. Gyógyszerek mellékhatásait illetően miért nem elég a gyógyszerhez mellékelt cédula? S miért kellene az orvosnak jobban – és többet – tudnia, mint a gyárnak?]

Aszódi Imre dr.

Hematológia

Anti-CD22 rekombináns BL22 immunotoxin hatása kemoterápiarezisztens hajas sejtes leukaemiában. Kreitman, R. J. és mtsai (Laborat. of Molecular Biology, the Medicine Branch, and the Laborat. of Clinical Pathology, Nat. Cancer Inst., Bethesda, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 241-247.

Hajas sejtes leukaemia (HCL) a különböző típusoknak mintegy 2%-át képezi, tünetei jól ismertek. Terápiájában a splenectomia palliatív, IFNα a betegek 30–70%-ában képes részleges és teljes remissziót kiváltani, ami az esetek 5–10%-ában rövid ideig tart. A purinanalógok közül a pentostatin és a cladribin ugyan 85%-ban képes remissziót kiváltani, de a gyógyszerrezisztens betegek egyéb kezelésre is rezisztensek. Hajas sejtes leukaemiában (HCL), elsősorban annak egy variánsában, nagyszámú leukaemiás sejt kering a vérben, ilyen esetekben a kemoterápia hatása minimális.

A klasszikus vagy variábilis hajas sejtek CD22 pozitívak, adhéziós molekulák expressziója kizárólag B-sejteken fordul elő. A CD22-t expresszáló sejtek jelölésére rekombináns immunotoxint alkalmaztak – *RFB4 (dsFv) -PE38 (BL22)* – ami a monoklonális RFB4 CD22-ellenes antitest variábilis domainját tartalmazza (Fv). Az FvPE38 pseudomonas exotoxin fragmenthez kapcsolódik, melynek domainjei a sejthalálért felelősek, viszont hiányoznak sejthez kötődő domaenjeik. BL22 endocytosis útján jut a sejtbe, majd a cytosolba jutva a 2(ADP-r-EF2) faktor ADP ribolizációját katalizálja, aminek következtében a leukaemiás sejt elpusztul. BL22 képes komplett remisszióra egerek B-sejtes lymphomájában és *in vitro* elpusztítja a friss human malignus B-sejteket.

A vizsgált 16 HCL betegben a keringő malignus sejtek CD22-t expresszáltak neutralizáló BL22-ellenes antitest nélkül, és standard kemoterápiára kivétel nélkül rezisztensnek bizonyultak.

A betegek átlagos életkora 54 év és a diagnózistól számított átlagos idő 8 évnek bizonyult. A betegek hajas sejtjei CD22 pozitívak voltak; a 16 közül 13-nak a betegsége klasszikus volt CD25, CD11c és CD103 expresszióval, jellegzetes morfológiával. A három ettől eltérő betegnél a CD15 v. CD103 hiányzott. A terápia elkezdése előtt a betegeket purinszármazékokkal kezelték, betegségük kivétel nélkül cladribinrezisztenseknek bizonyult.

A BL22 baktériumtoxint tartalmaz, ami emberekben immunogén, jóllehet neutralizáló antitestek keletkezését csak 4 esetben látták 1–4 ciklus után. Az egyik betegnek BL22-terápia előtt alacsony volt a neutralizáló antitest titere, ezért jól reagált az első ciklusra. A BL22 korlátolt immunogenitása ismételt ciklusok adását tette lehetővé.

A 16 beteg közül 11-ben komplett (CR) és 2-ben parciális remissziót (PR) észleltek, utóbbiak terápiája folyamatos. A többi háromban, akik 2–6 μg/kg-os adagot kaptak, neutralizáló antitesteket mutattak ki. A reziduális hajas sejtek mindig erősen CD22 pozitívak. Akadt két olyan beteg, akikben a keringő leukaemiás sejtek aránya 89% és 99,5%-kal csökkent, jóllehet valamivel kevesebb, mint 50%-ban csökkent az abdominalis massza tömege, akiknél éppen neutralizáló antitestek miatt a terápiát nem folytatták. A 13 CR és PR-ba jutott betegben a kóros radiológiai jelek eltűntek, a lép megkisebbedett, az abszolút neutorophil- és thrombocytaszám emelkedett a hgb-nal együtt.

A 6 CR-ba került beteg mindössze egy ciklusban kapott BL22-t, míg 5 esetben a remisszió csak 2–9 ciklus után következett be. Ahol a terápiás válasz gyors volt, a keringő hajas sejtek mennyisége konzisztens volt a BL22 direkt citotoxikus hatásával. A legtöbb esetben a terápia 3. napján a leukaemiás sejtek 90%-a eltűnt, sőt a 8. napon számuk 99%-kal csökkent. A variáns formában az első 24 óra után csökkent a keringő hajas sejtek mennyisége már az első ciklust követően, akiknél a kemoterápia hatástalan volt.

A minimális reziduális betegséget a csontvelőben immunhisztokémiai analízissel mutatták ki CD20 (L26) és CD3 (Leu4) antitestekkel. A 11 CR-ba jutott beteg közül mindössze egy esetben fordult ez elő a csontvelőben. Monoklonális antitesteket is csak egy betegnél találtak.

A 11 CR-s beteg közül háromnak a folyamata variábilis, az egyiknek klasz-

szikus, mindannyian relapsusba kerültek 8, 7 és 12 hónap múlva. A BL22 dózisfüggően citokinrelease szindrómát vált ki lázzal, myalgiával, hypotoniával és arthralgiával, ami BL22-ellenes immunválasz következménye. A TNFα-szint a normális többszörösére emelkedett. Ennek a mellékhatásnak az elhárítására előzetes rofecoxin és infliximab hatásosnak bizonyult. Két betegnél súlyos, de teljesen reverzíbilis haemolyticus uraemiás szindróma is előfordult a második terápiás ciklust követően, ami miatt plasmaferezisre volt szükség, mindkettő CR-ban maradt 11, ill. 16 hónapig. 14 betegnél hematológiai toxikus hatásokat nem észleltek cytopenia és T-sejtszám-csökkenés formájában.

Végeredményben CD22-expresszió minden HCL-ben szenvedő betegben kimutatható volt, koncentrációja nagyobb mint a CD25-é, ezért javasolható rekombináns immunotoxin a betegség terápiájában. Haemolyticus uraemiás szindróma oka a két CR-ba jutott betegnél ismeretlen. Fatális esetet közöltek combotoxterápia hatására [RFB4-deglikozilált ricin A-lánc és HD37-deglikozilált ricin A-lánc (CD19-ellenes) kombináció], ami alátámasztja a CD22-mechanizmust. Megfelelő intézkedésekkel a vese elváltozása megelőzhető. Ennek ellenére a haemolyticus uraemiás szindróma továbbra is súlyos potenciális szövődmény.

A deglikozilált ricin A-lánc konjugátummal szemben a kisebb BL22 molekula nem okoz tüdőödémát, távlata a HCL bizonyos formájában ígéretes.

Bán András dr.

Intenzív betegellátás

A v. femoralis és subclavia katéterezésének komplikációi intenzív osztályos betegeken: randomizált, kontrollál vizsgálat. Merrer, J. és mtsai (Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Poissy/St Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ. Gaillavd 78303 Poissy, Franciaország): JAMA, 2001, *286*, 700-707.

A kritikus állapotú betegeken történő vénabiztosítás behatolási helye, az eddigi irodalom alapján, meghatározza a szövődmények előfordulását, bár az adatok sok ellentmondást hordoznak. A munkacsoport azt vizsgálta, hogy a v. femoralison keresztüli bevezetés növeli-e a mechanikus, a fertőzéses, és a thromboticus szövődmények számát a v. subclavián történő bevezetéssel szemben.

A vizsgálatok 8 franciaországi (4 egyetemi és 4 közkórházi) intenzív osztályon folytak, átlagosan 25 hónapon át, 249 betegen. Folyamatosan beválogatták mindazon 18 év feletti beteget, akiknél az első centrális véna (CV) katéterezés történt az osztályon és az előző 15 napban vagy a felvételkor nem volt CV-katétere. Kizáró okok: sürgősségi CV-katéterezés, moribund állapot, jelentős alvadási zavar, súlyos hypoxia, anatómiai defektus, bőrhiány, műtét és phlebitis, mely akármelyik helyen kizárta volna a szúrást, illetve férfiaknál a ≥ 35 kg/m² és nőknél a ≥ 30 kg/m² testtömegindex.

A randomizálás központilag, bejelentést követően történt, figyelembe véve az osztályt és a behelyezendő kateter lumeneinek számát. Egy-, két- vagy háromlumenű standard poliuretán katétert használtak. A szúrást szakorvos, vagy felügyelettel rezidens végezte. Sikertelen kísérlet esetén másik oldal szúrása megengedett volt.

Szúráskor a sebészi sterilitás szabályainak (bemosakodás, izolálás, sapka, maszk, köpeny, kesztyű) maximális betartása kötelező volt. Nem szabták meg azonban a dezinficienst és a kötéscsere gyakoriságát, hanem a megfelelő helyi előírásokat engedélyezték. Szemipermeábilis, transzparens fedést használtak. A katétert infúzió, transzfúzió és gyógyszerek bejuttatására egyaránt használták. A CV-katéter eltávolítását az intenzív osztályos team – szükségességtől és szövődménytől függően – határozta meg.

A beszúrástól az eltávolításig keletkezett mechanikus sérüléseket dokumentálták. Ha speciális beavatkozást igényeltek, súlyos szövődményként regisztrálták. A katétervéget eltávolításkor egyszerűsített, kvantitatív technikával vizsgálták. Katéterrel kapcsolatos sepsist (KKS) állapítottak meg, ha a katéterviselés alatt, illetve az eltávolítást követő 48 órán belül 1 vagy 2 perifériás vérminta bakteriológiai vizsgálattal pozitív volt. Katétervég pozitivitás esetén, két szerző a kórlefolyás alapján kategorizálta, hogy a kontaminációs (< 1000 telep/ml és nincs KKS), a kolonizációs (≥ 1000 telep/ml és nincs KKS), a valószínű KKS, vagy a biztos KKS csoportba tartozik-e az eset, és az utolsó kettőt súlyos szövődményként regisztrálták.

Thrombosis keresése az eltávolítást követő 4 napon belül történt szisztémás kompressziós sonographia vagy duplex Doppler-ultrahang alapján. Részleges thrombosisnak tekintették, ha fali thrombus mellett normális áramlás volt a subclavia és az axillaris, illetve a femoralis és az iliaca vénában, és teljes elzáródásnak, ha ezeket a vénákat nem összenyomhatónak találták és nem észleltek áramlást.

A v. femoralis katéterezése nagyobb infekciós rátával (19,8% vs. 4,5%, $p < 0,001$), és több súlyos infekcióval (4,4% vs. 1,5%, $p = 0,07$), valamint thromboticus rátával (21,5% vs. 1,9%, $p < 0,001$) és teljes elzáródással (6% vs. 0%, $p = 0,01$) járt. A mechanikus szövődmények (17,3% vs. 18,8%) és a súlyos mechanikus szövődmények (1,4% vs. 2,8%) tekintetében nem volt különbség a két csoport között.

A szövődményekre esetleg hajlamosító faktorok közül előzetes elemzésekkel 18 tényezőt vettek figyelembe a végső, multivariációs elemzésben. Mechanikai komplikáció szempontjából a szúrás időtartama, két résztvevő osztály és az éjszakai szúrás növelte a rizikót. Az infekció és a thromboticus szövődmény szempontjából az egyetlen, jelentős hatású kockázati tényező a femoralis véna katéterezése. A katéteren keresztül adott antibiotikum csökkentette a fertőzés veszélyét.

Korábban a jugularis és a subclavia véna összehasonlításában mutatták ki, hogy az infekciós és a thromboticus szövődmények aránya nagyobb a jugularis véna használatakor, itt a femoralis és a subclavia véna összevetéskor a femoralis véna, mint bevezető út jelentette ugyanezekre a szövődmények vonatkozóan a nagyobb kockázatot.

Futó Judit dr.

Képalkotó eljárások

Klinikai tünetek alapján nem gyanított akut appendicitis CT-diagnózisa mononucleosis infectiosában. Zissin, R. és mtsai (Department of Diagnostic Imaging, Meir Hospital, Sapir Medical Center, Kfar-Saba. Sacker School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Izrael): Journal of Clinical Imaging, 2001, *25*, 272.

A 22 éves nő egy hét óta lázas, fáj a hasa és a bal válla, sápadt. A láza 38 °C, a fehérvérsejtek száma 15 300. Peritonitis klinikai jeleit észlelték. A nőgyógyászati UH nagymennyiségű hasűri folyadékot jelzett.

Haemoperitoneumra gyanakodtak. A laparoszkópia léphaematomát mutatott. A sürgősen elvégzett műtétkor feltűnt a nagyobb, vérbő lép megrepedt tokjával, amit eltávolítot-

tak. Szövettani vizsgálata mononucleosis infectiosának (MI) megfelelő immunoblastos beszűrődést és hyperplasiát talált. Az EBV elleni magas szérum-IgG- és -IgM-szint megerősítette a MI diagnózisát.

Öt nap múlva láza 39,4 °C, a fehérvérsejtek száma 24 720, amelyek többsége atípusos lymphocyta. Az elkészített hasi CT bal oldali subphrenicus folyadékgyülemet, kevés szabad hasűri folyadékot és megnagyobbodott mesenterialis nyirokcsomókat észlelt. Az epehólyag fala vastagabb volt. A has jobb alsó negyedében beszűrődött környezetben folyadékkal telt, megvastagodott falu tubularis képződmény ábrázolódott. Akut appendicitisnek vélték. A beteg ismételt műtétekor a hasüregben fél liter régebbi vért találtak, amit a gyulladt féregnyúlvánnyal együtt eltávolítottak.

A szövettani vizsgálat az appendix falában és a környező zsírszövetben proliferatív immunoblastos beszűrődést mutatott, amely a lument beszűkítette, pangást hozott létre és akut appendicitist váltott ki.

Felnőttekben az EBV-fertőzés MI-képében jelenik meg. Csaknem minden szervben megfigyelhető a lymphocyták erős proliferációja és lymphocytás beszűrődés kialakulása. A klinikai kép változatos: generalizált lymphadenopathia, hepatosplenomegalia és tonsillitis/pharyngitis. A hasfájást a megnagyobbodott, feszülő nyirokcsomók, máj és lép okozzák. A lép meg is repedhet.

Kollár Lajos dr.

Lipidológia

Cerivastatinkezelés során bekövetkező gyors C-reaktív protein szint csökkenés 785 primer hypercholesterinaemiában szenvedő betegben. Ridker, P. M., Rifai, N., Lowenthal, S. P. (Brigham and Women's Hospital, Boston Children's Hospital Medical Center, Boston, Mass Bayer Pharmaceuticals, Westhaven, Conn., USA): Circulation, 2000, *103*, 1191-1193.

A HMG-Co A reduktáz gátlókkal (statinok) történő tartós kezelés csökkenti a C-reaktív protein szintjét. A csökkenés sebessége, dózis-válasz jellemzői azonban eddig nem voltak ismeretesek.

A szerzők jelen közleményükben mérték a C-reaktív protein (CRP), LDL-koleszterin (LDL-k) és HDL-koleszterin (HDL-k) szintjét 885 primer hypercholesterinaemiában szenvedő betegben a vizsgálat kezdetekor és 8 héttel 0,4 vagy 0,8 mg napi cerivastatin szedése után. Azt találták, hogy összességében a cerivastatin 13,3 százalékkal csökkentette a CRP középérték szintet ($p < 0,001$) és 24,5 százalékkal az átlagos CRP szintet ($p < 0,001$). Bár az LDL-k gyors csökkenése dózisfüggő volt (átlagos LDL-k-csökkenés 37,3 százalékos 0,4 mg dózisnál, és 42,2 százalékos 0,8 mg cerivastatin dózisnál), de nem volt tisztázható dózis-válasz összefüggés a CRP-csökkenés szempontjából. De nem tudtak kimutatni korrelációt a CRP-szint-változás mértéke és az LDL-k-szint ($r = -0,08$) és a HDL-k-szint változásában sem ($r = -0,04$). Nem tudtak korrelációt bizonyítani a kiindulási CRP- és lipidszintek, valamint a kezelés végén mért CRP- és lipidszintek között sem.

Végkövetkeztetésük, hogy 785 primer hypercholesterinaemiás beteg CRP-szintje szignifikánsan csökkent 8 hetes cerivastatinkezelés után, amely függetlennek bizonyult a lipidszintek csökkenésétől.

[Ref.: Az LDL-koleszterin és a C-reaktív protein egyaránt fontos cardiovascularis kockázati tényező. A C-reaktív protein csökkenésének magyarázata az lehet, hogy az atherogenesis során lerakódik az artéria falában. A szálakra felbomlott LDL-molekulákat a macrophagok könnyen felveszik, és velük habsejteket képeznek. Mivel a természetes LDL-koleszterin nem tud habsejtképződést indukálni, valószínű, hogy a C-reaktív protein opszonizáció révén felhasználhatóvá teszi a természetes LDL-koleszterint a macrophagok számára.]

Orosz István dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A Borna vírus tropizmusa és célzott patogenezise: vírus-gazda interakciók egy idegfejlődési modellben. Jornig, M., Briese, T., Lipkin, W. I. (Eds.: M. J. Buchmeier, I. L. Campbell), Advan. Virus Res., 2001, *56*, 557-582.

A Borna-kór vírusával (BDV) immunkompetens rágcsálók fertőzhetők. A BDV egy neurotrop vírus, mely a fertőzés helyétől intraaxonalisan terjed. Replikációja döntően a limbicus rendszerben történik, ez még meg nem magyarázott, de feltehetően szerepe van a proteinkináz C epszilon izotípusának, mely magas koncentrációban van jelen a limbicus rendszerben.

Függetlenül attól, hogy a BDV-nek van-e szerepe humán neurológiai zavarokban, állatkísérletes modellek segíthetnek az autismus, schizophrenia vagy más kórképek megértésében. Két modell is rendelkezésre áll: a felnőtt és az újszülött Lewis-patkány.

Felnőtt patkány: viralis modell a mozgási rendellenességekre: Amint autismusban, schizophreniában és más viselkedési zavarokban is, a felnőtt patkány motoros és viselkedési zavarai a központi idegrendszer (CNS) dopaminrendszerére vezethetők vissza, de szerotonin- és más abnormitás is társulhat hozzá. Mindenesetre jellegzetes a fokozott érzékenység dopamin-agonistákkal és -antagonistákkal szemben. Azt a hipotézist állították fel, hogy a BDV hatása a dopaminreceptorokra irányul. Egyébként felnőtt állatokban kifejezett a CNS gyulladása, az agytömeg csökkenése, a gliosis, melyek drámai motoros és viselkedési zavarokban fejeződnek ki.

Újszülött patkány: modell az idegfejlődési zavarokra. Újszülött patkányok BDV-fertőzésének fő következménye a cerebellum és a hippocampus dysgenesise, mely leginkább az autismusnak felel meg, annak neurofejlődési képével egyezik, de a klinikai megnyilvánulások is fedést mutatnak.

Jellegzetes a növekedésbeli visszamaradottság, az alvás-ébrenlét ciklus zavara és a sós víz preferencia. A 15. postinfekciós héten perzisztens kognitív, szocioemocionális, kommunikációs és motoros viselkedési zavarok figyelhetők meg a térbeli tanulás defektusa, fokozott motoros aktivitás és csökkent „aggodalmaskodási" szint mellett. A motoros ügyesség zavara a cerebellum fejlődésének visszamaradottságával magyarázható. Ataxia azonban nagyon ritka. Észlelhető a cerebellum granulált sejtrétegének elvékonyodása, a Purkinje-sejtek vesztése. Érintett két agyi area, a nucleus accumbens és a striatum, ezeknek is befolyása van a játékviselkedésre. A tünetek arra utalnak, hogy az idegi szignálkörök zavara állhat fenn, elsősorban a noradrenerg, automatikus szignáloké.

[Ref.: A Borna kórt mintegy 200 éve ismerték fel Dél-Németországban lovakban. Az inkubáció kb. 4 hét, és az akut folyamat 1–3 hét alatt lezajlik – 8%-os letalitással. Jellemző a hiperaktivitás mozgásban, szexualitásban, evésben. Ágense egy negatív RNS vírus (BDV). Természetes úton fertőződnek a BDV-vel juhok, tevék, lámák, szarvasmarhák, sőt struccok és macskák is. Nincs igazolt szerepe a vírus-

nak emberi kóros állapotokban, de magasabb antitesttitereket és nagyobb gyakoriságot észleltek schizophrenia egyes szakaszaiban és akut depresszióban. Vizsgálták esetleges szerepét autizmusban – negatív eredménnyel. Szibériában, jakutok között 100 éve ismert az ún. Viliuiisk encephalomyelitis, mely tüneteiben erősen emlékeztet a lovak Borna-kórjára. Mindenesetre a ma elfogadott álláspont az, hogy ember is fertőződhet, a BDV-fertőzhet embert – döntően macskák közvetítésével, de a human fertőzés tünetmentes.]

Kétyi Iván dr.

A meningococcus okozta megbetegedés rizikója kollégiumi hallgatók között. Rosenstein, N. E. és mtsai (Meningitis and Spec. Path. Branch, CDCP, Atlanta, GA, USA): JAMA, 2001, *286*, 688-693.

1997-ben az a javaslat született, hogy a kollégiumi hallgatókat oltsák quadrivalens vakcinával *Neisseria meningitidis*-fertőzéssel szemben. Több helyen bevezették a vakcinálást, bár az arra vonatkozó felmérések hiányoztak, hogy mennyire tekinthetők a kollégisták rizikócsoportnak. Így a CDC és az epidemiológusok szövetsége (CSTE) 1998-ban elhatározta a szükséges ilyen irányú vizsgálatokat.

1998. 09. 01. és 1999. 08. 31. között 231 kollégium részvételével gyűjtötték adataikat, és egy nem tanuló, azonos létszámú 18–23 éves csoport alkotta a kontrollcsoportot. 82 hallgató esetében következett be *Meningococcus* okozta megbetegedés (0,7 százezrelék), míg az incidencia a kontrollcsoportban 1,4 százezreléknek felelt meg. A közös hálóhelyiséget használó hallgatók rizikója lényegesen magasabb volt: 5,1 százezrelék. Miután a megbetegedettek 68%-a olyan típussal fertőződött, mely ellen a vakcina védettséget nyújtott volna (nem B toktípus), a szerzőcsoport javasolja kollégisták számára a quadrivalens poliszacharida vakcina bevezetését.

[Ref.: Minden eddigi epidemiológiai tapasztalat az alacsony contagiositású N. meningitidis *esetén magas rizikónak a szoros kontaktust tartja. A közlemény is ezt erősíti meg.]*

Kétyi Iván dr.

Rekurrens bakteriális meningitis: szükség van érzékeny képalkotásra. Carol, E. D. és mtsai (Dept. Pediatr. Infect., Immunol., Newcastle Gen. Hospital, Newcastle upon Tyne, Anglia): BMJ, 2001, *323*, 501-503.

A rekurrens meningitis gyermekkorban szokatlan és az esetleges immundeficiencia kimutatására vizsgálatokat kell végezni, beleértve antitest- vagy komplementdefectust, hyposplenismust. Ugyanilyen fontos a cranialis anatómiai defectusok, főleg olyan fracturák megállapítására, melyek az agyalapot érintik, vagy kiterjednek a sinusokra. Lehetnek craniospinalis dermalis sinusok, neurenterikus vagy dermoid cysták, occult nasalis encephalocelék és bármilyen kapu, melyen keresztül kórokozók bejuthatnak.

Az érzékeny képalkotó módszerekkel történő korai vizsgálat fontosságának illusztrálására a szerzők két esetet mutatnak be.

Első eset. 9 éves fiú Pneumococcus-meningitisszel. Jól gyógyul cefotaxim- és penicillinkezelésre, de 1 év múlva újabb meningitis – ebben az esetben nem sikerül kórokozó kitenyésztése. A vizsgálatok feltűnően alacsony titerben mutatnak ki *Pneumococcus* elleni antitesteket. A gyermek antibiotikumprofilaxisban részesül. Az első meningitises epizód előtt 15 hónappal a gyermek autóbalesetet szenvedett, de a koponya hagyományos röntgen- vagy tomográfiás vizsgálata nem mutatott ki elváltozást. 12 éves korában, 6 héttel a penicillinprofilaxis elhagyása után újabb meningitis, melyet nem tokos *Haemophilus influenzae* okozott. Most egy coronalis vékony sectiós tomográf segítségével egy kis linearis csontdefectust mutattak ki a jobb oldali ethmoid lemezen. Ezt megoldva azóta is jól van – antibiotikumprofilaxis nélkül.

Második eset. 4 hónapos fiú. Étvágytalanság, láz stb. tünetek miatt került felvételre. Liquoráből *Pneumococcus* tenyészett ki – véréből nem. Folyadékpótlásra és cefotaximkezelésre gyógyult. Két hónap múlva hasonló tünetek miatt került felvételre, most véréből és liquoráből is *Pneumococcus* tenyészett ki. A cranialis tomográfia csontdefectust mutatott ki a crista galli területén. Az antibiotikumkezelés és a defectus endoszkópos megszüntetése után gyógyult. A 6 hónap múlva végzett felülvizsgálat jó állapotban és normális neuronalis fejlődés mellett találta.

Az adatok arra mutatnak, hogy ismételt meningitis esetén az esetleges immunológiai defectus és egyidejűleg a koponyasérülések vizsgálata nélkülözhetetlen. Nem jelent megoldást az antibiotikumprofilaxis, vagy például a *Pneumococcus* elleni vakcináció.

Kétyi Iván dr.

Minőségbiztosítás

A kezelés javítása baleseti és sürgősségi osztályokon. Wallis, L. A., Guly, H. R. (Accid. Emerg. Dept. Derriford Hosp., Plymouth): BMJ, 2001, *323*, 39-42.

Sok közlemény foglalkozott a baleseti és sürgősségi osztályok munkájának hiányosságaival. Ezért a szerzők 5 év (1995–2000) anyagának interneten (Medline és Embase, Cochrane Controlled Trials Register) hozzáférhető adatait dolgozták fel. Más országokban másként szervezik ezt az ellátást, így csak az Egyesült Királyságra vonatkozó közléseket gyűjtötték.

A szerzők 56 releváns közleményt dolgoztak fel, melyek 35 féle problémával foglalkoztak. A közlők többsége sürgősségi orvos volt, de 14 más szakokat képviselt. A cikkek fele (16 prospektív, 14 retrospektív) a klinikai gyakorlatot értékelte. Csak 6 foglalkozott javasolt változtatásokkal és azok eredményével. 19 közlemény kérdőívek alapján dolgozta fel a problémákat.

A felvett betegek száma évente átlagosan 2%-kal emelkedik, leggyorsabb a sürgős orvosi vagy sebészi beavatkozást igénylő esetek számának növekedése. Minden szakág különböző korú betegeivel foglalkoznak, a legtöbb beteget fiatal orvosok látják el. Így érthető, hogy a legtöbb javaslat a fiatalok képzésének javításával foglalkozik. Ideálisan több szakemberre volna szükség, belőlük kevés van ezen a szinten. Arról nincs közlés, hogy több szakorvos milyen mértékben javítaná a munkát.

A munka megjavítására sok a javaslat, de legtöbbjük nincs tekintettel a lehetőségekre. Szerepel bennük a sürgősségi orvosok speciális képzésének megszervezése, vezérfonalak és protokollok kiadása bizonyos klinikai körülményekre, hogy radiológus naponta revideálja a röntgenfelvételeket, általános orvosok bevonása, az ellátó orvosok fokozott ellenőrzése.

Ritkán van lehetőség a helyzet felmérésére (audit), ennek alapján változtatásra és annak fél év utáni ellenőrzésére. A National Board of Audit ajánlotta, hogy minden felvételi osztályon napi legalább 15 órában és hét végén is tapasztalt orvosok legyenek jelen, de egy telefonfelmérés szerint ez sem mindenütt valósult meg: a 25 nagyobb sürgősségi osztály közül 9-en van meg non stop, 12 osztályon 15-16 órában, 4 osztályon még rövidebb ideig. Az orvosi személyzet szakma szerinti is változtatást igényel.

A súlyosabb sérülteket tapasztalt orvosnak kell ellátni, tehát annak a nap 24 órájában rendelkezésre kellene állni. A szakorvosok számát kell növelni ahhoz, hogy a fiatal orvosok néhány hétig tanulhassanak tőlük, ahogyan ez az anaesthesiológusoknál gyakorlat. A fiatal orvosoknak kiterjedtebb szakorvosi felügyelet alatt kell dolgozni.

Kazár György dr.

Neurológia

Epilepsziával összetévesztett narcolepsia. Zeman, A., Douglas, N., Aylward, R. (Department of Clinical Neurosciences, Western General Hospital, Edinburg, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 216-217.

A narcolepsia az alvás-ébrenlét jellegzetes zavara, sokszor mégsem ismerik fel. Prevalenciája kb. 1:2000, leggyakrabban a második-harmadik évtizedben kezdődik, és a betegek 90%-ában HLA DQB1 0602 genotípus mutatható ki. Kardinális tünetei:

a) fokozott napközbeni alváskészség, ismétlődő, hirtelen elalvási rohamokkal,

b) catalepsia (érzelmi hatásra létrejövő tónusvesztés),

c) hypnagog hallucinációk (elalváskor jelentkező, valóságosnak tűnő vizuális vagy hallási élmények),

d) sleep paralysis (mozgásképtelenség ébredéskor).

A típusos tünetegyüttes felismerése nem nehéz. Izolált tünetek esetén azonban más, gyakoribb betegségre terelődhet a gyanú. A szerzők 3 fiatal beteget ismertetnek, akiknél kezdetben epilepszia diagnózisát állították fel az atípusos tünetek alapján.

Az első beteget rövid kontaktusképtelen állapot és izomgörcsök miatt észlelték. Komplex parciális epilepszia gyanúja miatt valproátkezelésben részesült, eredménytelenül. Alapos kikérdezés derített fényt a jellegzetes tünetekre, amit elektrofiziológiai vizsgálatok is megerősítettek. Clomipraminkezelésre a catalepsiás rohamok megszűntek.

A 2. beteget éjszaka fellépő tónusos-clonusos rohamok miatt vizsgálták. Az EEG negatív volt, polysomnographia viszont jellegzetes eltéréseket igazolt. A beteg kerülte a nevetést, hogy megelőzze a gyengeséggel járó epizódokat, hypnagog hallucinációkról és sleep paralysisről is beszámolt. Polysomnographia a narcolepsia jellegzetes eltérésein túl mérsékelt fokú alvási apnoet talált. Fluoxetinkezelés és éjszakai CPAP-kezelés mellett panaszai csökkentek.

A 3. beteg 15 éve szenvedett hirtelen „álomszerű élmények"-től, melyekre később nem tudott visszaemlékezni. Déja vu („már láttam") élményeket, napközbeni hirtelen elalvási periódusokat is említett. Negatív EEG ellenére temporalis epilepsziát véleményeztek, és carbamazepinkezelést kezdtek. A narcolepsia diagnózisát a típusos eredményű polysomnographiás vizsgálatot követően állították fel.

A fentiek alapján a szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy

1. a klinikai tünetek gyakran izoláltan, vagy nem típusos formában jelenhetnek meg, ezért a betegek alapos kikérdezése és megfigyelése szükséges;

2. a diagnózis felállításában elektrofiziológiai vizsgálatok nélkülözhetetlenek. A polysomnographia (EEG, izomaktivitás, szemmozgások, EKG, pulzoximetria, légzési paraméterek regisztrálása) segítségével elkülöníthetők más alvászavart okozó betegségek, mint például az obstruktív alvási apnoe. A multiplex alvási latencia teszt szenzitivitása 84%. [A vizsgálat során a beteg napközben 2 óráig csendes, sötét szobában tartózkodik, miközben EEG-, szemmozgás- és izomtónus-monitorozás történik. Narcolepsiás betegek átlagos elalvási latenciája kevesebb, mint 8 perc, a gyors szemmozgás (REM) fázis latenciája kevesebb, mint 10 perc (sleep onset REM).]

3. A catalepsia triciklusos antidepresszáns és SSRI-készítményekkel, az elalvási rohamok pszichostimulánsok (dexamphetamine, methylphenidate, modafinil) adásával eredményesen kezelhetők.

4. A betegek gépkocsi-vezetési alkalmassága óvatos elbírálást igényel, csak hatékony kezelés mellett engedélyezhető.

Pál Endre dr.

Spontán intracranialis hypotensio (szerkesztőségi közlemény). Mokri, B. és mtsa (Mayo Clinic, Rochester, USA): Neurology, 2000, 55, 1771.

A spontán intracranialis hypotensiót „spontán aliquorrhoea" terminussal 1938-ban Schaltenbrand írta le elsőként. Ő a kórképet a liquortermelés csökkenésének tulajdonította. Az 1990-es évek elején, az első MRI-vizsgálatok során derült ki, hogy a betegséget valójában a legtöbb esetben a liquor elszivárgása okozza, és közel sem olyan ritka, mint azt korábban gondolták (iatrogén formája a lumbalpunctiót követő liquorhypotensio). A liquor elszivárgásának helye általában a gerincvelő thoracalis szakaszán vagy a cervicothoracalis átmenetben, ritkábban a koponyaalapnál van. Ezekben a betegekben ezen gerincszakaszokon egy vagy több meningealis diverticulum lehet jelen, és a betegek egy részében kötőszöveti gyengeség áll fenn.

A betegség *leggyakoribb klinikai tünetei* az orthostaticus fejfájás, nyaki, vagy interscapularis fájdalom, hányinger, hányás, kettős látás, hallásromlás, látászavar, arczsibbadás, ill. felső végtagi radicularis tünetek. A fejfájás típusosan orthostaticus jellegű, de üléskor és fekvéskor is jelen lehet, egyes esetekben krónikussá, egész napossá válhat. A koponya-MRI-felvételeken diffúz pachymeningealis gadolíniumhalmozás, az agy lesüllyedésének jelei (a kisagyi tonsillák alacsonyabbra kerülése, a praepontin és perichiasmaticus cysterna térfogatának csökkenése, a chiasma opticum ellapulása és a hátsó scala összenyomódása), az agykamrák méretének csökkenése (ventricularis collapsus), az agyi vénás sinusok vérbősége és a hypophysis megnagyobbodása.

A gerinc-MRI-kimutathatja az extraarachnoidealis folyadékot, a meningealis diverticulumokat, a meninx kontrasztanyag-halmozását és az epiduralis vénás plexusok vérbőségét. Néha megállapítható a liquorszivárgás helye. A betegek egy részében a liquornyomás normális lehet, és a meninxek normálisnak tűnhetnek az MR-en. És végül, a betegek egy részében a fejfájás hiányozhat is.

A liquornyomás igen változó, a mérhetetlentől a normálisig bármennyi lehet, a sejtszám és a liquorfehérje-koncentráció úgyszintén változó. Bár a klinikai megjelenés, a liquorlelet és az MRI-abnormalitások változatosak, a liquor összvolumene mindig csökkent.

Az optimális kezelési stratégia nincs pontosan definiálva, a betegek többsége spontán javul, jó hatású az ágynyugalom, a folyadékpótlás, a koffein, a corticosteroidok. Az epiduralis vérinjekció azoknál a betegeknél alkalmazható, akik nem reagálnak a konzervatív kezelésre. Akik pedig egyik módszer hatására sem javulnak, megkísérelhető a szivárgás helyének műtéti lezárása, de csak akkor, ha annak pontos helye ismert. Biztató előzetes eredményei vannak az epiduralis fibrin injekciós kezelésnek is.

Mód Gabriella dr.

Orvosképzés

Az amerikai orvosi egyetemek 1997–1998-as pénzügyeinek áttekintése. Krakower, J. Y., Williams, D. J., Jones, R. F. (Institutional Data Systems, Association of American Medical Colleges, 2450 N St NW, Washington DC 20037, USA): JAMA, 1999, *282*, 847-854.

Az Orvosegyetemi Oktatás Kapcsolati Bizottságának (LCME) évi kérdőívére (melyre az egyetemek 100%-a válaszolt) adott válaszok alapján a szerzők azt találták, hogy az Egyesült Államok 125 akkreditált orvosi egyetemének programjait és tevékenységét támogató bevételek 1997–1998-ban összesen 36 997 millió dollárt tettek ki.

Ennek a bevételnek 79%-a három forrásból tevődött össze: a gyakorlati tevékenység terveire 12 559 millió dollár (33,9%), kutatási támogatásokra és szerződésekre 10 916 millió dollár (29,5%) és a kórházak támogatására 5741 millió dollár (15,5%).

A bevételi trendek elemzése kiderítette, hogy az orvosi egyetemek bevételei összességükben tovább növekedtek az elmúlt 2 évben. Mindazonáltal, az összesített számok elfedik azt a tényt, hogy az egyes egyetemek között nagy különbség van a pénzügyi viszonyok tekintetében.

1995–1996 és 1996–1997 között 46 egyetem (37%) a gyakorlati tevékenység terveinek és a kórházak működését támogató bevételeinek csökkenését jelentette, 50 egyetem pedig (40%) az 1996–1997 és 1997–1998 közötti ciklusban jelentett (állami eredetű) bevételcsökkenést.

Az átvizsgált pénzügyi adatok azt mutatják ki, hogy az orvosi egyetemek folyamatosan függenek a tanszékek által kezdeményezett bevételi forrásoktól, és alátámasztják azt a tapasztalatot, hogy az orvosi egyetemek közül egyre több éli át a pénzügyi bevételek kulcsfontosságú forrásainak csökkenését.

Az oktatókórházak bevételeinek jelenlegi és várható csökkenése a kiegyensúlyozott állami költségvetési módosítás érvénybe lépésének következménye, és előreláthatóan tovább fogja rontani az orvosegyetemi programok és tevékenységek, továbbá az oktatókórházak pénzügyi támogatását.

Vedres Ágnes

A prevenció kérdései

Az omega-3-zsírsavak antiarrhythmiás hatásuk következtében csökkentik a myocardialis infarctus utáni halálozást. Sellmayer, A. és mtsai (Medizinische Klinik Innenstadt Ludwig Maximilians-Universität, München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1542-1546.

Az 1970-es években figyelték meg, hogy a telítetlen zsírsavakban gazdag halat fogyasztó eszkimókban ritkán fordulnak elő coronaria-szívbetegségek. Az észlelést amerikai vizsgálatok is megerősítették, myocardialis infarctuson (MI) átesett betegekben főként az omega-3-zsírsavak protektív hatását tapasztalták.

2033 MI-on átesett beteg szekunder prevenciós vizsgálata során a betegek fele 0,5 g/nap halolajat tartalmazó kapszulát kapott, a többiek hetente kétszer 200 g halat fogyasztottak. Mindkét csoportban korlátozták a telített, növelték a telítetlen zsírsavak és rostok fogyasztását. Kétéves követés után mindkét csoportban 29%-kal csökkent a cardiovascularis mortalitás a diétás kezelésben nem részesült betegekhez viszonyítva.

Egy másik randomizált vizsgálatban 605 MI-on átesett beteg telített zsírsavakban szegény, sok gyümölcsöt és főzeléket, valamint alfa-linolénsavban (az omega-3-zsírsav praecursora) gazdag margarint tartalmazó mediterrán diéta hatását vizsgálták. A konvencionális kezeléssel összehasonlítva 27 hónapos megfigyelés alatt a cardiovascularis halálozás 24%-os csökkenését tapasztalták, s a különbség 4 év múlva is fennállt.

A több mint 11 000 esetet magában foglaló GISSI prevenciós tanulmányban a postinfarctusos betegek 1/4-e naponta 1 g halolajat tartalmazó kapszulát, 1/4 része napi 300 mg E-vitamint, további 1/4 mindkettőt, végül 1/4 részük egyik szert sem kapta. Az alapgyógyszereket (thrombocytaaggregatiót gátoló, béta-receptor-blokkoló, ACE-gátló, koleszterinszint-csökkentő), valamennyi beteg szedte. A 3,5 éves megfigyelés után a halolajat alkalmazó betegek halálozása csökkent a legkifejezettebben: 17%-kal. Az E-vitamint kapó csoport halálozása a kontrollokéval megegyezett. A halolajkezelés csak a mortalitást csökkentette, a reinfarctus gyakoriságát nem.

Az omega-3-zsírsav hatását kezdetben antiatherogen tulajdonságával magyarázták. További magyarázat a cardialis arrhythmiák gyakoriságának csökkentése. *In vitro*, majd álltok kísérletes cardialis ischaemiájába igazolták az omega-3-zsírsav antiarrythmiás hatását. Az omega-3-zsírsav stabilizálja a szívizomsejtek elektromos aktivitását, növeli a relatív refrakter időt. E hatások az iontranszport változásának (gyors Na-, Ca- és K-csatorna-gátlás) következményei. Az alfa-adrenoreceptorok által stimulált kontrakciók frekvenciája is csökken. Az omega-3-zsírsavak vasodilatator tulajdonságúak is, a myocardium oxigénellátását javítva csökkentik az arrhythmiahajlamot.

Állatokban albuminnal komplexet képező omega-3-zsírsav infúzióval 76%-ban sikerült kivédeni a kamrafibrillációt. Hasonló terápiás kísérletek emberben nem történtek, mivel az albuminnal komplex zsírsavak haemolysist okozhatnak, a szervezetben hosszú ideig tárolódnak.

Az omega-3-zsírsav direkt antiarrhythmiás hatását 2,4 g/nap adag alkalmazásával 68 kamrai extrasystoliában szenvedő betegben vizsgálták. Az extrasystolia a kontrollokhoz viszonyítva 48%-kal csökkent. Egy másik tanulmány szerint rendszeres halfogyasztással (havonta 5,5 g omega-3-zsírsav mennyiség) a potenciálisan halálos ritmuszavarok, a hirtelen szívhalál előfordulása 50%-kal csökken. Csupán két, kis esetszámú vizsgálat nem erősítette meg az omega-3-zsírsav antiarrhythmiás tulajdonságát.

Az eddigi legnagyobb, 7000 betegen szerzett megfigyelések igazolták, hogy 0,5–1,0 g/nap omega-3-zsírsavat tartalmazó kapszula a cardiovascularis halálozást 23%-kal csökkenti. Hasonló hatása van heti 2 × 200 g hal (lazac, hering, tonhal, makréla) fogyasztásának. A szekunder megelőzésben kapszula alkalmazása gazdaságosabb. A prevenciós vizsgálatok szerint 1000 beteg ötéves kezelése során 30 élete omega-3-zsírsav adagolással megmenthető. Ez az eredmény csak a simvastatin terápiás értékével hasonlítható össze.

Holländer Erzsébet dr.

Radiológia

Korai stádiumú emlőrákos betegek lumpectomia utáni kezelése egyedüli HDR (high-dose rate) brachytherapiával. Baglan, K. L. és mtsai (Dept. of Radiation Oncology, William Beaumont Hospital, 3601 W. 13 Mile Road, Royal Oak, MI 48073, USA): Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2001, *50*, 1003-1011.

Az utolsó 10–15 évben az ún. „breast conserving therapy" (BCT), emlőmegtartásos műtét az I-II. stádiumú emlőrákos betegek kezelésében elfogadottá vált. Hat nagy *prospektív*, és számos *retrospektív* tanulmány hasonlította össze a módosított radikális mastectomiát az emlőmegtartásos műtéttel, és egyértelműen kimutatták, hogy a tumormentes és átlagos túlélés mindkét esetben azonos. Az eredmények ellenére a betegeknek csak mintegy 10–70%-a *részesül ebben a kezelésben. [Ref.: 68,5%, 1998-ban: 75,2%, Magyar Onkológia, 2001, 44/1.]*

A szerzők tapasztalatai szerint a szigorúan vett indikációs kritériumok mellett a betegek és orvosok nemegyszer tartózkodó álláspontja, valamint az is szerepelhet, hogy főként az idősebb betegek, nem szívesen járnak naponta a lakásuktól távolabbi központokba, ahol a külső sugárforrással történő teljes emlőbesugárzás és az esetleges kiegészítő („boost") kezelés 5–7 hetet is igénybe vehet. *[Ref.: A fentebb idézett, az Országos Onkológiai Intézet Sebészeti Osztályának adatai talán azért is tűnnek magasabbnak, mert az Intézetben a műtét- és sugárkezelés egy fedél alatt elvégezhető.]*

A szerzők azt vizsgálták, lehet-e a hosszas procedúrát az emlőmegtartásos műtét után brachyterápiával úgy lerövidíteni, hogy az a betegek biztonságát ne veszélyeztesse. Ezért 1993-ban előbb a technikai kivitelezés lehetőségeit vizsgálták LDR („low-dose rate"), alacsony dózisszolgáltatású eljárással. A klinikai vizsgálatban 99, I. és II. stádiumú emlőrákos beteg vett részt. A nyolcéves eredmények, mind a hosszú távú gyógyulás, mind a tünetmentes túlélés és a kozmetikai eredmények vonatkozásában kitűnőek voltak. Ennek alapján indították el 1995-ben az ambulanter végzett HDR brachyterápiás kezeléseket. 1995–1999 között 37 beteget kezeltek 38 I–II. stádiumú emlőtumor miatt. A kezelésbe történő felvétel kritériumai: 40 év feletti életkor, maximálisan 3 cm-es vagy annál kisebb tumorátmérő, ductalis infiltrativ carcinoma szövettan, legalább 2 mm-es szövettanilag negatív szegély, az axillaris nyirokrégió I. és II. szintjének exstirpatiója és negatív szövettani eredmények és 8 héten belül végzett implantatio. *[Ref.: Az implantatiós technika részletes ismertetése az eredeti dolgozatban olvasható, az érdeklődő kollégáknak a recenzens másolatot rendelkezésre bocsát.]*

Az implantatiót vagy közvetlenül a biopsziás terület reexcisiója után, vagy legkésőbb 8 héttel utána végezték, az első eset az ún. „open cavity technique", a másodiknál a gyógyult lumpectomiás üreg ultrahang- vagy CT-lokalizációját követően ún. virtuális brachytherapiás tervet készítenek. A HDR afterloading kezelés ^{192}Ir-tűkkel történt, a céltérfogat minimális dózisa 32 Gy volt, 8 × 4 Gy frakcióval, naponta kétszer, a napi 2 frakció között 6 óra intervallummal. *[Ref.: „Twice-a-day" ultrafrakcionálás].*

Kezelés előtt, szükség esetén, per os fájdalomcsillapítót adtak, a kezelés teljes befejezése után néhány napig ugyancsak per os antibiotikumot. A betegeket átlagban 31 hónapig (13–60 hónap) követték, 15 beteget (39%) legalább 3 évig, 28 beteget (74%) legalább 2 évig. Ez ideig egy betegnél észleltek azonos oldali daganatot, de sem regionális, sem távoli áttét nem jelent meg. Az egy, második tumort az emlő más részén észlelték, és második primer tumornak tekintették. Salvage mastectomiát végeztek, a beteg klinikailag tumormentes.

Az eljárás pontos kivitelezéséhez megfelelő dozimetriai-besugárzástervezési munka is szükséges. Természetesen további, hosszabb megfigyelési idő és több beteg kezelése szükséges, de az eddigi eredmények alapján az eljárás megfelelő indikáció és technika alapján helyettesítheti az emlő teljes besugárzását.

Gyenes György dr.

Sebészet

Egy nő hányással és depresszióval. Molnar, C. és mtsai (Department of Medicine. Department of Surgery, University Hospital Innsbruck, Innsbruck, Ausztria): Lancet, 2001, *358*, 1154.

1999 júniusában az 50 éves nő hányás, fogyás és 4 év óta visszatérő epigastrialis fájdalmak miatt került kórházba. Depressziós tünetekről és alkoholabusus periódusokról számolt be. Régebben a hányását pszichogénnek vélték.

1955-ben egy másik intézetben magasnak találták a szérumamilázt és -lipázt. A hasi UH és oesophago-gastro-duodenoscopia (OGD) normális volt. A hasi CT akut pancreatitist és pseudocystát jelzett. Tüneti kezelésre állapota javult.

1998-ban visszatért a súlyos hasfájás és súlycsökkenés. Naponként 2–3-szor hányt és nyelési nehézségei voltak. A helyi kórházban a szérum-K, -Na és -Cl szintjét alacsonynak találták. Szívritmuszavarok is jelentkeztek. A hasi UH és CT tágult gyomrot észlelt, de a további vizsgálatokat a beteg elutasította.

A panaszok nem szűntek, ismét kórházba ment.

A cachexiás beteg az utóbbi évben 30 kg-ot fogyott. Bőre bronzszínű a vérnyomása 90/60 Hgmm. A szérum-K 2,8, -Na 130, -Cl 89 mmol/l, a We 80 mm/h. Az Addison-kórt és a primer hyperaldosteronismust kizárták. A vérből *Candida albicans* és *Enterococcus faecium* tenyészett ki. A székletből nem nőttek ki kórokozók. Az OGD és az UH tágultnak találta a gyomrot és a duodenum bulbusát, a báriumnyelés a duodenum descendenst elmozdultnak észlelte. A hasi MRI a pancreas fejétől dorsocaudalisan tumort mutatott. A duodenum a daganat és a pancreas feje között összenyomódott.

Az explorativ laparotomia retroperitonealisan cystás daganatot tárt fel. A pancreas feje normálisnak tűnt. A tumort eltávolították. A szövettana a normális ectopiás pancreasszövet mellett cystákat és fibrosist igazolt. A diagnózis: ectopiás pancreas okozta pancreatitis, pseudocysta és bélelzáródás.

A beteg meggyógyult. 2001 májusáig 30 kg-ot hízott, több fájdalmas rohama és hányása nem volt.

Kollár Lajos dr.

Postoperativ hasüregi összenövések törvényszéki orvosi vonatkozásai. Ellis, H. (King's College, London, Humán Tudományok Kutatása): J. Royal Soc. Med., 2001, *94*, 331-332.

Az összenövések elkerülhetetlenek hasüregi műtétek után. 1990-ben a szerző és *D. Menzies* közös tanulmányban számoltak be 210, előzetesen már egy vagy több ízben hasműtéten átesett betegről, akiknek 94%-ában voltak hasüregi összenövések kimutathatók (a néhány kivétel: alsó szegmentum császármetszés, ill. elektív appendectomia).

R. Beart a Los Angeles-i dél-kaliforniai egyetemen 2645 boncolás kapcsán a halottak 32%-ánál mutatta ki az előzetes hasműtétek nyomait (ez 44%-ra emelkedett a 60 év fölöttieknél). Ebből arra következtethetünk, hogy a felnőtt lakosság mintegy harmadában vannak intraabdominalis összenövések, jóllehet nagy többségük teljesen tünetmentes.

A hasüregi összenövések morbiditásában természetesen az akut mechanikus ileus a fő tényező. Az összes vékonybél-elzáródás 60–70%-át összenövések okozzák. Egy 2708 laparotomiát felölelő tanulmányban azt tapasztalták, hogy a betegek 1%-át

kellett reoperálni adhaesiós bélelzáródás miatt, sőt, ezek mintegy felét már az első postoperativ hónapban.

De a késői adhaesiós szövődmény sem ritka, így például 80, adhaesiós bélelzáródás miatt felvett beteg 21%-ának 10, vagy több évvel azelőtt volt hasműtéte.

A szerző (B. J. Morgannal és J. N. Thompsonnal közös) 1999-ben megjelent tanulmánya Skócia teljes, mintegy ötmilliós lakosságát ölelte fel. Mindazokat, akik 1986-ban hasüregi (köztük kismedencei is) műtéten estek át (első ízben), tíz éven át követték. Ez 29 790 beteget jelentett, akik 5,7%-a került ismét kórházi kezelésbe a hasüregi összenövések direkt következményei miatt (3,8%-uk műtétre). Az ismételt felvételre az esetek 22,1%-ában az első műtétet követő egy éven belül került sor.

Ami a medico-legalis következményeket illeti: a mintegy 22 000 általános orvost, 500 nőgyógyászt és 720 általános és érsebészt felölelő Medical Defense Union 1994 és 1999 között 77, hasi összenövésekkel kapcsolatos (kártérítési) panaszt regisztrált, éspedig 21 esetben „helytelen vagy késői diagnózis" miatt, 12 esetben „laparoscopia kapcsán létrejött visceralis sérülés" miatt, 10 esetben „laparotomiánál történt szervsérülés", további 9 esetben fájdalom, infertilitas, dyspareunia, ill. kellő felvilágosítás elmulasztása és végül 25 esetben egyéb ok miatt (többek között perioperativ halál adhaesiolysis kapcsán stb.).

Mintegy 11 éves időszak alatt 14 kártérítési igény jogosságát állapították meg (esetenként átlag 50 765 font összegben). Közülük 5 esetben „perforatio laparoscopos adhaesiolysis kapcsán", 2 esetben „összenövések laparoscopos műtéte", egy esetben az „adhaesiókkal kapcsolatba hozható infertilitas", ill. 6 esetben a „bélelzáródás kórismézjének késése" miatt.

A hasüregi összenövések, ill. következményes ileus kialakulásában kiterjedten tanulmányozták az 1960-as években a talcum provokatív, ill. oki szerepét. Ennek eredményeképp állnak rendelkezésre 1993 óta a talcummentes gumikesztyűk.

A szerző által levonható tanulságok (összefoglalva): a bélelzáródásos szövődmény korai diagnózisa rendkívüli fontosságú. Az adhaesiós eredetű idült hasi fájdalmak, ill. azok tényleges összefüggése nehezen eldönthető kérdés. A legtöbb sebész az Egyesült Királyságban vitatja az összefüggést, hiszen valójában milliónak a hasi összenövések nem okoznak panaszt.

A peroperatív szerv- (bél-) sérülés (adhaesiolysis kapcsán) gyakorisága a nijmegen-i Egyetemi Kórház 2000-ben publikált adataiból (A. A. van der Krabben és mtsai) ítélhető meg: 270, relaparotomián átesett beteg nem kevesebb, mint 19%-ában történt művi bélsérülés, 13%-uk meghalt (szemben a többi 218 beteg 7%-ával).

Az összenövések elkerülhetetlenek laparotomia után, de kiterjedésüket, számukat azért csökkenteni lehet bizonyos szabályok szem előtt tartásával (talcummentes gumikesztyűk, peritonealis defectusok szükségtelen, erőltetett fedésének mellőzésével, ill. az anastomosisoknak a hasfali incisió és bél közé helyezett cseplesszel való „biztosításával"). Nyilvánvalóan szükség lenne persze egy hatékony antiadhaesiós anyag kifejlesztésére.

Kelemen Endre dr.

Sportorvostan

A fizikai aktivitás a coronariabetegség megelőzésében. Lee, I-Min és Paffenbarger, R. S. (Boston, E-mail: i-min.lee@channing.harvard.edu.): Physician and Sportsmed, 2001, *29*, 38.

Az USA-ban 1996-ban a kétmillió haláleset egyötödét okozta a coronariabetegség. A rizikót a fizikai aktivitás több mechanizmussal csökkenti: direkt szívhatással a szívizom oxigénigénye csökken, javul a kontrakció, az elektromos stabilitás, csökken a sympathicus tónus, az artériák lumene és tágulási képessége nő, collateralisok képződnek és lassul az atherosclerosis a vérlipidek kedvező alakulása miatt és a cukoranyagcsere javulása miatt.

A fizikai aktivitás szerepét bizonyító, reprezentatív cikkek közül kilencet ismertetnek részletesen. Mortonnak az ülő és a mozgással járó munkák végzőinek összehasonlításával kezdve (British Civil Servants). A Harvard Alumni, az Alamedy Study, a Multiple Risk Factor Intervention Trial, a British Regional Heart, az Iowa Women's Heart, a Finnish Twin Cohort, az Aerobics Center Longitudinal és a Lipid Research Clinics Mortality Follow-up tanulságai a következőkben összegezhetők.

Mindegyik megfigyeléses vizsgálat. Az aktívak átlagosan fele annyira van kitéve a coronariabetegség kockázatának, mint az inaktívak. Beavatkozásos vizsgálat tartama, költségei, a kimaradás miatt nehezen valósítható meg, ha a végpont a halál vagy a szívesemény. Ezért a beavatkozások hatását a rizikótényezőkön szokták leméri. A hatás egyértelmű és jelentős, a szóba jövő vizsgálati hibaforrások figyelembevételével is. Az eddigi legnagyobb követéses vizsgálat a fittség és a halálozás kapcsolatát 13 500 személy legalább 8 éves követésén demonstrálta: a nagyon gyenge és a gyenge fittségűek (aerob kapacitásúak) minden okú halálozása lényegesen nagyobb, mint a jó vagy kitűnő fittségűeké. (A dallasi Cooper Aerob Center tapasztalata alapján hirdetjük idehaza is, hogy mindenkinek legalább a közepes fittséget el kellene érni és azt tartani.)

Mennyi fizikai aktivitás szükséges? Az 1990-ben megfogalmazott „mindenkinek ajánlott" előírást legalább húsz perces, folyamatos testmozgást javasolt legalább heti háromszor, melynek intenzitása közepes-nagy legyen: kb. 6 MET vagy e feletti, amely kocogásnak, lassú futásnak felel meg. Az 1995-ben újrafogalmazott ajánlás a hét lehetőleg minden napján, napi 30 percnyi fizikai aktivitás összegyűjtését javasolja: ebben rövid és intenzív szakaszok, például néhány emelet megtétele, és mérsékelt intenzitású testmozgások is beleszámítanak. *Paffenbarger* az Alumni Study alapján úgy fogalmazott, hogy a védő hatás a heti 500 kcal-nyi testmozgás elérésekor kezdődik, 1000 kcal/hét testmozgás már számottevően hat, és 2000 kcal/hét aktivitás felett már tetőzik a hatás. (A testmozgások kalóriaértékét az Orvosi Hetilap 1999, 582. oldalán láthatjuk.) A strukturált („edzések") és az életmódváltoztatással elért testmozgás egyaránt hatásos, s az adatok megoszlanak az intenzívebb és a mérsékeltebben intenzív mozgások hatékonyságáról. A bizonytalanságok a heterogén populáció követéséből, az aktivitás rákérdezéses meghatározásából, az elmondott mozgások intenzitásának osztályozásából is eredhetnek. Abban a tekintetben is tovább kell vizsgálódni, hogy a tartósabb, egy szakaszban végzett testmozgás hatása különbözik-e a több részletben elvégzettétől, vagyis például hogy megállás nélkül jobb-e futni 10 kilométert, vagy helyesebb a kétszer 5-öt futni reggel-este.

Az amerikaiak nagy száma ülő életmódot él. Az intenzív testmozgásra nehezebb rávenni valakit, emiatt azt javasolják a szerzők, hogy az inaktívakat legalább a napi 10–15 perces, mérsékelt intenzitású mozgásra kellene rászorítani.

Apor Péter dr.

Sportorvoslás. Bahr, R. (Oslo Sports Trauma Research Center, University of Sports and Physical Education, 0806 Oslo, Norway): BMJ, 2001, *323*, 328-331.

A szerző közleményében a sportorvosi folyóiratokban megjelent újabb publikációkat tekinti át, elsősorban abból a szempontból, hogyan hasznosíthatja a háziorvos ezek következtetéseit a fizikai aktivitás előmozdításában, valamint az aktív páciensek orvosi problémáinak megelőzésében és kezelésében.

Bizonyítottnak tekinthető, hogy a rendszeres fizikai aktivitás csökkenti a koszorúérbetegség, hypertonia, vastagbél-carcinoma, obesitas és diabetes mellitus kockázatát. Újabb vizsgálatok szerint a fizikai inaktivitás és gyenge cardiorespiratoricus edzettségi állapot ugyanolyan kórjóslója a mortalitásnak, mint a túlsúly, elhízás, dohányzás, emelkedett koleszterinszint vagy a magasabb vérnyomás. A kedvező hatások már mérsékelt mennyiségű és intenzitású testmozgással elérhetők (például napi 30 perc gyaloglás), ennek anyagi terhe jelentéktelen, költséges sportok űzése, vagy fitnesz-szalonok látogatása nem szükséges. Az életmód ilyen jellegű megváltoztatásában, erre vonatkozó tanácsadásban a háziorvosok szerepe kulcsfontosságú.

Az elhízottak számának növekedése világjelenség, s a testedzés nem csupán a megelőzésnek egyik fontos eszköze, de a már kialakult elhízás esetében is csökkenti a morbiditást, még a testtömeg redukciója nélkül is. Fizikailag aktív obesek életkilátásai jobbak, mint a mozgásszegény életmódot folytató normál testtömegűeké. A konkrét mozgásprogramok ajánlása itt is a háziorvos feladata.

Időskorúaknál a rendszeres erőedzés segít kivédeni az izomzat életkorral járó fokozatos sorvadását, javítja a csontdenzitást és az egyensúlyozó készséget. Mindennek következtében csökken az elesésből származó fractura veszélye, a kezelési stratégiának ezért az ilyen irányú javaslat integráns részét kell képeznie.

Sportolás közben nem ritka a boka sérülése (az összes sportsérülések kb. 20%-a), amely többnyire distorsio. Megfelelő kezeléssel rövid időn belül folytatható sportolás, tanácsos azonban 6–10 hetes rehabilitációs program, illetve az újabb sérülés megelőzésére rögzítő (brace) alkalmazása. Sportolók térdsérülései közül – különösen labdajátékoknál – vezet az elülső keresztszalag szakadása. Mind a térd-, mind a bokasérülések megelőzésében igen jó eredményekről számoltak be egy speciális, egyensúlyozó deszkán végzett edzésprogrammal, amely a térd és bokaízület stabilitását fokozza. A sportolókkal foglalkozó orvosoknak az edzők figyelmét erre kell felhívniuk.

A doppingolás az egyik legnagyobb veszély, ami a sport jövőjét fenyegeti. Az ellene való küzdelemben, így a különböző készítmények kimutatásában bár kétségtelen fejlődés tapasztalható, mégis a metodika további tökéletesítése szükséges, különösen peptidhormonokra (például erythropoetin) vonatkozóan.

A jövőt illetően a szerző hangsúlyozza, hogy a sporttevékenységet folytatók orvosi problémáinak megelőzése és kezelése, valamint a fizikai aktivitás betegségek prevenciójában való alkalmazása egyaránt fontos. Ennek a feladatnak a háziorvosok akkor tudnak eleget tenni, ha az orvosképzésben az erre vonatkozó ismeretek polgárjogot nyertek.

[Ref.: A rendszeres fizikai aktivitás kedvező hatása számos betegség megelőzésében, valamint kezelésében ma már jól dokumentált, kevéssé vitatható. Ugyanakkor, bár egyre több szó esik arról, hogy népegészségügyi szempontból mennyire kívánatos lenne a lakosság egészségi állapotának javítása, egyebek mellett a rendszeresen végzett – az egyén állapotától függő jellegű és intenzitású – testedzés révén a gyakorlatban világszerte mégis szerények az elért eredmények. A legtöbb közlemény egyetért abban, hogy az életmód megváltoztatásában a leghatékonyabban a páciensekkel közvetlen kapcsolatban álló háziorvosok tudnak közreműködni. Ehhez szükséges lenne azonban az ilyen jellegű preventív gondozói tevékenység megfelelő honorálása, illetve az erre vonatkozó ismeretek oktatása már graduális szinten is.]

Jákó Péter dr.

Stroke

A perindoprilre alapozott vérnyomáscsökkentő rezsim randomizált vizsgálata olyan 6105 egyénen, akiknek már volt előzetes stroke-megbetegedésük vagy átmeneti ischaemiás attakjuk. PROGRESS Collaborative Group (irányító: Chalmers J., Instit. f. Internat. Health, Univ. of Sydney, PO Box 576, Newtown, Sydney, NSW 2042, Ausztrália): Lancet, 2001, *358*, 1033-1041.

A földrészekre kiterjedő (172 intézet) PROGRESS (perindopril protection against recurrent stroke study) tanulmány előzetes eredményei egy milánói konferencia után váltak ismertté. A tanulmányban perindopril (Coverex) alapú terápia relatív kockázatcsökkentő hatását vizsgálták négyéves követési idő során újabb stroke kialakulására.

Eredetileg 7121 résztvevője lett volna a tanulmánynak, végül 6105 egyén maradt benne, őket két azonos csoportra osztották. Az ún. aktív terápiában részesülők egy része (1281 fő) napi 4 mg perindoprilt szedett, másik része a kezelőorvos megítélése alapján a perindopril mellé még napi 2,5 mg indapamid diureticumot is (1770 fő). A randomizált placebocsoportban hasonló elosztásban egyszeri, illetve kétszeri placebot kaptak a résztvevők. A vizsgálatot be nem fejezők szédülés, hypotonia, köhögés, egyéb gyógyszerintolerancia és később megváltoztatott döntés miatt váltak ki a terápiás kísérletből. Évente 6 havonként került sor részletes vizitre. Induláskor a résztvevők átlagos vérnyomása 147/86 Hgmm volt, közülük a hypertoniásoké 159/94 Hgmm, a nem hypertoniásoké átlaga pedig 136/79 Hgmm.

A négyéves nyomon követés során összesen 727 beteg szenvedett el újabb stroke-ot, az aktív kezelésben részesültek 10%-a (307 egyén), a placeboval kezeltek 14%-a (420 fő). Haláleset összesen 625 volt, ebből stroke okozta 42 az aktív módon kezeltek között és 50 a placebocsoportból. A stroke különböző formái (összesen 307) enyhébb lefolyásúak voltak a perindopriles csoportban, mint a placeboval kezeltek között (420 eset). Az újabb stroke kockázatát az önmagában adott perindopril és átlagban 5/3 Hgmm-es vérnyomásredukálással nem csökkentette, de az indapamid diureticum kombinációval átlagban 12/5 Hgmm-es vérnyomáscsökkenést elérve a stroke kockázatát 43%-kal lehetett csökkenteni. Az aktív terápia eredményeként a kockázatcsökkenés a következőképpen alakult: összes stroke esetében 28%-kal, halálos kimenetelű vagy rokkantsághoz vezető stroke esetén 38%-kal, ischaemiás stroke-ra vonatkoztatva 24%-kal, haemorrhagiás stroke esetén 50%-kal.

Iványi János dr.

Szexológia, Szexuálpatológia

Hypertonia és potencia. Fogari, R. Am. J. Hypertension, 2001, *14*, 27.

A szerző azt vizsgálta, hogy két különböző gyógyszer hogy hat a hypertoniás potenciájára. A két gyógyszer a Diovan (80 mg) és a Carvedilol (50 mg) volt. A randomizált vizsgálatba 160 nős és potens 40–49 éves férfi került. A betegeket három csoportba osztották:

1. csoport: 40 fő, csak placebót kapott, 2. csoport: 60 fő. 4 hétig placebo, majd 16 hétig Diovan és újabb 4 hetes placebo után ismét 16 hétig Carvedilol. 3. csoport: mint a 2. csoport, de a hatékony gyógyszereket fordított sorrendben adagolták.

Akik Diovant szedtek, azok épp oly gyakran közösültek, mint korábban, és csak egy férfinek volt merevedési zavara és egy másiknak a placebocsoportban. Akik viszont Carvedilolt szedtek, ritkábban közösültek, mint korábban, és 15-nek volt merevedési zavara.

Ebből azt a következtetést vonta le a szerző, hogy a Diovan nem rontja a potenciát, de a Carvedilol úgy tűnik, hogy szexuális zavarhoz vezet.

Korábbi vizsgálatok szerint a hypertonia maga is zavart okoz a szexuális életben, és a legtöbb vérnyomáscsökkentő tovább rontja a potenciát. Márpedig a legtöbb ember számára az élet „minőségének" egyik fontos eleme a szex. Ezért is az lenne a legjobb, ha az orvos a hypertoniás beteg ellátásakor szóba hozná a nemi életet és a kezelés során ismételten is verbalizálná ezt a témát. Feltehető ugyanis az, hogy éppen a szex romlása miatt hagyják abba sokan a magas vérnyomás elleni szerek szedését. Úgy tűnik, hogy a Diovan áttöri ezt a gátat.

Aszódi Imre dr.

Szív- és keringési betegségek

Thrombocyta glikoprotein IIb/IIIa integrin blokád eptifibatiddal coronaria stent beavatkozással kapcsolatban (ESPRIT vizsgálat). O'Shea, J. C., Hafley, G. E., Greenberg, S. és mtsai (Duke Clinical Research Institute, PO Box 17969, Durham NC 27705, USA [Dr. James E. Tcheng]): JAMA, 2001, *285*, 2468-2473.

Az ESPRIT-vizsgálat tanúsága szerit a két bolusban alkalmazott kiegészítő eptifibatide kezelés jelentősen csökkentette a nem sürgősségi coronaria stent implantációt követő ischaemiás komplikációk gyakoriságát (48 óra és 30 nap adatai).

Célkitűzés: Annak meghatározása, hogy ez a jótékony hatás megfigyelhető-e az eptifibatide adását követő 6 hónap múlva is?

1999 és 2000 között az USA és Kanada 92 kórházában 2064 olyan betegnél végeztek kettős vak randomizált tanulmányt, akiknél nem sürgősségi coronaria stent implantáció történt. A betegek randomizáltan vagy placebo, vagy eptifibatide kiegészítő kezelést kaptak. A stentimplantáció előtt 10 perces megszakítással két 180 mg/kg bolusinjekciót és közvetlen a stentimplantáció megkezdése előtt 2,0 mg/kg per perces gyógyszeradaggal 18–24 órán át fenntartott infúziót alkalmaztak.

A követéses vizsgálat során az eptifibatidet kapott 988 (1044 eptifibate-t kapott beteg 95%-a), ill. placebokezelésben 977 (1024 placebot kapott beteg 95,4%-a) komplett követéses vizsgálati anyag állt rendelkezésre. A halálozási arányszámokat vagy myocardialis infarctust (MI); halálozást, MI-t vagy cél ér revascularisatiót és mindezek individuális komponenseit hasonlították össze a kezelést követően 6 hónappal. Hat hónap után a MI vagy halálozás az eptifibatide-csoportban 7,5%, a placebocsoportban pedig 11,5% volt (a különbség p = 0,002 szinten szignifikáns, 0,63-as hazard ráció (HR) és 95%-os konfidencialimit mellett). A halálozás, MI, vagy cél ér revascularisatió összesítésben az eptifibatide-csoportban 14,2%, a placebocsoportban pedig 18,3% volt (a különbség p = 0,008 szinten szignifikáns 0,75-ös HR és 95%-os konfidencialimit mellett).

A jótékony hatás már a korai (< 48 óra) szakban kialakult és hat hónapon keresztül meg is maradt.

Az eptifibatide-csoportban a 6 hónapos összmortalitás önmagában 0,8% volt, szemben az 1,4% placeboval (p = 0,19, nem szignifikáns). A cél ér revascularisatio az eptifibate-csoportban 8,6%, a placeboban 9,4% volt (a különbség nem szignifikáns).

Konklúzió: a kiegészítő eptifibatide-kezelés hat hónap múlva is érezteti hatását.

Jelen tanulmány egyik fő konklúziója, hogy az aspirinkezelés mellett addicionálisan eptifibatide-IIb/IIIa-blokkoló) kezelés is szükséges minden olyan esetben, amikor a beteg percutan coronariaintervencióban (PCI) részesül, hiszen ezen esetekben a PCI eredményessége jelentősen javul.

Simor Tamás dr.

Intracoronarialis nyomásmérés a coronariaszűkület funkcionális megítélésére. Rieberg, J., Kreider-Stemple, H. U., Klauss, V. (Medizinische Klinik der Universität München, Innenestadt; Abteilung Kardiologie, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 370-373.

A coronarographia és a PTCA bevezetése óta az intervenciós beavatkozások száma napjainkig folyamatosan növekszik. Csak Németországban 1998-ban 147 000 beavatkozást végeztek, ennek költsége közel 1 milliárd márka volt. Újabb vizsgálatok szerint ezen beavatkozások 40%-a nem biztosan indokolt. A coronarographia indikációját egyrészt az objektív ischaemiás jelek képezik (ergometria, myocardiumszcintigráfia, stressz echocardiographia stb.). A coronariastenosis megadásához az átmérőredukciót alkalmazzák vagy annak qualitativ vagy quantitativ súlyosságát. Angiográfiai szempontból közepes fokú szűkület önmagában csak a morfológiai elváltozásra utal, de a laesio hemodinamikai hatását nem tükrözi. Olyan vezetődrótok alkalmazásával, mellyel az intracoronariás (ic) véráramlás („dupladrót") vagy az ic. vérnyomás („nyomásdrót") mérhető, a coronariastenosis hemodinamikai relevanciája a szívkatéterezés során megítélhető.

Az ic. nyomásmérés alapjai: A coronariastenosis a szűkület hosszának megfelelően nyomásesést eredményez. A csatlakozó microcirkulatio szabály szerint a nyomásesés miatt kompenzatorikus dilatatiót alakít ki, így gondoskodik állandó perfúziós nyomásról. Terheléskor, vagy magas fokú szűkület esetén a kompenzálóképesség kerül, és myocardiumischaemia lép fel. Az ic. nyomásmérés a coronariastenosis hyperaemiaindukció utáni nyomásgrádiens mérésén alapszik. A stenosison egy elektronikus nyomásszenzorral rendelkező vezetődrótot juttatnak át, és a szűkület distalis részének nyomását összehasonlítják az aortában párhuzamosan mért nyomással. A hyperaemiát a kedvező mellékhatásprofilra való tekintettel adenosinnal indukálják. A beadást vagy perifériás vénás tartós infúzió formájában vagy intracoronariás bólus adásával valósítják meg. Egy adott stenosis hemodinamikai jelentőségének megítélése a stenosis distalis részén mért nyomás (RR poststenoticus) és az aortás középnyomás (RR ao.) viszonyításán alapszik a hyperaemia alatt. Ez az érték az úgynevezett áramlásrezerv *(FFR = RR poststen/RR ao.)*.

Teoretikusan a számérték nyomásegyenlőségnél maximum 1 lehet. Szűkület esetén a nyomásgrádiens nagyobb és az FFR-érték kiesebb lesz. Következésképpen, ha az FFR-érték hatással járó coronariastenosis áll fenn. Ezek a számértékek kiválóan korrelálnak klinikai vizsgálatok alapján a noninvazív ischaemiatesztekkel. Az ic. nyomásmérés klinikai jelentőségét először *Pijls és szerzőtársa* vizsgálták az ún. DEFER-tanulmányban, nagyobb betegszámon. A tanul-

mányba 326 beteget vontak be, akiknél a tünetek alapján és angiográfiával igazoltan szívbetegség állt fenn. Valamennyiüknél PTCA-t terveztek. Azokat a betegeket, akiknél az FER > 0,75, két kezelési csoportba randomizálták. Vagy elvégezték a tervezett PTCA-t, vagy eltekintettek tőle. 10 hónapos nyomonkövetés alatt nem növekedett a kardiális események gyakorisága (halálozás, infarctus stb.) a kontrollcsoporttal összehasonlítva (3,4% versus 10%).

Az ic. nyomásmérés újabb területét jelentik azok a betegek, akinél többérbetegség áll fenn. Az ischaemia felderítésére végzett legtöbb noninvazív diagnosztikus eljárás a perfundált és nem perfundált területek összehasonlításában többérbetegség esetében szenzitivitását veszti. Az ic. nyomásmérés esetében a normálérték független a coronariarendszer epicardialis elhelyezkedésétől és morfológiájától, így minden egyes szűkület hemodinamikai relevanciája megadható. A diagnosztika mellett a beavatkozás az intervenció kivitelezéséhez is alkalmazható. Az első vizsgálatok korrektül hasonlítják össze az ic. nyomásmérés és az intravascularis UH eredményeit. Előnye mindemellett, hogy nyomásméréssel megadható matematikai értéket alkot, mely független más, betegspecifikius variabilitástól, egyszerű, összehasonítható, jól dokumentálható és interpretálható.

Az ic. nyomásméréshez használt eszköz két komponensből áll: egyrészt ic. vezetődrót, melyben egy beépíthető nyomásszenzor van, amely minden betegnél cserélendő, másrészt egy másik alapegység, amely a beérkező jelet egy szenzoregységgel feldolgozza és nyomásegységbe átszámítja. Az alapegység interface segítségével a hemodinamikai mérőegységbe beépíthető és így párhuzamosan regisztrálható a poststenoticus és az aortanyomás. A mérésenkénti ár jelenleg 800 DM. A vizsgálatok számának emelkedésével a költségek jelentős redukciója érhető el. A ráfordítási idő költsége a rendszer előkészítésével tovább csökkenthető. Ha a nyomásmérés patológiás értéket mutat, a nyomásérő drót mint vezetődrót felhasználható.

A módszer értékelhetőségének megítélésénél hátrányait is figyelembe kell venni. Létezik néhány állapot, amelynél az ic. nyomásmérés diagnosztikus értéke jelentősen redukált. Ilyen például az az eset, amikor az érelmeszesedés az ellenálláserekben lép fel (ún. kisérbetegség). Ebben az esetben a coronariák mikroereiben áramláslimitált szűkület van, ebből következően a lehetséges proximalis stenosis mértékét nem lehet megítélni.

További kritikus pontja a technikának az FFR határérték (0,75-től) szigorú értékelése a stenosis hemodinamikai relevanciájának megítélésében. Ez a határérték a betegek besorolásában korlátlanul nem használható. Bal kamra hypertrophiában szenvedő betegnél a vizsgált terület infarctusa esetén vagy kisérbetegség fennállásakor az FFR hamisan magas lehet. A vizsgálatok számának növelésével az FFR pontos, értékszerű megítélése helyére tehető.

Összefoglalva az ic. nyomásmérés kifejlesztésével ma egy olyan diagnosztikus eszköz áll rendelkezésünkre, mely a konvencionális coronarographiához hasonló rizikóval jár. Az eljárás korlátainak megfelelő ismeretével gyors és egyszerű, értékgazdag következtetést vonhatunk le az angiográfiával nem tisztázott coronariaszűkület hemodinamikai relevanciájáról. Az eljárást nem tekinthetjük a szükséges nem invazív diagnosztika helyettesítőjének. Az FFR mérését sokkal inkább kiegészítőnek kell tekinteni, hogy a gyakori diagnosztikus eljárások során kapott nem egyértelmű eredményt pontosítani tudjuk. Ezáltal a coronariaintervenciók szükségessége érzékenyebben megadható. Annak ellenére, hogy a kezdeti eredmények igen sokat ígérnek, az eljárás pontos, számszerű megítéléséhez további, széleskörű vizsgálatokra van szükség.

Mühl Diana dr.

Trópusi medicina

Külföldi tartózkodás utáni hasmenések gyakori formái. Mi a biztonságos, mi a praktikus? Nothdurft H. D., Löscher T. (Abt. für Infektions und Tropenmedizin, Klinikum der Universität München, Leopoldstrabe 5 80802 München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, S38-S43.

A közlemény tankönyvszerű részletességgel foglalkozik az enteralis fertőzések kérdéseivel. A betegség világszerte igen gyakori, kórokozóinak spektruma széles, számos baktérium, vírus és parazita okozhatja.

Az enteralis fertőzések többségében a klinikai lefolyás nem súlyos és magától gyógyuló. Kiemelt figyelemmel kell azonban kísérni a lázzal és/vagy véres székürítéssel járó formákat, mivel ezek tünetei több más, nem enteralis, súlyos, szisztémás betegség jelei is lehetnek (malária!).

A kórisme felállításakor különös figyelmet kell fordítani a kórelőzményre (utazás!), a beteg korára és esetleges alapbetegségére. A diagnosztikus lehetőségek a natív széklet mikroszkópos vizsgálatáról a csak speciális laboratóriumban elvégezhető toxinkimutatásig széles skálán állnak rendelkezésre. A vizsgálatok elrendelésekor érvényesüljön a „költség-haszon" elve is!

A terápiában első helyen a hasmenés okozta só- és folyadékvesztés korrekciója áll. Ez enyhébb esetben történhet itatással (ismerni kell a gyakrabban használt italok ionösszetételét!), nagyobb fokú kiszáradásban, valamint idősek esetében azonban *iv.* pótlás végzendő. Tüneti kezelésre bélmotilitást-csökkentők, illetve felszívódást gátlók jöhetnek szóba. A perisztaltikagátlókat csecsemő- és kisdedkorban tilos adni, felnőttekben is csak ritkán, elkerülhetetlen helyzetekben. A kemoterápiában felnőttkorban a kinolonok állnak az első helyen, gyermekek esetében pedig a cotrimoxazol (+ erythromycin) készítmények.

[Ref.: Sajnálatos, hogy a frissen ürített vagy tamponnal nyert széklet natív mikroszkópos vizsgálata a hazai gyakorlatban nem honosodott meg, noha értékes és gyors információkat nyújthat, így például a granulocyták jelenléte vagy hiánya perdöntő adat a bakteriális vagy virális eredet eldöntésében.]

Budai József dr.

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

HÍREK

Meghívó
A **Semmelweis Egyetem ÁOK Urológiai Klinikája** *2002. február 16-án (szombaton)* a Neurológiai Klinika tantermében *tudományos ülést* rendez (Füvészkerti Urológus Nap 7.) *„A rehabilitáció szerepe az urológiai betegségekben"* címmel.
Program
10.00 Bevezető-köszöntő:
Prof. dr. Romics Imre igazgató
10.10 Nerogenic bladder dysfunction – an update, therapeutic options
Prof. dr. H. Maderschbacher (Innsbrucki Egyetem, Neurourológiai Osztály)
10.50 Szakrális neuromoduláció-továbbfejlesztett módszerek és azok eredményei
dr. G. Kiss (Innsbrucki Egyetem, Neurourológiai Osztály)
11.30 Idegrendszeri sérülésekhez csatlakozó vizelési zavarok
Prof. dr. Szirmai Imre (Semmelweis Egyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika)
12.00 Hazai tapasztalatok a gerincsérültek neurourológiai ellátásával
dr. Banyó Tamás főorvos (Esterházy Móricz Kórház, Urológiai Osztály, Pápa)
12.20 Átmeneti és tartós vizeletelterelléssel kapcsolatos teendők
dr. Lovász Sándor egyetemi adjunktus (Semmelweis Egyetem ÁOK, Urológiai Klinika)
12.40 A vesetranszplantált betegek urológiai szövődményei
dr. Rusz András egyetemi tanársegéd (Semmelweis Egyetem, ÁOK, Urológiai Klinika)
13.00 A daganatos betegek immunterápiája során szükséges rehabilitációs teendők
dr. Szücs Miklós egyetemi adjunktus (Semmelweis Egyetem, ÁOK, Urológiai Klinika)
13.20 Vita-hozzászólások
14.00 Zárszó
Büfé-ebéd az Urológiai Klinikán, a Novartis Hungária Kft. támogatásával

Pályázati felhívás
A **Szívelégtelenségben Szenvedőkért Alapítvány** (1096 Budapest, Haller utca 29.) pályázatot hirdet *„A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének szemléleti változásai"* címmel.
Beadási határidő: *2002. április 10.*
A maximális terjedelem 30 oldal.
A beérkezett pályázatok közül a legjobbnak ítélt három munkát az Alapítvány pénzjutalomban részesíti.

Meghívó
A **Magyar Gerontológiai Társaság,** a **Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója** és a **Budapest Fővárosi Szent Margit Kórház I. számú Szakorvosi Rendelőintézete** *9. Geroophtalmologiai Fórumot* rendez *Louis Braille halálának 150.* és *Dr. Grósz István halálának 15. évfordulója* tiszteletére.
Időpont: *2002. február 25. (hétfő) 14.00 óra*
Hely: Szakorvosi Rendelőintézet, Budapest III. kerület, Vörösvári út 88-96.
Üléselnökök: *Dr. Vereb Katalin*
Dr. Vértes László
Program
Megnyitó: *Dr. Vereb Katalin* igazgató főorvos
Előadások:
Dr. Vértes László:
Louis Braille életművéről
Dr. Csoma Zsigmondné:
Dr. Louis Braille érem
Dr. Vereb Katalin:
Dr. Grósz Istvánról, tanítványként és munkatársként
Dr. Vértes László: Dr. Grósz István szemésztanár életpályájáról
Dr. Csoma Zsigmondné:
Dr. Grósz István érem
Dr. Horváth Imre:
A szembetegségek életbiztosítási orvostani nézőpontból
Zárszó: *Regius Ottó*

Meghívó
az **Uzsoki utcai Kórház Ortopédiai és Traumatológiai Osztályának** *tudományos ülésére*
Időpontja: *2002. március 13. (szerda) 14.00 óra*
Helye: A kórház kultúrterme (faház) 1145 Budapest, Uzsoki utca 29.
Program
1. *Dr. Sükösd László – Dr. Gábor Antal:*
Saját fejlesztésű „SG típusú revíziós szár szerepe" a csípőizületi protézisek revíziós sebészetében
2. *Dr. Udvarhelyi Iván – Dr. Kárpáti Zoltán – Dr. Pánics István – Dr. Tácsik Balázs:*
Indikációs kérdések, műtéti lehetőségek térdizületi endoprotetikában
3. *Dr. Tóth Ferenc – Dr. Szerb Imre – Dr. Pantó Tamás:*
Az intramedullaris rögzítési technikák fejlődése által okozott szemléletváltás a traumatológiai gyakorlatban
4. *Dr. Pantó Tamás – Dr. Tácsik Béla – Dr. Kessler-Rosivall Andrea:*
Végtagdeformitások spinocerebellaris ataxiában
5. *Duska Zsófia – Bóné Piroska – Dr. Hangody László – Dr. Feczkó Péter:*
Rehabilitációs szempontok élsportolók súlyos, kombinált térdizületi szalagsérülései esetében
6. *Dr. Hangody László – Dr. Kárpáti Zoltán – Dr. Klára Tamás – Dr. Szigeti István:*
Terhelő felszíni porcdefektusok kezelése autológ porcátültetéssel
7. *Dr. Szabó Aranka* (Richter Gedeon Rt.): Több ponton kíméletesen – Aflamin

---

Felhívás
Az **„Association le Pont-Neuf"** szervezésében lehetőség nyílik franciaországi szakmai gyakorlatra.
Jelentkezési határidő: *2002. március 30.*
Információ: *dr. Erdős Andrea*
Tel.: 06-309-145-236

Békés megyében, *Tótkomlóson* kb. 1000 kártyás felnőtt háziorvosi praxis működtetési joga kedvező és könnyített fizetési feltételekkel sürgősen *eladó* (területi ellátási kötelezettség, központi ügyelet, szolgálati lakás stb.)
Érdeklődés: 06-30/219-8184

Pécsi lakótelepi gyermekkörzet háziorvosi praxisjoga *eladó.*
Tel.: 72/214-544

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Mátrai Állami Gyógyintézet** (3233 Mátraháza) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az intézet *Mátraházi telephelyén újonnan induló 20 ágyas Belgyógyászati Rehabilitációs Osztályára osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.

Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– belgyógyászati szakvizsga,
– legalább 10 év szakmai gyakorlat,
– MOK tagság
Előnyt jelent:
– rehabilitációs és kardiológiai szakképesítés,
– tudományos tevékenység,
– nyelvismeret,
– szervezési és vezetési gyakorlat
Csatolandó:

– diploma és szakvizsga hiteles másolata,
– személyi adatokat is tartalmazó részletes szakmai önéletrajz,
– orvos szakmai program,
– erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi)
Bérezés megegyezés szerint. Szolgálati lakást az intézet biztosítani tud.
Az állás a pályázatok elbírálása után *2002. február 1-től* betölthető.
Pályázatokat az alábbi címre kérjük megküldeni a megjelenéstől számított 30 napon belül:
Mátrai Állami Gyógyintézet
dr. Négyesi Zsolt főigazgató főorvos
3233 Mátraháza

A **Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat** igazgató főorvosa (1095 Budapest Mester utca 45-49.) pályázatot hirdet *iskolaorvosi szolgálatra egy fő szakorvos* részére.
Munkahely:
Budapest IX. Vaskapu u. 23-29.
Feltételek:
– orvosi diploma
– csecsemő- és gyermekgyógyász szakvizsga
– szakmai önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány
– határidő az Eü. Közlönyben való megjelenéstől számított 15 nap
Előnyt jelent:
– ráépített szakképesítésként iskolaegészségtan, ifjúságvédelem szakvizsga
Juttatások és egyéb információk:
– bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint
– az állás azonnal betölthető
– benyújtás: *Dr. Szirmák Eszter* alapellátási igazgatóhelyettes titkársága

---

A **Mátrai Állami Gyógyintézet** (3233 Mátraháza) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az intézet *III. Pulmonológiai Osztályára osztályvezető főorvosi* (allergológia profilú pulmonológiai) *állás* betöltésére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– pulmonológiai szakvizsga,
– legalább 10 év szakmai gyakorlat,
– MOK tagság
Előnyt jelent
– klinikai immunológiai és allergológiai szakképesítés,
– tudományos tevékenység,
– nyelvismeret,
– szervezési és vezetési gyakorlat
Csatolandó:
– diploma és szakvizsga hiteles másolata,
– személyi adatokat is tartalmazó részletes szakmai önéletrajz,
– orvos szakmai program,
– erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi)
Bérezés megegyezés szerint. Szolgálati lakást az intézet biztosítani tud.
Az állás a pályázatok elbírálása után azonnal betölthető.
Pályázatokat az alábbi címre kérjük megküldeni a megjelenéstől számított 30 napon belül:
Mátrai Állami Gyógyintézet
dr. Négyesi Zsolt főigazgató főorvos
3233 Mátraháza

Kiskunfélegyháza Város Önkormányzata (6100 Kiskunfélegyháza, Kossuth u. 1.) pályázatot hirdet *Kiskunfélegyháza város 13. és a 14. sz. felnőtt háziorvosi körzet, háziorvos* feladatainak ellátására (közalkalmazotti vagy vállalkozói jogviszonyban, területi ellátási kötelezettség mellett, központi – hétközi és hétvégi – ügyeletben való részvétellel).
Pályázati feltételek:
– a 4/2000. (II.25.) EüM. rendeletben, valamint a 18/2000. (II. 25.) Korm. rendeletben előírt feltételek,
– a praxis alkalmazottja(inak) tovább foglalkoztatásának vállalása,
Csatolandó
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– az előírt képesítést igazoló dokumentumok hiteles másolata.
A pályázatok benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 15 nap.
Elbírálási határidő: a benyújtási határidő lejártát követő 30 napon belül.
Az állások *2002. március 1-től* betölthetők.
A pályázatokat *dr. Garai István* alpolgármesterhez lehet benyújtani, 6100 Kiskunfélegyháza, Kossuth u. 1. sz. alatt, tel.: 76/461-255 vagy Rendelőintézet, tel.: 76/463-611.

A **Mátrai Állami Gyógyintézet** (3233 Mátraháza) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az intézet *Kékestetői telephelyén újonnan induló 55 ágyas Belgyógyászati Rehabilitációs Osztályára osztályvezető főorvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– belgyógyászati szakvizsga,
– rehabilitációs szakképesítés, vagy megszerzésének vállalása,
– legalább 5 év szakorvosi gyakorlat,
– MOK tagság
Előnyt jelent
– endokrinológiai szakképesítés,
– pajzsmirigy vagy diabetológiai betegek ellátásában való jártasság
– tudományos tevékenység,
– nyelvismeret,
– szervezési és vezetési gyakorlat
Csatolandó
– diploma és szakvizsga hiteles másolata,
– személyi adatokat is tartalmazó részletes szakmai önéletrajz
– orvos szakmai program
– erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi)
Bérezés megegyezés szerint. Szolgálati lakást az intézet biztosítani tud.
Az állás a pályázatok elbírálása után *2002. február 1-től* betölthető.
Pályázatokat az alábbi címre kérjük megküldeni a megjelenéstől számított 30 napon belül:
Mátrai Állami Gyógyintézet
dr. Négyesi Zsolt főigazgató főorvos
3233 Mátraháza

Az **Országos Gyógyintézeti Központ Haematológiai és Immunológiai Intézete** (1113 Budapest, Diószegi u. 64.) főigazgatója pályázatot hirdet az alábbi állásokra:
– *Immunológiai és Allergológiai Osztály: 1 fő allergológus, klinikai immunológus szakorvos* részére
Pályázati feltétel:
– általános orvosi diploma,
– allergológiai és klinikai immunológiai szakvizsga,
– allergológiai szakrendelés/osztály munkájában való jártasság.
Előnyt jelent a belgyógyászat alapképesítés és idegen nyelv igazolt ismerete.
– *Haematológiai és Transzplantációs Osztály: 1 fő belgyógyász szakorvos* részére
Pályázati feltétel:
– általános orvosi diploma,
– belgyógyászat szakvizsga.
Előnyt jelent haematológiai profilú osztályon töltött gyakorlat és idegen nyelv ismerete.
– *Általános Haematológiai és Haemostaseológiai Osztály: 1 fő haematológiai szakorvos* részére
Pályázati feltétel:
– általános orvosi diploma,
– belgyógyászati szakvizsga,
– haematológiai szakvizsga.
Előnyt jelent idegen nyelv ismerete.
Bérezés: Kjt. szerint.
Jelentkezési határidő: megjelenéstől számított 30 napon belül.
A pályázat benyújtása *Dr. Misz Irén Írisz* főigazgatóhoz, az Intézmény címére.

KONGRESSZUSI HÍREK

2002. FEBRUÁR–MÁRCIUS*

2002. február 8–10.: Vállalkozó Háziorvosok VII. Téli Országos Kongresszusa, Gyöngyös-Mátrafüred, Információ: Lénárt András dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. február 9.: Magyar Orvosi Kamara Farsangi Bálja, Budapest, Információ: Dánffy Mária, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. február 16.: VIII. Országos Gyógyszerészbál, Budapest, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. február 20–21.: IV. Orrplasztikai Workshop, Pécs, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. február 22.: IV. Orrplasztikai Workshop, Budapest, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. február 22.: A Magyar Szemorvostársaság Tudományos Ülése, Budapest, Információ: Németh János dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. február 22.: Szemléletváltozás az általános műtétek indikációiban I. Interdiszciplináris Fórum, Budapest, Információ: MOTESZ Kongresszus és Utazási Iroda, Tel.: 312-3807, Fax: 383-7918, motesz@elender.hu

2002. március 1.: Oestrogenek Vascularis és Alvadási Hatásai Interdiszciplináris Fórum, Budapest, Információ: MOTESZ Kongresszus és Utazási Iroda, Tel.: 312-3807, Fax: 383-7918, motesz@elender.hu

2002. március 7–10.: Gyógyszertár-működtetés 2002, Sopron, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. március 8–9.: Seregélyesi Objektív Audiológiai Workshop, Seregélyes, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. március 14.: Alvási Apnoe Symposium, Pécs, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. március 20–23.: A Magyar Pszichiátriai Társaság V. Nemzeti Kongresszusa, Budapest, Információ: Harmatta János dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. március 22.: A fizikai aktivitás szerepe a cardiovascularis betegségek prevenciójában Interdiszciplináris Fórum, Budapest, Információ: MOTESZ Kongresszus és Utazási Iroda, Tel.: 312-3807, Fax: 383-7918, motesz@elender.hu

2002. március 22–23.: Budapest Gyermekgyógyászati Továbbképző Konferencia, Budapest, Információ: Szabó András dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. március 27–29.: X. Sejt- és fejlődésbiológiai Napok, Siófok, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXVIII/1. B. A parathormon nem okoz csökkent renalis foszfátexcretiót

CXVIII/2. C. Maguk a ferroionok – szemben az oxigén szabad gyökökkel – nem részei a phagocyták microbaölő mechanizmusainak.

CXVIII/3. B. A propylthiouracil a hyperthyresosis gyógyításában kap szerepet.

CXVIII/4. C. Mellékvesekéreg – carcinoma gyermekekben alig fordul elő. Ezek a daganatok Cushing-szindrómával járnak, nagy, féloldali tumorok a retroperitoneumban, nem idegi eredetűek.

CXVIII/5. A. A non-Hodgkin-lymphomák nodularis, hasadt magvú kissejtes formái a legkevésbé agresszívek.

CXVIII/6. C. A phenotiazin a dopaminerg neurotranszmisszió antagonistájaként hat, extrapyramidalis mozgászavart okoz, nem alkalmas a parkinsonismus prevenciójára.

CXVIII/7. D. Egyszeri kis dózis aszpirin nem okoz nephropathiát, azonban asthmás betegekben rohamot válthat ki.

CXVIII/8. B. A hypophysis elülső lebeny acidofil sejtes tumorai növekedési hormont termelnek, ez felnőttben acromegaliát okoz.

CXVIII/9. A. A trombinnak tripszinszerű – arginin-lizin kötéseket hasító – enzimatikus hatása van. (A protrombin tartalmaz gamma-karboxi-glutamátot, azonban a protrombinból proteolízissel keletkező trombin már nem.)

CXVIII/10. C. A Koplik-foltok a kanyaró manifesztációi.

CXIX. sorozat

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

CXIX/1. A plazmacortisolszint változásaira érvényes állítás:
A. legmagasabb a plazmacortisolszint a kora reggeli órákban
B. legalacsonyabb kora reggel
C. legalacsonyabb délután
D. nem változik a nap folyamán

CXIX/2. A melatoninszintézis és -felszabadulás lokalizációja:
A. a suprachiasmaticus nucleusokban
B. a mellékvesevelőben
C. a corpus pinealeban
D. a bőrben van

CXIX/3. A Di George-szindrómára jellemző
A. a thymusdependens sejtek depletiója a nyirokcsomókban
B. isohaemagglutininhiány
C. elégtelen neutrophil kemotaxis
D. izolált B-sejt-hiány

CXIX/4. Melyik gyógyszer fokozza az anticoagulans terápia hatását?
A. barbiturát
B. rifampicin
C. phenylbutazon
D. cholestyramin

CXIX/5. Kétoldali adrenalectomia után (hormonpótlás nélkül) melyik hormon hiánya vezethet néhány napon belül halálhoz?
A. cortisol
B. corticosteron
C. aldosteron
D. dehydroepiandrosteron
E. adrenalin

CXIX/6. Sarcoidosisra jellemző patológiai laesio:
A. fibroblastproliferatio
B. el nem sajtosodó granuloma
C. pyogen abscessus
D. hialinmembrán-képződés

CXIX/7. A propranolol kedvező hatású angina pectorisban, mert
A. tágítja az ereket
B. növeli a coronaria vérátáramlását
C. fokozza a szív oxigénellátását
D. csökkenti a szívizom oxigénigényét negatív inotrop és negatív chronotrop hatása révén

CXIX/8. A melanoma malignumra érvényes:
A. nyirokerek útján ad metastasist
B. haematogen metastasist ad
C. napfénynek kitett bőrön keletkezhet
D. melanocyták rosszindulatú daganata az epidermisben
E. mind igaz

CXIX/9. Súlyos anaphylaxiás shockban választandó gyógyszer a keringés helyreállítására és a bronchusspasmus oldására
A. adrenalin
B. noradrenalin
C. isoproterenol
D. dopamin

CXIX/10. Melyik altatógáz okoz májkárosodást?
A. halothan
B. methoxfluran
C. enfluran
D. isofluran
E. chloroform

A megfejtések beküldési határideje: *2002. február 15.*
A megfejtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe (1245 Budapest 5., Pf. 1012).
A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.
A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a könyvet nyert kolléga nevét a következő havi második számunkban közöljük.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

A pitvarfibrilláció története
Fazekas Tamás dr., Liszkai Gizella dr.

Transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopia?
Taller András dr., Horváth Emília dr., Iliás Lajos dr., Harsányi László dr.

Hörgő- és tracheatumort utánzó elváltozások biopsiás anyagunkban
Vajda Katalin dr., Mészáros Imre dr., Mórócz Éva dr., Strausz János dr.

Heterotaxia syndroma: tizenhárom foetopathologiai eset elemzése és irodalmi áttekintés
Marton Tamás dr., Cesko Izabella dr., Hajdú Júlia dr., Hargitai Beáta dr., Papp Zoltán dr.

Szöveti Doppler-echocardiographia – új módszer a diastolés funkció jellemzésére
Lengyel Mária dr., Nagy András dr., Zorándi Ágnes

Amyopathias dermatomyositis
Dankó Katalin dr., Simkovics Enikő dr., Nagymáté Orsolya dr., Aleksza Magdolna, Szegedi Andrea dr.

Kezelési lehetőségek időskori akut leukaemiákban
Borbényi Zita dr., Varga Gyula dr.

Sapporo-szerű vírusok ismeretlen kóreredetű, szórványos gastroenteritisekben
Reuter Gábor dr., Farkas Tibor dr., Berke Tamás dr., Jiang Xi, Owen Matson David dr., Szűcs György dr.

Az allergiás megbetegedések genomikai megközelítése; lehetőségek, távlatok
Szalai Csaba dr., Kozma T. Gergely, Nagy Adrienne dr., Bojszkó Ágnes dr., Falus András dr.

A tetrahidrobiopterin szerepe a humán placenta nitrogén-monoxid-szintáz aktivitásának szabályozásában normális és praeeclampsiás terhességekben
Tóth Miklós dr.

Perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés
Szudi László dr., Paulovich Erzsébet dr., Faluvégi Zsolt dr., Rikker Rita dr., Bogár György dr.

P-cadherin immunhisztokémiai vizsgálata emlőrákokban
Kovács Anikó dr., Walker, Rosemary A. dr., Nagy András dr., Gomba Szabolcs dr., Jones, Louise dr., Dearing, Sheila dr.

Emlőrákos betegek axillaris őrszem nyirokcsomó biopsiájának gyakorlata a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat kórházában
Cserni Gábor dr., Rajtár Mária dr., Boross Gábor dr., Sinkó Mária dr., Svébis Mihály dr., Baltás Béla dr., Ambrózay Éva dr., Szűcs Miklós dr.

A Leiden-mutáció prevalenciája a különböző gastrointestinalis kórképekben
Mózsik Gyula dr., Figler Mária dr., Gasztonyi Beáta dr., Karádi Oszkár dr., Losonczy Hajna dr., Nagy Ágnes dr., Nagy Zsuzsanna dr., Pár Alajos dr., Rumi György jr. dr., Sütő Gábor dr., Vincze Áron dr.

Gyermekkori agytumorok incidenciájának alakulása Magyarországon 1989 és 1998 között
Láng Orsolya dr., Kondás Orsolya dr., Török Szabolcs dr., Hauser Péter dr., Bognár László dr., Schuler Dezső dr.

Interleukin-4, interferon-gamma és limfocita sejtfelszíni markerek vizsgálata gabonaallergiás felnőttek vékonybél-nyálkahártyájában
Veres Gábor dr., Helin Timo dr., Kantele Anu dr., Farkkila Martti dr., Soumalainen Hanna dr., Savilahti Erkki dr., Arató András dr.

A peptikus fekélyből származó gastroduodenális vérzések kezeléséről
Ondrejka Pál dr.

A koponyasérülés által kiváltott axonkárosodás és kezelésének lehetőségei
Büki András dr., Farkas Orsolya dr., Kövér Ferenc dr., Dóczi Tamás dr.

Szervtranszplantáción átesett betegek fogászati szűrővizsgálata
Velich Norbert dr., Remport Ádám dr., Szabó György dr.

Teljes emlőhiány – terhességek – szülés
Jakobovits Ákos dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

Sortis
ATORVASZTATIN

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE
Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL
10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettánként.

3. GYÓGYSZERFORMA
Filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK
4.1 Terápiás javallatok
A diéta kiegészítéseként az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentésére, primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa és IIb típusnak) javallt, ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. A Sortis továbbá homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére egyéb lipidcsökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként, vagy ezen eljárások hiányában javasolt.

4.2 Adagolás és alkalmazás
Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reagálása alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközökben indokolt a klinikai képnek megfelelően módosítani. A maximális napi adag: 1-szer 80 mg. A gyógyszert bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni.
Primer hypercholesterinaemia és kevert hiperlipidaemia: A betegek többsége naponta egyszer 10 mg Sortis-szal eredményesen kezelhető. A kezelés eredménye 2 héten belül mutatkozik, de a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás tartós kezelés során is fennáll.
Az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) ajánlása a lipidstátusra (1998): Igazolt koronáriabetegségben, vagy más atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú iszkémiás egyének esetén az ajánlott LDL-C <3 mmol/l (115mg/dl) és az összkoleszterin <5 mmol/l (190 mg/dl).
Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia: A kezdő adag naponta egyszer 10 mg. Az adagot egyedileg, a vér LDL-koleszterin szintjének függvényében kell megállapítani. Az adagolás 4 hetes időközökben módosítandó, napi 40 mg eléréséig. Ezt követően a napi 40 mg atorvasztatin epesavkötő ioncserélő gyantával kombinálható, vagy az adagolás legfeljebb napi egyszer 80 mg atorvasztatin dózishatárig növelhető.
Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia: Egy klinikai vizsgálat 64 betege közül 46 esetében ismert volt az LDL-receptor státusza. Ennél a 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A Sortis dózisát napi 80 mg-ig emelték. A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél a Sortis adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be, mely egyéb lipidcsökkentő eljárás (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére, vagy annak hiányában alkalmazható.
Beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése: A vesebetegségnek nincs hatása sem a Sortis plazmakoncentrációira, sem a lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.
Idősek kezelése: A gyógyszer hatása, ill. biztonságossága- az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.
Gyermekek kezelése: Gyermekek kezelése csak szakorvosi felügyelet mellett lehetséges, erre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos anyagcserezavarban, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagról állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ezen betegek esetében naponta egyszer 10 mg, mely a a beteg türőképességétől és a kezelésre adott klinikai választól függően 80 mg-ig emelhető. A gyermekek fejlődésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok.

4.3 Ellenjavallatok
A Sortis ellenjavallt ezen gyógyszer alkotórészeinek bármelyikével szemben túlérzékeny betegeknek, aktív májbetegség esetén, vagy ha a szérumtranszaminázok fisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkednek. Myopathia, terhesség, szoptatás esetén; ill. fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések
Májra gyakorolt hatás: A kezelés megkezdése előtt és alatt is szabályos időközökben el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokon a betegeken, akiken májkárosodásra utaló bármilyen jelek vagy tünetek jelentkeznek, haladéktalanul el kell végezni a májfunkciós próbákat. Azokat a betegeket, akiknél a 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 jelentettek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszfokináz (CPK)-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló jel vagy tünet esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha ez huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normálérték felső határának tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (ld. még 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók
Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttadása a myopathia kifejlődésének kockázatát növeli, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myogicbinuria következményeként – veseelégtelenség csatlakozik. Az atorvasztatint a cytochrom P450 3A 4 metabolizálja. A más HMG-CoA-reduktáz gátlókkal nyert tapasztalatok alapján a Sortist a cytochrom P450 3A 4 gátlókkal [pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin és azol-típusú antimikotikumok: pl. itrakonazol) együtt csak fokozott óvatossággal szabad adni. Azon gyógyszerek Sortisra gyakorolt hatása, melyek a cytochrom P450 3A 4-et indukálják (pl. fenitoin, rifampicin), nem ismert. Ugyanezen izoenzim segítségével metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel nem ismeretesek ugyan kölcsönhatások, de a szük terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú 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 prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoagulánst szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket Sortisszal egészítik ki.
Fenazon: Fenazon mellett a Sortis ismételt bevétele csekély vagy semmilyen hatást sem gyakorolt a fenazon kiválasztására.
Cimetidin: Cimetidin és Sortis interakciójának vizsgálata során nem figyeltek meg kölcsönhatásokat.

4.6 A készítmény alkalmazása a terhesség és szoptatás időszakában
A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságos volt/t terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították. Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktázt gátlók az embrió és a foetus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin kezelésekor 20 mg/kg/nap adagolásnál az utódok fejlődésének késleltetését és a szülést követően csökkent túlélést figyeltek meg. Patkányok anyatejében a plazmához hasonló atorvasztatin és aktív metabolit koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a szer vagy anyagcseretermékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre
Nem jelentettek arra utaló nemkívánatos eseményeket, hogy a Sortist szedő betegek gépjárművezetéshez és veszélyes gépek üzemeltetéséhez szükséges képességei csökkennének.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások
A Sortis általában jól tolerálható. A mellékhatások többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. Klinikai vizsgálatok során a Sortisnak tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a hagyta abba a kezelést. Ellenőrzött klinikai vizsgálatok során a Sortis terápiának tulajdonított leggyakoribb mellékhatások (1%, vagy több mint 1%): székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Mint más HMG-CoA-reduktázt gátlók esetében, a Sortissal kezelt betegekben is a szérumtranszaminázok emelkedését jelentették. Ez csekély mértékű és átmeneti jellegű emelkedés volt, mely nem vezetett a terápia megszakításához. Klinikai jelentőségű emelkedést (több, mint a normális érték felső határának 3-szorosa) a Sortisszal kezelt betegek 0,8%-ában mértek. Ezen enzimemelkedések dózistól függő mértékben jelentkeztek, és minden esetben átmenetinek bizonyultak. A szérum kreatinfoszfokináz (CPK) szintek emelkedését (a normális tartomány felső értékének 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a Sortist kapó betegek 2,5%-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortisszal kezelt betegek 0,4%-ában észlelték. Ezen betegek 0,1%-a számolt be egyidejű izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységéről vagy gyengeségről. Az alábbi ritkán előforduló mellékhatásokról számoltak be. Nem valamennyi tekinthető szükségszerűen az atorvasztatin kezelés közvetlen következményének: myositis, myopathia, rhabdomyolysis, paraesthesia, perifériás neuropathia, pancreatitis, hepatitis, cholestatikus icterus, anorexia, hányás, alopecia, pruritus, bőrkiütés, impotencia, hyperglykaemia és hypoglykaemia, mellkasi fájdalom, szédülés, thrombocytopenia és allergiás reakciók, pl. angioneurotikus oedema.

4.9 Túladagolás
Az atorvasztatin túladagolásának speciális kezelése nincs. Ha túladagolás fordul elő, a beteget tünetileg kell kezelni. Ha szükséges, támogató beavatkozásokat kell végezni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós próbákat, és ellenőrizni kell a szérum CPK értékeket. A hatóanyag nagy arányban kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a haemodialyzistől nem várható az atorvasztatin-clearance szignifikáns gyorsítása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok
ATC: C10AA05
Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív, kompetitív gátlója. Ez az enzim katalizálja a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A átalakulás sebességét mevalonáttá, ami ide értve a koleszterint is, a szterolok előanyaga. A májban a triglicerídek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be és a szövetekhez történő továbbszállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) a VLDL-ből keletkeznek és túlnyomórészt a nagyaffinitású LDL-receptorok révén épülnek le. Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz és a májban folyó koleszterinszintézis gátlása révén csökkenti a plazmában a koleszterin- és a lipoproteinszintet és emeli a májban lévő sejtfelszíni LDL-receptorok számát, ami gyorsítja az LDL felvételét és leépítését. Az atorvasztatin csökkenti az LDL-produkciót és az LDL részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL-receptoraktivitás mélyreható és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. A Sortis homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben az LDL-koleszterinszint csökkenését hozza létre. A betegek ezen csoportja általában nem reagál a lipidcsökkentő gyógyszerekre.
Egy dózis-hatástanulmányban kimutatták, hogy a Sortis csökkenti az összkoleszterin szintet (30-46%), az LDL-koleszterin szintet (41-61%), az apolipoprotein B-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 preszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.
Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer ≈98%-ban kötődik a plazmafehérjéhez.
Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 –orto- és parahidroxilált származékokká és különböző ß-oxidációs termékekké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő gátlóaktivitás mintegy 70%-át az aktív metabolitoknak tulajdonítják.
Kiválasztás: Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy a hatóanyag nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.
Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban
Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknél, mint fiatalabb felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatalabb egyénekben tapasztalatakkal.
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)-mg/ttkg alapján, és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott AUC (0-24) értékeket alapul véve. Két évig tartó, egereken végzett vizsgálat során hímállatokban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális dózissal kezeltek, és a ttkg-ra vonatkoztatott maximális adag 250-szer nagyobb volt, mint az emberben vizsgált legnagyobb adag. A szisztémás hatás 6-11-szer magasabb volt az AUC (0-24) értékek alapján. Négy *in vitro* vizsgálat során - metabolikus aktivitással vagy anélkül, - és egy *in vivo* vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagén vagy clastogen hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a him ill. ill. nőstény állatok fertilitására, életve nem mutatott teratogen hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI ADATOK
6.1 Segédanyagok jegyzéke
Segédanyagok: poliszorbát 80, magnézium-sztearát, hidroxi-propil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz monohidrát, kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, Szimetikon emulzió, „Opadry White YS-1-7040" (hipromellóz, makrogol 8000, titán-dioxid, talkum), „Candelilla viasz".

6.2 Inkompatibilitások
Nem ismertek.

6.3 Lejárati idő
3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások
Eltartása: szobahőmérsékleten, 20-25 °C között.

6.5 Csomagolás
30 db, 50 db, ill. 100 db (10 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „10" másik oldalán „PD155" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (20 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „20" másik oldalán „PD156" jelzéssel ellátott filmtabletta.
30 db, 50 db, ill. 100 db (40 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „40" másik oldalán „PD157" jelzéssel ellátott filmtabletta.
(Parke-Davis)

6.6 A készítmény felhasználására kezelésére vonatkozó útmutatások
Nincsenek.

6.7 Megjegyzés ❄
Kiadhatóság: Csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
Parke-Davis GmBH, Németország, a Pfizer csoport tagja

OGYI-T.: 6542/01- 03 (10 mg filmtabletta)
OGYI-T.: 6543/01- 03 (20 mg filmtabletta)
OGYI-T.: 6544/01- 03 (40 mg filmtabletta)

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 1401/41/2001

SORTIS 10 mg filmtabletta 30x
Fogyasztói ár: 6300 Ft
Tb. támogatás: 4410 Ft (70%)

sort-2001/VIIII/16

Pfizer

Pfizer Kft. Budapest, 1123 Alkotás u. 53.


Sortis
ATORVASTATIN
10mg
KIEMELKEDŐEN HATÉKONY KEZDŐDÓZIS
LDL-C -38%
TC -28%
TG -13-27%
AMIKOR A KEVESEBB JOBB...
Pfizer

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 6. szám 2002. február 10.

490 Ft

A pitvarfibrilláció története 285

DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK
Transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopia? 291

A PATOLÓGIA KÉRDÉSEI
Hörgő- és tracheatumort utánzó elváltozások biopsiás anyagunkban 295

FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEK
Heterotaxia syndroma: 13 foetopathologiai eset elemzése és irodalmi áttekintés 299

HORUS
Vereszájev, az orosz orvosíró 303

ELEINK ÍRTÁK
A végbélbe jutott messzelyes palack eltávolítása 307

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 309

HÍREK 325

ELMÉLETI ORVOSI KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 6 • 281–328 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus



amoxicillin + klavulánsav

1000 mg filmtabletta 14x

625 mg filmtabletta 14x

légúti fertőzésekben empirikusan

2 x 1 tabl./die

RICHTER GEDEON RT.

lek

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 6. szám – 2002. február 10.



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., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter 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.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

Gulácsi László dr., Jermendy György dr., Magyar Anna dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés:
Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK 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:
EUR 199 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI ORVOSI KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 6. szám – 2002. február 10.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

February 10., 2002. Volume 143. No. 6.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A pitvarfibrilláció története
Fazekas Tamás dr., Liszkai Gizella dr. 285

DIAGNOSZTIKAI MÓDSZEREK

Transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopia?
Taller András dr., Horváth Emília dr., Iliás Lajos dr., Harsányi László dr. 291

A PATOLÓGIA KÉRDÉSEI

Hörgő- és tracheatumort utánzó elváltozások biopsiás anyagunkban
Vajda Katalin dr., Mészáros Imre dr., Mórócz Éva dr., Strausz János dr. 295

FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEK

Heterotaxia syndroma: 13 foetopathologiai eset elemzése és irodalmi áttekintés
Marton Tamás dr., Cesko Izabella dr., Hajdú Júlia dr., Hargitai Beáta dr., Papp Zoltán dr. 299

HORUS

Vereszájev, az orosz orvosíró
Szállási Árpád dr. 303

ELEINK ÍRTÁK

A végbélbe jutott messzelyes palack eltávolítása
Kommentár: Topál László dr., Topál Margit drd. 307

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 309

GYÓGYSZERHÍRADÓ 323

HÍREK 325

History of atrial fibrillation
Fazekas, T., Liszkai, G. 285

DIAGNOSTIC METHODS

Transnasal oesophago-gastro-duodenoscopy?
Taller, A., Horváth, E., Iliás, L., Harsányi, L. 291

QUESTIONS OF PATHOLOGY

Tumor like tracheal and lung diseases in biopsy samples
Vajda, K., Mészáros, I., Mórócz, É., Strausz, J. 295

DEVELOPMENTAL ANOMALIES

Heterotaxy syndrome, analysis of thirteen cases and review of the literature
Marton, T., Cesko, I., Hajdú, J., Hargitai, B., Papp, Z. 299

HORUS

Vereszajev, the Russian physician and writer
Szállási, Á. 303

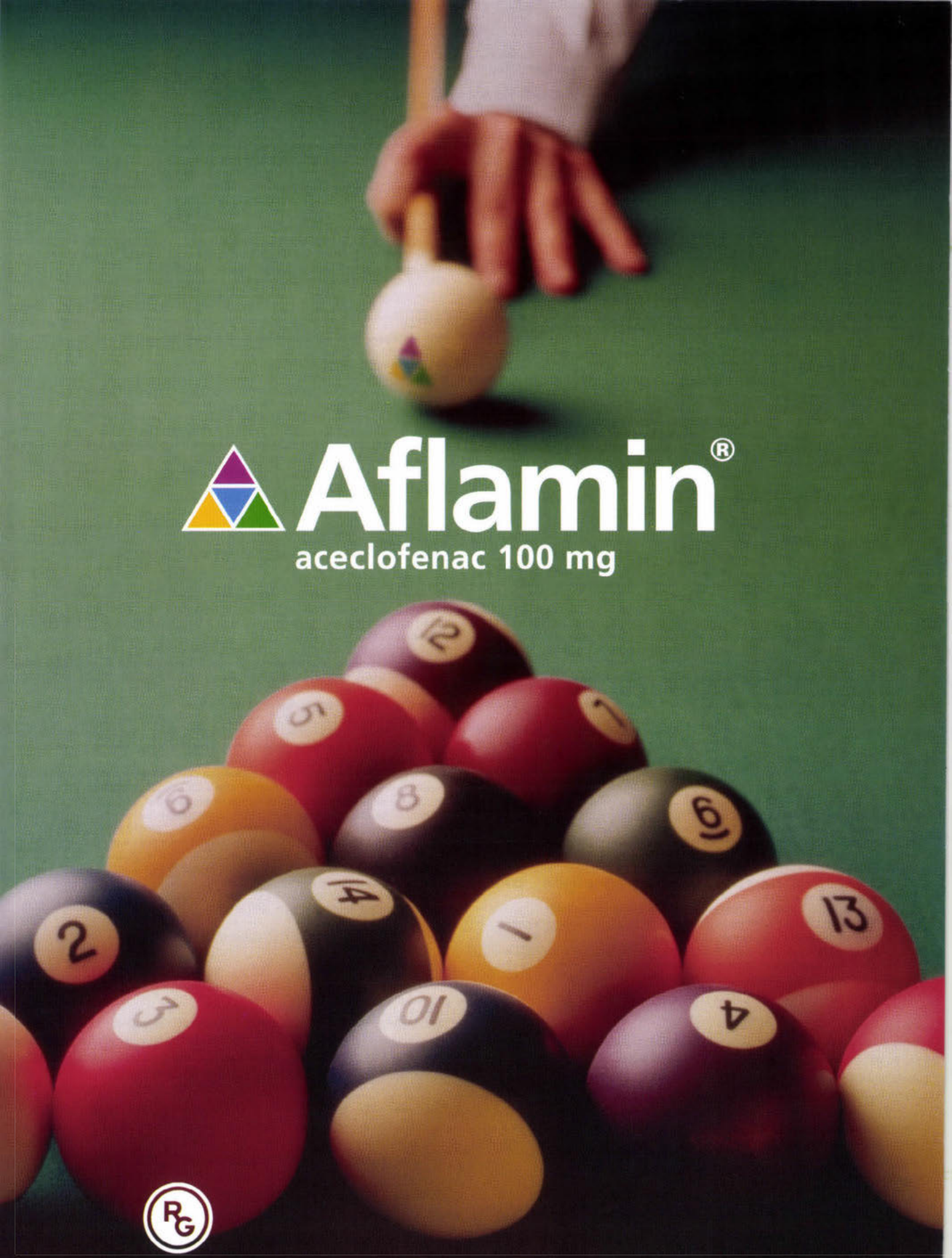
OUR PEDECESSORS WROTE

Removing a wine bottle from the anus
Commentary: Topál, L., Topál, M. 307

FROM THE LITERATURE 309

DRUG NEWS 323

NEWS 325



RICHTER GEDEON RT.

Almirall Prodesfarma

Richter Gedeon Rt. 1103 Budapest, Gyömrői út 19–21. Orvoslátogató Hálózat 431-4010, Orvostudományi Főosztály 431-5780

További részletes információkat az alkalmazási előirat tartalmaz!

Aflamin® filmtabletta

Hatóanyaga: az aceclofenac nemszteroid gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító szer. A ciklooxigenáz enzim gátlásán keresztül megakadályozza a prosztaglandin szintézisét.
Felszívódás: Per os gyorsan és teljes mértékben, változatlan formában szívódik fel a gyomor-bél rendszerből. Táplálkozás a felszívódás sebességét lassítja, de mértékét nem befolyásolja.
Eloszlás: A beadást követően a maximális plazmakoncentrációt 1,25-3,0 óra alatt éri el. Megoszlási térfogata 25 liter. A synovialis folyadékba terápiás szinten, a plazmakoncentráció 57%-ának megfelelő mennyiségben kerül be. Magas arányban (>99%) kötődik a plazmafehérjékhez. Nagyrészt változatlan formában kering a plazmában, cirkuláló fő metabolitja a 4' hidroxi-aceclofenac.
Elimináció: Átlagos plazmafelezési ideje 4 óra. Az alkalmazott adag kb. 2/3-a választódik ki a vizelettel, főként hidroxi-metabolit formájában.
Az aceclofenac farmakokinetikája idős korban nem változik meg.

Hatóanyag: 100 mg aceclofenacum fehér színű, egyik oldalán „A" jelzéssel ellátott filmtablettánként.
Segédanyagok: glicerin-palmitosztearát, kroszkarmellóz, polividon, mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, titán-dioxid, makrogol-sztearát 2000.
Javallatok: Gyulladáscsökkentőként és fájdalomcsillapítóként rheumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew), valamint arthrosis esetén.
Ellenjavallatok: Aktív peptikus fekély vagy gasztrointesztinális vérzés. Terhesség alatt a 3. trimesterben történő alkalmazás ellenjavallt. Az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok esetén alkalmazható az előny/kockázat arány egyedi gondos mérlegelése után. (ld. Figyelmeztetés).
A hatóanyagra vagy egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentővel (pl. diclofenac) szembeni ismert túlérzékenység. Acetil-szalicilsav (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) vagy más nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett jelentkező asthma, urticaria vagy akut rhinitis. Súlyos szív-, vese- vagy májelégtelenség. Akut vérzések. Gyermekkori alkalmazás.

Adagolás: Megfelelő mennyiségű folyadékkal kell egészben lenyelni a tablettát. Egyidejű táplálkozás az Aflamin tabletta felszívódását lassítja, de nem csökkenti.

Felnőtteknek ajánlott adagolás

2-szer 1 tabletta naponta (reggel és este).
Gyermekek: nincs klinikai tapasztalat gyermekeknek történő alkalmazásról.
Idősek: Idős korban nem változik meg az Aflamin tabletta farmakokinetikája, így a felnőtteknek javasolt adagolás alkalmazható. Idős korban azonban fokozott elővigyázatossággal kell alkalmazni az Aflamin tablettát ugyanúgy, mint a többi nemszteroid gyulladáscsökkentőt, mert ebben a korosztályban nagyobb valószínűséggel fordul elő beszűkült veseműködés, cardiovascularis betegség vagy májfunkció-csökkenés és gyakran szednek egyidejűleg egyéb gyógyszereket is.
Enyhe fokban beszűkült vesefunkció esetén az adagolást nem kell módosítani, de mint egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentő esetében, fokozott ellenőrzés mellett. Májműködés zavara esetén az adagolást csökkenteni kell, kezdő napi adagként pl. 100 mg.
Mellékhatások: Nagy része reverzibilis és enyhe, főként gasztrointesztinális panaszok (dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger vagy hasmenés), alkalmanként gyengeségérzet is. Dermatologiai tünet a pruritus és bőrkiütés, elvétve abnormális májenzim-szint és emelkedett szérumkreatinin-szint jelentkezhet. Ha súlyos mellékhatás jelentkezne, az Aflamin tabletta szedését abba kell hagyni.

A következő mellékhatások fordulhatnak elő

(leggyakrabban ≥5%, alkalmanként <5%, elvétve <0,1%)
Gastrointestinum: leggyakrabban dyspepsia, hasi fájdalom; alkalmanként hányinger, hasmenés, flatulentia, gastritis, székrekedés, hányás, ulcerativ stomatitis; elvétve leírtak még: pancreatitist, melaenát is.
Központi és perifériás idegrendszer: alkalmanként gyengeségérzet, szédülés; elvétve paraesthesia, tremor.
Psychiatriai: elvétve depressio, alvászavar, somnolentia, álmatlanság.
Bőr, bőrfüggelék: alkalmanként pruritus, bőrkiütés, dermatitis; elvétve ekzema.
Máj és epe: alkalmanként májenzim-emelkedés.
Anyagcsere: alkalmanként BUN-emelkedés, szérumkreatinin emelkedése; elvétve alkalikus foszfatáz emelkedése, hyperkalaemia.
Cardiovascularis: elvétve oedema, palpitatio, lábgörcs, flush, purpura.
Légzőszervi: elvétve dyspnoe, stridor.
Vérképzőszervek: elvétve anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia.
Egyéb: elvétve fejfájás, fáradtság, arcoedema, meleg kipirulás, allergiás reakció, súlynövekedés, látászavar, ízérzészavar.
Gyógyszerkölcsönhatások: Az Aflamin emelheti a fenitoin, a digoxin, a lítium, a cimetidin, a mikonazol, a szulfafenazol, az amiodaron plazmakoncentrációját, valamint gyengítheti a diureticumok natriuretikus hatását.
Az Aflamin fokozhatja az anticoagulansok hatását. Együttadás esetén a beteg szoros monitorozása szükséges.
Néhány esetben előfordulhat, hogy nemszteroid gyulladáscsökkentővel együtt alkalmazott antidiabeticum adagját módosítani kell, ezért egyidejű Aflamin-kezelés alatt célszerű a diabeteses betegek vércukorszintjének ellenőrzése. A ciklosporin és a tacrolimus immunsuppressansok nephrotoxicitását fokozza.
Plazmafehérjékhez nagy affinitással kötődő szerek, együttadásuk esetén: kiszorítás a kötőhelyekről. ACE-gátlókkal együtt adva, dehidrált beteg esetén megnövekszik az akut veseelégtelenség kockázata.
Az Aflamin tabletta és a metotrexát alkalmazása között legalább 24 órának kell eltelnie, mivel a nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett a metotrexát plazmaszintje megemelkedhet, toxikus hatása fokozódhat.
Acetilszalicilsavval (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) és egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentőt együttadva megnő a lehetséges mellékhatások gyakorisága, súlyossága. Káliummegtakarító diureticumok hyperkalaemiát okozó hatását fokozza.
Nem befolyásolta a bendrofluazid vérnyomásra gyakorolt hatását, ugyanakkor más antihypertensivummal együttadva nem zárható ki az interakció, a vérnyomáscsökkentő hatás gyengülése.
Figyelmeztetés: Csak fokozott óvatossággal szabad alkalmazni abban az esetben, ha a beteg gasztrointesztinális betegségben szenved vagy anamnézisében peptikus fekély szerepel, továbbá beszűkült máj-, vese- vagy szívműködés mellett, valamint colitis ulcerosa, M. Chrohn, cerebrovascularis vérzések, porphyria, vérképzőszervi és véralvadási zavar, folyadékretentio vagy hypovolaemia, diureticumok alkalmazása esetén és a sebészeti műtétek lábadozó időszakában.
A nemszteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának tartama alatt, főként hosszantartó kezelés során, a vérkép, valamint vese- és májfunkció időszakos ellenőrzése szükséges.

Terhesség, szoptatás

Állatkísérletben egyes fajokon (pl. nyúl) az aceclofenac morfológiai elváltozást okozott néhány foetusban. Patkányban a teratogen hatás nem jelentkezett.
Epidemiologiai vizsgálatok alapján egyértelműen nem bizonyítható a nemszteroid gyulladáscsökkentők embriotoxikus hatása. Ezért az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok mellett, az előny/kockázat gondos egyedi mérlegelése alapján adható. A 3. trimesterben azonban a PG-szintetáz inhibitorok szüléskor az uterus fájásrenyheségét és a ductus arteriosus Botalli idő előtti záródását okozhatják, ezért ezek a szerek a terhesség utolsó trimesterében nem alkalmazhatók.
Állatkísérletben (patkány) az aceclofenac értékelhető mennyiségben nem jelent meg az anyatejben, ugyanakkor nincs adat arra, hogy emberi anyatejbe milyen mértékben kerül be. Ezért az aceclofenac alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt.

Járművezetés, illetve gépkezelés

Nemszteroid gyulladáscsökkentő szedése mellett gyengeségérzet, szédülés vagy egyéb központi idegrendszeri tünet léphet fel. Ezért a kezelőorvosnak a betegen észlelt mellékhatások egyedi értékelése alapján kell meghatározni az esetleges korlátozás vagy tilalom mértékét.
Túladagolás: Nemszteroid gyulladáscsökkentővel történő akut mérgezés esetén supportiv és tüneti kezelés szükséges, speciális antidotuma nincs.
Aflamin tablettával történt túladagolásra humán adat nincs. Terápiás javaslat a mielőbbi gyomormosás és aktív szén alkalmazása. Lehetséges komplikációk: hypotensio, máj- és veseelégtelenség, convulsio, gasztrointesztinális irritatio, légzésdepressio. Forszírozott diuresis, dialysis vagy haemoperfusio hatása kétséges, miután a nemszteroid gyulladáscsökkentők magas arányban kötődnek a plazmafehérjékhez, valamint extenzív a metabolizmusuk.
Eltartása: szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.
Megjegyzés: Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)
Csomagolás: 30 db filmtabletta. (Richter)

OGYI-T.: Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma:
15.566/40/98.
RGD.: 56718/H

Referencia:

Peris F., Bird HA, Serni U et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis.
Eur J. Rheumatol Inflamm 1996; 16:37-45.

Yanagawa A et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo.
Jap J Rheumatol 1998;8:249-259

Gonzalez I, Carmna L, Diaz-Gonzalez F et al. Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils.
J Rheumatol 1996; 23: 723-9.

Lidbury PS, Vojnovic I, Warner TD. COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. Osteoarthritis and Cartilage. Fifth world congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4-6 October 2000. Volume 8, Supplement B. TH053

Cecchettin M, Cerea P, Torri G. Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac in acute knee arthrosis. A study of E2-prostaglandin levels in synovial fluid and in serum.
Clin Trials J 1988;25:144-51.

Gonzales E, de la Cruz C, de Nicolas R et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis.
Agents Actions 1994;41:171-8.

RICHTER GEDEON RT. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat 431-4016, Orvostudományi Főosztály 431-5780

A pitvarfibrilláció története

Fazekas Tamás dr.[1] **és Liszkai Gizella dr.**[2]

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)[1]
Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórház, Gyula, Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály (osztályvezető főorvos: Görhöny Gergely dr.)[2]

A szerzők összefoglalják a leggyakoribb klinikai ritmuszavar, a pitvarfibrilláció történetét. Hangsúlyozzák, hogy egy francia „klinikopatológus", Jean Baptist de Sénac (1693–1770) volt az első, aki feltételezte, hogy a „rebellis palpitatio" és a mitralis billentyű szájadékszűkülete között összefüggés van. A skót Sir James Mackenzie (1853–1925) szimultán elvezetett artériás és vénás nyomásgörbék elemzése alapján kimutatta, hogy „pulsus irregularis perpetuus" idején a jugularis phlebogramon nem látható praesystolés *a* hullám. Az első pitvarfibrillációt szemléltető humán elektrokardiogramot Willem Einthoven (1860–1927) közölte 1906-ban. Az arrhythmia absoluta és a pitvarremegés közötti közvetlen összefüggés bizonyítása két bécsi orvos, Rothberger és Winterberg érdeme. A pitvarfibrilláció patomechanizmusával és klinikumával kapcsolatos sarkalatos XX. századi fölfedezések Karel Frederik Wenckebach, Sir Thomas Lewis, Gordon Moe és Maurits Allessie munkásságának gyümölcsei.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, orvostörténelem

History of atrial fibrillation. The authors review the history of atrial fibrillation, the most frequent clinically observed cardiac arrhythmia. A French „clinicopathologist", Jean Baptist de Sénac (1693–1770), was the first who assumed a correlation between „rebellious palpitation" and a stenosis of the mitral valve. From an analysis of simultaneously recorded arterial and venous pressure curves, the Scottish Sir James Mackenzie (1853–1925) demonstrated that a praesystolic *a* wave can not be seen on the jugular phlebogram during „pulsus irregularis perpetuus". The first human ECG depicting atrial fibrillation was published by Willem Einthoven (1860–1927) in 1906. The proof of a direct connection between absolute arrhythmia and auricular fibrillation was established by two Viennese physicians, Rothberger and Winterberg. The major discoveries relating to the pathomechanism and the clinical features of atrial fibrillation in the 20th century stemmed from the scientific activities of Karel Frederik Wenckebach, Sir Thomas Lewis, Gordon Moe and Maurits Allessie.

Key words: atrial fibrillation, medical history

But there is no possible knowledge, which arrives not from a pre-existent knowledge
(Nincs olyan új ismeret, amely nem egy korábbiból származik)

(William Harvey)

A leggyakoribb humán szívritmuszavar – korunk egyik jelentős halálozás- és morbiditásnövelő szív- és érrendszeri „járványa" – a pitvarfibrilláció (AFib). A betegség prevalenciája 0,5–1%, ez az érték azonban a 60 évnél idősebb populációban már 5–9%, s az életkor emelkedésével tovább növekszik (5). Ráadásul az epidemiológiai adatok minden bizonnyal még válogatott (klinikai vizsgálatokban részt vevő) betegcsoportokban is alábecsülik a kórkép valódi gyakoriságát, hiszen a viszonylag rövid ideig tartó, asymptomás rohamok nagyon gyakoriak: csupán minden tizenkettedik tünetmentes paroxysmusra jut egy symptomás, az ilyen esetek fölismerése és számbavétele pedig véletlenszerű (5). Ehhez képest érdekes, hogy az AFib – régóta ismert nagy előfordulási gyakorisága ellenére – csak az utóbbi 10–12 évben került a kutatói és klinikai érdeklődés homlokterébe, ami elsősorban annak tudható be, hogy a hosszú távú, biztonságos kezelés – a nem farmakológiai (ablatív) és/vagy gyógyszeres terápiás módozatokkal kiiktatható többi arrhythmiaformával ellentétben – ma még javarészt megoldatlan. Igaz ez a megállapítás még annak ellenére is, hogy az AFib elektrofiziológiai mechanizmusával és klinikumával kapcsolatos hatalmas volumenű kutatómunka új, a korábbiaknál hatékonyabb terápiás eljárások közeljövőbeli bevezetését vetíti elénk. Az AFib-val kapcsolatos fontosabb orvostörténeti adatok alábbi rövid áttekintését a megújuló klinikai érdeklődés is indokolja (22).

Az AFib első leírója a szív- és érrendszeri orvoslás megteremtője, *William Harvey* (1578–1657). A szív és az erek vérkeringésben betöltött funkcionális anatómiai szerepét hitelesen fölvázoló Harvey latin nyelvű könyve (Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus, 1628) *Whitteridge* fordítása nyomán (An anatomical disputation concerning the movement of the heart and blood in living creatures, 1976) angolul is hozzáférhető, s ebből kitűnik, hogy a szerző klasszikus megállapításai elsősorban különböző állatfajok szívműködésének közvetlen megtekintésén alapulnak (12). Elsőként vette észre – évszázadokkal a sinuscsomó fölfedezése előtt –, hogy a szív mozgása a jobb pitvarban kezdődik, és rámutatott arra is, hogy az „elhaló szív" legtovább túlélő (összehúzódó) része (ultimum moriens) a jobb pitvar vena cava superior beszájadzásához közeli tájéka (i.e., a sinoatrialis régió). Másutt

Rövidítések: AFib = pitvarfibrilláció

így ír (12): „I.... have noticed, that after ... the right auricle were ceasing to beat and appeared on the point of death, an obscure movement, undulation/palpitation had clearly continued in the right auricular blood itself..." [„észrevettem, hogy miután a jobb pitvar már nem húzódott össze és úgy látszott, hogy meghal, a jobb pitvari vér zavarosan kusza, vonagló/lüktető mozgása folytatódott"; (a szerzők fordítása)]. A XVIII. században egy kiváló francia orvos, *Jean Baptist de Sénac* (1693–1770) megerősítette Harvey legfontosabb megfigyeléseit, mi több, a klinikai és kórbonctani eltérések aprólékos elemzése és összevetése alapján arra a következtetésre jutott, hogy az ütőérverés szabálytalansága, a pangásos szívelégtelenség kialakulása, a mitralis billentyű szájadékszűkülete és a szívüregek tágulata között oksági összefüggés van (7, 23). De Sénac a mitralis vitiumban szenvedő betegek szapora és rendetlen szívműködését „rebellis palpitatiónak" nevezte, s többek között arra is rájött, hogy a pitvartágulat oka a kamrasystole idején a pitvarokba visszaáramló vértömeg által okozott falfeszülés (23, 26). Megállapításait a szívbetegek megfigyelésére és az emlősszivek saját kezűleg végzett bonctani tanulmányozására alapozó, korát messze meghaladó francia „klinikopatológus" íróasztal mellett spekuláló kortársainak működését ironikusan így kommentálta: „Rien n'est plus rare que l'exactitude d'observation" [„semmi sem ritkább, mint a megfigyelés pontossága"; (a szerzők fordítása)]. De Sénac alkalmazott elsőként a „rebellis palpitatio" megszűntetése céljából kinint, következésképpen orvostörténeti szempontból ő tekinthető az antiarrhythmiás gyógyszeres kezelés úttörőjének (23).

Elsőként *Arthur Cushny* (1866–1926) hívta fel a figyelmet arra, hogy az AFib-ban szenvedő kutyák („delirium auriculae") és az abszolút arrhythmiás szívbetegek artériás vérnyomásgörbéi rendkívül hasonlóak (26). Ő és *Edmunds* 1907-ben egy 64 éves nőbeteg sphygmogramjának elemzése alapján feltételezte, hogy AFib valószínűleg emberben is létezik, s a pulsus irregularis perpetuus („delirium cordis") oka feltehetően pitvarremegés (6). A skót *Sir James Mackenzie* (1853–1925) olyan tintaírós poligráfot szerkesztett, amellyel egyidejűleg tudta regisztrálni betegei artériás és vénás pulzusgörbéit, s megfigyelte, hogy az arrhythmia perpeutában szenvedő páciensek jugularis phlebogramjáról hiányzik a jobb pitvari systoléra visszavezethető *a* hullám (26). Egyik több évtizeden át ellenőrzött mitralis stenosisos nőbetegének szívműködése 17 éven át ritmusos volt, s ebben az időszakban a jugularis nyomásgörbén minden esetben jól kivehető volt az *a* hullám. Mackenzie észrevette, hogy amikor a beteg szívműködése szabálytalanná vált, a jugularis venogram a hulláma és a szív fölött hallható praesysolés zörej egyaránt eltűnt. Észleletei kapcsán Mackenzie kezdetben arra gondolt, hogy a praesystolés *a* hullám és zörej eltűnésének oka „pitvari paralysis", később pedig (szimultán elvezetett EKG híján) azzal a feltevéssel állt elő, hogy a pitvari *a* hullám hiányának oka „nodalis bradycardia" és szinkron pitvar-kamrai összehúzódás (26). Mackenzie emberi nagyságát mutatja, hogy elméleteit néhány év után revideálta, és az akkori klinikai szemléletet döntő módon befolyásoló könyvének harmadik, átdolgozott kiadásában (*Diseases of the heart*, 1918) már arról szólt, hogy az *a* hullám hiányának oka AFib-ban a fiziológiás pitvari összehúzódás hiánya (26).

Nincsenek kevesen, akik az elektrokardiográfia megteremtőjének *Augustus Desiré Wallert* (1856–1922) tekintik, akinek elsőként sikerült a test felszínéről elvezetni az emlősszívizom bioelektromos aktivitását (30). Vizsgálatait kezdetben Jimmy nevű bulldog kutyáján végezte, az 1887-ben a Journal of Physiology-ban (London) megjelent mérföldkődolgozat azonban már az emberi szívverést kísérő „elektromotoros változásokról" is beszámol (29). Nem csökkenti Waller kutatói érdemeit, hogy két fázisból álló regisztrátumai korántsem hasonlítanak a mai elektrokardiogramhoz (EKG), az általa alkalmazott technikával – a Lippmann–Marey-féle kapillárelektrométerrel és a sóoldattal átnedvesített zergebőrrel bevont cinkelektródákkal – ugyanis csak a kamrai aktivációt és repolarizációt kísérő, ellentétes irányú potenciálváltozásokat lehetett megjeleníteni.

A Nobel-díjas holland fiziológus, *Willem Einthoven* (1860–1927) legfőbb érdeme éppen az, hogy a húros galvanométer kifejlesztésével olyannyira megnövelte a regisztrálóberendezés érzékenységét, hogy azzal minden korábbinál jobb minőségű, a pitvarok és kamrák tevékenységét egyaránt részletgazdagon megjelenítő EKG-t lehetett elvezetni (4, 9). 1906-ban Einthoven laboratóriumát speciális föld alatti telefonkábel segítségével összekötötték a kb. egy mérföldnyire lévő leideni egyetemi kórházzal, s az így létrehozott távkapcsolat lehetővé tette a kórházi betegekről elvezetett végtagi bipoláris EKG élettani laboratóriumban történő megjelenítését (8). Ezeket a mai szemmel is meglepően jó minőségű felvételeket Einthoven „telekardiogramm"-nak nevezte, s olyanok is voltak közöttük, amelyeken ritmuszavarok – többek között AFib *(1. ábra)* – látszottak. A hitelesség kedvéért le kell szögezni, hogy Einthoven 1906-ban, amikor az itt bemutatott első AFib-os EKG készült, még nem gondolt arra, hogy a pulsus inaequalis et irregularis és az AFib között összefüggés van (26). A pulsus irregularis perpetuus fogalmát megteremtő *Heinrich Edwald Hering* (1866–1948) hívta föl két évvel később a figyelmet arra, hogy az ilyen betegek EKG-ján nem látható P-hullám (13, 14).



1. ábra: A legelső, pitvarremegést bemutató elektrokardiogramot a Nobel-díjas holland élettanász, Willem Einthoven publikálta 1906-ban (8)

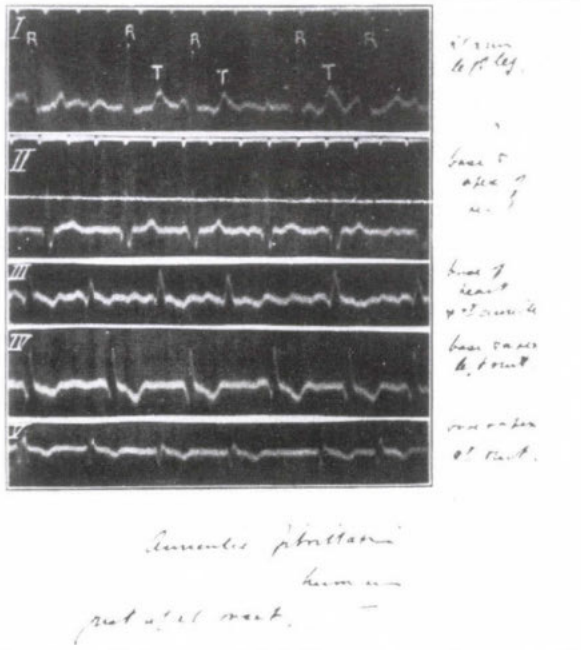
Az arrhythmia absoluta és a pitvarremegés közötti direkt összefüggés bizonyítása *Rothberger és Winterberg* érdeme (25). A két Bécsben dolgozó orvos altatott, thoracotomizált kutyákban a pitvarizomzat

közvetlen elektromos ingerlésével és pitvari arrhythmiahajlamot fokozó anyagok (pilokarpin, fizosztigmin, muszkarin) alkalmazásával tartós pitvarremegést váltottak ki, és figyelték a mellkasnyitás után jól látható jobb pitvar működését; az EKG-t sinusrhythmus és AFib idején egyaránt regisztrálták. Az egyszerű, de szellemes kísérleti elrendezés segítségével viszonylag könnyű volt megállapítani, hogy amikor az AFib föllép, a pitvarok sinusrhythmus alatti szabályos kontrakciói abbamaradnak, s csupán nagy frekvenciájú, szabálytalan vonaglás („csillámlás") látszik, miközben az EKG-n a diastolés alapvonal finom remegése (fibrillációs = *f*-hullámok) figyelhető meg, a fiziológiás P-hullámok eltűnnek és az RR-intervallumok a kamraműködés szabálytalanná válása következtében ütésről ütésre eltérő hosszúságúak (25). Rothberger és Winterberg a pitvarfibrillációban szenvedő kutyák és az arrhythmia absolutában szenvedő szívbetegek EKG-it is összehasonlították, és észrevették, hogy a kóros eltérések teljes mértékben azonosak, amiből arra következtettek, hogy az emberi arrhythmia perpetua hátterében pitvarremegés áll (25).

Rendkívül sokat tett az AFib elektrofiziológiai mechanizmusának és klinikai jellemzőinek feltárása terén az első modern angolszász szívgyógyászati folyóiratot elindító (Heart, 1909–) és azt évtizedeken át szigorúan szerkesztő *Sir Thomas Lewis* (1881–1945), akit munkássága alapján joggal tartunk a modern elektrokardiológia egyik szülőatyjának (14–20). A fiatal Lewist szoros szálak fűzték Einthovenhez, s a két tudós mintaértékű, csaknem két évtizeden át (1908–1926) tartó tudományos levelezése számos új fölismeréssel gazdagította az orvostudományt (27). A gyümölcsöző együttműködést elsősorban az alapozta meg, hogy a matematikai, (bio)fizikai és technikai stúdiumokban különlegesen tájékozott, klinikai kérdésekben azonban nem túlságosan képzett holland fiziológus, valamint a klinikai hozzáértéssel és állatkísérleti jártassággal egyaránt rendelkező angol gyakorló orvos innovatív alkotóereje a nemeslelkűen őszinte és segítőkész tudományos eszmecserék nyomán egyre inkább ötvöződött, összeadódott (27).

Lewis 1908-ban meglátogatta Einthovent Leidenben, majd Angliába hazatérve, nagy lelkesedéssel elkezdte a szívritmuszavarok szisztematikus elektrokardiográfiás tanulmányozását. 1909-ben – Rothbergerrel és Winterberggel egy időben – publikálta azt a dolgozatát (15), amelyben részletesen leírja a fibrillációs *f*-hullámokat, és egyértelműen leszögezi, hogy a pulsus irregularis perpetuus hátterében AFib áll [„the facts point clearly to the conclusion that the irregularity in question is the result of auricular fibrillation"; „a tények alapján világosan arra lehet következtetni, hogy a szóban forgó irregularitás hátterében pitvarfibrilláció áll"; (a szerzők fordítása)]. Nem sokkal később, 1910. január 30-án egy Einthovennek írt levélben (27) Lewis a következőket írja: „By this post I am sending you some ...auricular fibrillation curves from man and dog (all with one exception at present in the press). ...Please treat the curves I send as if they were your own..." [„Itt postázok Önnek néhány, emberről és kutyáról elvezetett, pitvarfibrillációt szemléltető görbét (amelyek egy kivételével nyomdában vannak)... Kérem, úgy kezelje a felvételeket, mintha a sajátjai lennének."; (a szerzők fordítása)].

Az egyik AFib-ot szemléltető EKG-felvételt *(2. ábra)* Lewis Einthoven pontos tájékoztatása céljából kézírásos jegyzetekkel is ellátta, s ezekből kiderül,



2. ábra: Sir Thomas Lewis egyik első, pitvarfibrillációt szemléltető humán EKG-felvétele, amelyet 1910. január 30-án – széljegyzetekkel ellátva – mentorának, Einthovennek is elküldött (27)

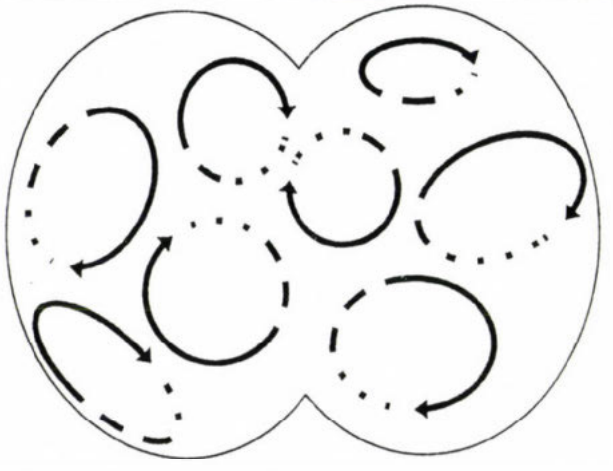
hogy a mellkas különböző pontjairól regisztrált bipoláris EKG-k közvetlenül a humán ritmuszavar kezdete után készültek. Lewis arra is vette a fáradtságot, hogy abszolút arrhythmiás lovakról artériás és vénás nyomásgörbéket készítsen, s jelen volt a beteg állatok lelövésekor, amikor is a mellkas gyors (mesterséges lélegeztetés idején elvégzett) megnyitása után közvetlenül láthatta, hogy a pitvarok igenis fibrillálnak (17). Ő publikálta 1910-ben az első, ma is számos időszerű megállapítást tartalmazó szemlét a AFib-hoz társuló klinikai, hemodinamikai és elektrokardiográfiás eltérésekről (16). Munkatársaival kimutatta, hogy a bolygóideg-ingerlés rövíditi a pitvarizomzat refrakter periódusát és növeli annak fibrillációhajlamát (20). Lewis fölismerte, hogy az AV-csomó AFib-ban egyfajta kamrafrekvencia-csökkentő „szűrőfunkciót" is betölt (18). Az akkor rendelkezésre álló módszerekkel bizonyítékokat szolgáltatott arra nézve, hogy a pitvarlebegés (19) és az AFib (21) fönnmaradásának elektrofiziológiai mechanizmusa a pitvari ingerület kóros körforgása („circus movement"). Zseniális előrelátással – valójában inkább intuitív módon, mintsem a rendelkezésére álló objektív eredmények alapján – ráérzett arra, hogy míg a reguláris pitvarlebegés minden bizonnyal egy makroszkópos ellipszoid képlet (szívbillentyű-szájadék) körüli körforgásra (19) vezethető vissza (anatómiai macro-reentry), addig AFib esetén ilyen anató-

miai strukturák patofiziológiai szerepe nem bizonyítható (21). Ezzel tulajdonképpen kimondatlanul is előrevetítette, hogy az AFib fönnmaradásának záloga a nehezen tetten érhető, véletlenszerűen keletkező és kialvó funkcionális reentry körök jelenléte. Minden bizonnyal Lewis nagyívű tudományos munkásságával lehetett összefüggésben az a tény is, hogy a modern magyar szívgyógyászat megteremtője, *Haynal Imre* (1892–1979) az akkor élenjáró londoni intézetet választotta Rockefeller-ösztöndíjas állomáshelyéül, és egy évet (1927/28) Lewis mellett dolgozott (11).

Elektrokardiográfiásan alátámasztott pitvarfibrillációs esetekről a magyar orvosi irodalomban elsőként a budapesti Jendrassik-klinika fiatal tanársegéde, *Ángyán János* (1886–1969) számolt be a magyar királyi orvosegyesület 1913. február hó 15-i ülésén, és az ott bemutatott esetek közül egyet az Orvosi Hetilap október 5-i számában részletesen, kazuisztikus formában is közreadott (2). A legfrissebb angol és német irodalmi hivatkozásokat idéző (német nyelven is publikált), korszerű szemléletű dolgozat bevezető bekezdésében a szerző időtállóan definiálja a kórkép lényegét: „A pitvar fibrillálálása vagy deliriuma olyan állapot, a melyben a pitvar fala diastolében áll, de egyes izomrostjainak szabálytalan rángásai következtében a felületen állandó nyugtalanság, hullámzás, rángatódzás látható" (2). A dolgozat hat ábrája közül négy saját, eredeti végtagi bipoláris EKG (Einthoven-elvezetések), ami új keletű bizonyítékot szolgáltat arra nézve, hogy a hazai klinikai elektrokardiográfia bölcsője a budapesti királyi magyar tudományegyetem II. Belklinikája, amelyet 1908-tól haláláig a belgyógyász-neurológus *Jendrassik Ernő* (1858–1921) vezetett.

1914-ben jelent meg *Karel Frederik Wenckebach* Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung (A szabálytalan szívműködés és klinikai jelentősége) című könyve, amelyben leírja azon maláriás betegének kórtörténetét, aki megfigyelte, hogy a kinin bevétele után szívműködése szabályossá válik (31). Négy évvel később *Frey* összehasonlította a különböző kinafa- (Conchina-) alkaloidák antiarrhythmiás aktivitását, és megállapította, hogy közülük a kinin jobbra forgató optikai izomérje, a kinidin a leghatásosabb (10). A klasszikus antiarrhythmicum tudatos és széles körű klinikai alkalmazása az 1920-as évek elejére tehető, s az akkori magyar medicina korszerűségét illusztrálja, hogy *Boros József* már 1922-ben viszonylag nagy betegcsoporton (n = 29) szerzett tapasztalatairól számolt be az Orvosi Hetilap hasábjain (3).

Ezt követően néhány évtizeden át viszonylagos csönd uralkodott az AFib kutatása terén, mígnem az amerikai Gordon Moe már jóval a II. világháború után – kiaknázva az experimentális szívelektrofiziológia módszertani fejlődését és a matematikai modellezésben rejlő új lehetőségeket – korszerű köntösbe öltöztette Lewis „circus movement" elméletét, és kidolgozta az ún. „multiple wavelet" hipotézist (24). Moe elméletének alappillére, hogy a tartós AFib-ot a pitvarokban egy időben jelen lévő és néhány cm-es propagáció után kialvó, rendszerint csonka reentry köröket képező aktivációs hullámfrontok tartják fenn *(3. ábra)*. A Moe-hipotézis helyességét az *Allessie* által irányított maastricht-i kutatócsoport későbbi állatkísérletei messzemenően alátámasztották, s rámutattak arra is, hogy az AFib-ban tovaterjedő depolarizációs „hullámocskák" körforgását és megszűnését körülírt „funkcionális blokkok" (refrakter pitvarizom-területek) okozzák (1). Moe elméletét később a csillámló állati és emberi szívpitvarokból *in situ*, ill. intraoperatív körülmények között elvezetett elektroanatómiai aktivációs térképek is alátámasztották. Az AFib-kutatás jelenleg is tartó felvirágzását az ún. elektromos átépülés („electrical remodelling") szintén hollandiai fölfedezése és elektrofiziológiai jellemzése indította el (32). Az elektropatológiai jelenség legfontosabb összetevője a tachyarrhythmia „önfenntartó" jellege: „atrial fibrillation begets atrial fibrillation" („az AFib újranemzi önmagát"), mivel már néhány perces fönnállása is szignifikánsan rövidíti a pitvarizom refrakter periódusát, ami természetesen tovább növeli az arrhythmiakészséget és kedvez a (spontán megszűnés utáni) újraindulásnak (32). A több hónapja perzisztáló AFib már morfológiailag kimutatható irreverzíbilis pitvarizom-károsodást (microfibroticus gócokat) is létrehoz, ami magától értetődően tovább fokozza a reentryhajlamot, s egy idő után (megelőző-gyógyító beavatkozás híján) a ritmuszavar állandósul. Az AFib-val kapcsolatos intenzív experimentális és klinikai kutatómunka fényében mindazonáltal joggal remélhetjük, hogy Einthoven első humán AFib-ot szemléltető EKG-jának (8) centenáriuma (2006) már úgy köszönt ránk, hogy addigra sikerül kifejleszteni a ritmuszavar biztonságos megelőzésének és megszűntetésének klinikai módozatait.



3. ábra: A pitvarfibrilláció fönnmaradásának szív-elektrofiziológiai mechanizmusa: Gordon Moe ma is érvényes „multiple wavelet" („sokszoros hullámocska") teóriája (24)

IRODALOM: 1. *Allessie, M. A., Bonke, F. I. M., Schopman, F. J. G.:* Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. The ‚leading circle' concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. Circ. Res., 1977, *41,* 9-18. – 2. *Ángyán J.:* Automatás kamraműködés és pitvarfibrillálás. Orv. Hetil., 1913, *57,* 733-736. – 3. *Boros J.:* A szív rythmus-zavarainak orvoslása chinidinnel. Orv. Hetil., 1922, *66,* 71-73. és 83-85. – 4. *Burchell, H. B.:*

Did Einthoven invent a string galvanometer? Br. Heart J., 1987, *57*, 190-193. – 5. *Chugh, S. S., Blackshear, J. L., Shen, W. K. és mtsai:* Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, *37*, 371-378. – 6. *Cushny, A. R., Edmunds, C. W.:* Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. Am. J. Med. Sci., 1907, *133*, 67-77. – 7. *De Sénac, J. P.:* Traité de la structure du coeur, de son action et de ses maladies. Párizs, 1749. – 8. *Einthoven, W.:* Le télécardiogramme. Arch. Internat. Physiol., 1906, *4*, 132-164. – 9. *Fazekas T., Liszkai G.:* Verzár Frigyes kapcsolata a húros galvanométer Nobel-díjas felfedezőjével, Willem Einthovennel. Orv. Hetil., 2001, *142*, 1138-1139. – 10. *Frey W.:* Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berl. Klin. Wschr. 1918, *55*, 417-419, 450-452, 849-853. – 11. *Haynal I.:* Curriculum vitae. In A Szentkirályi utcai Belgyógyászati Klinika. Szerk.: Tulassay Zs. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2000, 150-152. old. – 12. *Harvey, W.:* Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus. Frankfurt, 1628. (Whitteridge, G.: An anatomical disputation concernig the movement of the heart and blood in living creatures. Blackwell Publications Ltd., Oxford, 1976). – 13. *Hering, H. E.:* Das Elektrokardiogramm des Irregularis perpetuus. Deutsch. Archiv für Klin. Med., 1908, *94*, 185-204. – 14. *Hering H. E.:* Über das Fehlen der Vorhofzacke (P) im Elektrokardiogramm beim Irregularis perpetuus. Münch. Med. Wschr. 1909, *57*, 2483-2485. – 15. *Lewis T.:* Auricular fibrillation, a common clinical condition. Br. Med. J. 1909, *2*, 1528. – 16. *Lewis T.:* Auricular fibrillation and its relationship to clinical irregularity of the heart. Heart, 1910, *1*, 306-372. – 17. *Lewis T.:* Irregularity of the heart's action in horses and its relationship to fibrillation of the auricles in experiment and to complete irregularity of the human heart. Heart, 1911, *3*, 161-171. – 18. *Lewis T.:* An observation relating to the nature of auricular fibrillation. Heart, 1912, *4*, 273-277. – 19. *Lewis T.:* A demonstration of circus movement in clinical flutter of the auricles. Heart, 1921, *8*, 341-359. – 20. *Lewis, T., Drury, A. N., Bulger, H. A.:* Observations upon flutter and fibrillation. The effects of vagal stimulation. Heart, 1921, *8*, 141-169. – 21. *Lewis T., Drury, A. N., Iliescu, C. C.:* A demonstration of circus movement in clinical fibrillation of the auricles. Heart, 1921, *8*, 361-389. – 22. *Lüderitz, B.:* History of the disorders of cardiac rhythm. 2. javított/bővített kiadás, Futura Publishing Co., Armonk, NY, 1995, 1-171. old. – 23. *McMichael, J.:* History of atrial fibrillation 1628-1819. Br. Heart J., 1982, *48*, 193-197. – 24. *Moe, G. K.:* On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Arch. Int. Pharmacodyn. Therap., 1962, *140*, 183-188. – 25. *Rothberger, C. J., Winterberg, H.:* Vorhofflimmern und arhythmia perpetua. Wien. Klin. Wschr., 1909, *22*, 839-844. – 26. *Silverman, M. E.:* From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. Am. J. Cardiol., 1994, *73*, 384-389. – 27. *Snellen, H. A.:* Two pioneers of electrocardiography. The correspondence between Einthoven and Lewis from 1908–1926. Donker Academic Publications, Rotterdam, 1983, 1-140. old. – 28. *Szekeres, L., Papp, J. Gy.:* The discovery of antiarrhythmics. In Discoveries in pharmacology. Vol. 2: Haemodynamics, hormones & inflammation. Szerk.: Parnham, M. J., Bruinvels, J. Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1984, 185-215. old. – 29. *Tenczer J.:* Százéves az EKG. Megemlékezés Augustus Desiré Wallerről. Orv. Hetil., 1987, *128*, 2533. – 30. *Waller, A. D.:* A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. J. Physiol. (London) 1887, *8*, 229-234. – 31. *Wenckebach, K. F.:* Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Engelmann, Lipcse-Berlin, 1914. – 32. *Wijffels, M. C. E. F., Kirchhof, C. J. H. J., Dorland, R. és mtsa:* Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. Circulation 1995, *92*, 1954-1968.

(Fazekas Tamás dr., *Szeged*, Batthyány u. 31. 6722
fat@in1st.szote.u-szeged.hu)

Az EGIS Gyógyszergyár Rt.
toxikológiai laboratóriumába keres

TOXIKOPATOLÓGUS
munkatársat.

Feladatok:
- a társaság toxikopatológiai munkájának irányítása és végzése,
- gyógyszerbiztonsági vizsgálatok körében nyert szövetminták hisztológiai vizsgálata, a leletek értékelése.

Elvárások:
- orvosi vagy állatorvosi végzettség,
- patológiai, toxikológiai vagy toxikopatológiai ismeretek,
- patológusi szakmai gyakorlat,
- angolnyelv-tudás,
- felhasználói szintű számítógépes ismeretek.

Jelentkezni szakmai önéletrajz megküldésével az alábbi címen lehet:

EGIS Gyógyszergyár Rt.,
személyzeti és oktatási osztály,
1106 Budapest, Keresztúri út 30–38.,
fax: 265-5794,
e-mail: hr2@egis.hu

ORVOSOK PÉNZÜGYI- GAZDASÁGI-VÁLLALKOZÁSFEJLESZTÉSI TOVÁBBKÉPZÉSE

Figyelmébe ajánljuk
a **Perfekt Rt.** és a
Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kara
együttműködésével kidolgozott **távoktatási** képzést,
különös tekintettel
vállalkozó háziorvosok, - szakorvosok, - gyógyszerészek,
- természetgyógyászok, foglalkozás-egészségügyi szakorvosok
számára.

A képzés moduljai:
• Gazdasági jogi ismeretek
• Pénzügyi gazdálkodási ismeretek
• Könyvvezetési ismeretek
• Adózási, TB ismeretek • Privatizációs hitelek
• Informatika • Gyakorlat

A 73/1999. (XII:25.) **EüM rendelet értelmében kreditpontok megszerzésére** jogosultak
a tanfolyamot, illetve a vizsgát sikeresen elvégzők.

Kérje részletes tájékoztatónkat!

PERFEKT
Gazdasági Tanácsadó, Oktató és Kiadó Rt.

perfekt

További információk: tel.: 374-6000 • fax: 374-6023
Kék szám: 06-40/20 10 40
www.perfekt.hu • perf01@perfekt.hu

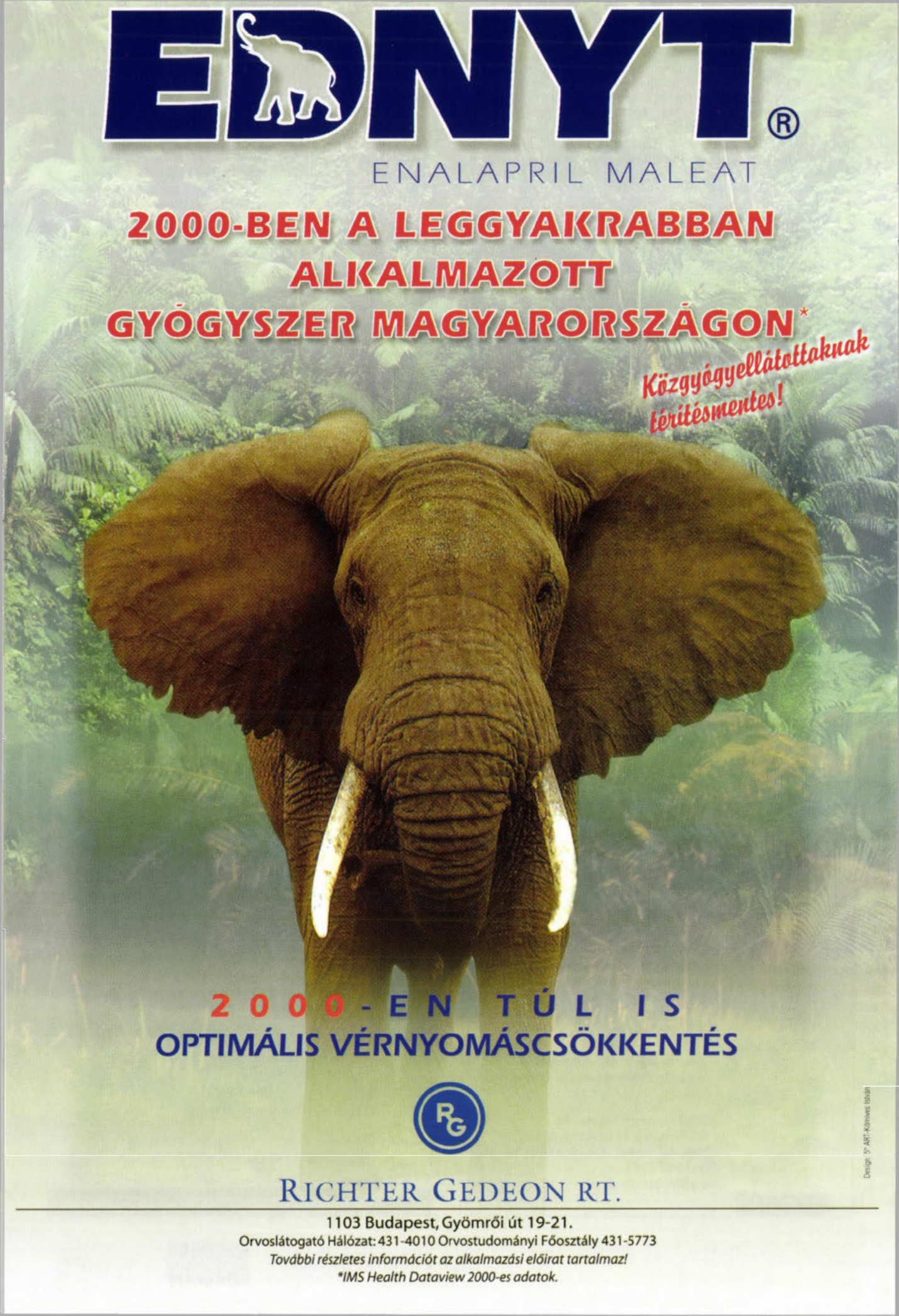
ISO 9001

EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

2000-BEN A LEGGYAKRABBAN ALKALMAZOTT GYÓGYSZER MAGYARORSZÁGON*

Közgyógyellátottaknak térítésmentes!



2000-EN TÚL IS OPTIMÁLIS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS

RG

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!

**IMS Health Dataview 2000-es adatok.*

Design: 5P ART-Könves István

Transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopia?

Taller András dr.[1], Horváth Emília dr.[2], Iliás Lajos dr.[1] és Harsányi László dr.[3]

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Budapest, II. sz. Belgyógyászat (osztályvezető főorvos: Iliás Lajos dr.)[1]
Fül-Orr-Gégészet, Fej-Nyaksebészet (osztályvezető főorvos: Élő János dr.)[2]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Sebészeti Klinika (tanszékvezető: Flautner Lajos dr.)[3]

Bevezetés: A felső gastrointestinalis tractus morfológiai eltéréseinek vizsgálatára ma legelfogadottabb módszer az endoscopia. A mindennapi gyakorlatban alkalmazott orogastricus út azonban többnyire cardiopulmonalis mellékhatásokkal is járó iv. praemedicatiót igényel, és bár ritkán, de technikailag kivitelezhetetlen is lehet. *Célkitűzések:* Kiküszöbölhetőek-e az említett hátrányok az orron át az oesophagusba vezetett endoscoppal? Van-e előnye az ultravékony endoscopokkal végzett transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopiának? *Betegek/módszerek:* Fej-nyak tumoros betegeken transnasalis behatolással végzett terápiás felső panendoscopiák során szerzett tapasztalatok és az irodalmi adatok áttekintése illetve összevetése. *Eredmények:* Saját tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján a felső gastrointestinalis tractus transnasalis behatolásból történő vizsgálata trismus, szájüreg, garat és oesophagus bemeneti stenotizáló folyamatok, oropharyngealis dysphagia, cricopharyngealis achalasia, egyes idegsebészeti esetekben és intenzív osztályon kezelt, lélegeztetett betegeken javasolt. Ultravékony endoscopok használata esetén nem mindig szükséges iv. praemedicatio. Következtetések: A felső gastrointestinalis tractus endoscopos vizsgálata az orron át bevezetett gastroscoppal is elvégezhető, de transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopia csak az oralis behatolás kivitelezhetetlensége esetén ajánlott.

Kulcsszavak: oralis oesophago-gastro-duodenoscopia (O-EGD), transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopia (T-EGD), ultravékony (UT) endoscop, praemedicatio, szedálás

Transnasal oesophago-gastro-duodenoscopy? *Introduction:* The most proper examination for the morphological changes of the upper gastrointestinal tract is endoscopy. The standard oro-gastric route is carried out under conscious sedation, but the drugs used might have cardiopulmonary side effects. Furthermore there are a few conditions when this routine endoscopy is technically impossible. *Aims:* Could these failures be avoided with an endoscope led through the nose? Are there advantages of the use of ultrathin endoscopes for transnasal oesophago-gastro-duodenoscopy? *Patients/Methods:* Own experiences with transnasal therapeutic endoscopies on patients with cancer in the head and neck region compared with data from the literature. *Results:* Based on literature and on own experiences, transnasal oesophago-gastro-duodenoscopy may be advised in cases with trismus, stenosis of the upper aero-digestive tract, oropharyngeal dysphagia, cricopharyngeal achalasia, in several neurosurgical conditions and on severely ill ventilated patients. Iv. premedication is not always necessary for transnasal oesophago-gastro-duodenoscopy done with ultrathin endoscopes. *Conclusions:* The oesophagus might be accessed also via the nose, but it must be emphasized that transnasal oesophago-gastro-duodenoscopy is only advised when the standard way of upper gastrointestinal tract endoscopy is impossible.

Key words: oral esophago-gastro-duodenoscopy (O-EGD), transnasal esophago-gastro-duodenoscopy (T-EGD), ultrathin (UT) endoscope, conscious sedation

A tápcsatorna megtekintésére az első „endoscopos" kísérleteket *Kussmaul* már a XIX. század végén megtette, ilyen vizsgálatok rutinszerű végzése csak az elmúlt évtizedekben megjelent flexibilis, száloptikás készülékekkel vált lehetővé. Ma viszont – a technológiai fejlődés következményeként – mind a diagnosztikus, mind a terápiás lehetőségek széles skálája rendelkezésünkre áll. Megjelentek a 6 mm-nél kisebb átmérőjű ún. ultravékony (UT) endoscopok, melyekkel gyermekek is egyszerűen vizsgálhatók és stenoticus szakaszokon is át lehet jutni.

A hagyományos orogastricus úton történő endoscopia hátránya, hogy a felső aerodigestiv tractus betegségei esetén nem minden esetben végezhető el (4, 9, 14, 17), és (többnyire) iv. praemedicatiót igényel. Az elmúlt években több, orron át is levezethető UT endoscoppal történt, szedációs igényt is csökkentő gastroscopos vizsgálatról szóló közlemény jelent meg amerikai és európai szakfolyóiratokban (1–3, 5, 8, 10, 13, 15, 18, 20–22, 24, 27).

Fej-nyaktumoros betegekben percutan endoscopos gastrostomia során szerzett tapasztalatok, neurochirurgiai és intenzív osztályon, lélegeztetett, súlyos állapotú betegeken végzett endoscopos vizsgálatok és az irodalmi adatok alapján tekintjük át a transnasalis behatolást szükségessé tevő, illetve kontraindikáló állapotokat. Áttekintjük a transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopia (T-EGD) előnyeit és hátrányait.

Rövidítések: O-EGD = oralis oesophago-gastro-duodenoscopia; T-EGD = transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopia; UT endoscop = ultravékony endoscop; GI tractus = gastrointestinalis tractus PEG = percutan endoscopos gastrostomia

Praemedicatio (előnyök és hátrányok)

A standard oralis oesophago-gastro-duodenoscopia (O-EGD) előtt a garat Lidocain spray-vel való érzéstelenítése mellett számos országban benzodiazepinnel (többnyire midazolammal) történik az iv. praemedicatio, néha pethidinnel kiegészítve (4, 20). Bár a betegek a vizsgálatot ilyen előkészítést követően jobban tolerálják, e készítmények O_2-desaturatiót (14), ritmuszavart (17) okozhatnak, ezért mind a gastroscopia közben, mind azt követően monitorozást tesznek szükségessé. A morbiditás 50%-a, a mortalitás 60%-a a szedatívumok okozta cardiorespiratoricus komplikációk következménye (9). Számos szerző (2, 3, 5, 15, 17, 20, 24, 27) szerint UT endoscopok használata esetén az iv. praemedicatio és a vizsgálatot követő monitorozás akár el is hagyható. Egyes közlemények szerint ez fokozottan érvényes T-EGD esetén (2, 5, 24, 27). UT endoscopok használata és T-EGD azonban csak speciális helyzetekben javasolt, ezért ezen esetekben a praemedicatiós szükségletet az alapbetegség szabja meg.

Ultravékony (UT) endoscopok

A 70-es években jelentek meg a gyermekek vizsgálatához konstruált 7,5–8 mm, majd a 90-es években az 5,3–6 mm átmérőjű UT endoscopok. E vékony eszközökkel átjárhatók az oesophagusbemeneti stricturák, ill. egyéb eredetű stenosisok is (6). A megjelent összehasonlító, prospektív felmérések szerint a vékonyabb eszközzel vizsgáltak kevesebb panaszról számoltak be (20, 21). UT endoscopok használata esetén fele annyi betegben van szükség praemedicatióra, mint hagyományos endoscopokkal történő vizsgálatok során. Egyes szerzők azonban per os diphenhydramine és/vagy acetaminophen adását ajánlatosnak tartják (21). Vékony eszköz használata esetén iv. benzodiazepin adása ellenére – még cardiovascularis betegekben is – ritkábban észlelni szívritmuszavart (17).

Transnasalis oesophago-gastro-duodenoscopia (T-EGD)

A transnasalis megközelítés a gégészetben és a pulmonológiában mindennapos gyakorlat. A gasztroenterológusokban is felvetődött igényt jelzi, hogy a Gastrointestinal Endoscopy 1999-ben szinte külön számot szentelt e témának (3, 8, 23, 25, 27).

Az első transnasalis felső panendoscopiákat a kényszer szülte (7, 12, 16, 19,). Transnasalis megközelítéssel végeztek vérzéscsillapítást, tápszonda- és PEG-behelyezést, sőt transoesophagealis echocardiographiát is (7, 11, 12, 16, 19). E kényszerűségből végzett vizsgálatokra mindig a rendelkezésre álló legkisebb átmérőjű, de sosem UT endoscopokkal került sor.

Az első nagyobb számú, 118 betegen végzett beavatkozás során a súlyos állapotú, lélegeztetett betegeken a tápszonda-levezetés ugyanolyan arányban, de harmad annyi idő alatt elvégezhető volt, mint oralis úton (19). Kevesebb praemedicatiót igényelt, ritkábban észleltek cardiorespiratoricus eltéréseket, ugyanakkor biztonságos volt (19). Transnasalisan behelyezett percutan endoscopos gastrostomiáról (PEG) először magyar szerzők számoltak be (26). E beavatkozásokra szokványos úton nem kivitelezhető felső panendoscopia miatt került sor; kényszerűségből 10,3 mm átmérőjű eszközzel. Hasonló beavatkozást a közelmúltban végeztek már UT endoscoppal is (18).

Összehasonlító vizsgálatokban arra kerestek választ, hogy van-e előnye, létjogosultsága a T-EGD-nak, tolerálják-e azt a betegek szedálás nélkül is, van-e különbség az UT endoscopokkal szájon át, illetve orron át történő vizsgálatok vonatkozásában (2, 3, 5, 8, 22, 24, 27). A munkacsoportok véleménye nem egyöntetű, bár azt mindannyian állítják, hogy a T-EGD elvégezhető, kevésbé költséges, de időigényesebb, iv. praemedicatio nélkül is jól tolerálható, a monitorozások során a cardiopulmonalis paraméterekben változás nem észlelhető. Meglepő, de az eszköz levezetése 10–18%-ban sikertelen volt. *Zaman és mtsai* úgy találták, hogy a T-EGD kényelmetlenebb és fájdalmasabb (27). Míg betegeik 89%-a vállalná újra az O-EGD-t, a T-EGD-t csak 69%. Az ausztrál szerzők szerint az oralis és a transnasalis út egyaránt tolerálható, de az endoscoposok egyértelműen az O-EGD-t preferálták (3).

Bár a vizsgálatok viszonylag kis számúak, mellékhatásokról is beszámolnak. Minden munkacsoport közel 10%-ban észlelt spontán szűnő, vagy könnyen uralható epistaxist. Opust nem, de a tünetek miatt exploratiót mégis igénylő oesophagusperforatiót egyetlen esetben említenek (27).

A T-EGD számos felsorolt előnye – ülve is elvégezhető, ritkábban fordul elő öklendezés és hányás, nem sérülhetnek a fogak és a fogak sem sérthetik az endoscopot, megtekinthetők az orrjárat, az epipharynx, a hangszalagok, vizsgálható a nyelés pharyngealis fázisa, a vizsgálat közben a pácienssel beszélni is lehet stb. – teoretikus, az orvosi ténykedést és a betegek hozzáállását érdemben aligha befolyásolja.

Saját tapasztalatok

Az első T-EGD-t 1995-ben végeztük. Az elmúlt 5 évben 5 alkalommal kényszerültünk a transnasalis út használatára. Minden esetben „gégerák" következtében kialakult partialis trismus (oly mértékű szájnyitási képtelenséggel, hogy az endoscopot védő csutorát nem lehetett a beteg fogai közé helyezni) indokolta az oesophagus orron át való megközelíté-

sét. Előzetes fül-orr-gégészeti szakvizsgálatot követően az alkalmasabbnak ítélt orrjáratot kitisztítottuk és cocainos-novorinos oldattal érzéstelenítettük. A garat érzéstelenítéséhez lidocain spray-t használtunk. A betegek általános és előrehaladott tumoros állapota miatt az endoscopiát iv. pethidin és atropin praemedicatio után kezdtük meg. Minden alkalommal táplálkozási képtelenség miatt, PEG céljából került sor e beavatkozásokra. Bár a rutinszerűen használt kb. 10 mm vastagságú endoscopokkal dolgoztunk (Fujinon EG7-FP3), szövődményt egyetlen esetben észleltünk. Egyetlen betegnél lépett fel epistaxis, de az még electrokauterezést sem tett szükségessé.

Megbeszélés, ajánlások

A T-EGD a felső GI tractus diagnosztikus és terápiás endoscopiája számára egyaránt használható eljárás. Minden esetben UT endoscopok alkalmazása javasolt. Amennyiben ezek nem állnak rendelkezésre, szükség esetén – az orrnyílás és az orrjáratok átmérőjétől függően – vastagabb endoscopok is használhatók. Vastag endoscopok használata azonban fokozott figyelmet, a megszokottól részben eltérő praemedicatiót igényel, a beteg számára megterhelőbb, és megnöveli a szövődmények kialakulásának valószínűségét is.

A vizsgálat előtti anamnézisnek az orrot ért traumákra, műtétekre, septumdeviatióra, anatómiai abnormitásokra, az orrjáratok méretére és átjárhatóságára, gyulladására, ozaenára, sőt a légutak állapotára is ki kell terjednie. Ezért előzetes fül-orr-gégészeti konzílium javasolt. Ellentétben egyes ajánlásokkal (8) célszerűbb, ha az endoscopot az orrnyílástól az oesophagusbemenetig sem vakon, hanem jó látótér mellett vezetik. Ajánlatos, hogy fül-orr-gégész és endoscopos együtt végezze a vizsgálatot. Atraumatikus behatolás és kifogástalan látótér biztosítható, ha az endoscopot fül-orr-gégész vezeti előre, és az endoscopos mindkét kezét az eszköz kormányzására, irányítására használja. Amennyiben videoendoscop nem áll rendelkezésre, segítséget jelent, ha a fül-orr-gégész társnézőn követheti a történéseket. Bár a legtöbb említett vizsgálat során az orrjáratokat is lidocainnal érzéstelenítették, célszerűbb 1%-os epinephrine-lidocainos oldat, illetve cocain-novorinos oldat (2 g cocain chloratum + 10 g 0,1%-os novorin ad 100 g aquae dest.) használata. A vasoconstrictio és a mucosa lelohasztása a szövődményeket is ritkábbá teheti.

T-EGD javasolt trismus, a felső aerodigestiv tractus (szájüreg, garat, gége, oesophagusbemenet) stenosissal járó elváltozásai (tumoros folyamatok, oesophagusresectio utáni strictura stb.), oropharyngealis dysphagia, cricopharyngealis achalasia esetén, illetve neurochirurgiai és intenzív osztályon kezelt súlyos állapotú, lélegeztetett betegeknél.

A craniocervicalis régió, illetve cervicalis csigolyalaesiók (sérülés, hernia, tumor, metastasis stb.), stabilizáló gallérok, halo, vagy egyéb terápiás fixálók használata esetén, részben a fixálók akadályozó elhelyezkedése miatt, részben a nyaki gerinc mozdításával kiváltható további nem kívánt elmozdulások, részben az elégtelen szájnyitási képesség miatt az O-EGD lehetőség szerint kerülendő. Neurochirurgiai esetekben a praemedicatio során külön figyelmet kell fordítani az öklendezés, a köhögés és az aspiratio elkerülésére, amelyek kivédésében a T-EGD szintén segíthet.

Per os levezetett tubuson át történő gépi lélegeztetés esetén az O-EGD nagyobb dózisú, esetleg kombinált iv. szedálást kíván. T-EGD-vel ez is elkerülhető, és egyszerűbb az oesophagusba bejutás is. E betegcsoportban az enteralis tápszonda levezetése T-EGD-val célszerűbb és egyszerűbb (13, 19). [Hasonlóan jók az első eredmények a nemrégen kifejlesztett transnasalis transoesophagealis echocardiographiával is (11).]

Bár az értékelhetőséget a vizsgálók szerint az UT endoscopok korlátozzák, de szignifikánsan nem rontják. Ezen eszközök optikai kvalitásai a standard endoscopokkal szemben alulmaradnak (6, 8, 15). Az oesophagusban és a duodenumban a fényviszonyok még kielégítők, de a felnőtt gyomorban már nem (6). A duodenumba is nehezebb lejutni és colon interpositio esetén is korlátozottan használhatók (6). UT endoscoppal a pozicionálás (targeting) is nehezebb (25), és ez fokozottan érvényes T-EGD esetén. Nehezebb az optika tisztítása (6), tovább tart az adott üreges szerv felfújása levegővel. További hátrány lehet, hogy a 2 mm-es munkacsatorna miatt kisebb biopsziás minták nyerhetők, de a többszöri mintavétel lehetősége megmarad, s így a diagnosztikus értékelhetőség emiatt nem romlik (23). Mivel kritikus esetekre UT endoscopokat még alig-alig használtak, valódi értékükről és terápiás használhatóságukról érdemben nyilatkozni korai (15). A költségek vonatkozásában pedig figyelembe kell venni, hogy ezek egy részéhez újfajta processzor szükséges (25).

Fontos tudnunk, hogy ha a felső GI tractus szájon át nem közelíthető meg, anatómiailag mindig adott egy másik lehetőség, a transnasalis behatolás; de a megszokott oralis út helyett a transnasalis megközelítés a mindennapos gyakorlatban, rutinszerűen nem ajánlott!

IRODALOM: 1. *Bordas, J. M., Llach, J., Mondelo, F. és mtsa:* Nasogastric tube insertion over a guide wire placed with a thin transnasal endoscope. Gastrointest. Endosc., 1996, *43*, 83. – 2. *Campo, R., Montserrat, A., Brullet, E.:* Transnasal gastroscopy compared to conventional gastroscopy: a randomized study of feasibility, safety, and tolerance. Endoscopy., 1998, *30*, 448-452. – 3. *Craig, A., Hanlon, J., Dent, J. és mtsa:* A comparison of transnasal and transoral endoscopy with small-diameter endoscopes in unsedated patients. Gastrointest. Endosc., 1999, *49*, 292-296. – 4. *Daneshmend, T. K., Bell, G. D., Logan, R. F. A.:* Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. Gut., 1991, *32*, 12-15. – 5. *Dean, R., Dua, K., Massey, B. és mtsai:* A comperative study of unsedated transnasal esophagogastroduodenoscopy and conventional EGD. Gastrointest. Endosc., 1996, *44*, 422-424. – 6. *DeGregorio, B. T., Poorman, J. C., Katon, R. M.:* Peroral ultrathin endoscopy in adult patients. Gastrointest. Endosc., 1997, *45*, 303-306. – 7. *Dua, K.:* Transnasal pharyngoesophagogastroduodenoscopy (T-EGD) in a patient with acute upper gastrointestinal bleeding. Endoscopy., 1996, *28*, 530. – 8. *Dumortier, J., Ponchon, T., Scoazec, J. Y. és mtsai:* Prospective evaluation of transnasal esophagogastroduodenoscopy: feasibility and study on performance and tolerance.

Gastrointest. Endosc., 1999, *49*, 285-291. – 9. *Fröchlich, F., Schwizer, W., Thorens, J. és mtsai:* Conscious sedation for gastroscopy: patient tolerance and cardiorespiratory parameters. Gastroenterology, 1995, *108*, 697-704. – 10. *Fuchs, G., Schwarz, G., Baumgartner, A. és mtsai:* Fiberoptic intubation in 327 neurosurgical patients with lesions of the cervical spine. J. Neurosurg. Anesth., 1999, *11*, 11-16. – 11. *Greim, C. A., Brederlau, J., Kraus, I. és mtsai:* Transnasal transesophageal echocardiography: a modified application mode for cardiac examination in ventilated patients. Anesth. Analg., 1999, *88*, 306-311. – 12. *Johnson, D. A., Cattau, E. E., Khan, A. és mtsai:* Fiberoptic esophagogastroscopy via nasal intubation. Gastrointest. Endosc., 1987, *33*, 32-33. – 13. *Kulling, D., Bauerfeind, P., Fried, M.:* Transnasal versus transoral endoscopy for the placement of nasoenteral feeding tubes in critically ill patients. Gastrointest. Endosc., 2000, *52*, 506-510. – 14. *Lazzaroni, M., Porro, G. B.:* Preparation, Premedication and Surveillance. Endoscopy, 2001, *33*, 103-108. – 15. *Lehman, G. A.:* Upper and lower gastrointestinal endoscopy: Are thinner endoscopes preferable? Endoscopy, 1996, *28*, 436-437. – 16. *Leisser, A., Delpre, G., Kadish, U.:* Trough the nose with the gastroscope. Gastrointest. Endosc., 1990, *36*, 77. – 17. *Lieberman, D. A., Wuerker, C. K., Katon, R. M.:* Cardiopulmonary risk of esophagogastroduodenoscopy. Role of endoscope diameter and systemic sedation. Gastroenterology, 1985, *88*, 468-472. – 18. *Lustberg, A., Fleisher, A. S., Darwin, P. E.:* Transnasal placement of percutaneous endoscopic gastrostomy with a pediatric endoscope in oropharyngeal obstruction. Am. J. Gastroenterol., 2001, *96*, 936-937. – 19. *Mitchell, R., Kerr, R. M., Ott, D. J. és mtsa:* Transnasal endoscopic technique for feeding tube placement. Gastrointest. Endosc., 1992, *38*, 596-597. – 20. *Mulcahy, H. E., Riches, A., Kiely, M. és mtsai:* A prospective controlled trial of an ultrathin versus a conventional endoscope in unsedated upper gastrointestinal endoscopy. Endoscopy, 2001, *33*, 311-316. – 21. *Pound, D. C, O'Connor, K. W., Brown, E. D. és mtsai:* Oral medications for upper gastrointestinal endoscopy using a small diameter endoscope. Gastrointest. Endosc., 1988, *34*, 327-331. – 22. *Rey, J. F., Duferost, D., Marek, T. A.:* Prospective comparison of nasal versus oral insertion of a thin video endoscope in healthy volunteers. Endoscopy, 1996, *28*, 422-424. – 23. *Saeian, K., Townsend, W. F., Rochling, F. A. és mtsai:* Unsedated transnasal EGD: an alternative approch to conventional esophagogastro-duodenoscopy for documenting Helicobacter pylori eradication. Gastrointest. Endosc., 1999, *49*, 297-301. – 24. *Shaker, R.:* Unsedated trans-nasal pharyngoesophagogastro-duodenoscopy (T-EGD): technique. Gastrointest. Endosc., 1994, *40*, 346-348. – 25. *Sivak, M. V.:* The nose: Is this the route to improving esophagogastroduodenoscopy? Gastrointest. Endosc., 1999, *49*, 395-398. – 26. *Taller, A., Horváth, E., Harsányi, L. és mtsai:* Transnasal percutaneous endoscopic gastrostomy. Endoscopy., 1997, *29*, 337. – 27. *Zaman, A., Hahn, M., Hapke, R. és mtsai:* A randomized trial of peroral versus tarnsnasal unsedated endoscopy using an ultrathin videoendoscope. Gastrointest. Endosc., 1999, *49*, 279-284.

(Taller András dr., *Budapest*, Uzsoki utca 29. 1145
ataller@pluto.gamax.hu)

Mentálhigiénés szakirányú továbbképzést

hirdet 2002 szeptemberétől
a Semmelweis Egyetem Mentálhigiéné Tanszéke
főiskolai vagy egyetemi felsőfokú végzettséggel rendelkezőknek
(pedagógus, lelkész, orvos, védőnő, jogász, közgazdász, könyvtáros, családgondozó, szociális munkás stb.).

A felvétel kritériuma a személyes alkalmasság.

A **képzés időtartama** 6 félév (havi egy alkalommal 20 órás blokkban, péntek és szombat napokon és egy nyári intenzív hét keretében).

A **költségtérítés** előreláthatóan 70 ezer Ft/félév
a Kari Tanács döntésétől függően.

A képzés a pedagógus szakvizsgára felkészítő programba 80 órás modulként beszámítható;
120 órás része mint pedagógus továbbképzési program elfogadott.

A képzés célja, hogy a hallgatók alkalmasabbá váljanak alaphivatásuk mentálhigiénés szemléletű művelésére. Növekedjék érzelmi terhelhetőségük, önreflexiójuk és konfliktuskezelési készségük. Közösségi szinten fejlődjön mentálhigiénés kompetenciájuk a hálózatépítés, a kooperáló projektépítés és a kisebbségekkel való bánás terén.

A képzésről információt ad Calin Márta és Szombathy Mária a 487-9258 és a 214-5685-ös telefonon.

A felvételi eljárás díja 5000 Ft. Jelentkezési lap levélben igényelhető a Semmelweis Egyetem Mentálhigiéné Tanszékén (1123 Budapest, Alkotás u. 44.).

Jelentkezés folyamatosan, határidő: 2002. március 1.
(későbbi jelentkezéseket csak feltételesen tudunk elfogadni)

FELHÍVÁS

az **SZJA 1%-ának** felajánlására az 1996. évi CXXVI. törvény, valamint a közhasznú szervezetekről szóló 1997. évi CLVI. törvény rendelkezéseinek megfelelően létesített közhasznú alapítvány támogatására.

„ORVOSTUDOMÁNYI KUTATÁSOKÉRT"

Az alapítvány célja

- támogatást nyújtani az idegrendszeri megbetegedések gyógyítását szolgáló alapkutatásokhoz, különös tekintettel a szelektív gyógyszerek kutatását szolgáló kísérletekre, ezen belül az MTA Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézetének a magyar egészségügyi ellátás érdekében kifejtett tudományos és szolgáltató tevékenységét segíteni.

Az alapítvány tevékenysége

- egészségmegőrzés, betegségmegelőzés, gyógyító-, egészségügyi rehabilitációs tevékenység;
- tudományos kutatás;
- nevelés és oktatás, képességfejlesztés, ismeretterjesztés;
- euroatlanti integráció elősegítése.

A Fővárosi Bíróság nyilvántartási sorszáma: 6861
Az alapítvány adószáma: 18162981-1-42
Az alapítvány OTP-nél vezetett számlaszáma: 11705008-20461964

Az alapítvány székhelye

Magyar Tudományos Akadémia
Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet
1083 Budapest, Szigony u. 43.

Kérjük, hogy személyi jövedelemadójuk 1%-ának felajánlásával járuljanak hozzá célkitűzéseink megvalósításához.

Minden támogatónknak köszönetünket fejezzük ki.

PROF. DR. VIZI E. SZILVESZTER
mint alapító,
az MTA Kísérleti Orvostudományi
Kutatóintézet igazgatója

Hörgő- és tracheatumort utánzó elváltozások biopsiás anyagunkban

Vajda Katalin dr.[1], Mészáros Imre dr.[2], Mórócz Éva dr.[2] és Strausz János dr.[2]

Szent Rókus Kórház és Intézményei, Budapest, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Vajda Katalin dr.)[1]
Törökbálinti Tüdőgyógyintézet (intézetvezető főorvos: Strausz János dr.)[2]

A daganatot utánzó hörgő- és tracheaelváltozások ritkán fordulnak elő. Ismeretük azért fontos, mert összekeverhetők jó- vagy rosszindulatú tumoros elváltozásokkal. A közleményben ismertetett esetek mindegyikénél hörgődaganat volt az első diagnózis. A szövettani vizsgálat két esetben tracheopathia osteoplastica volt, egy esetben inflammatoricus tracheapolypus, két esetben észlelték idegen test aspiratióját és egy tracheobronchialis amyloidosis volt eseteik között.

Kulcsszavak: tracheopathia osteoplastica, lobos tracheapolypus, idegen test aspiratio, tracheobronchialis amyloidosis

Tumor like tracheal and lung diseases in biopsy samples. Tumor like miscellaneous lung diseases are rare conditions. They can be confused with benign and malignant tumors. We describe the clinicopathological features some of this conditions i.e.: two cases of osteoplastic tracheopathy, one inflammatory tracheal polyp, two cases of tumor mimicking foreign body aspiration, and one case of tracheobronchial amyloidosis.

Key words: osteoplastic tracheopathy, inflammatory tracheal polyp, foreign body aspiration, tracheobronchial amyloidosis

A daganatot utánzó hörgőelváltozások ritkán fordulnak elő a mindennapi bronchológiai vagy patológiai gyakorlatban. Felismerésük azért fontos, mert megkíméljük a beteget az esetleg szükségtelen sebészi beavatkozástól. Az ismertetett esetek mindegyikénél hörgődaganat volt az első bronchoscopos diagnózis, és csak a szövettani vizsgálat tisztázta az elváltozások természetét. Jelen közleményünkben az elmúlt évek gyakorlatából mutatunk be néhány esetet.

Betegek és módszer

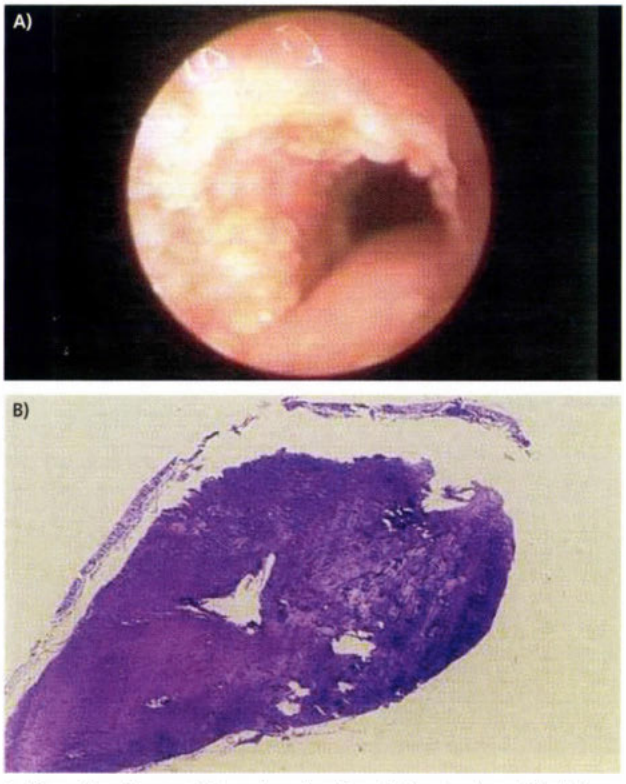
A Törökbálinti Tüdőgyógyintézetben 1998 január 1-től 2000. december 31-ig elvégzett 1453 hörgő- és tracheabiopsia szövettani leleteit vizsgáltuk. A szövettani munka a Szent Rókus Kórház Patológiai Osztályán történt. Az 1453 esetből emeltük ki a bemutatandó hatot.

A szövettani feldolgozás rutin módszerekkel történt. Az immunhisztokémiai vizsgálatokat Streptavidin-biotin módszerrel végeztük. Az elektronmikroszkópos feldolgozás külön biopsából, 2,5%-os glutáraldehid fixálás után szintén rutin módszerrel történt, az ultravékony metszeteket Tesla elektronmikroszkóppal vizsgáltuk.

Esetismertetés

Thacheopathia osteoplastica

Két esetünk volt (69 éves nő és 56 éves férfi.) Mindkét esetben köhögés, nehézlégzés miatt történtek a vizsgálatok. Mindkét esetben a bronchoscopos képen a trachea porcos részén cseppkőszerű, kőkemény nyálkahártya-egyenetlenség látszott *(1. ábra A)*.



1. ábra: Tracheopathia osteoplastica. **(A)** a trachea felső harmadának porcos részén cseppkőszerű, kőkemény elváltozások. **(B)** a hörgőhám alatt lamellaris csontszövet van. HE 40 ×





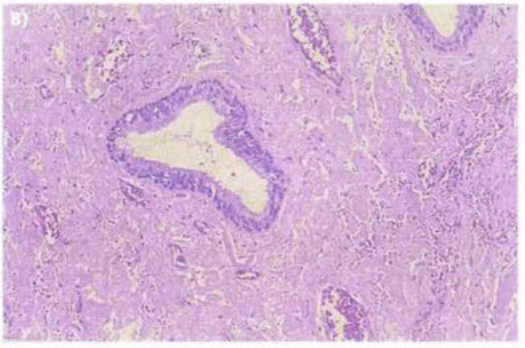
2. ábra: Trachea polypus. **(A)** a trachea felső harmadában a ventralis falon kisbabnyi karéjozott felszínű képlet. **(B)** szabályos hörgőhámmal fedett papillomatosus növedék részlete. A hám alatt lobos kötőszövet látszik. HE 40 ×

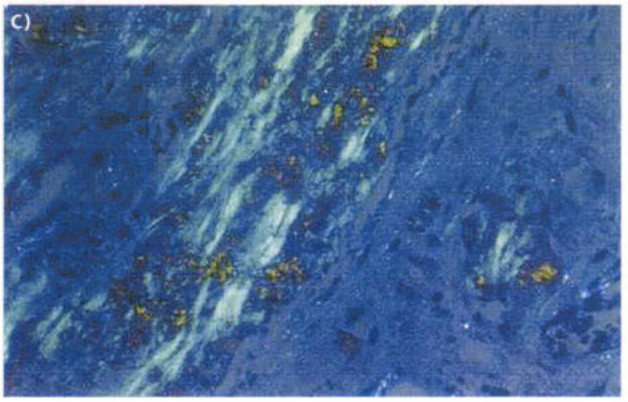


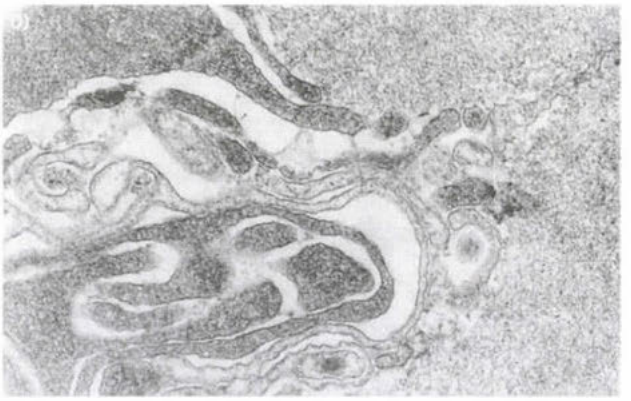


3. ábra: Idegentest. **(A)** jobb felső lebenyhörgő bemenetében sárgás, puha, törmelékes idegen szövet. **(B)** lobos hörgőrészlettel szoros összeköttetésben erős kettős törést mutató növényi rész. HE, polarizált fény 200 ×









4. ábra: Tracheobronchialis amyloidosis. **(A)** A trachea bifurcatio és a jobb felső lebenyhörgő nyálkahártyája infiltrált, egyenetlen, helyenként sárgás, nem leszívható kiemelkedésekkel. **(B)** A mirigy-kivezetőcsöveket egynemű eosinophil anyag veszi körül, HE 100 ×. **(C)** Kongóvörös festés után polarizált fényben almazöld kettős törés 200 ×. **(D)** Elektronmikroszkópos felvétel. Fibroblast nyúlványokat körülvéve 7–10 nm vastagságú elágazó amyloidfilamentumok. 30 000 ×

A szövettani képen a hám alatt szabályos lamellaris csontszövet látszik *(1. ábra B)*.

A betegek folyamatos bronchológiai ellenőrzés alatt állnak, állapotuk stagnál.

Trachea polypus

Az 54 éves nő lassan regrediáló pneumonia és dyspnoe miatt került bronchológiai vizsgálatra. Bronchoscopia során a trachea felső harmadában a ventralis falon a lumen felét elfoglaló, karéjozott felszínű idegen szövet látszott *(2. ábra A)*.

Szövettani képen polypoid növedék látszik, melyet szabályos respiratiós hám, illetve helyenként el nem szarusodó laphám fed. A hám alatt oedemásan fellazult kötőszövet felszaporodása figyelhető meg, melyben közepes erősségű idült lobos beszűrődés van *(2. ábra B)*.

A szövettani lelet birtokában mechanikus és lézeres tumoreltávolítás történt, a beteg ellenőrzés alatt áll, bronchitis, pneumonia azóta is előfordult.

Idegentest

Az 57 éves férfi fulladás, fogyás mellett észlelt felső lebenyi atelectasia miatt került vizsgálatra. Endoscopos vizsgálat során a trachea alsó harmada jobb oldalról bedomborított volt. A jobb főhörgő deformált, a jobb felső lebenyhörgő tölcsérszerűen beszűkült, lumenét sárga leszívható szövet töltötte ki, ami mögött a dorsalis fal egyenetlen, infiltrált volt *(3. ábra A)*.

Szövettani képen intenzíven lobos hörgőnyálkahártya részlete látszik, a lobos beszűrődés vegyes sejtes jellegű. A nyálkahártyával összeköttetésben polygonalis, nagy, éles cytoplasmahatárú sejtekből álló növényi szál látszik, mely polarizált fényben erős kettős törést mutat *(3. ábra B)*.

Tüdőgondozó folyamatosan követte lassan regrediáló pneumoniáját. Jelenleg panaszmentes.

Tracheobronchialis amyloidosis

A 45 éves nő anamnézisében nehézlégzés szerepel. Stridor miatt került vizsgálatra. Bronchoscopia során látható volt, hogy a jobb főhörgő teljes hossza mentén körkörösen beszűkült, a nyálkahártya capillarizált, egyenetlen felszínű *(4. ábra A)*.

Szövettani képen a hörgő fala egynemű eosinophil masszával beszűrt, ami körülveszi a mirigyeket és azok kivezetőcsöveit. Az anyag kongóvörös festés után polarizált fényben az amyloidra jellemző almazöld kettős törést mutat. Elektronmikroszkópos felvételen fibroblast nyúlványát körülvéve elágazó, rigid filamentumok tömege látszik *(4. ábra B, C, D)*. Az immunhisztokémiai vizsgálat csekély mértékű lambda-típusú könnyű lánc pozitivitást mutatott.

Az endonbronchialis recanalisatio csak részleges eredményre vezetett. A későbbiek során pulmonectomia lehetősége merült fel, de ezt a trachea érintettsége miatt elvetették. Mérlegelték a transzplantáció lehetőségét is, de legjobb tudomásunk szerint ez nem történt meg.

Megbeszélés

Tracheopathia osteochondroplastica a nagy porcos légutak submucosájában kialakuló metaplasticus csontképződés. Általában középkorú betegekben írták le, a férfi nő arány 3:1. Az esetek nagy részében tünetmentes, a bronchoscopos korszak előtt általában a boncolásnál észlelt incidentális lelet volt. Ha tüneteket okoz, azok a légúti elzáródás tünetei. (2). A bronchoscopos kép jellegzetes cseppkőszerű felrakódásokat mutat a hörgő nyálkahártyáján. A szövettani kép ugyanilyen jellegzetes: a hám alatt megjelenő csontrészletekkel. Differenciáldiagnosztikai problémát általában nem okoz. Kialakulásának oka ismeretlen. Ismertettek familiáris eseteket is. (8) Egy-egy közlésben leírták társulását dermatomyositissel vagy a légcsövet komprimáló strumával (3, 14).

Az inflammatoricus polypusokat a bronchuspapilloma csoportba sorolják a solitaer papillomával és a juvenilis papillomatosishoz társuló laryngotracheobronchialis papillomákkal együtt (4). A besorolás megtévesztő, mert ebben a csoportban csak a juvenilis papillomatosis kialakulásában van kóroki szerepe a humán papillomavírusnak. Az inflammatoricus polypusok füstbelégzés vagy idegen test aspiratio után kialakuló reaktív elváltozások (15). Szövettani képük lényegében megegyezik a légutak magasabban elhelyezkedő részeiben kialakuló hasonló elváltozásokéval. Az eltávolítás gyógyulást eredményez.

Az *idegentest aspiratio* általában a gyermekek betegsége. Veszélye a felülfertőződés, aspiratiós pneumonia, bronchiectasia, illetve tüdőtályog kialakulása (1). A felülfertőzés áttéti tályogokat okozhat a központi idegrendszerben (11).

A felnőttkori idegentest aspiratio tüdőtumort utánozhat. *Oka és mtsai* (9) közöltek egy esetet, amikor cédrusdarabka aspiratiója után a kialakuló gyulladást tumornak diagnosztizálták, és tüdőlebeny-resectiót végeztek. A bemutatott eset szintén növényi aspiratio következtében alakult ki. A beteg az eltávolítás óta jól van, tünetmentes.

Amyloidosis elnevezéssel számos betegséget illetünk, a közös vonás az amyloidnak nevezett glikoprotein extracellularis lerakódása. A tüdőt érintő amyloidosis lehet primer pulmonalis amyloidosis, illetve szisztémás amyloidosis részjelensége (2, 6, 16). A primer pulmonalis amyloidosisnak három formája ismert: tracheobronchialis, nodularis és diffúz parenchymalis. A felsorolás egyben gyakorisági sorrendet is jelent. A noduláris formát azbeszt expozícióval, illetve intravénás drog abusussal társulva is leírták (5, 12, 13).

A tracheobronchialis megjelenés ritka, az eddigi irodalomban kevesebb, mint 100 esetet közöltek, egy 10 esetet tartalmazó széria már nagy esetszámot jelent. Ebben a formában a nagy légutakban rakódik le az amyloid, azok szűkületét és az ennek megfelelő tüneteket okozva. A tünetek megtévesztőek is lehetnek, asthma bronchialenak kórismézett és kezelt amyloidosis esetét ismertették magyar szerzők, amikor csak a bronchoscopia és az azt követő szövettani vizsgálat tisztázta a betegség valódi természetét (7).

A szövettani kép jellegzetes, a kongóvörös festés utáni almazöld kettős törés diagnosztikus értékű. Elcsontosodás ritkán előfordulhat, ilyenkor tracheopathia osteoplasticától kell elkülöníteni, de ez általában nem okoz komoly nehézséget. A betegség lefolyása lassú, de megállíthatatlan, a légzési elégtelen-

ség annak függvényében alakul ki, hogy a proximalis, középső, vagy a distalis légutak érintettek (10). Esetünk proximalis típusnak felel meg, amit a kórleírás is igazolt.

Összefoglalva közleményünkben néhány ritka megjelenésű, tumort utánzó elváltozást írtunk le, melyek ismerete mind a tüdőgyógyász mind a patológus számára fontos. Az esetek egy részében – lobos polypus, idegen test – a bronchoscopos eltávolítás gyógyító beavatkozás. A degeneratív tracheopathia osteoplastica esetekben a helyes diagnózis megkíméli a beteget a sebészi beavatkozástól. Amyloidosis esetünkben a diagnózis végzetes betegséget jelentett, amit talán a tüdőtranszplantáció oldhat meg.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők megköszönik Szente Erzsébet magas szintű technikai segítségét.

IRODALOM: 1. *Bishop, P. W.:* Aspiration pneumonia, lung abscess, bronchiectasis, and atelectasis. In Spencer's pathology of the lung. Szerk.: Hasleton, P. S. McGraw-Hill, New York, 1996, 357-369 old. – 2. *Colby, T. V.:* Miscellaneous conditions and lung diseases of unknown origin. In Spencer's pathology of the lung. Szerk.: Hasleton, P. S. McGraw-Hill, New York, 1996, 767-795 old. – 3. *Duchateau, J. P., Delvigne-Van Lancker, M., Melon, J.:* Osteoplastic tracheopathy. Acta Otolaryngol. Belg., 1975, *29*, 661-670. – 4. *Hasleton, P. S.:* Benign lung tumors and their malignant counterparts. In Spencer's pathology of the lung. Szerk.: Hasleton P. S. McGraw-Hill, New York, 1996, 875-986 old. – 5. *Hiroshima, K., Ohwada, H., Ishibashi, M. és mtsai:* Nodular pulmonary amyloidosis associated with asbestos exposure. Pathol. Int., 1996, *46*, 66-70. – 6. *Ihling, C., Weirich, G., Gaa, A. és mtsa:* Amyloid tumors of the lung – an immunocytoma? Pathol. Res. Pract., 1996, *192*, 446-452. – 7. *Laczó A., Hegedűs G.:* Asthma bronchialeként kezelt primer tracheobronchialis amyloidosis esete. Pathologus Kongresszus, Eger, 2000 szept. 21. előadások összefoglalásai. – 8. *Nienhuis, D. M., Prakash, U. B. S., Edell, E. S.:* Tracheopathia osteochondroplastica. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 1990, *99*, 689-694. – 9. *Oka, M., Fukuda, M., Takatani, H. és mtsai:* Chronic bronchial foreign body mimicking peripheral lung tumor. Intern. Med., 1996, *35*, 219-221. – 10. *O'Regan, A., Fenlon, H. M., Beamis, J. F. Jr. és mtsai:* Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. Medicine, 2000, *79*, 69-79. – 11. *Sane, S. M., Faerber, E. N., Belani, K. K.:* Respiratory foreign bodies and Eikenella corrodens brain abscess in two children. Pediatr. Radiol., 1999, *29*, 327-330. – 12. *Shah, S. P., Khine, M., Anigbogu, J. és mtsa:* Nodular amyloidosis of the lung from intravenous drug abuse: an uncommon cause of multiple pulmonary nodules. South Med. J., 1998, *91*, 402-404. – 13. *Stokes, M. B., Jagirdar, J., Burchstin, O. és mtsai:* Nodular pulmonary immunglobulin light chain deposits with coexistent amyloid and nonamyloid features in an HIV-infected patient. Mod. Pathol., 1997, *10*, 1059-1065. – 14. *deWazieres, B., Fest, T., Dalphin, J. C. és mtsai:* Tracheopathie osteochondroplastique associee a une dermatomyosite: a propos d'un cas. Rev. Med. Interne, 1994, *15*, 121-123. – 15. *Williams, D. O., Vanecko, R. M., Glassroth, J.:* Endobronchial polyposis following smoke inhalation. Chest, 1983, *84*, 774-776. – 16. *Zatloukal, P., Bezdicek, P., Schimonova, M. és mtsai:* Waldenstrom's macroglobulinemia with pulmonary amyloidosis. Respiration, 1998, *65*, 414-416.

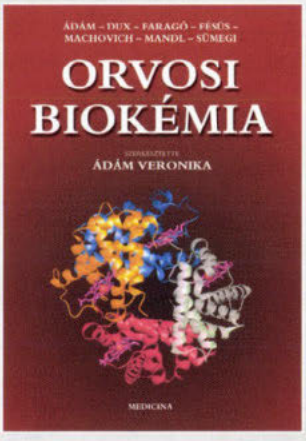
(Vajda Katalin dr., *Budapest*, Gyulai Pál u. 2–4. 1085)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Orvosi biokémia
Szerkesztette: Ádám Veronika

A tankönyv tartalmazza az alapvető biokémiai ismereteket, a szervezetet felépítő molekulák egyszerű leírásától a folyamatok szabályozásáig. A szerzők összefoglalják a gyakorlati orvostudományban is egyre nagyobb jelentőségű molekuláris biológia tudásanyagát. Az orvostanhallgatókon kívül jó szívvel ajánljuk a könyvet azoknak az érdeklődő orvosoknak is, akik szakmájuk egy-egy problémájának megértéséhez szeretnék megismerni a molekuláris történéseket, vagy egyszerűen csak képet kívánnak kapni arról, hogy meddig jutott a biokémia az életfolyamatok megismerésében azóta, hogy elhagyták az egyetemet.

Formátum: 202 × 285 mm
Terjedelem: 600 oldal
Bolti ár: 6980 Ft



Heterotaxia syndroma: 13 foetopathologiai eset elemzése és irodalmi áttekintés

Marton Tamás dr.[1], Cesko Izabella dr.[1], Hajdú Júlia dr.[1], Hargitai Beáta dr.[2] és Papp Zoltán dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Papp Zoltán dr.)[1]
I. sz. Patológiai és Kórbonctani Intézet (igazgató: Szende Béla dr.)[2]

Bevezetés: A heterotaxia syndroma (Ivemark syndroma, polysplenia-asplenia syndroma) olyan betegségcsoport, amelyben a szervezet szimmetriája és a különböző szervek elhelyezkedése kóros. A korai embryonalis jobb/bal tengely kialakulásának zavara okozza. A társuló fejlődési rendellenességek közül a szívfejlődési rendellenességek a leggyakoribbak. A kórkép mortalitása magas. *Célkitűzés:* Öt év fetopathológia anyagában a heterotaxia syndromát kísérő fejlődési rendellenességek gyakoriságának felmérése. *Betegek és módszer:* Tizenhárom méhen belül diagnosztizált, heterotaxia syndromában szenvedő magzat fetopathologiai vizsgálatának adatai. *Eredmények:* A szimmetria zavaron belül kilenc esetben csak situs ambiguus-t észleltek(9/13), míg situs inversus totalis csak 4 alkalommal fordult elő (4/13). Az egyéb fejlődési rendellenességeken kívül a szívben AV-channel (10/13) és nagyér fejlődési rendellenesség (10/13) társult. *Következtetés:* Komplex szívfejlődési rendellenesség intrauterin szűrés során való észlelése esetén (különösen AV channel) a vizsgálónak indokolt gondolnia szimmetria zavar lehetőségére, mely diagnózis felállítása a genetikai tanácsadásban kulcsfontosságú.

Kulcsszavak: heterotaxia syndroma, Ivemark-syndroma, praenatalis ultrahangvizsgiálat, szívfejlődési rendellenesség, AV-channel

Heterotaxy syndrome, analysis of thirteen cases and review of the literature. *Introduction:* Heterotaxy syndrome (Ivemark syndrome, or asplenia-polysplenia syndrome) is a heterogeneous group of disease with disturbed body symmetry and malposition of internal organs. Heterotaxy syndrome is caused by the disturbance of the left/right axis in the early embryonic period. *Aim of the study:* The most frequency of heterotaxy syndrome's concomittant anomalies during a five year period in own fetopathology material. *Materials and methods:* Data of fetopathologic examination of 13 fetuses suffering from prenatally diagnosed heterotaxy syndrome. *Results:* Situs ambiguus was detected in 9 cases out of 13. In the remaining 4 cases situs inversus totalis was diagnosed. The most frequent and important associated malformation included congenital heart disease was AV channel (10/13) and great vessel anomaly (10/13). *Conclusion:* In cases with prenatally detected complex cardiac anomalies (especially AV channel cases) heterotaxy anomaly must be taken intoconsideration, with main consequences in prenatal counselling.

Key words: heterotaxy syndrome, Ivemark syndrome, prenatal ultrasound screening, congenital heart disease, AV channel

A heterotaxia syndroma esetén különböző tüneteket figyelhetünk meg, melyek a szervezet megzavart szimmetriájával függnek össze. A fejlődési rendellenességek érinthetik az egyes szerveket és a belszervek szervezeten belüli elhelyezkedését. A heterotaxia syndromát Ivemark-syndromának is nevezik, mely típusosan situs inversusszal és egyéb fejlődési rendellenességekkel jár együtt (szívfejlődési rendellenesség, középvonalbeli szimmetrikus máj és polysplenia). A kórképet asplenia-polysplenia syndromának is nevezik, mivel az általánosságban szimmetriazavarral járó kórkép aspleniával vagy polyspleniával szokott együtt járni (4–6).

Tanulmányunkban az elmúlt öt évben észlelt heterotaxia syndromás eseteinket foglaljuk össze.

Betegek és módszer

Az elmúlt öt év során a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Szülészeti és Nőgyószászati Klinikájának Foetopathologiai Laboratóriumában 13 heterotaxia syndromás magzatot vizsgáltunk. Mindegyik esetben intrauterin diagnózis született. Az anyai kor 19-től 38 évig terjedt (átlag: 24 év). Három esetben a kórkép ismétlődése fordult elő. A szívfejlődési rendellenesség diagnózisát praenatalis transabdominalis ultrahangvizsgálattal állapítottuk meg [ATL, Ultramark 9 (Advanced Technology Laboratories – USA) ultrahang-berendezés, 3,5 MHz-es vizsgálófej]. A súlyos fejlődési rendellenesség miatt vetélés-, illetve szülésinductiót végeztünk a szülők kérése alapján.

A 38. terhességi héten élve született újszülött 5 napos korban meghalt. A vetélést vagy halvaszülést követően patológiai vizsgálatot végeztünk, majd a dysmorphologiai adatokat (a belszervek pozíciója, a szívfejlődési rendellenességek típusa és társuló malformatiók előfordulása) elemeztük. Situs inversusnak azt neveztük, ha mind a mellkasi, mind a hasi szervek fordított helyzetben voltak, situs ambiguusnak, amikor a situs inversus incomplet volt.

Patológiai vizsgálati eredmények

A szimmetriazavaron belül kilenc esetben csak situs ambiguust észleltünk (9/13), míg situs inversus totalis csak 4 alkalommal fordult elő (4/13). Nem volt nembeli eltérés (♂/♀ = 6/7). Két családban az anamnézisben előző gyermeknél fordult elő heterotaxia syndroma, míg egy harmadik családban egy újszülött hypoplasiás bal szívfél-syndroma miatt halálozott el.

Valamennyi esetünkben súlyos, komplex szívfejlődési rendellenesség volt megfigyelhető. A malformatio érintette az interventricularis septumot, leggyakrabban incomplet AV-channellel találkozhattunk (10/13). Univentricularis szívet öt esetben észleltünk. Nagyérfejlődési rendellenesség tíz esetben fordult elő (pulmonalis hypoplasia vagy atresia, kettős kiáramlású jobb kamra, aortaatresia, truncus arteriosus és ductus Botalli agenesia). Három szív fülcse isomerismus fordult elő, mindegyik alkalommal bal fülcse típusú. A pulmonalis vénás keringés kóros volt 3 esetben, 5 magzatban a vena cava inferior nem alakult ki. Négy arteria umbilicalis singularist észleltünk.

A tüdőben normális, invers situs, valamint jobb típusú isomerismus (mindkét oldalon három lebeny), bal típusú isomerismus (mindkét oldal két lebenyű) gyakorlatilag egyforma gyakorisággal fordult elő.

A lép esetében minden lehetséges változatot megfigyelhettünk: találtunk mindkét oldalon polysplleniát (jobb oldalon: 4, bal oldalon: 2 eset) egy magzatban asplenia volt és solitaer lép fordult elő jobb, egy esetben bal, sőt egy alkalommal mindkét oldalon is. Érdekes módon egy magzatnál jobb oldali polysplenia jobb típusú tüdőisomerismussal társult (polysplenia bal típusú tüdőisomerismus a jellemző). A bélrendszerben 13-ból 11 esetben zavart volt a belek rotatiója. Társuló malformatiók voltak: dysmorph fülek, veseheterotopia, pyelondilatatio, szimmetrikus máj (3 eset) ventriculomegalia, cystás hygroma, anencephalia/rachischisis/proboschis (egy eset), ajak/szájpadhasadék és duodenalis stenosis. Nem észleltünk polydactyliát vagy más végtag-anomaliát.

Megbeszélés

A heterotaxia syndromát multiplex szimmetriazavar jellemzi. A szimmetriazavaron kívül számos más társuló eltérés is előfordul. Általában a tüdő és a szív fülcséjének jobb típusú isomerismusához polysplenia szokott társulni, míg a bal típusúban asplenia figyelhető meg. Terminológiailag situs solitusnak a szervek normális elhelyezkedését nevezzük, situs inversusnak a teljes tükörképi formát, míg a kevert típus elnevezése situs ambiguus. A szimmetriazavar társuló rendellenességek jellegzetes spektrumával szokott előfordulni, melyek között első helyen szerepel a komplex szívfejlődési – leggyakrabban AV-channel – rendellenesség (4–6). A kórkép oka ismeretlen, fejlődéstanilag korai embriológiai eseményekről van szó (a fejlődés első négy hetéről). A szimmetriazavar állatokban modellálható.

A heterotaxia syndroma állatmodelljei

– inv (homológja emberben: 1-es kromoszómán), mutációja egérben situs inversus totalishoz vezet (25).
– iv (homológja emberben: 14q3 kromoszómán); mutációja kísérleti egérben randomizált situst eredményez (situs ambiguus) (25). A molekuláris mechanizmus ezekben az esetekben nem ismert.
– Az activinreceptor IIB mutációja is szimmetriazavart eredményez (21).
– Túlzott mennyiségű retionsav szimmetriazavart eredményez egerekben, hörcsögben és patkányokban (13). Retionsav kontrollálja egerekben a Pitx2 homeobox gén expresszióját, mely gén a korai ébrény bal oldalán expresszálódik (bal oldali szignál).
– A retinoid sav alapvető szerepet játszik a szív morphogenesisében is. *Chazaud és mtsai* azt találták, hogy mind a retinsav, mind antagonistája randomizálja a szív lateralisatióját. Tartós retinosavkezelés egér-, csirke- és zebrahalembrióban jobb kamra és a jobb oldali kiáramlási pálya hypoplasiájához vezet. Tartós retinosavantagonista-kezelés pedig bal kamra hypoplasiát, aortahypoplasiát és univentricularis szívet eredményez (7). Érdekes módon a retinosavat szintetizáló enzimre nézve knock out egérben és az enzim blokkolása esetén (mely a differenciálódó szívcső caudalis részén expresszálódik) a szívcső meghajlása és a kamrai morfogenezis gátlódik (20).
– A Pitx2 homeobox gén (homológja emberben: 4q25-27 kromoszómán) az egér bal lateralis mesodermalis lemezében expresszálódik. Pitx2 negatív egerekben a középbél rotációja elmarad, és a tüdőben jobb típusú isomerismus alakul ki. Bár a szívcső meghajlása nem marad el, de később jobb kamra hypoplasia, AV channel, közös pitvar és kettős kiáramlású jobb kamra fejlődik ki (17).
– Sonic hedgehog (homológja emberben: 7q36 kromoszómán) és lefty-1 (homológja emberben: 1q42.1 kromoszómán) mutáns egerekben (középvonalszignálok) bal típusú tüdő isomerismus, FGF8 (homológja emberben: 10q25-26 kromoszómán) és ActRIIB (homológja emberben: 4q25-27 kromoszómán) mutáns egerekben (bal oldali szignálok) jobb típusú tüdőisomerismus alakul ki.
– A lépaszimmetria eredete is érdekes kérdés, mivel heterotaxia syndromában az egyik leggyakrabban érintett szerv. Xenopus béka embriókban tanulmányozták. Kiderült, hogy a léptelep kétoldalon alakul ki, de csak a bal oldaliból alakul ki a lép, tehát ismét valamilyen helyesen expresszálódó bal oldali szignál játszik szerepet a bal oldali lép kialakulásában (22). A kísérletek alapján az is kiderült, hogy a lép oldalisága összefügg a bél rotatiójával, de a szív pozíciójával nem. Ennek alapján a szivet más szignálok

determinálják, mint a lépet. Ez egyben arra is rávilágít, hogy heterotaxia syndroma esetén miért nem mindig konzekvens a szervek elhelyezkedése, miért változó a szimmetriazavar foka. Bár a lép lehet multiplex, sohasem helyezkedik el bilateralisan. Az Nkx2.5 homeobox gén expresszálódik a fejlődő lépben. Nkx2.5 volt az egyik első olyan homeobox gén, mely mutációját összefüggésbe hozták szívfejlődési rendellenességgel. Ez a tény rávilágít, hogy bizonyos szívfejlődési zavarok és az együttesen előforduló léprendellenességek közös gyökerűek (24).

A állatkísérletes modellek segítségével a kialakulás néhány mechanizmusára fény derült és az állatkísérletileg igazolt gén locusok alapján sikerült humán megfelelő gén területeket is találni, mint azt a lenti bekezdésben összefoglaljuk. A kórkép különböző módon öröklődhet: autoszomális recesszív, autoszomális domináns, X-kromoszómához kötött öröklődést és sporadikus eseteket is leírtak már (3, 10, 11, 15, 19). Kromoszóma-rendellenességek ritkán, de előfordulnak heterotaxia syndromában [Del 2q37.3 (23); Del 4q22.3 vagy részleges trisomia 4p16 (16); trisomia 13; del 10q21–22, del 13q ter, t(12q13.1–13p13) (2, 27, 28); Del Xq26.2 (12)]. A Xq26.2 regió egy ZIC3 zinc finger protein-t kódol, ami a Drosophila odd-paired génjével mutat rokonságot, mely a wingless gén szabályozó génje. A wingless gerincesekben megtalálható homológja (WnT8c/Wnt-1) *Gebbia és mtsai* szerint szerepet játszik a csirke jobb/bal tengelyének kialakításában (15).

Molekuláris alapon a gap junctionok által meghatározott sejt-sejt kommunikációnak tulajdonítanak szerepet a heterotaxia syndroma kialakulásában (18). Ennek kapcsát a connexin43 protein génjét tanulmányozták leginkább, mely a 6q21→q23.2 kromoszómarégióban található (8). *Britz–Cunningham és mtsai* a connexin43 gén mutációját találták (1), míg más vizsgálatok (köztük a saját megfigyeléseink is) nem támogatták ezt a feltételezést (9, 14, 26).

Következtetések

Az elmúlt öt év során 13 heterotaxia syndromás magzatot vizsgáltunk. A leggyakrabban előforduló szívfejlődési rendellenesség AV channel és nagyérfejlődési rendellenesség voltak.

A típusos szívfejlődési rendellenességek, az asplenia-polysplenia syndroma valamint a szervek lokalizációjának zavara egy korai fejlődéstani kaszkád zavarára utal.

A jobb-bal tengelyt meghatározó gének felfedezése közelebb visz a fejlődési rendellenesség kialakulásának megértéséhez, de egyelőre még számos további megfigyelésre van szükség a kórkép teljes megfejtéséig.

Elképzelhető, hogy az állatkísérleti modellekben észlelt fenotípus alapján következtetni lehet később arra, hogy az egyes emberi heterotaxia esetekben mely kóros gén játszik szerepet a malformatio kialakulásában.

Komplex szívfejlődési rendellenesség intrauterin szűrés során való észlelése esetén (különösen AV channel) a vizsgálónak gondolnia érdemes szimmetriazavar lehetőségére, mely diagnózis a genetikai tanácsot az ismert öröklődésmenetek alapján befolyásolja.

IRODALOM: 1. *Britz-Cunningham, S. H, Shah, M. M., Zuppan, C. W., Fletcher, W. H.:* Mutations of the Connexin43 gap-junction gene in patients with heart malformations and defects of laterality. N. Engl. J. Med., 1995, *332(20)*, 1323-1329. – 2. *Carmi, R., Boughman, J. A., Rosenbaum, K. R.:* Human situs determination is probably controlled by several different genes. Am. J. Med. Genet. 1992, *44(2)*, 246-249. – 3. *Casey, B., Cuneo, B. F., Vitali, C., van Hecke, H., Barrish, J., Hicks, J. és mtsai:* Autosomal dominant transmission of familial laterality defects. Am. J. Med. Genet., 1996, *61(4)*, 325-328. – 4. *Cesko, I., Hajdú, J., Tóth, T., Marton, T. és mtsai:* Ivemark syndrome with asplenia in siblings. J. Pediatr., 1997, *130(5)*, 822-824. – 5. *Cesko, I., Hajdú, J., Marton, T., Tarnai, L. és mtsai:* Heterotaxia syndroma családi halmozódása. Esetismertetés és a nemzetközi irodalom áttekintése. Orv. Hetil., 1998, *139(46)*, 2775-2778. – 6. *Cesko, I., Hajdú, J., Marton, T., Tarnai, L. és mtsa:* Polysplenia and situs inversus in siblings. case reports. Fetal. Diagn. Ther., 2001, *16(1)*, 1-3. – 7. *Chazaud, C., Chambon, P., Dolle, P.:* Retinoic acid is required in the mouse embryo for left-right asymmetry determination and heart morphogenesis. Development, 1999, *126(12)*, 2589-2596. – 8. *Corcos, I. A., Meese, E. U., Loch-Caruso, R.:* Human connexin43 gene locus, GJA1, sublocalized to band 6q21–>q23.2. Cytogenet Cell Genet., 1993, *64(1)*, 31-32. – 9. *Debrus, S., Tuffery, S., Matsuoka, R., Galal, O. és mtsai:* Lack of evidence for connexin 43 gene mutations in human autosomal recessive lateralization defects. J. Mol. Cell. Cardiol., 1997, *29(5)*, 1423-1431. – 10. *de la Monte, S. M., Hutchins, G. M.:* Sisters with polysplenia. Am. J. Med. Genet., 1985, *21(1)*, 171-176. – 11. *Distefano, G., Romeo, M. G., Grasso, S., Mazzone, D. és mtsai:* Dextrocardia with and without situs viscerum inversus in two sibs. Am. J. Med. Genet., 1987, *27(4)*, 929-934. – 12. *Ferrero, G. B., Gebbia, M., Pilia, G., Witte, D. és mtsai:* A submicroscopic deletion in Xq26 associated with familial situs ambiguus. Am. J. Hum. Genet., 1997, *61(2)*, 395-401. – 13. *Fujinaga, M.:* Development of sidedness of asymmetric body structures in vertebrates. Int. J. Dev. Biol., 1997, *41(2)*, 153-186. – 14. *Gebbia, M., Towbin, J. A., Casey, B.:* Failure to detect connexin43 mutations in 38 cases of sporadic and familial heterotaxy. Circulation, 1996, *94(8)*, 1909-1912. – 15. *Gebbia, M., Ferrero, G. B., Pilia, G., Bassi, M. T. és mtsai:* X-linked situs abnormalities result from mutations in ZIC3. Nat. Genet., 1997, *17(3)*, 305-308. – 16. *Hou, J. W., Wang, T. R.:* Amelia, dextrocardia, asplenia, and congenital short bowel in deleted ring chromosome 4. J. Med. Genet., 1996, *33(10)*, 879-881. – 17. *Kitamura, K., Miura, H., Miyagawa-Tomita, S., Yanazawa, M. és mtsai:* Mouse Pitx2 deficiency leads to anomalies of the ventral body wall, heart, extra- and periocular mesoderm and right pulmonary isomerism. Development, 1999, *126(24)*, 5749-5758. – 18. *Kumar, N. M., Gilula, N. B.:* The gap junction communication channel. Cell, 1996, *84(3)*, 381-388. – 19. *Mathias, R. S., Lacro, R. V., Jones, K. L.:* X-linked laterality sequence: situs inversus, complex cardiac defects, splenic defects. Am. J. Med. Genet., 1987, *28(1)*, 111-116. – 20. *Niederreither, K., Subbarayan, V., Dolle, P., Chambon, P.:* Embryonic retinoic acid synthesis is essential for early mouse post- implantation development. Nat. Genet., 1999, *21(4)*, 444-448. – 21. *Oh, S. P., Li, E.:* The signaling pathway mediated by the type IIB activin receptor controls axial patterning and lateral asymmetry in the mouse. Genes Dev., 1997, *11(14)*, 1812-1826. – 22. *Patterson, K. D., Drysdale, T. A., Krieg, P. A.:* Embryonic origins of spleen asymmetry. Development, 2000, *127(1)*, 167-175. – 23. *Reddy, K. S., Flannery, D., Farrer, R. J.:* Microdeletion of chromosome sub-band 2q37.3 in two patients with abnormal situs viscerum. Am. J. Med. Genet., 1999, *84(5)*, 460-468. – 24. *Schott, J. J., Benson, D. W., Basson, C. T., Pease, W. és mtsai:* Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. Science, 1998, *281(5373)*, 108-111. – 25. *Supp, D. M., Brueckner, M., Potter, S. S.:* Handed asymmetry in the mouse: understanding how things go right (or left) by studying how they go wrong. Semin. Cell. Dev. Biol., 1998, *9(1)*, 77-87. – 26. *Tóth, T., Hajdú, J., Marton, T., Nagy, B.:* Connexin43 gene mutations and heterotaxy. Circulation, 1998, *97(1)*, 117-118. – 27. *Wilson, G. N., Stout, J. P., Schneider, N. R., Zneimer, S. M. és mtsa:* Balanced translocation 12/13 and situs abnormalities: homology of early pattern formation in man and lower organisms? Am. J. Med. Genet., 1991, *38(4)*, 601-607. – 28. *Wilson, G. N.:* Letter to the editor: human situs determination. Am. J. Med. Genet., 1992, *44*, 248.

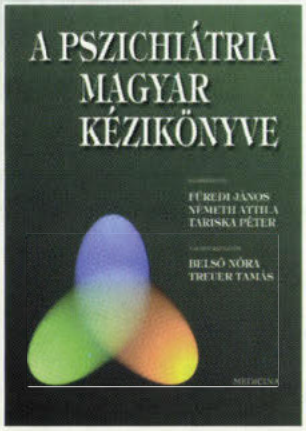
(Marton Tamás dr., *Budapest*, Baross u. 27. 1088)

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

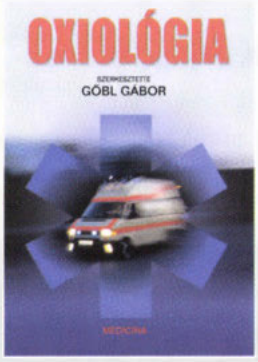


Dienes Zsolt:

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

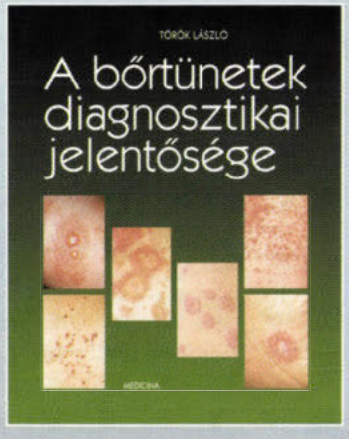


Oxiológia

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

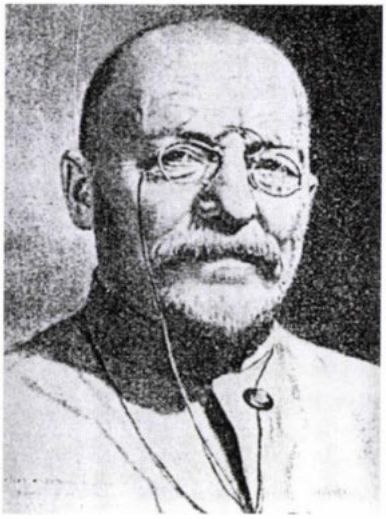
Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

Vereszájev, az orosz orvosíró

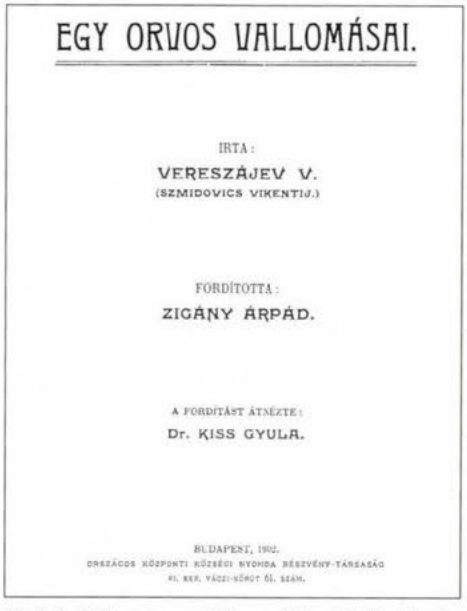


1. ábra: Vereszájev (1867–1945) arcképe

Az irdatlan birodalom hatalmas irodalmának első számú orvos képviselője kétségtelenül Csehov, miként nálunk Németh László, a franciáknál François Rabelais. Ami nem jelenti, hogy ne lennének kevésbé ismert kiválóságok, mint a Sirály írójának árnyékában a kortárs Vereszájev, avagy a későbbiekben Bulgakov, akit ugyan már nem szükséges ismét „felfedezni". Pályafutásuk a Csehovétól eltérően belenyúlik a szovjet korszakba, amelynek cenzori szigora messze fölülmúlta a cári időkét. Így Vereszájev esetében igazi alkotói évekről hosszú élete ellenére csak rövid szakaszban szólhatunk. Két korai kötetét újraolvasva megdöbben az ember azok időszerűségén. Egy orvos vallomásai (5) kézikönyvül kívánkozna minden kolléga polcára. A gyógyítás napi csapdáit, dilemmáit, illetve lesújtó és felemelő pillanatait kevesen fogalmazták meg szebben és hitelesebben. Az orosz hadsereg züllése az orosz-japán háborúban (6) pedig ismerős képeket idéz fel egy önellátásra szorított óriási armádia fékevesztett viselkedéséről. Ahogy a katonaorvos látta és két sebkötözés közt naplójába rótta, sine ira et studio.

Vikentij Vikentijevics Szmidovics, írói nevén Vereszájev *(1. ábra)* 1867. január 16-án született a középoroszországi Tula városában. Családja lengyel eredetű. Érettségi után a szentpétervári egyetem történelem-filológiai szakát végezte el, majd beiratkozott Dorpat univerzitásának orvosi fakultására. A baltikumi Oxford (később Jurjev, ma Tartu) felsőfokú intézményeiben akkor még német nyelven folyt az oktatás. Eredetileg Gusztáv Adolf svéd király alapította (1630), azt követően az orosz fennhatóság ellenére a 19. század végéig megőrizte nyugatias jellegét. Falai között olyan ismert személyiségek tanítottak, mint a fiziológus Heinrich Bidder (l. Bidder-ganglion), a patológus Richard Thoma, a farmakológus Schmiedeberg és a belgyógyász Adolf Weil, hogy csak pár nevet említsünk. Orvosi oklevelének megszerzése egybeesett az erőszakos oroszosítás, valamint a forradalmi szervezkedések kezdetével. Ő sem a narodnyik, sem a marxista csoporthoz nem csatlakozott. A társadalom betegségét orvosként kívánta gyógyítani, ugyanis 1892/93-ban nagy kolerajárvány és éhínség tizedelte a lakosságot. Közben megjelentek a főleg Gogol és Tolsztoj hatását tükröző első írásai. Szülővárosába visszatérve pár évig orvosi gyakorlatot folytatott, majd gyógyítói kudarcai elől egyre inkább a súlyos szociális gondokat bemutató szépirodalomba menekült. A Néva-parti fővárosban hamar felfigyeltek rá a folyóiratok és a rendőrség. Kitoloncolták két évre, szerencsére nem Szibériába. Az alkalmi vidéki körorvosnak (zemszvo vracs) volt lehetősége élményt gyűjteni az első feltűnést keltő novelláihoz. Írásai Gorkij és Kuprin munkásságára is hatottak (3).

Nemzetközi hírnevet viszont az 1901-ben megjelent *Zapiszki vracsa* biztosította számára, amelyet Zigány Árpád fordításának Egy orvos vallomásai *(2. ábra)* címmel 1902-ben magyarul is kiadtak. Műfaját nem könnyű meghatározni. Szépirodalmi igénnyel írott napló, az orosz szerzőkre jellemző önboncoló erkölcsi fejtegetésekkel. Bibliái: Billroth betegápolási kézikönyve (2), Strümpell belgyógyászata, Goethe


EGY ORVOS VALLOMÁSAI.

IRTA:
VERESZÁJEV V.
(SZMIDOVICS VIKENTIJ.)

FORDÍTOTTA:
ZIGÁNY ÁRPÁD.

A FORDÍTÁST ÁTNÉZTE:
Dr. KISS GYULA.

BUDAPEST, 1902.
ORSZÁGOS KÖZPONTI KÖZSÉGI NYOMDA RÉSZVÉNY-TÁRSASÁG
VI. KER. VÁCZI-KÖRÚT 51. SZÁM.

2. ábra: Az író első, magyarul is megjelent kötetének címlapja

Faustja. A már említett németes műveltségének legszínvonalasabb bizonyítékai. Az elmélet és gyakorlat szembesítése minden lelkiismeretes kezdő orvosnak bizonyos fokú csalódást jelent. Szerzőnk szellemes szövegével: „mikor tanulni kezdtem, mindent vártam tőle; amikor láttam, hogy mindent nem adhat, azt hittem, hogy semmit sem tud; most azonban látom, hogy sokat tehet... s ez a sok új bizalmat öntött belém, kényszerített, hogy tiszteljem a tudományt, melyet kevéssel előbb csak lenéztem és megvetettem" (5). Természetesen az első kudarcok hatására. Igazat ad Virchow professzornak, minden diplomás orvost bizonyos idő elteltével újra kellene vizsgáztatni, a kötelező továbbképzés ugyanis ott még ismeretlen, illetve megoldatlan volt. Kínzó rémképpel emlékezik vissza egy diftériás gyermeken végzett első tracheotomiára, amikor az intubáció már lehetetlenné vált. Szerencsére a torokgyík már nem napi gond, ám a gégemetszés kötelezettsége alól adott esetben ma sem mentesül az orvos. Sikerrel végződő keserves kínlódását érdemes elolvasni. Tapasztalhatta a Behring-féle gyógyszérum drámai hatását, ismerte a nehéz kezdet minden szereplőjét. Így például a kolozsvári Purjesz Zsigmond professzor erős kételkedését a „csodaszerben". Széleskörű tájékozottságára jellemzően ezt is megemlíti.

Nyolcadik fejezete az igazán hátborzongató, a bakteriológia csúcskorszakában nem egyszer kísérleteztek élő embereken. Különösen 1879 után, amikor Neisser professzor a tripper kórokozóját felfedezte. Világnagyságok vélték feljogosítottnak magukat arra, hogy a venerológia dualista felfogását végképp bebizonyítsák. Különösen prostituáltakon, debileken és gyógyíthatatlan betegeken kísérleteztek azon meggondolásból, hogy szifilisszel állatok nem fertőzhetők, így a tudomány nevében ez megengedhető. A nagy Ricord is azt hitte, hogy a második stádiumban lévő bujakór nem vihető át, míg emberen szerzett tapasztalati az ellenkezőjéről meg nem győzték.

Szerzőnk álláspontját nem nehéz kitalálni, de a törvény és az erkölcs szintén a betiltásukat írta elő.

Önkísérletezők szintén akadtak, elég Pettenkofer híres koleralevesére, illetve Lindeman professzornak sajátmagába oltott lueszére utalnunk. A tudomány héroszai ők, példájuk aligha követhető.

Sokkal bonyolultabb a viviszekció kérdése. A 19. század közepén Angliából indult el egy mozgalom az állatkísérletek betiltására. Híveiket főleg széplelkek soraiból toborozták, akik különben nem voltak vegetáriánusok. Vereszájev is kíméletet kér a laboratóriumi lényeknek, ám ahogy írja: „Pavlov professzor a kutyákon végzett kísérleteivel igen sok fiziológiai kérdést tisztázott az emésztés terén" (5). Pontosan tudta a nagy honfitárs munkásságának horderejét, ismertette a Párizsban dolgozó Mecsnyikov páratlan tudományos eredményeit.

Közli Billroth költeményét, Brahms barátjához bizalmasan. Íme egy kis részlete:

„Mind azt hiszik, hogy mint az istenek,
csodával űzöm el fájdalmukat,
s mindenható bűvész vagyok: – pedig
ember vagyok csak, mint a többiek."

Világirodalmi tájékozottsága mögött még nyomasztóbban hat az orosz valóság. Egy gazdag föld indokolatlan szegénysége, a muzsik hihetetlen tűrőképessége. „Üzemorvosként" a könyvnyomdában nem látott éltesebb korút, az ólompor korán sírba viszi őket. Keserű kiábrándultságában, akár később Bulgakov, szintén Molière vígjátékaival vigasztalódik. A „képzelt beteg" és a „botcsinálta doktor" ellenpontjai egymásnak. Tipikus figurák, az élet irodalmi vetületei. Benedek István szerint „könyvének sok része, az írónak sok feljajdulása ma már csak történelmi érdekességű. De a lényege: a hamisság elleni harc, az orvosi etika tisztaságáért vívott harc, a csalhatatlanság álarcát magára öltő nagyképűség elleni harc ma is legalább annyira időszerű" (1). Ezzel a megállapítással aligha lehet vitatkozni.

Általános vélemény szerint a gyógyító gyakorlatban tapasztalt csalódásai, kollégáinak neheztelése a „leleplezésért", valamint a könyv feltűnő sikere egyformán hozzájárult praxisának felhagyásához. Rejtély, hogy az óriás kolléga, Csehov műveire miért nem utal! Pavlov híres kísérletei és a Sirály születése azonos évhez kötődik (1895), elképzelhetetlen, hogy egy írogató orvos az utóbbiról ne vett volna tudomást.

Amikor a gyógyító gyakorlattal végképp felhagyni készült, kitört az orosz-japán háború, s a hadvezetés hadiszolgálatra hívta be. Hazafiúi kötelességén túl valószínűleg írói élményanyagot sejthetett ebben a távol-keleti „kirándulásban". Miként Csehov a Szahalin szigeteken (4), ő sem tudhatta, mekkora borzalmaknak néz elébe.

Második nevezetes naplója a Raszkazi o vojnye, vagyis a „Háborús elbeszélések" 1906-ban jelent meg. A magyar címe kihívóbb: Az orosz hadsereg züllése az orosz-japán háborúban Vereszájev emlékirataiból, Ruttkay György fordításában. A Lampel-Wodianer-féle népszerűsítő zsebkönyvsorozat a dátumot nem tünteti fel, de feltehetőleg rövid időn belül kiadták, mert ez a fura háború nagyon foglalkoztatta a világ közvéleményét.

A sajtó és a pravoszláv egyház révén mesterségesen szított harci kedv már a szibériai átkeléssel lohadni látszott. Hiányzott a szükséges élelmiszerutánpótlás, a katonák hamar önellátókká váltak. Ahogy egyik kozák mondta: „nálunk Oroszországban ilyenkor senki sem tilt meg semmit. Amire szükségünk van, azt elvesszük, szabad kezünk van mindenben" (6). A feszültséget fokozta, hogy az ázsiai nem orosz nemzetiségűek ezt ellenséges, következésképpen majd megtorlandó cselekménynek minősítették. A kincstár kiutalta a törvényes rekviráláshoz szükséges összeget, de a tisztek azt zsebre tették. A zabráláshoz szoktatott katona viszont nem csak nem fizetett, de erőszakoskodott és az utolsó falatot is elvitte. Kivált némi ital hatására. Ez a csapás különösen a kínai lakosságot sújtotta, akik aztán az addig ősellenségnek tartott japánokat is szívesebben látták. Egy-egy gyalogosnak nem volt tanácsos eltévedni, vagy sebesülten lemaradni, mert örökre „letűntették". Furcsán viselkedtek az anyaországból jött jótékony intézmények; a sebesülteket igyekeztek tőlük telhetően mindennel ellátni, a vérhasban

szenvedőkkel azonban nem törődtek. Mert azt nem harcolva szerezték. Arról viszont elfelejtették kioktatni a katonákat, hogy ne fertőzött, hanem felfőzött vizet igyanak. Még a szokásos teaadaggal is takarékoskodtak. Pedig a harc még el sem kezdődött. E háborúban nem az ágyuk száma, hanem a jobb szervezettség döntött az addig ismeretlen harci erőt képviselő sárgák javára. Vereszájev doktor szerint a hátországban történő szállítás káosza sokkal több bajt okozott, mint maguk a sebesülések. Hol van itt Pirogov szelleme – sóhajtott fel szerzőnk! Az ellátást illetően a kései olvasónak óhatatlanul felidéződik a második magyar hadsereg sorsa a Don-kanyarban. Megfelelő meleg ruhát a szibériai télhez az orosz katona sem kapott. Ha igen, abban nem volt köszönet. A prémszállító ugyanis az elhullott állatok bőrét használta fel kucsmák és bekecsek készítésére, következménye lett a pestis és a lépfene megjelenése. Az egészségügyi szolgálat főnöke viszont „elfelejtette" a fertőző betegeket elkülöníteni. A közegészségtant bizonyára nem Erisman professzortól tanulta.

Visszavonulásnál „éppen úgy kergetnek bennünket, mint ahogy 1812-ben mi kergettük a franciákat" (6), állapítja meg az orvos szerző. Valóban tolsztoji képek, ha nem is a Háború és béke írójának ábrázoló erejével.

A morál színvonalára jellemzően a közlegények éjszaka szándékosan riadót fújtak, hogy a zűrzavart fosztogatásra használhassák. A két hadsereg felkészültségi fokának különbségét a következő esettel jellemezte. Elfogtak egy japán kémet, akit a hadtestparancsnokságra kellett kísérni. Csakhogy a jelen lévő tiszteknek fogalmuk sem volt, hogy az merre található. Szerencséjükre a kicsi sárga hírszerző pontosan tudta és odataláltak. Közben Pétervárról „orosz forrongások híre szállongott, sztrájkról, óriási tüntetésekről beszéltek" (6). Ezeket a sorokat 1905-ben vetette papírra egy orvos. Kell-e mondani, milyen pontosan prognosztizálta a várható eseményeket!

E híradás Ady Endrének a „Margita élni akar" című ciklusába is bekerült, a költő a Szajna partján tudta meg, hogy „kozákéknak legkeletén nagy baj van."

Vereszájev további pályafutásáról lexikonszerűen a következők tudhatók meg. A napló műfajával nem hagyott fel, majd lélektani ábrázolással kísérletezett. Az addig a világmegváltó marxizmussal is kacérkodó író tolsztojánussá lett, majd Engels helyett a nagy német pesszimisták: Nietzsche és Schopenhauer művein keresztül kereste a kiutat, amely a valóságban végül az első világháborúba torkollott. Ismét behívták hadiszolgálatra, de nem tett közzé újabb naplót. Az 1917-es forradalom és polgárháború zűrzavarai elől a Krím félszigetre húzódott vissza.

A szovjet korszakban több írótársához hasonlóan alkotni a viszonylag veszélytelen múltba menekült. Majd 1933-tól próbált a „konszolidáló korszerűség", azaz a „szocreál" követelményeinek megfelelni, de a kritika hamar elvette a kedvét. A Puskin- és Gogol-életrajza viszont több kiadást ért meg, sőt még díjakat is hozott. A második világháborúban magas kora miatt sem vehetett aktívan részt, 1940-ben újabb öncenzúrázott emlékirata kapott nyilvánosságot.

Moszkvában hunyt el 1945. június 3-án, a győzelmi ünnepek kellős közepén. Csalódott emberként, mert nem hitte volna, hogy Goethe és Schopenhauer népe ily barbárságokra képes, valamint a megváltoztatott hadsereg változatlan visszavonulást él át, minden eddigieket fölülmúló veszteségekkel.

Vereszájev, a „piszatyel-vracs" a nagy orosz irodalom jelentős alakja. Fiókban maradt kéziratait sorra kiadják, de orvosírói fényét Bulgakov már elhalványítja.

Számos orvos vezetett közérdekű naplót, de ilyeneket csak kivételes kevesek. Ajánlott útikönyv lehetne a pályára lépőknek.

IRODALOM: 1. *Benedek, I.:* Lélektől lélekig. Magvető, Budapest, 1970, 152. – 2. *Billroth, T.:* Die Pflege der Kranken. Wien, 1881. – 3. *Kun, M.:* Vereszájev (1867–1945). Világirodalmi Lexikon 16. Akadémia, Budapest, 1994, 574-576. old. – 4. *Roszkin, A.:* Csehov élete. Móra-Kárpáti, Budapest-Uzsgorod, 1971. – 5. *Vereszájev, V.:* Egy orvos vallomásai. Orsz. Közp. Községi Ny., Budapest, 1902. – 6. *Vereszájev, V.:* Az orosz hadsereg züllése az orosz-japán háborúban. Vereszájev emlékirataiból. Lampel–Wodianer, Budapest, é.n.

Szállási Árpád dr.

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

Santayana

Az EGIS Gyógyszergyár Rt.
Külföldi Gyógyszerezési Osztályára keres

NEMZETKÖZI TÖRZSKÖNYVEZŐ
munkatársat.

EGIS

Feladatok:
- a társaság termékeinek külföldi törzskönyveztetése,
- törzskönyvi dokumentációk komplett összeállítása,
- törzskönyvi követelmények figyelemmel kísérése,
- kapcsolattartás a külföldi partnerekkel, hatóságokkal.

Követelmények:
- orvosi végzettség,
- angol- és orosznyelv tárgyalóképes ismerete,
- felhasználói szintű számítógépes ismeretek,
- jó kapcsolatteremtő és kommunikációs készség, megbízható, pontos, önálló munkavégzés.

Előny:
- gyógyszertörzskönyvezési gyakorlat.

A sikeres pályázónak versenyképes jövedelmet, kiváló szakmai képzési lehetőséget, magas szintű szociális ellátást és hosszú távra szóló foglalkoztatást kínálunk.

Jelentkezni szakmai önéletrajz megküldésével az alábbi címen lehet:
EGIS Gyógyszergyár Rt.,
személyzeti és oktatási osztály,
1106 Budapest, Keresztúri út 30–38.,
e-mail: hr2@egis.hu

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Dinamikus gyermekpszichiátria

Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

A tanulmánykötetben olyan témák is szerepelnek, amelyek a hazai szakirodalomban alig hozzáférhetőek. Ilyen például a csecsemőkor pszichológiája vagy a gyermekpszichiátria jogi vonatkozásai. Olvashatunk többek között a drogfogyasztásról, illetve az ahhoz vezető útról , a családterápiáról, az autisztikus kórképek diagnosztikájáról és terápiájáról. A szerzők felhívják a figyelmet a mindenkor fontos organikus tényezők jelentőségére, átfogó képet adnak a gyermekkori epilepsziáról, amely idejekorán történő diagnosztizálásának fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni.
A könyvet elsősorban gyermekpszichiátereknek ajánljuk.

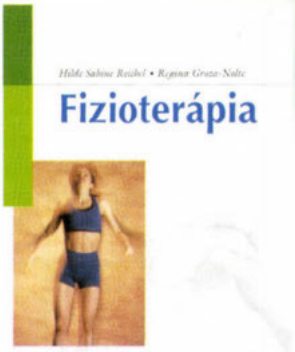
Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft

Reichel • Groza-Nolte

Fizioterápia

Fordította: Cholnoky Péter

A könyv első része az elméleti alapokat tárgyalja, részletesen ismerteti a mozgás fizikai alapjait. Külön fejezetet szentelnek a szerzők a fizioterápiás vizsgálatnak, kitérnek az észleltek rendszerezésére, a korszerű mérési eljárásokra, valamint a Janda-féle izomerő-vizsgálat leírására. Minden fejezet végén kérdések, feladatok találhatók, amelyek jól mutatják be a testhelyzetek, a passzív és az aktív mozgás és ,a tartások összes formáját, utalva a járás megtanítására is. A könyv nagy értéke a több száz ábra és fotó szemléleti.



Formátum: 194 × 275 mm
Terjedelem: 592 oldal
Bolti ár: 4900 Ft



Budai József • Nyerges Gábor

Védőoltások

Negyedik, bővített kiadás

A szerzők – a korábbi kiadásokhoz hasonlóan – részletesen ismertetik a védőoltások elméleti alapjait, majd a kötelező és az ajánlott oltások gyakorlati kérdéseit. Foglalkoznak a speciális csoportok (koraszülöttek, felnőttek, immundeficiens állapotban szenvedők, műtétre várók vagy műtöttek) oltásának problémáival, valamint a fertőzési veszély esetén szükséges profilaktikus eljárásokkal. A könyv ismerteti azokat a kutatásokat is, amelyek a ma még védőoltással nem megelőzhető betegségek prevenciójára irányulnak.

Formátum: 124 × 183 mm
Terjedelem: 220 oldal
Bolti ár: 1200 Ft

MEDICINA

Esetismertetés a **Gyógyászat** című orvosi lap 1865. évi *48.* számából

A végbélbe jutott messzelyes palack eltávolítása

Közli Szuper Lajos tr. Keszthelyen

P. P. erőteljes, középkorú, bárgyú paraszt f. é. oct. 19-én a helybeli kórházba jött azon panasszal: hogy egy messzelyes palack már egy hét óta végbelében van, s hogy eltávolítását már sok dilettans parasztkuruzsló megkisérlette, de hiában! még eddig e műtét egynek sem sikerült, végre tehát most már kénytelen orvoshoz folyamodni. Az üveget, mint mondja, borozás közben néhány negédes suhanc erőszakolta be seggnyilásán.

Csakhamar összejöttünk e hírre a beteg körül helybeli orvostársaimmal, összesen négyen, s többszörös vizsgálat útján az üveg bennléte felöl meggyőződtünk, mely oly állást foglalt el, hogy fenekével a farcsíkcsonthoz támaszkodott; tehát a fenék karimájának egy része állott legalantabb s legközelebb a seggnyíláshoz, úgy, hogy ez ujjal könnyen elérhető volt, míg az üveg szája elöl a hasfalon keresztül bal oldalon a köldök irányában volt érezhető.

Azonnal többféle kisérletet tettünk a rendkivüli dugasz eltávolítására, de sikertelenül; átalában megegyeztünk abban, hogy minden áron egészben kell kihuznunk az üveget, mivel széttört darabjai által a belek összevagdaltatnának s nagy veszélynek tennők ki a beteget. Legfőbb szükség volt gondoskodnunk egy olyan hely föltalátásárol az üvegen, melyben horgot akaszthassunk, hogy annál fogva kihuzhassuk, miután kézzel hozzáférni lehetlen volt. Mint említém, az üveg fenékkel állt lefelé s nyaka és szája oly magasságban volt, hogy odáig felhatolni semmiféle rendelkezésünk alatt álló eszközzel nem sikerült; tehát okvetlen a fenéken kellett kereskednünk, s miután az esetleg, mint az eféle butykosoknál (bouteille) rendesen szokott lenni, be volt horpadva, legcélszerübbnek látszott e horpadást belyukasztani, hogy aztán e csinált lyukon át horgot vezethessünk be s akaszthassunk meg belül az üveg fenekén. Meg is kisérlettük azt mindjárt egy éppen kéznél levő rövid hegyes vassal; de nagyon tökéletlen levén az eszköz, a belyukasztás nem sikerült; sőt a rá tett ütések folytán, dacára a hasfalon keresztül érezhető szájára alkalmazott ellennyomásnak, méginkább magasabb állást foglalt el az üveg. Nem levén éppen nagyon sürgős a segítség, miután már egy egész hétig viselte végbelében a beteg ez idegen testet, s a székletételi sikertelen erőltetéseken kivül egészségi állapotában mindeddig más zavar nem állott elő abban egyeztünk meg: hogy a végbél sikossá tételére s az idegen test lehető kitolása eszközlésére azonnal himbojolajt adagolván, az említett kisérleteket másnap reggel ismét megtesszük, s ha azok újra nem sikerülnének véres műtét, t.i. a zárizom bemetszése által igyekszünk célunkat érni.

Másnap reggel tehát előkészítve a netán szükséges véres műtéthez is eszközeinket, betegünket keresztágyra fektetve, hangyhalvag és kénégény fölszivatása által érzéketlenítettük, s ujra hozzá fogtunk a kisérletekhez. Az üveg most annyira le volt csúszva, hogy csupán a zárizmok (m. sphincter ani externus et internus) gátolták kijövetelét, s megkisérlettük puszta kézzel is a kihuzást, de sikertelenül; mert, bár az egész kézfej behatolt a seggnyiláson, lehetetlen volt a sikos üveget oly erővel körülfogni s a zárizmokat annyira tágítani, hogy igy az ujjak által is nagyobbított idegen testet kihuzhattuk volna: tehát ujra kilyukasztást kisérlettük meg, mi most egy e célra készíttetett hegyes és elegendő hosszu lyukasztó-vas segélyével könnyen megtörtént; szintoly könnyü volt a szintén e célra készíttetett (épszögben hajtott s mintegy fél hüvelyknyi hosszu gamóval ellátott) horgot a csinált lyuk szélén megakasztani; s igy ovatos és meglehetős erős huzás, s a zárizomnak segédek által is eszközölt tágítása és a berepedéstől óvása célra vezettek; az üveg egészben, bár lyukas fenékkel, napvilágra jött. Egy nagyobb fajta messzelyes boros palack volt az erős zöld üvegből.

A kihuzási kísérletek közben és után nagy menynyiségű, rendkivűl büzös hig belsár ürült ki, melylyel a palack is félig töltve volt; már a műtét megkezdése előtt is szivárgott ki a beteg nagy erőködésére néhány csöp ezen bélsárbol a himbojolaj bevétele után. Párszor a műtét után a beteg ürülését önkénytelenül alábocsátotta, de aztán nem, láz és lobtünetek nem általk elő nála s néhány nap múlva már tökélyesen gyógyulva hagyta el a kórházat. A gonosz tréfa végrehajtóinak még eddig nyomára akadni nem sikerült.

Régies szavak magyarázata (T. L. dr. és T. M. o.h.): messzely = kb. 0,35 liter (az icce fele); himbojolaj = ricinusolaj; hangyhalvag = feltehetően spiritus formicarum (fájdalomcsillapítónak bedörzsölve használták); kénégény = etiléter; gamó = horgas végű eszköz.

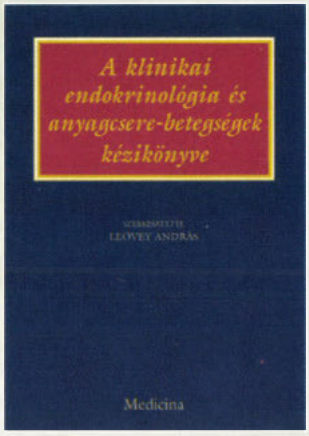
Kommentár

Az orvosi közlés eredeti helyesírását megtartottuk. Korabeli keszthelyi kórházi orvoskollégáinknak szokatlan feladatot kellett megoldaniuk. Az írásból úgy tűnik, hogy nem volt jó véleményük az akkori paramedicinális tevékenységet folytató emberekről. Az idegen test eltávolításnál több jó döntést hoztak. Először is nem akarták összetörni az üveget a végbélben, majd egy nappal elhalasztották a procedúrát, ami a jobb felkészülést tette lehetővé. Két célszerszámot készíttettek, egy lyukasztóvasat és egy horgas eszközt, végül is ezek tették lehetővé az eltávolítást. A végső megoldásként tervezett véres műtét, a végbél-záróizomzat átvágása szinte biztos, hogy tartós funkciózavart okozott volna a betegnek, de kényszerűségből meg kellett volna tenni.

Topál László dr.
Topál Margit drd.

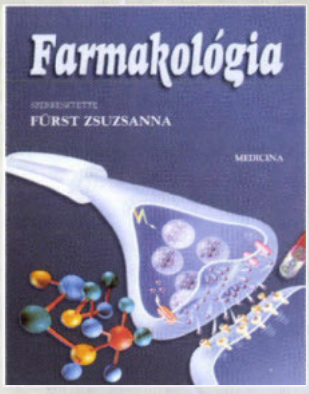
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve
Szerkesztette: Leövey András



E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követe az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 1054 oldal *Bolti ár:* 9500 Ft



Farmakológia
Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

1998-ban jelent meg a Gyógyszertan című könyv új kiadása, amely már a korszerű egyetemi tankönyvekkel szemben támasztott igényeknek kívánt megfelelni. A mostani könyv nem egyszerűen átdolgozott változat, ezt a cím megváltoztatásával is jelezni kívántuk. Mint ismeretes, a gyógyszertan az orvosi curriculum preklinikai alapozó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, élettani, patológiai, valamint alapvető klinikai ismeretek szükségesek a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez. Ennek a komplex tantárgynak folyamatosan lépést kell tartania a társtudományok rendkívül gyors fejlődésével, integrálnia és rendszereznie kell az új molekuláris, celluláris szintű ismeretanyagot, hogy az orvosi (fogorvosi, gyógyszerészi) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 1248 oldal *Bolti ár:* 7600 Ft

Alternatív medicina

Rapid lefolyású májelégtelenség egy növényi eredetű antidepresszívum, „kava-kava" tartós szedése után. Kraft, M. és mtsai (Med. Klinik und Poliklinik, Universität, Münster, Németország): DMW, 2001, *126*, 970-972.

A közlemény olyan betegről tudósít, akiben a „kava-kava" (KK) után olyan gyors lefolyású májelégtelenség alakult ki, hogy májátültetés vált szükségessé.

Anamnézis. A 60 éves nőbeteg kórházi felvételét 14 napja tartó teljesítménycsökkenés, levertség, fokozódó icterus és a vizelet sötétebbé válása tette szükségessé. A páciens 8 éve szenved depresszióban, ami az utóbbi időben rosszabbodott. Rendszeresen szedett gyógyszerei között az enyhe nyugtatók mellett a KK is szerepelt, aminek a dózisát a beteg az utóbbi időben önhatalmúlag a duplájára emelte. Mivel alkoholfogyasztás hihetően kizárható volt, autoimmun hepatitis gyanúja miatt 4 napon át napi 100 mg Solu-Decortint kapott. Heveny veseelégtelenség és fokozódó tudatzavar miatt helyezték át a beteget a münsteri belklinikára.

Felvételi státus. Felvételkor a beteg encephalopathia II-III. stádiumban volt, spontán lélegzett, cardialis eltérés nem volt, de kezdődő légzési elégtelenség tünetei már észlelhetők voltak. A bőrön és a sclerákon kifejezett sárgaság volt látható, a nyálkahártyákon pontszerű vérzések mutatkoztak, a testfelszínen számos suffusió volt látható. Portalis hypertonia bőrtünetei hiányoztak, mint hogy ascites sem volt kimutatható.

Laboratóriumi leletek. Magas értékeket mutattak a májenzimek, a cholestasisra jellemző paraméterek, valamint a szérumbilirubin. A spontán Quick-érték 23% (INR: 3,0), a PTI: 57 s. Nem volt mérhető a fibrinogénszint (80 mg/dl alatt volt). Az V. faktorszint 33%, VII. faktorszint 7%, összfehérje 5,2 g/dl értékeket adott. A vesefunkciók közül a szérumcreatinin 1,5 mg/dl, a CN 45 mg/dl volt. A vérkép emelkedett fvs-számot (18,77 G/l) és csökkent thrombocytaszámot (98 G/l) mutatott. A C-reaktív protein 2 mg/dl volt, a laktátszint 4,4 mmol/l. A vírusmarkerek (HA, HB, HC, HIV, Cytomegalo, Epstein-Barr, herpes simplex, varicellazoster) nem mutattak pozitivitást. Vas- és rézanyagcsere nem mutatott kórosat, antimitochondrialis antitest nem volt kimutatható, semmi sem utalt α_1-antitripszin-hiányra.

További vizsgálatok. Hasi UH- és CT-vizsgálatok során tágabb vénákat vagy fokális májlaesiót nem találtak. Az extrahepaticus epeutak szabadok voltak, portalis vénathrombosis és splenomegalia nem volt látható és nyelőcsővarixokat sem találtak. A májbiopszia centrolobularisan mutatott kiterjedt necrosist, amely részben a periportalis mezőkig terjedt, de perivenularisan elhelyezkedő subtotalis májsejtnecrosis is látható volt, amihez mérsékelt periportalis infiltratio társult. Az epeutakban kifejezett cholestasis volt látható.

Terápia és lefolyás. Az intenzív kezelés során haemodialysist végeztek, és naponta kapott a beteg transzfúziót. Pótolták az alvadási faktorokat és gépi lélegeztetés mellett átmenetileg stabilizálódott a beteg állapota. Kilenc nap után fokozódott a májelégtelenség, amit konzervatív kezeléssel már nem tudtak uralni, így 11 nappal a beteg felvétele után májátültetésre került sor, amely komplikációmentesen zajlott.

Megbeszélés. A közölt esetben a KK volt a felelős a májelégtelenségért. A német nyelvterületen a KK polinéziai bors, kava-kava bors, vagy KK néven ismert. A kava növényt a csendes-óceániai szigetvilágban feszültségoldásra használják. A növényben lévő hatóanyagok közé tartozik a kawain (1–2%), methysticin (1,2–2%), yangoin (1%), amelyek a növény gyökerében találhatók. A forgalomban lévő kavakészítmények a gyökér alkoholos kivonatai. A vízoldékony kivonatok állatkísérletben hatástalannak bizonyultak.

A növényi preparátumok hepatotoxicitása ismert. Azokon a kontinenseken, ahol a növényi kivonatok használata széles körben elterjedt, ismert, hogy a pyrrolizidine tartalmú növények hepatotoxicus hatásúak. Azonban a nyugati világban is szaporodnak a beszámolók a fitoterápia során kialakult hepatotoxicus károsodásokról.

Az esetből az a következtetés vonható le, hogy a növényi kivonatok nem alkalmazhatók minden meggondolás nélkül, mint alternatív kezelések. A növények számos olyan ismeretlen hatóanyagot tartalmaznak, amelyek hatása és interakciója jelenleg még nem ismert.

Kara József dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A koragyermekkori intervenció hatásai az iskolai teljesítményre és a fiatalkorú bűnözésre. Alacsony jövedelmű családok gyermekeinek 15 éves követése a közoktatásban. Reynolds, A. J., Temple, J. A., Robertson, D. L., Mann, E. A. (Waisman Mentális Retardáció és Humán Fejlődés Centrum, Wisconsin-Madison Egyetem, Madison, Wisconsin, USA): JAMA, 2001, *285*, 2346.

A koragyermekkori fejlesztés pozitív hatást gyakorol az iskolai teljesítményre, az egészségi állapotra, megelőzheti a tanulási nehézségeket, mint azt számos vizsgálat bizonyította az elmúlt két évtizedben. Az ezek megelőzésre irányuló programok költséghatékonysága adja a vonzerejét, bár az eddigi eredmények elsősorban rövidebb idejű modellkísérletekből származtak és nem a hátrányos helyzetű lakosságot tömörítő belvárosi kerületekben folytatott beavatkozássorozatokból.

A Chicago longitudinális vizsgálat egyike a legelső központi költségvetésből finanszírozott iskola előtti programoknak, mely egy 1980-ban született, kisebbségi származású, a város legszegényebb negyedeiben élő kohorsz (n = 1539, 93% fekete, 7% spanyolajkú) sorsát követi prospektív módon. A halmozottan hátrányos helyzetű gyermekek (70% egyszülős család, 50% munkanélküli szülő) iskolára előkészítő prevenciós programban, továbbá iskolai fejlesztésben vettek részt ún. Chicago gyermek-szülő központokban. Ezeket az intézményeket általában iskolákhoz kötötten alakították ki, vezetésüket tanárigazgató és két, a családok támogatásáért, ill. a kapcsolattartásért felelős koordinátor végzi.

A központok 100–150 3–9 éves életkorú gyermek nyelvi és matematikai képességbeli fejlesztését végzik fél, ill. egész napos óvodai rendszerben. A szülők számára foglalkozásokat (oktatás, műhelymunka) szerveznek, segítenek az egészségmegőrzés és a megfelelő táplálás elsajátításában, szűrések elvégzésében, az otthoni erőforrások mozgósításában.

A programba kerülés feltétele a szegény negyedben való lakóhely, ill. a család halmozottan hátrányos helyzete, ill. a szülői beleegyezés. A program eredményeinek első felmérése szerint az iskola előtti fejlesztés hatására jobbak voltak a gyermekek kognitív képességei az iskolai felvételkor és javult az iskolai teljesítmény is megfelelően illesztett kontrollcsoporthoz (hasonló szociális helyzet, alternatív képzési lehetőségek részvevői) hasonlítva.

A jelenlegi felmérés az iskola előtti és alatti program hatását vizsgálta az iskola elvégzésére, ill. a fiatalkorú bűnözés előfordulására regressziós statisztikai analízissel.

Az iskola előtti fejlesztésben részt vett hátrányos helyzetű gyermekek között emelkedett a középiskolát elvégzők aránya (49,7%, kontroll 38,5%), növekedett az elvégzett évek száma (10,6 év, kontroll 10,2) és csökkent az iskolát elhagyók (46,7%, kontroll 55%) hányada, utóbbi különösen a fiúk esetében. Alacsonyabb volt köztük a fiatalkorú bűnözés (16,9%, kontroll 25,1%), ill. az erőszakos bűncselekmények (9%, kontroll 15,3%) elkövetésének aránya.

Mind az iskola előtti, mind az iskola melletti foglalkozások csökkentették az évismétléseket és a tanulási nehézségek, magatartás-, beszéd- és nyelvi zavarok miatti speciális korrepetálások igényét. A programot hosszabb ideig (4–6 év) követők iskolai teljesítménye volt átlagosan a legmagasabb, közöttük a bukások aránya és a speciális képzés igénye tovább csökkent.

Sikerült tehát igazolni a közoktatás mellé rendelt összetett fejlesztési program hatékonyságát a hátrányos helyzetű gyermekek iskolai és társadalmi előmenetelének elősegítésében. Ez az első ilyen jellegű vizsgálat, amely a bűnözés megelőzésével kapcsolatosan is pozitív eredményekről tud beszámolni. A program sikeressége a kognitív képességek korai fejlesztése mellett az iskolai támogatás erősítésén, ill. a családok jólétének előmozdításán is múlhat. Reméljük, hogy a program más környezetben megismételve is hatékonynak bizonyul, és minden állam számára követendő például szolgálhat.

Jakab Zsuzsanna dr.

Diabetológia

Féloldali alsó végtag amputált diabetesesek lábápolási programja. Carrington, A. L. és mtsai (Diabetes Foot Clinic, Disablement Services Centre, Withington Hospital, Cavendish Rd., Manchester, M20 8LB, Anglia): Diabetes Care, 2001, *24*, 216-221.

Diabeteses betegeknél rettegett szövődmény a láb amputációja, amely 10–15-ször gyakrabban fordul elő közöttük, mint a nem diabeteses egyéneken. Etiológiája összetett, így szerepet játszik a perifériás vascularis megbetegedés, a perifériás neuropathia, kisebb traumák, fertőzések, rosszul gyógyuló sebek és ízületi mozgáskorlátozottság. Mindezek figyelembevételével nagy jelentősége van annak a törekvésnek, hogy a fél oldalon már amputált lábú diabetesesek másik oldali lábát lehetőleg megvédjék az újabb amputációtól. A manchesteri szerzők közleményükben azt vizsgálták, hogy előzetesen fél oldalon már amputált betegeiknél milyen prevenció jöhet szóba a másik láb épségének megőrzésére.

A 2 éves időszakban az ún. diabeteses láb klinikai irányításával megnézték 143, zömmel 2-es típusú diabeteses betegükön azt, hogy a kibővített lábgondozás mennyiben óvja meg betegeiket a másik végtag amputatiójától. A 143 beteg közül 22-nek már kétoldali amputatiója volt, 121-nek még csak féloldali. A betegek klinikai jellemzői között lényegesebb eltérés nem volt, ezekben a klinikai jellemzőkben a diabetesre vonatkozó adatokon kívül a szociális kategóriák, az etnikai eredet, a dohányzási és alkoholfogyasztási szokások, valamint az előzményben szereplő lábfekélyek, oedemák, deformitások szerepeltek.

Minden beteget részletesen megvizsgáltak, a vizsgálatok kiterjedtek a perifériás érrendszer és idegrendszer aktuális állapotára, és ezen vizsgálatok eredményéből tudtak a szerzők bizonyos következtetéseket levonni. Az átlagos boka-kar nyomásindex (0,75 ± 0,03 vs. 0,90 ± 0,03) szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál, akiknél már mindkét oldali amputáció megtörtént, a bőr oxigenisatiójának szintje különbséget nem mutatott. A transcutan szén-dioxid-nyomás viszont a kétoldali amputáltaknál volt ugyancsak szignifikánsan alacsonyabb (24,21 ± 2,16 vs. 31,20 ± 0,85 Hgmm). A perifériás idegrendszer részletes vizsgálata a két csoport között nem mutatott különösebb eltérést. Megvizsgálták a betegeket úgy is, hogy kik jártak irányítottan az általuk vezetett klinikára, nem találtak lényegesebb különbséget a klinikai adatokat (az amputáció magassága, a 2 éves kimenetel és a halálozás) tekintve. Így vizsgálataik eredményéből azt a tanulságot vonták le, hogy a perifériás érrendszer állapotára kell elsősorban ügyelni és a gondozásba a speciálisan képzett lábápoló nővér, rehabilitációs nővér és pediáter együttes bevonása elengedhetetlen.

Iványi János dr.

Az inhalált inzulinnal való kezelési elégedettség 1-es típusú diabetesesek között. Gerber, R. A. és mtsai (Pfizer Inc., M. S. 8260-208, Global Res. and Developm., Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA): Diabetes Care, 2001, *24*, 1556-1559.

Skyler J. S. és mtsai a Lancetben közölték első eredményeiket az inhalált formában bejuttatott humán inzulinnal (Lancet, 2001, *357*, 331-335.). Az inzulin bevitelének ez a formája most van elterjedőben, a tapasztalatok és eredmények eziđő tájt gyűlnek.

Az amerikaiak által írt közleményben az USA 10 központjából válogattak össze 75 1-es típusú cukorbeteget, akik vállalkoztak arra, hogy inzulinjukat a továbbiakban inhalálás formájában viszik be szervezetükbe. A betegek egy 4 hetes elővizsgálatban vettek részt, ez idő alatt korábban használatos subcutan bejuttatott inzulinjukkal megfelelő szénhidrát-anyagcserét értek el. Utána 2 részre választották a betegeket és egy részük a gyors hatású inzulint közvetlenül étkezés előtt aerosol formájában juttatta be szervezetébe megfelelő készülékkel és az esti subcutan ultralente inzulinjukat továbbra is adták. A másik csoport az addig használatos napi 2–3-szori inzulinbevitelt folytatta. Mindkét csoportban ügyeltek arra, hogy a szérumglukózértéke megfelelő szintek között maradjon. A betegeket általában hetente ellenőrizték 12 héten át, az önellenőrzés napi 4-szeri étkezés előtti vércukor-meghatározásból állott, ezek mellett a HbA_{1c}, C-peptid vizsgálata is szerepelt. Az inhalált inzulin biztos bevitelére való tekintettel nem dohányzó, normális tüdőfunkciójú betegeket válogattak és valamennyiükön EKG-val sinusritmust észleltek.

A végén összesen 69 beteg adatait tudták értékelni, ezek a betegek kaptak egy olyan 15 kérdéses kérdőívet is (Patient Satisfaction with Insulin Therapy – PSIT), melyet az indulás-

kor és a 12 hetes vizsgálat végén töltötték ki. Ez a kérdőív részben az általános elégedettségre vonatkozó kérdéseket tartalmazott; 2 kisebb részre tagolódott, az egyik az inzulinbevitel kényelmi szempontjaira és alkalmazásának könnyebbségére, a másik – 5 kérdés – pedig az ún. szociális komfortra vonatkozó kérdésekből állt.

Induláskor a kétfajta inzulinkezelésben részesültek között a demográfiai és klinikai jellemzőkben nem volt különösebb eltérés. A 12 hetes kezelést értékelve az inhalált inzulint bejuttatók elégedettségi szintje szignifikánsan magasabb volt, mint a subcutan inzulinozottaké (35% vs. 10%). Hasonlóképpen a módszer kényelmességét és a bejuttatás könnyebbségét tekintve is szignifikáns különbség volt a 2 csoport között (41,3% vs. 11,2%). Ami a szociális komfortra vonatkozó kérdéseket illeti (ebben zömmel olyan kérdések szerepeltek, hogy otthonán kívül, vagy utazás során hogy oldja meg az inhalálás problémáit a beteg) a 2 csoportban ugyancsak volt különbség, ez azonban már nem bizonyult szignifikánsnak. A terápiás kísérlet végén a HbA_{1c} szintje azokban a betegekben volt alacsonyabb, akiknek az általános elégedettsége is javult az inhalálásos inzulinbevitellel.

Iványi János dr.

A repaglinid hozzáadásának hatása NPH-inzulin monoterápiához 2-es típusú diabeteses betegek glykaemiás kontrolljára. De Luis, D. A. és mtsai (Dept. of Endocrinol. and Nutricion, Universidad de Valladolid, 51 Bis 3° C, Valladolid 47013, Spanyolország): Diabetes Care, 2001, *24*, 1844-1845.

A repaglinid új típusú orális hypoglykaemiás szer, amelyik gyors felszívódásánál, gyors metabolikus felezési idejénél fogva (1 órás) elsősorban az idős 2-es típusú cukorbetegek számára látszik előnyösnek.

A szerzők olyan kombinációs kezelési tapasztalataikról számolnak be jelen közleményükben, amikor 2-es típusú betegeik inzulin monoterápiával már nem voltak jól karban tarthatók, s az eddigi inzulinkezelésüket 3 hónapos napi 3 × 2 mg repaglinid adásával egészítették ki.

27 (7 férfi és 20 nő) 2-es típusú, átlagosan 65 éves diabeteses beteg szénhidrátháztartása 12,2 éves diabetestartammal és legalább 6 hónapja napi két részletben adott NPH-inzulinnal már nem volt egyensúlyban tartható (HbA_{1c}-szintjük 7,1% fölött volt), ezért egészítették ki az inzulinterápiát repaglinid hozzáadásával.

A 3 hónapos kiegészítő terápia végére az átlagosan 8,2%-os HbA_{1c}-szint szignifikánsan csökkent (7%-ra), úgyszintén a 2 órás postprandialis vércukorszint is (11,4-ről 7,8 mmol/l értékre). Az egyéb vizsgált paraméterekben nem észleltek számottevő változást, a napi inzulinszükséglet a betegek 66,7%-ában inkább csökkent valamelyest. A hypoglykaemiás események gyakorisága repaglinid hozzáadásával nem változott (2,7 epizód az inzulinterápia során, 1,45 epizód a repaglinides 3 hónap alatt). Összességében a betegek 37,5%-ában sikerült a szénhidrátháztartás egyensúlyát biztosítani a tanulmány végére.

Az eset megbeszélésekor a szerzők néhány újabb kedvező tapasztalatot említenek repaglinniddel, sőt metforminnal, illetve troglitazonnal való kombinált kezelést is, melyekben a repaglinid hozzáadásával a szénhidrát-anyagcsere állapotát tovább lehetett javítani. Tanulmányuk az első prospektív tanulmány, amelyikben sikerült bizonyítaniuk, hogy az inzulin monoterápiával már nem megfelelő szénhidrát-anyagcserét repaglinid hozzáadással még javítani lehet.

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

Koleszterinkristály-embolisatio megjelenése a colon pseudotumorában: esetismertetés és áttekintés. Sheikh, R. S. és mtsai (Department of Medicine, Division of Gastroenterology, San Joaquin General Hospital, Stockton, California, USA): Gastrointestinal Endoscopy, 2001, *54*, 378.

A 72 éves nőnek 4 hét óta visszatérő hányingerei vannak, hányt, görcsös hasfájásokat érzett, a hasa feszült. Naponta 4–5-ször ürített laza székletet, soványodott. A tünetek egy héttel az aortographia után léptek fel.

Vizsgálatkor a sápadt beteg hasa enyhén puffadt, benne jobb oldalon bizonytalan terime tapintható, a bélhangok gyakoribbak. A colonoscopia a coecumban a lument csaknem teljesen elzáró nagy, polypoid, mállékony képletet talált. A biopszia a malignitást nem tudta kizárni.

A laparotomia a coecumban terjedelmes necroticus fekélyt észlelt. Hemicolectomiát végeztek. A biopszia a koleszterinkristály-embolusra jellegzetes üres, tű alakú résmaradványokat mutatott, amelyek a metszet feldolgozása közben kimosódott koleszterinkristályok helyén jöttek létre.

A koleszterinkristály-embolisatio (= kke.) szindróma a 200 mikrométernél nagyobb koleszterinkristályok kimozdulása az atheromatosus intimaplakkból. Szisztémás betegségben nyilvánul meg: artériakatéterezés, aortaműtét, thrombolysis, anticoagulatio folyamán, vagy napokkal-hónapokkal később jelentkezik. Spontán is felléphet. Klinikai megnyilvánulása igen változatos. Gyakori az akut veseelégtelenség, livedo reticularis, hypertensio és izomfájdalom. Az emésztőcsatornában klinikai tünetei felismerhetetlenek lehetnek. A non-occlusiv ischaemia nauseát, hányást és hasmenést idéz elő. Az ischaemiás epizódok, a bélfal necrotizáló ischaemiája hasfájást, hegesedő fibrosist, bélstricturát, majd elzáródást vált ki. Occult vagy manifeszt vérzés is előfordulhat.

Pseudopolypusok a sérült mucosa reparativ reakciója folyamán jönnek létre, és a regeneratív szövet colonrákot utánozhat. A transmuralis infarctus bélperforatiót okozhat.

A koleszterinkristály-embolisatiót, a „nagy utánzót" be kell vonni minden idős, atherosclerotikus beteg gyomor-bél csatorna betegségének a differenciáldiagnosztikájába.

Kollár Lajos dr.

A gyakorlat kérdései

Tele a váró és sürgősen elhívják az orvost. Pillau, H. (D-85630 Grasbrunn): Fortschr. Med., 2001, *143*, 35.

A címben jelzett esetben sok dologra kell gondolni s ezeket naponta ellenőrizni kell, hisz bármely napon előfordulhat az ilyen szituáció:

– Az autó a közelben parkol-e és megbízható, hogy mindig indul?

– Az orvosi műszerek azonnal elérhetőek és működőképesek-e?

– A táskában lévő gyógyszerek elegendőek-e, a legutóbb elhasználtakat pótoltuk-e?

– A hívást felvevő asszisztensnő képes-e eldönteni, hogy milyen sürgős a hívás?

– Az orvos kérdezze meg, hogy a hívás helyére melyik úton ér el?

– Az asszisztensnő maradjon a rendelőben és foglalkozzon a várakozókkal – őrizze a rendelőt –, vagy menjen az orvossal segíteni neki? Ar-

ra is jó az asszisztensnő, hogy vád esetén tanúsítsa, mi történt.

– Az asszisztensnőt előre be kell tanítani, hogy miként bánjon a várakozókkal, mit mondjon nekik (például ha önnek lenne szüksége elsősegélyre, kifogásolná, hogy az orvos otthagyja a várakozókat)?

– Kérdés az is, hogy amíg az orvos távol van, tovább folyhat-e a rendelőben a megkezdett infúzió? A nővér beadhat-e im. injekciót?

– Óvatosan és ne túl gyorsan vezessen az orvos, már csak azért is, mert a gyorshajtásért fizetendő pénzbüntetés több, mint a honorárium, továbbá jogosítványát is bevonhatják. Tilosban ne parkoljon.

Aszódi Imre dr.

Immunológia

Az FK506 új immunszuppresszív hatása a T-sejt-apoptosis fokozása által. Hashimoto, Y., Matsuoka, M. Kawakami, A. és mtsai (Gotokai Hospital, Nagasaki, 8500832, Japán): Clin. Exp. Immunol., 2001, *125*, 19-24.

Az apoptosis („programozott sejthalál") szerepet játszik az immunrendszer fejlődésének és az immunfunkciók fenntartásának sok lépésében. Az éretlen T-sejtek receptorának (TcR) stimulációja apoptosist indukál és nem proliferációt, mint általában az érett sejtek esetén. (Bár az érett T-sejtek apoptosisa is bekövetkezhet tartós TcR-stimulációra vagy az intracellularis kalciumszint emelkedését okozó szignálokra).

A szerzők korábban FK506 (a ciklosporinhoz hasonló, a szervtranszplantációban kiterjedten alkalmazott immunszuppresszív szer) adásával kísérleti állatokban megelőzték a spontán autoimmun pancreatitis és sialadenitis kifejlődését. E kórképben a szövetkárosítás az oligloclonalis aktivált T-sejtek felhalmozódásával kapcsolatos.

Jelen munkájukban az FK506 hatásmechanizmusát egerek autoimmun pancreatitisében tanulmányozták, különös tekintettel a T-sejt-apoptosisra. A kísérleti állatokat 8 hetes kortól 25 hetes korig kezelték másnaponta intracutan adott 2 mg/kg FK506 injekcióval. A 15 hetes korban leölt állatok pancreasában minimális mononuclearis sejtes infiltratio látszott, mind az FK506 kezelt, mind a nem kezelt kontrollcsoportban. Ezzel szemben a 25. hét után kifejezett sejtes infiltratiót és acinusdestructiót találtak a kontrollállatok pancreasában, ami alig volt kimutatható a kezelt csoportban. Ezen kívül, a 15 hetes állatokban a kezeltek csoportjában a mononuclearis sejtek többsége a DNS-fragmentáció jeleit mutatta, ami a kontrollok között csak ritkán fordult elő. Az FK506 által kiváltott fokozott T-sejt-apoptosist *in vitro* aktivált lépsejteken is igazolták, végül bizonyítani lehetett, hogy az FK506 aktivált T-sejtekben *in vitro* szupprimálta az apoptosist gátló Bcl-2-protein termelését.

Következtetés: az FK506 immunszuppresszív hatása a patogenetikailag jelentős infiltráló T-sejtek apoptosisának fokozásával lehet kapcsolatos egér autoimmun pancreatitisben. Az FK506 terápiás alkalmazása human autoimmun betegségekben is hasznosnak bizonyulhat, beleértve az autoimmun pancreatitist is.

Pár Alajos dr.

Képalkotó eljárások

A központi idegrendszer azonnali MR-vizsgálatának javallatai. Quint, D. J. (Department of Neuroradiology, University of Michigan Center, An Arbor, USA): JAMA, 2000, *283*, 853.

A központi idegrendszer számos kóros elváltozásának gyanúja esetén a mágneses rezonancia a választandó vizsgálat. Kevésbé tisztázott, mikor indikált az azonnali MR-vizsgálat elvégzése. *[Ref.: A dolgozatban az „emergent" és az „urgent" vizsgálat nem azonos javallatként szerepel. Ezért neveztem az előbbit „azonnali", a másodikat „sürgős" beavatkozásnak.]* Az azonnali vizsgálat időzítését befolyásolja a beteg állapota, a rendelkezésre álló készülék, a hardware és software, valamint a megfelelő személyzet jelenléte. Éppen ezért ismernünk kell azokat a kórképeket, melyekben a vizsgálat azonnali elvégzése indikált lehet. Ezek közül leggyakoribb a gerincvelő kompressziójának gyanúja. Ez esetben az MR biztosabb és részletesebb felvilágosítást ad, mint a mielografiát követő CT. Hasonlóképpen javasolt a kemény agyburok sinus venosus thrombosisának, valamint artériadissectio gyanújakor. Ilyenkor az MR biztosabb és olcsóbb, mint a szokásos endovascularis angiográfia, ugyanakkor diagnosztikai értéke az esetek többségében azonos. Az azonnali MR-vizsgálat relatív javallatai közé tartozik a meningoencephalitis, a nem fertőző vasculitis, az akut subarachnoidealis vérzés, valamint a központi idegrendszer akut ischaemiás tünetei.

Gerincvelő-kompresszió. A nem traumás gerincvelő-kompressziót leggyakrabban daganatos áttét okozza, de fertőzés és haematoma is szerepelhet az összenyomatás okaként. Rendkívül fontos a gyors diagnózis, mert, ha a beteg jelentkezésekor még tudja mozgatni a végtagjait, nagy a valószínűsége (90%), hogy a kezelés eredményes lesz, míg ha a vizsgálatkor a beteg már nem járóképes, csekély a lehetősége, hogy a kezelés után visszanyeri mozgásképességét. Mivel a beteg végtag működése néhány óra alatt elveszhet, az MR-vizsgálat azonnali elvégzése abszolút idikációt jelent. Ha MR nem áll rendelkezésre, a mielográfiával együtt végzett CT ugyancsak felfedi a gerincvelő összenyomatását, de hátránya a kontrasztanyag okozta rizikó, a tű bevezetése a gerincvelőbe, valamint annak lehetősége, hogy a kompresszió szintje alatti területről eltávolított liquor fellobbanthatja a kompressziót. A traumás eredetű gerincvelő-sérülések azonnali MR-vizsgálatával olyan kezelhető elváltozásokat keresünk, mint haematoma a gerinccsatornában társuló porckorongsérvvel és/ vagy szalagszakadást. Csigolyatörés során elsodródott csonttörmelékek röntgenfelvételen vagy CT-vel is kimutathatók, de kapcsolatuk a gerincvelővel MR-vizsgálattal jobban körülírható.

Fontos megjegyezni, hogy a gerincvelő nem traumás, főként daganat okozta elváltozásainál a gerinccsatornát teljes hosszában végig kell vizsgálni kontrasztanyag nélkül. Ha ez nem ad egyértelmű eredményt, a vizsgálatot kontrasztanyaggal kell megismételni. Traumás károsodásnál elegendő a gerinc érintett szakaszának vizsgálata.

A dura vénás sinusainak thrombosisa. A thrombusképződés bármely nagyobb vénás sinusban előfordulhat. Ide tartoznak a sagittalis superior, a transversalis és sigmoidalis sinusok, valamint a confluens sinuum (torcular Herophili). A dura sinusaiban keletkezett thrombosisok károsítják az agy corticalis és mélyvénás keringését, ami az agy érintett területének infarctusához vezethet. Az artériás infarctussal ellentétben a vénás általában véres, nem követi az artériás eloszlást, kétoldali, szimultán megjelenő, többszörös elváltozásokat okozhat. Vénás sinus thrombosist okozhat folyadékveszteség, általános vagy helyi fertőzés, terhesség, gyermekágy, daganat, trauma vagy coagulopathiák. Tünetei: fejfájás, látászavarok, esetleg

epilepsziás rohamok vagy agyvérzés. A vénás infarctus, sinusthrombosissal társulva, végzetes kimenetelű lehet.

Az MR-vizsgálat kiegészítve MR-venográfiával, az invazívabb és drágább endovascularis és a digitális subtractiós angiográfia (DSA) helyébe lépett. Kontrasztanyaggal végezve, a thrombotizált sinus falában lévő erek körvonalazzák a thrombust.

Artéria dissectio. A carotis és a vertebralis artériák megrepedése akut agyi infarctust okozhat, ami napokkal-hetekkel a dissectio kezdete után is felléphet. Leggyakoribb ok a trauma, magas vérnyomás, vasculopathia, helyi fertőzések. Az erek dissectióját az érfal media vagy adventitia rétegének rongálása okozza, és intramuralis haematomát hozhat létre. Ez utóbbi beszűkítheti vagy elzárhatja az ér lumenét. Az MR kiválóan alkalmas az intramuralis haematomák és a maradvány érlumen ábrázolására. Az MR-arteriográfia jól ábrázolja az érlumen kompressziójának mértékét és kiterjedését. A mágneses rezonancia és az MR-arteriográfia együtt megbízhatóan mutatja az érfal elváltozásait, és alkalmas a kezelés során a folyamat követésére.

Egyéb javallatok. A fentieknél ellentmondásosabb a központi idegrendszeri MR-vizsgálat azonnali elvégzése meningoencephalitis és vasculitis gyanúja esetén. Ha ui. CT-vel daganat és hydrocephalus kizárható, lumbalpunctio után, a klinikai kép és a liquorvizsgálat alapján azonnal elkezdhető, és az MR-vizsgálat később, a kórlefolyás során nem azonnali, hanem sürgős javallat alapján végezhető el.

Azonnali vizsgálat javasolt subarachnoidealis vérzés és az agyi ischaemia kimutatására. Jóllehet az elsőként végzett CT-vizsgálat kimutatja a vérzést, az MR bárhol az agyban alkalmasabb az akut/szubakut arachnoidealis vérzés elkülönítésére.

Az MR- és a CT-angiográvial egyaránt alkalmas az aneurysma eredetű subarachnoidealis vérzés kimutatására, de mindkét eljárásnak határai vannak. Technikai tényezők határt szabhatnak a CT-angiográfiának az intracranialis aneurysmák kimutatásában. Súlyos állapotú betegeknél a konvencionális endovascularis angiográfia a választandó eljárás az intracranialis aneurysma kimutatására.

Az MR-vizsgálat 20 perccel a neurológiai tünetek fellépése után kimutatja az ischaemiás elváltozásokat. Ez annál is inkább fontos, mert a nem vérzéses agyi ischaemiás tünetek 3 órán belül iv. thrombolyticus kezelése jelentősen javíthatja a betegség kimenetelét. Ezért ilyen esetekben az azonnali MR-vizsgálat elvégzendő. Perfusiós MR, hasonlóan más perfusiós képalkotó eljárásokhoz, mint a xenon-CT, SPECT, PET-angiográfia, MR-spektroszkópia, az agy egyes területeinek csökkent vérellátását mutatja ki. Ez olyan esetekben fontos, amikor a beteg ischaemiás agyi területe potenciálisan még gyógyulásra képes.

Jóllehet még nincsenek összehasonlító vizsgálatok az azonnali MR és a betegek kezelésének eredményei között, de mivel az MR a CT-nél előbb mutatja ki az akut agyi ischaemiát, csupán idő kérdése, hogy az MR első vizsgálatként a CT helyébe lép. Ez lehetőséget nyújt az agresszív kezelést igénylő betegek kiszűrésére.

Összefoglalva, az azonnali MR-vizsgálat jelenlegi javallatai a gerincvelő-kompresszió, a duralis sinusthrombosis és az artériadissectio, valamint alkalmanként meningoencephalitis és vasculitis gyanúja. Szerepe van még az akut agyi ischaemia kimutatásában is.

Gyenes György dr.

Máj- és epeútbetegségek

A hepatocellularis carcinoma kezelése. A Barcelona 2000 EASL Konferencia konklúziói. Bruix, J., Sherman, M., Lovet, J. M. és mtsai (BCLC Group, Liver Unit, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036, Barcelona, Spanyolország): J. Hepatology, 2001, *35*, 421-430.

2000 szeptemberében a European Association for the Study of the Liver (EASL) Barcelonában konferenciát rendezett a hepatocellularis carcinoma (HCC) ellátásáról. A nemzetközi szakértőgárda által kidolgozott irányelvekből a fontosabb megállapításokat érdemes kiemelni.

A HCC gyakorisága világszerte nő, jelentős földrajzi különbségekkel – mind a kockázati tényezőket, mind az előfordulást illetően. A HCC az összes rák 5%-a, évente több, mint fél millió esettel. Az incidencia a fejlődő országokban két-háromszorosa a fejlett országokban észleltnek. Kelet-Ázsiában, Közép-Afrikában férfiakban 21–28/10^5, míg Észak-Európában, Ausztráliában és Amerikában 5/10^5 az évi előfordulás aránya. Észak-Amerikában emelkedik a HCC gyakorisága, de ez ott még így is alacsonyabb, mint Dél-Európában, ahol férfiakban 10/10^5 az incidencia.

A HCC kockázati tényezői között a férfi nem és az életkor (a májbetegség tartamának megnövekedése), de legfőképp a (vírus- és alkoholos eredetű) cirrhosis a meghatározó jelentőségű. Délkelet-Ázsiában és Afrikában, ahol a hepatitis B-vírus (HBV) acquiratio fiatalkorban és más oncogen ágensekkel például aflatoxinnal együtt következik be, a HCC gyakran előfordul nem cirrhosisos májban is. HBV okozta cirrhosisban az évi incidencia 2% (tünetmentes HBV-hordozókban 0,4–0,6%), HCV okozta cirrhosisban ugyanez 3–8%, hereditaer haemochromatosisban 5%. Érdekes új szempont, hogy az aflatoxin carcinogen szerepe főleg az előzőleg már krónikus B-hepatitisben szenvedőkben lenne jelentős.

Ha már a cirrhosis megállapítható, a HCC legfőbb előrejelzői (praedictoriai) a férfi nem mellett az emelkedett szérum-alfa-fötoprotein (AFP). A makroregenerációs göbök, a dysplasia, a szabálytalan regeneráció és a magas proliferációs index a májbiopsziában – további praedictorok lehetnek, mindez azonban még megerősítésre szorul.

A korai felismerés tekintetében nyilvánvaló tehát, hogy minden cirrhosisos betegben a HCC fokozott kockázatával kell számolni. A definitív cirrhosis – göbös máj, portalis hypertensio – diagnosztikája egyértelmű, problémát jelenthet azonban a korai stádium pontos kórismézése. Pedig a HCC irányában történő monitorozás és a korai májrák kimutatása épp ebben a fázisban teheti lehetővé a potenciálisan hatékony terapia (sebészi reszekció, transzplantáció, percutan kezelés) bevezetését. Vagyis az ideális célpopulációt a HCC-surveillance szempontjából a Child A cirrhosisos betegek képviselhetik. Előrehaladott (Child C) cirrhosisban csak a májtranszplantáció jöhet szóba, ha erre nincs lehetőség, a „HCC-szűrésnek" már nincs értelme. A HCC terápiájában várható előrelépés csak a korai stádiumban felfedezett esetekre lesz érvényes.

A HCC növekedési ütemét ismerve, 6 hónapos intervallumokban célszerű kontrollálni a cirrhosisos beteget ahhoz, hogy egy 3 cm-nél kisebb tumor diagnosztizálható legyen. A követésben a szérum-AFP és a máj ultrahang- (UH-) vizsgálata jól ismert eszközök. Az AFP azonban önmagában nem érzékeny (40–60% szenzitivitás, 76–90% specificitás), az UH szenzitivitását 71%-nak, specificitását 91%-nak írták le HBV-hordozókban. Fontos, hogy a képalkotó vizsgálatot jól képzett, ezen a téren jártas szakember végezze.

Hypo- vagy hyperreflectiv göb esetén érdemes 3 havonta ismételni az UH-vizsgálatot. Patológiai tanulmány alapján a fél cm-nél kisebb gyanús göbök fele nem bizonyult HCC-nek. Ilyenkor követéssel megvárható, míg a göb 1 cm-t elér, ekkor célzott biopszia indokolt: a citológiai és hisztológiai vizsgálat együtt eredményezheti a legjobb diagnosztikai pontosságot. A 2 cm-nél nagyobb göbök esetén a képalkotó eljárások már teljesen megbízható kórismét adhatnak, bár kombinációra is szükség lehet, például UH, CT, vagy MRI, esetleg angiográfia végzésére.

Hangsúlyozandó: a cirrhosisos májban a képalkotók által leírt göb célzott biopsziájának „negatív" szövettani lelete nem zárja ki a malignitást.

A célzott biopszia a jövőben főleg a tumorra vonatkozó molekuláris biológiai vizsgálatokhoz nyújt segítséget.

Ha a szérum-AFP cirrhosisos betegben 400 ng/ml feletti értékű, a HCC diagnózisa valószínűsíthető. Ha normális kiindulási értékről az AFP 20 ng/ml fölé emelkedik és negatív az UH, háromfázisú kontrasztanyagos CT készítése javasolt. A folyamat pontos kiterjedésének megítéléséhez CT vagy MRI – a helyi lehetőségeknek megfelelően – választható. Transzplantáció előtt a mellkas vékonyszeletes spirál-CT-je és csontszcintigrafia szükséges.

A terápiás válasz értékeléséhez a percutan és transarterialis (loco-regionalis) eljárások esetén spirál-CT javasolt 4 héttel a beavatkozást követően. (Komplett válasz: a tumor teljes eltűnése és új laesiók hiánya 4 héten túl; részleges válasz: > 50% tumortömeg-reductio; progresszió, ha > 25% tumornövekedés észlelhető.)

A HCC kezelésére nincs univerzális algoritmus, amit világszerte egységesen használnának. Lényeg, hogy érdemben csak a korai stádiumban levők kezelésétől várható eredmény, és mindig a helyi technikai feltételek és a hozzáértő szakemberek függvényében kell a lehetőség szerint legideálisabb megoldást választani.

A kuratív kezelésmódok: sebészi reszekció, májtranszplantáció és percutan eljárások az 5 cm-nél kisebb daganat, vagy három 3 cm-nél nem nagyobb tumor esetén a túlélés megnövelését eredményezhetik.

Sebészi reszekció révén az 5 éves túlélés elérheti az 50%-ot, bár a kiújulás 50% lehet 3 éven belül.

Májtranszplantáció előnyösebb lenne a teljes máj eltávolítására való tekintettel. A donorhiány miatt azonban probléma, hogy amíg a beteg a várólistán van, a tumor progrediálhat. Az élő donor transzplantáció javíthat a helyzeten? Decompenzált cirrhosisban a korai HCC (< 5 cm) kezelése: májtranszplantáció. Tumor recurrencia 25%. A hepatitisvírus-infekciók (HBV!) problémája nem megoldott.

Percutan eljárások közül az etanol-infiltratio (PEI) standard technikának tekinthető, kis (< 3 cm) solitaer tumorok esetén 80%-os lehet a komplett remisszió, 3–5 cm esetén 50%. PEI indokolt Child A stádiumú betegekben, ha a sebészi megoldás nem kivihető. (Előrehaladott cirrhosisban nem változtatja meg a prognózist). Artériás embolisatióval kombinált PEI révén növelhető a kezdeti válasz aránya? A rádiófrekvenciás hődestrukció ígéretes kezelésmód lenne, bár nagyobb arányú mellékhatással?

A kiújulás megelőzésére alkalmazott különféle eljárások (retinoidok, intraarterialis ^{131}I-dal jelölt lipijodol, IL-2 aktivált autolog lymphocyták, interferon stb.) értékének megállapítása további vizsgálatokat igényel.

Előrehaladott HCC esetekben a transarterialis embolisatio (egyedül vagy kemoterápiával) nem javította a túlélést a kontrollhoz képest, még ha volt is lokális válasz. De a tamoxifen, az antiandrogen és az interferon sem bizonyult igazoltan hatékonynak. Jól tervezett, multicentrikus, randomizált tanulmányok szükségesek az előrehaladott HCC kezelésmódjainak kutatásában.

Prevenció: Ma már ismert, hogy a HBV-vakcináció a nagy incidenciájú területen (Taiwanon) csökkentette a HCC előfordulását. Az antiviralis kezelés krónikus hepatitisben kétségtelenül mérsékelheti a cirrhosis kialakulásának kockázatát. Néhány közlés ellenére azonban nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy ha már a cirrhosis kifejlődött, az interferon vagy más antivirális kezelés hatékony lenne a HCC prevenciójában. E téren is további kontrollált vizsgálatok adhatnak választ a nyitott kérdésekre.

Pár Alajos dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Rövid időtartamú, nagy dózisú amoxicillinkezelés hatása a rezisztens pneumococcus hordozók gyakoriságára. Schrag, S. J. és mtsai (Respiratory Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, MS C23, 1600 Clifton Rd, Atlanta, GA 30333, USA): JAMA, 2001, *286*, 49-56.

A gyermekkori tünetmentes *Pneumococcus* hordozás gyakori jelenség, és ez számos, különböző súlyosságú *S. pneumoniae* által okozott betegséghez (otitis media, pneumonia, meningitis, bakteriaemia) vezethet. Becslések szerint ez évente kb. 1 millió gyermek halálát okozza a világon. A *S. pneumoniae* által okozott megbetegedések hagyományos gyógyszere a penicillin, de ennek hatása a Pneumococcus penicillinrezisztenciájának terjedésével csökken. A rezisztens Pneumococcus hordozás, illetve az invazív fertőzések kialakulásának legfőbb rizikója a közelmúltban alkalmazott antibiotikumterápia. Irodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy az antimikrobás kezelés dózisának és időtartamának módosításával a rezisztens *Pneumococcus* terjedése csökkenthető.

A szerzők célja az volt, hogy megállapítsák, hogyan befolyásolja a rövid időtartamú, nagy dózisú amoxicillinterápia a kezelés után rezisztens Pneumococcust hordozó gyermekek számát. A vizsgálatban 759, 6–59 hónap közötti életkorú ambulánsan kezelt légzőszervi betegségben szenvedő gyermek vett részt. A betegeket véletlenszerűen két csoportba osztották. Az egyik csoportban 90 mg/kg amoxicillint adtak 5 napig, míg a másokban 40 mg/kg dózisú amoxicillint alkalmaztak 10 napig. A penicillinre nem érzékeny *S. pneumoniae* (PNSP) előfordulását a terápia 0., 5., 10. és 28 napján vizsgálták. A 0. naphoz viszonyítva mindkét csoportban nőtt a PNSP aránya, ez a növekedés azonban szignifikánsan gyakoribb volt a hagyományosan kezelt csoportban (32%), mint a rövid időtartamú, nagy dózisú amoxicillinkezelésben részesülők között (24%). Az izolátumok kb. kétharmadában intermedier penicillinrezisztenciát és 16%-ukban trimetoprim-sulfamethoxazol rezisztenciát mutattak ki. A gyógyeredményekben és a mellékhatások gyakoriságában a két csoport között nem volt különbség, viszont a rövid időtartamú intenzív kezelésben részesülők complience-e egyértelműen jobb volt.

Megállapítják, hogy a rövid időtartamú, nagy dózisú antibiotikumkezelés alkalmas lehet a rezisztens *Pneumococcus* terjedésének csökkentésére.

Károlyi Alice dr.

Vírusok szerepe a sclerosis multiplex etiológiájában és patogenezisében. Soldan, S. S., Jacobson, S. (M. J. Buchmeier, I. L. Campbell): Advanc. Virus Res., 2001, *56*, 517-555.

A sclerosis multiplex (SM) autoimmun jellegű kórkép, melynek genetikai, immunológiai és környezeti faktorai vannak. Az utóbbi lehet vírus, de bizonyított viralis ágens nincs.

Genetikai fogékonyság. Egyértelmű egy észak-déli gradiens: északon gyakoribb az SM, míg Dél-Ázsiában, Afrikában, vagy Dél-Amerikában ritka, de ebben befolyásoló szerepe van a bevándorlási tendenciáknak. A fehér bőrű rasszhoz tartozó magyaroknál az SM-incidencia 37 százezrelék, míg az ugyanezen földrajzi régioban élő cigányoknál ez 2 százezrelék. Hasonló adatok vannak Floridában élő japánok (6,7%) és a fehér bőrűek (30%) viszonylatában is, bár az itteni japánokban az SM incidenciája magasabb, mint Japánban (2%). Ugyanerre mutatnak ikrekre, rokonsági fokokra vonatkozó más vizsgálatok is. Mindenesetre az SM és az MHCII DR2 és DQw1 allélek között szoros az összefüggés.

Immunológiai jellegzetességek. Régóta ismert, hogy SM-ben T-sejtek irányulnak a myelin bázikus protein (MBP) ellen, de ilyen specificitású T-sejtek, egészségesek vérében is megtalálhatók, ha jóval kisebb számban is. Különösen így van ez SM által érintett és nem érintett családtagok viszonylatában. Mindez csak arra utal, hogy a nagyobb számú MBP-specifikus T-sejt előfordulása kapcsolatban van az egyén immungenetikai hátterével. Egyébként felteszik, hogy egy környezeti antigén keresztkapcsolatban lehet az MBP-vel, azaz antigénmimikrivel állunk szemben. Más immunológiai abnormitások is megfigyelhetők SM-ben: intrathecalisan is képződött oligoklonális antitestek a betegek 90%-ában, bár ezek más gyulladásos vagy autoimmun megbetegedésekben is megjelennek. Magas a TNF-α- és az INF-γ-szint, melyek gyulladásos citokinek, és szintjük változása összefüggésben van az exacerbatiókkal.

Környezeti – viralis – faktorok SM-ben. Az említett észak-déli grádienssel kapcsolatban elsősorban európaiak migrációs következményeit vizsgálták – például akik Európából vándoroltak ki Dél-Afrikába vagy Izraelbe. Lényegében a 15 évnél idősebb kivándorlók megtartották magas északi rizikójukat, míg a 15 évnél fiatalabbak körében a helyi alacsony rizikót észlelték.

A Faroe-szigeteken 1929 és 1943 között SM-et nem észleltek. 1940-ben angol csapatokat telepítettek a szigetekre, és évek múlva megjelent az SM; az esetek kapcsolatba voltak hozhatók az angol csapatok korábbi lokalizációjával. Ezekután még három hullámban, 13 éves intervallumbn jelentkeztek SM esetek.

A viralis etiológia feltételezésének csaknem 100 éves múltja van. A számos feltételezett virális ágens között a legtöbb adat a kanyaró- (measles, MV) vírusra vonatkozik. Az MV képes tartós perzisztálásra, és ugyan ritkán, de képes demyelinizáló kórkép (SSPE) kiváltására. Az MV pozitív szerepére vonatkozó számos adatot azonban mások nem erősítették meg.

Sokan vélték SM ágensnek a HTLV-I retrovírust, elsősorban az általa okozott myelitis/trópusi spasticus paresis és az SM klinikai hasonlósága miatt. Egyesek HTLV-I szekvenciákat mutattak ki SM betegek 1/3-ának lymphocytáiban, de ezt mások nem erősítették meg. Meg kell jegyezni, hogy a retrovírusteória nem vethető el teljesen. Állati (egyes beltenyésztett egértörzsekre vonatkozó) tapasztalatok vannak arra, hogy egy fertőző retrovírus aktiválhat egy endogen retrovírust, vagy akár rekombinálódhat vele, s ez autoimmun, vagy neuronalis kórfolyamathoz vezethet. A humán genom mintegy 1%-át endogen retrovírusszekvenciák alkotják, s van olyan adat, hogy egy humán endogen retrovírus (IDDMK11,2 22) egy szuperantigént expresszál és ez korrelációban van az inzulindependens diabetes mellitus-szal. Ezen endogen retrovírus elleni antitesteket kimutatták szisztémás lupus erythematosusban és Sjörgen-szindrómában is.

Felvetődött a humán herpesvírus-6 (HHV-6) esetleges szerepe, mint legújabb SM ágens jelölt. A HHV-6 egy béta-herpesvírus, és rá egészségesek között világszerte a populáció 70-100%-ában található specifikus szerológiai válasz. Bár elsődlegesen T-sejtekben replikálódik, produktív vagy nem produktív módon fertőzhet más sejteket: B- és microgliasejteket, oligodendrocitákat vagy astrocitákat. Két szubtípusa ismert: HHV-6A és HHV-6B. Az utóbbi a csecsemők exanthema subitumát okozza, míg a HHV-6A-hoz eddig nem sikerült kórképet kötni. Feltételezik magasabb neurovirulenciáját, mert gyermekek-felnőttek liquorából gyakran kimutatható, továbbá sikeresen izolálták AIDS-dementia komplex eseteiben demyelinizált agyterületekről.

Az SM ágensként való feltételezést alátámaszthatja, hogy 1. fertőzése a pubertas előtt, rendszerint az első néhány életévben következik be. 2. Jelentős a neurovirulenciája, AIDS-betegekben, immunszupprimáltakban esetenként fatális meningoencephalitist okoz. 3. Mint minden herpesvírusnak, sajátsága a perzisztens fertőzés és a reaktiválódási tendencia. 4. Végül, a herpesvírusok típusosan látensen jelen vannak az idegszövetekben, s ebben a látens állapotban strukturálisan nem mutathatók ki.

1995-ben Challoner és mtsai speciális technikával (hibridizáció majd PCR-amplifikáció) nem humán DNS-szekvenciákat kerestek betegekből származó anyagban. Több, mint 70 fragmentumot elemezve egy homológ volt a HHV-6 MDBP génjével. Bár ezt megtalálták kontroll agymintákban is, monoklonális HHV-6 antitestek a 101-k és a DNS-kötő p41 proteinre nyilvánvaló, hogy további vizsgálatokra lesz szükség.

Kétyi Iván dr.

Nephrologia

Kontrasztanyag okozta veseelégtelenség. Berger, E. D. és mtsai (Medizinische Klinik und Poliklinik, Abt. Innere Medizin III Sektion Nieren und Hochdruckhrankheiten, Otfried-Miller-Straße 10. D-72076 Tübingen, Németország): DMW, 2001, *126*, 162-166.

Az irodalomból jól ismert tény, hogy a radiológiában használt kontrasztanyagok a veseműködés beszűkülésével, ill. elégtelenségéhez vezethetnek. Újdonság a közleményben, hogy a klinikai vizsgálatokat úgy tervezték meg, hogy kiderüljön az akut szakban alkalmazott hemodialíziskezelés veseelégtelenséget megelőző hatása. Továbbá olyan betegeket válogattak be, ahol bizonyítható volt valamilyen mértékű csökkent veseműködés. (A kiindulási szérumkreatinin a dializált csoportban 2,9 ± 0,3 mg%, a nem dializált csoportban 2,5 mg% volt. Az ehhez tartozó GFR 71, ill. 68 ml/min volt.) Különböző indikáció alapján a betegek jódtartalmú kontrasztanyagot, például lopromidot vagy lohexolt kaptak. A mennyiséget testfelületre határozták meg.

A kontrasztanyag nephrotoxicus hatásait kórélettani szempontból a megváltozott renalis hemodinamika, a direkt tubularis toxicitás, a microcirculatio és a viszkozitás megváltozása, valamint a vörösvérsejtek immunológiai reakciói magyarázhatják. A felsoroltakból döntő tényező a hemodinamikai változás és tubularis toxicitás. Az eredményeket értékelve megállapítható, hogy a korán alkalmazott dialíziskezelés nem csökkentette a veseelégtelenség kialakulását. Sőt, a dializált csoportban a 2. és 3. napon a szérumkreatinin emelkedése magasabb volt, mint a nem dializált csoportban: 43%

a hemodializált csoportban és 13% a konzervatív módon kezelt betegeknél.

Következtetések: A kontrasztanyag beadását követően 2 órán belül alkalmazott hemodialíziskezelés nem előzi meg a kreatininemelkedéssel (0,5 mg%/24 h) jellemzett veseműködéscsökkenést a korábban már ismert valamilyen típusú krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben. Sőt, bizonyos esetekben a korai hemodialízis rapidabb kreatininszintemelkedést eredményezett.

Megjegyzés: A dializált csoportban adott kontrasztanyag mennyisége átlagosan majdnem duplája volt a nem dializált csoportének, ami kompromittált veseműködés esetében nem elhanyagolható tényező.

Fel kell hívnunk a figyelmet a következő rizikófaktorokra, amelyek kontrasztanyag okozta veseelégtelenséghez vezethetnek: mint a dolgozatban is szereplő – már korábban fennálló – valamilyen fokú veseelégtelenség, diabeteses nephropathia külön hangsúllyal, csökkent effektív intravasalis volumen, amellyel egyidejűleg a beteg ACE-gátló, vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő kezelésben részesül.

Újabban az antioxidáns hatású acetylcysteint alkalmazzák a röntgenkontrasztanyagok által okozott veseelégtelenség kezelésére. A valószínű hatásmechanizmus az acetylcystein glomerulusfiltratiót fokozó hatása, továbbá a renalis hemodinamika egyidejű javulása és a direkt oxidatív szöveti károsodás csökkentése lehet.

Vaslaki Lajos dr.

Neurológia

Globális fejlődési elmaradásként jelentkező Duchenne-izomdystrophia késői diagnózisa. Essex, C., Roper, H. (Child Development Unit, Gulson Hospital, Coventry, Anglia): BMJ, 2000, *323*, 37-38.

A Duchenne-izomdystrophia (DMD) X-kromoszómához kötött recesszív öröklődésű megbetegedés, melynek gyakorisága 1:3500 fiú. Jellemző a motoros fejlődés elmaradása, izomgyengeség, gyakori elesések, kacsázó járás, Gowers-jel (felállás több lépésben, a karok segítségével, a térdekre állva történik), lábszár-hypertrophia. A szerzők 3 esetet ismertetnek, akiknél a betegséget az iskolakezdés idején, 5–6 éves korban diagnosztizálták. A gyerekek globális fejlődésbeli elmaradás (tanulási nehézségek) miatt kerültek vizsgálatra, anélkül, hogy a mozgásfejlődés zavarát előzőleg észlelték volna. Az első vizsgálat a kreatinkináz (CK) meghatározása volt, majd szövettani és genetikai vizsgálatokkal támasztották alá a betegség diagnózisát. A fentieken túl a szerzők elemzik a Birminghami Gyermekklinikán 1997–1999 között vizsgált 23 DMD beteg adatait. Közülük 13 beteg (56%) esetén 4 éves kor után, 7 betegnél (28%) 7 éves korban állították fel a diagnózist. A 4 év feletti 12 dokumentált esetből 8-at vizsgáltak beszédbeli, vagy kognitív elmaradás, 4-et járászavar miatt.

Irodalmi adatok alapján a beteg fiúk 30%-ánál fordulnak elő mentális tünetek. A DMD előidézéséért felelős dystrophin nem csak az izomrostok membránintegritásához nélkülözhetetlen, de jelen van a központi idegrendszerben is, ez magyarázza a kognitív zavarok gyakori előfordulását.

A fenti példák alapján a szerzők felhívják a gyermekorvosok figyelmét arra, hogy a mentális fejlődés elmaradottsága esetén a szokásos kromoszómavizsgálatok (fragilis X!) mellett az egyszerű CK-vizsgálat elvégzése is ajánlott, ezzel a DMD diagnózisa elősegíthető.

Pál Endre dr.

Oxiologia

Kórházi felvételük előtt anaesthesia vagy izomrelaxans nélkül intubált sérültek életben maradása. Lockey, D., Davies, G., Coats, T. (Dept. Accid. and Emerg. Med. Roy. Hosp. London, Anglia): BMJ, 2001, *323*, 141.

Az Egyesült Királyságban gyakorlat, hogy paramedikális személyzet végez trachealis intubatiót, de praemedicatiót nem alkalmaz. Viszont a tapasztalat azt mutatja, hogy rossz a prognózisa azoknak, akiket így lehet intubálni. Ezért azok halálozását vizsgálták, akiket kórházba érkezésük előtt érzéstelenítés nélkül intubáltak.

Helikopteres sürgősségi mentőszolgálat adatait vizsgálták. Valamennyi beszállítottat orvos is kísérte, de a sérültek egy része előzőleg paramedikális intubatióban részesült.

1990–1996 között 1628 beteget intubáltak kórházon kívül, közülük 148 nem sérült volt. Az 1480 esetből 492-t (33,2%) intubáltak praemedicatio nélkül: 275-öt orvos, 216-ot paramedikális személy. 486 sorsa ismert: egyetlen sérült élte túl, akin áthatoló mellkasi sérülés miatt a helyszínen végeztek thoracotomiát pericardialis tamponade megszüntetésére, myocardiumvarrattal.

Ezek alapján az érzéstelenítés nélkül végzett intubatio hasznossága kétségbevonható. Intubatio sikeresen csak mélyen öntudatlan állapotban lévő betegen, közel a halálhoz végezhető. A paramedikális személyzet 20 év óta végzi ezt a gyakorlatot, melyet eddig megfelelőnek tartottak. A beavatkozást eleinte főként nem traumás szívmegállás esetén végezték, de jelenleg – irodalmi adatok szerint – ennek helyessége is megkérdőjelezhető.

A légutak elzáródása okozta praehospitalis halálozás egyszerűbb eszközökkel is megelőzhető. A drog nélkül végzett laryngoscopia és intubatio az intracranialis nyomásfokozódás, hányás és fel nem ismert nyelőcsőintubatio kockázatát hordozza. Az Egyesült Államokban a paramedikális gyakorlatban is elfogadott drog használata, de így is magas a szövődményarány.

Kevés a bizonyíték a súlyos fedett sérülések optimális praehospitalis kezelésével kapcsolatban, nincs kontrollált vizsgálat a légutak biztosításáról. Az Egyesült Királyságban a paramedikálisok szerepét is vitatják, a drog nélküli intubatio további alapos vizsgálatot igényel.

Kazár György dr.

[Rovatvezető: a hypnoticum és izomrelaxans nélkül, de lidocain spray helyi érzéstelenítésben végzett intubálás gyors és hatékony beavatkozás a gyomortartalom és/vagy vér aspiratiójának kivédésére, a művi lélegeztetés feltételeinek megteremtésére, eszméletlen, shockos, apnoes, asystoliás sth. sérült azonnali ellátásakor.

A szerzők álláspontja ezzel az eljárással szemben erősen vitatható, annál is inkább, mivel a közleményből (referátumból) nem derül ki, hogy a 485 sérült halálának pontosan mi volt az oka, illetve közülük hányban fordult elő agynyomásfokozódás (beékelődés), aspiratio vagy oesophagusba való intubálás – mint az ilyen intubálási módszer kockázata?

Alternatív, egyszerűbb légútbiztosító eszköz lehetne például a laryngealis maszk, de ennek ma már megvan a jól kialakult indikációs területe.]

Incze Ferenc dr.

Sportorvostan

A dinamikus testedzés hatása a vérnyomásra. Fagard, R. H. (Univ. of KU Leuven, Hypertension and

Cardiovasc. Rehab. Unit.): Med. Sci. Sports Exerc., 2001, *33*, Suppl. 484.

A hypertonia kezelésében az elfogadott életmódtényezők a testtömegcsökkenés, a sófogyasztás csökkentése, az alkoholfogyasztás mérséklése és a rendszeres testmozgás. Milyen testmozgás a legkedvezőbb? – ez a dolgozat, de a mintegy háromszáz oldalas különszám többi cikkének is a témája, amelyekben sorra veszik a tréning jellegéről szerzett ismereteket azokban a kórállapotokban, ahol az edzés hatékonyan segíti a javulást.

Az 1998 előtt közölt random, kontrollos, legalább 4 hetes edzésprogramokat ismertető tanulmányokat elemezte a szerző. Negyvennégy ilyet talált, 2674 személy részvételével, akik kora 21 és 79 év között volt, átlagosan 44. Az edzés tartama 4–52 hét között, átlag 16 hét volt, zömmel heti 3 edzés, az intenzitás 30–87%, átlag 65% a maximális oxigénfelvevő képesség arányában megadva. Két tanulmány a laktátküszöböt tekintette az edzésintenzitás meghatározójának.

A normotenzív (140/90 Hgmm alatti vérnyomású) csoportokon az átlagos vérnyomáscsökkenés 3,4/2,4 Hgmm volt, míg a 16 hypertensiós csoportban 74,/5,8 Hgmm. A maximális oxigénfelvétel 11,8%-kal nőtt, a testtömegindex 1,2%-kal, a pulzus 6,8%-kal csökkent. A-erejű evidencia, hogy a hypertensiósok vérnyomása nagyobb mértékben csökken, mint a normotensiósoké.

Az összes edzésmennyiség (gyakoriság, tartam, intenzitás együtt is) csak a systolés értéket befolyásolta, a hosszabb edzésperiódus alatt kisebb vérnyomáscsökkenést láttak. A diastolés vérnyomást nem befolyásolta az edzések intenzitása, míg a systolés nyomás nagyobb csökkenését észlelték több tanulmányban, ha az edzés 40%-os intenzitású volt, mint ha 70% körüli. Nincs azonban meggyőző bizonyíték arra, hogy az edzés intenzitása és a bekövetkezett vérnyomáscsökkenés kapcsolatban lenne. A heti 3 és 5 edzés, a 30 és 60 perces tartam hatása között nem láttak jelentős különbséget. A heti hét edzés hatása erőteljesebb.

A fizikai aktivitás volumenét a testmozgás energiaigényével jellemezték, a számításmódot ismertették. Heti 363 és 1866 kcal közötti értékek (átlagosan 850) jellemezte a közölt testmozgást, de ez nem adott szignifikáns korrelációt a vérnyomásváltozásokkal.

A heti 3–5, alkalmanként 30–60 perces, az aerob kapacitás 40–50 százalékát igénybe vevő testmozgás látszik a legkedvezőbb hatásúnak a vérnyomáscsökkentésre.

[Ref.: A hypertoniások átlagos vérnyomáscsökkenését 11/8 Hgmm-re teszi a szakirodalom, a csökkenés a betegek háromnegyed részén észlelhető (genetika?). Hatásosabbnak tartják azokat a tréningeket, amelyek relaxációs elemeket, stretchingeket, tai-chi jellegű feladatokat is tartalmaznak. Lásd még: Hypertonia-Nephrologia 1997, No 1,172-176.]

Apor Péter dr.

A terhelhetőséget korlátozó mitochondrialis myopathia. Flaherty, K. R. és mtsai (Univ. of Michigan, Ann Arbor, e-mail: fmartine@umich.edu): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, *164*, 425.

A michigani egyetem Dyspnoe Klinikájára 4 év alatt 1446 beteget utaltak be, 23%-ukról, 331 betegről nem derült ki a csökkent terhelhetőségüket, a terhelés során fellépő légzési nehézségeiket magyarázó kardiológiai, pulmonológiai vagy neurológiai betegség.

A 331-ből 28-ban a mitochondrialis myopathia diagnózisát állították fel a vázizomból nyert izom hisztokémiai és biokémiai analízisével. Az ergometriás terhelés során eléggé jellegzetesen alakultak e betegek mutatói: a pulzusszámuk gyorsabban nőtt, mint a megfelelő kontrolloké, az oxigénfelvétel nem lineárisan nőtt a terheléssel, hanem korán ellapult, sokkal több levegőt ventiláltak egy liter oxigénhez jutásért, a légzési tartalék (max. akaratlagos ventiláció) 85%-át is kihasználták a kontrollok sokkal alacsonyabb értékével szemben, a ventilatiós anaerob küszöbük általában alacsony, ahogy az aerob kapacitásuk is, bár hat személy elérte az elvárt maximális oxigénfelvétel értéket. A hypercirculatio és a hyperventilatio azonban korántsem csak e betegségben fordul elő. A maximális belégző erő lényegesen kisebb volt, mint az elvárt érték. A tejsavat nem mérték, a légzésfunkciós értékek, a kardiológiai vizsgálati eredmények normálisak voltak.

Ha egyéb betegség nem derült ki, a szokatlan mértékű terheléses nehézlégzés, a spiroergometria során észlelt túlzott ventiláció és pulzusemelkedés, a csökkent légzőizomerő felveti a mitochondriumeltérés okozta myopathia lehetőségét, melynek lényege, hogy nem képes elegendő vagy elég gyors adenozin-trifoszfát képzésére az izomzat.

[Ref.: Sajnos a cikkből nem derült ki, hogy a vázizmot – melyből a biopsziás mintát nyerték – milyen kontraktilis és relaxációs tulajdonságok jellemzik ilyenkor.]

Apor Péter dr.

Stroke

A klinikai osztályozási sémák érvényessége a stroke előrejelzésére. Eredmények a pitvarfibrilláció nemzeti regiszteréből. Cage, B. F. (Div. of. General Med. Sciences, Washington Univ. School of Med. 660 S. Euclid Ave. St. Louis, Mo. 63110). JAMA, 2001, *285*, 2864-70.

A pitvarfibrillációban szenvedők heterogének az ischaemiás stroke rizikója szempontjából. A különböző szubpopulációkban az évi arány 2%-nál kisebb és 10%-nál nagyobb is lehet, a rizikó becslésének szempontja szerint is. Mivel az antithromboticus therápia hatékonysága függ a rizikó nagyságától, indokolt objektív becslésre törekedni.

A szerzők az USA különböző régióiból, 7 államból állították össze a pitvarfibrilláció nemzeti regiszterét olyan 1733 Medicare ellátásban részesülő, 65–95 év közötti személy kórházi zárójelentéséből, akiknek pitvarfibrillációja nem reumás eredetű és nem indikáltak warfarinkezelést a kibocsátás utánra. A betegek sorsát átlag 1,2 évig (2121 betegév) figyelték az ischaemiás stroke miatti kórházi újrafelvétel szempontjából.

Az átlag 4,4/100 betegév volt, de ha az általuk megállapított rizikótényezők egyike sem állt fenn, csak 1,9 (95% CI 1,2–3,0), míg ha mind a 6, ponttal minősített tényező jelen volt, akkor 18,2 (95% CI 10,5–27,49. 1–1 pontot kapott: anamnézisben hypotensio, 75 év feletti életkor, szívelégtelenség újkeletű exacerbatiója és diabetes, 3 pontot előzetes stroke vagy TIA. A rizikófaktorokat két másik (AFI = Atrial Fibrillation investigators és SPAF – Stroke Prevention and Atrial Fibrillation) munkacsoport egymástól néhány szempontból eltérő adataiból szerkesztették meg. Statisztikai analízissel megállapították, az általuk alkalmazott séma a másik kettőnél pontosabb előrejelzést adott.

[Ref.: A szerzők által CHADS2-nek elnevezett séma a stroke leggyakoribb okai közül 5-öt vesz figyelembe. Ezt még ki lehet egészíteni a dohányzással, a carostisstenosissal, mely az USA-ban a stroke esetek 20–30%-ában előfordul, és talán a mozgásszegény életmóddal is. A befolyásolható kockázati tényezők közül a vérnyomás jelentősége annak magasságával arányosan növekszik. Ezenfelül a hyperlipaemiának is lehet valami szerepe.

A nem befolyásolható tényezők között az életkor mellett van, aki a férfi nemet, a rasszt és a genetikai faktorokat is említi.

A cardialis rizikófaktorok között bizonyított nem csak a pitvarfibrilláció, hanem a coronariabetegség, a szívinfarktus, pangásos szívelégtelenség, bal kamra funkciózavar fali thrombussal és a mitralstenosis. Feltételezett, nem bizonyított okok: bal kamra hypertophia, foramen ovale apertum, pitvari septum aneurysma, mitralis annularis meszesedés vagy szálcsák, aortaívatheroma, aortastenois, mitralis prolapsus. Továbbá feltételezhető, de valószínűleg többségük nem gyakori rizikófaktor: migrén, oralis fogamzásgátló szedése, elhízás, alkoholizmus, stressz, alvási apnoe, sympathicomimeticumok tiltott drogok (kokain, amphetamin) emelkedett homocisztein szint, antifoszfolipid antitest, szisztémás gyulladás (C-reaktív protein), protein S vagy C hiány, V. faktor Leiden-mutáció, fertőzések (chlamidia pneumoniae, Helicobacter pylori).

A kockázat meghatározásának nagy jelentősége van a primer prevencióban. A befolyásolható tényezők között az életmód változása, az alapbetegség kezelése, esetleg ritkább okok felfedezése mellett az ACE-gátlást és a lipaemia csökkentését hasznosnak tartják. A másodlagos prevencióban egyértelműen előnyös az aspirin adása. Az, hogy a CHADS$_2$ nem csak egy újabb a többi séma közül, hanem általánosan használható, egyszerű módszer, azt más szubpopuláción végzett újabb vizsgálatokkal szükséges alátámasztani.]

Szabó Rezső dr.

Szexológia, szexuálpatológia

Az apák is egy kicsit „terhesek" lesznek. Berg, S. J., Wynne-Edwards, K. E. (Mayo Clin.) Fortschr. Med., 2001, *143*, 19.

A szülői szerepre vonatkozó felvilágosító tanfolyamot hallgató 23 leendő „apa" vállalkozott arra, hogy kísérleti alany legyen. A feleség terhessége alatt és még 3 hónapig a szülés után nyálukban vizsgálták a hormontartalmat (oestradiol, testosteron, cortisol). Kontrollként 14 olyan férfi szolgált, akiknek a felesége nem volt terhes.

A leendő apák testosteron- és cortisolszintje szignifikánsan csökkent, míg az oestradiolszint emelkedett a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

A szülés körüli időben 10 apa vállalta a gyakoribb vérvételt, és azt találták, hogy az oestriolszint fokozatosan emelkedett, a szülés után pedig azonos szinten maradt.

Úgy tűnik, biológiai szinten érthető, hogy az apáknak nagy szerepük van – legyen – abban, hogy az újszülöttet óvják, számukra meleg fészket készítsenek elő.

Aszódi Imre dr.

Hogyan védekezzenek a fiatal lányok? (Szerkesztőségi közlemény.) Fortschr Med., 2001, *143*, 63.

A fiatal lányok sokat tudnak az erogén zónákról és számos „figurát" is ismernek, de botrányosan kevés az ismeretük saját fogamzóképességükről. Sajnos a fiatalok nem elég intenzíven, sokan egyáltalában nem védekeznek. Így nem csoda, hogy évente 10 000 kiskorú – 18 év alatti – lány esik teherbe, s minden második meg is szakíttatja terhességét Németországban.

Joggal merül fel az a kérdés, hogy melyik fogamzásgátló módszer a legmegfelelőbb a fiatalok számára. A hőmérőzéshez az kell, hogy fegyelmezett legyen a lány, ciklusa pedig stabil. Az is fontos, hogy mindig ugyanabban az órában mérjék reggel a hőmérsékletüket. Igen, de hétvégén reggel soká alszanak.

A méhnyák vizsgálata és a hormontartalom meghatározása a nyálban szintén kétes megbízhatóságú.

A pesszárium elcsúszhat és akkor nem véd. Intrauterin eszköz sem ajánlott, mert elcsúszhat.

A kondom főleg a nemi úton terjedő fertőzésektől óv, de a fiatalok nem nagyon szeretik.

A legmegfelelőbb tehát a kevés hormont tartalmazó tabletta. Többnyire kibírja a 12 órás késést is, és sok a pozitív mellékhatása (kevesebb vérzés, pontosan jelentkezik, csökken a fájdalom, az arc acneja is javul).

Aszódi Imre dr.

Szív- és érsebészet

Carotis- és coronariabetegség szimultán műtétei használható, vagy magas kockázatú kombináció? Grabitz, K., Ommer, A., Schmitt, H. H. és mtsai (Heinrich-Heine Egyetem Ér- és Vesetranszplantációs, valamint Szív- és Mellkassebészeti Klinika, Düsseldorf, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 485-490.

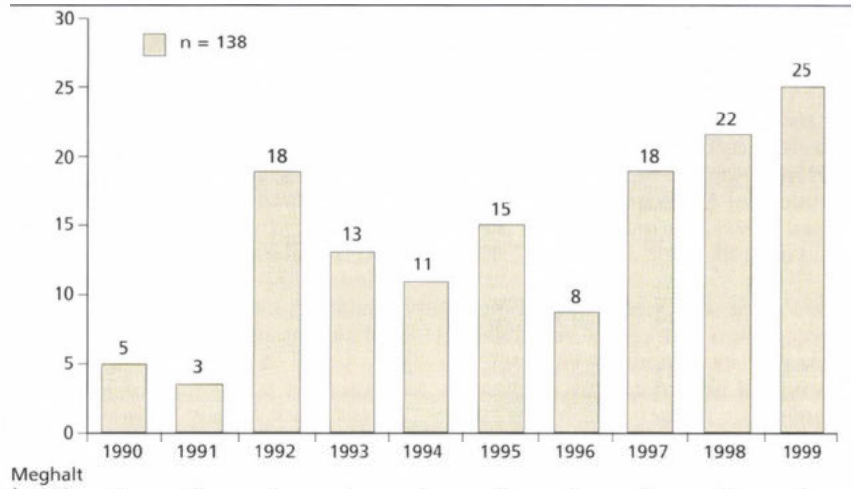
A szerzők két klinika együttműködése alapján adatokkal megerősítve a carotis- és coronariarevascularisatio egy ülésben történő elvégzését javasolják. Az 5 oldalas közlemény 4 ábrát, 1 irodalmi összehasonlító táblázatot és 31 irodalmi hivatkozást közöl. Mindkét betegség rizikót jelent hordozójának. Mindkét betegség műtéti megoldása szövődményekkel terhelt. A dolgozatot közreadó intézményeknél az irodalmi adatokkal megegyező szinten végzik külön-külön a beavatkozásokat: 7941 coronariaműtét után a postoperativ enzim- és EKG-eltérés – postoperativ myocardialis infarctus – 5%-ban, központi idegrendszert érintő postoperativ deficit 2,2%-ban, 30 nap utáni halálozás 2,3%-ban fordult elő. Leírásuk szerint a coronariaműtétre váró betegek 30%-ánál carotisstenosis igazolható, 3–16%-ban a beteg szignifikáns carotisstenosissal rendelkezik. A carotisműtétre kerülő betegeknél 45,8%-ban coronaria érintettség is regisztrálható, és 60%-ban az alsó végtag verőérrendszere is érintett.

1992–1999 között 104 kombinált műtétet végeztek (egy ülésben carotis és coronariarevascularisatio) 80 férfi és 24 nőbetegnél (az átlagos életkor 67 ± 7 év). A beavatkozás előtt a neurológiai status 60%-ban tünetmentes, 29%-ban II. stádium (transitoricus ischaemiás attack után) és 11%-ban III. stádium (neurológiai deficit) volt. 48%-ban instabil angina, 41%-ban infarctus az anamnézisben, 13%-ban percutan transluminalis coronaria angioplastica korábban és 10%-ban előrement coronariaműtét jellemezte a kardiológiai indikációs kört. A betegek 32%-a cukorbeteg, 76%-a hyperlipoproteinaemiás, 47%-a kövér, 54%-a dohányos és 92%-a magas vérnyomásban szenvedő volt.

A carotisműtét thrombendarterierectomia és vénás folt plastica volt. A szívműtét hagyományos aortocoronaria bypass volt. Az eredmények így összegezhetők:

– 7 beteg (6,6%) postoperativ neurológiai deficit,
– 1 beteg (1%) meghalt stroke miatt,
– 7 beteg (6,6%) cardialis szövődmény,
– 3,8% halálozás stroke nélkül,
– 4,8% teljes halálozás mindkét területet figyelembe véve.

Az irodalmi összehasonlítás 12 közlemény és a szerzők adatait tartalmazza – részletes bontásban. A táblázatot összesítve (referáló kivonat kalkulációja) így mutathatjuk be: 2145 betegnél együttes műtét után a neurológiai komplikáció 8,8%, a myocardialis postoperativ infarctus 6,6% és a halálozás 12,08%. Az irodalmi adatok, amelyek alapján e számok a táblázatból kiszámíthatóak, meglehetősen széles körben szórnak (például a halálozásnál 0–17,1% között).



1. ábra: Szimultán műtétek: coronaria + eversiós carotis endarterectomia (1990–1999)

A szerzők a coronaria- és carotisrevascularisatio „egy ülésben" történő végrehajtását válogatott esetben javasolják.

[Ref.: A közlemény korrekt adatokat mutat be. Ajánlása elfogadható. A gondolat felveti az ér- és szívsebészeti együttműködés fontosságát. Hazánkban mind a négy egyetemi és egy önkormányzati intézményben adottak a feltételek. E téren a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Ér- és Szívsebészeti Klinikája úttörő munkát végzett Magyarországon.

Az 1. ábra adataiból kiszámolható, hogy klinikánk halálozása 7,24%. Az együttes műtét haszna a beteg számára a kisebb terhelés (egy narcosis, egy kórházi bentfekvés, egy „izgalom"), a cost/benefit szempontjából az alacsonyabb szövődményráta és az alacsonyabb költségkihatás. Magyar viszonyok mellett a HBCS-ban az eljárás kódolható.]

Nemes Attila dr.

Szív- és keringési betegségek

A cardiovascularis szövődmények kockázata és a szelektív COX-2 gátlók közötti kapcsolat. Muherjee, D., Nissen, S. E. és Topol E. (Department of Cardiovascular Medicine, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, USA): JAMA, 2001, *286*, 954-959.

Az atherogenesis gyulladásos jellegzetességeket mutató folyamat, és a szelektív ciklooxigenáz-2- (COX-2-) gátlók potenciálisan antiatherogen tulajdonsággal is rendelkezhetnek a gyulladásgátló tulajdonságuk révén. Azonban a vasodilatatiós és thrombocytaaggregatiós tulajdonságú prosztaciklin termelődésének gátlása miatt a COX-2 antagonisták a prothromboticus aktivitás fokozódásához vezethetnek.

A szerzők arthritisben és izom-ízületi fájdalmakban szenvedő, de koszorúér-betegség nélküli egyének körében alkalmazott COX-2-antagonisták cardiovascularis hatásait vizsgálták a MEDLINE segítségével 1998 és 2001 februárja között megjelent COX-2 alkalmazásával foglalkozó közlemények alapján. Ugyanígy áttekintették a gyógyszergyáraknak a FDA-hoz küldött releváns engedélykérelmeit is.

Kutatásuk során két nagy randomizált tanulmányt elemeztek, a Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study-t (VIGOR; 8076 beteg), és a Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study-t (CLASS; 8059 beteg), valamint két kisebb tanulmány (Study 085-ban 1042 beteg, és a Study 090-ben 978 beteg vett részt). A VIGOR tanulmány eredményei azt mutatták, hogy a thromboticus jellegű cardiovascularis események (myocardiuminfarctus, instabil angina pectoris, intracardialis thrombus, abortált szívhalál, hirtelen halál, ischaemiás stroke és TIA) kialakulásának relatív kockázata rofecoxibkezelés során a naproxenkezeléssel összehasonlítva 2,38 (95% CI 1,39–4,00; p = 0,002) volt. A CLASS tanulmányban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a cardiovascularis eseményekben (myocardiuminfarctus, stroke és elhalálozások) a celecoxibbal és a NSAID-val kezeltek között történt összehasonítás során. A COX-2-gátlók alkalmazása szempontjából az éves myocardiuminfarctus előfordulási aránya a VIGOR és CLASS tanulmányban szignifikánsan magasabb volt, mint a placebocsoport betegei körében 23 407 beteg legutóbbi metaanalízise alapján a primer prevenciós tanulmányok során (0,52%): 0,74% a rofecoxibcsoportban (p = 0,04 a placebocsoporttal szemben a metaanalízisben) és 0,80% a celecoxibbal kezeltek csoportjában (p = 0,02 a placebocsoporttal összehasonlítva).

Aspirin alkalmazását a VIGOR tanulmányban nem engedélyezték és a rofecoxib adagja 50 mg/nap, a naproxen adagja 1000 mg/nap volt. A rofecoxibbal kezeltek csoportjában 111 cardiovascularis esemény bekövetkezését regisztrálták, míg a naproxennel kezeltek körében csak 50 esemény következett be. A CLASS tanulmányban aspirint is kaptak a betegek (< 325 mg/nap), a celecoxib adagja pedig 2 × 400 mg volt, míg az ibuprofen dózisa 800 mg vagy a diclofenacé 2 × 75 mg volt. A Study 085 1042 beteg körében a rofecoxibkezelés mellékhatásait (dózis 12,5 mg/nap) nabumetone-nal (dózis 1000 mg/nap) hasonlították össze: 3 cardiovascularis esemény történt a vizsgálat során; 1 (0,2%) a rofecoxibcsoportban, és kettő (0,4%) a nabumetone-csoportban. A Study 090 978 betege között 9 komoly cardiovascularis szövődmény következett be: 6 (1,5%) a rofecoxibbal kezeltek körében, 2 (0,5%) a nabumetone-csoportban és 1 (0,5%) a placebocsoportban.

A szerzők hangsúlyozzák, hogy a rendelkezésre álló adatok figyelmeztető jelek a COX-2-gátlók alkalmazásával kapcsolatban a cardiovascularis történések bekövetkezésének fokozott kockázata szempontjából. További prospektív vizsgáltok szükségesek azonban az ilyen jellegű kockázat jellemzőinek és nagyságának meghatározására.

Orosz István dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Az ectopiás terhesség: jelenleg. Lemus, J. F. (Department of Obstetrics and Gynecology, Olive View UCLA Medical Center, 1445 Olive View Drive, Sylmar, CA 91392, USA): Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2000, *12*, 369-375.

A méhen kívüli terhesség az Egyesült Államokban a terhesség első trimeszterében a vezető halálok. A hemodinamikailag stabil betegek kórismézjét a hüvelyi ultrahang és a β-hCG-vizsgálat segíti. Az iparilag fejlett országokban az ectopiás terhességek gyakorisága az utóbbi 20 évben hatszo-

rosára nőtt. Két évszakos gyakorisági csúcs van: június és december hónapokban. Kóroktani tényezők: a megelőző gyulladások, fertilisatio után az előfordulás 2,1 és 9,4% között ingadozik. A peteérés indukciója rizikótényező a méhkürtrepedésre. A halálozások oka 88%-ban a vérvesztés. A tubarepedéseket a mesosalpinxnál történt implantatio jellemzi. Ha a β-hCG- és oestradiolszint csökken, az expectans kezelés elfogadható. Jelenleg a laparoszkópiás kezelés választható kürtterhességnél. A methotrexat egyetlen adagja 75–96%-ban sikerre vezet. Talán a kis terhesség, az alacsony β-hCG- és progesteronszint, a szívaktivitás és haemoperitoneum hiánya eseteiben jobb a kezelés eredménye. A tubarepedéssel nem járó ectopiás terhességek 74%-ában a hasüregben szabad folyadék van. Az interstitialis terhesség standard kezelési módja a laparotomia. A cervixterhesség rendszerint súlyos vérzéssel jár, ami miatt sokszor hysterectomiát kell végezni. A methotrexat konzervatívabb megoldást tesz lehetővé.

Jakobovits Antal dr.

A koraszülött kettes és többes ikrek morbiditása és halálozása. Suri, K. és mtsai (Hussain N.: Department of Pediatrics, Division of Neonatology, MC 2948, 263 Farmington Avenue, Farmington, CT 06032, USA): J. Perinatol, 2001, *21*, 293-299.

A szerzők 7 éves periódusban 221 kora ikerszülést vizsgáltak. A kórlapja csak 212-nek volt meg: 177 kettes és 35 több magzatos ikeré. A 221 terhesség közül 434 újszülött túlélt. A kettes és többes szülések között a halálozásban különbség nem volt, sőt az adatok kevesebb mortalitásra utaltak a többes ikreknél. A 19 kettes iker elhalás az extrém koraszülés következménye volt. Ezek gestatiós kora 23–26 hét, súlyuk pedig 465–945 g volt.

A túlélő 328 iker nemének megoszlása: 177 (54%) lány és 151 (46%) fiú, a túlélő 106 többes ikeré pedig 49 (46%) lány és 57 (54%) fiú. A morbiditásban (retardáció, respirációs distressz szindróma, kamrai vérzés, necrotizáló enterocolitis) a két csoport között szignifikáns különbség nem volt. Antenatalis szteroidot a populáció 97%-a kapott.

A szerzők adatai azt mutatták, hogy a hasonló gestatiós korú és születési súlyú kettes és többes ikrek morbiditása és mortalitása között jelentős különbség nincs.

Jakobovits Antal dr.

Terápiás kérdések

A szív- és érrendszeri gyógyszeres kezelés felfüggesztése syncope esetén. Alsop, K., Mac Maho, M. (Department of Medicine for the Eldery, Bristol Royal Infirmary, Bristol, Anglia): Postgrad. Med. J., 2001, *77*, 403.

Idős – főleg szív- és érrendszeri megbetegedésben szenvedő – betegekben gyakoriak az ismétlődő eleséssel és syncopéval járó hypotensív megnyilvánulások. Többen bizonyítottnak látják, hogy az e betegeknek adott gyógyszerek hajlamosítanak elesésre és syncope kialakulására. A szerzők ezért intézetükben kétéves időszakban kívánták tanulmányozni e kérdést. A szívre ható gyógyszerek adását azonnal megszüntették, ha nemkívánatos mellékhatást észleltek, ha már nem tartották szükségesnek az illető gyógyszert – például a betegnek visszaállt a sinusrhythmusa – vagy ha az antihypertensiv szert kapó vérnyomása 120/80 Hgmm alá csökkent. Ha akár az anginás panaszok, akár a hypertonia ismét jelentkezett, visszaállították az addigi gyógyszereket. Összesen 338 betegük részesült szív- és érrendszerre ható kezelésben; e terápiát 65 esetben (19%) kényszerültek megszüntetni. Betegeik 63–94 évesek voltak (átlag: 80 év) s 75%-uk nő volt. 60%-uk szenvedett esés során sérülést; syncopét 55, praesyncopét 45, míg ismétlődő nem syncopalis esést 21%-ban tudtak bizonyítani. A 65 beteg – kiknek gyógyszerelését leállították – vezető kórisméje az alábbi megoszlást mutatta: orthostaticus hypotonia: 35%, vasovagalis syncope: 22, carotis sinus syndroma: 17, tachyarrythmia: 9, egyensúlyzavar: 6, symptomaticus tachycardia: 5, míg postprandialis hypotensio, hypothyreosis, illetve, centrális szédülés: 2–2%. Összesen e betegek 78%-ának tünetei javultak az addigi kezelés leállítására. A régebbi kezelés újbóli adása 70%-ban szükségtelennek bizonyult; megoszlás: antianginás szerek: 77%, tensiocsökkentők: 69, antiarrhythmicumok: 36%. A 13 anginás beteg közül 3-nak kellett ismét antianginás szereket adni, míg 41 tensiocsökkentőt szedő közül 13-at részesítettek ismét ilyen terápiában, ugyanakkor a 11 antiarrhythmicumot elhagyó közül heten szedték ismét ilyen hatású készítményeiket.

Általánosan ismert, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés eleséshez és syncopéhez vezethet: több összeállítás az értágítókat és antiarrhythmiás szereket egyenesen kockázati tényezőknek minősíti. A szerzők betegei idősek, kiknek kórelőzményében a syncope, a praesyncope és az esések előfordulása szokványos volt. Ennek ellenére 78%-uk tünetei javultak az addigi kezelés leállítására, s csak 9-en szorultak kiegészítő terápiára (pacemaker: 3, pszichoterápia: 3, pressoragensek: 2, thyroxinsubstitutio: 1).

Kétségtelen, hogy a szerzők betegeiben a szív- és érgyógyszerek súlyosbították a hypotensiv vagy bradycardiás hajlamot, tehát komolyan kell venni a gyógyszer indukálta hypotensiót s azt, hogy a kísérő tényezők, mint a dehydratio vagy a diureticus kezelés elősegíti az idős betegben kialakuló gyógyszer okozta hypotensiv hatásokat. Ugyanakkor a szerzők vizsgálata rámutatott arra, hogy ha szükséges, el kell hagyni – az esetek egy részében átmenetileg – a szív- és érrendszerre ható készítményeket. Azon betegeik több mint fele 80 évnél idősebb volt, kikben az antihypertensiv kezelést fel kellett függeszteniük. Több megfigyelés utal arra, hogy ilyen magas korban nem annyira előnyös a vérnyomáscsökkentők adása. A szívre ható gyógyszerek a leggyakrabban adott készítmények idős korban, ezért folytonosan figyelni kell esést és syncopét okozó hatásukra. Ha adásukat nem követi javulás, ne alkalmazzuk tovább e gyógyszereket.

Major László dr.

Toxikológia

A pentachlorphenolt tartalmazó és Lindan nevű rovarirtószerek genotoxikus hatása az emberi orrnyálkahártya-epithelre. Tisch, M. és mtsai (Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Abteilung für Toxikologie und Krebsrisikofaktoren, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 840-844.

A fertőző betegségek megelőzése fontos orvosi feladat, amiben nagy szerepe van az átvivő vektorok elleni küzdelemnek is. Itt fontos a rovarirtószerek alkalmazása, amelyeket szúnyoghálók vagy ruházat impregnálására alkalmaznak. A múltban számos olyan rovarirtószert alkalmaztak, melynek egészségkárosító hatása gyanítható volt. Ide sorolhatók a pentachlorphenolt (PCP) és a hexachlorcyclohexant (Lindan) tartalmazó sze-

rek. A PCP-vel átitatott textilszálakból a szer viseléskor a bőrön keresztül gyorsan felszívódik és, a vérben megfelelő mennyiségben kimutatható, ahogy ezt állatkísérletekben bizonyították. Ennek megfelelően ez a szer a WHO által 1991-ben 2b besorolást kapott. Felmerült a Lindan mutagén hatása is, amit ez ideig sem kísérletesen, sem epidemiológiai módszerrel nem bizonyítottak. A PCP és a Lindan is 1980-ig a civil területen főleg az erdészetben és a hadseregben széles körben alkalmazásra került. Minden használt nehéztextíliát, de az egyenruhákat és a gumirészeket is PCP-vel impregnáltak. A hálózsákokat Detmol-Tex Bw nevű szerrel kezelték, amelynek hatóanyaga szintén Lindan és methoxychlor volt. 1995-ben végzett qualitativ és quantitativ vizsgálat a hadseregben használt hátizsákokra és hálózsákokra kiterjedve ezekben még mindig talált DDT-t, DDE-t, methoxychlort, permethlint, chlorophent és foszforsavésztert, valamint Lindant és PCP-t. Itt a törvényileg megengedett PCP-határérték (5 mg/kg) 80-szoros túllépését találták (400 mg/kg). Ezen tanulmány az általános egészségkárosító hatásokkal nem foglalkozik, a vizsgálat célja a két alkalmazott rovarirtószer genotoxikus hatásának vizsgálata az emberi sejtekben, az orr különböző területén.

Vizsgálataikhoz krónikus sinusitis vagy orrkagyló-hyperplasia miatt végzett műtétnél nyert anyagot alkalmaztak. A műtét során eltávolított szövetet azonnal feldolgozták. A cikk részletesen leírja az alkalmazott laboratóriumi eljárást, melynek során az életképesség meghatározása után (tripánkék kizárási teszt), az anyagot rövid ideig tápfolyadékba tették. Ezután következett egy 60 perces inkubáció PCP-vel (0,3, 0,75 és 1,2 mmol/ml) és Lindannal (0,5, 0,75 és 1 mmol/ml). Az indukált DNS-károsodás meghatározására (egyes és kettős lánc töredezés) mikroelektroforetikus eljárást alkalmaztak. Az értékelés után fluoreszcens mikroszkópos vizsgálatot végeztek képalkotó rendszerrel.

A szerzők 85 próbát vizsgáltak és értékeltek ki, mely 73 férfiból 12 nőből származott. Az adatok értékeléséhez a vizsgált személyek alkoholfogyasztására és dohányzására vonatkozó kérdőívet is feldolgoztak. Az adatokat a Német Rákkutató Centrum biostatisztikai osztályán értékelték.

Meglepő bizonyossággal volt kimutatható a PCP genotoxikus hatása. Már 0,3 mmol/ml-től 0,75 mmol/ml-ig a középső orrkagylók nyálkahártyasejtjeinek átlagosan több, mint 50–70%-ában DNS-károsodás volt kimutatható. 1,2 mmol/ml PCP-koncentrációnál már átlagban 92%-ban DNS-károsodást mutattak a vizsgált sejtek. Az alsó orrkagyló nyálkahártyasejtjei kisebb érzékenységet mutattak. 1,2 mmol/ml PCP koncentrációnál átlagosan a vizsgált sejtek 64%-a mutatott DNS-károsodást. Ennek a különbségnek az oka ezideig nem ismert. Egyrészt szóba jöhet a középső orrkagyló nyálkahártyájának alapvetően magasabb vulnerabilitása. Másrészt elképzelhető, hogy a különböző sejtanyagcsere, a különböző enzimállomány okozhat kifejezettebb genotoxikus reakciót a középső orrkagyló területén. Ezzel összefügg az a tény, hogy fűrészpor-expozíciónak kitett dolgozóknál az orr- és orrmelléküregrák a középső kagyló területéről indul ki. A PCP megfigyelt genotoxicitásából az emberi orrnyálkahártya-epithelre azonban nem lehet direkt következtetést levonni a fokozott rákrizikóra. A PCP-hez hasonlóan a múltban a Lindant is gyakran alkalmazták rovarirtószerként. Gabona- és fatermékek és textíliák konzerválására is alkalmazható, bár használatát az utóbbi időben szigorúan szabályozták, lassú leépülése miatt még ma is okozhat környezetkárosodást. A PCP-hez hasonlóan a Lidannál is kimutatható a kimondott genotoxikus hatás az emberi orrnyálkahártyára. Itt is kimutatható a dózissal összefüggő hatás. Szintén megállapítható a középső orrkagyló szignifikáns vulnerabilitása az alsó orrkagylóhoz képest.

A szerzők vizsgálataik alapján ajánlják a tartósabb expozíciónak kitett személyek hosszabb ideig való megfigyelését. Másrészt lehetőség szerint célszerű az ilyen anyagokkal kezelt nehéztextíliák és ruházati anyagok használatának mellőzése, hogy az érintett személyek újabb expozícióját elkerüljék.

Tolnay Sándor dr.

Traumatológia

A proximalis felkartörések epidemiológiája. Court-Brown, C. M., Garg, A., McQueen, M. (Roy. Infirmary, Edinburgh, Anglia): Acta Orthop. Scand., 2001, *72*, 365-371.

Öt év 1027 törését dolgozták fel a 700 000 lakost ellátó kórház fekvő és járó beteg sérültjeiből. A gyermekkortól előforduló törés gyakorisága az életkorral emelkedik, korspecifikus incidenciája 80–89 év közötti nők körében a legmagasabb. A csípőtáji töréssel összehasonlítva inkább egészséges időskorúakban gyakori, a sérültek túlnyomó többsége (90%) otthon él, önálló életmódot folytatott.

A 278 férfi átlagos életkora 56 év, a 747 nőé 70 év. A bal felkar törése valamivel gyakoribb, a domináns és nem domináns felső végtag érintettsége közel azonos (6,5% a balkezes). A téli hónapokban gyakoribb a sérülés. A sérültek közel tizedének egyéb törése is volt: 34 dislocatióval járó alkartörést, 24 csípőtáji törést szenvedett.

Messze leggyakoribb a sík terepen elesés (87%), szerepel még magasból (lépcsőn) leesés, sportsérülés és közúti közlekedési baleset is (4–4%-ban). A sík terepen esők életkora (átlag 69 év) lényegesen magasabb, mint a többi sérülté.

Részletesen foglalkoznak a töréseknek az irodalomban szereplő két felosztásával. A Neer-felosztást tartják kevésbé használhatónak, mert a törések közel fele a 15 lehetséges csoport közül az elsőbe esik, s az összes törések 95%-a három csoport között oszlik meg.

A törések 1/5-e esik 50 évesnél fiatalabbakra, csak 1% a serdülőkorú. Bár a törés fiatalokon következik be adekvát behatásra, a súlyosabb formák az időskorra esnek.

Kazár György dr.

Az időjárási és szezonális tényezők összefüggése egy I. szintű traumaközpont felvételi volumenével. Bhattacharyza, T., Millham, F. H. (Dept. Orthop. Surg. and Surg., Boston Med. Center, USA): J. Trauma, 2001, *51*, 118-122.

A szerzők 6 év (1992–1998) anyagában vizsgálták, hogyan függenek össze az időjárási és szezonális tényezők a sérültek felvételével a bostoni traumaközpontban.

2192 nap alatt 9408 sérültet vettek fel (napi 4–29-et). Hónapok szerint július (+28%) és augusztus (+17%) emelkedett ki, a legalacsonyabb értéket márciusban találták. A hét napjai közül szombat (+24%) és vasárnap emelkedett ki, a legalacsonyabb értéket szerda mutatta.

Az időjárási tényezők közül a magas hőmérséklet járt több balesettel. A havas napok nem mutattak eltérést az átlagtól, esőben kevesebb volt a sérültfelvétel, de a levegő nedvességtartamának önmagában nem volt jelentősége.

A vizsgált tényezők hatását egymástól függetlennek találták. Az észlelt eltérések Massachusett keleti részére érvényesek, ahol az időjárás

eléggé változatos, de nem vihetők át közvetlenül más vidékekre.

A kórházvezetésnek azonban bizonyos következtetések levonására lehetőséget nyújt: nyáron viszonylag nagyobb a kórház igénybevétele, fiatalok bevetésére elsősorban keddszerda alkalmas.

Kazár György dr.

Kerékpárbaleset okozta súlyos sérülések és halálozás Svédországban 1987–1994 között. Boström, L., Nilsson, B. (Dept. Gen. Surg. Söder Hosp., Dept. Cancer Epid. Karolinska Inst., Stockholm): J. Trauma, 2001, *50*, 900-907.

A svéd nemzeti kórházi elbocsátási regiszter adatain kívül feldolgozták a halálozási regisztert is. A 34 606 felvett sérült közül 9992 szenvedett motoros járművel ütközést. Az 568 helyszíni halálesetből is 457 erre a csoportra esett. Nemek szerint 20 000 volt férfi, 14 600 nő. Évente százezer lakosra átlagosan 57 kerékpáros sérülés jutott.

A férfiak halálozási aránya (9,4%) közel kétszerese volt a nőkének (5,2%). Jelentősen magasabb volt a halálozás aránya azokban az esetekben, amikor a kerékpár motoros járművel ütközött (9,2, ill. 7,1%).

Leggyakoribb (46%) a fej sérülése volt, súlyos agykárosodás a motoros járművel ütközésnél volt a legmagasabb arányú. Minden ötödik szenvedett alsó végtag sérülést. A sérültek harmada szorult műtétre, egytizedük többre is.

A halálozás kockázata idősekben kiemelkedően magasabb volt. Az 5–14 éves gyermekek és a 75 éven felüliek szenvedték el a legtöbb balesetet.

Svédországban – ha arányuk újabban emelkedik is – kevesen viselnek a kerékpározáshoz sisakot. Súlyos fejsérüléseik aránya alacsonyabb is volt, ez így nem érte el a szignifikanciát.

Kazár György dr.

WHO-tájékoztató

A FAO/WHO felhívása a nemzetközi együttműködés fokozására az élelmiszer-biztonsági és minőségi problémák megoldása érdekében. WHO Press, 2001, *30*, 1-3.

Az Egyesült Nemzetek Élelmezési és Mezőgazdasági Világszervezete (FAO) és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) felhívással fordult a világ országai felé, hogy az emberi egészség védelme érdekében mindenütt kerüljenek előtérbe a nemzetközileg elfogadott, tudományosan megalapozott élelmiszer-biztonsági és minőségi előírások.

A WHO főigazgatója, *Dr. Gro Harlem Brundtland* 2001 júliusában Genfben, a FAO/WHO Codex Alimentarius Commission ülésén elmondott beszédében felhívta a figyelmet arra, hogy az áruk és a személyek mozgása felgyorsult, világmértékűvé vált, és nemzetközi együttműködésre alapuló stratégia nélkül már nem lehet megküzdeni a felmerülő újabb és újabb élelmiszer-biztonsági problémákkal.

A FAO helyettes főigazgatója, *Hartwig de Haen* hangsúlyozta, hogy az élelmiszer-biztonsági események az utóbbi időben soha nem látott mértékű közérdeklődést váltottak ki. Felszólította a kormányzatokat, hogy a fogyasztói aggályokat vegyék nagyon komolyan, és ne próbálják azokat lebecsülni.

A FAO/WHO együttes fennhatósága alatt működő Codex Alimentarius Commission az élelmiszer-biztonsági és minőségi előírásokkal foglalkozó legmagasabb szintű nemzetközi szervezet, melynek jelenleg 165 ország a tagja.

A FAO/WHO Codex Alimentarius Commission legutóbbi ülése során elhangzottak rávilágítottak, hogy az élelmiszer-biztonsági rendszereknek az élelmiszerlánc teljes folyamatában, termőföldtől az asztalig történő kialakítása és megfelelő működtetése mindenkinek előnyös. A fejlett országok nagyobb biztonságban lehetnek az importált fogyasztás, mind az export lehetősége fokozódik. Hangsúlyozták, hogy mindenkinek joga van a tápláló és biztonságos élelmiszerekhez. Egyes, nem teljesen feltárt élelmiszer-biztonsági témákban (BSE, GMO, mikrobiológiai élelmiszerszennyeződések stb.) további összehangolt kutatások szükségesek.

Mind a WHO, mind a FAO vezetője hangsúlyozta, hogy a Codex Alimentarius tevékenységére a jövőben nagyobb figyelmet kell fordítani, annak eredményeit széles körben ismertté kell tenni, és a munkába mindinkább be kell vonni a fejlődő országokat is.

A fejlődő országok élelmiszer-biztonsággal kapcsolatos intézményrendszereinek megfelelő kiépítése érdekében a FAO és a WHO egy alap létrehozását kezdeményezte. Ez segítséget nyújtana a fejlődő országok élelmiszer-szabályozó rendszereinek kiépítéséhez, a nemzetközi élelmiszer-kereskedelemben való versenyképes részvételhez és a Codex Alimentarius munkájához történő aktív csatlakozáshoz. A megfelelő információk hiányában ugyanis ezek az országok könnyen a különböző kereskedelmi érdekcsoportok nyomása alá kerülhetnek.

A WHO becslése szerint évente körülbelül 2 millió gyermek hal meg szennyezett élelmiszer vagy víz fogyasztása miatt bekövetkező hasmenéses megbetegedésben. A világon évente több milliárdra tehető az élelmiszer eredetű megbetegedések száma. Még a fejlett országokban is a lakosság egyharmada érintett évente, és a következményes halálozást 20 fő/1 millió lakosra becsülik évente. Ezek az adatok csak a heveny, főleg mikrobiológiai eredetű megbetegedésekre vonatkoznak. Ha az élelmiszerek által hordozott kémiai veszélyek hatását is figyelembe vesszük, az élelmiszer eredetű megbetegedések által jelentett teher még súlyosabb.

Szabó Mária dr.

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

Szerkesztőség

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

Készítmény neve	Forg. Eng. Tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Bisogen 5 mg filmtabletta	Merck	bisoprolol	5 mg	béta-receptor-blokkoló
Bisogen 10 mg filmtabletta	Merck	bisoprolol	10 mg	béta-receptor-blokkoló
Aminoven infant 10% infúzió 100 ml	Fresenius Kabi	amino acids	10%	infúziós oldat
Aminoven infant 10% infúzió 250 ml	Fresenius Kabi	amino acids	10%	infúziós oldat
Aminoven 5% infúzió 500 ml	Fresenius Kabi	amino acids	5%	infúziós oldat
Aminoven 5% infúzió 1000 ml	Fresenius Kabi	amino acids	5%	infúziós oldat
Aminoven 10% infúzió 500 ml	Fresenius Kabi	amino acids	10%	infúziós oldat
Aminoven 15% infúzió 500 ml	Fresenius Kabi	amino acids	15%	infúziós oldat
Epirubicin-ebewe 10 mg/5 ml injekció	Ebewe	epirubicin	10 mg/5 ml	citosztatikum
Epirubicin-ebewe 50 mg/25 ml injekció	Ebewe	epirubicin	50 mg/25 ml	citosztatikum
Epirubicin-ebewe 100 mg/50 ml injekció	Ebewe	epirubicin	100 mg/50 ml	citosztatikum
Lisinopril-ratiopharm 5 mg tabletta	Ratiopharm	lisinopril	5 mg	ACE-gátló
Lisinopril-ratiopharm 10 mg tabletta	Ratiopharm	lisinopril	10 mg	ACE-gátló
Lisinopril-ratiopharm 20 mg tabletta	Ratiopharm	lisinopril	20 mg	ACE-gátló
Relpax 20 mg filmtabletta	Pfizer	eletriptan	20 mg	migrénellenes szer
Relpax 40 mg filmtabletta	Pfizer	eletriptan	40 mg	migrénellenes szer
Tritace 10 mg tabletta	Aventis	ramipril	10 mg	ACE-gátló
Akineton SR 4 mg retard tabletta	Knoll	biperiden	4 mg	antiparkinzon szer
Resovist 0,9 ml injekció fecskendőben	Schering	ferrum	28 mg/ml vas	röntgenkontrasztanyag
Resovist 1,4 ml injekció fecskendőben	Schering	ferrum	28 mg/ml vas	röntgenkontrasztanyag
Klosterfrau hypericum drazsé	Klosterfrau	extr. hyperici herba	70–130 mg	egyéb antidepresszív szer
Nexium 20 mg filmtabletta	Astra	esomeprazole	20 mg	peptikus fekély gyógyszere
Nexium 40 mg filmtabletta	Astra	esomeprazole	40 mg	peptikus fekély gyógyszere
Uft kapszula	Pharmavit	tegafur*	100 mg	daganatellenes szer
Engerix-B vakcina gyermekeknek	SB	vaccina	10 µg	hepatitis B elleni vakcina

Készítmény neve	Forg. Eng. Tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Engerix-B vakcina gyermekeknek fecskendőben	SB	vaccina	10 µg	hepatitis B elleni vakcina
Engerix-B vakcina felnőtteknek	SB	vaccina	20 µg	hepatitis B elleni vakcina
Engerix-B vakcina felnőtteknek fecskendőben	SB	vaccina	20 µg	hepatitis B elleni vakcina
Paroxat 20 mg filmtabletta	SB	paroxetine	20 mg	antidepresszáns
Norfloxacin-ratiopharm 400 mg ftabl.	Ratiopharm	norfloxacin	400 mg	antibiotikum
Nidol 100 mg tabletta	Eurodrug	nimesulide	100 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Nidol 100 mg por tasakban	Eurodrug	nimesulide	100 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Cefotax T3A 500 mg injekció	T3A Pharma	cefotaxime	500 mg	antibiotikum
Cefotax T3A 1 g injekció	T3A Pharma	cefotaxime	1 g	antibiotikum
Nasopax orrspray felnőtteknek	Meditop	bromhexine+	12 mg	orrödémát csökkentő szer
Nasopax orrspray gyermekeknek	Meditop	bromhexine+	6 mg	orrödémát csökkentő szer
Prontoket 5% spray	O.P. Pharma	ketoprofen	5%	lokális gyulladásgátló A.C.R.A.F.
Fludara 10 mg filmtabletta	Schering	fludarabine	10 mg	daganatellenes szer
Lescol XL 80 mg retard filmtabletta	Novartis	fluvastatin	80 mg	lipidszintcsökkentő szer
Zarem 1% krém	UCB	batenafine	1%	gombaellenes szer
Simvacol 5 mg filmtabletta	Biogal Rt	simvastatin	5 mg	lipidszintcsökkentő szer
Simvacol 10 mg filmtabletta	Biogal Rt	simvastatin	10 mg	lipidszintcsökkentő szer
Simvacol 20 mg filmtabletta	Biogal Rt	simvastatin	20 mg	lipidszintcsökkentő szer
Simvacol 40 mg filmtabletta	Biogal Rt	simvastatin	40 mg	lipidszintcsökkentő szer
Reumador gél	Slovakofarma	piroxicam	5 mg/g	lokális gyulladásgátló
Gluformin 850 mg filmtabletta	Pliva	metformin	850 mg	orális antidiabetikum
Coldistan szemcsepp	Sigmapharm	diphenhydramine+	1 mg	helyi ödémacsökkentő szer
Lochol XL 20 mg retard filmtabletta	Novartis	fluvastatin	80 mg	lipidszintcsökkentő szer
Sicor 5 mg tabletta	Hexal	simvastatin	5 mg	lipidszintcsökkentő szer
Sicor 10 mg filmtabletta	Hexal	simvastatin	10 mg	lipidszintcsökkentő szer
Sicor 20 mg filmtabletta	Hexal	simvastatin	20 mg	lipidszintcsökkentő szer
Sicor 30 mg filmtabletta	Hexal	simvastatin	30 mg	lipidszintcsökkentő szer
Sicor 40 mg filmtabletta	Hexal	simvastatin	40 mg	lipidszintcsökkentő szer
Vaqta junior vakcina	MSD	vaccina	25 NE	hepatitis A elleni vakcina
Vaqta junior vakcina fecskendőben	MSD	vaccina	25 NE	hepatitis A elleni vakcina
Vaqta vakcina felnőtteknek	MSD	vaccina	50 NE	hepatitis A elleni vakcina
Vaqta vakcina felnőtteknek fecskendőben	MSD	vaccina	50 NE	hepatitis A elleni vakcina

A + -tel jelölt készítményeknél csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.
Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

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

HÍREK

Az Egészségügyi Minisztérium tárcaszintű támogatásban részesített témái a 2001–2003-as években

I. sz. Klinikai és Kísérletes Onkológiai Bizottság

031 ***Bacsó Zsolt*** **800 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
105 ***Bodoky György*** **500 eFt**
Fővárosi Szent László Kórház
106 ***Tőzsér József*** **800 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
107 ***Remenyik Éva*** **700 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Bőrklinika
141 ***Beck Zoltán*** **700 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Mikrobiológiai Intézet
154 ***Antal-Szalmás Péter*** **900 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
155 ***Oláh Éva*** **900 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Gyermekgyógyászati Klinika
176 ***Cserni Gábor*** **500 eFt**
Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza
228 ***Kiss András*** **900 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Patológiai Intézet
233 ***Erdei Edit*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, EK, Andrológiai-Urológiai Klinika
241 ***Hegyesi Hargita*** **900 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

II. sz. Emésztőszervi Megbetegedések, Hepatológia; Alkohol Okozta Károsodások Bizottsága

001 ***Módis László*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Szemklinika
033 ***Burghardt Beáta*** **500 eFt**
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet
046 ***Virág László*** **600 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Orvosi Vegytani Intézet
048 ***Mikó Irén*** **600 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Sebészeti Műtéttani Intézet
052 ***Figler Mária*** **500 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, Képzési Központ, Dietetikus Szak
055 ***Szebeni Ágnes*** **500 eFt**
BM Központi Kórház és Intézményei
098 ***Nagy Zsuzsanna*** **500 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika
109 ***Góth László*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
112 ***Sápy Péter*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, II. sz. Sebészeti Klinika
123 ***Nemesánszky Elemér*** **600 eFt**
Budai Irgalmasrendi Kórház
131 ***Fóris Gabriella – Kertai Pál*** **600 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, KSZL, Experimentális Patológia
137 ***Jermendy György*** **500 eFt**
Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház
162 ***Szabó Andrea*** **500 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Sebészeti Műtéttani Intézet
164 ***Torday László*** **500 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet
171 ***Varga Csaba*** **500 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, TTK, Összehasonlító Élettani Tanszék
172 ***Boros Mihály*** **600 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Sebészeti Műtéttani Intézet
185 ***Berta András*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Szemklinika
192 ***Kovács L. Gábor*** **600 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, EFK, Diagnosztikai és Menedzsment Intézet
223 ***Szökő Éva*** **600 eFt**
Semmelweis Egyetem, GYTK, Gyógyszerhatástani Intézet
237 ***Madácsy László*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Gyermekklinika
238 ***Geiszt Miklós*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Élettani Intézet
239 ***Süveges Ildikó*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Szemészeti Klinika
266 ***Tóth Miklós*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet
281 ***Vásárhelyi Barna*** **600 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Gyermekklinika, Gyermeknefrológiai és Molekuláris Biológiai Laboratórium

III. sz. Klinikai és Kísérletes Farmakológia, Kábítószer és Gyógyszerfüggőség Bizottság

039 ***Báthori Mária*** **600 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, GYTK, Farmakognóziai Intézet
042 ***Horváth Gyöngyi*** **600 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, EüFK, Gyógytornász Szak
115 ***Hohmann Judit*** **600 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
144 ***Papp Gyula*** **1500 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intétet, MTA-SZTE Keringésfarmakológiai Kutató Csoport
157 ***Tóth Gábor*** **500 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet
177 ***Zarándi Márta*** **600 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet
209 ***Szilvássy Zoltán*** **800 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Gyógyszertani Intézet
225 ***Tóthfalusi László*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, GYTK, Gyógyszerhatástani Intézet
232 ***Idei Miklós*** **800 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet
246 ***Kéri György*** **800 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet
262 ***Rónai András Zoltán*** **700 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
293 ***Pataricza János*** **650 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet

IV. sz. Az Idegi Tevékenység Kísérletes és Klinikai Kutatása Bizottság

016 ***Kéri Szabolcs*** **700 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Pszichiátriai Klinika
050 ***Temesvári Péter*** **1000 eFt**
Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza
068 ***Lendvai Balázs*** **700 eFt**
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet
073 ***Szeberényi József*** **1000 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Orvosi Biológiai Intézet
076 ***Trixler Mátyás*** **700 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Pszichiátriai és Orvosi Pszichológiai Klinika
082 ***Büki András*** **500 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Idegsebészeti Klinika
170 ***Mike Árpád*** **640 eFt**
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet
183 ***Degrell István*** **800 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Pszichiátriai Tanszék
188 ***Hegedűs Csaba*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Fogorvostudományi Intézet, Fogpótlástani Tanszék
249 ***Knoll József*** **700 eFt**

Semmelweis Egyetem, ÁOK, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
277 ***Nagy M. György*** **700 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet

V. sz. Klinikai és Kísérletes Immunológiai és Transzplantációs Bizottság

027 ***Bata Zsuzsanna*** **550 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Bőrgyógyászati Klinika
049 ***Fehér Zsigmond*** **550 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Humángenetikai Intézet
060 ***Szekanecz Zoltán*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, II. sz. Belgyógyászati Klinika
116 ***Juhász Attila*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Orvosi Mikrobiológiai Intézet
117 ***Vámosi György*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, MTA-DE Sejtbiofizikai Kutató Csoport
120 ***Petri Ildikó*** **550 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Transzfúziológiai Tanszék
134 ***Szalai Csaba*** **550 eFt**
MTA Támogatott Kutatóhelyek Irodája
138 ***Bene László*** **550 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
151 ***Szelényi Judit*** **550 eFt**
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet
189 ***Kappelmayer János*** **550 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
194 ***Désaknai Szilvia*** **500 eFt**
OKK Országos Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet
203 ***Uher Ferenc*** **500 eFt**
Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet
207 ***Pócsik Éva*** **500 eFt**
Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet
214 ***Pokorny Gyula*** **500 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Reumatológiai Tanszék
217 ***Mezei Györgyi*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Gyermekklinika
221 ***Tóth Sára*** **550 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet
222 ***László Valéria*** **550 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet
240 ***Nagy Péter*** **550 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet
248 ***Prohászka Zoltán*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, III. sz. Belgyógyászati Klinika
276 ***Regöly-Mérei János*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, III. sz. Sebészeti Klinika
292 ***Kemény Béla*** **550 eFt**
Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet
301 ***Petrányi Győző*** **1500 eFt**
Semmelweis Egyetem Immunológiai Tanszék

VI. sz. Szív, Érrendszer, Nefrológia, Hypertonia Bizottság

035 ***Morschl Éva*** **600 eFt**
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet
084 ***Dávid Marianna*** **1000 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika
136 ***Barótiné Tóth Klára*** **1000 eFt**
Országos Vérellátó Központ, Budai Regionális Vérellátó Központ
139 ***László Ferenc*** **900 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, TTK, Összehasonlító Élettani Tanszék
145 ***Forster Tamás*** **900 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
156 ***Mohácsi Attila*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Kardiológiai Klinika
160 ***Horváth Ildikó*** **500 eFt**
Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet
218 ***Benyó Zoltán*** **1000 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Klinikai Kísérleti Kutató és Humán Élettani Intézet
264 ***Földes Gábor*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika
283 ***Hársfalvi Jolán*** **1000 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet
296 ***Deli Mária*** **800 eFt**
MTA Szegedi Biológiai Központ, Biofizikai Intézet, Molekuláris Neurobiológiai Laboratórium

VII. sz. Molekuláris Medicina Bizottság

062 ***Tósaki Árpád*** **700 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Gyógyszerésztudományi Intézet
124 ***Nagy László*** **800 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet
142 ***Széll Márta*** **800 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, MTA Dermatológiai Kutató Csoport
206 ***Magócsi Mária*** **800 eFt**
Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet
227 ***Farkas Viktor*** **800 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Gyermekklinika
242 ***Deák György*** **800 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika
252 ***Szabó Gábor*** **700 eFt**
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet
274 ***Mózes Miklós*** **700 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kórélettani Intézet
288 ***Sándor Attila*** **700 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Biokémiai Intézet

VIII. sz. Környezetegészségügyi és Epidemiológiai Bizottság

005 ***Vokó Zoltán*** **900 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Népegészségügyi Iskola, Megelőző Orvostani Intézet
021 ***Fodor Tamás*** **600 eFt**
Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet
044 ***Giczi Ferenc*** **500 eFt**
ÁNTSZ Győr-Moson-Sopron Megyei Intézet
071 ***Kerekes Andor*** **900 eFt**
OKK Országos Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet
074 ***Szelényi Zoltán*** **500 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Kórélettani Intézet
086 ***Emődy Levente*** **500 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet
100 ***Pár Alajos*** **700 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika
118 ***Pusztai Rozália*** **600 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai Intézet
147 ***Kahán Zsuzsanna*** **700 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Onkoterápiás Klinika
148 ***Nagy Erzsébet*** **900 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet
179 ***Duda Ernő*** **500 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Orvosi Mikrobiológiai Tanszék
186 ***Füzi Miklós*** **600 eFt**
Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ
198 ***Valálik István*** **500 eFt**
Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Rendelőintézet
229 ***Rontó Györgyi*** **900 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet
272 ***Morvai Veronika*** **900 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika
273 ***Szpaszokukockaja Tatjana*** **600 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet
291 ***Szűts Péter Tibor*** **600 eFt**
Erzsébet Kórház-Rendelőintézet

IX. sz. Életminőség, Társadalomorvostudomány, Népegészségügyi Prevenció Bizottság

003 ***Schoket Bernadette*** **500 eFt**
OKK Országos Környezetegészségügyi Intézet
008 ***Pórszász János*** **500 eFt**
OKK Országos Munkahigiénés és Foglalkozás-egyészségügyi Intézet
029 ***Hajnal Ferenc*** **500 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Családorvosi Intézet és Rendelő
051 ***Ilyés István*** **800 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Családorvosi Tanszék és Gyermekklinika
113 ***König A. Edvin*** **500 eFt**
OKK Országos Kémiai Biztonsági Intézet
152 ***Leel-Őssy Lóránt*** **500 eFt**
Komárom-Esztergom Megyei Kórház
163 ***Than Gábor*** **500 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
167 ***Barabás Katalin*** **800 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Pszichiátriai Klinika
178 ***Zsilla Gabriella*** **900 eFt**
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet
201 ***Molnár Péter*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Magatartástudományi Intézet
285 ***Mojzes László*** **500 eFt**
Szegedi Tudományegyetem, OGYC, ÁOK, Igazságügyi Orvostani Intézet

X. sz. Endokrinológiai Bizottság

002 ***Vértes Marietta*** **500 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Élettani Intézet
010 ***Panyi György*** **1100 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
013 ***Jenei Attila*** **600 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet
015 ***Jóna István*** **600 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Élettani Intézet
018 ***Vecsernyés Miklós*** **600 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Gyógyszerésztudományi Intézet
040 ***Rékási Zoltán*** **600 eFt**
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Humán Anatómai Intézet
111 ***Márián Teréz*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, PET Centrum
205 ***Enyedi Ágnes*** **1500 eFt**
Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet
235 ***Peti-Peterdi János*** **650 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kórélettani Intézet,
MTA-SE Nefrológiai. Kutató- és Képző Központ
270 ***Takács István*** **1500 eFt**
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika
286 ***Haller József*** **650 eFt**
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet

XI. sz. Mozgásszervi, Osteoporosis, Rehabilitációs és Sporttudományi Bizottság

022 ***Szepesi Kálmán*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Ortopédiai Klinika
067 ***Záborszky Zoltán*** **680 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Traumatológiai és Kézsebészeti Tanszék
135 ***Csernátony Zoltán*** **500 eFt**
Debreceni Egyetem, OEC, Ortopédiai Klinika
226 ***Mohácsi János*** **500 eFt**
Semmelweis Egyetem, TSK, Egészségtudományi és Sportorvosi. Tanszék
257 ***Antal Magda*** **500 eFt**
OKK Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet

A **Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának** *XLIX. Vándorgyűlése* Zalakaroson *2002. június 13. és 15. között* kerül megrendezésre.
A kongresszus helyszíne: Zalakaros, Hotel MenDan és Hotel Freya.
A konferencia akkreditált, a részvételért 10 kreditpont jár.
Jelentkezési határidő: *2002. március 15.*
Levelezési cím: „Kongresszus" Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza Belgyógyászati Osztály – Kardiológiai Részleg 8800 Nagykanizsa, Szekeres J. u. 2–8.
Tel.: (93) 311-500/2231
Fax: 93) 311-500/2431
E-mail: dbelkong@level.tar.hu.
Honlap: www.dbelkong.ini.hu
Ügyintézők: *Veilinger Lívia, Médliné Kovács Zsuzsa*

Meghívó
A **Fővárosi Szent István Kórház és Intézményei Tudományos Bizottsága** *tudományos ülést rendez.*
A tudományos ülés időpontja:
2002. február 26. 14 óra
Helye: Szent István Kórház kultúrterme
Program
1. *Dr. Pálfalvi László:* A méhnyakrák kezelése méhtest megtartó műtéttel
2. *Dr. Gasztonyi Zoltán:* Down szindróma szűrésének lehetőségei
Üléselnök: *Dr. Raposa Tibor*

Meghívó
A **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *2002. február 28-án 14 órai* kezdettel tudományos előadást rendez.
Témája: A perioperatív transzfúzió aktuális problélmái
Üléselnök: *Dr. Bede Antal*
Program
Dr. Kiss Sándor: A perioperatív transzfúzió a sebész szempontjából
Dr. Orbán Eszter: A perioperatív transzfúzió az aneszteziológus szempontjából
Dr. Kovács Zoltán Béla: A perioperatív transzfúzió jogi aspektusai
A Jehova Tanúi Gyülekezet Orvosi-kórházi Összekötő Bizottság tagjainak előadása
Helye: A kórház Auditóriuma
1125 Budapest, Diósárok 1.

Pályázati felhívás
A **Szívelégtelenségben Szenvedőkért Alapítvány** (1096 Budapest, Haller utca 29.) pályázatot hirdet *„A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének szemléleti változásai"* címmel.
Beadási határidő: *2002. április 10.*
A maximális terjedelem 30 oldal.
A beérkezett pályázatok közül a legjobbnak ítélt három munkát az Alapítvány pénzjutalomban részesíti.

Békés megyében, *Tótkomlóson* kb. 1000 kártyás felnőtt háziorvosi praxis működtetési joga kedvező és könnyített fizetési feltételekkel sürgősen *eladó* (területi ellátási kötelezettség, központi ügyelet, szolgálati lakás stb.). Érdeklődés: 06-30/219-8184

Az Orvosi Hetilap 2002, *143*, 55. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXVIII. sorozat) *1 helyes megfejtés* érkezett, beküldője *dr. Machnitz András* (Tótkomlós).
Szívből gratulálunk, nyereményét – a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvutalványát – postán küldjük el.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Szöveti Doppler-echocardiographia – új módszer a diastolés funkció jellemzésére
Lengyel Mária dr., Nagy András dr., Zorándi Ágnes

Amyopathias dermatomyositis
Dankó Katalin dr., Simkovics Enikő dr., Nagymáté Orsolya dr., Aleksza Magdolna, Szegedi Andrea dr.

Kezelési lehetőségek időskori akut leukaemiákban
Borbényi Zita dr., Varga Gyula dr.

Sapporo-szerű vírusok ismeretlen kóreredetű, szórványos gastroenteritisekben
Reuter Gábor dr., Farkas Tibor dr., Berke Tamás dr., Jiang Xi dr., Owen Matson, David dr., Szűcs György dr.

Az allergiás megbetegedések genomikai megközelítése; lehetőségek, távlatok
Szalai Csaba dr., Kozma T. Gergely, Nagy Adrienne dr., Bojszkó Ágnes dr., Falus András dr.

A tetrahidrobiopterin szerepe a humán placenta nitrogén-monoxid-szintáz aktivitásának szabályozásában normális és praeeclampsiás terhességekben
Tóth Miklós dr.

Perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés
Szudi László dr., Paulovich Erzsébet dr., Faluvégi Zsolt dr., Rikker Rita dr., Bogár György dr.

P-cadherin immunhisztokémiai vizsgálata emlőrákokban
Kovács Anikó dr., Walker, Rosemary A. dr., Nagy András dr., Gomba Szabolcs dr., Jones, Louise dr., Dearing, Sheila dr.

Emlőrákos betegek axillaris őrszem nyirokcsomó biopsiájának gyakorlata a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházában
Cserni Gábor dr., Rajtár Mária dr., Boross Gábor dr., Sinkó Mária dr., Svébis Mihály dr., Baltás Béla dr., Ambrózay Éva dr., Szűcs Miklós dr.

A Leiden-mutáció prevalenciája a különböző gastrointestinalis kórképekben
Mózsik Gyula dr., Figler Mária dr., Gasztonyi Beáta dr., Karádi Oszkár dr., Losonczy Hajna dr., Nagy Ágnes dr., Nagy Zsuzsanna dr., Pár Alajos dr., Rumi György jr. dr., Sütő Gábor dr., Vincze Áron dr.

Gyermekkori agytumorok incidenciájának alakulása Magyarországon 1989 és 1998 között
Láng Orsolya dr., Kondás Orsolya dr., Török Szabolcs dr., Hauser Péter dr., Bognár László dr., Schuler Dezső dr.

Interleukin-4, interferon-gamma és lymphocyta sejtfelszíni markerek vizsgálata gabonaallergiás felnőttek vékonybél-nyálkahártyájában
Veres Gábor dr., Helin Timo dr., Kantele Anu dr., Färkkilä Martti dr., Suomalainen Hanna dr., Savilahti Erkki dr., Arató András dr.

A peptikus fekélyből származó gastroduodenalis vérzések kezeléséről
Ondrejka Pál dr.

A koponyasérülés által kiváltott axonkárosodás és kezelésének lehetőségei
Büki András dr., Farkas Orsolya dr., Kövér Ferenc dr., Dóczi Tamás dr.

Szervtranszplantáción átesett betegek fogászati szűrővizsgálata
Velich Norbert dr., Remport Ádám dr., Szabó György dr.

Teljes emlőhiány – terhességek – szülés
Jakobovits Ákos dr.

A fibrinolysis modulátorai
Machovich Raymund dr.

Diabetes szakellátás az ezredfordulón Békés megyében (5935 új betegen szerzett tapasztalatok 1999–2000 között)
A Békés megyei diabetes szakellátó helyek közleménye

A tumornecrosis faktor (TNF) rendszer szerepe az asthma bronchiale patomechanizmusában
Halász Adrien dr., Cserháti Endre dr., Cseh Károly dr.

A No-Spa mellékhatásprofilja
Tar Attila dr., Singer Júlia dr.

Anyai toxoplasmafertőzést követő mozaik 8 trisomia szindróma
Morava Éva dr., Varga Levente dr., Czakó Márta, Decsi Tamás dr.

A myocardiumprekondicionálás és gyakorlati jelentősége
Hejjel László dr., Róth Erzsébet dr.

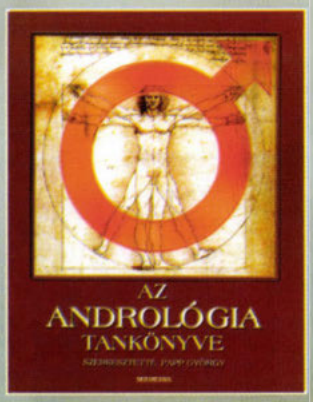
Primer hyperparathyreosis miatt végzett műtéteket követő kalciumanyagcsereváltozások
Berczi Csaba dr., Balogh Ádám dr., Balázs György dr., Lukács Géza dr.

Egyéves növekedési hormonpótló kezelés hatása növekedési hormonhiányos felnőttek szérum tumormarkerszintjeire
Hubina Erika dr., Kovács László dr., Szabolcs István dr., Rimanóczy Éva dr., Czirják Sándor dr., Góth Miklós dr.

Alopecia képében manifesztálódó subcutan panniculitisszerű T-sejtes lymphoma
Török László dr., Gurbity, T. P., Kirschner Ágnes dr., Krenács László dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

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.

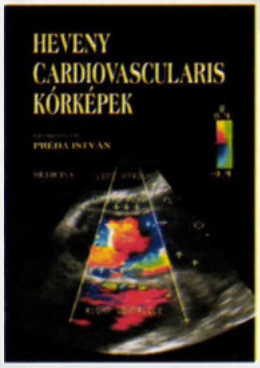
Formátum: 200 x 255 mm *Terjedelem:* 248 oldal *Bolti ár:* 3200 Ft

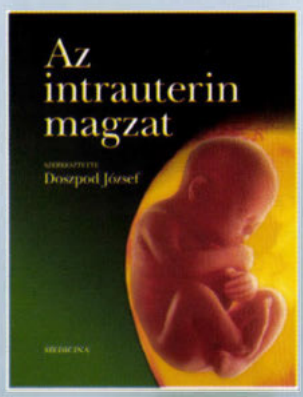
Heveny cardiovascularis kórképek

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





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

MEDICINA



Glucobay* - A ma terápiája és a holnap záloga

- Hatékonyan csökkenti a postprandialis hyperglycaemiát és a HbA_{1c} szinteket
- Hatékonysága évek múlva sem csökken
- Nem okoz hypoglycaemiát
- Kedvező hatással van a testsúlyra
- Kedvező interakciós profillal rendelkezik

* A Magyar Diabétesz Társaság ajánlása szerint a 2-es típusú diabéteszben az egyik elsőként választandó gyógyszer.

Bayer

Glucobay®

Részletes információért kérjük olvassa el az alkalmazási előírást. Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel: 212-1540

BrandCom

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 7. szám 2002. február 17.

490 Ft

Szöveti Doppler-echocardiographia – új módszer a diastolés funkció jellemzésére 333

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Amyopathiás dermatomyositis 341

TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

Kezelési lehetőségek időskori akut leukaemiákban 347

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Sapporo-szerű vírusok ismeretlen kóreredetű, szórványos gastroenteritisekben 351

HORUS

Libéria magyar egészségügyi minisztere 355

A Gyógyászat, 100 évvel ezelőtt 357

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 361

HÍREK 374

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

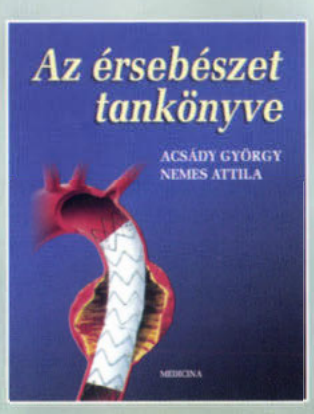


A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 7 • 329–376 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Acsády György • Nemes Attila

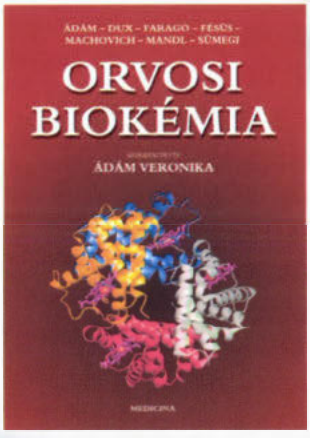
Az érsebészet tankönyve

A szerzők az érsebészet történetének, az erek ontogenetikájának és szövettanának, kórszövettanának, kórélettanának, az érbetegségek diagnosztikájának leírása után összefoglalják az érsebészeti műveleteket és eszközöket, majd az egyes területek részletes ismertetése következik: a supraaorticus erek, a krónikus felső végtagi érbetegségek, az aneurysmák, a zsigeri verőérbetegségek, az alsó végtagi obliterativ verőérbetegségek, az akut verőérbetegségek és végül a vénás rendszer betegségeinek sebészeti kezelése. Minden fejezetben, különösen a sebészeti eljárások részleteivel foglalkozókban, számos ábra könnyíti a leírtak megértését. A könyv lehetővé teszi az érsebészet alapjainak elsajátítását, valamint a szakemberek tudásának felfrissítését is.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 324 oldal *Bolti ár:* 3600 Ft

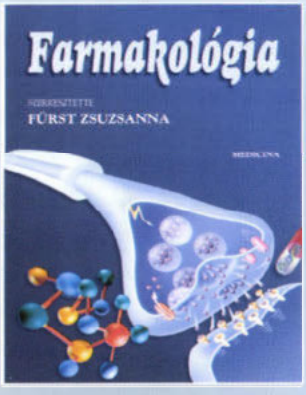
Orvosi biokémia

Szerkesztette: Ádám Veronika



A tankönyv tartalmazza az alapvető biokémiai ismereteket, a szervezetet felépítő molekulák egyszerű leírásától a folyamatok szabályozásáig. A szerzők összefoglalják a gyakorlati orvostudományban is egyre nagyobb jelentőségű molekuláris biológia tudásanyagát. Az orvostanhallgatókon kívül jó szívvel ajánljuk a könyvet azoknak az érdeklődő orvosoknak is, akik szakmájuk egy-egy problémájának megértéséhez szeretnék megismerni a molekuláris történéseket, vagy egyszerűen csak képet kívánnak kapni arról, hogy meddig jutott a biokémia az életfolyamatok megismerésében azóta, hogy elhagyták az egyetemet.

Formátum: 202 × 285 mm
Terjedelem: 600 oldal
Bolti ár: 6980 Ft



Farmakológia

Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

1998-ban jelent meg a Gyógyszertan című könyv új kiadása, amely már a korszerű egyetemi tankönyvekkel szemben támasztott igényeknek kívánt megfelelni. A mostani könyv nem egyszerűen átdolgozott változat, ezt a cím megváltoztatásával is jelezni kívántuk. Mint ismeretes, a gyógyszertan az orvosi curriculum preklinikai alapozó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, élettani, patológiai, valamint alapvető klinikai ismeretek szükségesek a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez. Ennek a komplex tantárgynak folyamatosan lépést kell tartania a társtudományok rendkívül gyors fejlődésével, integrálnia és rendszereznie kell az új molekuláris, celluláris szintű ismeretanyagot, hogy az orvosi (fogorvosi, gyógyszerészi) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 1248 oldal *Bolti ár:* 7600 Ft

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 7. szám – 2002. február 17.



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., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter 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.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

Gulácsi László dr., Jermendy György dr., Magyar Anna dr. és Simon Kornél dr.

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés:
Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK 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:
EUR 199 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 7. szám – 2002. február 17.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

February 17., 2002. Volume 143. No. 7.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Szöveti Doppler-echocardiographia – új módszer a diastolés funkció jellemzésére
Lengyel Mária dr., Nagy András dr., Zorándi Ágnes 333

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Amyopathiás dermatomyositis
Dankó Katalin dr., Simkovics Enikő dr., Nagymáté Orsolya dr., Aleksza Magdolna, Szegedi Andrea dr. 341

TERÁPIÁS KÉRDÉSEK

Kezelési lehetőségek időskori akut leukaemiákban
Borbényi Zita dr., Varga Gyula dr. 347

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Sapporo-szerű vírusok ismeretlen kóreredetű, szórványos gastroenteritisekben
Reuter Gábor dr., Farkas Tibor dr., Berke Tamás dr., Jiang, Xi dr., Owen Matson, David dr., Szűcs György dr. 351

HORUS

Libéria magyar egészségügyi minisztere
Pusztai Gabriella 355

A Gyógyászat, 100 évvel ezelőtt
Szállási Árpád dr. 357

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 361

HÍREK 374

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 375

Tissue Doppler echocardiography: a new technique to assess global left ventricular diastolic function
Lengyel, M., Nagy, A., Zorándi, Á. 333

REVIEW ARTICLES

Amyopathic dermatomyositis
Dankó, K., Simkovics, E., Nagymáté, O., Aleksza, M., Szegedi, A. 341

THERAPEUTIC STUDIES

Treatment of acute leukaemia in older patients
Borbényi, Z., Varga, Gy. 347

ORIGINAL ARTICLES

Molecular detection of Sapporo-like viruses in Hungary
Reuter, G., Farkas, T., Berke, T., Jiang, X., Owen M. D., Szűcs, Gy. 351

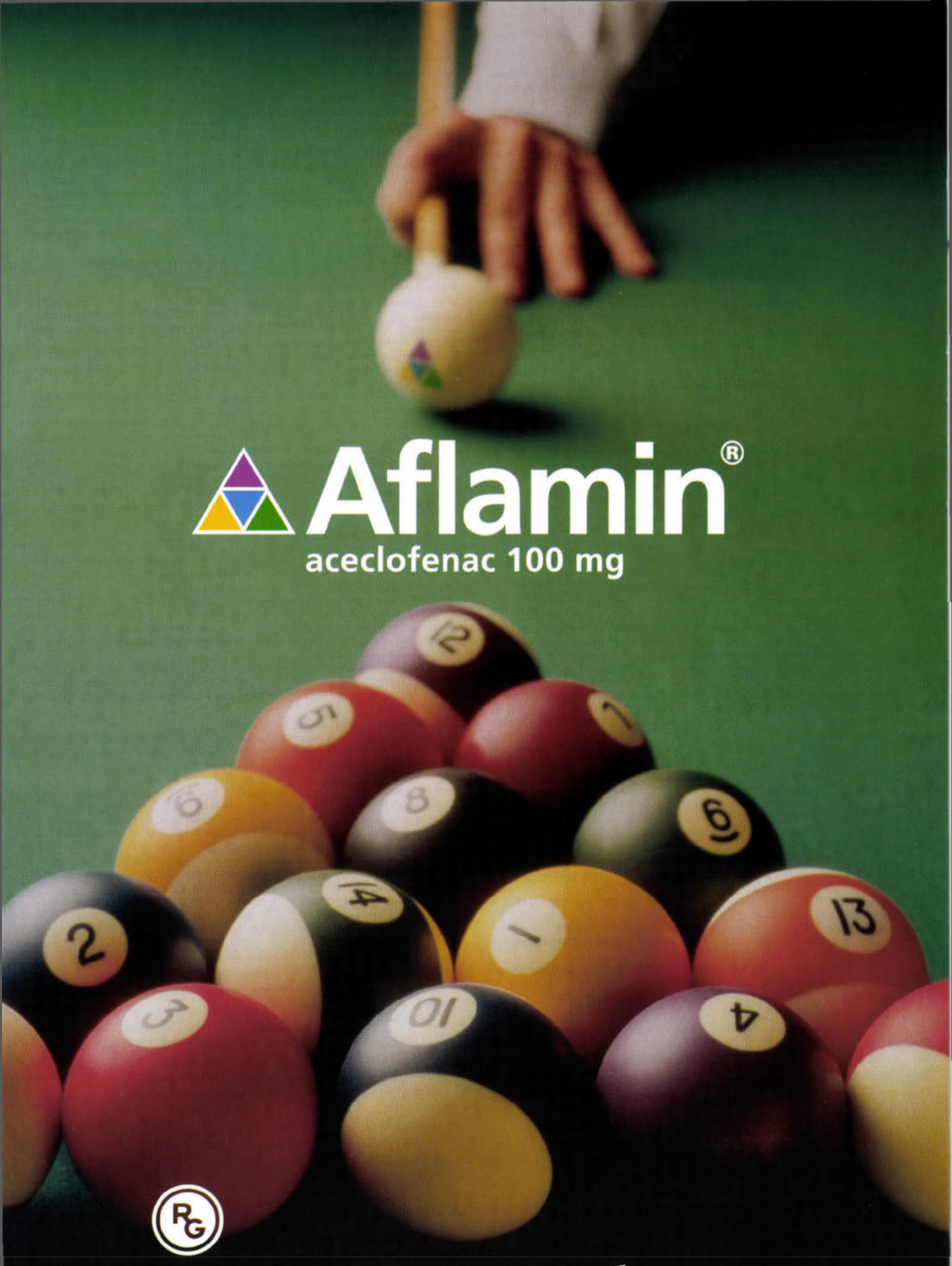
HORUS

Hungarian Health Minister of Liberia
Pusztai, G. 355

The „Gyógyászat", 100 years ago
Szállási, Á. 357

FROM THE LITERATURE 361

NEWS 374



RICHTER GEDEON RT.

Almirall Prodesfarma

Richter Gedeon Rt. 1103 Budapest, Gyömrői út 19–21. Orvoslátogató Hálózat 431-4010, Orvostudományi Főosztály 431-5780

További részletes információkat az alkalmazási előirat tartalmaz!

Aflamin® filmtabletta

Hatóanyaga: az aceclofenac nemszteroid gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító szer. A ciklooxigenáz enzim gátlásán keresztül megakadályozza a prosztaglandin szintézisét.
Felszívódás: Per os gyorsan és teljes mértékben, változatlan formában szívódik fel a gyomor-bél rendszerből. Táplálkozás a felszívódás sebességét lassítja, de mértékét nem befolyásolja.
Eloszlás: A beadást követően a maximális plazmakoncentrációt 1,25-3,0 óra alatt éri el. Megoszlási térfogata 25 liter. A synovialis folyadékba terápiás szinten, a plazmakoncentráció 57%-ának megfelelő mennyiségben kerül be. Magas arányban (>99%) kötődik a plazmafehérjékhez. Nagyrészt változatlan formában kering a plazmában, cirkuláló fő metabolitja a 4' hidroxi-aceclofenac.
Elimináció: Átlagos plazmafelezési ideje 4 óra. Az alkalmazott adag kb. 2/3-a választódik ki a vizelettel, főként hidroxi-metabolit formájában.
Az aceclofenac farmakokinetikája idős korban nem változik meg.

Hatóanyag: 100 mg aceclofenacum fehér színű, egyik oldalán „A" jelzéssel ellátott filmtablettánként.
Segédanyagok: glicerin-palmitosztearát, kroszkarmellóz, polividon, mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, titán-dioxid, makrogol-sztearát 2000.
Javallatok: Gyulladáscsökkentőként és fájdalomcsillapítóként rheumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew), valamint arthrosis esetén.
Ellenjavallatok: Aktív peptikus fekély vagy gasztrointesztinális vérzés. Terhesség alatt a 3. trimesterben történő alkalmazás ellenjavallt. Az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok esetén alkalmazható az előny/kockázat arány egyedi gondos mérlegelése után. (ld. Figyelmeztetés).
A hatóanyagra vagy egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentővel (pl. diclofenac) szembeni ismert túlérzékenység. Acetil-szalicilsav (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) vagy más nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett jelentkező asthma, urticaria vagy akut rhinitis. Súlyos szív-, vese- vagy májelégtelenség. Akut vérzések. Gyermekkori alkalmazás.

Adagolás: Megfelelő mennyiségű folyadékkal kell egészben lenyelni a tablettát. Egyidejű táplálkozás az Aflamin tabletta felszívódását lassítja, de nem csökkenti.

Felnőtteknek ajánlott adagolás

2-szer 1 tabletta naponta (reggel és este).
Gyermekek: nincs klinikai tapasztalat gyermekeknek történő alkalmazásról.
Idősek: Idős korban nem változik meg az Aflamin tabletta farmakokinetikája, így a felnőtteknek javasolt adagolás alkalmazható. Idős korban azonban fokozott elővigyázatossággal kell alkalmazni az Aflamin tablettát ugyanúgy, mint a többi nemszteroid gyulladáscsökkentőt, mert ebben a korosztályban nagyobb valószínűséggel fordul elő beszűkült veseműködés, cardiovascularis betegség vagy májfunkció-csökkenés és gyakran szednek egyidejűleg egyéb gyógyszereket is.
Enyhe fokban beszűkült vesefunkció esetén az adagolást nem kell módosítani, de mint egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentő esetében, fokozott ellenőrzés mellett. Májműködés zavara esetén az adagolást csökkenteni kell, kezdő napi adagként pl. 100 mg.
Mellékhatások: Nagy része reverzibilis és enyhe, főként gasztrointesztinális panaszok (dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger vagy hasmenés), alkalmanként gyengeségérzet is. Dermatologiai tünet a pruritus és bőrkiütés, elvétve abnormális májenzim-szint és emelkedett szérumkreatinin-szint jelentkezhet. Ha súlyos mellékhatás jelentkezne, az Aflamin tabletta szedését abba kell hagyni.

A következő mellékhatások fordulhatnak elő

(leggyakrabban ≥5%, alkalmanként <5%, elvétve <0,1%)
Gastrointestinum: leggyakrabban dyspepsia, hasi fájdalom; alkalmanként hányinger, hasmenés, flatulentia, gastritis, székrekedés, hányás, ulcerativ stomatitis; elvétve leírtak még: pancreatitist, melaenát is.
Központi és perifériás idegrendszer: alkalmanként gyengeségérzet, szédülés; elvétve paraesthesia, tremor.
Psychiatriai: elvétve depressio, alvászavar, somnolentia, álmatlanság.
Bőr, bőrfüggelék: alkalmanként pruritus, bőrkiütés, dermatitis; elvétve ekzema.
Máj és epe: alkalmanként májenzim-emelkedés.
Anyagcsere: alkalmanként BUN-emelkedés, szérumkreatinin emelkedése; elvétve alkalikus foszfatáz emelkedése, hyperkalaemia.
Cardiovascularis: elvétve oedema, palpitatio, lábgörcs, flush, purpura.
Légzőszervi: elvétve dyspnoe, stridor.
Vérképzőszervek: elvétve anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia.
Egyéb: elvétve fejfájás, fáradtság, arcoedema, meleg kipirulás, allergiás reakció, súlynövekedés, látászavar, ízérzészavar.
Gyógyszerkölcsönhatások: Az Aflamin emelheti a fenitoin, a digoxin, a lítium, a cimetidin, a mikonazol, a szulfafenazol, az amiodaron plazmakoncentrációját, valamint gyengítheti a diureticumok natriuretikus hatását.
Az Aflamin fokozhatja az anticoagulansok hatását. Együttadás esetén a beteg szoros monitorozása szükséges.
Néhány esetben előfordulhat, hogy nemszteroid gyulladáscsökkentővel együtt alkalmazott antidiabeticum adagját módosítani kell, ezért egyidejű Aflaminkezelés alatt célszerű a diabeteses betegek vércukorszintjének ellenőrzése. A ciklosporin és a tacrolimus immunsuppressansok nephrotoxicitását fokozza.
Plazmafehérjékhez nagy affinitással kötődő szerek, együttadásuk esetén: kiszorítás a kötőhelyekről. ACE-gátlókkal együtt adva, dehidrált beteg esetén megnövekszik az akut veseelégtelenség kockázata.
Az Aflamin tabletta és a metotrexát alkalmazása között legalább 24 órának kell eltelnie, mivel a nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett a metotrexát plazmaszintje megemelkedhet, toxikus hatása fokozódhat.
Acetilszalicilsavval (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) és egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentőt együttadva megnő a lehetséges mellékhatások gyakorisága, súlyossága. Káliummegtakarító diureticumok hyperkalaemiát okozó hatását fokozza.
Nem befolyásolta a bendrofluazid vérnyomásra gyakorolt hatását, ugyanakkor más antihypertensivummal együttadva nem zárható ki az interakció, a vérnyomáscsökkentő hatás gyengülése.
Figyelmeztetés: Csak fokozott óvatossággal szabad alkalmazni abban az esetben, ha a beteg gasztrointesztinális betegségben szenved vagy anamnézisében peptikus fekély szerepel, továbbá beszűkült máj-, vese- vagy szívműködés mellett, valamint colitis ulcerosa, M. Chrohn, cerebrovascularis vérzések, porphyria, vérképzőszervi és véralvadási zavar, folyadékretentio vagy hypovolaemia, diureticumok alkalmazása esetén és a sebészeti műtétek lábadozó időszakában.
A nemszteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának tartama alatt, főként hosszantartó kezelés során, a vérkép, valamint vese- és májfunkció időszakos ellenőrzése szükséges.

Terhesség, szoptatás

Állatkísérletben egyes fajokon (pl. nyúl) az aceclofenac morfológiai elváltozást okozott néhány foetusban. Patkányban a teratogen hatás nem jelentkezett.
Epidemiologiai vizsgálatok alapján egyértelműen nem bizonyítható a nemszteroid gyulladáscsökkentők embriotoxikus hatása. Ezért az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok mellett, az előny/kockázat gondos egyedi mérlegelése alapján adható. A 3. trimesterben azonban a PG-szintetáz inhibitorok szüléskor az uterus fájásrenyheségét és a ductus arteriosus Botalli idő előtti záródását okozhatják, ezért ezek a szerek a terhesség utolsó trimesterében nem alkalmazhatók.
Állatkísérletben (patkány) az aceclofenac értékelhető mennyiségben nem jelent meg az anyatejben, ugyanakkor nincs adat arra, hogy emberi anyatejbe milyen mértékben kerül be. Ezért az aceclofenac alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt.

Járművezetés, illetve gépkezelés

Nemszteroid gyulladáscsökkentő szedése mellett gyengeségérzet, szédülés vagy egyéb központi idegrendszeri tünet léphet fel. Ezért a kezelőorvosnak a betegen észlelt mellékhatások egyedi értékelése alapján kell meghatározni az esetleges korlátozás vagy tilalom mértékét.
Túladagolás: Nemszteroid gyulladáscsökkentővel történő akut mérgezés esetén supportiv és tüneti kezelés szükséges, speciális antidotuma nincs.
Aflamin tablettával történt túladagolásra humán adat nincs. Terápiás javaslat a mielőbbi gyomormosás és aktív szén alkalmazása. Lehetséges komplikációk: hypotensio, máj- és veseelégtelenség, convulsio, gasztrointesztinális irritatio, légzésdepressio. Forszírozott diuresis, dialysis vagy haemoperfusio hatása kétséges, miután a nemszteroid gyulladáscsökkentők magas arányban kötődnek a plazmafehérjékhez, valamint extenzív a metabolizmusuk.
Eltartása: szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.
Megjegyzés: Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)
Csomagolás: 30 db filmtabletta. (Richter)

OGYI-T.: Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma:
15.566/40/98.
RGD.: 56718/H

Referencia:

Peris F., Bird HA, Serni U et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis.
Eur J. Rheumatol Inflamm 1996; 16:37-45.

Yanagawa A et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo.
Jap J Rheumatol 1998;8:249-259

Gonzalez I, Carmna L, Diaz-Gonzalez F et al. Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils.
J Rheumatol 1996; 23: 723-9.

Lidbury PS, Vojnovic I, Warner TD. COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. Osteoarthritis and Cartilage. Fifth world congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4-6 October 2000. Volume 8, Supplement B. TH053

Cecchettin M, Cerea P, Torri G. Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac in acute knee arthrosis. A study of E2-prostaglandin levels in synovial fluid and in serum.
Clin Trials J 1988;25:144-51.

Gonzales E, de la Cruz C, de Nicolas R et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis.
Agents Actions 1994;41:171-8.

RICHTER GEDEON RT. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat 431-4016, Orvostudományi Főosztály 431-5780

Szöveti Doppler-echocardiographia – új módszer a diastolés funkció jellemzésére

Lengyel Mária dr., Nagy András dr. és Zorándi Ágnes

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Nyári Ildikó dr.)

A szívelégtelenség kialakulásában a diastolés dysfunctiónak, a tünetekben pedig a töltőnyomás emelkedésnek van fontos szerepe, mérésük azonban a hagyományos Doppler-echocardiographiás (DE) módszerekkel korlátozott értékű. *A vizsgálat célja* az új, anularis pulzatilis szöveti Doppler echocardiographia (PTDI) értékelése volt a diastolés funkció és a töltőnyomás megítélésében. DE és PTDI mérések 96, sinusrhythmusban lévő, mitralis betegségben nem szenvedő consecutív egyénben történtek, akiknek ejectiós frakciója normális (≥ 50%, 50 beteg) vagy kóros (≤ 40%, 46 beteg) volt. A szerzők DE módszerrel a mitralis E, A sebességet, deceleratiós időt (DT), PTDI-vel a lateralis mitralis anulus koradiastolés (Ea) és késődiastolés (Aa) sebességét mérték és számították az E/A, Ea/Aa és E/Ea arányt. A DE alapján képezett normális csoportba 19, a relaxatiós zavar csoportba 18, a pszeudonormálisnak tartott csoportba 8, a restrictiv funkciójúak közé 12 beteg tartozott, a többi beteg nem volt besorolható ezekbe a kategóriákba. *Eredmények:* A PTDI alapján bal kamra systolés dysfunctióhoz diastolés dysfunctio is csatlakozik, míg ez DE-vel nem volt bizonyítható. A diastolés funkciót jelző szöveti Ea sebesség csak jó bal kamra funkció esetén életkorfüggő. Az Ea sebesség minden diastolés dysfunctiós csoportban egyaránt kisebb volt a normális 15 cm/s-nál. Az E/Ea hányados 8 felett utalt emelkedett töltőnyomásra, nem volt korfüggő és csak systolés dysfunctio esetén korrelált a mitralis E/A aránnyal. Fontos új megfigyelés, hogy az esetek egyharmadát csak a szöveti Doppler-görbe segítségével lehetett besorolni a diastolés funkciótípusokba. *Következtetések:* A lateralis mitralis anulus pulzatilis szöveti Doppler-vizsgálatával a myocardialis diastolés sebességek könnyen mérhetők. A csökkent szöveti koradiastolés sebesség diastolés dysfunctiót jelez a diastolés funkciózavar típusától függetlenül, systolés dysfunctióhoz is társul életkortól függetlenül. A pseudonormalisatio a normális mitralis beáramlási görbe és a kórosan csökkent szöveti diastolés sebesség együttesének felel meg.

Kulcsszavak: diastolés funkció, echocardiographia, szöveti Doppler-echocardiographia, diastolés dysfunctio

Tissue Doppler echocardiography: a new technique to assess global left ventricular diastolic function. Diastolic dysfunction and elevated filling pressure have important role in heart failure. Traditional Doppler echocardiography (DE) however is of limited value in the measurement of these variables. *The objective of this study* was the evaluation of a new technique, the pulsed tissue Doppler echocardiography of the lateral mitral anulus (PTDI) in diastolic function. 96 consecutive patients were included into the study who were in sinus rhythm, mitral valve disease was excluded and ejection fraction was either ≥ 50% (50 patients) or ≤ 40% (46 patients). DE technique was used to measure mitral E, A velocity, deceleration time (DT). Myocardial early diastolic (Ea), late diastolic (Aa) velocities were measured at the lateral mitral anulus by PTDI, and E/A, Ea/Aa, E/Ea ratios were calculated. Based on accepted DE criteria of diastolic dysfunction there were 19 normal subjects, 18 patients had abnormal relaxation, 8 had pseudonormalisation pattern and 12 had restrictive dysfunction, the rest of patients did not fulfill these criteria. *Results:* PDTI indicated an association of diastolic dysfunction to systolic dysfunction, which could not be shown by DE. Myocardial Ea velocity was age-dependent only in patients with good systolic function, and it was less than 15 cm/s in all types of diastolic dysfunction. E/Ea ratio over 8 indicated elevated filling pressure, but it was related to E/A ratio only in cases of good systolic function. Importantly one third of cases could be classified into diastolic dysfunction patterns only using tissue Doppler. *Conclusions:* myocardial diastolic velocities can be easily measured by pulsed tissue Doppler technique at the lateral mitral anulus. Decreased early diastolic tissue velocity indicates diastolic dysfunction independently of its type, and it is generally associated to systolic dysfunction, independently of age. Pseudonormalisation is defined as the combination of normal mitral inflow and decreased tissue diastolic velocity.

Key words: diastolic function, echocardography, tissue Doppler echocardiographiy, systolic dysfunction

A szívelégtelenség korunkban a kórházi felvételek leggyakoribb oka és súlyos prognózisa a rosszindulatú daganatokéval vetekszik (31). Eddigi epidemiológiai, diagnosztikai és terápiás ismereteink azonban csaknem kizárólag a systolés szívelégtelenségre vonatkoznak (15). Ismert, hogy a systolés dysfunctióhoz diastolés dysfunctio is társul, de a kizárólag diastolés funkciózavar következtében kialakuló „tiszta" diastolés szívelégtelenség fontosságára csak újabban kezdünk felfigyelni. Ez a különbség azzal magyarázható, hogy míg a systolés dysfunctio felismerésére a kétdimenziós echocardiographia bevált rutin eljárás, addig a diastolés dysfunctio jellemzésére használt Doppler-echocardiographia (DE) korlátozott értékű. A mitralis beáramlási görbe mérésén alapuló módszer ugyanis nagymértékben függ a pillanatnyi volumenterheléstől, szívfrekvenciától és az életkortól (15). A két alapvető diastolés dysfunctiotípus, az

Rövidítések: DE = Doppler-echocardiographia; PTDI = pulsed tissue Doppler imaging, pulzatilis szöveti Doppler-echocardiographia; DCM = dilatatív cardiomyopathia; HT = hypertonia; AMI = myocardialis infarctus; EF = ejectiós frakció; ISZB = ischaemiás szívbetegség; DT = deceleratiós idő

aktív relaxatiós zavar és a passzív, compliance-függő restrictiv zavar az E/A hányados és a deceleratiós idő alapján elkülöníthető, de a kettő kombinációját jelentő, normálisnak látszó („pszeudonormális") görbe nem különbözik a valódi normálistól. A diastolés dysfunctio következménye a magas bal kamrai töltőnyomás, melynek megítélésére a „restrictív" mitralis görbe alapján csak bal kamrai systolés dysfunctio esetén van lehetőség (30). A tüdővéna görbe kiegészítő értékelése ugyan normális systolés funkció esetén is lehetőséget nyújt a bal pitvari nyomás becslésére (30), de ez a módszer meglehetősen időigényes, technikailag teljes értékű felvételek csak az esetek mintegy felében készíthetők. Új módszer a bal pitvari nyomás becslésére a színes M-mód Doppler áramlási sebesség (propagation) mérése, ez azonban manuális mérés esetén nem elég megbízható (8), automatikus mérési software (6) pedig nem áll általánosan rendelkezésre. További probléma, hogy a korral fokozódó relaxatiós funkciózavart milyen értéktől fogjuk fel kórosnak. A szöveti Doppler-echocardiographia olyan új módszer, mely a myocardium intrinsic systolés és diastolés funkciójának megítélésére lehet alkalmas, ezért elsősorban a regionális működés vizsgálatára használták (9). Az utóbbi egy-két évben megjelent közlemények szerint a globális diastolés funkció tanulmányozása is lehetséges a subendocardialis longitudinalis rostok rövidülési és megnyúlási sebességének mérésével (22). Ennek előzményét a mitralis annulusban végzett M-mód vizsgálatok jelentették (1).

Munkánk célja a mitralis görbe és az anularis pulzatilis Doppler-echocardiographiás technika (PTDI) összehasonlítása normális és kóros systolés funkció esetén, a PTDI sebességek korfüggőségének vizsgálata és a pszeudonormális és a normális mitralis görbe elkülönítésének lehetősége PTDI-vel.

Módszer

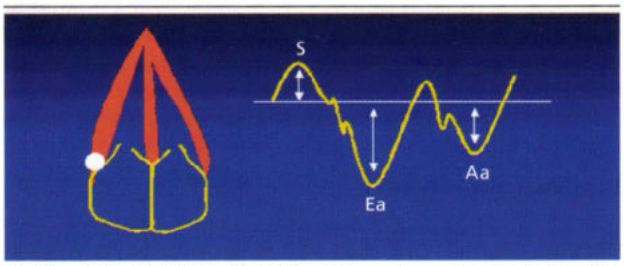
Betegek

2000. február 1. és április 30. között 96 olyan consecutiv betegnél történt PTDI, akik sinusrhythmusban voltak, mitralis műbillentyű, mitralis stenosis és közepesnél nagyobb fokú organikus mitralis insufficientia kizárható volt és ejectiós frakciójuk ≥ 50% vagy ≤ 40% volt. A betegeket különböző diagnózisokkal, klinikai indikáció alapján küldték rutin echocardiographiás vizsgálatra, melynek befejezése után került sor a PTDI-re. Közöttük 73 férfi és 23 nő volt, átlagos életkoruk 49,8 (16–83) év volt.

Echocardiographia

Standard kétdimenziós echocardiographiás és M-mód echocardiographiás módszerrel mértük a bal kamra végsystolés és végdiastolés átmérőjét, és ezekből számítottuk az ejectiós frakciót (EF) (18). Pulzatilis DE-vel a mitralis billentyű vitorláinak csúcsánál mértük a mitralis beáramlás koradiastolés (E) és késődiastolés sebességét (A), a deceleratiós időt (DT) és számítottuk az E/A arányt.

A PTDI görbe felvételéhez a mélységkaput a mitralis anulus lateralis szélére helyeztük, és maximális szűrést alkalmaztunk. A globális diastolés funkció mérésére a medialis (21) és a lateralis (6) mitralis anulus egyaránt választható, de utóbbi egyszerűbb (13), ráadásul a septalis megközelítés nem alkalmazható jobb kamra-dysfunctióban (21), ezért méréseinket csak a lateralis anulusban végeztük. Mértük az S, Ea és Aa sebességet és számítottuk az Ea/Aa arányt *(1. ábra)*, ahol S a maximális systolés sebesség, Ea a koradiastolés, Aa a késődiastolés sebesség és az E/Ea arányt.



1. ábra: A pulzatilis szöveti Doppler-echocardiographia módszere: a kör a csúcsi négyüregmetszeten a mintavétel helye, a sebességgörbén az S-systolés sebesség, Ea-koradiastolés sebesség, Aa-késődiastolés sebesség

A mitralis DE és a PTDI görbéket 50 cm/s papírsebességgel, videoprinterrel regisztráltuk, a mérések és számítások 3-3 görbe mérési átlagából történtek.

Betegcsoportok

A betegeket kétféleképpen csoportosítottuk. Először a systolés balkamra-funkció szempontjából 2 csoportra osztottuk őket: az A csoportba 50 beteg tartozott, akiknél az EF ≥ 50% volt (36 férfi, 14 nő, koruk 16–74, átlag 46,7 év), a B csoportba pedig 46 beteg, akiknél az EF ≤ 40% volt (37 férfi, 9 nő, koruk 16–83, átlag 50,6 év). Az A csoportban az alapbetegség 16 esetben hypertonia (HT), 6 esetben coronariabetegség (ISZB), 2 esetben egyéb volt, 26 betegnél nem találtunk szívbetegséget, a B csoportban hypertonia 2, coronariabetegség 26, dilatativ cardiomyopathia (DCM) 14, aortabillentyű-hiba 4 esetben fordult elő. A vizsgálat második részében a mitralis DE görbe szerint meghatározott (19) diastolés funkció szerint a systolés funkciót is figyelembe véve 4 csoportot alakítottunk ki: az I. csoportba 19 egészséges egyén tartozott, akiknél az E/A > 1,0, DT 150–200 ms és EF ≥ 50% volt, a II. csoportba 18 relaxatiós zavart mutató beteg került (E/A ≤ 1,0, DT > 200 ms, bármilyen EF); a III. csoportba 8 olyan beteget soroltunk, akiknél a mitralis DE alapján a diastolés funkció ugyan normálisnak látszott (pszeudonormális), de a systolés bal

1. táblázat: A diastolés funkció szerint kialakított alcsoportok klinikai adatai

Csoport	I.	II.	III.	IV.
Definíció	Normális	Rel	PS	Res
n	19	18	8	12
Férfi	15	12	7	9
Kor(év)	19–54 (38)	48–73 (63)	31–83 (54)	16–71 (48)
HT	–	8	1	–
ISZB	–	7	5	5
DCM	–	1	2	4
Egyéb	–	2	–	3

Rel = relaxatiós zavar; PS = pszeudonormalizáció; Res = restrictiv funkciózavar; HT = hypertonia; ISZB = ischaemiás szívbetegség; DCM = dilatatív cardiomyopathia

kamra-funkció jelentősen csökkent volt (E/A > 1,0, DT 150–200 ms, EF ≤ 35%); a IV. csoportot a 12 restrictiv diastolés functiójú beteg képezte (E/A > 1,0, DT < 150 ms, EF ≤ 35%). 39 beteget nem lehetett besorolni egyik diastolés alcsoportba sem. A csoportok diagnózis szerinti megoszlását az *1. táblázaton* tüntettük fel.

Statisztikai módszerek

A csoportok közötti összehasonlításokat kétmintás t-próbával, az összefüggéseket lineáris korrelációval értékeltük.

Eredmények

A lateralis anulus PTDI méréseinek összefüggése az infarctus lokalizációjával

A 16 inferior, ill. inferolateralis és a 15 anterior infarctust szenvedett beteg az életkor, az EF, a szívfrekvencia, a mitralis DE és a PTDI értékek tekintetében nem különbözött.

A PTDI-vel mért diastolés sebességek összefüggése a systolés funkcióval, az életkorral és a mitralis DE sebességekkel

Az A és B csoport betegeinek legfontosabb értékeit a *2. táblázatban* mutatjuk be.

2. táblázat: A systolés funkció szerint kialakított csoportok

	A csoport	B csoport	p
n	50	46	
Életkor (év)	46,7 ± 15,2	53,2 ± 28,8	< 0,05
EF%	61,7 ± 6,2	28,8 ± 6,5	< 0,001
HR(/min)	70,6 ± 10,5	77,0 ± 10,7	< 0,01
E/A	1,21 ± 0,4	1,32 ± 0,7	NS
E cm/s	77,7 ± 23,4	74,7 ± 22,6	NS
Ea cm/s	15,8 ± 5,3	9,4 ± 3,1	< 0,01
E/Ea	5,3 ± 2,1	8,8 ± 4,1	< 0,001
Aa cm/s	13,4 ± 2,9	9,3 ± 4,9	< 0,001
Ea/Aa	1,23 ± 0,5	1,25 ± 0,7	NS
DT ms	212,4 ± 71,4	182,9 ± 64,9	< 0,05
S cm/s	14,1 ± 3,6	8,3 ± 2,3	< 0,001

A = jó bal kamra-funkció; B = systolés dysfunctio; HR = szívfrekvencia, egyéb rövidítések a szövegben

A diastolés funkció összefüggése a systolés funkcióval

A két csoport a meghatározásból adódóan szignifikánsan különbözött a systolés funkciót jelző EF és S hullám szerint. A diastolés funkciót jelző DE értékek tekintetében a csoportok nem, vagy alig (DT) különböztek, míg a PTDI-vel meghatározott Ea, Aa és E/Ea értékek jelentős eltérést mutattak: systolés dysfunctio esetén az Ea szignifikánsan kisebb, az E/Ea szignifikánsan nagyobb volt. Systolés dysfunctio esetén az Ea két kivétellel minden esetben kóros, míg az 50 normális systolés funkciós betegből csak 17-nél találtunk kóros Ea-t.

Életkor és diastolés funkció összefüggése

A teljes betegcsoportban az életkor és az E/A, Ea/Aa, E/Ea között gyenge fordított összefüggést találtunk ($r = -0,28$, ill. $r = -0,31$, ill. $r = -0,23$, $p < 0,05$).

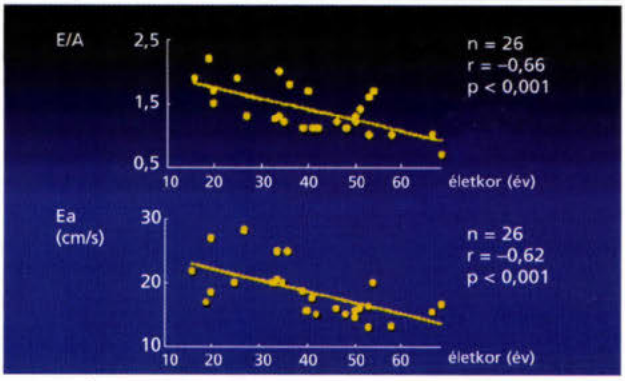
A jó bal kamra-funkciójú A csoportban viszont ez az összefüggés igen szoros: az E/A vonatkozásában $r = -0,70$, $p < 0,001$, az Ea/Aa-val $r = -0,63$, $p < 0,001$, Ea esetén $r = -0,77$, $p < 0,001$.

Bal kamra systolés dysfunctio esetén (B csoport) nem volt összefüggés az életkor és akár az E/A, akár az Ea/Aa, akár az Ea ill. E/Ea között.

A mitralis DE és a PTDI értékek összefüggései

A teljes csoportban az E/A és Ea/Aa között gyenge egyenes összefüggés volt ($r = 0,32$, $p < 0,01$). Az A csoportban az összefüggés erős ($r = 0,61$, $p < 0,001$), a B csoportban nem volt összefüggés.

A 26 nem szívbeteg, jó bal kamra-funkciójú esetben a kor vs. E/A és a kor vs. Ea között hasonló szoros összefüggéseket kaptunk *(2. ábra)*.



2. ábra: Életkor-diastolés funkció összefüggések 26 egészséges egyénben. Fent a mitralis E/A-val, lent a szöveti Ea-val kimutatható fordított összefüggés látszik

A mitralis DE szerint meghatározott négy csoport összehasonlítása

Normálértékek meghatározása

Az I. csoportot alkotó 19 egészséges egyénben meghatároztuk a normális DE és PTDI értékeket *(3. táblázat)*. Az Ea minden esetben ≥ 15 cm/s, az E/Ea pedig ≤ 8 volt.

3. táblázat: A diastolés funkció normálértékei a mitralis Doppler-görbe és pulzatilis szöveti Doppler-echocardiographia alapján 19 egyénben

Állapot	Átlag	SD
Életkor (év)	37,7	12,1
EF%	61,2	6,1
HR(/min)	71,1	10,1
E/A	1,5	0,3
E cm/s	87,4	18,2
Ea cm/s	18,65	3,6
E/Ea	4,8	1,2
Aa cm/s	12,8	2,7
Ea/Aa	1,5	0,4
DT ms	181,6	16,4

A diastolés funkció értékelése PTDI-vel

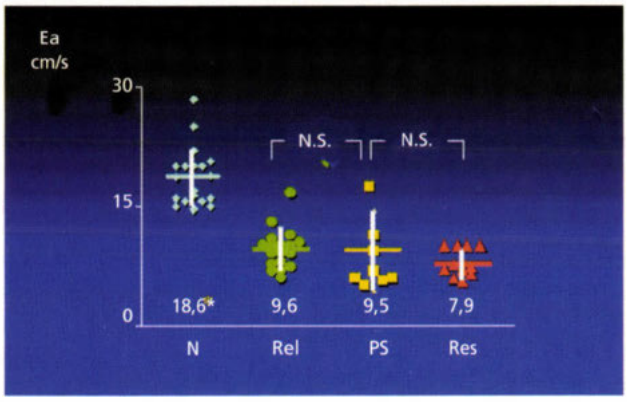
A mitralis DE alapján a diastolés dysfunctiós csoportok értelemszerűen szignifikánsan különböztek a normál csoporttól *(4. táblázat)*, kivéve a pszeudonormalizált csoportot.

4. táblázat: A diastolés dysfunctiós csoportok mitralis Doppler-echocardiographiás és pulzatilis szöveti Doppler-echocardiographiás értékei

	II.	III.	IV.
n	18	8	12
E/A	0,77^{x} ± 0,18	1,70° ± 0,35	2,2$^{x\circ}$ ± 0,92
E cm/s	55,3^{x} ± 14,9	87,40° ± 14.1	97,6° ± 13,9
DT ms	289,4^{x} ± 815	174,40° ± 19,4	108,8$^{x\circ}$ ± 15,3
Ea cm/s	9,6^{x} ± 2,5	9,5° ± 5,0	7,9$^{x\circ}$ ± 1,7
E/Ea	6,3^{x} ± 2,7	11,1$^{x\circ}$ ± 4,6	12,7$^{x\circ}$ ± 2,8
Ea < 15 cm/s (n)	17	7	12
E/Ea > 8 (n)	4	7	11

^{x}p < 0,01 vs. normál csoport; $^{\circ}$p < 0,01 II. vs. III. csoport, ill. IV. csoport; $^{\circ}$p < 0,01 vs. III. csoport

A PTDI értékek közül az Ea valamennyi diastolés dysfunctiós csoportban jelentősen csökkent, 2 kivételtől eltekintve 15 cm/s alá esik *(3. ábra)*.

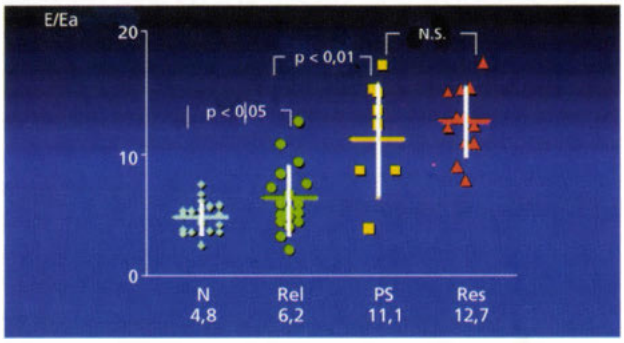


3. ábra: Szöveti Ea sebesség egyedi értékei normális egyénekben (N), relaxatiós zavar (Rel), pseudonormalisatio (PS), restrictiv funkciózavar (Res) esetén. A normálcsoport átlaga szignifikánsan különbözik a kóros csoportokétól, melyek egymástól nem térnek el. A kóros és normális között csak 2 esetben van átfedés
* p < 0,001; N.S. = nem szignifikáns

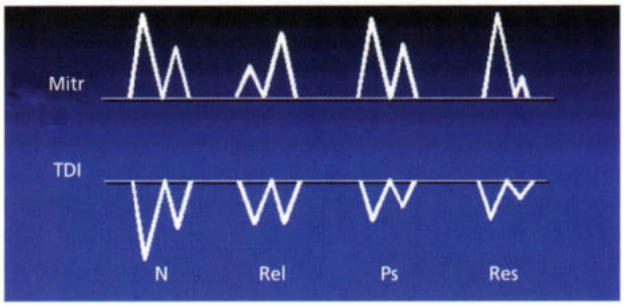
Az Ea/Aa érték csak a II. csoportban bizonyult a normálisnál jelentősen kisebbnek (1,0 ± 0,8 cm/s vs. 1,5 ± 0,4 cm/s, p < 0,05), a többiben nem tért el a normálistól.

A mitralis E és a szöveti Ea aránya (E/Ea) mindhárom diastolés dysfunctiós csoportban szignifikánsan nagyobb volt, mint normálisan *(4. ábra)*, de a restrictiv és a pszeudonormális csoport egymástól nem különbözött, a relaxatiós funkciózavarú betegekben pedig csak enyhén volt emelkedett, a III. és IV. csoportban kevés (1-1) kivételtől eltekintve 8 felett, míg normálisan minden esetben 8 alatt volt.

A mitralis és a szöveti Doppler diastolés sebességminták alakulását a 4 csoportban vázlatosan az *5. ábra* szemlélteti.



4. ábra: A mitralis és a szöveti koradiastolés sebesség arány (E/Ea) egyedi értékei a normális és a diastolés dysfunctiós csoportokban. Rövidítések, mint a 3. ábrán. Az E/Ea átlaga a PS és a Res csoport között nem különbözik, de jelentősen eltér a N és a Rel csoportokétól



5. ábra: A normális és kóros diastolés funkcióra jellemző mitralis és szöveti Doppler-(PTDI) sebességgörbék vázlatos rajza. Rövidítések mint a 3. és 4. ábrán

A mitralis DE görbe szerinti csoportokba nem sorolható betegek értékelése

A hagyományos diastolés funkció szerinti csoportokba nem sorolható 39 beteg közül 2 esetben a DT mérés sikertelensége, 6 betegnél a magasabb EF és 31 betegnél az E/A és a DT kategóriákba nem illeszkedő értékei képezték az okot *(5. táblázat)*.

A 24 E/A ≤ 1,0, de DT ≤ 200 ms közül az Ea 2 kivétellel kisebb volt, mint 15 cm/s, de az E/Ea csak 1 esetben haladta meg a 8-at. A 7 beteg közül, akiknél az E/A > 1,0, de a DT > 200 ms volt, az Ea 2 esetben, az E/Ea minden esetben normális volt.

Abból a 6 esetből, ahol az E/A és DT normális, az EF > 35%, a diagnózis HT, ISZB ill. DCM volt, csak 1

5. táblázat: A diastolés funkció szerint nem besorolható betegek pulzatilis szöveti Doppler-echocardiographiás adatai

A besorolást kizáró ok	Esetszám	Kóros PTDI	
		Ea ≤ 15 cm/s	E/Ea > 8
DT nem mérhető de E/A > 1,0 E/A = 1,0	2	1	1
E/A ≤ 1,0 DT ≤ 200 ms	24	22	1
E/A > 1,0 DT > 200 ms	7	5	0
E/A > 1,0 DT 150–200 ms EF > 35%	6	1	1
Összesen	39	29	3

esetben bizonyult az Ea és az E/Ea is enyhén kórosnak (7,4, ill. 11,1 cm/s). Az eredményeket az *5. táblázatban* foglaltuk össze.

Megbeszélés

Szöveti Doppler-vizsgálat alkalmazásával hazánkban elsőként törekedtünk a globális bal kamrai diastolés funkció meghatározására. A lateralis mitralis anuluson végzett mérés egyszerű, minden esetben értékelhető görbét eredményezett, és a kapott értékek nem függtek az infarctus lokalizációjától. Vizsgálatunk alapján tehát a lateralis mitralis anulus PTDI mérése még infarctuson átesett betegekben is alkalmas módszer, mások szerint pedig nincs különbség a lateralis és medialis oldalon kapott értékek között (21).

Saját eredményeinkhez hasonlóan korábban kimutatták, hogy a PTDI-vel meghatározott Ea sebesség bármilyen típusú diastolés dysfunctio esetén jelentősen csökkent (5, 7, 13). Az Ea szoros összefüggést mutat a tauval, vagyis a myocardium relaxatiójával, de független a praeloadtól (6, 13, 21). Eredményeink szerint, másokhoz hasonlóan (7, 5, 21), a normális Ea sebesség 15 cm/s vagy több, míg diastolés funkciózavarokban ezt az értéket nem éri el.

A diastolés functio összefüggései a systolés funkcióval és az életkorral

Systolés szívelégtelenségben a diastolés dysfunctio szinte mindig jelen van, elsősorban az emelkedett töltőnyomás miatti restrictiv funkciózavar formájában (15). Vizsgálatunkban a mitralis görbe alapján értékelt diastolés funkció mégsem mutatott számottevő különbséget a normális és a csökkent systolés funkciójú betegek között (4).

A PTDI segítségével elsőként igazoltuk viszont azt a feltevést, hogy a systolés dysfunctióhoz a töltőnyomás emelkedésétől függetlenül is diastolés dysfunctio csatlakozik.

Mitralis és PTDI vizsgálatokkal egyértelműen igazolták a relaxatiós zavar fokának egyenes arányú összefüggését az életkorral (2, 4). Hasonló összefüggést mi is találtunk egészségesekben, ill. jó systolés funkció esetén, de systolés dysfunctióban ez az összefüggés megszűnt. Könnyű belátni ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentőségét: systolés dysfunctiós betegekben diastolés dysfunctiónak tekintendő az Ea érték kóros csökkenése akkor is, ha a mitralis görbe normális, bármilyen életkorban. A diastolés funkció értékelésében a systolés funkció jelentőségét támasztja alá az a megfigyelésünk is, hogy a mitralis E/A és a szöveti Ea/Aa arányok összefüggése is csak jó systolés funkció esetén mutatható ki.

A bal kamrai töltőnyomás becslése

Az emelkedett bal kamrai töltőnyomás egyaránt lehet systolés dysfunctio, vagy bármilyen típusú (relaxatiós és restrictiv) diastolés dysfunctio következménye (15). A magas töltőnyomás bal pitvari, majd pulmonalis nyomásemelkedéshez, akár tüdőödémához vezethet, a szívelégtelenség panaszainak hemodinamikai magyarázatát adva, akár izolált diastolés szívelégtelenségben is (28). A magas töltőnyomást jelző mitralis beáramlási görbe (nagy E/A arány, rövid isovolumetriás és deceleratiós idő) systolés balkamra-dysfunctiós betegekben önálló prognosztikus jelentőségű (10, 17, 25, 29).

A Mayo Klinika munkacsoportja a diastolés dysfunctiót 4 fokozatba sorolta annak alapján, hogy csak relaxatiós zavar van (I. fokú), ehhez enyhén emelkedett töltőnyomás társul (II. fokú), vagy a töltőnyomás súlyosan emelkedett, de ez reverzíbilis (III. fokú), ill. irreverzíbilis (IV. fokú) (15). Balkamra-dysfunctióban szoros összefüggést mutattak ki a mitralis E/A, ill. a deceleratiós idő és a pulmonalis capillarisnyomás között (26). Jó balkamra-funkció esetén azonban a mitralis görbe korlátozott értékű (30). További problémát jelent balkamra-funkciótól függetlenül a pszeudonormalizáció, amikor a relaxatiós zavar és a töltőnyomás-emelkedés kombinációja látszólag normális diastolés funkciót jelez, tehát a töltőnyomásra nem lehet következtetni (15). Sinustachycardiában pedig az E és az A fúziója miatt nem értékelhető a görbe (14). A mitralis E hullám „normalizálása" a szöveti E hullám (Ea) segítségével (E/Ea hányados) lehetőséget teremthet a töltőnyomásnak a systolés funkciótól és a relaxatiós zavartól független becslésére. Szimultán PTDI és jobbszív-katéterezéssel valóban a systolés balkamra-funkciótól független szoros összefüggést igazoltak az E/Ea és a pulmonalis capillarisnyomás között (6, 13, 14, 16, 21). Az E/Ea jobban jelzi a töltőnyomást, mint a tüdővéna áramlási görbe (16), melynek alkalmazása egyébként is nagyobb gyakorlatot igényel (3). Az E/Ea sinustachycardiában is alkalmazható (14), de pitvarfibrillációs betegekről még nem számoltak be.

Az E/Ea normálértékei eredményeinkhez hasonlóan 8 alá esnek (13, 16); a 12 Hgmm feletti pulmonalis capillarisnyomásra a 10 feletti érték sensitivitása 78%, specificitása 95% (14). Ezzel szemben a Mayo Klinika munkacsoportja a systolés balkamra-funkciótól függetlenül azt találta, hogy míg a 8 alatti érték biztosan normális (negatív prediktív érték 97%), a 15 feletti biztosan kóros (pozitív prediktív érték 64%, specificitás 86%), ezért a 8–15 közötti szürke zóna értékeléséhez továbbra is szükség van a tüdővéna-áramlás mérésére (16).

Mit jelent a „nem besorolható" mitralis beáramlási görbe?

Anyagunkban az esetek 1/3-ában nem lehetett besorolni a betegeket a hagyományos módon a diastolés dysfunctio kategóriákba. Az irodalomban ezt a kérdést érdekes módon nem tárgyalják, pedig a gyakorlatban problémát okoz, hogy relaxatiós zavarnak tekintendő-e a csökkent E/A normális DT-vel vagy a normális E/A megnyúlt DT-vel. Eseteinkben az E/A csökkenés bizonyult irányadónak, a DT-től függetlenül az alacsony Ea alapján. A magyarázat feltehetően a DT megnyúlás mérésének bizonytalansá-

gában rejlik. Újabban a tüdővénagörbe diastolés komponensének deceleratiós ideje és a bal pitvari nyomás között találtak kitűnő korrelációt (12).

A PTDI jelentősége diastolés szívelégtelenségben

Az izolált diastolés szívelégtelenség kritériuma a szívelégtelenség tünetei és a megtartott systolés funkció kombinációja, lehetőség szerint a diastolés dysfunctio bizonyításával (24). Ebben a meghatározásban két fontos hibalehetőség rejlik: a klinikai tünetek az esetek mintegy felében álpozitívak lehetnek (27), a diastolés funkció értékelése pedig a mitralis görbe alapján normális systolés funkció esetén korlátozott (30). Ennek ellenére az eddigi epidemiológiai vizsgálatok alapján a szívelégtelenség az esetek 40%-ában diastolés típusú (27), és gyakorisága az életkorral jelentősen növekszik (20). Idősekben (≥ 70 év) a systolés és a diastolés szívelégtelenség megoszlása és prognózisa is azonos (20).

A PTDI az első olyan módszer, mellyel normális systolés funkciójú betegekben is megbízhatóan értékelhető a diastolés dysfunctio, tehát a relaxatiós zavar és a töltőnyomás emelkedés egyaránt (7, 13, 16). Anyagunkban diastolés szívelégtelenség gyanúja a hagyományos módszerekkel nem merült fel, és PTDI-vel sem találtunk ilyet.

A vizsgálat korlátai

Vizsgálatunk tájékozódó jellegű volt, a PTDI módszer alkalmazhatóságán kívül mindenekelőtt a systolés funkció hatására voltunk kíváncsiak. Több munkacsoport is validálta az E/Ea és a bal kamrai töltőnyomás összefüggését (13, 14, 16), így hemodinamikai méréseket nem végeztünk. Megelégedtünk a mitralis és a szöveti diastolés Doppler-görbék összehasonlításával. Hiányoztak azonban anyagunkban a megtartott systolés funkció mellett emelkedett töltőnyomásra utaló esetek, ami az adatgyűjtés módszerének volt tulajdonítható. Korábbi vizsgálatok felvetették, hogy a jelentős mitralis regurgitatio nem befolyásolja-e a koradiastolés szöveti sebességet (11). Systolés dysfunctiós betegcsoportunkban 5 esetben fordult csak elő jelentős funkcionális mitralis regurgitatio, de az Ea sebesség valamennyiükben kórosan csökkent (6–10 cm/s) volt, vagyis a felvetett kételyt nem tudtuk alátámasztani, de eseteink kis száma miatt egyelőre nem is vethetjük el, az organikus mitralis insufficientiát pedig eleve kizártuk vizsgálatunkból.

Klinikai jelentőség

A globális diastolés dysfunctio töltőnyomás-emelkedéstől független felismerésének ez az új módszere lehetővé teszi az izolált diastolés szívelégtelenség felismerését, megbízhatóbb epidemiológiai adatok gyűjtését és az antihypertensiv, antiischaemiás vagy egyéb kezelés hatásának értékelését. A jelenleg folyamatban levő CHARM vizsgálat sajnos még a szöveti Doppler-technika elterjedése előtt kezdődött, pedig célja éppen az izolált diastolés szívelégtelenség kezelésében egy angiotenzinreceptor-blokkoló értékelése (23).

A bal kamrai töltőnyomás egyszerű és megbízható új szöveti Doppler-módszere pedig nyilvánvalóan közvetlen segítséget fog jelenteni a szívelégtelenség kezelésének mindennapi gyakorlatában.

Következtetések

Megállapítottuk, hogy a lateralis mitralis anulus diastolés sebességeinek pulzatilis szöveti Doppler-echocardiographiás mérése egyszerű, könnyen kivitelezhető módszer. Kimutattuk, hogy a szöveti diastolés sebességek életkorfüggősége csak jó systolés funkció esetén áll fenn. A kóros koradiastolés szöveti sebesség (Ea < 15 cm/s) diastolés dysfunctiót jelez, mely systolés dysfunctio esetén szinte kivétel nélkül kimutatható. A pseudonormalisatio a normális mitralis beáramlási görbe és a kóros szöveti koradiastolés sebesség kombinációjával jellemezhető. A szöveti Doppler-módszer különösen jelentős a mitralis görbe alapján be nem sorolható diastolés funkció esetekben, melyek az összes eset egyharmadát tehetik ki.

E munka ETT támogatással készült.

IRODALOM: 1. *Alam, M., Wardell, J., Andersson, E. és mtsai:* Left ventricular regional diastolic dysfunction in patients with first myocardial infarction determined by diastolic motion of the atrioventricular plane. Echocardiography, 1999, *16,* 635-641. – 2. *Benjamin, E. J., Levy, D., Anderson, K. M. és mtsai:* Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). Am. J. Cardiol., 1992, *70,* 508-515. – 3. *Chirillo, F., Brunazzi, M. C., Barbiero, M. és mtsai:* Estimating mean pulmonary wedge pressure in patients with chronic atrial fibrillation from transthoracic Doppler indexes of mitral and pulmonary venous flow velocity. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *30,* 19-26. – 4. *Edner, M., Jarnert, C., Müller-Brunotte, R. és mtsai:* Influence of age and cardiovascular factors on regional pulsed wave Doppler myocardial imaging indices. Eur. J. Echocardiogr., 2000, *1,* 87-95. – 5. *Farias, C. A., Rodriguez, L., Garcia, M. J. és mtsai:* Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. J. Am. Soc. Echocardiogr., 1999, *12,* 609-617. – 6. *Firstenberg, M. S., Levine, B. D., Garcia, M. J. és mtsai:* Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, *36,* 1664-1669. – 7. *Garcia, M. J., Rodriguez, L., Ares, M. és mtsai:* Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, *27,* 108-114. – 8. *Garcia, M. J., Palac, R. T., Malenka, D. J. és mtsai:* Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a relatively preload-independent index of left ventricular filling. J. Am. Soc. Echocardiogr., 1999, *12,* 129-137. – 9. *Garcia-Fernandez, M. A., Azevedo, J., Moreno, M. és mtsai:* Regional diastolic function in ischemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. Eur. Heart J., 1999, *20,* 496-505. – 10. *Gianuzzi, P., Temporelli, P. L., Bosimini, E. és mtsai:* Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, *28,* 383-390. – 11. *Hatle, L., Sutherland, G. R.:* Regional myocardial function – a new approach. Eur. Heart J., 2000, *21,* 1337-1357. – 12. *Kinnaird, T. D., Thompson, C. R., Munt, B. I.:* The deceleration time of pulmonary venous flow is more accurate than the pulmonary artery occlusion pressure in predicting left atrial pressure. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, *37,* 2031-2035. – 13. *Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A. és mtsai:* Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of filling pressures. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *30,*

1527-1533. – 14. *Nagueh, S. F., Mikati, I., Kopelen, H. A. és mtsai:* Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. Circulation 1998, *98,* 1644-1650. – 15. *Nishimura, R. A., Tajik, A. J.:* Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *30,* 8-18. – 16. *Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Appleton, C. P. és mtsai:* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. Circulation, 2000, *102,* 1788-1794. – 17. *Pinamonti, B., Zecchin, M., Lenarda, A. D. és mtsai:* Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *29,* 604-612. – 18. *Quinones, M. A., Waggoner, A. D., Reduto, L. A. és mtsai:* A new simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. Circulation, 1981, *64,* 744-752. – 19. *Rakowski, H., Appleton, C., Chan, K. L. és mtsai:* Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography from the investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr., 1996, *9,* 736-760. – 20. *Senni, M., Tribouilloy, C. M., Rodeheffer, R. J. és mtsai:* Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olm- sted County, Minnesota in 1991. Circulation, 1998, *98,* 2282-2289. – 21. *Sohn, D. W., Chai, I. H., Lee, D. J. és mtsai:* Assessment of mitral anulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *30,* 474-480. – 22. *Sutherland, G. R., Hatle, L.:* Pulsed Doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function? Eur. J. Echocardiography, 2000, *1,* 81-83. – 23. *Swedberg, K., Pfeffer, M., Granges, C. és mtsai:* Candesartan in heart failure - assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. J. Card. Fail., 1999, *5,* 276-282. – 24. Task Force on heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. Eur. Heart J., 1995, *16,* 741-751. – 25. *Temporelli, P. L., Corra, U., Imparato, A. és mtsai:* Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 1998, *31,* 1591-1597. – 26. *Vanoverschelde, J. L. J., Robert, A. R., Gerbaux, A. és mtsai:* Noninvasive estimation of pulmonary arterial wedge pressure with Doppler transmitral flow velocity pattern in patients with known heart disease. Am. J. Cardiol., 1995, *75,* 383-389. – 27. *Vasan, R. S., Benjamin, E. J., Levy, D.:* Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, *26,* 1565-1574. – 28. *Vasan, R. S., Benjamin, E. J.:* Diastolic heart failure – no time to relax. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 56-58. – 29. *Werner, G. S., Schaefer, C., Dirks, R. és mtsai:* Doppler echocardiographic assessment of left ventricular filling in idiopathic dilated cardiomyopathy during a one-year follow-up: relation to the clinical course of disease. Am. Heart J., 1993, *126,* 1408-1416. – 30. *Yamamoto, K., Nishimura, R. A., Chaliki, H. P. és mtsai:* Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease. Critical role of left ventricular systolic function. J. Am. Coll. Cardiol., 1997, *30,* 1819-1826. – 31. *Yusef, S., Thom, T., Abbott, R. D.:* Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. Hypertension, 1989, *13 Suppl.,* 174-179.

(Lengyel Mária dr., *Budapest,* Haller u. 29. 1096)

**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.**

HELYREIGAZÍTÁS

A Pharmasoft Bt. által készített **Nil Nocere** számítógépes gyógyszerrendelési tanácsadó program 6.1-es változatában a

Controloc tabletta (Byk Gulden)

néhány kiszerelése mellett tévesen jelent meg a „Törzskönyvből törölve" jelzés.

Helyesen az alábbi kiszerelések vannak forgalomban:

- 20 mg bélben oldódó tbl. bliszter és flakon 14 db
  Teljes ár: 2590 Ft, csak vényre adható.
- 20 mg bélben oldódó tbl. bliszter és flakon 28 db
  Teljes ár: 4854 Ft, csak vényre adható.
- 40 mg bélben oldódó tbl. bliszter és flakon 14 db
  Teljes ár: 3970 Ft. Támogatás: 2779 Ft
  Csak vényre adható.
  3573 Ft támogatással rendelhető 13/a betegségcsoportban.
- 40 mg bélben oldódó tbl. bliszter és flakon 28 db
  Teljes ár: 7201 Ft. Támogatás: 5040 Ft
  Csak vényre adható.
  6480 Ft támogatással rendelhető 13/a betegségcsoportban
- Por i.v. injekcióhoz 1 db
  Teljes ár: 1980 Ft
  Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználásra
- Por i.v. injekcióhoz 5 db
  Teljes ár: 8163 Ft
  Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználásra

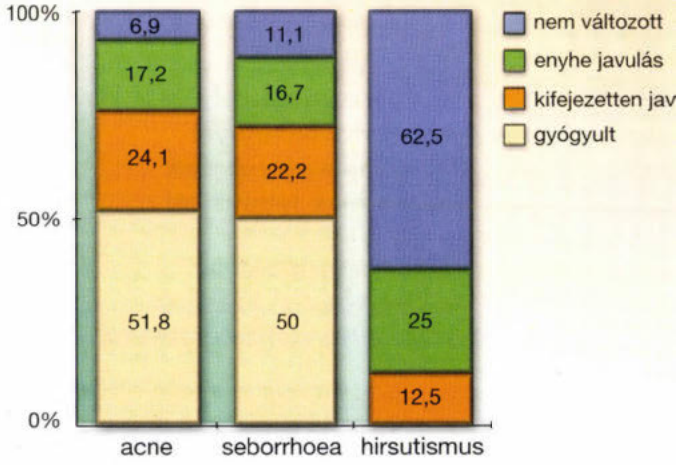
„Az istenek a nőknek fegyverül adták a szépséget.”

(Anakreon

regulon



Androgenizációs tünetek alakulása 12 havi **Regulon** kezelés után



Irodalom: A desogestrel tartalmú hormonális fogamzásgátlóval társult androgenizációs bőrjelenségek kezelésében szerzett tapasztalataink

Nagy Károly Dr., Szabó László Dr., Pusztai Zoltán Dr., Godó György Dr.

Magyar Nőorvosok Lapja 63, 103-110 (2000)

RICHTER GEDEON RT.

Richter desogestrel tartalmú fogamzásgátló előnyös bőrgyógyászati tulajdonságokkal.

Amyopathiás dermatomyositis

Dankó Katalin dr.[1], Simkovics Enikő dr.[1], Nagymáté Orsolya dr.[1], Aleksza Magdolna[1] és Szegedi Andrea dr.[2]

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.)[1]
Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Hunyadi János dr.)[2]

A dermatomyositis, a gyulladásos myopathiák csoportjába sorolható szisztémás autoimmun betegség. Jellemzője, hogy a gyulladásos myopathia karakterisztikus bőrelváltozásokkal társul. Ritka betegség, melynek incidenciája 0,1–1/100 000, prevalenciája 1–6/100 000. Nőkben kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. A betegek egy részében a dermatitis hetekkel-hónapokkal megelőzi a myopathia kialakulását. Már régen megfigyelték, hogy egyes betegekben a myositis a szokásosnál sokkal később, vagy egyáltalán nem fejlődik ki. Régen a dermatomyositis sine myositis elnevezést alkalmazták, újabban amyopathiás dermatomyositisnek neveztek el. Nem ismert a myositis későbbi manifesztációjának pontos kockázata, mint ahogy a dermatomyositisben előforduló egyéb betegségeké sem, mint például az occult malignitás és a szisztémás manifesztációk. A legfontosabb és megválaszolásra váró kérdés a betegségek terápiás megítélése: szükség van-e szisztémás kezelésre, amely jelentős mellékhatásokkal jár, de megakadályozhatja a myositis kialakulását, vagy elegendő a bőrelváltozások lokális kezelése. A szerzők célja az amyopathiás dermatomyositisről szóló irodalom áttekintése.

Kulcsszavak: dermatomyositis, amyopathiás dermatomyositis, gyulladásos myopathia

Amyopathic dermatomyositis. Dermatomyositis is a systemic autoimmune disease which belongs to the group of idiopathic inflammatory myopathies. The disease is rare with an incidence of 0.1-1/100,000 and a prevalance of 1-6/100,000. Women are affected twice as often as men. In some patients the disease presents with dermatologic changes weeks to months before the myopathy arises. It was observed that in some patients the myositis develops much later and sometimes not at all. Therefore, the term of dermatomyositis sine myositis used in earlier literature has been changed to amyopathic dermatomyositis. The most important question is whether the patient needs systemic therapy with its possible side effects yet possibly preventing the appearance of myositis or only local therapy for the skin manifestations is necessary. The goal of this article is to summarize the latest findings in amyopathic dermatomyositis.

Key words: dermatomyositis, amyopathic dermatomyositis, idiopathic inflammatory myopathies

A dermatomyositis (DM) első leírása 1863-ból *Wagnertől* származik (29). A bőrgyógyászok régóta ismerik az amyopathiás formát, amire a dermatomyositis sine myositis terminust használják, ennek azonban eredete nem ismert. Az első amyopathiás dermatomyositissel (ADM) foglalkozó publikációt *Pearson* jelentette meg 1979-ben, és javasolta az amyopathiás dermatomyositis megjelölést, amely azóta széles körben elterjedt (19).

Klasszifikáció

A dermatomyositis/polymyositis betegségcsoport klasszifikációját 1977-ben *Bohan* alkotta meg (1), amelyet 1991-ben *Dalakas* átdolgozott (5). Az ADM-et egyik csoportosítás sem tartalmazza, ezért *Sontheimer és mtsai* javasolták a klasszifikáció módosítását *(1. táblázat)* (10).

1. táblázat: Idiopathiás gyulladásos myopathiák

- Dermatomyositis
  - felnőttkori
  - malignitással társuló forma
  - overlap-syndroma részjelenségeként
  - amyopathiás dermatomyositis
    - valódi ADM
    - átmeneti ADM
  - juvenilis
  - klasszikus dermatomyositis
  - amyopathiás dermatomyositis
    - valódi ADM
    - átmeneti ADM
- Polymyositis
  - izolált
  - overlap-syndroma részjelenségeként
- Zárványtestes myositis

Rövidítések: ADM = amyopathiás dermatomyositis; DM = dermatomyositis; CK = kreatininkináz; EMG = electromyographia; IVIG = intravénás immunglobulin; LDH = laktátdehidrogenáz; MRI = mágneses rezonancia képalkotás; MRS = mágneses rezonancia spektroszkópia; PGE = prosztaglandin E; SLE = szisztémás lupus erythematosus

Sontheimer és mtsai két csoportra osztották az ADM-es betegeket:

– átmeneti ADM: a bőrmanifesztációk és az izomérintettség megjelenése között több, mint hat hónap, de kevesebb, mint két év telik el,

– valódi ADM: több, mint két éve fennálló bőrtünetek, amelyeket myopathia nem kísér.

A myopathiával hat hónapon túl sem társuló formát nevezhetjük ADM-nek. Az ADM-es betegek nagy részében azonban hat hónap után is kialakulhat a myositis, aminek a valószínűsége csökken a diagnózis felállítását követő két év múlva. Sontheimer és mtsai ezért javasolták a két forma elkülönítését.

Epidemiológia

Az Egyesült Államokban a DM-es betegek 18%-a az amyopathiás formába tartozik (6), Hongkongban ez az arány a 25%-ot is eléri, ebben a populációban a férfi:nő arány 8:2, amely jelentősen eltér az átlagos 1:2 megoszlástól (16). A bőrgyógyászok által diagnosztizált esetekben az ADM aránya 10-20% (24). A betegség gyakoriságának pontos meghatározása nehéz egyrészt a betegség ritkasága, másrészt az egyes centrumok által használt más-más diagnosztikai kritériumrendszer miatt (Sontheimer és mtsai nem végeztek EMG-t és izombiopsiát). Az ADM is előfordul gyermekkorban, de ritkábban, mint a DM (3, 6, 8).

Etiológia, patogenezis

Az ADM autoimmun kórkép, kialakulásában az immunológiai tényezőkön kívül genetikai, földrajzi tényezőknek és feltételezhetően a hormonháztartásnak is szerepe lehet. Családi halmozódás előfordulhat, bár meglehetősen ritkán. Egy tanulmány ADM-ben szenvedő testvérpár tagjainak betegséglefolyását követte és megállapította, hogy terhességeik során a bőrelváltozások aktivitása fokozatosan csökkent (16). A családi halmozódás a betegség genetikai faktoraira hívja fel a figyelmet, de HLA-asszociációt eddig nem sikerült kimutatni. Ugyancsak a genetikai tényezők szerepére utalhat a hongkongi populációban a nemek arányának érdekes megoszlása (16).

A betegség eltérő gyakorisága az egyes földrészeken (USA 18%, Hongkong 25%) utalhat a földrajzi tényezők szerepére is.

Az ADM-es és a DM-es bőrbiopsiás mintákban a szövettani lelet megegyezik: a basalis epidermalis sejtsor vacuolisatiója, melaninfelhalmozódás, perivascularis lymphocytainfiltratio, dermalis oedema és mucindepositio, acanthosis, epidermalis atrophia, a Gottron-papuláknak megfelelően hyperkeratosis. Mind a klasszikus, mind az amyopathiás formában szignifikánsan magasabb a dermalis erekben és a dermoepidermalis junctióban a C5-9 komplementkomplex de az erekben fibrindepositiót, endothelsérülést és a kiserek tágulatát is megfigyelték. Valószínűleg a bőrelváltozások a microvasculopathia következményei, capillariselzáródás és a következményes ischaemia miatt alakulnak ki (15).

Más tanulmányok az érintett bőrterületek kis ereiben IgM- és C3-depositióról számoltak be (2). A myositis és a bőrtünetek kialakulása is a perivascularis gyulladásra vezethető vissza. Azonban az is ismert, hogy DM-ben a myositis lefolyása és a bőrtünetek között nincs összefüggés. Kezelés hatására a myositis nagymértékben visszafejlődhet, míg a bőrtünetek romolhatnak vagy változatlanok maradnak. Ez viszont arra utal, hogy a perivascularis gyulladáson kívül más tényező is szerepet játszik a patogenezisben. *Chen és mtsai* DM-es betegekben a körömágy biopsiás mintáikban immunfluoreszcenciás vizsgálattal epidermalis intercellularis IgG- és C3-depositumot mutattak ki (2). Japán szerzők egy ADM-es nőbeteg biopsiás mintájában direkt immunfluoreszcenciás vizsgálattal intranuclearis C1q-depositumot találtak az epidermalis sejtekben. Ugyanezen betegnél a hyperkeratoticus laesiókból származó mintában linearis IgG- és IgA-depositio volt kimutatható a dermoepidermalis junctióban, de az epidermis sejtjeinek nucleolusában az egyéb bőrtünetekre jellemző intranuclearis C1q nem volt jelen (23).

ADM-ben a myositisre specifikus antitestek hiányoznak, de egyes betegekben antinuclearis antitestek mutathatóak ki (15). Bár a pathognomicus bőrtünetek hiánya és ANA pozitivitás jelenthet differenciáldiagnosztikai problémát, de SLE-ben nincs jelen a microvasculaturát támadó C5-9 komplementkomplex és az ANA-titer is szignifikánsan magasabb.

A betegség enyhébb formájában csak bőrtünetek jelentkeznek, míg súlyosabb formában a betegség szisztémássá válik, myositis, ritkán egyéb szervi manifesztációk jelennek meg.

Jellegzetes tünetek

AZ ADM a dermatomyositis azon formája, amelyben jelen vannak a betegségre jellegzetes bőrtünetek a myopathia klinikai manifesztációja nélkül, amit az izomgyengeség hiánya és az izomenzimek (CK, LDH, aldoláz) normális szérumkoncentrációja támaszthat alá (7, 24). Az ADM-ben fellépő bőrtünetek megegyeznek a klasszikus formában láthatókkal. A betegség gyakran kezdődik vörhenyes kiütéssel. A bőrtüneteket három csoportba sorolhatjuk, pathognomicus (a betegségre specifikus), karakterisztikus (más betegségekben, például SLE-ben, contact dermatitisben, trichinellosisban is előforduló) és egyéb, a DM-ben ritkábban előforduló tünetekre (10):

1. Pathognomicus tünetek *(1. és 2. ábra)*:

– Gottron-papulák: vörhenyes árnyalatú papulák a kéz interphalangealis és metacarpophalangealis ízületei felett. Néha a közepük atrophiás, besüpped, fénylő, fehér,

– Gottron-jel: szimmetrikus, vörhenyes maculák oedemával vagy anélkül a kéz interphalangealis ízü-



1. ábra: Gottron-papula a metacarpophalangealis és proximalis interphalangealis izületek felett



2. ábra: Gottron-jel a térd izületek felett

leteinek a dorsalis oldalán, az olecranonon, a patellán és a medialis malleolus felett.

2. Karakterisztikus tünetek *(3. ábra)*:
- heliotrop rash: periorbitalis erythema a szemhéjakon, melyekhez gyakran társul oedema. A felső szemhéj gyakrabban érintett, mint az alsó,
- periungualis teleangiectasia atrophiás bőrrel,
- szimmetrikus macularis erythema a kéz dorsalis felszínén, az alkar és a kar extensor felszínén, a vállon, a nyakon, valamint az arc centrális részén.

3. A betegségben előforduló ritkább tünetek:
- poikiloderma atrophicans vasculare,
- hypo- és hyperpigmentatio,



3. ábra: Heliotrop rash a szemhéjakon és erythema az arcon

- superficialis atrophia, teleangiectasia a mellkas, hát és váll felett,
- subepidermalis bullák, felszínes erosiók,
- calcinosis cutis.

A bőrelváltozásokat gyakran kíséri intenzív, igen kellemetlen viszketés és fotoszenzitivitás, amely a tünetek exacerbatióját okozhatja (9).

Diagnózis

A DM diagnózisának a felállításához a *Bohan* és *Peter* által kidolgozott kritériumrendszert használják (1). Az ADM definíciójából adódik, hogy a fenti kritériumrendszer nem használható a diagnózisalkotásban. Az ADM diagnózisának kritériumait a *2. táblázat* sorolja fel (10). A DM-es betegek többségében a bőrelváltozások megelőzik az izomérintettséget. Ha ebben a stádiumban kezdenek el immunszuppressziót, az megakadályozhatja a progressziót, a teljes kép kialakulását.

2. táblázat: Amyopathias dermatomyositis diagnosztikus kritériumai

1. Több, mint hat hónapja meglévő bőrtünetek: legalább egy pathognomicus és karakterisztikus bőrtünet és ennek megfelelő biopsiás lelet (a basalis epidermalis sejtsor vacuolisatiója, melaninfelhalmozódás, perivascularisan lymphocytainfiltratio, dermalis oedema, mucindepositio, epidermalis atrophia)
2. Az izomenzimek (CK, LDH, aldoláz) normális koncentrációja a vérben
3. Normális izomerő
4. A diagnózis felállítása előtt ki kell zárni:
   - a megelőző szisztémás immunszuppresszív kezelést,
   - olyan gyógyszerekkel történő korábbi kezelést, mint például hydroxyurea, penicillamin, diclofenac, triptophan, practolol, amelyek DM-t utánzó bőrelváltozásokat okoznak

Sok betegben, akikben nincs klinikailag manifesztálódó myositis, izombiopsiával, EMG-vel szubklinikai myositist lehet kimutatni. Ezért fontos az izombiopsia és az EMG-vizsgálat elvégzése a pontos diagnózishoz. Az ADM-es betegekben ugyanazokat a vizsgálatokat kell elvégezni, mint DM-ben, hogy biztosan ki lehessen zárni a myopathiát.

Az utóbbi időben a figyelem az új, kevésbé invazív vizsgálóeljárások, mint például a mágneses rezonancia képalkotás (MRI), mágneses rezonancia spektroszkópia (MRS) és technécium-szcintigráfia felé terelődött (4, 14, 16, 18). Az MRI hasznos eljárás a myopathia aktivitásának meghatározására. Jóval szenzitívebb, mint a biopsia, de kevésbé specifikus. A vizsgálat érzékenyen jelzi a gyulladás miatt megemelkedett szöveti víztartalmat, az atrophiát és a zsíros infiltratiót. Különösen érzékenyek a T1 és T2 súlyozott felvételek. Már akkor kimutatja a myopathiát, amikor az EMG és izombiopsia még negatív. A vizsgálat különösen ADM-es betegekben előnyös, MRI-vel elkerülhetőek az álnegatív eredmények, használatával eldönthető, érdemes-e izombiopsiát

végezni és a betegség lefolyása, valamint igazolt myositis esetén a terápiára adott válasz is követhető a vizsgálattal. A szteroidkezelés során kialakuló szteroid indukálta myopathia MRI segítségével elkülöníthető a valódi myositistől (16, 18).

Az MRS is hasznos vizsgálóeljárás ADM-es páciensekben. ^{31}P-izotóp használatával a foszfátmetabolitok (ATP, anorganikus foszfát, foszfokreatin) koncentrációját méri nyugalomban és terheléskor (14). *Park és mtsai* 9 ADM-es, valamint 10 DM-es beteg vizsgálati eredményeit hasonlították össze 11 egészséges egyénével. ADM-ben az MRS a kontrollcsoport eredményeihez hasonló volt nyugalomban, de szignifikánsan eltért az izom terhelésekor kapott eredmény. DM-es betegekben a foszfátmetabolitok koncentrációja nyugalomban és az izom terhelésekor is alacsonyabb volt. A vizsgálat eredménye alapján felmerül az a lehetőség, hogy ADM-ben is van bizonyos mértékű izomérintettség, amelyet egyéb módszerekkel nem lehet kimutatni (18).

A Tc-pirofoszfát-szcintigráfia érzékenyen jelzi a myocardialis infarctus okozta izomnecrosist, ezért feltételezték, hogy eredményesen alkalmazható a myositis igazolására vagy kizárására, különösen a szteroidkezelés indukálta myopathia és az izomrost-necrosis elkülönítésére (4).

Okkult daganat kockázata

DM-ben szenvedő betegekben gyakrabban fordulnak elő malignus betegségek. Egy skandináv tanulmány – svéd, dán és finn beteganyagot tanulmányozva – megállapította, hogy 666 DM-es betegből 112-ben fejlődött ki malignus betegség, leginkább adenocarcinoma (13). A leggyakoribb daganat ovarium-, tüdő-, pancreascarcinoma volt, de colorectalis és emlőcarcinoma is emelkedett számban jelentkezett (11–13). Hongkongban elsősorban nasopharyngealis carcinoma társult gyakrabban DM-szel (11). Az ADM-ben nehezebb megbecsülni a daganatok rizikóját a kis betegszám miatt. *Sontheimer* szerint az arány a DM-éhez hasonló (24). Számos tanulmány számolt be malignitással, például húgyhólyag transitionalis sejtes carcinomával (21), nasopharyngealis carcinomával (11), emlőrákkal (12), kissejtes tüdőrákkal (13), lymphomával (17) társult ADM-es esetekről, de ezek jelemtős része paraneoplasiás szindrómaként jelentkezett, vagyis a bőrtünetek jelentkezésekor a daganat már ismert volt, vagy a vizsgálatok során derült fény jelenlétére (13). Feltételezhető, hogy a később diagnosztizált daganatok kialakulásában, hasonlóan a DM-hez, a megváltozott immunstátusnak van szerepe

Fung és mtsai hat ADM-es beteg követéséről számolnak be tanulmányukban. A hat beteg közül – öt férfi és egy nő – mind az öt férfiban kialakult malignus daganat. Ebből három nasopharyngealis carcinoma, egy kissejtes tüdőrák, egy pedig nyaki nyirokcsomó-metastasis volt (a primer daganatot nem találták). Megállapították, hogy a kínai populációban a daganatok közül elsősorban a nasopharyngealis carcinoma kialakulása és az ADM között van kapcsolat (11).

Myositis, szisztémás manifesztációk kockázata

Ha az ADM-et külön betegségnek tekintjük, a myositis szisztémás manifesztációnak felel meg. *Ruddock és mtsai* 32 ADM-es beteget követett átlag 30,9 hónapig. A követési idő alatt nyolc betegben egyéb autoimmun betegség, háromban szisztémás manifesztáció (interstitialis tüdőbetegség) és öt betegben izomgyengeség alakult ki. A vizsgálatokkal 19 ADM-es betegben mutattak ki szubklinikai myositist EMG-vel és izombiopsiával (gyakorlatilag hypomyopathiás dermatomyositisesnek nevezhető állapot) (20). Ezekből az adatokból nem lehet messzemenő következtetést levonni, hiszen nem derül ki, hogy a bőrtünetek a diagnózis felállításakor mióta voltak jelen, kaptak-e a betegek szisztémás kezelést, amely megakadályozhatja a myositis jelentkezését, másrészt a követési periódus is rövid volt. A szubklinikai myositis DM-nek tekinthető, hiszen az izomgyengeség hiányának ellenére a myopathia igazolható. A betegekben jelentkező egyéb autoimmun betegség viszont arra utal, hogy az ADM is lehet overlap-syndroma része. A DM gyakori szövődménye a szisztémás manifesztációk (cardialis, pulmonalis, valamint a gastrointestinalis tractus érintettsége) jelentkezése. ADM-es betegekben eddig interstitialis pneumonitises esetekről számoltak be, főleg japán szerzők (25, 26). *Toyoshima és mtsai* öt betegben találtak tüdőérintettséget. Az interstitialis pneumonitis kialakulásakor a betegek köhögésről, fokozódó fulladásról panaszkodtak. Mellkas-röntgenfelvételen a középső és alsó tüdőlebenyekben fokozódó alveolaris rajzolat volt látható. A bronchoalveolaris mosófolyadékban kórosan magas lymphocyta-, neutrophil leukocyta számot találtak. Egy betegnél tüdőbiopsiát végeztek, a mintában az alveolaris septumok homogén infiltratióját, alveolaris károsodást láttak. Az öt beteg közül négy az intenzív immunszuppresszív kezelés ellenére (methylprednisolon, azathioprin, methotrexat, cyclosporin A) néhány hónapon belül meghalt, myositis nem alakult ki. Az autopsiás mintákban diffúz alveolaris károsodást figyeltek meg. Egy betegben a kezelés eredményes volt (26).

Differenciáldiagnózis

SLE. Gyakran nehéz elkülöníteni a két betegségben kialakuló bőrtüneteket. Az SLE-s bőrelváltozásokra a kiemelkedő felszínek, a kézfejen az ízületek közötti terület érintettsége, míg ADM-ben a periorbitalis area, a kézen pedig az ízületek feletti terület érintettsége jellemző. A bőrelváltozások színe SLE-ben ró-

zsaszín, ADM-ben lilás. Bőrbiopsiás mintában az SLE-s betegeknél nem mutathatók ki immunfluoreszcenciás vizsgálattal a C5-9 komplementkomplexek, az ANA titere pedig magasabb, mint ADM-ben.

HIV-fertőzés. Az immundeficiencia kezdetén utánozhatja az ADM-t, ezért a vírusfertőzést ki kell zárni.

Gyógyszer indukálta tünetek. Fontos az anamnézis (penicillamin, hydroxyurea stb. szedése a közelmúltban), medikáció után hónapokon belül kialakulhatnak a tünetek, amelyek jól reagálnak szteroidra, vagy spontán szűnnek.

Egyéb bőrbetegségek:

Polymorph fényexanthema. Allergiás eredetű bőrbetegség, fénynek kitett bőrterületeken, arcon, nyakon, dekoltázson, karokon észlelhetők a csalánkiütés-szerű elváltozások. Általában a tavaszi-nyári időszakban jelentkezik, provokációs teszttel ADM-től biztosan elkülöníthető.

Contact dermatitis. Szintén allergiás mechanizmusú folyamat, amely az allergénnel való kontaktusnak megfelelően alakul ki. Differenciáldiagnosztikai problémát akkor okoz, ha a bőrtünetek „szóródnak". Patch teszttel (epicutan allergiás próbával) az allergén kimutatható.

Lichen ruber planus. Testszerte jelentkezik, 1–3 mm átmérőjű, viaszosan fénylő papula. A kifejlődött Gottron-papulák a kezeken jelennek meg. A lichen planusra jellemző a Köbner-jelenség, a kaparási vonalnak megfelelően lichenes papulasor alakul ki. A két folyamat szövettani jellegzetességei is különböznek.

Seborrhoeás dermatitis. A faggyúmirigyekben gazdag területekre lokalizálódik, elsősorban a hajas fejbőrre, homlokra, a praesternalis és interscapularis régióra.

Psoriasis. Az Auspitz-tünet (a papulát megkarcolva apró vérzés figyelhető meg), valamint a Köbner-jelenség segíti a diagnózist.

Atópiás dermatitis. Fehér dermografizmus, a szérum emelkedett IgE-tartalma, pozitív bőrpróbák és más allergiás betegségek (rhinitis, asthma) társulása alapján különíthetőek el a kérdéses esetek.

Trichinellosis. A bőrön urticaria és tartós szemhéjödéma jelentkezhet, ez utóbbi heliotrop rashsal téveszthető össze. A trichinellosisra eosinophilia jellemző és a tünetek thiabendazolkezelésre reagálnak.

Terápia

Az ADM-es betegek terápiás megítélése jelenti a legnagyobb gondot. Nem lehet előre megjósolni, jelentkezik-e myositis a betegség lefolyása során, és ha igen, mikor. Sajnos a nemzetközi irodalomban is kisszámú a beteganyag, így egyértelmű eredményekről nem számolnak be.

A kevésbé súlyos esetekben lokális kezelés kísérelhető meg. *Sontheimer és mtsai* (24) szteroid tartalmú kenőcsök alkalmazásakor a bőrtünetek visszafejlődését észlelték. Fényvédő krém alkalmazásával kivédhető a napfény által okozott erythema és a gyakran jelentkező, igen kellemetlen pruritus antihisztaminokkal csökkenthető. Ha a bőrtünetek refrakterek a terápiára, szisztémás kezelésre van szükség. A lokális szteroidkezelésnek nincs hatása a myopathia lefolyására.

Szisztémás szteroidkezelésre nem reagáló esetekben methotrexat adását kísérelték meg (28, 31). ADM esetén is jelentős javulást lehetett elérni 20 mg/hét dózisban alkalmazva, de az esetek harmadában igen súlyos mellékhatások, többek között májfibrosis lépett fel (28).

Terápiarezisztens esetekben lehet próbálkozni más immunszuppresszív szerrel is, mint például chlorambucillal, ciclosporinnal. A ciclosporin és a methotrexat hatását hasonlították össze egy tanulmányban és az utóbbit találták hatásosabbnak, bár szignifikáns különbség a két szer között nem volt (28).

Az intravénás immunglobulinterápiát eredményesnek találták DM-es bőrtünetek esetén, így valószínűleg alkalmas ADM-ben is. *Trueb és mtsai* két ADM-es betegnek két egymást követő napon 2 g/kg dózisban adott intravénás immunglobulint (IVIG), amely a harmadik napra megszűntette a viszketést, a második hét végére pedig jelentősen mérséklődtek a bőrtünetek. A terápia előtt és után is meghatározták a C3b szintjét, és azt tapasztalták, hogy szignifikánsan csökkent az IVIG-kezelés hatására. A hatás magyarázata az lehet, hogy az IgG stimulálja az I-faktort, amely inaktiválja a C3b komplementkomponenst. A C3b a komplementkaszkád egyik központi faktora, C5 konvertáz aktivitással rendelkezik, gátlásával megakadályozható a C5-9 lyticus komplex kialakulása (27).

Interstitialis pneumonitis kialakulásakor a szisztémás szteroidkezelést ki kell egészíteni egyéb immunszuppresszív hatású szerekkel, mint például a ciclosporin, methotrexat és az azathioprin (28, 31). *Yamasaki és mtsai* egy betegnél PGE- (prosztaglandin E) és pentoxifyllinterápiát alkalmaztak eredményesen. A PGE foszfodiészteráz-inhibitor, növeli az intracellularis cAMP-szintet, és gátolja a macrophagok TNF-α- és szuperoxidtermelését, valamint a gyulladás folyamatát (30).

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy az ADM a dermatomyositis egy jellegzetes formája, amely betegségben a DM-re jellegzetes bőrtünetek (heliotrop rash, Gottron-papulák, Gottron-jel stb.) észlelhetőek, de izomgyengeség, enzimeltérések nem figyelhetőek meg.

IRODALOM: 1. *Bohan, A., Peter, J. B.:* Polymyositis and dermatomyositis. N. Eng. J. Med., 1975, *292*, 344-347. – 2. *Chen, Y., Maize, J. C., Silver, R. M. és mtsai:* Direct and indirect immunofluorescent findings in dermatomyositis. J. Cutan. Pathol. 1985, 12, 18-27. – 3. Crowe, W. E., Bove, K. E., Levison, J. E. és mtsai: Clinical and pathogenetic implications of histopathology in childhood polydermatomyositis. Arthritis Rheum., 1982, *25*, 126-139. – 4. *Daikeler, T., Mohren, M., Eschmann, M. és mtsai:* Technetium pyrophosphat scintigraphy in the diagnosis of inflammatory muscle disease. Arthritis Rheum., 1998, *41*, S204. – 5. *Dalakas, M. C.:* Polymyositis, dermatomyositis and Inclusion Body Myositis. N. Eng. J. Med., 1991, *325*, 1487-1498. – 6. *Dawkins, M. A., Jorizzo, J. L., Walker, F. O. és mtsai:* Dermatomyositis: a dermatology-based case series. J. Am. Acad. Dermatol., 1998, *38*, 397-404. – 7. *Dobozy A, Horváth A., Hunyadi J. és mtsa:* Bőrgyógyászat. Eklektika Kiadó és Szolgáltató Kft., Budapest, 1999. – 8. *Eisenstein, D. M., Paller, A. S., Pachmann, L. M.:* Juvenile dermatomyositis presenting as

rash alone; late onset of myositis. Arthritis Rheum., 1996, *39*, S192. – 9. *Euwer, R. L., Sontheimer, R. D.:* Amyopathic dermatomyositis. Presentation of six new cases and review of the literature. J. Am. Acad. Dermatol., 1991, *24*, 959-966. – 10. *Euwer, R. L., Sontheimer, R. D.:* Dermatologic aspect of myositis. Curr. Opin. Rheumatol., 1994, *6*, 583-589. – 11. *Fung, W. K., Chan, H. L., Lam, W. M.:* Amyopathic dermatomyositis in Hong-Kong – assotiation with nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Dermatol., 1999, *37*, 659-653. – 12. *Goyal, S., Nousari, H. C.:* Paraneoplastic amyopathic dermatomyositis associated with breast cancer recurrence. J. Am. Acad. Dermatol., 1999, *41*, 847-845. – 13. *Hill, C. I., Zhand, Y. Q.:* Incidence of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis combined scandinavian data. Arthritis Rheum., 1998, *41*, S298. – 14. *Kari, S., Olsen, N. J., Park, J. H.:* Evaluation of muscle disease using artificial neural network analysis of 31P MR spectroscopy data. Magnet. Reson. Med., 1995, *34*, 664-672. – 15. *Kovacs, S. O., Kovacs, S. C.:* Dermatomyositis. J. Am. Acad. Dermatol., 1998, *39*, 899-920. – 16. *Lam, W. W., Chan, H., Chan, Y. L. és mtsai:* MR imaging in amyopathic dermatomyositis. Acta Radiol., b1999, *40*, 69-72. – 17. *Osman, Y., Narita, M., Kishi, K. és mtsai:* Case report-amyopathic dermatomyositis associated with transformed malignant lymphoma. Am. J. Med. Sci., 1996, *311*, 240-242. – 18. *Park, J. H., Olsen, N. J., King, L. Jr. és mtsai:* Use of magnetic resonance imaging and P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect and quantify muscle dysfunction in the amyopathic and myopathic variants of dermatomyositis. Arthritis Rheum., 1995, *38*, 68-77. – 19. *Pearson, C. M.:* Polymyositis and Dermatomyositis. In Arthritis and Allied Conditions Szerk.: McCarty, D. J. Lea and Febiger, Philadelphia, 1979, 742. old. – 20. *Ruddock, K. J. Tomecki, I.:* Amyopathic Dermatomyositis: Description of a subset of dermatomyositis patient without clinical weakness. Arthritis Rheumat., 1998, *41*, S204. – 21. *Russ, B. W., English, J. C. King, D. H. és mtsa:* Amyopathic dermatomyositis associated with transitional cell carcinoma of the bladder. Cutis, 1999, *63*, 73-76. – 22. *Schmid, M. H., Trueb, R. M.:* Juvenile amyopathic dermatomyositis. Brit. J. Dermatol., 1997, *136*, 431-433. – 23. *Shirai, S., Tomita, K., Furukawa, F.:* Epidermal nuclear C1q deposits in a patient with amyopathic dermatomyositis. Eur. J. Dermatol., 1999, *9*, 115-117. – 24. *Sontheimer, R. D.:* Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. Curr. Opin. Rheum., 1999, *11*, 475-482. – 25. *Tokiyama, K., Tagawa, H., Yokota, E. és mtsai:* Two cases of amyopathic dermatomyositis with fatal rapidly progressive interstitial pneumonitis. Ryumachi, 1990, *30*, 204-209. – 26. *Toyoshima, M., Sato, A., Chida, K. és mtsai:* Clinicopathological features of interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis. Jpn. J. Thorac. Dis., 1997, *35*, 281-287. – 27. *Trueb, R. M., Schmid, M., Hess, M. és mtsai:* Amyopathic dermatomyositis successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin G (IgG): demonstration of an attenuating role of IgG on immune-mediated complement activation. J. Invest. Dermatol., 1997, *108*, 657. – 28. *Vencovsky, J., Jarosova, K., Machace, S. és mtsai:* Cyclosporine a versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis – a comparative six months study. Arthritis Rheumat., 1998, *41*, S101. – 29. *Wagner, E.:* Falleiner Seltmus Muskelkrankheit. Dtsch. Arch. Heilk., 1863, *4*, 282-283. – 30. *Yamasaki, M., Yamada, H., Asanuma, Y. és mtsai:* PGE1 plus pentoxifyllin for the treatment of acute interstitial pneumonia in patient with dermatomyositis. Arthritis Rheumat., 1998, *41*, S101. – 31. *Zieglschmid-Adams, M. E., Pandya, A. G., Cohen, S. B. és mtsa:* Treatment of dermatomyositis with methotrexate. J. Am. Acad. Dermatol., 1995, *32*, 754-757.

(Dankó Katalin dr., *Debrecen*, Móricz Zs. krt. 22. 4004
e-mail: danko@iiibel.dote.hu)

OPEL DANUBIA

MÁRKAKERESKEDÉS ÉS MÁRKASZERVIZ

Kezdje a 2002. évet is az Opel Danubiával!

Kedvező ajánlattal köszönjük Önöket az új évben is:
- olajcsere 7 000 Ft-tól (4l olaj, olajszűrő, munkadíj);
- futásteljesítmény szerinti revízió nagyon kedvező áron, 1990-es évjárattól;
- ingyenes hibafelmérés során megrendelt munkából jelentős kedvezmény.

Ajánlatunk 2002. március 31-ig érvényes.
Vevőszolgálatunk készséggel áll az Ön rendelkezésére a következő telefonszámon:
310-0203, 310-2868

SZERVIZELTESSE GÉPKOCSIJÁT NÁLUNK!

Munkafelvétel: H-Cs: 7-18 P: 7-15.30
Szerviz és raktár: H-Cs: 7.30-16.30 P: 7.30-15.30

OPEL DANUBIA Kft.
1118 Budapest Budaörsi út 62.
Tel.: 310-0010, 310-1099, Fax: 310-2880
www.opeldanubia.hu, info@opeldanubia.hu

ORVOSOK PÉNZÜGYI- GAZDASÁGI-VÁLLALKOZÁSFEJLESZTÉSI TOVÁBBKÉPZÉSE

Figyelmébe ajánljuk
a **Perfekt Rt.** és a
Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kara
együttműködésével kidolgozott **távoktatási** képzést,
különös tekintettel
vállalkozó háziorvosok, - szakorvosok, - gyógyszerészek,
- természetgyógyászok, foglalkozás-egészségügyi szakorvosok
számára.

A képzés moduljai:
• Gazdasági jogi ismeretek
• Pénzügyi gazdálkodási ismeretek
• Könyvvezetési ismeretek
• Adózási, TB ismeretek • Privatizációs hitelek
• Informatika • Gyakorlat

A 73/1999. (XII.25.) **EüM rendelet értelmében kreditpontok megszerzésére** jogosultak
a tanfolyamot, illetve a vizsgát sikeresen elvégzők.

Kérje részletes tájékoztatónkat!

PERFEKT
Gazdasági Tanácsadó, Oktató és Kiadó Rt.

További információk: tel.: 374-6000 • fax: 374-6023
Kék szám: 06-40/20 10 40
www.perfekt.hu • perf01@perfekt.hu

perfekt

Kezelési lehetőségek időskori akut leukaemiákban

Borbényi Zita dr. és Varga Gyula dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ (igazgató: Csanády Miklós dr.)

Akut leukaemiákban a betegek átlagos életkora több, mint 60 év, a betegség előfordulása az életkor előrehaladtával egyre gyakoribb. Az idős betegekben számos kedvezőtlen tényező ismeretes a betegség természetéből, a betegek általános állapotából és a társbetegségekből adódóan, így a remissziós arány és a túlélés lényegesen rosszabb, mint fiatalokban. A gyakran előforduló kísérő betegségek, a rossz általános állapot, valamint a csontvelő csökkent rezervkapacitása megnehezítik a megfelelő hatékonyságú, kuratív célú indukciós és posztremissziós kezelés kivitelezését. A betegség eltérő jellegét illetően időskorban sokkal gyakoribb a gyógyszer-rezisztencia, a myelodysplasiát követő akut leukaemia és a kedvezőtlen prognózist jelentő citogenetikai eltérések előfordulása. Fontos tehát meghatározni, hogy kik esetében érdemes kuratív célú indukciós kezelést alkalmazni, mikor indokolt palliatív, a tumortömeget csökkentő kezelés, amely esetleg hónapokig tartó egyensúlyi állapotot eredményez és milyen esetekben választandó legfeljebb a szupportáció, tehát az anaemia, thrombocytopenia korrekciója. A szerzők a nemzetközi adatokat figyelembe véve ajánlást tesznek a Magyarországon alkalmazható és elfogadható kezelésekre időskori akut leukaemiákban.

Kulcsszavak: időskori akut leukaemia, prognózis, kezelés

Treatment of acute leukemia in older patients. The median age of patients with acute leukemia is more than 60 years, and the incidence of the disease increases with age. There are several unfavorable biologic and clinical factors in older patients with acute leukemia, the remission rate and their survival are much worse than in younger adults. The poor performance score and any other concomittant disease and the poor reserve capacity of their bone marrow represent significant difficulties to deliver the proper remission induction and postremission therapy. The poor biologic factors like acute leukemia following myelodysplasia, unfavorable cytogenetic abnormalities and multidrug resistance among elderly patients are more common comparing to younger patients. The authors summarize the international data and attempt to define the proper therapy namely who are candidates for induction and intensive postremission therapy, what is the role of palliative cytostatic treatment or supportive care for these patients.

Key words: acute leukemia in elderly, prognosic features, treatment

Akut leukaemiában a betegek átlagos életkora 64 év körül van, és a kor előrehaladtával a betegség előfordulása egyre gyakoribb. Míg 60 éves korban az incidencia 5/100 000, ez a szám 17/100 000-re nő a 80 év körüli betegekben (25). Az idős betegekben számos kedvezőtlen prognosztikus tényező van jelen a diagnózis felállításakor, így a hatékony kemoterápia valamint a posztremissziós kezelés is gyakran kivitelezhetetlen. Míg az utóbbi évtizedben a fiatalkori akut leukaemiákban a túlélés javult, az időskori esetekben a kezelési eredmények gyakorlatilag nem változtak. A túlélés időskori leukaemiákban 5 év után nem éri el a 10%-ot, az átlagos túlélés alig haladja meg a 6 hónapot (20). A megfelelően hatékony, még elviselhető indukciós kezelés megválasztásán túl időskorban rendszerint nem megfelelő a posztremissziós kezelés. Ennek egyértelmű bizonyítéka, hogy a CALGB vizsgálatában 52%-os remissziós rátát értek el, de az 5 éves túlélés mindössze 5% volt (30, 31). Az ECOG vizsgálatában 2882 beteg túlélését követték 1973 és 1996 között. A túlélés az összes beteg tekintetében 11 hónap volt, azonban az 55 évnél idősebb betegek átlagos túlélése csak 6 hónapnak adódott és 5 év múlva mindössze 7,6%-uk élt (26). Ezek az adatok jól szemléltetik azt a tényt, hogy az időskori akut leukaemiás betegek hatékony kezelése igen nehézkes és számos kérdésben vitatott.

Az időskori esetek megfelelő kezelése szempontjából az alábbi kérdések lehetőség szerinti megválaszolása szükséges:

Mely tényezők döntőek az időskori leukaemiák prognózisa szempontjából?

Milyen esetekben javasolt kuratív célú kezelést alkalmazni, mikor indokolt palliatív vagy csak szupportív kezelés?

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Milyen indukciós kezelés tűnik a leginkább hatékonynak kuratív célú kezelés esetén még elfogadható toxicitás mellett?

Milyen intenzitású legyen a posztremissziós kezelés és hány ciklus alkalmazása szükséges?

Amennyiben palliatív kezelés jön szóba, annak milyen típusát érdemes választani?

Prognosztikus faktorok időskorban

Az SWOG munkacsoport vizsgálata alapján az 55 évnél idősebb betegekben 70%-ban lehet gyógyszerrezisztenciát, elsősorban a multi drug rezisztencia-1 gén (MDR-1) fokozott expresszióját kimutatni, szemben a fiatalkori akut leukaemiákkal, amelyekben ennek az előfordulása 30%. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy az MDR-1 pozitivitás egyértelműen összefügg a remissziós aránnyal, ill. a rezisztens betegséggel (19).

Ismeretes az a tény is, hogy az ún. „mindhárom sejtvonalat érintő dysplasia" esetén, amely időskori esetekben lényegesen gyakrabban fordul elő, mint fiatal betegekben, sokkal gyakrabban tűnik rezisztensnek a betegség (13, 18).

Az időskori leukaemiákban nem csak a myelodysplasticus syndromát követő esetekben, hanem a de novo formákban is gyakoriak a kedvezőtlen prognózist jelentő citogenetikai eltérések, mint az 5- ös és 7-es kromoszóma eltérései, valamint a komplex citogenetikai abnormitások. A CALGB munkacsoport eredményei alapján a 60 évnél fiatalabb betegekben a betegek 26%-ában található kedvező és 36%-ában kedvezőtlen kromoszómaeltérés, leggyakrabban -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, vagy komplex abnormalitás. Ezzel szemben a 60 évnél idősebbeknek csak 18%-ában fordul elő kedvező prognózist jelentő kromoszómaeltérés és 39%-ban kedvezőtlen (6, 33). Az EORTC adatai alapján a 60 évnél idősebb betegekben mindössze 6%-ban találtak kedvező prognózist jelentő kromoszómaeltérést (10).

Kezelési lehetőségek

A túlélés javulása érdekében szükséges meghatározni az optimális indukciós és posztremissziós kezelést. Fontos annak ismerete is, hogy a hagyományostól eltérő lehetőségek közül lehetséges-e az immunterápia, elsősorban monoklonális ellenanyagok alkalmazása és a multi drug rezisztencia (MDR) módosítás ebben a betegcsoportban.

Mi az optimális indukció és mikor indokolt kuratív célú kezelés?

A betegek csak kis részében jön szóba kuratív célú indukciós kezelés, másokban legfeljebb a leukaemiás tumortömeg csökkentése (palliatív kezelés) vagy szupportív kezelés lehetséges. Nehéz pontosan meghatározni, hogy mi lehet a leghatékonyabb indukció. Erre vonatkozóan daunorubicin (45 mg/m^2), idarubicin (12 mg/m^2), mitoxantron (12 mg/m^2) három napig, 7 napig tartó (100 mg/m^2) cytarabin Ara-C-val együtt alkalmazva azt az eredményt adta, hogy nincs jelentős különbség a 3 különböző anthracyclin típusú szer hatékonyságában az időskori leukaemiák esetén, de a toxikus halálozás a mitoxantronnal kezelt csoportban kisebb volt (24). Bár nincs prospektív tanulmány, 45 mg/m^2 daunorubicin 60 mg/m^2-es dózisával való összehasonlításra, a SWOG és ECOG tanulmányok szerint a 60–70 mg/m^2 daunorubicin ugyanolyan biztonságos idősekben is, tehát semmiképpen sem érdemes az anthracyclin dózisát óvatosságból csökkenteni (23, 24).

A nemzetközi tapasztalatokat összefoglalva az a megállapítás tehető, hogy kuratív célú indukciós kezelés esetén annak szerei és a dózisok megegyeznek a 60 évnél fiatalabbakban alkalmazottakkal (16).

Az alacsony dózisú Ara-C hatékonyságával kapcsolatos közlemények adatai szerint az alkalmazott (5–20 mg/m^2/nap) dózis és időtartam (10–21 nap) igen eltérő. Ötvenhárom közlemény 751 betegen észlelt adatai szerint a remissziós ráta alacsony dózisú Ara-C esetén 32% de novo leukémiákban és 16% myelodysplasiát követő leukaemiákban. Amennyiben az alkalmazás időtartama több mint 15 nap volt, azzal a céllal, hogy remisszió alakuljon ki, a cytopenia igen jelentősnek és tartósnak bizonyult (9, 17).

Citokinek alkalmazása időskori leukaemiákban az indukciós kezelés után

Az indukciós kezelést követő neutropenia tartamának csökkentése céljából alkalmazott granulocyta- vagy granulocyta-macrophag kolóniastimuláló faktor (G-CSF, GM-CSF) hatékonyságával kapcsolatosan 14 klinikai vizsgálat 3500-nál több beteg adatait ismerteti. Adataik alapján a neutropenia tartama 2–13 nappal csökkenthető, 5 tanulmány szerint a neutropenia következtében kialakult fertőzések száma is jelentősen csökkent. Az átlagos túlélést döntően nem befolyásolja a G- vagy GM-CSF használata (2–5, 11).

Ismeretes javaslat arra vonatkozóan (elsősorban gazdasági megfontolás miatt), hogy a neutropenia alatt csak láz vagy nyilvánvaló infekció esetén indokolt kolóniastimuláló faktort alkalmazni. Az M. D. Anderson Cancer Center gyakorlata az, hogy az indukciós kezelést követően a beteget hazabocsájtja, és újabb intézeti felvételt csak akkor tart indokoltnak, ha a kezeléssel kapcsolatos szövődmény (láz, vérzés) alakul ki, kolóniastimuláló faktor alkalmazására is csak ezekben az esetekben kerül sor (12).

Milyen posztremisszós kezelés alkalmazható idősekben?

Az ECOG összegyűjtött adatai alapján több min 300 idős beteg posztremissziós kezelésének eredményei ismeretesek. Ebben a betegcsoportban 12 alkalommal 1,5 g/m^2 Ara-C-t alkalmaztak, 70 évnél idősebb

betegekben azonban csak 6 alkalommal. A kezeléssel összefüggő halálozás 2% volt, az átlagos túlélés 2 év után 30% (23). Abban az értelemben, hogy hány ciklus posztremissziós kezelés szükséges idősekben, nincs egységes vélemény, azonban az ajánlható, hogy 60–65 év közötti betegekben normális karyotypus vagy kedvező prognózist jelentő kromoszómaeltérés esetén és jó általános állapotban a betegek legalább egy ciklus nagy dózisú Ara-C konszolidációs kezelésben részesüljenek (8, 21).

Palliatív kezelési lehetőségek

Azokban a betegekben, akik 65 évnél idősebbek és általános állapotuk rossz, többnyire ágyban fekvők is a diagnózis felállításakor, vagy a 80 évnél idősebbekben nagyon kicsi az esély arra, hogy a kuratív célú kezelést túlélik, esetleg remisszióba kerülnek, és hogy a remisszió tartós lesz. Ezeken a betegek általános állapotával összefüggő tényezőkön kívül a már korábban említett citogenetikai eltérések, a myelodysplásiát követő leukaemia ténye és a multi drug rezisztencia is kedvezőtlen tényezőnek tekinthető. Így tehát ebben a betegcsoportban palliatív célból orális szerek, mint hydroxyurea, ill. idarubicin önmagában vagy etoposiddal kiegészítve alkalmazható. Idarubicin önmagában 20–30 mg/m^2 adagban ajánlható 3 napon át, a kezelést 3–4 hetente célszerű ismételni. Etoposid és idarubicin kombinált kezelésben napi 30 mg idarubicin és napi 80–100 mg etoposid ajánlható 3 napon át, 3–4 hetente ismételve. Ismeretes olyan ajánlás is időskori, rossz prognózisú akut myeloid leukaemiákban, amely szerint hetente egyszer, 8 héten át alkalmazott 20 mg/m^2 idarubicin hatékony lehet, ezt követően 10 mg/m^2/hét idarubicin és mercaptopurin fenntartó kezelést célszerű alkalmazni (1). Palliatív kezeléssel a betegek túlélése 2–10 hónap között van.

A palliatív kezelés a tumorsejttömeg csökkentésén kívül a betegek életminősége szempontjából is kedvező, mivel a kezelés legtöbbször fekvőbeteg-intézeten kívül is alkalmazható. Fontos azonban annak ismerete, hogy a szupportív kezelési igény, elsősorban az infekciók kezelése és a thrombocytapótlás költségei megközelíthetik azokét a betegekét, akik aplasiát okozó kuratív célú kezelésben részesülnek (12).

Megbeszélés

Az időskori akut leukaemiák prognózisa a betegség természete és a betegekkel kapcsolatos tényezők miatt igen kedvezőtlen. Fontos tehát lehetőleg pontosan meghatározni, hogy mely beteg esetében ésszerű kuratív terápiát alkalmazni, kik azok a betegek, akik életminőségük javítása céljából palliatív kezelésben részesülhetnek, és végezetül, milyen esetekben ajánlhatunk csak szupportív kezelést. Ezeknek a kérdéseknek a megválaszolásában számos tényező játszik döntő szerepet. Ezeknek a tényezőknek egy része a betegséggel összefüggő, elsősorban a kedvezőtlen citogenetikai jellemzők, a myelodysplasiát követő akut leukaemiák és a gyógyszer-rezisztencia. A másik lényeges szempontrendszer a kezelés megválasztásában a beteggel összefüggő tényezők, mint az életkor, általános állapot, máj- és veseműködés.

Kedvezőtlen prognosztikus faktorok időskori akut leukaemiákon belül az M.D. Anderson Cancer Centre ajánlása szerint (12):

- életkor > 65 év,
- általános állapot: > Zubrod 2,
- szérumbilirubin és -kreatinin: > mint a normálérték kétszerese,
- bármely kóros citogenetikai eltérés (kivéve a 16-os inverziót és a 8:21-es transzlokációt),
- myelodysplasiát követő akut leukaemia,
- multi drug rezisztencia.

Kezelési ajánlás 2000

Ha a beteg 60 és 65 év közötti és a fenti *kedvezőtlen tényező közül egyik sem* áll fenn, klasszikus anthracyclin + Ara-C kombináció (7 + 3 szerű séma) jön szóba. Bizonyos esetekben ettől az életkortól idősebbekben is, jó általános állapot esetén megkísérelhető a kuratív célú kezelés. Amennyiben az indukciós kezelés hatására nem alakul ki remisszió, a továbbiakban ezeket a betegeket klinikai vizsgálatba érdemes bevonni. Ha ez nem lehetséges, palliatív kezelés jön szóba.

65 évnél idősebb betegekben rossz általános állapot esetén és minden 80 évnél idősebben, amennyiben lehetséges, a betegeket klinikai vizsgálat keretében a hagyományostól eltérő, kevésbé toxikus protokoll szerint – mint például anti-CD33, farneziltranszferáz-inhibitor – érdemes kezelni. Amennyiben erre nincs mód, palliatív, a tumortömeget csökkentő kezelés alkalmazható. Ez lehet hydoxyurea, per os idarubicin, esetleg ez utóbbi etopoziddal kombinálva. Ebben a csoportban vannak olyan betegek is, akiknél a betegség előrehaladta miatt legfeljebb szupportív kezelés lehetséges (12, 22).

65 évnél fiatalabb, de kedvezőtlen prognózisú betegek (elsősorban a citogenetikai eltéréseket kell figyelembe venni), ill. azon 70–80 év közötti betegek esetében, akiknek kedvezőtlen ugyan a prognózisuk, de általános állapotuk jó, egyéni döntés szükséges ahhoz, hogy Ara-C-t és újabb szert is tartalmazó klinikai vizsgálat keretében részesüljenek kezelésben, vagy hagyományos Ara-C + anthracyclin kombinált kezelést kapjanak, esetleg egyéb szempontok miatt csak palliatív kezelés jön szóba. Ebben a betegcsoportban kedvezőtlen citogenetikai eltérések és gyógyszer-rezisztencia esetén liposzomális daunorubicin, topotecan, valamint alacsony dózisú Ara-C együttes adásával vannak kezdeti eredmények. Ismeretesek klinikai vizsgálatok thalidomide, decitabine és Milotarg (anti-CD33) alkalmazásával is (12, 28, 29).

A nemzetközi ajánlásokat figyelembe véve továbbra is számos kérdés vár megválaszolásra az időskori leukaemiák kezelését illetően. Igen nagy

szakmai tapasztalat szükséges annak eldöntésében, hogy kik számára előnyös az esetleges gyógyulás, a túlélés és életminőség szempontjából is a kuratív kezelés. Mégis az egyéni elbíráláson túlmenően néhány általános megállapítás mindenképpen tehető ebben a betegségcsoportban (26):

– Amennyiben kuratív célú kezelés mellett döntünk, a tapasztalat az, hogy az idős betegek a kemoterápiát jól viselik, azonban az azt követő aplasia sokkal kritikusabb, mint fiatalokban.

– Jelen ismereteink szerint nincs hatékonyabb indukció idősekben, mint a jól ismert Ara-C, anthracyclin tartalmú „7 + 3-szerű" kezelés.

– Az alacsony dózisú Ara-C (5–20 mg/m^2/nap), amennyiben 10–21 napig alkalmazzák, éppoly myelosuppressiv, mint a hagyományos indukciós kezelés. Amennyiben ettől rövidebb ideig részesül a beteg alacsony dózisú Ara-C-kezelésben, az nem tekinthető kuratív kezelésnek, legfeljebb palliatívnak.

– Sikeres indukciót követően legalább 1 ciklus (6–12 alkalom) 1,5 g/m^2 dózisban alkalmazott Ara-C alkalmazása látszik szükségesnek.

– Az indukciós kezelést és posztremissziós kezelést követően G-CSF vagy GM-CSF alkalmazása biztonságos és szükséges időskori akut leukaemiákban, azonban kemoterápia előtt ún. „priming" céljából nem indokolt használatuk.

IRODALOM: 1. *Anglaret, B., Troncy, J., Chelgoum, Y. és mtsai:* Weekly oral idarubicin: an ambulatory treatment of acute myeloid leukemia (AML) in poor-risk elderly patients. Ann. Hematol. S17. – 2. *Bassan, R., Lerede, T., Di Bona, E. és mtsai:* Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) after or during an intensive remission induction therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: effects, role of patient pretreatment characteristics, and cost. Leuk. Lymphoma, 1997, *26,* 153-161. – 3. *Bennett, C. L., Golub, R., Waters, T. és mtsai:* Economic analyses of phase III cooperative cancer group clinical trials: are they feasible? Cancer Invest., 1997, *15,* 227-235. – 4. *Bennett, C. L, Stinson, T. J, Tallman, M. S. és mtsai:* Economic analysis of a randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte macrophage colony stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: an Eastern Cooperative Oncology Group (E1490) trial. Ann. Oncol., 1999, *10,* 177-182. – 5. *Bennett, C. L., Waters, T. M.:* Economic analyses in clinical trials or cooperative group: operational consideration . Cancer Invest., 1997, *15,* 448-453. – 6. *Bloomfield, C. D., Lawrence, D., Byrd, J. C. és mtsai:* Frequency of prolonged remission duration after high dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetics subtype. Cancer Res., 1998, *58,* 4173-4179. – 7. *Cassileth, P. A., Harrington, D. P., Appelbaum, F. R, és mtsai:* Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. N. Engl. J. Med., 1998, *339,* 1649-1656. – 8. *Cassileth, P. A., Lynch, E., Hines, J. D. és mtsai:* Varying intensity of post-remission therapy in acute myeloid leukemia. Blood, 1992, *79,* 1924-1930. – 9. *Cheson, B. D., Jasper, D. M., Simon, R. és mtsai:* A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. J. Clin. Oncol., 1986, *40,* 1857-1864. – 10. *Delima, M., Ghaddar, H., Pierce, S. és mtsai:* Treatment of newly-diagnosed acute myelogenous leukemia in patients age 80 years and above. Br. J. Haematol., 1996, *93,* 89-95. – 11. *Desch, C. E., Over, H.:* Neutropenia and neoplasia and overview of the pharmacoeconomics of sargramostim in cancer therapy. Clin. Ther. 1997, *19,* 847-865. – 12. *Estey, E. H.:* How I treat older patients with AML. Blood, 2000, *96,* 1670-1673. – 13. *Goasguen, J. E, Matsuo, T., Cox, C. és mtsai:* Evaluation of the dysmyelopoiesis in 337 patients with de novo acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival. Leukemia, 1992, *6,* 520-525. – 14. *Hewlett, J., Kopecky, K. J., Head, D. és mtsai:* A prospective evaluation of the roles of allogeneic marrow transplantation and low dose monthly maintenance chemotherapy in the treatment of adult acute myelogenous leukemia (AML): A Southwest Oncology Group study. Leukemia, 1995, *9,* 562-569. – 15. *Hiddemann, W., Kern, W., Schoch, C. és mtsai:* Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. J. Clin. Oncol., 1999, *17,* 3569-3576. – 16. *Kahn, S. B., Begg, C. B., Mazza, J. J. és mtsai:* Full dose versus attenuated dose daunorubicin, cytosine arabinoside, and 6-thioguanine in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. J. Clin. Oncol., 1984, *2,* 865-870. – 17. *Kahn, S. B., Ebrahim, K., Cassileth, P. és mtsai:* Attenuated high-dose cytosine arabinoside in the treatment of the elderly patient with acute nonlymphocytic leukemia. Am. J. Clin. Oncol., 1989, *12,* 201-204. – 18. *Larson, R. A.:* Treatment of acute myeloid leukemia with antecedent myelodysplastic syndrome. Leukemia, 1996, *10 (Suppl. 1),* 23-25. – 19. *Leith, C. P, Kopecky, K. J, Godwin, J. és mtsai:* Myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. Blood, 1997, *89,* 3323-3329. – 20. *Löwenberg, B., Suciu, S., Archimbaud, E. és mtsai:* Mitoxantrone versus daunorubicin in induction and consolidation therapy: the value of low-dose cytarabine for maintanance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report of the Leukemia Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group randomized phase III study AML-9. J. Clin. Oncol., 1998, *16,* 872-880. – 21. *Mayer, R. J., Davis, R. B., Schiffer, C. A. és mtsai:* Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N. Engl. J. Med., 1994, *331,* 896-903. – 22. *Nicolaou, K. C., Pitsinos, E. N., Theodorakis, E. A. és mtsai:* Synthetic calicheamicin mimics with novel initiation mechanisms: DNA cleavage, cytotoxicity, and apoptosis. Chem. Biol., 1994, *1,* 57-66. – 23. *Rowe, J. M., Andersen, J. W., Mazza, J. J. és mtsai:* Randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in adult patients (> 55–70 years) with acute myelogenous leukemia: a Study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). Blood, 1995, *86,* 457-462. – 24. *Rowe, J. M., Neuberg, D., Friedenberg, W. és mtsai:* A phase III study of daunorubicin vs idarubicin vs mitoxantrone for older adult patients (> 55 yrs) with acute myelogenous leukemia (AML): a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E3993). Blood, 1998, *22 (Suppl. 1),* 1284a. – 25. *Rowe, J. M.:* Acute Leukemia Forum'98:advances and controversies in the biology and treatment of acute myelogenous leukemia and myelodysplasia: introduction. Leukemia, 1998, *12 (Suppl. 1).* S16-S. – 26. *Rowe, J. M.:* Treatment of acute myelogenous leukemia in older adults. Leukemia, 2000, *14,* 480-487. – 27. *Rowley, J. D., Alimena, G., Garson, O. M. és mtsai:* A collaborative study of the relationship of the morphological type of acute nonlymphocytic leukemia with patients age and karyotype. Blood, 1982, *59,* 1013-1032. – 28. *Sievers, E. L., Larson, R. A, Estey, E.és mtsai:* Efficacy and safety of CMA-676 in patients with AML in first relapse [abstract]. Blood, 1999, *94,* 696a. – 29. *Sievers, E. L., Larson, R. A., Estey, E.és mtsai:* Interim analysis of the efficacy and safety of CMA-676 in patients at first relapse. Blood, 1998, *92 (Suppl. 1),* 2527a. – 30. *Stone, R. M.:* Therapy of older adults with AML: CALGB studies. In Acute Leukemias VIII: Prognostic Factors and Treatment Strategies. Szerk.: Hiddemann, W., Büchner, T. és mtsai. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, 1999. – 31. *Swansbury, G. J, Lawler, S. D, Alimena, G. és mtsai:* Long-term survival in acute myelogenous leukemia: a second follow-up of the Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Cancer Genet. Cytogenet., 1994, *73,* 127-134. – 32. *Weick, J. K., Kopecky, K. J, Appelbaum, F. R. és mtsai:* A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. Blood, 1996, *88,* 2841. – 33. *Yoshida, S., Kuriyama, K., Miyazaki, Y. és mtsai:* De novo acute myeloid leukemia in the elderly: a consistent fraction of long term survivors by standard-dose chemotherapy. Leukemia Res., 2001, *25,* 33-38.

(Borbényi Zita dr., *Szeged,* Korányi fasor 6. 6720)

Sapporo-szerű vírusok ismeretlen kóreredetű, szórványos gastroenteritisekben

Reuter Gábor dr.[1,2], Farkas Tibor dr.[2], Berke Tamás dr.[2], Jiang, Xi dr.[2], Owen Matson, David dr.[2] és Szűcs György dr.[1]

Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Baranya Megyei Intézete, Pécs, Regionális Virológiai Laboratórium (igazgató: Antal Ilona dr.)[1]
Center for Pediatric Research, Children's Hospital of The King's Daughters and Eastern Virginia Medical School, Norfolk, Virginia, Amerikai Egyesült Államok (igazgató: Larry K. Pickering dr.)[2]

A Sapporo-szerű vírusok (SLVs) a *Caliciviridae* család tagjai. Kóroki szerepük egyértelmű, de jelenleg még nem pontosan ismert gyakoriságuk az akut, nem bakteriális gastroenteralis fertőzésekben. Magyarországról nem közöltek még laboratóriumi vizsgálattal igazolt megbetegedést. *Módszer:* A szerzők 2000. október, november és december hónap folyamán Baranya megye területéről származó nem bakteriális, nem adeno- illetve rotavírus kóreredetű gyermekkori (< 12 év), szórványos, hasmenéses székletmintákat vizsgáltak humán calicivírusra specifikus primerpárokkal reverz transzkripció-polimeráz láncreakció módszerrel. A megfelelő méretű termékeket vektorba klónozták, majd szekvenálták. *Eredmények:* A vizsgált időszakban az előválogatott 72 ismeretlen etiológiájú hasmenéses székletmintából 7 esetben (9,7%) sikerült Sapporo-szerű vírust kimutatni. Az összehasonlító szekvencia vizsgálatok alapján mind a 7 vírus a referencia London/92/ UK klaszterbe tartozik. *Következtetés:* Hazánkban első alkalommal sikerült Sapporo-szerű vírust molekuláris biológiai módszerekkel kimutatni, illetve szekvenciaelemzését elvégezni.

Kulcsszavak: Sapporo-szerű vírus, akut gastroenteritis, polimeráz láncreakció, szekvenálás, molekuláris szekvencia elemzés

Molecular detection of Sapporo-like viruses in Hungary. Sapporo-like viruses (SLVs) are members of the family *Caliciviridae*. The etiologic role of these viruses is evident but little is known about the incidence of acute gastroenteritis caused by them. Sapporo-like viruses have not been detected in Hungary before. *Methods:* Between October and December 2000, 72 sporadic diarrhoeal stool samples from Baranya County, Hungary, from infants and young children (under 12 years) with acute gastroenteritis were collected. Common enteric bacterial pathogens, adeno- and rotaviruses were not found in these stool samples. Reverse transcription-polymerase chain reaction with specific primer pairs for human caliciviruses were used to detect Sapporo-like viruses. *Results:* The amplicons of expected size were cloned and subsequently sequenced. Seven (9.7%) of 72 stool samples were found to be positive for Sapporo-like viruses. Comparative sequence analysis confirmed that all strains belonged to the London/92/UK cluster. *Conclusion:* This is the first molecular detection and molecular sequence analysis of Sapporo-like viruses in Hungary.

Key words: Sapporo-like human calicivirus, acute gastroenteritis, polymerase chain reaction, molecular sequence analysis

A *Caliciviridae* családon belül a humán calicivírusoknak 3 feltételezett genocsoportja van. Az első kettőt (GI és GII) a „Norwalk-szerű vírusok" (NLVs), nem teljesen elfogadott nevezéktan szerint a harmadik genocsoportot (GIII) a „Sapporo-szerű vírusok" (SLVs) nemzetsége alkotja (3). Az SLV-ok névadó képviselőjét egy csecsemőkori, akut gastroenteritis járvány székletmintáinak vizsgálata során mutatták ki elektronmikroszkóppal 1977-ben, a japán Sapporo városban (1, 2), bár egy évvel korábban *Madeley* és *Cosgrove* már beszámolt e tipikus morfológiával rendelkező vírus humán székletmintákból való azonosításáról (6). Genetikailag az SLV genocsoporton belül 4 referenciaklaszter ismert: a Sapporo/82/JP, Houston/90/US, London/92/UK és Stockholm/97/SE (4, 12). Az egyezményes szerkezetű elnevezésekben, a városnevek, az azt követő számok, illetve betűk az izolálás helyszínére, évére és az országra utalnak. Morfológiailag, eltérően a Norwalk-szerű vírusoktól, az SLV-ok „klasszikus", más néven „tipikus" calicivírusok. Felszíni kapszidstruktúráik – hasonlóan az állati calicivírusokhoz – kehely alakú depressziót mutatnak (calix = kehely) elektronmikroszkópos képeken. Ma már ismert, hogy az NLV-októl való morfológiai eltérésük az antigenitásban és a genetikai állományuk szerveződésében is megnyilvánul (1, 12). Ez utóbbival magyarázható az SLV-oknak az állati calicivírusokkal való közelebbi rokonsága is (7).

A Sapporo-szerű vírusok gyakorisága, epidemiológiai szerepe az NLV-okhoz képest kevésbé ismert.

Rövidítések: HuCV = humán calicivírus; NLVs = Norwalk-szerű vírusok; SLVs = Sapporo-szerű vírusok; G = genocsoport; RT-PCR = reverz transzkripció-polimeráz láncreakció; bp = bázispár

Ellentétben az NLV-okkal elsősorban a szórványos, heveny gastroenteritisek okozói, és ritkább a járványos előfordulásuk (12). Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a fertőzések NLV-okhoz képest ritkábban okoznak klinikai tüneteket, és elsősorban csecsemő- és kisgyermekkorban eredményeznek megbetegedést (12). Fekális-orális úton terjednek.

Vizsgálataink célja a Sapporo-szerű vírusok jelenlétének magyarországi igazolása, összehasonlító szekvenciaelemzése és epidemiológiai szerepének részleges vizsgálata volt.

Anyag és módszer

Székletminták, epidemiológiai háttér

A vizsgált székletminták 2000. október, november és december hónapban Baranya megye területéről (Pécs, Szigetvár és vonzáskörzetei) házi-, kórházi vagy rendelőintézeti orvosok által kéthetes és 11 év 10 hónapos (átlagos életkor: 2 év 4 hónap) életkor közötti, hasmenésben szenvedő gyermekektől rotavírus kimutatására laboratóriumunkba küldött minták voltak. A 36 fiú és 36 leánygyermek között kórházi fekvő és járó betegek egyaránt szerepeltek. A vizsgálatba vont 72 hasmenéses székletminta egyike sem tartalmazott enteralis bakteriális kórokozót (tenyésztés), valamint adeno- (tenyésztés, immunfluoreszcencia) és rotavírust (latex agglutináció). Az epidemiológiai elemzések a laboratóriumi vizsgálatkérő lapokon szereplő adatok alapján készültek. A mintákat –20°C-on tároltuk a molekuláris vizsgálatokig.

Reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (RT-PCR)

A virális RNS kivonásához és az RT-PCR-hez felhasznált anyagok és az eljárás menete megegyezett a korábban már közöltekkel (10). Az amplifikációhoz a p289/p290A jelű primerpárt használtuk, mely az SLV- és az NLV-ok genetikai állományából az RNS-függő RNS-polimerázt kódoló gén (ORF1) konzervatív régiójára specifikus *(Jiang, Xi és mtsai,* 1999.) (5). A termék SLV esetén 331 bázispár nagyságú (NLV esetén 319 bp) (5). Az amplikonokat 3%-os agarózban elektroforézissel választottuk el, majd a méretüket BioCapt (Version 97.05s for Windows, 1997) számítógépes program segítségével határoztuk meg.

Klónozás és szekvenálás

A megfelelő méretű (331 bp) amplikonokat pGEM-T vektorba klónoztuk és JM109 kompetens sejtekbe transzformáltuk (pGEM-T vector system II, Promega, Madison, Wisconsin, Egyesült Államok) a gyártó leírása szerint (9). A ligációs termék jelenlétét az egyes klónokból PCR amplifikációval mutattuk ki M13 „forward" és „reverse" primerpár segítségével (9). Az amplikont tartalmazó klónok elszaporítása (9), majd a nukleinsav tisztítása és izolálása (11) után a vektorba épült DNS-t M13 „forward" és „reverse" primerekkel szekvenáltuk lánc terminációs módszerrel (SequiTherm EXCEL™ II Long-Read™ DNA Sequencing Kit-ALF™, Epicentre Technologies, Madison, Wisconsin, Egyesült Államok). A reakcióelegyet automata szekvenátoron futtattuk (Pharmacia Biotech ALFexpress™ DNA Sequencer, Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Svédország).

Szekvenciaelemzés

A szekvenciaelemzés a GenBank referenciatörzseket tartalmazó calicivírus adatbázisa alapján készült az OMIGA programcsomag (OMIGA 2.0, Oxford Molecular Ltd, Oxford, UK) segítségével. A GenBank felhasznált referenciatörzsei: S77903 (Sapporo/82/JP), U95644 (Houston/90/US), U95645 (London/92/UK). A Stockholm/97/SE polimeráz régió szekvenciaadata publikáció hiányában nem elérhető.

Eredmények

A megvizsgált 72 hasmenéses székletmintából 7 esetben (9,7%) sikerült RT-PCR módszerrel 331 bázispár nagyságú, a Sapporo-szerű vírusokra jellemző méretű terméket kapni. Szekvenciaelemzéssel a 7 szekvencia mindegyike tartalmazta a humán calicivírusok RNS-függő RNS-polimeráz régiójára jellemző konzervatív aminosav-motívumot a GLPSG-t. Mind a 7 izolátum nukleinsavsorrendben 92–93%-os, aminosavsorrendben pedig 96–97%-os hasonlóságot mutatott a Sapporo-szerű vírusok genocsoportjába tartozó London/92/UK referenciaklaszter képviselőjéhez a polimeráz régió alapján *(1. táblázat).* Ugyanakkor a kórokozók egymással jóval közelebbi rokonságban állnak. A London/92/UK klaszteren belül a kimutatott vírusok 3 csoportba oszthatók molekuláris epidemiológiai szempontból, melyek a megbetegedések lakóhely szerinti földrajzi eloszlásában is felismerhetők. Az egy csoportba tartozók 100%-ban megegyeznek egymással nukleinsav- és aminosavsorrendben, míg a csoportok között a hasonlóság a nukleinsav sorrendben 96–98%-os.

1. táblázat: Százalékos nukleinsav/aminosav hasonlóság a Baranya megyében kimutatott és a referencia Sapporo-szerű vírusok RNS-függő RNS-polimeráz régiói között

	Houston/ 90/US	London/ 92/UK	324/00/ HUN*	347/00/ HUN†	367/00/ HUN
Sapporo/82/JP	67/80	64/72	66/74	65/74	65/73
Houston/90/US		66/71	67/73	68/73	66/72
London/92/UK			**93/97**	**93/97**	**92/96**
324/00/HUN				96/100	96/98
347/00/HUN					98/98

További, a 324/00/HUN és a 347/00/HUN vírusok nukleinsav- és aminosavsorrendjével 100%-ban megegyező, Magyarországon kimutatott Sapporo-szerű vírusok a London/92/UK klaszteren belül:
* 324/00/HUN, 359/00/HUN és 380/00/HUN;
† 347/00/HUN, 360/00/HUN és 366/00/HUN

Az SLV-ok genocsoportjának három másik klaszterébe tartozó vírusok (Sapporo/82/JP, Houston/90/US és Stockholm/97/SE) a vizsgált mintákból nem voltak kimutathatók.

Epidemiológiai oldalról nézve október hónapban 14 mintából egy sem (0%), november hónapban 37 mintából 3 (8,1%), decemberben 24 mintából 4 (16%) tartalmazott Sapporo-szerű vírust. (Összehasonlításként a vizsgált 3 hónapban további 6 mintából lehetett rotavírust kimutatni: 6/78 (7,7%). Októberben 1, novemberben 3, decemberben 2 széklet-

minta tartalmazott rotavírust latex agglutinációs módszerrel.) Az SLV tartalmú székletminták a tünetek jelentkezése utáni 2. nap kerültek levételre. A megbetegedett 6 fiú és 1 leánygyermek 2,5 hét és 4 év 7 hónap közötti korú volt, átlagos életkoruk 1 év 8,5 hónapnak bizonyult *(2. táblázat)*. (A rotavírusfertőzésben megbetegedettek életkora 1 év 1 hónap és 4 év 9 hónap közé esett; átlagos életkoruk 2,0 év volt.) A Sapporo-szerű vírusfertőzésekben általában a hányást és a hasmenést jelölték meg tünetekként, egy esetben a legfiatalabb, 2,5 hetes csecsemőnél dyspepsia szerepelt a beküldő papíron. Öt esetben járó, 2 esetben fekvő betegként regisztrálták a megbetegedett gyermekeket *(2. táblázat)*.

2. táblázat: Epidemiológiai adatok a Sapporo-szerű vírusok okozta Baranya megyei szorványos megbetegedésekből

Minta	A betegség kezdete (hónap/nap)	Életkor	Nem	Tünetek	Az ellátás típusa
324/00/HUN	XI/16	2 é 7 h	♂	hasmenés hányás	j.
347/00/HUN	XI/27	2 h	♂	hányás hasmenés	j.
366/00/HUN	XI/28	2 é 10 h	♀	híg széklet	j.
367/00/HUN	XII/03	2,5 hét	♂	dyspepsia	f.
359/00/HUN	XII/10	1 é 8 h	♂	hányás hasmenés	f.
360/00/HUN	XII/11	4 é 7 h	♂	híg széklet	j.
380/00/HUN	XII/25	2 h	♂		j.
Átlagos életkor		1 é 8,5 h			

Jelmagyarázat: é = év; h = hónap; j = járóbeteg; f = fekvőbeteg; ♂ = fiú; ♀ = lány

Megbeszélés

2000. október, november és december folyamán Baranya megyéből származó 72 nem bakteriális, nem adeno-, illetve rotavírus eredetű hasmenéses székletminta vizsgálata során 7 esetben sikerült Sapporo-szerű vírust kimutatni, majd szekvenálással jelenlétüket megerősíteni és azonosítani.

A Sapporo-szerű vírusok előfordulásáról elsősorban szeroepidemiológiai vizsgálatok állnak rendelkezésre néhány országból (Japán, Egyesült Államok, Egyesült Királyság, Kanada, Kína, Kenya, Délkelet-Ázsia) (1). E vírusok székletmintából való direkt kimutatásáról (RT-PCR, szekvenciaelemzés) pedig Japánból, az Egyesült Államokból, Mexikóból, az Egyesült Királyságból, Dél-Afrikából, Kenyából, Ausztráliából, Hollandiából és Finnországból vannak adatok (1).

A Sapporo-szerű vírusok egyértelmű kórokozói a csecsemő- és kisgyermekkori heveny gastroenteritiseknek, bár a fertőzések rövid és enyhe lefolyása (8), valamint kimutathatóságuk nehézségei (elektronmikroszkópia, jelenleg nem tenyészthetők stb.) miatt csak korlátozott statisztikai adatokkal rendelkezünk a megbetegedések gyakoriságáról. Az esetek legtöbbször kórházi ellátást, orvosi látogatást sem tesznek szükségessé, és így regisztrációra sem kerülnek.

Ugyanakkor napjainkban a molekuláris biológiai módszereken alapuló diagnosztikai eszközökkel (RT-PCR, szekvenálás), illetve módszeres vizsgálatok (közösségi szűrések) segítségével egyre inkább ismertté válik szerepük az ismeretlen, illetve a virális eredetű gastroenteritisek között. Tanulmányok szerint a gyermekkori szórványos, heveny gastroenteritises esetek 0,9–6,6%-áért lehetnek felelősek (12). A megbetegedések szempontjából a leginkább érintett a 6 hónap–2 év közötti korosztály. Tizenkétéves korra azonban a populáció nagyobb részéből kimutathatók az ellenanyagok (12). A vizsgálatok a fiúk nemi dominanciáját mutatják a megbetegedésekben (14). Finnországban 2 hónapos és 2 éves életkor közötti gyermekektől származó 1432 gastroenteritises székletminta vizsgálata során (ebből 656 minta rotavírus ellen vakcinált gyermektől származott) 132 (9,2%) esetben lehetett Sapporo-szerű vírust kimutatni (8). Az esetek leggyakrabban március–május hónapokban jelentkeztek (8).

Hazánkhoz földrajzilag legközelebb elvégzett molekuláris vizsgálatok Hollandiából származnak, melyek angliai és svédországi mintákon alapuló eredményeket is tartalmaznak. Az 1988–1998 évekből elektronmikroszkóppal azonosított, majd RT-PCR módszerrel megerősített 55 Sapporo-szerű vírusizolátumból, melyek kórházban kezelt személyektől származtak, 28 (51%) a Sapporo/82/JP, 21 (38%) a London/92/UK, 3 (5,5%) a Houston/90/US és 3 (5,5%) az újonnan azonosított, Stockholm/97/SE klaszterbe tartozott (*Vinjé és mtsai*, 2000)(13). Az is megfigyelhető volt, hogy a London/92/UK klaszterbe tartozó vírusokat szórványos, közösségben szerzett, a Sapporo/82/JP klaszterbe sorolhatókat viszont járványos esetekből mutatták ki (13). Ugyanakkor 1996-ban az angliai Leeds környékén 3 klaszter (Sapporo/82/JP, Houston/90/US és London/92/UK) egyidejű cirkulációját lehetett közösségben megfigyelni (13).

A humán calicivírusok osztályozása a molekuláris biológiai eredmények következtében folyamatosan változik. Feltételezések szerint a London/92/UK klaszter genetikai különbözősége folytán akár a Sapporo-szerű vírusok között új genocsoportot (GIV) is alkothat (4).

Elvégzett vizsgálataink első esetben mutattak rá e vírusok magyarországi (közép-európai) jelenlétére és kóroki szerepére ismeretlen eredetű, szórványos, nem bakteriális gastroenteritisekben.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki Preisz Magdolnának az adeno- és rotavírusvizsgálatokért. A virológiai vizsgálatok részben a 118/2000. sz. ETT pályázat anyagi támogatásával készültek.

IRODALOM: 1. *Chiba, S., Nakata, S., Numata-Kinoshita, S. és mtsa:* Sapporo virus: History and recent findings. J. Infect. Dis., 2000, *181* (Suppl. 2), 303-308. – 2. *Chiba, S., Sakuma, Y., Kogasaka, R. és mtsai:* An outbreak of gastroenteritis associated with calicivirus in an infant home. J. Med. Virol., 1979, *4*, 249-254. – 3. *Green, K. Y., Ando, T., Balayan, M. S. és mtsai:* Taxonomy of the Caliciviridae. J. Infect. Dis., 2000, *181*, Suppl 2, 322-330. – 4. *Jiang, X., Cubitt, W. D., Berke, T. és mtsai:* Sapporo-like human caliciviruses are ge-

netically and antigenetically diverse. Arch. Virol., 1997, *142*, 1813-1827. – 5. *Jiang, X., Huang, P. W., Zhong, W. M. és mtsai:* Design and evaluation of a primer pair that detects both Norwalk- and Sapporo-like caliciviruses by RT-PCR. J. Virol. Meth., 1999, *83*, 145-154. – 6. *Madeley, C. R., Cosgrove, B. P.:* Caliciviruses in man. Lancet, 1976, *1*, 199-200. – 7. *Matson, D. O., Zhong, W. M., Nakata, S és mtsai:* Molecular characterization of a human calicivirus with sequence relationships closer to animal caliciviruses. J. Med. Virol., 1995, *45*, 215-222. – 8. *Pang, X. L., Zeng, S. Q., Honma, S.:* Effect of rotavirus vaccine on Sapporo virus gastroenteritis in Finnish infants. Pediatr. Infect. Dis. J., 2001, *20*, 295-300. – 9. pGEM-T and pGEM-T easy vector systems. Technical manual, Promega Corporation, 1997. – 10. *Reuter G., Kátai A., Kálmán M. és mtsa:* Humán calicivírus-fertőzés első magyarországi igazolása. Orv. Hetil., 2000, *38*, 2071-2074. – 11. *Sambrook, J., Fritsch, E. F., Maniatis, T.:* Molecular cloning, A laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA, 2. edition, 1989, 1.25-1.28. old. – 12. *Vinjé, J.:* Molecular detection and epidemiology of human caliciviruses. Thesis, RIVM, Bilthoven, The Netherlands, 1999. – 13. *Vinjé, J., Deijl, H., van der Heide, R. és mtsai:* Molecular detection and epidemiology of „Sapporo-like viruses" J. Clin. Microbiol., 2000, *38*, 530-536. – 14. *Waters, V., Ford-Jones, E. L., Petric, M. és mtsai:* Etiology of community-acquired pediatric viral diarrhoea: a prospective longitudinal study in hospitals, emergency departments, pediatric practices and child care centers during the winter rotavirus outbreak, 1997 to 1998. Pediatr. Infect. Dis. J., 2000, *19*, 843-848.

(Reuter Gábor dr., *Pécs*, Szabadság út 7. 7623)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követe az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 1054 oldal *Bolti ár:* 9500 Ft



Albrecht Mária

Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet.
A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 100 oldal *Bolti ár:* 1980 Ft

Libéria magyar egészségügyi minisztere

1941. május 29-én, pontosan hatvan évvel ezelőtt halt meg *Fuszek Rudolf* (szül. 1882. január 20-án) magyar orvos egy távoli afrikai országban, Libériában (1). A kontinensen töltött harminc év alatt folyamatosan gyógyított, orvosi kutatásokat végzett, értékes néprajzi, geológiai, zoológiai gyűjteményeket hozott létre. Részt vett az orvosi ellátás kiépítésében, majd tíz évig miniszterként irányította a kis köztársaság egészségügyi szervezetét. Magyarországra hazahozott iratai, betegkartonjai az orvostörténet pótolhatatlan kincsei.

Tanulmányait a budapesti egyetem orvosi karán végezte, s 1904-ben kapta meg diplomáját. Genersich Antal professzor támogatta, ösztönözte a tehetséges fiatal orvost. Dolgozott a Budapesti Egyetemi Patológiai Tanszéken, s mellette már magánpraxist is folytatott. 1908-ban mégis úgy döntött, hogy a hamburgi Hajózási és Trópusi Betegségek Intézetében (Tropeninstitut) képezi magát tovább. Az iskola vezetője (Fuszek tanára) Bernhard Nocht professzor volt. A képzés bő egy hónapja csalódást okozott a magyar orvosnak. Felismerte, hogy a trópusi orvoslást kénytelen lesz a gyakorlatban elsajátítani. 1909 januárjában már a Negada óceánjáró fedélzetén hajózott Bolívia felé. Első útja nem sok sikerrel járt. Mire az országba érkezett az elnök megbukott, s az utódok nem tartottak igényt munkájára. A chilei Valparaison keresztül utazott hazafelé, ahol hajóorvosi állást ajánlottak fel neki egy Európába tartó hajón, mivel a terjedő pestisjárvány miatt nem vállalta senki a ezt a feladatot.

Mintegy két hónap telt el ismét a Tropeninstitutban, amíg 1909 nyarán elindulhatott új küldetésére Kamerun német gyarmatra. A németek kemény küzdelem árán csak 1908-ra tudták elérni e terület teljes behódolását. Fuszek Rudolf a Dualától kelet felé haladó vasúti építkezéshez érkezett az orvosi ellátás biztosítására. Széles látókörű, a tudományok iránt érdeklődő, mindenre kíváncsi szelleme erős fizikummal s kitartással párosult, így gyorsan alkalmazkodott az új körülményekhez. A munkásszállásokon katasztrofális egészségügyi helyzet uralkodott. A munkások többsége munkaképtelen volt, a hiányos és rossz élelmezés elősegítette a dizentériajárvány (vérhasjárvány) és a vitaminhiány-betegségek gyors terjedését. A malária, lepra, beri-beri és 1906 után az álomkór szintén komoly veszélyt jelentettek a nagy számban összezárt vasútépítőkre. S mindez a trópusi övezetben, egyenletesen magas hőmérsékleten, „Francia- és Belga-Kongó mellett Új-Guinea után a legkedvezőtlenebb klímájú" (2) területen. Orvosi kutatásai a feketevíz-lázzal kapcsolatos megfigyelésekkel indultak. Kezdeti tapasztalatai alapján a lepra és a szifilisz elterjedése is sokkal súlyosabb volt, mint ahogyan addig megítélték. Ún. álomkór kórházak már léteztek ekkor Kamerunban, de a legközelebbi is mintegy 150 km-re volt az építkezésektől.

A magyar orvos a vérhasjárvány megfékezését tartotta a legsürgősebbnek. Rövid idő alatt két kollégáját temette el a gyorsan halált okozó betegség miatt. Rájött arra, hogy a munkások otthonról hozták magukkal a betegség kórokozóját, s a megváltozott körülmények hatására tört ki rajtuk a betegség. Kidolgozta a vérhas megelőzésének módszerét, s 8 hónap alatt véget vetett a járványnak. Expedíciókat szervezett a vasútvonal haladási irányába, s ültetvényeket telepíttetett, kutakat létesített, hogy megfelelő táplálékhoz és jó ivóvízhez jussanak a vasútépítők. „Főleg plantint ültettünk ezt az óriás-banánfélét, amelyet főzve vagy sütve fogyasztottak a bennszülöttek." (3). Humanitása kimagasló volt a gyarmatokon élő kortársai között. Gyógyított néger munkást, fehér misszionáriust, s mindenkit aki hívta. Kamerunból kiindulva járt Senegambiában, Dahomey-ben, Togóban, Nigériában, Francia-Kongóban, Belga-Kongóban, Fernando Poón.

A Kamerunban eltöltött két év alatt megkezdte klimatológiai, meteorológiai megfigyeléseit, az állatvilág tanulmányozását. Tapasztalatai nyomán született meg első nagyobb terjedelmű tanulmánya, a Beszámoló Kamerun természeti és társadalmi viszonyairól. Rágcsálókból, gyíkokból, rovarokból és igen értékes hüllőkből álló gyűjteményét 1911-ben hozta haza Magyarországra, majd a Nemzeti Múzeum állattárának s az orvosi egyetem állattani intézetének ajándékozta.

Örömmel fogadta 1912-ben egy banánültetvényes társaság ajánlatát Kolumbiából, amely főorvosként alkalmazta Puerto cezari kórházában. A kolumbiai kormány rövidesen kinevezte az Urabá-öböl és környékének egészségügyi kormányzójává (Commandante sanitario de Golfo Uraba). Szoros baráti kapcsolatba került dr. William Crawford Gorgasszal, aki 1904-től nagy sikerrel dolgozott Panamában, s két év alatt megszüntette a sárgalázat a csatornaövezetben, miközben visszaszorította a malária terjedését is, elhárítva ezzel a csatornaépítés fő akadályát. Fuszek Rudolf nemcsak Kolumbiával ismerkedett meg, hanem bejárta Jamaikát, Haitit, majd egyre súlyosbodó középfülgyulladása miatt kénytelen volt néhány hónapra hazatérni. Európai lábadozása alatt egy amerikai társaság megvásárolta az öböl környékét, s a magyar orvosnak nem volt kedve visszatérni Kolumbiába.

Fuszek Rudolf 1913-ban mint korának egyik legkiválóbb orvosszakértője érkezett Libériába, ahol vérhasjárvány dühöngött. Az „európaiak temetőjeként" ismert Libériában a luteránus misszión kívül nem létezett orvosi ellátóhely. Az ország egészségügyi szervezete végtelenül kezdetleges volt, s állandó ellátási és

anyagi gondokkal küzdött. Elterjedt kórnak számított a malária, s gyakori a lepra, a himlő, a vérhas, a féregbetegségek, az elephanthiasis, a framboesia, a sérv, alultápláltság. Lehangoló körülmények vártak az Európából érkező orvosra. A kellemetlen éghajlaton kívül a gazdasági elmaradottságból következő infrastruktúra-hiány, a higiénia, a kórházak, a műszerek, gyógyszerek hiánya akadályozták az orvosi tevékenységet. A Fuszek doktor által 1,5 millióra becsült lakosságra csak néhány orvos jutott a század tizes éveiben.

A magyar orvosnak rövidesen sikerült kinyomoznia azt a két néger falut, ahol a vérhas fő fészke volt, s visszaszorította a betegség terjedését. Már az első világháború idején nagy tekintélynek örvendett, ugyanis az Amerikai Egyesült Államok után 1917-ben hadba lépő Libéria csak Németországnak üzent hadat, az Osztrák-Magyar Monarchiának nem, hogy egyetlen orvosukat, Fuszek Rudolfot megtarthassák. A népszerű doktor ezalatt folyamatosan praktizált, s felvilágosító munkát végzett. Kezdeményezésére született meg 1917 júniusában Howard elnök rendelkezése az „ördögdoktorok" tevékenységének betiltásáról. Veszélyes orvosságok, mérgező főzetek készítése, istenítéletek végrehajtása indokolta, hogy a sok kárt okozó „fétis- vagy ördögdoktorok"ellen büntetőeljárást indítsanak. 1918-ban tette közzé javaslatát azokról az intézkedésekről, melyek a Libériában veszélyes betegségnek számító influenza megelőzését szolgálták. A kormány ekkor még nem támogatta anyagilag az ilyen jellegű programok végrehajtását, s ez tragikus következményekkel járt. 1919-ben influenzajárvány, 1919–1920-ban himlőjárvány tört ki. Szinte minden beteg családot Fuszek doktor kezelt Monroviában.

1922-ben közreműködésével készült el a Libériai Kórházszervezet Alapszabálya, melyben egy kórház felállítását határozták el. Közte és King elnök között a kapcsolat meglehetősen barátságtalan volt ebben az időszakban, ami késleltette, hogy az őt megillető helyet végre elfoglalhassa, vagyis megbízzák az állami kórház vezetésével. Súlyos esetekben viszont továbbra is kénytelenek voltak a tapasztalt magyar orvost segítségül hívni mind a bennszülöttek, mind az európai kolónia tagjai. Gyakran alkalmazták szakértőként gyógyszerek, gyógynövények, különös készítmények vizsgálatánál.

Szívesen látták orvosként az amerikai Firestone ültetvényeken. Az amerikai missziós kórházban (Mühlenbergben) szintén dolgozott, majd 1923-ban kinevezték az intézmény vezetőjének. Tudta, hogy kemény munka vár rá. Az ország belsejébe orvosi expedíciókat vezettek, s bár nagyon lassan, de terjeszkedni próbált a misszió orvosi ellátóállomások építésével. Az orvosságos vagy gyógyító emberek (Medizinmann, Wald Doktor) befolyása olyan nagy volt a lakosság körében, hogy a betegekért meg kellett küzdeniük az orvosoknak. A népi gyógyítók élet és halál urai voltak a falvakban, s jól látták, milyen komoly veszély fenyegeti hatalmukat. Egyedül a sebészet volt az a gyógyászati terület, ahol az őslakókkal gyorsan kialakult a kapcsolat.

Az új igazgató nevéhez fűződik az ápolónőképzés megszervezése (Mühlenberg Mission Training School for Nurses), ill. az orvosi asszisztensi kurzus elindítása. Az ápolónők és bábák szerepét rendkívül nagyra értékelte a minimális orvoslétszámmal dolgozó egészségügyi rendszerben: „...ők azok, akik elmagyarázzák a laikusoknak ... miért mosnak kezet mielőtt megérintenek egy sebet ... miért nem tesznek forró cassavát vagy megrágott dohányt a sebre, ők terjesztik a tudást, civilizációt visznek a tanulatlan népnek, s miközben ezt teszik segítenek kivezetni az embereket a sötétségből a fénybe." (4). Az anyagi lehetőségekhez képest javított a kórház felszereltségén, többek között kórházi ágyakat vásárolt.

Számtalanszor összegyűjtötte a hazautazáshoz szükséges pénzt, amit végül mindig gyógyszerekre költött. 1925-ben végre Magyarországra indult. Hazatérése előtt körbehajózta Afrikát, bejárva a partvidék országainak egy részét. Magyarországra hazahozott geológiai gyűjteménye nagyrészt múzeumokba került. A rövid idő alatt, melyet itthon töltött megnősült, s feleségével együtt tért vissza Monroviába.

1928-ban az állami kórház belgyógyászati, szülészeti osztályának vezetőjévé nevezték ki. Az elavult felszerelést lecserélte, s hamarosan megszervezte az egészségügyi alapképzést. A körülmények így is kezdetlegesek voltak az európai kórházi viszonyokhoz képest. Az első elektromos erőmű megépítéséig nem volt villanyvilágítás. Egy régi elektromos aggregátort használtak, ami már akkor az épülethez tartozott, mikor az telegráfállomásként működött. A gyakori áramszünetek alatt zseblámpa fényénél dolgoztak. A fővárosban nem volt vízvezeték-hálózat, szivattyúzták a vizet vagy távoli kutakról hozták. Kevés orvosi műszer s a konyha fakályháján sterilizált operációs eszközök álltak rendelkezésre. King elnök 1928-tól megpróbált néhány egészségügyi intézkedést bevezetni. Új kutakat fúrtak, latrinákat állítottak fel, csatornákat ástak, sajnos nem sok eredménnyel. 1930-ban létrehozták a Nép- és Közegészségügyi Hivatalt.

Fuszek Rudolf 1931-ben végre a kormánytól is megkapta az elismerést, amikor Barclay, az új elnök őt nevezte ki egészségügyi miniszterré (Director of Public Health and Sanitation of the Republic Liberia). Válságos helyzetben foglalta el a miniszteri széket. Pénzügyi lehetőségei erősen behatároltak voltak. A gazdasági válság, a Libériát érintő politikai intrikák, a pénzügyi csőddel küzdő kormány instabilitása egyaránt akadályozták munkáját. Ennek ellenére biztosította az orvosi alapellátást, s hogy 1931-ben nem fordult elő sárgalázeset az országban, az kétségtelenül az új miniszter szakértelmének és kitartó munkájának köszönhető. Felszerelésre, gyógyszerre alig volt pénz, fizetést sem ő, sem az alkalmazottak nem kaptak, csak ígéreteket, hogy a várva várt újabb kölcsön megérkezésekor visszamenőleg is kifizetik bérüket.

Az új miniszter irányítása alatt az egészségügy területén mégis jelentős eredményeket értek el. Egy 1936-ban született közegészségügyi beszámoló (5) alapján megállapíthatjuk, hogy kimagasló sikerei voltak a járványmegelőzés terén. A „sárgaláz hazájaként" emlegetett Libériában ebben az évben egyetlen ilyen esetet sem regisztráltak. Nem kell a betegség szakértőjének lenni ahhoz, hogy tudjuk mit jelentett ez a nyugat-afrikai partvidéken, vezetékes víz- és csatornahálózat nélkül, ahol a sárgalázat terjesztő szú-

nyogok a víztároló helyeken szabadon szaporodtak. A másik gyakori járvány, a himlő rövid időre felütötte fejét az ország középső és nyugati tartományaiban, de a védőoltás széleskörű bevezetése gátolta a betegség elterjedését. A keleti és nyugati tartományokból jelentettek álomkóros megbetegedéseket, melyek nem utaltak járványra, inkább külföldről behurcolt egyedi esetek voltak. Jelentős haladást értek el a lepra elleni küzdelemben is. A kormány – többek között – a Piso tóban lévő Masating szigetre költöztette a betegeket. Dr. Fuszek nem volt híve a kényszerizolációnak, a sziget lepratelepének tervét mégis ő készítette el. A környezetük által kiközösített embereknek kellemesebb és szebb helyet biztosított ez a megoldás.

A tizennégy évvel ezelőtt megálmodott kórházszervezet folyamatosan bővült és fejlődött. Még 1932-ben bevezették az egészségügyi adót, melyet a Libériai Állami Kórház ingyenes orvosi ellátásának biztosítására szántak. Az elnök egy rendelettel a miniszter hatáskörébe vonta ezt az intézményt, mivel működése nem volt kielégítő. Fuszek Rudolf átszervezte a kórházat és beillesztette az egészségügyi szervezetbe. A gyermekjóléti és anyasági klinika betegszáma az 1930-as években nőtt, s az ekkor már működő ingyenes klinikáé is. 1936-ban javaslatot tett a betegbiztosítás bevezetésére, ami ingyenes kórházi kezelésre jogosított volna. Ha figyelembe vesszük, hogy a vezető európai országokban, például Franciaországban csak néhány évvel előbb hoztak hasonló intézkedéseket, akkor Fuszek Rudolf javaslatait és intézkedéseit egy modern és haladó gondolkodású politikus fontos lépéseinek kell tekintenünk. Sorban kerültek ki keze alól az eddig hiányzó törvények javaslatai, mint például a gyógyszerészek, bábák működését szabályozó tervezet.

Miniszterként meglehetősen összetett tevékenységet folytatott. Továbbra is praktizált mint orvos. Nem csak az elnököt, politikusokat, katonákat, barátokat kezelte, az ország belső, a tengerparttól távol eső területeire is rendszeresen eljutott. A falvakban dobszó jelezte jöttét. „A dallam hallatán összegyűlt egy-egy telep népe élükön a törzsfőnökkel, végigültek egy-egy utcát hosszában, hogy a „fehér varázsló" asszisztenciájával járkálhasson közöttük és vizsgálhassa őket." (6). A hátországban tett körútjain megismerkedett a hagyományos gyógymódokkal, s a használhatókat beépítette praxisába. „... az egyedül célravezető mód emberien bánni másokkal és félretenni azokat az előítéleteket, amelyek túlságosan alacsonyra szokták helyezni a primitív embert." (7) – nyilatkozta. Hogy a népi gyógyítók európai orvoslással szembeni ellenállását megtörje, kollégáiként bánt velük, meghívta őket orvosságaik bemutatására, s megismertette velük sajátjait is. A gyógyításon túl higiéniai, gyermekgondozási, táplálkozási felvilágosító munkával foglalkozott. Aggasztotta a nagyarányú gyermekhalandóság, ezért összeállította a trópusokon élő csecsemők táplálására, ápolására vonatkozó utasításait, tanácsait.

A második világháború előtt többször is fölmerült benne a hazatelepülés gondolata. 1937-ben hazahozta néprajzi gyűjteménye jelentős részét, s kiállításon mutatta be. A Nemzeti Múzeumnak adományozta többek között száz darabos maszkgyűjteményét. „A gyűjtemény a maga egészében olyan, hogy méltóan képviseli a libériai törzsek anyagi kultúráját." (8). Visszatérése után egy új, modern kórház szervezési munkáival volt elfoglalva.

Dr. Fuszek Rudolf 1931-től a libériai politika meghatározó egyéniségei közé tartozott. Az elnök jó barátja, tanácsadója volt. Az 1930-as évek közepéig jó diplomáciai érzékkel nyújtott segítséget a népszövetségi ügyek intézésében. A napi politika minden rezdülését ismerte, s rögzítette töredékekben fennmaradt naplójában. Foglalkozása miatt kiterjedt kapcsolatai voltak a politikusok, katonák és az itt élő európai diplomaták között.

Halálának körülményeiről nem sokat tudunk. Titkárnője rövid táviratban értesítette itthon élő családját a szomorú eseményről. Elveszett számunkra naplója, kb. 15 000 oldal terjedelmű feljegyzéseinek tetemes része, tudományos felszerelése, könyvtára, fénykép-, bélyeg- és néprajzi gyűjteményének számtalan darabja. Magyarországi gyűjteményei mellett ránk hagyta az emberek iránti szeretetét, megértését. Sírhelye ismeretlen, de reméljük, hogy méltó helyét elfoglalhatja a libériai egészségügy történetében, s honfitársai emlékezetében a libériaiak által „nagy fehér varázslóként" tisztelt Fuszek Rudolf.

A dr. Fuszek Rudolfra vonatkozó kutatást az Országos Tudományos Kutatási Alapprogram támogatta (szerz. sz.: F 025597)

IRODALOM: 1. *Kálmán Gy.:* Libéria egykori magyar minisztere, Fuszek Rudolf dr. c. cikkét. Orv. Hetil., 1984, 125, 841-842. – 2. Fuszek Rudolf levele barátjához. Kamerun, Jaundeland, 1911. V. 10. – 3. *Kovrig, J.:* Beszélgetés Libéria magyar orvos-miniszterével Budapesten. Új Magyarság, 1937. júl. 28. – 4. Fuszek Rudolf beszéde, 1932. jún. 6., Baptista Kórház, Monrovia. The Mission Herald, 1932. szept. 12. – 5. *Barclay, E.:* Libériai elnök (1930–1943) éves jelentése a törvényhozó testület előtt. 1936. okt. 28. 8–11. – 6. *Fél, E.:* Libériai miniszter a magyar rádióban. Rádióélet, 1937, *12*, 10., IX. évf 50. – *Kovrig, J.:* Libéria magyar orvosminiszterre beszél a „sötét" Afrikáról. Új Magyarság, 1937. júl. 29. – 8. *Gunda, B.:* A Néprajzi Múzeum dr. Fuszek Rudolf-féle anyagáról, Néprajzi Értesítő, 1937, 502.

Pusztai Gabriella

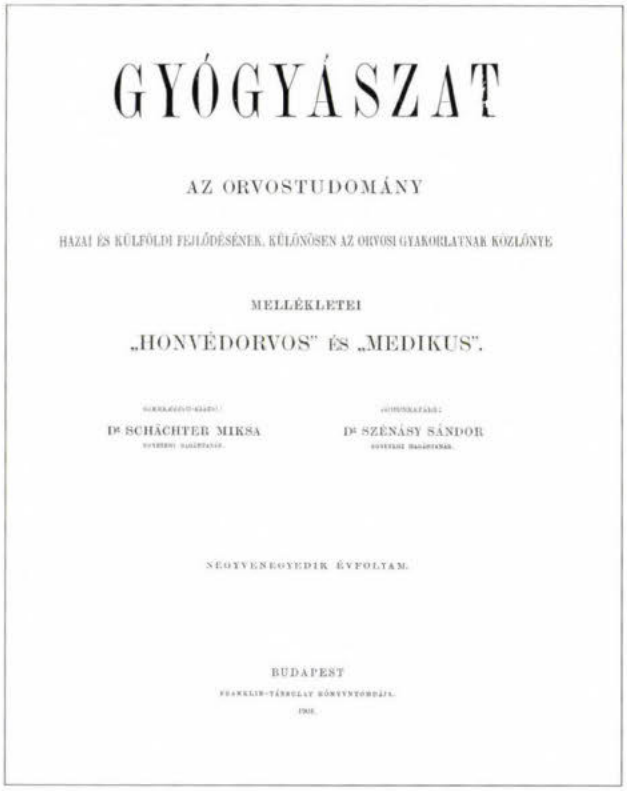
A Gyógyászat, 100 évvel ezelőtt

A címbeli szakfolyóirat szerkesztősége 140 évvel ezelőtt vált ki az *Orvosi Hetilap* indító gárdájából. Az új laptulajdonos, Poór Imre ezt így indokolta: „magyar orvosi rendünknek hivatása nemcsak az orvosi tudományokat kosmopolitikus közönnyel művelni, hanem tudományos vívmányainknak szellemi gyümölcsét honfias indulattal a haza oltárára hordogatni egyszersmind. Ebből mindnyájunkra ama kötelezettség háramlik, hogy az orvosi tudományokat anyanyelvünkön és hazánk javára értékesítsük" (7). Poór szerkesztő kuruckodó magatartásának ismeretében ez persze csak ürügy volt, mert a különben kiváló dermatovene-

rológus idejében felismerte, hogy a mostoha körülmények között is gyarapodó honi „piac" lassan két folyóirat eltartására képes. Ebben nem tévedett, s a *Hetilappal* kiprovokált vitákat sem tartjuk utólag indokolatlannak és haszontalannak. Markusovszky nem túl terjedelmes fórumába elsősorban az egyetemi tanárok, tanársegédek írtak tudományos közleményeket, a *Gyógyászatba* viszont a kevésbé ismert kollégák, főleg eseteleírásokat, referátumokat, az orvosi rendet foglalkoztató mindennapos kérdések pro és kontra megvitatását.

Az egyszemélyes Poór-korszak 1872-ig tartott, a lap tartalma közben módosult, a személyeskedés tompult, színvonala emelkedett, id. Bókai János, Fodor József, Hőgyes Endre, Than Károly, Thanhoffer Lajos egyaránt szívesen publikáltak benne. Kialakult a mindkét fél részéről elfogadható normális együttélés. Ez a folyamat még inkább erősödött, amikor 1874-től Dulácska Géza lett a szerkesztő-kiadó, bár Poór maradt laptulajdonos. Az újabb váltás formájában is 1887-ben következett be: a lap gazdája már Kovács József sebésztanár, aki a karral kialakult konfliktushelyzetében így akart magának sajtóhátteret biztosítani. A szerkesztő-kiadó Schächter Miksa, a főmunkatárs Szénásy Sándor lett. Ez a „felállás" 1896-ig maradt, majd Kovács tanár neve lemaradt a címlapról, így az 1901-es évfolyamon már csak a Schächter-Szénásy kettősé olvasható *(1. ábra)*. A lap közben a *Honvédorvos*, valamint a *Medikus* melléklettel bővült.

Amint látható, a *Gyógyászat* alcíme szerint „az orvostudomány hazai és külföldi fejlődésének, különösen az orvosi gyakorlatnak közlönye" kívánt lenni. Kivált száz esztendővel ezelőtt, amikor az *Orvosi Hetilap* főleg a két egyetem, a *Magyar Orvosi Archívum* a kísérletes medicina legfontosabb fóruma volt.


GYÓGYÁSZAT

AZ ORVOSTUDOMÁNY

HAZAI ÉS KÜLFÖLDI FEJLŐDÉSÉNEK, KÜLÖNÖSEN AZ ORVOSI GYAKORLATNAK KÖZLÖNYE

MELLÉKLETEI

„HONVÉDORVOS" ÉS „MEDIKUS".

Dr. SCHÄCHTER MIKSA

Dr. SZÉNÁSY SÁNDOR

NEGYVENEGYEDIK ÉVFOLYAM.

BUDAPEST

1. ábra: A Gyógyászat 1901-es évfolyamának címlapja

Így érthető, ha a professzori gárdából mindössze egyetlen szerző szerepel a gyakorló orvosok folyóiratának névmutatójában (2). Katedrától függetlenül többen lettek híresség, elég Ferenczi Sándor, Pándy Kálmán, vagy a dermato-venerológus Török Lajos személyére hivatkoznunk.

Nem könnyű egy közel ezer oldalas kötetet kivonatolni, mivel az említett szerkesztők a korlátozott terjedelem miatt szintén tömöríteni kényszerültek.

Az első oldalon mindig ott az általános bevezető, azt követi sorrendben egy-két önálló tanulmány, majd irodalmi szemle bőségesen, tudományos és gyakorlati testületi ülések felsorolása, orvosi közügy, átfogó méretű könyvismertetés, közegészségügy, színes tárca, „különfélék" és bezárólag rengeteg reklám.

A 3. számban érdekes pl. Felletár Emil tanárnak a tej okozta mérgezésekről, valamint Csépai Lajosnak a pellagra alföldi előfordulásáról írott cikke (3). Ez utóbbi egyértelműen az egyoldalú és rossz táplálkozás eredménye. Az irodalmi szemle szakmák szerint sorolja fel a már kipróbált terápiás javaslatokat. Ilyen pl. a dionin-codein cseppek adása tüdővészesek kínzó köhögésének csillapítására, az epilepsziás rohamok mérséklése ópium-bróm keverékkel. A gyermekeken végzett gerinccsapolás gennyes agyhártyagyulladás esetén kifejezetten kedvező volt, míg gümős meningitisnél eredménytelen.

Az 1901. január 12-én tartott orvosegyesületi ülésen Dollinger Gyula professzor rák miatt végzett teljes gégekiirtás, Nékám Lajos tanár lichen ruber planus súlyosabb esetét mutatta be. Az orvosi közügyet főleg a különböző segélyegyletek anyagi helyzete, valamint a biztosítási pénztárak költségtérítési kötelezettsége foglalkoztatta. A tárca rovata a fényképezés és röntgenezés kriminalisztikai jelentőségét méltatta, Medvei Béla főorvos „A gyakorló orvos mint házi orvos" címmel tartott ma is figyelemre méltó előadást. „A szerelem a tudományban" eszmefuttatása Möbius-idézettel alátámasztott, a szerző szerint „orvosi psychologiája még ma is megíratlan, ezért Maupassant novellái, vagy Heine dalai többet mondanak vaskos lélektani tankönyveknél".

Vámossy Zoltán akkor ismertette a phenolphtalein nevű új és hatásos hashajtót, amelyet Wenhardt János tanár próbált ki az osztályán.

A tárcarovatban ugyancsak érdekes a „Milyenek a betegek és hogyan bánjunk velük?" című eszmefuttatás (6). Szarkasztikus és szellemes írás, az orvosi társulatokat sem kímélve. Akik etikailag annyira csiszolják egymást, hogy „lassan elkopnak." A szerző hangvételén érezhető Kovács József sebésztanár érdes modorának hatása. A kiváló kirurgus a betegtől soha nem azt kérdezte: „mi a baja", hanem „mi a panasza?" A látszólagos szójáték lényegi különbséget takar.

Olvashatunk a táppénzről, amellyel élni és visszaélni lehet. Az előadó szerint az orvos őszinte és „egyenes" modorának feltétlen előnye, hogy nem kell betanulni, kevésbé fárasztó és általánosan alkalmazható. A hízelgést, az ízetlen élcelődést és a fölösleges mérgelődést a minimálisra csökkenti. Végül ki-

derül: az orvos-orvos, valamint az orvos-beteg kapcsolat az idők folyamán nem sokat változott.

A tárcarovat foglalkozik az orvostörténelem és az általános etika oktatásának szükségével (5). A meglepően tájékozott szerző ezt a berlini pedagógiai főiskolán (Hochschulpaedogogik) adta elő. Tudomása szerint csak a francia és német főváros egyetemén kötelező diszciplína, másutt egyrészt tantervi zsúfoltságra, másrészt az érdektelenségre hivatkozva legföljebb megtűrik, pedig „mindig és mindig fel kell vetnünk a kérdést, miért ápolják a jogászok jogtörténetüket, a bölcsészek tudományuk fejlődéstanát, a theológusok egyháztörténetüket és pedig joggal, czéltudatosan és miért maradjon az orvos előtt nem kevésbé fontos szaktudományának multja ismeretlen vagy legjobb esetben homályos fogalom" (5). Orvostörténelmi ismeretek nélkül nehéz a kuruzslás ellen küzdeni, állapítja meg határozottan.

A 19. század tudományának kupolája az előző nagy felfedezések (Vesalius, Harvey, Morgagni) pillérein nyugszik, oszlopfőin Dalton, Claude Bernard, Bichat, Jenner, Pasteur és Koch neve olvasható. Van kiktől és miből tanulni: Sprengel, Haeser, Baas, Daremberg, Pagel és Wunderlich munkássága elegendő bizonyíték. A régiek, Hippokratész, Galenus, Rhases, Isaac Judeus etikát sugallnak. A cordovai Maimonides orvosi imája a Kos-i mester örökérvényű esküjéhez hasonló. Mindenben legyünk mértékletesek, csak a belátásban nem – javasolja.

A magyarok közül megemlíti Linzbauer Xavér Ferenc, Demkó Kálmán, Győry Tibor és Temesváry Rezső munkásságát. A két utóbbinak akkor jelentek meg első jelentős művei. Hivatkozik Scheuthauer Gusztáv professzornak az Ebers-papyrust patológiai szempontból vizsgáló írására, amely a *Virchow's Archiv* hasábjain olvasható. A szerző Herszky Manó neve az orvostörténelem oktatásával együtt feledésbe merült.

Felemelő érzés Korányi Frigyes orvossá avatásának ötvenedik évfordulójáról megemlékezni, lesújtó viszont az 58 éves Fodor József és az 53 esztendőt élt Laufenauer Károly professzor búcsúztatása. Korányival együtt ünnepelték a New Yorkba került Abraham Jakobi tanár szintén félszázados promócióját, aki Semmelweis jelentőségét is méltatta.

Érdekes, hogy az érdekvédő kamara kérdését az író Tóth Béla vetette fel (9). Éppen egy orvosper kapcsán, amikor felmerült, miként lehetséges az, hogy a rendőrségi vizsgálatig, illetve a bírói pulpitusig nincs szűrő, amelyen a diplomával visszaélők fennakadnának. „Lombroso statisztikája megköveteli a maga számait. Rossz orvos, rossz pap, rossz bíró, rossz ügyvéd, rossz ujságíró és rossz minden volt, van és lesz széles e világon. De a jóknak eszközökkel kell rendelkezniök, hogy a rosszakat lehetetlenné tehessék a büntetőtörvény határán innen is. Magyarországon az orvosi rend az egyetlen, melynek ilyen eszköze még nincs." Majd így folytatja: „a tudomány szabadsága ott ér véget, ahol a vétkes mulasztás, vagy durva botlás kezdődik. Ezt pedig nem biztos, hogy a laikusok meg tudják ítélni." Mellékesen megjegyezve az író eredetileg orvosnak készült, ezért lett több lexikonban tévesen egy oroszországi orvoskongresszusi beszámoló szerzője (8).

Megtudható a hírekből, hogy 1901-ben a svájci orvosok fele már kollegina. Ne feledjük, ott szerzett oklevelet Hugonnai Vilma is.

Kedvesen anekdotázik medikusi évekről a „Porzó-termő" Ágai Adolf (1). Az öreg orvos alatt apja értendő, aki még hallgatta Stahly, Bugát és Balassa tanárokat.

A „különfélék" közt bukkan fel az eutanázia kérdése. Német példára hivatkozva, „hogy a halállal viaskodó, előle menekülni nem bíró és kínos fájdalmaktól gyötrött ember átsegítése miatt az orvos büntetlen maradjon". Erre sem a német, sem a magyar jog nem ad lehetőséget, mert egyrészt az orvos tévedhet az állapot megítélésében, másrészt a lelkiismeretlen könnyen visszaélhet vele.

A hazai Jogtudományi Közlöny szerint „Az állam legelsőrendű feladatai közé tartozik alattvalói életének megoltalmazása, s ezért nem szabad ezen oltalom gyengítését előmozdítania."

Orvosi kamara, szabad orvosválasztás, eutanázia: mai gondok, száz évvel ezelőtti megvilágításban.

Megtudhatjuk, hogy a történelmi ország első orvosszobrát Aradon állították fel, 1901. október 27-én. Darányi János doktorét a Baross parkban, továbbá a nagy Virchow volt Schliemann trójai ásatásának a paleopatológusa. Mindig igény volt a színes, széleskörű tájékoztatásra.

A *Medikus* melléklet a két egyetem orvosi karának tanrendjét sorolja fel, a *Honvédorvos* többek között a közös hadsereg egészségügyi szolgálatát, szabályzatát ismerteti. Tudósít az angol-búr háború szomorú mérlegéről, a francia orvosok pisztolypárbajáról, a német katonák nemibajt megelőző felvilágosításáról. Mindenek előtt a hadisebészet rohamos fejlődéséről, vagy milyen lesz az „Egészségügyi szolgálat a jövendő háborúban?" (4). A figyelem központjában a német és az orosz hadsereg. A ferencjózsefi boldog békeidők látszólag felhőtlen egén már megjelentek sötét árnyak.

Az érdekességeket hosszan lehetne sorolni, de ennyiből is kitűnik, milyen hiánypótló szerepet töltött be 1901-ben a 140 évvel ezelőtt született és 55 éve megszűnt *Gyógyászat*.

Féltucat mai lap tisztelheti benne a színvonalas elődöt.

IRODALOM: 1. *Ágai A.:* Egy öreg orvos naplójából. Gyógyászat, 1901, *41*, 815-818. – 2. *Budai K.:* A vena portae sclerosisáról. Gyógyászat, 1901, *41*, 628-631, 647-651. – 3. *Csépai L.:* Pellagra-esetek az Alföldön. Gyógyászat, 1901, *41*, 40-41. – 4. *Freund H.:* Egészségügyi szolgálat a jövendő háborúkban, Honvédorvos, 1901, *14*, 57-60. – 5. *Herszky M.:* Az orvostörténelem és az általános ethika oktatásának fontossága az orvosjelöltre nézve. Gyógyászat, 1901, *41*, 348-350, 363-365, 381-383, 397-399. – 6. *Lévai J.:* Milyenek a betegek és hogyan bánjunk velük? Gyógyászat, 1901, *41*, 205-208. – 7. *Poór I.:* Előrajzunk. Gyógyászat, 1861, *1*, 1. – 8. *Szállási Á.:* Az 1897. évi moszkvai orvoskongresszus magyar szemmel. Orv. Hetil., 1972, *113*, 95-96. – 9. *Tóth B.:* Magyar író az orvosi kamarákról. Gyógyászat, 1901, *41*, 460-461.

Szállási Árpád dr.

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

Belgyógyászat

Dobverőujja van a páciensnek? Myers, K. A., Farquar, D. R. E. (Queen's Univ., Kingston, Ontario Kanada, Ált. Belgyógyászat): JAMA, 2001, *286*, 341-347.

A fertőzéses, daganatos, gyulladásos és vascularis megbetegedésekhez csatlakozó dobverőujj első leírása a Kr. e. 5. századból, Hippokratésztől származik. Noha örökletes állapot is lehet, észlelése felnőttben etiológiai megfontolást igényel. Ugyanakkor gyermekekben, előrehaladott rendellenességekre utalhat, mint pl. cystás fibrosisra, ill. cyanoticus (nem korrigált) szívbetegségre.

A dobverőujj a kéz- (és/vagy láb-) ujjak terminalis szegmentumának megnagyobbodását jelenti, ami a körömágy és phalanx közötti kötőszövet proliferatiójának következménye. Gyakori társulása hypetrophiás osteoarthropathiához, ami viszont többnyire bronchogen carcinomával kapcsolatos (olykor extrapulmonalis malignitással vagy nem malignus tüdőbetegséggel). A veleszületett s a gyermekkorban manifesztálódó dobverőujj a pachydermoperiostitis (a hypertrophiás osteoarthropathia congenitalis változata) limitált formája.

A dobverőujj fájdalmatlan (hacsak nem osteoarthropathiás eredetű). Rátekintve feltűnik, hogy a terminalis phalanx szintjében a köröm(ágy)-szöglet kóros: ép ujjaknál a köröm a körömágyból 160°-os szögben „ered", cz a dobverőujjnál eléri a 180°-ot. Ép körülmények között a distalis phalanx függélyes mérete kisebb, mint az interphalangealis szakaszé. Ez az arány fordul meg a kötőszövet-szaporulat következtében. Ez jól mérhető körző segítségével. 1976-ban Schamroth egyszerű tesztet javasolt a valódi dobverőujj igazolására: ha mindkét (mutató-) ujj végpercének felső (köröm-) felszíneit egymással szemben összeillesztetjük, úgy a két phalanx között rombusz alakú „ablak" (rés) látható. Dobverőujjak esetén ez eltűnik, semmilyen rés nem tapasztalható, továbbá a körömágy nyomkodása alkalmával a köröm lebegni, hullámzani tűnik alapja fölött.

Egyéb módszerek is ismertek a dobverőujj „objektiválására" (körfogatmérési, röntgen, gipszöntvény, planiméter). *[Ref.: eléggé kérdésesnek tűnik, hogy ezek valóban érdemlegesek-e a dobverőujj diagnózisához.]*

A szerzők konklúziói: diagnosztikus bizonytalanság esetén a fentiekben leírt egyszerű vizsgálatok jó támpontot adnak. Nincs kialakult stratégiája a dobverőujjas páciensek további ellátásának, de javasolható, hogy az alapos kórelőzményi tisztázást és fizikális vizsgálatot követően az elváltozással oki összefüggésbe hozható megbetegedésekre irányuljon a figyelem.

ifj. Kelemen Endre dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A gyermekkori rosszindulatú betegségek túlélőinek hosszú távú követésére kidolgozott irányelvek. Wallace W. H. B. és mtsai (Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh EH9 1 LF, Anglia): BMJ, 2001, *323*, 271-274.

Az elmúlt 30 évben egyre sikeresebbé vált a gyermekkori rosszindulatú betegségek kezelése. A kombinált kemoterápiás, sebészi és sugárterápiás kezeléssel a gyermekkori malignitások nagy része gyógyíthatóvá vált. Ennek következtében fel kell mérni a később fellépő egészségi és pszichoszociális problémák anyagi vonzatait. A lehetséges hosszú távú szövődmények ismerete azért fontos, hogy a túlélők gondozását javítsák és a késői toxicitás csökkentése érdekében módosíthassák a kemoterápiás protokollokat.

A legfontosabb lehetséges szövődmények: második malignitás kialakulása, szív- és érrendszeri betegség fellépése, meddőség, szociális és életminőségi problémák, valamint növekedési és fejlődési zavarok.

A második malignitás fellépésének kockázatát növeli a kemoterápia carcinogen hatása, valamint a genetikai hajlam. A gyermekkori rosszindulatú betegségek túlélőinél a leggyakrabban kialakuló második tumor az osteosarcoma.

A legtöbb szív- és érrendszeri károsodást a kemoterápia és sugárkezelés közvetlen toxikus hatása okozza. Ezek a károsodások jelentősen befolyásolják a túlélők késői morbiditását és mortalitását. A legtoxikusabb kemoterápiás szerek az antraciklinek, amelyek fokális szívizomsejt-elhalást okoznak, következményes fibrosissal. A tünetet vagy halált okozó szívkárosodások incidenciája 1–10%.

A kombinált cytostaticus kezelés hatása a gonadfunkciókra függ a gyermek nemétől és életkorától, valamint a használt gyógyszerek természetétől és adagjától. Kifejezetten gonadkárosító gyógyszerek a procarbazin, a cytosin-arabinosid és az alkiláló szerek. Mind a herék, mind a petefészkek károsodhatnak a sugárkezelés miatt.

A pszichoszociális következményeket vizsgáló tanulmányok szerint a túlélőknél nevelési, viselkedési és szociális problémák léphetnek fel. A betegség miatt az iskolából hiányzó gyermekeknek romlik a teljesítménye és a társasági kapcsolata. Az agytumoros betegeknél a központi idegrendszer besugárzása tovább növeli ennek kockázatát.

Az agykoponya besugárzása a növekedést is károsan befolyásolja, felléphet pubertas praecox vagy növekedési hormonhiány. Nagyobb dózisú besugárzásnál polyendocrinopathia alakulhat ki, kezdetben növekedési hormon hiánnyal, majd gonadotropin-, pajzsmirigyhormon- és corticolhiánnyal. A teljes test vagy gerincbesugárzás az epiphysisekre gyakorolt közvetlen hatás miatt a gerinc növekedését károsíthatja. Ha a besugárzási mezőbe beleesik a pajzsmirigy, megnő a pajzsmirigyrák kialakulásának kockázata. Kimutatták, hogy a cytostaticus kezelés következtében a csontsűrűség is csökkenhet. Az akut lymphoid leukaemia miatt kezelt gyermekek gyakran túlsúlyosakká válnak, és ebben szerepet játszhat a szteroidkezelés, a kemo- és radioterápia következtében kialakult növekedési hormon hiány, valamint a csökkent fizikai aktivitás is.

A legtöbb gyermekonkológus szükségesnek tartja a túlélők egész életen át történő követését, nem tartják elégségesnek azt csak 5 évig folytatni. A betegség súlyossága és a kemoradioterápia erőssége szerint különböző módokat javasolnak az 5 éven túli követésre.

Apjok Enikő dr.

Diabetológia

A fidarestat, egy új aldózreduktáz-inhibitor klinikai hatásossága diabeteses perifériás neuropathiában. Hotta, N. és mtsai (Third Dept. of Intern. Med., Nagoya Univ. School of Med., 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japán): Diabetes Care, 2001, *24*, 1776-1782.

A diabeteses neuropathiában 20 éve bevezetett aldózreduktáz-inhibitorok nem hoztak olyan alapvető javulást, mint kezdetben várták tőlük. Sem az axonalis atrophia, sem a demyelinisatio, sem az egyéb idegkárosodás nem javult a tartós kezelés során olyan mértékben, mint ahogyan ez a vizsgálatok elején bíztatónak látszott.

A japán szerzők most egy újabb aldózreduktáz, a fidarestat nevű szerrel végzett egyéves vizsgálataik bíztató eredményeiről számolnak be. Multicentrikus és placeboval kontrollált kettős vak terápiás vizsgálatukat eredetileg 279 betegen kezdték, de a klinikai hatásosság pontos megítélésére végülis 192 beteg adatait tudták felhasználni. Rendkívül gondos és klinikailag mérhetően ellenőrizhető (elektrofiziológiai módszerekkel és a klinikai tünetek alakulását pontozásos skálával mérve) vizsgálatokkal objektivizálták a szer hatását, melyből a betegek naponta 1 mg-os tablettát vettek be reggeli előtt (a placebot ugyanígy). A kétfelé osztott betegek klinikai jellemzőikben nem tértek el egymástól (életkor, nem, testtömeg, diabetestartam, típus – döntően 2-es típusúak –, kezelési formák azonos aránya (45%-ban tabletta, 40%-ban inzulin), csaknem egyformán retino- és nephropathia).

Az eredmények bíztatóaknak látszanak, mert az egyéves kezelés során 8 elektrofiziológiai jellegű mérésből 5-ben szignifikáns javulást észleltek a fidarestattal kezeltek csoportjában, de a többi mérés eredménye sem mutatott rosszabbodást. A placeboval kezeltek között a mérésekkel javulás nem volt kimutatható, sőt a nervus medianuson az F-hullám vezetési sebessége kifejezetten romlott. A szubjektív tünetek (zsibbadás, spontán fájdalom, hypaesthesiák az alsó végtagokon, paraesthesia járás közben a talpon) ugyancsak szignifikánsan csökkentek a placebós csoporthoz viszonyítva. A szer szedését a betegek jól tűrték, mellékhatások mindkét kezelt csoportban 5–6%-ban fordultak elő (bőrkiütés, kóros májfunkciós laboratóriumi értékek), de ezek miatt nem kellett félbeszakítani a fidarestat szedését.

Iványi János dr.

Intenzív inzulinterápia inzulin lisproval. Tsui, E. és mtsai (Zinman B. SinaiCentre for Diabetes, Mount Sinai Hosp. Room 782, 600 Univ. Ave., Toronto, Ontario, Kanada M5G 1X5): Diabetes Care, 2001, *24*, 1722-1727.

A gyors hatású inzulinanalóg lispro előnye a naponta többször adott humán reguláris inzulinnal szemben bebizonyosodott: jobban kivédi a postprandialis vércukor-emelkedést és csökkenti a hypoglykaemiák gyakoriságát. Ez az összehasonlítás az infúziós pumpa kezelés során is hasonló módon igazolódott (*Zinman B. és mtsai:* Diabetes, 1997, *46*, 440-443.).

A jelen közleményben a szerzők 9 hónapos kezelésben hasonlították össze az inzulin lispro hatását kétféle módon bejuttatott formában. 27, 1-es típusú beteget kétfelé osztva randomizáltak úgy, hogy az egyik csoport tartós subcutan infúzióban kapta az inzulin lisprot, a másik csoport bedtime NPH inzulin mellett naponta többször kapott inzulin lisprot az előző csoporttal hasonló napi adagban (0,7 E/kg).

A 9 hónapos kezelés során a HbA_{1c}, a hypoglykaemiás epizódok gyakorisága és az életminőség alakulása szerepelt összehasonlításként. Mindezek mellett regisztrálták az inzulin adagjának változását induláskor és a 9 hónapos kísérlet befejeztekor. A HbA_{1c} változását tovább is figyelemmel kísérték, miután a napi többszöri inzulinkezelést átváltották pumpakezelésre.

Az eredmények azt igazolták, hogy az inzulin lispro egyformán hatásos volt mindkét kezelési formában, s a HbA_{1c} szignifikánsan csökkent indulástól számítva, de a kétféle formában bejuttatott inzulin lispro eredményeként nem volt köztük szignifikáns különbség. Hypoglykaemia a pumpával bevitt inzulin lisproval kezeltek között hatszor fordult elő, a másik csoportban négyszer, ez a különbség sem volt jelentős. A Diabetes Quality of Life (DQOL) kérdőíves módszerrel történt tájékozódás az 5 alskálát illetően (elégedettség, ütközés, aggodalmaskodás a diabetes miatt, aggodalmaskodás szociális okokból, az egészség globális megítélése) egyik kezelési csoportban sem mutatott számottevő eltérést.

Ilyenformán a szerzők mindkét módon bevitt inzulin lisprot egyformán alkalmasnak tartják a szénhidrát-anyagcsere ingadozásoktól mentes rendben tartására, s felvilágosítás után a betegre bízzák, melyik kezelési formát választja.

Iványi János dr.

A napi egyszeri vagy kétszeri adagban bejuttatott rosiglitazon javítja a vércukorkontrollt 2-es típusú diabetesesekben. Phillips, L. S. és mtsai (Div. of Endocrinol., Emory Univ. School of Med., 1639 Pierce Dr., 1301 Woodruff Memorial Bldg., Atlanta, GA 30322, USA): Diabetes Care, 2001, *24*, 308-315.

A vizsgálatokat a SmithKline Beecham Pharmaceuticals irányította az USA-ban Avandia készítményük többféle napi adagjának kipróbálásával. A multicentrikus kettős vak és placeboval kontrollált terápiás kísérletben az USA 65 centruma vett részt, innen adódott a 959 diabeteses beteg részvétele. 14 nappal a rosiglitazonterápia indulása előtt az addig használt antihyperglykaemiás szereket kihagyták, majd 4 hetes placebo kimosásos periódus következett. Ezután randomizáltan kaptak a betegek 26 héten át napi egyszeri 4 mg-os 2 × 2 mg-os, egyszeri 8 mg-os és 2 × 4 mg-os adagban rosiglitazont. A hatásosság megítélésére elsődleges követelmény volt a vizsgálat befejeztekor a HbA_{1c} csökkenése, másodlagos követelményként az éhomi plazmaglukóz, immunreaktív inzulin, C-peptid- és lipidszint változását tekintették.

Az említett csoportosítás szerint a betegek klinikai jellemzőiben (életkor, nem, etnikum, előzetes kezelés, testtömeg, diabetes átlagos tartama, alap HbA_{1c} és éhomi glukóz) nem volt jelentősebb eltérés. Az előzetes gyógykezelést illetően fontos hangsúlyozni azt, hogy a vizsgálat befejeztével megnézték az említett követelményeket a korábban csak diétával, monoterápiával, vagy kombinációval kezeltek között külön-külön is.

Az eredmények eléggé meggyőzőek voltak, mert a rosiglitazonkezelés napi dózistól függően mindegyik csoportban csökkentette a HbA_{1c}-szintet a vizsgálat végére (0,8, 0,9, 1,1 és 1,5%-kal), míg placebora az indulástól számítva egyenletes HbA_{1c}-emelkedés következett. A 26 hetes kezelés során a HbA_{1c}-szint azokban a betegekben csökkent legkifejezettebben, akik előzetesen kizárólag diétán voltak, s ez a hatás fokozatosan csökkent az előzetesen mono-, illetve kombinált terápiában részesültekben. A tapasztalatok szerint a HbA_{1c} csökkenése legkifejezettebb volt azokban a betegekben (az előzetesen már terápiá-

san kezeltek között is), akik 2 × 4 mg rosiglitazont kaptak naponta. A placeboval összehasonlítva valamennyi kezelt csoportban az éhomi plazmaglukóz a 4. héttől kezdve szignifikánsan csökkent és a maximális hatást a 8–12. hétben érte el. A széruminzulinszint a placebos és rosiglitazonos csoportok között nem volt különböző, a C-peptid-szint viszont a 2 × 4 mg rosiglitazonnal kezeltek között szignifikánsan csökkent.

Az egyéb kémiai paraméterek is szignifikánsan változtak a rosiglitazonos betegek csoportjaiban a placebokezeléshez viszonyítva: a testtömeg mellett a szérumlipidek valamennyi csoportban növekedtek, az LDL- és a HDL-koleszterin növekedése ugyancsak dózistól függő volt. A triglicerid szintje ugyancsak szignifikánsan növekedett a placebóhoz viszonyítva (kivéve a 2 × 4 mg-os adagot).

A szert a betegek jól tűrték, hypoglykaemia nem jelentkezett, viszont hyperglykaemia és fejfájás fordult elő leggyakrabban mellékhatásként, a placebós csoportból 38,4%-nál, a rosiglitazonosok közül 20,7%-ban kellett a vizsgálatokat idő előtt befejezni. Oedema a placeboval kezeltek között 1,6%-ban, a rosiglitazonnal kezeltek között 4,1%–6,6%-ban – utóbbi a 2 × 4 mg-osok csoportjában – fordult elő. A testtömeg alakulása szignifikáns volt, placebora inkább csökkent, a rosiglitazonos betegek között dózisfüggően növekedett (1,2 kg-tól 3,3 kg-ig). Gondosan ellenőrizték a májműködési próbákat, a Hb és a haematrocrit viselkedését is, utóbbiak minimális csökkenésén kívül számottevő eltérést nem találtak.

A multicentrikus vizsgálatok végső eredménye szerint az Avandia 4 és 8 mg-os napi adagban szignifikánsan javítja a glykaemiás kontrollt a 2-es típusú betegekben, akik a szert jól tolerálták.

Iványi János dr.

A dohányzás ártalmai

A passzív dohányzás azonnali hatása egészséges fiatal egyének koszorúér-keringésére. Otsuka, R., Watanabe, H., Hirata, K. és mtsai (Dept. Internal Medicine and Cardiology, Osaka City University Medical School, Osaka, Japán): JAMA, 2001, *286*, 436.

A passzív dohányzás jelentős kóroki szerepét a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásában ma már senki sem vitatja. Míg a dohányfüst-expozíció hosszú távú következményei viszonylag jól ismertek, a passzív dohányzás és a koszorúér-keringés akut összefüggéseinek elemzése még várat magára.

A szerzők 30 egészséges fiatal egyetemistát [15 nem dohányzó, 15 tünetmentes dohányzó (min. 20 cigaretta/nap)] vontak be a vizsgálatba. A nem dohányzókat passzív füstexpozíció sem érte, a dohányzók a vizsgált előtti 12 órában nem cigarettáztak. Transthoracalis Doppler-eljárással (TTDE) határozták meg a koszorúerek áramlássebességi tartalékát (coronary flow velocity reserve, CFVR), illetve azt, hogy erre hogyan hat az akut dohányfüst-expozíció. Az alanyok véréből COHb-t, triglicerideket, összkoleszterint és HLD-koleszterint mértek; ezen paraméterek közül csak a COHb-szint különbözött számottevően a dohányzó és nem dohányzó csoportban. Folyamatos hemodinamikai mérés (pulzusszám, EKG, vérnyomás) is történt. A CFVR meghatározására megmérték a véráramlás sebességét a bal elülső leszálló koszorúérágban, alapállapotban és 2 perces, 140 mg/kg × perc dózisú ATP adagolása után.

Az alapértékek felvételét követően az alanyok 30 percet töltöttek a kórház dohányzásra kijelölt helyiségében, ahol kívülálló személyek tetszésük szerint gyújtottak rá (ezalatt folyamatos volt a hemodinamikai adatgyűjtés). Az expozíciót követően újból meghatározták a koszorúerek áramlássebességi tartalékát. Környezeti CO-szint-mérés is történt a dohányzó helyiségben, illetve a hemodinamikai laboratóriumban.

[Ref.: Érdekes, hogy a laboratóriumban a dohányosok puszta jelenléte megnövelte a CO-szintet – a dohányos szervezete mint szennyező forrás?]

A vizsgálat során a passzív dohányzás nem okozott sem szubjektív tüneteket, sem mérhető hemodinamikai eltéréseket. A vér COHb-tartalmát a nem dohányzók esetében szignifikánsan (kb. 6-szorosan), míg a dohányzók esetében alig fokozta. A koszorúerekben mérhető kontroll áramlási sebesség a dohányfüst-expozíció hatására dohányzókban és nem dohányzókban sem változott, az ATP adagolásával elérhető maximális sebesség azonban a nem dohányzók esetében a passzív dohányzást követően szignifikánsan csökkent, és a dohányzóknál mérhető értékre esett vissza.

A szerzők a vizsgálat fő új eredményének azt tartják, hogy közvetlenül és noninvazív módon sikerült igazolniuk a passzív dohányzás káros hatását a szívkoszorúerek endotheljének működésére. Ennek diagnosztikus és prognosztikus értéke egyaránt nagy, minthogy az endothelfüggő értágulás kiesése az arteriosclerózis kezdeti, szubklinikai fázisa. A hatásmechanizmus még kérdéses, a dohányfüst többezer alkotója közül a CO szerepe valószínű az endothel működési zavarának létrejöttében.

Papp András dr.

Egészségmegőrzés

A recept nélkül kapható fogyasztószerek használatáról. Blanck, H. M., Khan, L. K., Serdula, M. K. (National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta, USA): JAMA, 2001, *286*, 930-935.

Sikeres testtömegcsökkentés hosszabb távon csak alapvető életmódváltoztatással, az energiafelvétel csökkentésével és a fizikai aktivitás fokozásával érhető el. Ez önmagában nehezen és csak kevesek számára megvalósítható program, ezért sokan használnak különböző gyógyszereket és recept nélkül kapható fogyasztószereket.

Az egyik legelterjedtebb alkotóeleme a recept nélkül kapható fogyasztószereknek, táplálékkiegészítőknek az ephedrin, illetve ennek szintetikus változata, a phenylpropanolamin (PPA). Az ephedrin coffeinnel kombinálva anyagcsere-fokozó és étvágycsökkentő hatású. A szerek kontroll nélküli használata mellékhatásai miatt veszélyes lehet, ezért 1997-ben az FDA ajánlást tett az ephedrint és phenylpropanolamint tartalmazó táplálékkiegészítők visszavonására. 2000 áprilisában a közben összegyűlt tapasztalatok alapján ezt a javaslatot az ephedrin esetén visszavonta. Ugyanakkor a PPA-t használóknál előforduló cerebrovascularis és cardialis történések miatt a PPA-t tartalmazó szereket elvették az OTC-listáról.

1998-ban az Egyesült Államok öt államában – Florida, Iowa, Michigen, Nyugat Virginia és Visconsin – telefonos felmérést végeztek a receptre és recept nélkül kapható fogyasztószerek használatáról, mellékhatásaikról, vizsgálták az életkorral, testtömeggel, iskolázottsággal, étkezési szokásokkal, fizikai aktivitással kapcsolatos összefüggéseket. Átlagosan 67,5% válaszolt (45,4–84%), összesen 14 679 mintát lehetett felhasználni a végső analízishez. A vizsgálat retrospektív jellegű volt, a kérdések az utóbbi két évre vonatkoztak.

A válaszadók több mint fele nő, fehér, iskolázott és 35 évnél idősebb volt. A kérdezettek egyharmada fogyókúrázott, egyharmad igyekezett tartani jelenlegi testtömegét, 7% használt legalább egyfajta recept nélkül kapható fogyasztószert az elmúlt két évben. Fiatal nők szignifikánsan többen voltak a használók között. Ugyancsak határozottan több volt az iskolázott a recept nélküli szert használók között.

Az elhízottak között (a testtömegindex alapján normális = BMI < 25, túlsúlyos = BMI: 25–29,9 és obes = BMI > 30 kategóriákat állítottak fel, megfelelően a nemzetközi gyakorlatnak) átlagosan 30%, míg a nem elhízottak 5,1%-a szedett valamilyen testtömegcsökkentőt. Fizikai aktivitás tekintetében határozott különbség figyelhető meg, a szert nem szedők szignifikánsan többet mozognak! Ugyanez a zöldség- és gyümölcsfogyasztási szokások tekintetében nem tapasztalható. A válaszadók 1%-a használt ephedrin, 2%-a PPA tartalmú szert. A nők 9-szer gyakrabban használtak PPA típusú fogyasztószert, mint a férfiak. Vizsgálták cukorbetegségben szenvedőknél a fogyasztószerhasználatot: 5,9% használt recept nélküli készítményt (1,2% PPA, 0,6% ephedrin). Ugyanez a nem cukorbetegeknél 7,0% (2,1 PPA, 1,0 ephedrin).

Az öt államban kapott adatokat az Egyesült Államok népességére vetítve kb. 17,2 millió ember használ rendszeresen recept nélkül kapható készítményt fogyókúrához (ez kb. 5,0 millió PPA-, 2,5 millió ephedrinhasználót jelent). Az adatok erősítik az 1991-ben készült reprezentatív vizsgálat eredményét: itt a nők 20%-a, a férfiak 11%-a használt valamilyen fogyasztószert a testtömeg kontrolljához. Vizsgálták a szerek biztonságosságát is. Az ephedrintartalmú fogyasztók esetén 1997. június és 1999. március közötti időszakban összesen 140 mellékhatás-bejelentés érkezett. Gyakori probléma, hogy a táplálékkiegészítők nem az FDA-hoz tartoznak, így az ellenőrzés is kevésbé szigorú. Valószínűleg ennek tulajdonítható, hogy 20 ephedrintartalmú szer közül 11-nél találták, hogy az ephedrintartalom 20%-kal nagyobb, mint a tájékoztatón szereplő mennyiség. A PPA-tartalmú szereknél több esetben alakult ki haemorrhagiás stroke, így a szer lekerült az OTC-listáról.

Ezen szerek használatának növekedése miatt lényeges, hogy a kezelőorvos megfelelő tájékozottsággal rendelkezzen a szerek összetételét és használatát illetően.

[Ref.: Rendkívül figyelemreméltó ennek a kérdésnek ilyen alapos vizsgálata. Véleményem szerint hazai viszonyok között a fentieknél nagyobb arányban használnak táplálékkiegészítőket, lényegében kontroll nélkül (például a divatos zsírégető kapszulák nagy része tartalmaz ephedrint)!]

Bene László dr.

Gyógyszerfogyasztás

A receptre felírt és szabadon vásárolható gyógyszerek helyzetének változása. Brass, E. P. N. (Dept. of Medicine. Harbor-UCLA Medical Center, 1124 W. Carson St., Torrance, CA 90502, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 810-816.

Az USA-ban a vásárlók két eltérő módon juthatnak gyógyszerhez: vagy a hivatalos egészségügyi szolgálat által felírt receptek beváltásával, vagy egyszerűen drogériákban recept nélkül. Sok más országban is hasonló a helyzet, melyhez egy harmadik mechanizmus is társulhat, amikor az eladó bizonyos szerek kiadásakor köteles gyógyszerésszel konzultálni. Ez bizonyos mértékű korlátozást jelent.

Becslések szerint az USA-ban kb. 19,1 milliárd USD-t költöttek recept nélkül vásárolt gyógyszerekre 2000-ben. Az utóbbi években egyre nőtt azon gyógyszerek száma, melyet korábban csak recept ellenében lehetett megvásárolni. Például H_1- és H_2-receptor-blokkolók, NSAID-ok, hajnövesztők (2 és 5% minoxidiltartalommal), gomba elleni, hasmenés elleni szerek stb.

A gyógyszerekhez való hozzájutás fent vázolt megváltozott módja felveti az egészségügy minőségének, a betegjogok, a gyógyszerhez való hozzájutás és az egészségügy költségvonzatainak kérdését. A szabadon vásárolható gyógyszerek esetében is szükséges az FDA (Food and Drug Administration) bizonyítványa, mely igazolja, hogy a készítmény biztonságos és hatásos. De sajnos a felhasználók részéről bármilyen információ nehezen szerezhető be arról, hogyan használták a szert.

A Durham–Humphrey-törvény 1951-ben kimondta, hogy 1. a személyiségváltoztató szerek; 2. ha a szer csak egészségügyi felügyelet mellett alkalmazható biztonságosan; 3. ha egy ismert szer új indikációval kerül forgalomba, csak receptre árusítható.

A szabályozást 1962-ben a Kefauver–Harris-ajánlás kiterjesztette, és az FDA igazolásához kötötte, mely szer bizonyítottan hatásos és biztonságos gyógyszer, és mindkét árusítási formában követelménnyé tette a bizonyítvány meglétét.

A jelenlegi szabályozás így nem tesz különbséget a csak receptre és a szabadon vásárolható gyógyszerek között. 1984-ben egy újabb törvényben azt rögzítették, hogy 3 év után (amennyiben az FDA nem ír elő újabb klinikai kipróbálást) bármely gyógyszer szabadon árusítható.

Képes-e egy beteg önmaga felismerni és diagnosztizálni betegségét, és az adott gyógyszer alkalmazásának szükségességét megállapítani? Ez az egészségügynek a hivatása! Tehát ahhoz, hogy valaki vaginalis antifungalis szert használjon, a gombás vaginitis tényét meg kell állapítani.

A gyógyszerismertető elolvasásával képes-e valaki a gyógyszerhasználatra vonatkozó kulcsinformációk értékelésére? A receptre írt gyógyszer esetében az orvos vagy gyógyszerész felvilágosítást köteles adni az indikációról és a gyógyszerhasználatról. A vásárló az első információt a gyógyszeres dobozra írt alapismertetőből veszi (ha jól tud angolul és nincs látáscsökkenése).

Valóban az ajánlásnak megfelelően hatásos-e a szabadon vásárolható gyógyszer? A gyógyszerkipróbálások gondosan válogatott és ellenőrzött kisszámú egyénen folynak. Így az egyéni variációk még nem deríthetők ki.

Biztosan biztonságos a gyógyszer, ha az utasításnak megfelelően használják? A gyógyszerinterakciók súlya nem jelenik meg egyetlen előiratban sem. Ezért a szabadon vásárolt gyógyszerek utasítás szerinti használat esetén is súlyos veszélyeket rejtenek magukban. Egyetlen példa: lázcsillapításra rövid ideig használt Ibuprofen Reye-szindrómát, gastrointestinalis vérzést, veseelégtelenséget okozott gyermekekben. A mellékhatás jelentkezéséért a vásárló viseli a felelősséget, nem a hivatalos egészségügy képviselője.

Manapság a gyártók végeznek kérdőíves felmérést a szabadon vásárolható gyógyszerekről a betegek körében. Kiderült, hogy 96%-uk elolvasta az útmutatást az első használat előtt, de ez még mindig nem bizonyíték, hogy a kritikus információkat meg is értette. A megkérdezettek 1/3-a jobb hatás elérése érdekében az ajánlottnál nagyobb dózist alkalmazott, kitéve magát túladagolás és mellékhatások veszélyének.

A gyógyszerbeszerzés szabadabbá válásának lehetnek előnyei és hátrányai:

Vélt (valószínű) előnyök: hatásos gyógyszerhez való hozzájutás aránya növekszik; csökken a rendelőkben való

megjelenés száma, azaz az egészségügy kevésbé költséges; növekszik a vásárlók (betegek) képzettsége; javul a betegek önállósága; csökkennek a vásárló kiadásai.

Valószínű veszélyek: a betegek által felállított pontatlan diagnózis; a valóban szükséges terápia késlekedése; nem optimális kezelés alkalmazása; fokozódó antibiotikum-rezisztencia kialakulása; növekvő kiadások a beteg számára; a használati utasítás követésének hiányából fakadó mellékhatás- és gyógyszerinterakció-fokozódás; az orvosi kontroll érzékelhető elvesztése.

Általánosságban elmondható, hogy a receptre szakember által felírt gyógyszerek hatásosabbak, biztonságot jelentenek a beteg számára. Még a krónikus betegségben szenvedő, tartósan ugyanazt a szert szedő betegek számára is csekély a haszna a szabadon vásárolható gyógyszereknek, lásd: statinok, antihypertensiv szerek, mivel az előírt laboratóriumi kontrollok elmaradása súlyos egészségkárosodáshoz vezethet.

A szabadon vásárolható gyógyszerek esetében a beteg felelőssége saját diagnózisának, saját állapota súlyosságának megítélése, valamint a gyógyszer hatásosságának, vagy bármely szükséges változtatás elmaradásának következménye. A rosszul megválasztott gyógyszer hosszú távú károsító hatásának elviselése a betegre hárul.

Összegezve: A szabadon vásárolható gyógyszerek révén mind az orvos, mind a beteg időt takarít meg. Azonban az egészségügy egészére kifejtett gazdasági hatások nagyon összetettek. A rövid távú megtakarítás hosszú távon nem biztos, hogy kifizetődő (nem megfelelő gyógyszer, nem optimális kezelés). Az optimális kezelés a szabadon vásárolható gyógyszer esetében feltételezi, hogy a vásárló pontosan diagnosztizálta a bajt, a legmegfelelőbb gyógyszert választja és csökkenti a veszélyeket. Az elérhető adatok azt igazolják, hogy a legtöbb beteg (vásárló) erre nem képes, szükség van a hivatásos egészségügy igénybevételére, különösen krónikus betegségekben és nagy rizikójú helyzetekben. Másrészt azt is el kell ismerni, hogy a széles körben árusított aspirin hosszú távon csökkentette a cardiovascularis halálozások rizikóját. A fejlődő technika lehetővé teheti, pl. a szérumkoleszterin-szint otthoni ellenőrzését és a hyperlipidaemia biztonságos kezelését szabadon vásárolható gyógyszerekkel. Úgy tűnik, a jövőben növekedni fog a szabadon vásárolható gyógyszerek száma a legkülönbözőbb indikációkkal.

[Ref.: Az érdeklődőnek ajánlom a teljes közlemény elolvasását saját végső álláspontjuk kialakításához.]

Bakó Gyula dr.

Igazságügyi orvostan

Az orvosi halottszemle gyakorlata. Vennemann, B., Du Chesne, A., Brinkmann, B. (Institut für Rechtsmedizin, Universität Münster, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 712-716.

A szakszerűen elvégzett halottszemle az erőszakos halál felismerése szempontjából döntő jelentőségű. Egy 1997-ben közölt tanulmány szerint a felületesen elvégzett halottszemlék miatt Németországban legalább 10 000 erőszakos halálesetre és ezen belül legalább 1200 emberölésre nem derül fény! A szerzők Észak-Rajna-Vesztfáliában 1000 gyakorló orvost kérdeztek meg kérdőíves módszerrel arról, hogy hogyan végzik a halottszemléket. A kérdések között szerepelt – többek között – e tevékenység elvégzésének időigénye, módja és gyakorisága. Az anonim kérdőíveket a megkérdezettek közel harmada küldte csak vissza. Rákérdeztek arra is, hogy megpróbálták-e az orvosokat úgy befolyásolni, hogy természetes halált állapítsanak meg.

A megkérdezetek átlagosan 20–30 perc alatt végezték el a halottszemlét, és csak minden negyedik orvos vetkőztette le a holttestet. Az esetek közel felében a rendőrség vagy a hozzátartozók megpróbálták befolyásolni az orvosokat, hogy természetes halált állapítsanak meg.

A szerzők néhány példát is közölnek. Egy bielefeldi orvost például egy rendőr éjjel óránként hívott fel azért, hogy az orvos természetes halált állapítson meg. Tekintettel a visszaküldött kérdőívek számára, a szerzők csak óvatos következtetések levonására vállalkozhattak. E tevékenység elvégzése nagy gyakorlatot igényel, így ha azt ritkán végzik, a gyakorlat hiánya miatt aligha lehet kifogástalan.

A halottvizsgálat az orvosi tevékenység fontos része, melynek hanyag elvégzése az érintett orvosra nézve akár büntetőjogi következményekkel is járhat. A tanulmány rámutat arra, hogy a hiányosságok csak részben küszöbölhetők ki a vizsgálatot végző orvosok fokozott gondosságával, ezért célszerűbb lenne halottvizsgálatra specializálódott orvosok alkalmazása, hasonlóan az Egyesült Államokban honos rendszerhez.

[Ref.: A szerzők egy igen fontos orvosi beavatkozás, a halottszemle németországi gyakorlatát vizsgálják, mely Magyarországon sem problémamentes. Alaposabb halottvizsgálattal számos rendkívüli halálesetre derülhetne fény hazánkban is. Feltétlenül szükséges a magas szintű orvosképzés, valamint a gondos vizsgálat, így a hajas fejbőr, a kötőhártyák, az arccsontok, az ajkak belső felszínének, a nyak, a könyökhajlatok, a csuklók, a tenyér, a lágyékhajlatok, bokatájak, a hát és a helyszín megtekintése. Különös figyelmet fordítsunk gyermekek, idegen lakásban fellelt, valamint eltartott személyek holttestének vizsgálatára.]

Lászik András dr.

Infektológia

Az endothelialis protein C aktiváció zavara súlyos Meningococcus sepsisben. Faust, S. N. és mtsai (Department of Paediatrics, Imperial College School of Medicine at St. Mary's Hospital, Norfolk Pl., London W2 1PG, Anglia): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 408-416.

A Neisseria meningitidis által okozott sepsis amellett, hogy még mindig jelentős halálozással járó betegség fejlett országokban is, jelentős mértékű bőrlaesióval és gyakran végtagcsonkolással jár. A sepsis során jelentkező thrombosis és a Meningococcaemiás esetekben észlelt purpura fulminans kialakulásában döntő szerepe van a protein C mediálta anticoagulatiós folyamatok zavarának.

A szerzők 83 beteg közül választották ki azt a 21 gyermeket, akiknek purpuráiból és purpuramentes bőréből vett biopsiás mintákban vizsgálták az endothel integritását, valamint a thrombomodulin és az endothelialis protein C expresszióját. Eredményeiket egészséges kontrollokkal is összehasonlították. Az endothel thrombomodulin és protein C expresszió a Meningococcus sepsisben szenvedő betegekben alacsonyabb volt a kontrollokénál, függetlenül attól, hogy thrombotizált vagy nem thrombotizált érből származtak. Ugyancsak a thrombosistól függetlenül épnek találták az endothelsejteket elektronmikroszkópos vizsgálat során. A plazma thrombomodulin szint szignifikánsan alacsonyabb volt betegekben, mint kontrollokban. A protein C antigén, a protein S antigén és az antithrombin antigén plazmaszintje szintén alacsonyabb volt betegekben. A nem aktivált protein C-vel kezelt

két beteg esetében nem tudtak vérükből aktivált protein C-t kimutatni, ami arra mutat, hogy nem a szubsztrát hiánya, hanem az aktiválódás folyamatának a károsodása felelős a patológiás jelenségekért. Ezért az esetleges terápia során csak aktivált protein C alkalmazásától várható hatás.

Almási István dr.

Rekombináns vaccinia-rabies glikoprotein vírus által okozott emberi fertőzés. Rupprecht, C. E. és mtsai (Centers for Disease Control and Prevention, Mailstop G-33, 1600 Clifton Rd., N. E., Atlanta, GA 30333, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 582-586.

A vadállatok körében előforduló veszettség megelőzése céljából több millió csalétekbe rejtett vakcinát helyeznek ki évente az USA-ban is. Mostanáig a viszonylag gyakran előforduló alkalmi kontaktus ellenére emberi fertőzést nem írtak le.

Esetbemutatás során a szerzők ismertetik egy 28 éves, 15 hetes terhes, epidermolyticus hyperkeratosisban szenvedő nő történetét, akit kutyája harapott meg, miközben annak szájából egy vadállatok számára kihelyezett, rekombináns vaccinia-rabies glikoprotein vírust tartalmazó csalétket próbált eltávolítani. Három nappal a harapás után két apró hólyagot vett észre az alkarján, melyek kb. 1,5 cm átmérőjű vesicularis laesióvá alakultak. Két nap múlva fokozódó fájdalommal, bőrpírral, az alkar duzzanatával és a vesiculák necrosisával jelentkezett kórházi felvételre. Itt a tünetek progressziója miatt fasciotomiát végeztek. Az ellátása során kapott háromféle antibiotikum állapotát érdemben nem befolyásolta. Később generalizált erythrodermiát, bőrvisszketést, majd hámlást észleltek, melyeket gyógyszer-mellékhatásnak tulajdonítottak. 34 nappal a kutyaharapás után gyógyult. Később egészséges újszülöttnek adott életet. Sejtkultúrán észlelt cytopathiás hatás alapján, elektronmikroszkópos vizsgálattal és PCR-rel a laesiókból vett mintákból kimutatták a vaccinia-rabies glikoprotein vírust. Vírusneutralizációval és indirekt immunfluoreszcens vizsgálattal magas titerű ellenanyagot találtak az említett vírus ellen. A viszonylag súlyos lefolyást a beteg terhességével, mint immunszupprimált állapottal és bőrbetegségével magyarázzák. Ohioban 160 esetet jegyeztek fel, amikor emberek kapcsolatba kerültek a kihelyezett csalétekkel, de közülük csak ez az egy betegedett meg.

A szerzők hangsúlyozzák a lakosság megfelelő tájékoztatásának fontosságát vakcinációs kampányok során.

Almási István dr.

Intenzív betegellátás

A sepsiskutatás állandó kihívásai. Crowther, M. A. és mtsa (Department of Medicine, St. Joseph's Hospital, Hamilton, Ontario, Toronto General Hospital, University Health Network, Toronto, Ontario, USA): JAMA, 2001, *286*, 1894.

A sepsis vezető klinikai tüneteit az infekció indítja el, de közvetlenül nem befolyásolja. A súlyos sepsist jellemző hypotensio, coagulopathia és többszervi elégtelenség (multiorgan failure, MOF) a gazda gyulladásos mediátorainak hibás szabályozásából ered. Sepsisben a véralvadási kaszkád természetes gátlói, így az AT III és protein C elfogynak, és hozzájárulnak a microvascularis thromboticus szövődményekhez.

A sepsis kezelésére közel 70 kísérlet történt, általában kiábrándító eredménnyel. Még nem ismerünk rutinszerűen javasolható terápiát.

Warren 2314 sepsisben szenvedő betegnek AT III-at vagy placebot adott. A kezdeti AT III szintjük 60% alatt állt, AT III után a normális fölé emelkedett. A 28 napos mortalitás 38,9% lett. A placebocsoportban 38,7%. Az AT III-mal kezeltek között nőtt a vérzések száma.

Egy másik kutató 1690 súlyos sepsisben szenvedő betege rekombináns aktivált protein C-ét (rAPC) kapott. A betegek 28 napos mortalitása 24,7%-ra csökkent. A placebocsoporté 30,8% volt.

Mind a rAPC, mind az AT III természetes alvadásgátlók, hatásmechanizmusuk is hasonló. Felmerül a kérdés, miért hatnak másképpen sepsisben? Erre a vitális problémára még keresni kell a választ.

[Ref.: A téma biológiai megközelítése: a helyi gyulladás érreakció, a védőanyagok és -sejtek összevonása a károsodás helyén, a fertőzés elhatárolása. A SIRS az erőforrások általános mozgósítása. A noxára adott szisztémás gyulladás már súlyos beteggé teszi a gazdát. A sepsis túlzott, kisiklott és életveszélyes autoaggresszióvá fajult SIRS.

A sepsis mediátorait termelő sejtek más-más körülmények között másképpen „viselkednek", és nem követik a kutatók merev számításait.]

Kollár Lajos dr.

Neurológia

Óriás subarachnoidealis cystaként jelentkező neurocysticercosis gyógyítása. Proano, J. V., Madrazo, I., Avelar, F. és mtsai (Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Mexican Institute of Social Security, Mexico City, Mexikó): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 879.

A helminthiasisok között a központi idegrendszerben leggyakoribb a neurocysticercosis. A prevalencia főleg a fejlődő országokban magas. A súlyos esetek gyógyítása költséges.

A szerzők 1991. november és 2000. május között kórházukban 320 különböző típusú neurocysticercosist észleltek, melyek közül 33 esetben jelentkezett intracranialisan óriáscysta. A nemek aránya kb. azonos volt, az életkor 18–81 év. Fejfájás, nausea, hányás mellett 15 betegnél találtak papillaoedemát, 5-nél hemiparesist, 3–3-nál cerebellaris tünetet vagy látászavart, 4-nél akut confusus állapotot. A gyógyítás eredményét Karnofsky-skálán követték (a gyógyítás előtti átlag 40, teljes gyógyulás 100). A cysta leggyakrabban a Sylvius-árokban volt, 4 alkalommal intraventricularis elhelyezkedésű. Átmérője 50 mm-nél nagyobb (térfogata 60 ml felett), számuk 1–18 – betegenként. A T. soliumot a szérumból Western blot analízissel vizsgálták.

A kezelést 8 óránként 8 mg iv. dexamethasonnal kezdték, melyet fokozatosan csökkentettek, majd 0,4 mg/kg/nap prednisolont adtak. Emellett 15 mg/kg albendazole-t kaptak a betegek 4 hétig, s ezt a kúrát részleges vagy inkomplett válasznál megismételték. Ha az albendazole nem volt hatásos, 100 mg/kg/nap praziquantelt alkalmaztak. A gyógyulási folyamatot átlag 59 hónapig követték. Hangsúlyozzák, hogy óriáscystás neurocysticercosisban gyakori az intracranialis hypertensio.

Véleményük szerint a farmakológiai gyógyítással kikerülhető a sebészi beavatkozás (utóbbi csak életveszély esetén indikált). Ezt a hipotézist erősíti az a megfigyelés, hogy korai sebészi beavatkozás után (7 beteg) a cysticercosis kiújul. Valamennyi multiplex coexistalo cysta (23 betegnél észlelték) szimultán eltávolítása is problémát jelenthet, beleértve az intraventricularis cystákat.

A szerzők hangsúlyozzák, hogy óriáscystás neurocysticercosisban nem elég a corticosteroid vagy a shunt, hanem adni kell a fenti gyógyszereket.

Horváth Szabolcs dr.

A tónusos rohamok fokozott fulladási veszélyt jelentenek az epilepsziás betegekre. Besag, F. M. C. (Learning Disability Service, Twinwoods Healths Resource Centre, Bedford, Anglia): BMJ. 2001, *322*, 975.

Frank Besag fontos gyakorlati jelentőségű kérdéssel foglalkozik figyelemfelhívó közleményében, mely a BMJ egy továbbképzéshez kapcsolódó „Heti lecke" rovatában jelent meg.

Köztudott, hogy az epilepsziás rosszullétek – legtöbbször váratlan, ismétlődő jelentkezésük miatt – komoly veszélyforrást jelentenek a benne szenvedőkre, esetenként környezetükre is. Ezek a veszélyek indokolják azokat az életmódi szabályokat, melyeket ezek csökkentése céljából kell követniük a betegeknek és hozzátartozóiknak.

Egy ilyen életmódi megszorítás az, hogy a betegek nem dolgozhatnak veszélyes munkahelyeken, így magasban, forgó gépek mellett, és lehetőség szerint nem szabad megengedni, hogy egyedül, derékmagasságnál mélyebb vízben fürödjenek.

Ezek a megszorítások valamennyi epilepsziás rosszulléttípus esetén érvényesek, mert az eszmélet-, ill. tudatvesztés szinte mindegyiknél előfordul, az ún. fokális egyszerű rosszullétek esetén pedig gyakori, hogy a folyamat generalizálódva a későbbiekben a tudatállapot megváltozását is eredményezheti.

A szerzők szerint ezen általános veszélyességen túl az ún. tónusos rosszullétek azok, melyek még komolyabb figyelmet érdemelnek. A tónusos rosszullétek ugyanis azon túl, hogy a beteg eszméletvesztését okozzák és így lehetőséget adnak a fürdő személyek elmerülésére, a törzsizmokban – így a légzőizmokban – hirtelen jelentkező izomösszehúzódás révén kilégzéshez vezetnek és kiszorítják a tüdőben levő levegő nagy részét. Ennek az lesz a következménye, hogy a beteg – fajsúlya hirtelen megnövekedése miatt – hirtelen erőteljesen süllyedni kezd. Pár másodperc múlva, amikor a tónusos fázis abbamarad és esetleg rángással járó clonusos fázisban folytatódik, az ezek kezdetén jelentkező erőteljes belégzés a légutak vízzel való telítődését és így fulladást okoz.

Ezt követően néhány példát említenek, ahol a fenti eseménysor volt a felelős betegeik elvesztéséért. Véleményük szerint a végzetes kimenetel megelőzhető lenne, ha még a sekély vízbe menő tónusos rosszullétes beteget is csak kísérővel engednék fürödni, mert ők – időben észlelve a rosszullétet – megakadályozhatnák a betegek elsüllyedését és ezzel későbbi fulladását is.

Az is előfordulhat, hogy a rosszullét fürdőkádban vezet tragikus kimenetelhez, de olyan is előfordulhat, hogy akár a zuhanytálcában összegyűlt víz okozhat – szerencsétlen esés után – fulladást. Ilyenkor a közelben tartózkodó hozzátartozó tudna a gyanús hangjelenségek miatt a beteg segítségére sietni.

[Ref.: Azt hiszem erre a lehetőségre érdemes lenne külön is felhívni epilepsziás betegeink hozzátartozóinak figyelmét és így csökkenteni tudnánk az emiatt bekövetkező sajnálatos, de ugyanakkor megelőzhető halálesetek számát.]

Járdánházy Tamás dr.

Onkológia

Adjuváns radiokemoterápia radikálisan operált, helyileg előrehaladott gyomorráknál. Baeza, R. és mtsai (Department of Radiotherapy, Instituto de Radiomedicina, IRAM, Av. Américo Vespucio Norte 1314, Vitacura 6671407, Santiago, Chile): Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 2001, *50*, 645-650.

Hivatalos adatok alapján Chilében 1998-ban 100 000 lakosra 20 gyomorrák okozta halált regisztráltak. Ez az érték 1984-ben 19,7/100 000 volt, tehát az elmúlt két év alatt állandónak tekinthető. Ha a tumor csak a serosát érinti, az ötéves túlélés akkor sem éri el a 30%-ot, ha a nyirokcsomók is érintettek, 15%-nál is kevesebb. A sugár- és kemoterápiás kezelés kombinációja előzetes adatok szerint csökkenti a lokális-regionális kiújulást, a Mayo Klinika vizsgálatai szerint ezen túlmenően esetleg a túlélést is javíthatja. Klinikai tanulmányok szólnak a mellett, hogy 45–50 Gy a szubklinikai daganatok 90%-át elpusztítja. Ezt a dózist azonban csak a tumorágyra lehet adni, az egész hasra nem, jóllehet az teljes egészében ki van téve a szóródás veszélyének. Alacsonyabb, az egész hasüreget érintő dózisok is hatásosak lehetnek, de 5-FU adagolásával az eredmény javítható.

A szerzők klinikai vizsgálataikat makroszkópos radikálisan operált gyomorrákos betegeken végezték, kiknél a tumor beszűrte a serosát és/vagy a környéki nyirokcsomókat.

A sugárkezelést egész has besugárzással kezdték 100 cGy/nap, 5 héten át, 20–21 frakcióval, összesen 2000–2100 cGy dózissal, 1,25–4 MV fotonokkal. A kiegészítő „boost" besugárzás klinikai területe a tumor és a tumorágy, valamint a drenáló nyirokcsomókra terjedt ki. A kiegészítő mezőt CT-vel határozták meg, azonban olyan esetekben, amikor a tumor az a. lienalis menti nyirokcsomókat, vagy a léphilus nyirokcsomóit is beszűrte, a gyomor nagy görbülete mentén a serosát is érintette, elülső és oldalsó, ékszűrős mezőket használtak a bal vesét ért sugárzás csökkentésére. A „boost" besugárzás 2400–2500 cGy volt 180–200 cGy/frakció, 1,25–5 MV fotonokkal.

A kemoterápia 5-fluorouracil, 450–500 mg/m^2 bolusban, az 1–5. napon. Négy betegnél a kemoterápiát protrahált, folyamatos infúzióval végezték, napi 200–300 mg/m^2 dózisban a kezelés teljes tartama alatt. 1990–1997 között 52, radikális resectión átesett, nyirokcsomó-áttétes vagy a nagygörbületre terjedő tumoros beteget kezeltek. A műtét teljes vagy subtotalis gastrectomia volt, melyet teljes hasi besugárzás (WAI = whole abdomen irradiation) követett, 2100 cGy/21 frakció + 2400 cGy/16 frakció dózissal a tumorágyra vagy a nyirokrégiókra. A kemoterápia 5-fluorouracil (5-FU), 450–500 mg/m^2 iv. 5 napon át az első és az 5. héten, vagy 200–300 mg/m^2 folyamatos infúzióban a sugárkezelés alatt.

A minimális követési idő 30 hónap, az átlagos követési idő 43,5 hónap volt. Ezen idő alatt 25 beteg halt meg, az átlagos 5 éves túlélés 54%-nak bizonyult. Toxikus tünetként gastrointestinalis panaszokat (hasmenés), és leukopeniát észleltek. Két beteg halt meg malabsorbtiós syndromában, 31, ill. 56 hónappal a kezelés megkezdése után, tumorrecidivát egyik esetben sem észleltek. A csak nyirokcsomóáttétes betegek (n = 19) 5 éves túlélése 69% volt, szignifikánsan jobb, mint a serosát és nyirokcsomókat infiltráló tumorok 36%-os 5 éves túlélése (n = 26, p = 0,004). Következtetésük az, hogy az adjuváns kemoradioterápia alkalmas a helyileg előrehaladott (nyirokcsomók vagy serosa), teljes resectión átesett betegek túlélésének javítására. Az 54%-os 5 éves túlélés meghaladja a legjobb, 30–37%-os csak műtéti eredményeket.

[Ref.: A gyomordaganatok rossz gyógyeredményei ismételten felvetik a sugár-, ill. kombinált kemoradioterápia valamely formájának alkalmazását. A sugárkezelés lehetőségei közé tartozik az intraoperativ elektron- + külső fotonbesugárzás együttes alkalmazása, a neutronterápia (Catteral és Eichhorn), *de a neutronsugárzásnak a fotonétól való eltérő biológiai hatása igen nagy óvatosságot igényel. Megemlí-*

tendők még a Berkeley-csoport héliumionnal nyert eredményei. A héliumion dóziseloszlása jobb, de biológiai hatása az ultrafeszültségű sugárzásokéval azonos. Helyi kontrollt a betegek 22%-ánál értek el, az 1, 2 és 5 éves túlélés 33%, 15% és 6% volt. Az idézett irodalmi adatok Carlos A. Perez, Luther W. Brady: *Principles and Practice of Radiation Oncology c. könyvéből származnak.]*

Gyenes György dr.

Egyedüli sebészi beavatkozás, vagy műtét utáni kemoradioterápia a gyomor és a nyelőcső-gyomor-junctio adenocarcinomája miatt. Összehasonlító tanulmány. Macdonald, J. S. és mtsai (St. Vincent's Comprehensive Cancer Center, New York; Southwest Oncology Group [SWOG – 9008], Operations Office, 14980 Omicron Dr., San Antonio TX 78245 – 3217, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 725-730.

A gyomorrák kuratív célú kezelése a műtét, azonban a betegek jelentős részét a műtéti beavatkozás nem gyógyítja meg. Az USA National Cancer Data Base adatai szerint 50 169, 1985–1996 között gastrectomián átesett beteg 10 éves túlélése az I/A stádiumú betegeknél (a daganat csak a mucosára terjedt) 65% volt, az előrehaladottabb formákban a 10 éves túlélés 3–42% között változott.

A kuratív célú gyomorresectióknál 40–65%-os valószínűséggel fordul elő helyi vagy regionális recidíva a gyomorban, a tumorágyban, az anastomosisban és/vagy a regionális nyirokcsomókban. Egy fázis III. klinikai vizsgálat mérsékelt, de szignifikáns (p = 0,009) javulást talált a túlélésben adjuváns kezelésként végzett praeoperativ sugárkezelés után, főként a cardiatáji daganatok esetében. Kisebb, III. fázisú vizsgálatok hasonló javulást észleltek fluorouracillal vagy nélküle végzett postoperativ vagy intraoperativ sugárkezeléssel. Ugyancsak III. fázisú vizsgálatok érveltek amellett, hogy residualis vagy resectióra nem alkalmas gyomortumorban szenvedő betegek 12–20%-ban hosszú túlélés érhető el sugár + fluorouracilkezeléssel.

A szerzők 1991-ben kezdték a kemoradioterápia hatásának vizsgálatát, összehasonlítva a csak operált betegekkel. A klinikai vizsgálatot a betegektől kapott írásos „informed consent" alapján, az Egyesült Államok 10 nagy egyetemén (köztük a Mayo Klinika, New York Compr. Cancer Center, Kansas City stb.) végezték. A gastrectomia után kb. 20–40 nappal random módon osztották két csoportra a betegeket. A randomizálást ún. „dynamic balancing procedure" alapján végezték, figyelembe véve a tumorstádiumot [T_1–T_2, T_3 vagy T_4 és a nyirokcsomók állapotát (nincs pozitív nyirokcsomó, 1–3 pozitív nyirokcsomó, 4 vagy több daganatos nyirokcsomó)].

A kemoradioterápia során 5 hét alatt 45 Gy besugárzást adtak, 4 MV fotonokkal, 180 Gy/nap, 5 nap/hét ritmusban. A besugárzott területet a tumorágy és a környéki nyirokcsomók alkották, 2 cm-re a resectio proximalis és distalis szélétől. A tumorágy kiterjedését műtét előtti CT-vel, kontrasztanyagos röntgenvizsgálattal, egyes esetekben sebészi klipekkel határozták meg. A besugárzás során a májtérfogat 60%-ánál kisebb területet ért 30 Gy-nél nagyobb dózis, az egyik vese 2/3-át takarták, és a szívtérfogat 30%-a nem részesült 40 Gy-nél nagyobb dózisban. A kemoterápia során 400 mg/m² fluorouracilt és 20 mg/m² leucovorint kapott a beteg, a sugárkezelés 1., 4. és utolsó három napján. A radioterápia befejezése után 1 hónappal két, egyenként 5 napos fluorouracil és leucovorin kúrát adtak, 1 hónapos időközzel.

1991–1998 között 603 beteg közül 556 beteg adatait lehetett értékelni, közülük 275 beteget csak operáltak, 281 beteg kombinált kezelést kapott. Toxikus tünetek a kombináltan kezelteknél: hematológiai: leukopenia, ritkán súlyosabb thrombocytopenia (54%), gastrointestinális panaszok (33%) fordultak elő leggyakrabban. Egy beteg halt meg tüdőfibrosis következtében, 1 beteg szívbetegségben, 1 beteg myelosuppressiót követő sepsisben.

[Ref.: Igen alacsonynak tűnik a szívbetegség miatt elhalt 1 beteg említése, különös tekintettel a fluorouracillal történt kombinációra és a szívizomzatot ért dózisra. A sugárkezelésről nem közölnek pontosabb adatokat, például besugárzástervezés, így az átlagként közölt dózis nem értékelhető minden esetre vonatkozóan. Ugyancsak nem tudjuk, volt-e a betegek anamnézisében bármely szívbetegség, és végeztek-e ilyen irányú vizsgálatokat a műtét, ill. a kemoradioterápia előtt.]

A kombináltan kezeltek átlagos túlélése 5 éves megfigyelési idő alatt 36 hónap, a csak operált betegeknél 27 hónap volt. A hároméves túlélés a kemoradioterápiás csoportban 50%, a csak operáltaknál 41%-nak bizonyult. A kiújulásmentes időtartam átlagban 30 hónap a kombináltan kezelteknél, 19 hónap a csak operáltaknál. A hároméves relepsusmentes időtartam 48% versus 31% a kombinált kezelés, ill. a műtéti kezelés összehasonlításában. Lényeges adatnak tekintették valamennyi kimutatható daganat eltávolítását, bár az extensiv nyirokcsomóeltávolítás hasznáról az onkológus sebészek között vita zajlik. Két nagy tanulmány szerint a D1 és D2 dissectio (extensiv, ill. nem teljes kiirtás) nem hoz szignifikáns különbséget az átlagos túlélésben: 35% versus 33%. A szerzők saját vizsgálataikban sem találtak szignifikáns különbséget az átlagos túlélésben a dissectio vonatkozásában (p = 0,80).

Tapasztalataik lapján úgy vélik, hogy a nagy rizikójú csoportba tartozó gyomordaganatos betegeknél a sugárkezelés + fluorouracil + leukovorin kombinált kezelés javasolt.

Gyenes György dr.

Rehabilitáció

Krónikus derékfájós betegek multidiszciplináris rehabilitációja: rendszerezett áttekintés. Guzmán, J. Esmail. R., Karjalainen, K. és mtsai (University of Manitoba Faculty of Medicine, S 112-750 Bannatyne Avenue, Winnipeg MB, Kanada R3E OW3): BMJ, 2001, *322*, 1511-1516.

A szerzők célja, hogy megbízható, randomizált és kontrollált közlemények alapján meghatározzák a multidiszciplináris biopszihoszociális rehabilitáció (MBR) hatását krónikus derékfájós betegek klinikailag releváns eredményeiben.

A dolgozat felnőtt, legalább 3 hónapja súlyosan derékfájós (ischias szindrómával vagy anélkül) betegek adatait dolgozza fel. A betegek egyik csoportját MBR szerint kezelték, míg a másikat nem. A feldolgozott közleményeket minőségük szerint pontozták (0–10). 32 szóba jöhető közleményt néztek át, melyek közül 10 felelt meg kritériumaiknak. Összesen 1964 beteg adatait értékelték.

Az MBR két fő típusa 1. napi intenzív program több, mint összesen 100 terápiás óra, 2. heti 1–2 alkalommal, összesen kevesebb, mint 30 óra.

A kontrollbetegeket nem MBR szerint kezelték, akár benn fekvő, akár járó beteg volt.

A közlemények áttekintése után az alábbi következtetésekre jutottak: 1. Határozott az az összefüggés, hogy az intenzív MBR hatásosabb funkcionális felépülés vonatkozásában, mint a nem MBR módszer. 2. Kevésbé biztos, hogy az MBR jobban csökkenti a fájdalmat, mint a nem MBR kezelés. 3. Ellentmondásos az MBR hatása a munkába való visszatérésre. 4. Öt cikk mutatta, hogy a kevéssé intenzív MBR nem volt hatásosabb a fájdalom vonat-

kozásában, mint a nem MBR, vagy a hagyományos kezelés. Egyértelmű, hogy a fejlett országokban nagyon jelentős összegeket költenek a súlyos derékfájós betegek kezelésére (a bruttó nemzeti termék 1,7%-ára vonatkozó becslést idéz!).

Az áttekintett közlemények egyértelműen bizonyítják, hogy az intenzív MBR kezelés csökkenti a beteg fájdalmait és jelentős funkcionális javulást képes elérni. A kevéssé intenzív MBR eredményei nem jobbak, mit a kontroll nem MBR vagy hagyományosan kezelt csoportok eredményei. A nagy kérdés az, hogy érdemes-e a krónikus derékfájós beteget MBR-s terápiára irányítani?

Ezeknek az intenzív programoknak jelentős a költségük. A feldolgozott közleményekből nem derül ki egyértelműen, hogy az így elérhető haszon felülmúlja-e a ráfordítást. A költség-haszon elemzés kulcsfontosságú eleme lenne a táppénz költsége. Néhány közlemény gyorsabb visszatérést mutat a munkába, de a betegállomány tartamának egyértelmű csökkenése nem volt igazolható.

Összefoglalóan megállapítják, hogy intenzív (összesen több, mint 100 órás terápia) MBR esetén a krónikus derékfájós betegek funkcionális javulása fájdalom és funkció vonatkozásában lényegesen jobb eredményt biztosít, mint a kevésbé intenzív MBR, vagy a hagyományos kezelés. A nagy kérdés továbbra is nyitott, mégpedig az, hogy az intenzív kezeléssel elért javulások megérik-e az intenzív program költségeit.

A végső döntés még további tényezőkön is múlik: szociális források, elérhető alternatívák stb.

Kállay Miklós dr.

Shock

Vasodilatatiós shock pathomechanizmusa. Landry, D. W. és mtsai (Dept. of Medicine, Columbia Univ. College of Physicians a Surgeons, New York, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 588-595.

A cikk átfogóan elemzi a vasodilatatiós shock patomechanizmusát. Az érfali simaizom-konstrukció fiziológiájának elemzése után összefoglalja a vasodilatatiós shock okait, bemutatja a molekularis biológiai mechanizmusok és a klinikum közti összefüggéseket.

A vasodilatatiós shock leggyakoribb oka a sepsis. Az Egyesült Államokban évente több, mint 200 000 eset fordul elő. Minden egyéb olyan folyamat, melyben a szöveti oxigenisatio károsodik (nitrogén-, CO-mérgezés, hosszú ideig tartó hypovolaemiás, vérzéses vagy cardiogen shock), laktátacidózist okozó metforminmérgezés, a mitochondriumok különböző megbetegedései, ciánintoxikáció és szívmegállást okozó elektromechanikus disszociácio szintén vasodilatativ shockban végződik. Anaphylaxiás shock, májelégtelenség és glucocorticoidhiány is az előbbihez hasonló állapotot eredményezhet.

Mivel a fenti okok közül a legnagyobb klinikai jelentősége a septicus shocknak van, ezért a legtöbb vizsgálat ennek a shockfajtának a patofiziológiai hátterére irányul. Valószínű, hogy a különböző vasodilatativ shockok pathomechanizmusa némiképp különböző, 3 fő mechanizmus azonban mindegyikben azonos. ATP-szenzitiv K^+-csatornák aktivációja a simaizomsejtekben, fokozott nitrogénoxid szintetáz aktivitás és vasopressindeficiencia.

ATP-szenzitiv K^+-csatornák ($K_{(ATP)}$-csatorna) aktivációja a K^+-ion sejtekből történő kiáramlását okozza, mely hiperpolarizálja a sejtmembránt, ezáltal a constrictióhoz szükséges Ca^{2+} nem tud a sejtbe belépni. A $K_{(ATP)}$-csatorna az intracellularis ATP csökkenésére, illetve a hidrogén- és laktátkoncentráció növekedésére aktiválódik. Sulfonylurea bénítja a $K_{(ATP)}$-csatornát, azaz nyugalmi állapotban – mikor a $K_{(ATP)}$-csatorna zárva van – a sulfonylurea nem okoz vasoconstrictiót, de vasodilatatiós shockban hatékony. Elsősorban a hypoxia, lipopoliszacharid és súlyos vérzéses shock okozta vasodilatatiós shockban javítja a sulfonylurea az arteriolák tónusát. A $K_{(ATP)}$-csatorna ismert neurohormonális aktivátorairól – atrialis natriureticus peptid, calcitonin gene-related peptid, adenozin – kimutatták, hogy shockban szintjük jelentősen emelkedik. Szintén kimutatták, hogy a nitrogén-oxid cGMP-függő mechanizmuson keresztül aktiválja a simaizomsejt $K_{(ATP)}$-csatornákat.

Az emelkedett nitrogén-oxid-szintet és anyagcseretermékeinek felhalmozódását mutatták ki septicus betegek érfali simaizom- és endothelsejtjeiben a nitrogén-oxid-szintetáz (iNOS) enzim fokozott aktivációja következtében (iNOS knockout egérben ezek a változások nem észlelhetőek). Okként elsősorban a shockban emelkedett IL-1β-, TNFα-, IL-6-, IFNγ-, adenozinszinteket említik. Kimutatták, hogy iNOS k. o. egerekben lényegesebben kisebb mérvű hypotensio alakul ki endotoxin hatására, illetve az iNOS-bénítók növelik a vérnyomást és a vascularis rezisztanciát a vérzéses shock késői fázisában és potencírozzák a katecholaminok hatását. Valószínűnek tartják, hogy az NO a miozin könnyű lánc foszfatáz enzimen keresztül hat, aktiválni képes a fent említett K(ATP)-csatornát. Fontosnak tartják még a citoplazma Ca^{2+}-tartalmára érzékeny K^+-csatorna (K(Ca)-csatorna) szerepét is (norepinephrin intracellularis Ca-tartalom-növekedést okoz), NO vagy a csatorna közvetlen nitrozifikálásán vagy cGMP-függő mechanizmuson keresztül képes aktiválni a K(Ca)-csatornát.

Vasopressindeficiencia lép fel a septicus és vérzéses shock irreverzíbilis szakaszában. Kezdetben a többi vasoconstrictorhoz hasonlóan igen magas vasopressinszint alakul ki (vasopressinreceptor-blokkolót kapott vagy diabetes insipidusban szenvedő állatok sokkal rosszabbul tolerálják a haemorrhagiás vagy septicus shockot), később azonban a vasopressin szintje jelentősen csökken, értónust nem képes tovább fokozni, csak az antidiureticus hatása marad meg. Kutya hypophysisének immunohisztokémiai vizsgálata azt mutatta, hogy egy órával a súlyos vérzéses shock kialakulása után a vasopressin eltűnik az állat hypophysiséből. Vérzéses és septicus shock irreverzíbilis szakaszában adott vasopressin jelentősen növeli a vérnyomást, ellentétben egyéb vasopressorokkal (norepinephrin, angiotenzin II., endothelin), melyeknek szintje – előbbivel ellentétben – a shock késői szakaszában is magas marad, azaz további adagolásuk vérnyomás-emelkedést nem okoz (receptorok telítettek).

Összefoglalásképpen még egyszer megemlítik az NO központi szerepét, mely egyrészt cGMP-aktiváción keresztül miozindefoszforilációt és így vasodilatatiót, illetve a fent említett két csatorna aktivációján keresztül sejthiperpolarizációt okoz, és így a kalciuminflux gátlásán keresztül deszenzibilizálja az érfali simaizomsejteket a magas norepinephrin- és angiotenzin II-szinttel szemben. A jövő terápiás alternatívái között elsősorban a szelektív iNOS-bénítókra és a sulfonylureára utalnak.

Romics László dr.

Sportorvostan

Az edzés abbahagyásának következményei az izomzatra. Mujika, I. és Padilla, S. (Athletic Club de Bilbao, imujika@grn.es. Spanyolország): Med. Sci. Sports Exerc., 2001, *33*, 1297.

Az igen nagy mértékben plasztikus, alkalmazkodásra képes izom a detréning során elveszíti szerzett tulajdonságait.

A capillarisatio az inaktivitás 2–3 hete során jelentősen csökken, de még így is a nem edzettek értékei felett marad néhány százalékkal a capillaris per rost, vagy a capillaris/mm^2 mutató. Az állóképességileg edzettekben elsősorban az oxidatív, lassú rostok körül fogy meg a capillaris: a specifikus edzettség épül le hamarabb. Az arteriovenosus oxigénkülönbség csak 56–80 nap után csökkent 15,4-ről 14,4-re, vagyis kevésbé, mint a maximális oxigénfelvétel, amely ezek szerint elsősorban a verővolumen kisebbedése miatt lesz alacsonyabb a detréning során. A myoglobinkoncentráció nem változik a detréning néhány hónapja alatt sem.

Az oxidatív enzimek aktivitása csökken legszembetűnőbben. A citrátdehidrogenáz 10-ről három hét alatt 6 mol/kg protein per óra szintre csökken, majd tovább gyengül az aktivitása a nyolcadik inaktív hétre. Hasonló nagyságrendű és időbeli lefolyású a szukcinátdehidrogenáz, a béta-hidroxi-acetil-CoA-dehidrogenáz, az izom lipoproteinlipáz aktivitásának csökkenése is. Az izomban kisebb, a zsírszövetben sokkal magasabb lipoproteinlipáz-aktivitás a zsír beépülését jelzi. A glukolitikus enzimek is 15–20%-os, de nem jelentős csökkenéssel válaszolnak. A mitochondrialis ATP-termelődés 10–30% körüli csökkenés után hónapokig az edzetlen ember szintje feletti értéken marad.

A rostarány hetek alatt nem változik, de hónapok során csökken az oxidatív (I. típusú) rostok aránya az állóképességi sportolókban, fogy a gyors rost az erősportolókban. Az egyes rostok nagysága (terület-area) is a deadaptáció jelenséget mutatja.

Az izom teljesítménymutatói (egyszeri maximális erőkifejtés, izokinetikus térdfeszítő forgatónyomaték, magasba felugrás stb.) csak néhány százalékot csökkennek az első hetekben, de az izokinetikus excentrikus erő sokkal érzékenyebben jelzi az edzésabbahagyást. Négy és nyolc hetes edzéskihagyás csak néhány százalékos erőcsökkenéssel jár általában.

Ötvennégy idézet segíti az olvasót az információszerzésben.

Apor Péter dr.

Hogyan segítheti a túlnyomásos oxigénkezelés a gyógyulást? Delaney, J. S. és Montgomery, D. L. (McGill Sport Medicine Clinic, Montreal, jdelan2@po.bos.mcgill.ca, USA): Physician Sportmed., 2001, 29, 77.

A túlnyomásos oxigén egyesek tapasztalatai szerint oly mértékben segíti a lágyrészek gyógyulását, hogy a sportpályákat is ellátják az eszközzel. Az ötlet a búvároktól ered, ők dolgozták ki az indikációkat: légembolia, szén-monoxid-mérgezés, gázgangraena, ütközéses sérülések, compartment szindróma, akut traumás ischaemia, dekompressziós betegség, sebek gyógyulásának gyorsítása, nagyfokú vérvesztés, intracranalis tályog, necrotizáló lágyrészinfekció, osteomyelitis, sugársérülés, bőrgraftok, égési sérülés.

A többszemélyes kamra légterében kísérő egészségügyiek is tartózkodhatnak, a beteg maszkon át, sátorban vagy tubuson át kapja az oxigént. A monokamra olcsóbb, oxigénnel töltött. Általában a 97%-os beszívott oxigén 3%-a oldódik a plazmában egy atmoszféra nyomáson, de ha a nyomás 2–2,5 atmoszféra, akkor a plazma minden deciliterében 6,6 ml oxigén oldódik fel, s ez elég a nyugalmi oxigénigény (amely mintegy 5 ml minden 100 ml vérből) fedezésére. (A közel 100%-ban telített hemoglobin a nagy nyomáson sem köt több oxigént.) Ilymódon minden 100 ml vér 20 helyett 26,6 ml oxigént tud kínálni a szöveteknek. Az összeszűkült erek mellett e nagyobb oxigénkínálat gyorsíthatja a sérülések, égések, a compartment-szindroma esetében a gyógyulást. A szöveti magas oxigénnyomás az új erek képzésének ingere, ez gyorsítja a graftok megtapadását, a fekélyek gyógyulását. A fibroblastok és osteoclastok stimulálása a csontgyógyulást, az osteomyelitis gyógyulását segíti. A magas oxigénnyomás elejét veszi egyes bakteriális toxinok keletkezésének és megöl anaerob bacilusokat: gázgangraenát gyógyít. Csökken a szövetben a tejsav, megmarad a magas makroerg foszfát szint, s ezek kedveznek a sebgyógyulásnak.

A sportsérülések közül az akut zúzódások minél korábbi túlnyomásos oxigénkezelése akár 70%-kal meggyorsítja a gyógyulást, bokaficam esetén is. Nincs ergogen (dopping) hatása, a kipihenést az eddigi kísérletek szerint nem gyorsítja.

A kezelés kockázatai a középfültrauma, amely ellen fokozatos tubanyitogatással lehet védekezni. A sinusok fájdalma a második leggyakoribb kísérő jelenség, ez ellen is a nyomáskiegyenlítő technikák védenek. Akut felső légúti infekcióval ne kerüljön kezelésre a sportoló. Ritka a pneumothorax, a légzésvisszatartás lehet a kiváltó ok. Az oxigéntoxicosis olykor görcsöket okoz, rendszerint megelőzi hányinger, szédülés, hallászavar, apró rángások. Gyakorisága 1:10 ezerhez. A szemlencse törőereje reverzíbilisen szokott változni.

A túlnyomásos oxigénkezelést 24 órán belül, de mihamarabb érdemes megkezdeni, hetente több, lehetőleg naponkénti alkalmazással 3–6-szor, alkalmanként 90 percig.

[Ref.: A szöveti oxigénnyomást jól mérhető a 60-as években közölt Chance-féle near infrared spectroscopy elven alapuló készülékkel, pl. a Hutchinson Technology, Arnheim által készítettel.]

Apor Péter dr.

Szemészet

Trachoma. Klinikai áttekintő cikk. Kivonat a „Klinikai tények"-ből. Mabey, D., Fraser-Hurt, N. (Guy' s and St. Thomas Hospital Trust, London, SE1 9RT, Anglia): BMJ, 2001, *323*, 218-221.

Az összefoglaló cikk ismerteti az aktív trachoma WHO által ajánlott fokozatbeosztását: I. enyhe: 5 vagy több folliculus a felső tarsalis conjunctiva legalább 0,5 mm átmérőjű területén; II. súlyos: a felső tarsalis conjunctiva gyulladásos megvastagodása, ez a mélyben láthatón erek legalább felét takarja. Ismételt fertőzés a kötőhártya hegesedését okozza, ez rövidíti a felső szemhéjat és befelé fordítja, trichiasist hoz létre. A következményes szaruborússág, amely a trichiasis és entropium mértékétől függ, végül vaksághoz vezet.

A trachoma a legfőbb megelőzhető vakság a föld bizonyos részein, második a cataracta után az egész világon. Aktív trachomában mintegy 150 millió ember szenved, főként gyermekek. Közülük kb. 5,5 millióan vagy vakok, vagy betegségük miatt vakság fenyegeti őket. Heges trachoma gyakori Afrika, Közép-Kelet, India, Ausztrália és Közép-Dél-Amerika bizonyos területein. Olyan területeken, ahol az aktív trachoma honos, a gyermekek legalább 50%-a fertőzött. Terjedését a rossz higiénés viszonyok, legyek okozhatják.

A corneaborúságot több faktor okozhatja, elősegíti a hegesedés okozta csökkent könnytermelés, a trichiasis okozta mechanikus sérülés; a vakság gyakorisága az életkorral nő, idősebb felnőttek betegsége.

A cikk a 2000 márciusában értékelt kezelési módok hatásosságát hasonlítja össze. Az arc mosása gyermekeknél csökkentette a betegség súlyos formájának kialakulását, valószínű-

leg, de nem bizonyítottan a legyek irtása is. Az arcmosás hatásosabb volt, ha gyógyszeres kezeléssel társult. A helyi és általánosan adott antibiotikumok hatásának összehasonlítása a kezelés elmaradásával vagy vitamintabletta adásával nem volt statisztikailag teljes mértékben értékelhető a különböző kezelési módok és időtartamok miatt, de három- és tizenkét hónapos kezelés után mégis a klinikai és chlamydiakimutatás kedvező eredmény trendjét mutatta az aktív trachomások gyógyulásában. A szájon át adott erithromycin 3 hónapos kezelés után hatásosabb volt a helyileg alkalmazott tetracyclinhez képest, de 12 hónapos kezelés után ez a különbség eltűnt. A heges trachoma műtéti kezelésében a bilamellaris tarsusfordítás volt a leghatásosabb, kevésbé és súlyos esetekben egyaránt.

[Ref.: Magyarországon az utóbbi években általában behurcolt aktív trachoma fordult elő, ritkaság, hogy az orvostanhallgatóknak friss esetet tudjunk mutatni, ezért fontos, hogy az orvostársadalom széles körben tájékozódjon a betegség tüneteiről, fő előfordulási helyeiről és kezeléséről. Bár a cikk nem hangsúlyozza a jelentőségét, fontos megelőző módszer közösségekben a trachoma szűrés. (Desmarres kanállal való szemhéj kifordítás.)]

Follmann Piroska dr.

Szív- és keringési betegségek

A Framingham-vizsgálat koszorúér-eseményeket előrejelző pontrendszerének értékelhetőségéről a különböző etnikai csoportokban. Agastino, D. és mtsai (Department of Mathemathics and Statstics, Boston University, 111 Cummington St., Boston, Massachusetts, USA): JAMA, 2001, *286*, 180-187.

A Framingham Heart Study kutatócsoport dolgozta ki a koszorúérmeszesedés okozta szívbetegségeket előrejelző matematikai függvényeket. *[Ref.: függvény – olyan összefüggés, amelyben egy tényezőnek az értéke meghatározott törvényszerűség szerint függ egy másik tényező értékének változásától.]* Lényegében ezen prognosztizáló többváltozós deriváltfüggvények releváns változói a major kockázati tényezők: nem, életkor, vérnyomás, összkoleszterin, alacsony denzitású lipoprotein-koleszterin (LDL-C), magas denzitású lipoprotein-koleszterin (HDL-C), dohányzási szokások, a szénhidrát-anyagcsere állapota.

Tünetmentes, ill. cardiovascularis megbetegedésben nem szenvedő személyeken a rizikótényezőik bizonyos (például ötéves) időre előre jelzik a koszorúér-bántalom okozta szívbetegség (CHD) bekövetkezésének valószínűségét.

[Ref.: A szív- és érbetegségekben a rizikófaktorok fogalmát az 1948-ban indított Framingham-vizsgálatban alakították ki, és használták először 1961-ben. A rizikófaktor koncepció az epidemiológiai bizonyítékok alapján fejlődött ki a praedisponáló tényezők következtében kialakult szív- és érrendszeri betegségekkel való kapcsolata szerint. Ez a vizsgálat 246 rizikótényezőt identifikált a vizsgálat öt évtizede alatt. A Framingham Szív Vizsgálatnak köszönhetjük azt az ismeretet, hogy a szív- és érbetegségek nem véletlenszerűen alakulnak ki, hanem a rizikótényezők előre jelzik prognosztizálják kialakulásuk valószínűségét teljesen tünetmentes személyeken is (!).]

Az elmúlt néhány évben fejlesztették ki a kutatók – a JNC-V és az NCEP-ATP II javaslatára (JNC-V – Fifth Joint National Committee on Hypertension; NCEP – National Education Program; ATP II – Adult Treatment Panel) – azt a leegyszerűsített modelt, amely mindössze a vérnyomást és a koleszterin fogalomkört öleli föl.

[Ref.: Mivel a legkövetkezetesebb összefüggést a szív- és érbetegségekkel a szérumkoleszterin szintje és a vérnyomás nagysága mutatja – de csak a dohányzás intenzitása mellett (!) –, a kérdéskör több kiváló képviselője értetlenül tekintett a dohányzás fogalomkörét mellőző javaslatra.]

A Framingham-tanulmány fehér bőrű középosztálybeli személyeket ölel föl, és éppen ezen összetétel miatt többen kétségbe vonták a CHD rizikóprognosztizáló függvények általánosítható voltát, ill. más népcsoportra (más társadalmi megoszlást mutató fehér és fekete bőrűekre, ázsiai amerikaiakra, hispániaiakra, bennszülött amerikaiakra) történő alkalmazásának érvényességét. Éppen emiatt hívta össze, hozta létre 1999 januárjában a National Heart, Lung, and Blood Institute a CDH Prediction Work csoportot, melynek feladatául a Framingham-függvényeknek non-Framingham népcsoportokon való alkalmazásának értékelhetőségét tűzték ki.

Jelen tanulmány, metaanalitikus vizsgálat tulajdonképpen 2 különböző etnikai összetételű hatalmas kohorsz adatainak összehasonlító értékeléséből eredeztethető:

1. a Framingham típusú CDH kockázatfüggvények/egyenletek azon cardiovascularis megbetegedésben nem szenvedő 30–74 éves 2439 férfi és 2812 női probanduszainak feldolgozott adataiból származnak, akik 1971–1974-ben, 1979-ben és 1991–1998-ban a FHS-ban részt vettek. Mindhárom alcsoportban elegendő idő telt el ahhoz, hogy kialakulhassanak a CDH „kemény" történései (exitus letalis, AMI). A major rizikótényezők és a „kemény"HCD-történések között fennálló ok-okozati összefüggések figyelembevétele alapján számított-szerkesztett előrejelző függvények/egyenletek képezték alapját az összehasonlító egybevetésnek.

2. a non-Framingham-csoportba a Framingham-kohorsztól etnikailag eltérő személyek tartoztak (az adatgyűjtés, a rizikótényezők a Framingham-csoportbeliekkel mindenben egyezett): ARIC (Atherosclerosis Risc in Communities Study, 1987–1988; fehér férfi n = 4705, fekete férfi n = 1425, fehér nő n = 5712, fekete nő n = 2333); PHS (Physician's Health Study, 1982; fehér férfi n=901, fehér nő n=2813); HHP (Honolulu Heart Program, 1980–1982; japán-amerikai férfi n = 2755); PR (Puerto Rico Heart Health Program, 1965–1968; hispán férfi n = 8713); SHS (Strong Heart Study, 1989–1990; bennszülött amerikai férfi n = 1527, bennszülött amerikai nő n = 2225); CHS (Cardiovascular Health Study, 1989–1990; fehér férfi n = 956, fehér nő n = 1601; összesen n = 23 424).

Jelen vizsgálat fenti 2 nagy alcsoportjában ugyanazokat a rizikótényezőket ugyanazon módszerrel regisztrálták, az utánkövetési időben a SDH „kemény" történéseit szintúgy feljegyezték mindkettőben. A non-Framingham kohorszban a Framingham-függvényekkel kiszámították a relatív kockázatot, és az így nyert értékeket egybevetették az aktuális értékekkel.

A vizsgálat eredményei közül kiemelendők:

fehér bőrű férfiak, fehér bőrű nők, fekete férfiak és fekete bőrű nők esetén a Framingham-deriváltfüggvények segítségével meglehetősen jól lehet a CHD-történéseket előrejelezni, ill. prognosztizálni;

a japán-amerikai és hispán férfiak, valamint a bennszülött amerikai nők esetén a Framingham-derivált függvények az ötéves történéseket következetesen eltúlozták;

a non-Framingham-alcsoportok közül a japán-amerikai és hispán férfiak, valamint a bennszülött amerikai nők esetén az eredeti Framingham-derivált függvények csupán ezen eltérő jellegű népcsoportok rizikótényezői különböző prevalenciájának és a kialakuló CHD-történések eltérő százalékos előfordulásainak figyelembevétele alapján korrigálva funkcionálnak megbízhatóan.

Fischer Tamás dr.

Terápiás kérdések

Monoklonális antitestek a terápiában. Geiler, M. és Blum, H. E.: (Neurol. Klinik des Klinikums Großhadern Ludwig-Maximillians-Universität München, Neurol. Klinik der Universitätsklinik Essen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2000, *125*, 1501-1504.

A monoklonális antitestek (mAb) terápiás potenciálját ugyan a 70-es években már felismerték, de csak a géntechnológia fejlődésével tudták a gyógyászatban alkalmazni. A mAb-ek monospecifikusak és csak egyes B-sejt-klónban termelődnek, ilyképpen hatékony eszközök az újabb diagnosztikában és terápiában. Sikerült myelomasejtekben, majomvese- (COS) (COH) és hörcsögsejtekben (CHO), baktériumokban, rovarok sejtjeiben és növényekben előállítani.

Fontos lépés volt mAb-ek előállítása plazma- és myelomasejt hibridekben annak ellenére, hogy a következő problémák vetődtek fel: egér-Fc interakció human Fc-receptorokkal, rövid felezési idő a szérumban, egérellenes humán antitestek (HAMA) keletkezése és ezzel kapcsolatosan a biológiai hatás semlegesítése, valamint ismételt adáskor keletkező anaphylaxia, ill. allergia. Az utóbbi években viszont új technológiával már sikerült specifikus mAb-eket előállítani, melyeknek az antigénkötődés helyén meghatározott specificitásuk van, jóllehet ennek mértéke, konfigurációjuk, valenciájuk és effektorfunkciójuk különböző. Ilyképpen lehetővé vált human kimera (egér variábilis régió fúziója human konstans régióval) és humanizált mAb-ek előállítása, amit színes ábrákon szemléltetnek. Ezzel a felezési idő a keringésben két hétre megnyúlik.

A mechanizmus, mellyel mAb-ek terápiás hatásukat kifejtik, sok faktortól függ, egyértelműen ma sem karakterizált. Képesek a célzott antigént blokkolni, megváltoztatják konformációját vagy elpusztítják az antigénhordozó sejtet, amellett módosulnak egyes sejtfunkciók, melyeknek szerepük van a jelátadás kaszkádjában.

Az anti-tumornecrosis faktor-α (TNF-α) mAb Infliximab képes aktivált T-sejtekben apoptosist kiváltani. Előzetes vizsgálatok szerint humanizált IgE-ellenes antitest (rhuMaB-E25) meggátolja az IgE kötődését a hízósejtekhez és basophil granulocytákhoz, így az asthma bronchiale terápiájában valóban sikeres. Intracellularis antitestek oncoproteineket képesek blokkolni, sőt az antivirális terápiában is alkalmazhatók. A megváltoztatott mAb-ek a jövőben a tumorok vagy gyulladásos folyamatok kezelésében bizonyára gyarapítják terápiás fegyvertárunkat.

Nem lehet elhanyagolni a mellékhatásokat; a mAb-ek xenogének és mAb-specificitás révén gátolják a specifikus biológiai funkciókat, kapcsolódás után aktiválja az immunológiai effektorsejteket és immunmediátorokat, azonfelül human vizsgálatokban szenzibilizációt is megfigyeltek, jóllehet ritkán okozott szérumbetegséget. HAMA v. autoantitestek, mint például antinukleáris antitestek vagy dsDNS-ellenes ellenanyagok keletkezésének rizikója a kísérő immunszuppresszív terápia során csökken. Ezt Crohn-betegség Infliximab + azathioprin, 6-merkaptopurin vagy methotrexat kezelésével egyértelműen tudták bizonyítani. A különböző, már szabadalmaztatott mAb-ek közül az Edrecolomab-vizsgálat szerint azonban a HAMA-nek nincs hatásuk a mAb-kezelésre. Az eddig alkalmazott mAb-ek célpontjai jórészt lymphocyták és citokinek, viszont immunszuppressziót váltanak ki, jóllehet rosszindulatú daganat vagy súlyos infekció rizikója még nem ismert.

Nagyszámú klinikai betegvizsgálat szerint Crohn-betegségben és RA-ban Infliximab adása során mintegy 10%-kal több infekciót találtak, mint a kontrollcsoportban. A malignus tumor rizikója a National Institute of Health adatai szerint viszont nem volt kifejezettebb, mint a populációban. Grippeszerű tüneteket masszív citokinrelease vált ki az Fc-receptor T-lymphocytaer CD3-receptor kötődése után vagy komplementaktiválás következményeként. Mindezek lassú infúzióval elkerülhetők vagy csökkenthetők.

Mindeddig több, mint 30 kiméra, humanizált és human mAb-et vizsgáltak klinikai beteganyagon, elsősorban alloimmun vagy autoimmun reakciók elkerülésére, tumorok, vírusbetegségek kezelésében, de felhasználhatók a thrombocytafunkció kikapcsolására is.

Az első mAb-et 1985-ben, mint murin CD3-ellenes antitestet vesetranszplantátum kilökődésének meggátlására alkalmaztak. Ez egy CD3-komplex ellenes egér IgG2a-antitest, ami valóban hatásosnak bizonyult, de infekciórizikó miatt csak szteroidrefrakter betegeknek adják. Kifejezettebb immunszuppresszió eléréséhez interleukin-2-receptor- (rIL-2) ellenes mAb-et fejlesztettek ki, ami aktivált T-sejteken expresszálódik és IL-2 biológiai hatását semlegesítve immunszuppressziót vált ki. Hathónapos Basiliximab (Simulect) kiméra és Daclizumab (Zenapax) humanizált mAb kezeléssel csökkenteni tudták a vesegraft kilökődését. A betegek a kezelést jól tűrték, az infekciórizikó sem volt nagyobb, mint a kontrollokban, és hatásosnak bizonyult gyermekekben is. Ígéretes eredményeket kaptak szívátültetésben.

Különböző autoimmunitással kapcsolatos betegségek kezelésében a TNF-α blokkoló mAb-ek valóban hatásosak voltak, így például a kiméra mAb Infliximab specifikusan TNF-α-hoz kapcsolódva felfüggeszti annak hatását. Újabban publikált III. fázisú vizsgálatban 428 rheumatoid arthritises betegben 30 hónapos kezelés után 52–58%-os javulást értek el, akik methotrexattal szemben refrakternek bizonyultak.

Mostanában törzskönyvezték Európában és az USA-ban az Infliximabot a Crohn-betegség kezelésére, sőt újabb anti-TNF-α-mAb, a CDP571 tesztvizsgálatára is sor került. Az eredményeket négy kontrollált randomizált vizsgálatban ismertették; a betegek kétharmadában a tünetek valóban csökkentek, jóllehet csak két hétig, amit az adag fokozatos emelésével sikerült 4–12 hétre meghosszabbítani. Az anti-TNF-α kezelés további javallatát képezi a psoriasis, de az eredményeket csak hosszabb idő után lehet értékelni.

A tumorterápiában első mAb-ként Rituximab törzskönyvezésére került sor (kiméra IgG1-mAb és érett, valamint éretlen lymphocyták, CD20 ellen irányul): Multicentrikus vizsgálatok szerint mintegy 50%-ban valóban hatásos recidiváló kis malignitású és follicularis non-Hodgkin-lymphomákban. Még kifejezettebb volt a hatás, ha a CHOP-protokoll szerinti kemoterápiával kombinálták. Az anti-CD52-mAb (Campath-1H), a CD52 ellen irányul, ami a legtöbb normális és malignus lympho- és monocytán expresszálódik krónikus T- és B-sejtes leukaemiában, amikor a konvencionális kemoterápia hatástalan, terápiás optimumnak bizonyult.

1998-tól a Trastuzumab (Herceptin) az USA-ban, majd a következő években Svájcban és Európa több országában metastatizáló emlőrák kezelésére használják. A Trastuzumab humanizált mAb human epidermalis növekedési faktor (HER2) ellen irányul, és azoknak a nőbetegeknek javasolják, akikben a HER2 expresszió kifejezett. Multicentrikus nemzetközi vizsgálatok szerint ezekben az esetekben valóban ajánlatos, még akkor is, ha előzőleg kemoterápiában részesültek. Mivel cardiotoxicus, gyakori ellenőrzésre van szükség.

Coronariabetegek percutan transluminalis angioplasticájában a throm-

bocytaaggregációt kell meggátolni, további intimakárosodások elkerülésére. Glikoprotein-IIb/IIIa-receptorantagonisták ezt a folyamatot felfüggesztik. Abciximab, glicoprotein-IIb/IIIa-receptor-ellenes mAb az esetek harmadában csökkentette a mortalitást, a recidív szívinfarktust és a szükséges reoperációk számát. Ugyanilyen szempontból egyéb keringési betegségekben is alkalmazható, ahol a thrombocytaaggregáció fokozott, például szélütés, instabil angina és akut szívinfarktus.

Az infekciós betegségek terápiájában, elsősorban sepsisben is megkísérelték mAb-ek alkalmazását, de csak a respiratory syncytial vírus (RSV) okozta betegségben került sor Palivizumah (Synagis) adására koraszülöttekben és kis gyermekekben bronchopulmonalis dysplasia esetén. Egyéb alkalmazási területe lesz a HIV-, HBV- és HCV-fertőzések terápiája, amit jelenleg intenzíven vizsgálnak.

Az eddigi eredmények ellenére sok kérdés még nyitott, és nem lehet a hosszú távú rizikót sem felmérni. Csak a napi klinikai gyakorlatban kaphatunk minderről teljes képet.

Bán András dr.

Traumatológia

Arckoponyatörések I. szintű traumaközpontban: a védőeszközök és az ittasság szerepe. Shapiro, A. J., Johnson, R. M., Miller, St., McCarthy, M. C. (Dept. Surg. Eisenhower Med. Center Fort Gordon, Dept. Surg. School Med. Wright State Univ., Dayton, USA): Injury, 2001, *32*, 353-356.

Az arc sérüléseinek fele töréssel jár. Városi kórházak szerint gyakoriságuk súlypontja – a megelőző közlekedési intézkedések hatására – a gépkocsibalesetekről az utcai verekedésekre került. Előbbiek aránya a biztonsági övek használatával és az ittas vezetés szigorúbb szabályozásával csökkent.

A szerzők egy I. szintű traumaközpont 11 év alatt felvett 13 594 sérültje között 1429-ben találtak arcsonttörést. A közúti gépkocsibaleset volt a leggyakoribb oka a sérülésnek (59,9%), míg a verekedések 18,8%-ot tettek ki.

A bekötött utasok között 9,5%, a be nem kötöttek között 15,4% volt az arányuk. Sisakot nem viselő motorkerékpárosok között négyszer volt gyakoribb (18,4%), mint akiken volt sisak (4,4%). A gépkocsi- és motorkerékpár-balesetek áldozatainak 39,6%-a volt ittas, a verekedésben sérülteknek 73,5%-a. A bekötetlen utasok között négyszer olyan gyakori volt az ittasok aránya, mint a bekötöttek között (45,4%, ill. 11,8%).

Anyagukban továbbra is a közlekedési baleset az arcsérülések bekövetkezésének vezető oka. A védőeszközök használatának elmulasztása és az alkoholos állapot a sérülések fő tényezője, hatékony megelőzésükre szigorú szabályozás és ellenőrzés országos szinten szükséges.

Kazár György dr.

Gyermekek és serdülőkorúak sérüléseinek problematikája a közúti közlekedésben. (Orvosi és technikai balesetelemzés). Richter, M., Otte, D., Pape, H. C. és mtsai (Unfallchir. Klin., Unfallforschung, Kinderchir. Klin. Med. Hochschule, Hannover, Németország): Unfallchirurg, 2001, *104*, 733-741.

A szerzők a Hannoveri Főiskola 14 éves közlekedési baleseti anyagát (1985–1998) dolgozták fel. Az esetek 2/3-ában személygépkocsi, 1/14-ében motorkerékpár, 1/6-ában kerékpár szerepelt. Az utasok 7,5%-a (a sérültek 10,5%-a) volt 15 évesnél fiatalabb, 58%-uk volt fiú, átlagkoruk 8,2 év. A gyermekek harmada-harmada volt személygépkocsi utasa, kerékpáros, illetve gyalogos. A 13–14 éveseknek több, mint fele kerékpárral sérült. A gépkocsiban sérültek 1/3-a nem volt bekötve, a bekötöttek 2/3-a felnőtt övvel és csak 1/3-a gyermekrögzítővel volt bekötve. A kerékpárral sérültek 3%-án volt védősisak. A sérülések 70%-a könnyű volt, 1,3% tartozott a legsúlyosabb (AIS 5–6) csoportba. A súlyos sérülések (AIS ≥ 2) száma a gépkocsiban utazók között (9%) lényegesen alacsonyabb volt, mint gyalogosokon (41%) vagy kerékpárosokon (25%).

Az 1734 sérült gyermek 5083 sérülést szenvedett, a sérülések száma gyalogosokon és kerékpárosokon jelentősen nagyobb volt, ők szenvedtek jóval nagyobb arányban alsóvégtag törést.

A fej sérülése minden csoportban meghaladta az esetek felét, kivételt csak a bekötött gyermekek (44%) képeztek.

Már 30 km/h sebesség mellett is 20% volt a súlyosan sérültek aránya, 50 km/h mellett 80%. Számításaik szerint az esetek felében lett volna megelőzhető a baleset, ha a sebesség 15 km/h-val alacsonyabb.

A gyalogos és kerékpáros balesetek 2/3-át a gyermekek okozták. Különösen súlyosnak találták a parkoló gépkocsi előtti áthaladás hatását.

Az elmúlt 15 év alatt a gyermekbalesetek számának csökkenő trendjét figyelték meg, de a biztonsági lehetőségek ki nem használása még mindig veszélyt jelent. A gépkocsik technikai berendezéseinek fejlesztése is közrejátszott a balesetek arányának csökkenésében. Problémát itt még a gyermekek nyakcsigolyasérüléseinek a megelőzése jelent. A súlyos balesetek megelőzésében nagyjelentőségű a sebesség korlátozása.

Kazár György dr.

Who-tájékoztató

A Creutzfeldt-Jacob kór új változata (vCJD). WHO információ, No. 180, revideálva 2001, júniusban.

A Creutzfeldt-Jacob kór új változata (vCJD) ritka és minden esetben halállal végződő neuro-degeneratív megbetegedés, melyet először 1996. márciusában írtak le.

A *vCJD* ugyanúgy, mint a CJD, a fertőző szivacsos agybántalmak (transmissible spongiform encephalopathy, TSE) közé tartozik. Egyéb régóta ismert emberi TSE megbetegedések: a pápuák közti rituális emberevés, a halott hozzátartozó agyának elfogyasztása következtében terjedő kuru (nevető halál), a G.S.S. (Gerstmann–Sträusser–Schenker) szindróma, valamint a fatal familiar and sporadic insomnia (halálos álmatlanság).

A *CJD*-nek eddig három előfordulási típusa volt ismeretes. Ismeretlen eredetű sporadikus formája világszerte 1:1 000 000 arányban fordult elő, és ez jelentette az összes CJD megbetegedések 85–90%-át. Családi halmozódással járó, genetikus elváltozásra visszavezethető formája adta az összes megbetegedés 5–10%-át. Iatrogén eredetű esetek kevesebb, mit 5%-ban fordultak elő, többnyire emberi agyalapi mirigyből származó növekedési hormonnal történő kezelés, cornea, vagy dura mater transzplantáció után.

A CJD hagyományos formájával szemben a betegség új változata fiatalabbakat támad meg (átlag életkor 29 év a hagyományos forma által érintettek 65 év átlag életkorával szemben), viszonylag hosszabb ideig tart (14 hónap szemben a régi változat 4,5 hónapos átlagánál) és erős összefüggést mutat a szarvasmarhák hasonló megbetegedésével, a Bovin Spongiform Encephalopathiával (BSE).

Az utólagosan diagnosztizálható első vCJD-s megbetegedés 1994. januárjában fordult elő. 2001. júniusáig összesen 101 vCJD eset került bejelentésre az Egyesült Királyságban, 3 Franciaországban, és egy eset Írországban (ez utóbbi beteg korábban hosszasan Angliában tartózkodott.) Néhány beteg korábban véradó volt, de nem tudnak olyan esetről, hogy a megbetegedés a vérrel át lett volna adva. Mindenesetre a vCJD vérrel való terjedésének elvi lehetőségét tovább vizsgálják, és egyes országok elővigyázatosságból megtiltották a vér elfogadását olyan személytől, aki hosszabb ideig Angliában élt.

A betegség pszichotikus tünetekkel kezdődik, melyek többnyire depressziós jellegűek, de skizofréniaszerű, hallucinációval járó tünetek is előfordulnak. Az esetek felében már a korai időszakban szokatlan érzékelési zavarok támadnak, mint például a bőr „tapadósságának" érzete („stickiness"). A betegség progrediálása során a neurológiai tünetek is megjelennek, melyek járási bizonytalansággal, akaratlan mozgásokkal kezdődnek, míg végstádiumban a beteg már teljesen néma és mozdulatlan.

A betegség alapos gyanúja a klinikai tünetek, a megbetegedés progresszív természete alapján merül fel, melyet mágneses rezonancia vizsgálattal meg lehet erősíteni. Az EEG vizsgálat is a legtöbb esetben eltéréseket jelez, de ezek nem jellegzetesek a megbetegedésre. A betegség diagnózisát jelenleg csak post mortem, az agy mikroszkopikus vizsgálatával lehet felállítani, mely jellegzetes virágszerű plakkokat mutat.

A megbetegedés okait vizsgálva feltűnő és egyértelmű, hogy a vCDJ esetek halmozódása erős összefüggést mutat a BSE (Bovin Spongiform Encephalitis) járvánnyal, és időbeli eltolódással „leképezi" a BSE esetek járványgörbéjét. Az Egyesült Királyságban (U.K.) 1986-ban jelentették az első BSE megbetegedéseket, melyek száma mostanra 180 900 fölé emelkedett. A járvány 1992-ben tetőzött, ettől kezdődően az új szarvasmarha BSE megbetegedések száma évről-évre csökken. Az U.K.-on kívüli országban először 1989-ben észleltek BSE megbetegedést. Állati megbetegedéseket jeleztek Belgiumból, Dániából, Franciaországból, Németországból, Írországból, Lichensteinből, Luxemburgból, Hollandiából, Portugáliából, Svájcból, a Falkland szigetekről, Olaszországból és Ománból is. A megbetegedések azonban alacsony számban fordulnak elő, és összesen csak mintegy 1900 megbetegedésről számoltak be a különböző országokból.

A vCJD esetek összefüggése a BSE-vel először a hasonló tünetek és az azonos előfordulási hely miatt merült fel. Mostanra több kísérletes bizonyíték gyűlt össze, mely a vélelmezett összefüggést alátámasztja. BSE-ben elhullt állatok agyszövetével megfertőzött makákó majmok agyában a vCDJ-ben elhunytakéhoz hasonló elváltozások fejlődtek ki. Egereket is sikerült megfertőzni BSE-ben, ill. vCJD-ben megbetegedettekből eredő agyszövettel.

Fenti tényekből arra lehet következtetni, hogy a humán vCJD esetek legvalószínűbb oka a szarvasmarha központi idegrendszerének emberi táplálékba kerülése.

A megbetegedések megelőzése érdekében a WHO már 1991 óta jelentős tevékenységet fejt ki. Különböző szakértői tanácskozásokat és konferenciákat szervezett, melyek segítségével átfogó javaslatokat dolgozott ki. 1997–2000 között számtalan tréninget szerveztek világszerte, főleg a fejlődő országok számára, hogy elősegítsék a spongiform encephalitisek surveillance-ának kialakítását.

A WHO többek között javasolja, hogy a CJD megbetegedések, és ezen belül a vCJD esetek a világ valamennyi országában kötelezően bejelentendők legyenek, hogy ne kerüljön be az emberi vagy az állati táplálékba TSE-ben megbetegedett, vagy arra gyanús állatból származó termék. Javasolja továbbá, hogy valamennyi ország tiltsa meg kérődzők tetemeinek felhasználását a kérődzőknek készülő takarmányokhoz, tápokhoz. Az emberi és állati vakcinákban amennyire lehet, kerülni kell a szarvasmarhákból származó anyagokat, vagy BSE mentes országokból kell beszerezni azokat. Ugyanez az elővigyázatosság szükséges kozmetikumok esetén is.

A megbetegedéssel kapcsolatos részletesebb információk a WHO honlapján http://www.who.int megtalálhatók.

Szabó Mária dr.

HÍREK

Meghívó

A **Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság** *egynapos tudományos konferenciát* tart a Pécsi Tudományegyetem ÁOK Tanácstermében *2002. április 12-én 10.00–17.00-ig* meghívott előadókkal, *„Az oxidatív stressz aktuális kérdései"* témakörben.

A konferencia elnöke: *Prof. Dr. Rőth Erzsébet* PTE ÁOK Kísérletes Sebészeti Intézet 7624 Pécs, Kodály Zoltán u. 20.
Tel.: 06-72-535-820
Fax: 06-72-535-821
E-mail: zsoka@expsurg.pote.hu
A konferencián való részvétel ingyenes!
Jelentkezés: *Dr. Blázovics Anna* SE ÁOK II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
Tel.: 266-0926/5537
Fax: 317-4548
E-mail: blaz@bel2.sote.hu
Jelentkezési határidő: *2002. március 15.*
Részletes programot a jelentkezés alapján később küldünk!

Meghívó

a **Budapest Diabetes Symposiumra**

A Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszékének akkreditált továbbképzése
Időpont: *2002. március 2. (szombat)*
Helyszín: Semmelweis Egyetem NET díszterme (Budapest, Nagyvárad tér 4.)
Szervező: *Prof. Dr. Halmos Tamás* és *Prof. Dr. Jermendy György*
Nemzeti Egészségügyi Programot támogató továbbképzés

Alapellátási feladatok a cukorbeteg-gondozásban

9.00–9.30 Regisztráció, kiállítás megtekintése
I. rész: Orális antidiabetikus kezelés
Üléselnök: *Prof. Dr. Jermendy György*
9.30–9.50 *Prof. Dr. Gerő László:* Régi és új insulin-secertagog szerek
9.55–10.15 *Prof. Dr. Halmos Tamás:* A biguanidok reneszánsza
10.20–10.40 *Dr. med. habil. Kempler Péter:* Alfa-glukozidáz-gátlók a kezelésben és a megelőzésben
10.45–11.05 *Dr. med. habil. Winkler Gábor:* A tiazolidindionok indikációs területének vitás kérdései
Kávészünet, kiállítás megtekintése
II. rész: Antihypertensiv kezelés diabetesben
Üléselnök: *Prof. Dr. Halmos Tamás*
11.40–12.00 *Prof. Dr. Jermendy György:* A hypertonia patomechanizmusa diabetesben
12.05–12.25 *Dr. med. habil. Wittmann István:* Antihypertensiv kezelés diabeteses nephropathiában
12.30–12.50 *Dr. med. habil. Barna István:* Antihypertensiv kezelés 2-es típusú diabetesben
13.00 Diszkusszió

13.30 Állófogadás
A részvételt az MDT 1 kreditponttal ismeri el a diabetológus minősítés megszerzése kapcsán.
Regisztrációs díj nincs.

Pályázati felhívás
A **Szívelégtelenségben Szenvedőkért Alapítvány** (1096 Budapest, Haller utca 29.) pályázatot hirdet *„A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének szemléleti változásai"* címmel.
Beadási határidő: *2002. április 10.*
A maximális terjedelem 30 oldal.
A beérkezett pályázatok közül a legjobbnak ítélt három munkát az Alapítvány pénzjutalomban részesíti.

III. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság
Időpontja: *2002.április 12.*
A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre 2002-ben hagyományosan áprilisban rendezi meg *III. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot,* a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben (1031 Budapest, Nánási út 67.)
Nagy örömünkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is. Ebben az évben egynaposra tervezzük a versenyt, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozhasson.
Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti bajnokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre. Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. A napot állófogadással egybekötött ünnepélyes díjátadás zárja.
A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 4000,- Ft/fő
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.
A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.
Érdeklődés és jelentkezés: Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda,
Telefon: 374-7030, 331-5627
Fax: 312-1582
E-mail: vamos@congress.blavo.hu

Felhívás
Az **„Association le Pont-Neuf"** szervezésében lehetőség nyílik franciaországi szakmai gyakorlatra.
Jelentkezési határidő: *2002. március 30.*
Információ: *dr. Erdős Andrea*
Tel.: 06-309-145-236

Békés megyében, *Tótkomlóson* kb. 1000 kártyás felnőtt háziorvosi praxis működtetési joga kedvező és könnyített fizetési feltételekkel sürgősen *eladó* (területi ellátási kötelezettség, központi ügyelet, szolgálati lakás stb.)
Érdeklődés: 06-30/219-8184

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Rendőr-főkapitányság Hivatala** vezetője (1139 Budapest, Teve u. 4–6.) pályázatot hirdet *hivatásos bűnügyi szakorvosi* állásra.
Munkahely és munkakör megnevezése: ORFK Hivatala Egészségügyi és Pszichológiai Egyesített Központ, hivatásos jogviszonyú szakorvos.
Pályázati feltételek
– magyar állampolgárság,
– igazságügyi orvostani szakvizsga,
– büntetlen előélet,
– egészségügyi alkalmasság.
Csatolandó
– diploma és szakorvosi oklevél másolata,
– OONY-ba vétel,
– MOK tagság igazolása,
– szakmai tevékenységet is tartalmazó önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány.
Juttatások, egyéb információk:
Bérezés: a fegyveres szervek hivatásos állományú tagjainak szolgálati viszonyáról szóló 1996. évi XLIII. törvény alapján, megegyezés szerint.
Határidő: a megjelenéstől számított 15 napon belül.
Az álláshely azonnal betölthető.
A pályázat benyújtása az ORFK Hivatala vezetőjéhez (levélcím: 1903 Budapest, Pf 314/15)
Érdeklődés: *Dr. Csatai Tamás* ro. ezredes osztályvezető főrovosnál a 443-5588-as telefonszámon

---

Az **Országos Orvosszakértői Intézet** főigazgatója felvételt hirdet elsősorban
– *belgyógyász,*
– *sebész,*
– *ideggyógyász*
– *reumatológus szakvizsgával rendelkező orvos* részére, köztisztviselői jogállású *orvosszakértői* munkakörbe, *székesfehérvári és tatabányai* telephelyre.
Előny: legalább 10 éves szakmai gyakorlat.
Az állás azonnal betölthető.
Kinevezés és illetmény a Ktv. szerint.
Érdeklődni lehet *Dr. Albel Anikó* igazgató főorvosnál a 333-11-50-es telefonszámon.

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet
Rendelőintézeti álláshelyre:
– *belgyógyász,*
– *bőrgyógyász*
– *klinikai onkológus szakorvosok* részére.
A kórház különböző osztályaira:
– *aneszteziológiai és intenzív szakorvos,*
– *fül-orr-gégész,*
– *infektológus,*
– *klinikai laboratóriumi szakorvos,*
– *neonatológus,*
– *pszichiáter,*
– *radiológus,*
– *sürgősségi orvos,*
– *szájsebész,*
– *traumatológus* szakképesítéssel rendelkező orvosok részére.
Esetleg szakvizsgához közel álló jelentkezését is elfogadjuk.
Keresünk még
– *gyógytornász,*
– *gyógyszerész,*
– *pszichológus*
– *vegyész* munkatársakat is.
A meghirdetett álláshelyekkel kapcsolatban részletes információt – bérezés, elhelyezés tárgyában – *Dr. Berhés István* klinikai és *Dr. Tombácz Adrienn* diagnosztikai igazgatóhelyettesektől lehet kérni a 36/411-444-es telefonszámon.
A pályázatokat a kórház címére (3300 Eger, Széchenyi út 27–29.) kérjük benyújtani.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Az allergiás megbetegedések genomikai megközelítése; lehetőségek, távlatok
Szalai Csaba dr., Kozma T. Gergely, Nagy Adrienne dr., Bojszkó Ágnes dr., Falus András dr.

A tetrahidrobiopterin szerepe a humán placenta nitrogén-monoxid-szintáz aktivitásának szabályozásában normális és praeeclampsiás terhességekben
Tóth Miklós dr.

Perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés
Szudi László dr., Paulovich Erzsébet dr., Faluvégi Zsolt dr., Rikker Rita dr., Bogár György dr.

P-cadherin immunhisztokémiai vizsgálata emlőrákokban
Kovács Anikó dr., Walker, Rosemary A. dr., Nagy András dr., Gomba Szabolcs dr., Jones, Louise dr., Dearing, Sheila dr.

Emlőrákos betegek axillaris őrszem nyirokcsomó biopsiájának gyakorlata a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházában
Cserni Gábor dr., Rajtár Mária dr., Boross Gábor dr., Sinkó Mária dr., Svébis Mihály dr., Baltás Béla dr., Ambrózay Éva dr., Szűcs Miklós dr.

A Leiden-mutáció prevalenciája a különböző gastrointestinalis kórképekben
Mózsik Gyula dr., Figler Mária dr., Gasztonyi Beáta dr., Karádi Oszkár dr., Losonczy Hajna dr., Nagy Ágnes dr., Nagy Zsuzsanna dr., Pár Alajos dr., Rumi György jr. dr., Sütő Gábor dr., Vincze Áron dr.

Gyermekkori agytumorok incidenciájának alakulása Magyarországon 1989 és 1998 között
Láng Orsolya dr., Kondás Orsolya dr., Török Szabolcs dr., Hauser Péter dr., Bognár László dr., Schuler Dezső dr.

Interleukin-4, interferon-gamma és lymphocyta sejtfelszíni markerek vizsgálata gabonaallergiás felnőttek vékonybél-nyálkahártyájában
Veres Gábor dr., Helin Timo dr., Kantele Anu dr., Färkkilä Martti dr., Suomalainen Hanna dr., Savilahti Erkki dr., Arató András dr.

A peptikus fekélyből származó gastroduodenalis vérzések kezeléséről
Ondrejka Pál dr.

A koponyasérülés által kiváltott axonkárosodás és kezelésének lehetőségei
Büki András dr., Farkas Orsolya dr., Kövér Ferenc dr., Dóczi Tamás dr.

Szervtranszplantáción átesett betegek fogászati szűrővizsgálata
Velich Norbert dr., Remport Ádám dr., Szabó György dr.

Teljes emlőhiány – terhességek – szülés
Jakobovits Ákos dr.

A fibrinolysis modulátorai
Machovich Raymund dr.

Diabetes szakellátás az ezredfordulón Békés megyében (5935 új betegen szerzett tapasztalatok 1999–2000 között)
A Békés megyei diabetes szakellátó helyek közleménye

A tumornecrosis faktor (TNF) rendszer szerepe az asthma bronchiale patomechanizmusában
Halász Adrien dr., Cserháti Endre dr., Cseh Károly dr.

A No-Spa mellékhatásprofilja
Tar Attila dr., Singer Júlia dr.

Anyai toxoplasmafertőzést követő mozaik 8 trisomia szindróma
Morava Éva dr., Varga Levente dr., Czakó Márta, Decsi Tamás dr.

A myocardiumprekondicionálás és gyakorlati jelentősége
Hejjel László dr., Róth Erzsébet dr.

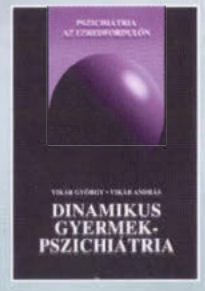
Primer hyperparathyreosis miatt végzett műtéteket követő kalciumanyagcsereváltozások
Berczi Csaba dr., Balogh Ádám dr., Balázs György dr., Lukács Géza dr.

Egyéves növekedési hormonpótló kezelés hatása növekedési hormonhiányos felnőttek szérum tumormarkerszintjeire
Hubina Erika dr., Kovács László dr., Szabolcs István dr., Rimanóczy Éva dr., Czirják Sándor dr., Góth Miklós dr.

Alopecia képében manifesztálódó subcutan panniculitisszerű T-sejtes lymphoma
Török László dr., Gurbity, T. P., Kirschner Ágnes dr., Krenács László dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

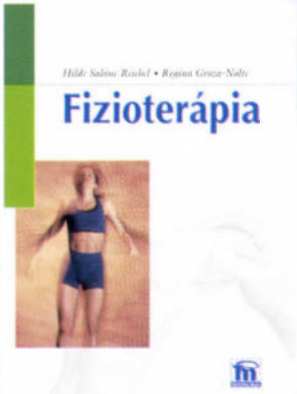


Dinamikus gyermekpszichiátria

Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

A tanulmánykötetben olyan témák is szerepelnek, amelyek a hazai szakirodalomban alig hozzáférhetőek. Ilyen például a csecsemőkor pszichológiája vagy a gyermekpszichiátria jogi vonatkozásai. Olvashatunk többek között a drogfogyasztásról, illetve az ahhoz vezető útról , a családterápiáról, az autisztikus kórképek diagnosztikájáról és terápiájáról. A szerzők felhívják a figyelmet a mindenkor fontos organikus tényezők jelentőségére, átfogó képet adnak a gyermekkori epilepsziáról, amely idejekorán történő diagnosztizálásának fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni.
A könyvet elsősorban gyermekpszichiátereknek ajánljuk.

Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft



Reichel • Groza-Nolte

Fizioterápia

Fordította: Cholnoky Péter

A könyv első része az elméleti alapokat tárgyalja, részletesen ismerteti a mozgás fizikai alapjait. Külön fejezetet szentelnek a szerzők a fizioterápiás vizsgálatnak, kitérnek az észleltek rendszerezésére, a korszerű mérési eljárásokra, valamint a Janda-féle izomerő-vizsgálat leírására. Minden fejezet végén kérdések, feladatok találhatók, amelyek jól mutatják be a testhelyzetek, a passzív és az aktív mozgás és ,a tartások összes formáját, utalva a járás megtanítására is. A könyv nagy értéke a több száz ábra és fotó szemléleti.

Formátum: 194 × 275 mm
Terjedelem: 592 oldal
Bolti ár: 4900 Ft



Budai József • Nyerges Gábor

Védőoltások

Negyedik, bővitett kiadás

A szerzők – a korábbi kiadásokhoz hasonlóan – részletesen ismertetik a védőoltások elméleti alapjait, majd a kötelező és az ajánlott oltások gyakorlati kérdéseit. Foglalkoznak a speciális csoportok (koraszülöttek, felnőttek, immundeficiens állapotban szenvedők, műtétre várók vagy műtöttek) oltásának problémáival, valamint a fertőzési veszély esetén szükséges profilaktikus eljárásokkal. A könyv ismerteti azokat a kutatásokat is, amelyek a ma még védőoltással nem megelőzhető betegségek prevenciójára irányulnak.

Formátum: 124 × 183 mm
Terjedelem: 220 oldal
Bolti ár: 1200 Ft

MEDICINA

Lucetam®

PIRACETAM

injekció és tabletta

Egyedi hatásmechanizmus
Többszintű hatás

Stroke
•
Demencia
•
Vertigo
•
Myoclonus

adagolás:
kezdő adag: 2400 mg/nap
fenntartó adag: 1200–2400 mg/nap
Bizonyos kórképekben nagyobb adagok is alkalmazhatók.



ÚJ KISZERELÉSEK!

További információ:
EGIS Gyógyszergyár Rt. Termékosztály
1146 Budapest, Hungária krt. 179–187., Tel.: 469-2222, Fax: 383-9259, E-mail: marketing.opr@egis.hu

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 8. szám 2002. február 24.

490 Ft

Az allergiás megbetegedések genomikai megközelítése; lehetőségek, távlatok 381

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A tetrahidrobiopterin szerepe a humán placenta nitrogén-monoxid-szintáz aktivitásának szabályozásában normális és praeeclampsiás terhességekben 391

AZ ANESZTEZIOLÓGIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés 401

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

P-cadherin immunhisztokémiai vizsgálata emlőrákokban 405

HORUS

Bulgakov doktor világa 411

Pucz Antal bonctani tanverse a vérkeringésről 1790-ből 413

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 417

BESZÁMOLÓK 430

HÍREK 431

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 8 • 377–432 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus

EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

2000-BEN A LEGGYAKRABBAN ALKALMAZOTT GYÓGYSZER MAGYARORSZÁGON*

Közgyógyellátottaknak térítésmentes!



2000-EN TÚL IS OPTIMÁLIS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS

RG

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!

**IMS Health Dataview 2000-es adatok.*

Design: 5F ART-Kőmíves István

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 8. szám – 2002. február 24.



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., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter 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.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers
Gulácsi László dr., Jermendy György dr., Magyar Anna dr. és Simon Kornél dr.

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

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés:
Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

Terjeszti a Magyar Posta Rt. ÜLK 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:
EUR 199 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 8. szám – 2002. február 24.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

February 24., 2002. Volume 143. No. 8.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Az allergiás megbetegedések genomikai megközelítése; lehetőségek, távlatok
Szalai Csaba dr., Kozma Gergely Tibor, Nagy Adrienne dr., Bojszkó Ágnes dr., Falus András dr. 381

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A tetrahidrobiopterin szerepe a humán placenta nitrogén-monoxid-szintáz aktivitásának szabályozásában normális és praeeclampsiás terhességekben
Tóth Miklós dr. 391

AZ ANESZTEZIOLÓGIA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés
Szudi László dr., Paulovich Erzsébet dr., Faluvégi Zsolt dr., Rikker Rita dr., Bogár György dr. 401

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

P-cadherin immunhisztokémiai vizsgálata emlőrákokban
Kovács Anikó dr., Walker, Rosemary A. dr., Nagy András dr., Gomba Szabolcs dr., Jones, Louise dr., Dearing, Sheila 405

HORUS

Bulgakov doktor világa
Szállási Árpád dr. 411

Pucz Antal bonctani tanverse a vérkeringésről 1790-ből
Kiss László dr. 413

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 417

BESZÁMOLÓK 430

HÍREK 431

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 431

Genomic approach of allergic diseases: present and future
Szalai, Cs., Kozma, G. T., Nagy, A., Bojszkó, Á., Falus, A. 381

REVIEW ARTICLES

Role of tetrahydrobiopterin in the regulation of activity of placental nitric oxide synthase in normal and preeclamptic pregnancies
Tóth, M. 391

ACTUAL QUESTIONS OF ANESTHESIOLOGY

Perioperative temporary pacemaker treatment
Szudi, L., Paulovich, E., Faluvégi, Z., Rikker, R., Bogár, Gy. 401

ORIGINAL ARTICLES

Immunohistochemical evaluation of P-cadherin in breast cancer
Kovács, A., Walker, R. A., Nagy, A., Gomba, Sz., Jones, L., Dearing, S. 405

HORUS

Bulgakov doctor's word
Szállási, Á. 411

Antal Pucz's educational anatomic poetry on blood circulation in 1790
Kiss, L. 413

FROM THE LITERATURE 417

CONGRESS REPORTS 430

NEWS 431

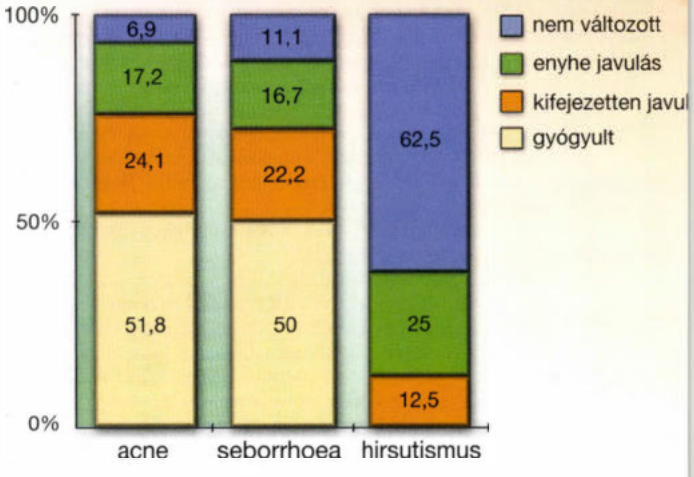
„Az istenek a nőknek fegyverül adták a szépséget."

(Anakreon)

regulon



Androgenizációs tünetek alakulása 12 havi **Regulon** kezelés után



Irodalom: A desogestrel tartalmú hormonális fogamzásgátlóval társult androgenizációs bőrjelenségek kezelésében szerzett tapasztalataink

Nagy Károly Dr., Szabó László Dr., Pusztai Zoltán Dr., Godó György Dr.

Magyar Nőorvosok Lapja 63, 103-110 (2000)

RICHTER GEDEON RT.

Richter desogestrel tartalmú fogamzásgátló előnyös bőrgyógyászati tulajdonságokkal.

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

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

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

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

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus formában is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (számítógéppel rajzolt ábrák, táblázatok, grafinkonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (*.tiff, *.eps, *.jpg 300 dpi felbontásban). A floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát kérjük.

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

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

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

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

„Bevezetés", „Célkitűzés", „Módszer", „Eredmények" és *„Következtetések"* lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. Az összefoglalókat kérjük a fentiek szerint egyértelműen tagolni. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt – külön-külön – ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (1800 karakter) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer" fejezetben szerepelhet. Meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

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

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

Az allergiás megbetegedések genomikai megközelítése; lehetőségek és távlatok

Szalai Csaba dr.[1, 2], Kozma Gergely Tibor [3], Nagy Adrienne dr.[4], Bojszkó Ágnes dr.[2] és Falus András dr.[1, 3]

MTA-Semmelweis Egyetem, Budapest, Molekuláris Immunológiai Kutatócsoport (vezető: Falus András dr.)[1]
Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkórház-Szakrendelő, Budapest (főigazgató: Smrcz Ervin dr.)[2]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt-, és Immunbiológiai Intézet (igazgató: Falus András dr.)[3]
Budai Gyermekkórház, Budapest (igazgató: Tlatniczky László dr.)[4]

Napjainkban korszakváltást élünk át, a genomika hozzávetőlegesen akkora változást idéz elő a biomedicinális tudományban, mint a számítástechnika, a komputerek bevonulása életünkbe. Tanulmányukban a szerzők az allergiás megbetegedések genomikai vizsgálatainak legfrissebb eredményeit foglalják össze. Az allergia genetikai szempontból a multifaktoriális betegségek közé tartozik. Ez azt jelenti, hogy a betegségre való hajlamot több gén kölcsönhatása eredményezi, ráadásul a betegség megjelenéséhez nem csak genetikai, hanem környezeti tényezők is szükségesek. A nemzeközi szakirodalomban az allergiára hajlamosító gének keresésére a humán genomban két módszert lehet legtöbbször megtalálni: 1. a teljes genom szűrést és 2. a jelölt gén analízist. Eddig 5 csoport publikált eredményeket teljes genom szűrésről asthmás betegeken, közel 500 genetikai kapcsoltsági és asszociációs tanulmány több mint 500 atópia- és asthmalocust publikált a genom teljes hosszában. A szerzők tanulmányukban azokat az eredményeket válogatták ki, amelyeket konzekvensen több független vizsgálat megerősített, vagy a vizsgálatok alapján különösen jelentősnek, vagy érdekesnek tűnnek. Ezek alapján 9 kromoszómarégiót lehet kapcsolatba hozni az allergiás betegségekre való hajlammal: 2q, 5q31-q33, 6p21.3, 7q31, 11q13, 12q14.3-q24.31, 14q11.2-q13, 16p21, 17q11.2. A szerzők a genomprogramok és az allélasszociációs vizsgálatok eredményei alapján tárgyalják a régiókban található, az allergia patomechanizmusában szóba jöhető, jelölt (candidate) gének lehetséges szerepét a betegségben. Ezenkívül röviden összefoglalják az allergiával kapcsolatos farmakogenomikai és állatkísérletes eredményeket.

Kulcsszavak: allergia, asthma, genomika, farmakogenomika

Genomic approach of allergic diseases: present and future. The rapid advances in genomic research have a major impact on biomedical sciences. In this review the authors summarize the current results of the genomic investigation of allergic diseases. From a genetic point of view allergy is multifactorial, which means that the susceptibility to the disease is determined by interactions between multiple genes, and involve important nongenetic factors such as the environment for their expression. There are two widespread methods for searching for disease susceptibility genes in allergy: (1) genome-wide search and (2) candidate gene association studies. Until now five groups have completed genome-wide searches for asthma, and almost 500 genetic linkage and association studies have reported more than 500 atopy and asthma loci throughout the genome. In this review we selected those results, which were consistently confirmed by several independent studies, or appeared particularly important, or interesting. On the basis of this, 9 chromosome regions can be associated with the susceptibility to allergic diseases: 2q, 5q31-q33, 6p21.3, 7q31, 11q13, 12q14.3-q24.31, 14q11.2-q13, 16p21, 17q11.2. According to the results of the human genome programs, and association studies, the authors discuss the possible roles of candidate genes found in these loci in the pathomechanism of allergy. Besides, the authors summarize briefly the results of pharmacogenomics, and animal linkage and genetics studies related to allergy.

Key words: allergy, asthma, genomics, pharmacogenomics

Napjainkban feltűnően nő az allergiás betegek száma. Ebben valószínűleg a környezet, a levegő emelkedő szennyeződése, az élelmiszerekben lévő tartósítószerek, színezékanyagok, a fokozott gyógyszerfogyasztás és bizonyos fertőzések jelentik az alapvetően oki tényezőket. Különös jelentőségűnek látszik a gyermekkorban kezdődő allergiás tünetcsoport, de felnőttként is előfordul, hogy valaki, szinte minden előzetes tünet nélkül allergiás panaszokról számol be. A külső hatások mellett alapvető jelentőségűnek bizonyul a genetikai háttér, amelyet az az empirikus ismeret is alátámaszt, hogy egyes emberek családilag halmozottan fokozottabban hajlamosak egy- vagy sokféle allergiára, túlérzékenységre. Az allergiás megbetegedések a betegségek széles körét foglalják magukba. Ide tartozik például az asthma, az allergiás rhinitis, az allergiás szembetegségek, atópiás ekze-

Rövidítések: CC16 = Clara cell protein 16; CFTR = cystás fibrosis transmembrane conductance regulator; FcεRI-β nagy affinitású IgE-receptor β-alegység; GM-CSF = granulocyta-macrophag coloniastimuláló faktor; HLA = humán leukocyta antigén; IL = interleukin; INF = interferon; MCP-1 = monocyta kemoattraktáns protein-1; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex; NFY-β = a nuclearis faktor Y β-alegysége; NNOS = neuronalis nitrogén-oxid-szintáz; RANTES = regulated on activation normal T cell expressed and secreted; SCF = stem cell factor; STAT6 = signal transducer and activator of transcription 6; TNF = tumor necrosis factor

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

ma/dermatitis szindróma (AEDS), ételallergia, urticaria és az anaphylaxia. Ezek a betegségek a lakosság széles körét érintik, és súlyos terhet jelentenek mind az egyén, mind a társadalom számára.

2001. február 15-én a Nature (21), másnap, február 16-án a Science (48) adott ki egy-egy különkiadást, The Human Genome címmel. Történelmi pillanat kortársai vagyunk, a megjelenő cikkek és a „link"-ként megadott adatbázisok az emberi genom gyakorlatilag teljes „könyvét" hozzáférhetővé tették. Ezen ismeretek és a hozzátartozó technikai háttér megteremtették a „humán genomika" tudomány létrejöttének lehetőségét. A humán genomika azt vizsgálja, hogy az ember genetikai állománya (a humán genom) hogyan határozza meg az ember fenotípusát, azaz abból kiindulva, hogy az egyes géneknek mi a funkciója és milyen mértékben fejeződnek ki (funkcionális genomika), egészen addig, hogy ezek hogyan szerveződnek működési egységgé, hogy a sejtek és magasabb szinten az egész organizmus megfelelően működjön. Ez orvosi példával élve annak a vizsgálatát is jelentheti, hogy az emberek közötti kis genetikai különbségek milyen betegségekre hajlamosítanak, ezek hogyan befolyásolják a terápiára adott választ és esetleg a mellékhatásokat (farmakogenomika), illetve, hogy a beteg és az egészséges emberek között milyen génexpressziós (génkifejeződési) különbségek vannak. Ezek a vizsgálatok új gének, eddig nem ismert faktorok ezreinek leírásához fognak vezetni, és a biotechnológia, a diagnosztika és a terápia radikális mintázatváltozását fogják eredményezni. Ma már nem csak egyes génekben, hanem génkombinációkban, egyidejű expressziós mintázatokban tudunk gondolkozni és kórállapoti alternatívák (például nocturnalis vs. nem nocturnalis asthma) vagy kezelésre való reaktivitási lehetőségek között lehet „prediktor" („jóslásra" alkalmas) génösszeállítások alapján választani, ami a személyre pontosított és a mellékhatásokat csökkentő kezelést és a megelőzést fogja lehetővé tenni.

Tanulmányunkban az allergiás megbetegedések genomikai vizsgálatainak legfrissebb eredményeit próbáljuk meg összefoglalni.

Allergiával kapcsolatos fogalmak

Az *allergia* eredetileg azt jelentette, hogy „eltérés az eredeti állapottól", amikor fehérjét adtak oltásként, vagy injekcióként, és a szérumból kiindulva számos káros immunreakciót tapasztaltak. Az *atópia* kifejezés a görög atopos szóból (jelentése nem megfelelő) ered, és eredetileg arra használták, hogy az asthmát és a szénanáthát megkülönböztessék az allergiától. Később a gyermekkori ekzemáról felismerték, hogy ugyanennek a szindrómának része, és gyakran jelölték atópiás dermatitisnek. Az általános használattal az allergia eredeti jelentése elveszett, és az allergia és az atópia kifejezéseket gyakran szinonímaként használják. 2001-ben az EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) újra definiálta az allergia és az atópia jelentését, és összefoglalónkban ezt használjuk mi is (24).

Az új definíció szerint az *allergia* immunológiai mechanizmus által indított túlérzékenységi reakció. Az allergián belül megkülönböztethetünk IgE által, és nem IgE által mediált allergiát. Összefoglalónkban az egyszerűség kedvéért allergia alatt IgE által mediált allergiát értünk.

Az *atópia* az egyéni vagy családi hajlam arra, hogy az egyén alacsony dózisú allergén, általában fehérjék hatására IgE-ellenanyagot termeljen, és olyan jellegzetes tüneteket mutasson, mint az asthma, rhinoconjunctivitis vagy az ekzema/dermatitis.

Az EAACI a betegségekre is új nómenklatúrát javasolt. Az immunológiai mechanizmusok által mediált asthmát allergiás asthmának, míg a régebben intrinsic asthmának nevezett betegséget nem allergiás asthmának definiálja. Összefoglalónkban az egyszerűség kedvéért asthmaként jelöljük az allergiás asthmát. Az eddig atópiás dermatitisként, vagy ekzemaként jelölt allergiás betegségeket atópiás ekzema/dermatitis szindrómának (AEDS) nevezi. A többi betegség elnevezését és a definíciókat lásd az irodalomban (24).

Az allergiás betegségek genomikai vizsgálatának nehézségei

Az allergia genetikai szempontból a multifaktoriális betegségek közé tartozik. Ez azt jelenti, hogy szemben az „egyszerű egygénes" betegségektől, mint például a cystás fibrosis vagy a phenylketonuria, ahol egyetlen gén meghibásodása okozza a betegséget, a multifaktoriális betegségekre való hajlamot több gén kölcsönhatása eredményezi, ráadásul a betegség megjelenéséhez nem csak genetikai, hanem környezeti tényezők is szükségesek. Az allergia szempontjából ez azt jelenti, hogy kölcsönhatás van a specifikus immunválaszt és az IgE-termelést befolyásoló gének között, amelyet erősen befolyásolnak különböző nem

1. táblázat: Az allergiás betegségek genomikai vizsgálatát nehezítő jellemzők

Probléma	Magyarázat
Multifaktoriális betegség	Sok gén + környezeti tényezők (pl.: allergének) kölcsönhatásával alakul ki
Genetikai heterogenitás	Különböző allélkombinációk hasonló fenotípushoz vezetnek
Fenokópia	Kizárólag környezeti hatások ugyanazt a klinikai képet eredményezik, mint a genetikai tényezők
Pleiotrópia	Ugyanaz a mutáció a környezet hatására más klinikai képet eredményezhet
Nehéz a pontos diagnózis	Nincs standard diagnózis Életkorral változhat a klinikai kép A tünetek epizódokban jelentkeznek Nem allergiás betegség hasonló tünetekkel Az allergiás betegségek gyakran együtt fordulnak elő

genetikai tényezők, különösképpen a számos környezeti allergén szintje és a velük való találkozás gyakorisága. A betegség genomikai hátterének feltérképezését számos probléma teszi különösen nehézzé *(1. táblázat)*. Az egyik a genetikai heterogenitás, amely azt jelenti, hogy különböző egymásra ható gének vagy gének csoportjai vezethetnek hasonló klinikai képhez. Allergiás betegségekben erre példa az, hogy különböző gének mutációi vezethetnek megnövekedett IgE-szinthez vagy fokozott gyulladási válaszhoz. A másik probléma a *fenokópia* jelensége, amely azt jelenti, hogy kizárólag környezeti tényezők is vezethetnek egy egyébként genetikai hátterű betegséghez. Példa erre, hogy megfelelő beavatkozással minden kísérleti állat allergiássá tehető. Szintén nehezíti a vizsgálatokat az úgynevezett *pleiotrópia*, amely azt jelenti, hogy ugyanazok a génmutációk más klinikai képhez vezethetnek a különböző környezeti tényezők hatására.

A következő probléma, amely megnehezíti az allergia genomikai hátterének vizsgálatát, az a genomikai kutatások azon feltétele, hogy olyan betegeket vizsgáljunk, akikben a klinikai jellegzetességek pontosan meghatározottak és behatároltak. Minél pontosabban tudjuk definiálni az adott öröklődő betegséghez tartozó klinikai képet, annál nagyobb az esély, hogy megtaláljuk annak genetikai hátterét. Az allergiás betegségek klinikai képének pontos meghatározása jelenti az egyik legnagyobb kihívást a kutatásokban. Például nincs olyan fiziológiai mérés, amellyel abszolút módon diagnosztizálni lehetne az allergiás rhinitist, vagy az AEDS-t.

Ezen kívül az allergiás klinikai kép gyakran egy mozgó célpont. A tünetek általában epizódokban jelentkeznek, és a betegség megnyilvánulása jelentősen módosulhat az életkorral. Például az asthmára jellemző mind a krónikus, mind az akut légúti gyulladás (általában IgE által mediált, vagy légúti allergénekre adott gyulladásos immunválasz). Amikor az asthmát definiáljuk, általában az akut gyulladás tüneteire és az ezzel együtt megnövekedett simaizomkontrakcióra, fokozott váladéktermelésre és vascularis permeabilitásra koncentrálunk. Ezzel szemben ezek közül egyik tényező sem változik meg jelentősen a krónikus légúti gyulladás következtében kialakuló strukturális és funkcionális változások után. Idősebb betegeken az asthma diagnózisát megzavarhatja a krónikus obstructiv pulmonalis betegség, vagy az erős dohányzás. Ezek a fenokópia klasszikus esetei és álpozitív betegeket jelentenek. Hasonlóan nehezíti az asthma vizsgálatát a felnőttekben gyakran előforduló ismeretlen patomechanizmusú nem allergiás asthma.

További nehézséget jelent a fenotípusspecifikus gének keresésében az a tény, hogy az allergiás betegségek nagyon sokszor együtt fordulnak elő. Az allergiás asthmás betegek 60–80%-ának allergiás rhinitise is van. Becslések szerint az AEDS-es újszülöttek 40%-ában 3–4 éves korára asthma fog kialakulni (5). Más tanulmányokban az asthmás betegek 35%-ának van AEDS-e (12) és az allergiás rhinitises betegek körülbelül 20–38%-ának van asthmája (25). Ez azt jelenti, hogy a genomikai vizsgálatokban az asthmás csoportban általában ugyanúgy kezelik azokat a betegeket, akiknek asthmája és allergiás rhinitise van, mint az asthmás és AEDS-es betegeket. Ha vannak olyan gének, amelyek az alsó légutak gyulladásáért felelősek (asthma), és olyanok, amelyek a felsőért (rhinitis), vagy általában az atópiás hajlamért, vagy az ekzemáért, akkor ezek a gének könnyen elveszhetnek ezekben a vizsgálatokban.

Az öröklődés vizsgálata

Az allergiás betegségek öröklődésének vizsgálatára a legfontosabb módszerek a szegregációs analízis (annak vizsgálata, hogy egyes családokon belül az adott fenotípus hogyan öröklődik, azaz szegregálódik), az ikerkutatások, és a „founder" populációk vizsgálata. A szegregációs analízisek azt jelzik, hogy vannak úgynevezett major (meghatározó, döntő) gének az allergiás megbetegedésekre való hajlamban. Az atópia és az IgE-szintek öröklődésére a multifaktoriális jellegből adódóan leírtak domináns, recesszív, kodomináns és poligénes modellt is. Az, hogy az asztmára, az AEDS-re és az atópiás állapotra való hajlam öröklődő, legélesebben az ikervizsgálatokból látszik. Az egypetéjű ikreknél az asthma konkordanciája (együttes előfordulása) szignifikánsan nagyobb, mint kétpetéjű ikreknél. Az asthma konkordanciája egypetéjű ikreknél a különböző tanulmányokban 26–75%-nak adódott (15). Az AEDS konkordanciája egypetéjű ikreknél 77%, míg kétpetéjűeknél 15%, ami jelzi a betegségre való hajlam erős genetikai hátterét (44). Az atópiás hajlam öröklődését támasztja alá az a megfigyelés, hogy olyan családokban, ahol egyik szülő sem szenved allergiás betegségben, gyermekeikben a betegség előfordulási rátája 11–13%, míg ahol mindkét szülő allergiás, ott a gyermekek 50–70%-a beteg (7).

Szintén fontos szerepük van az úgynevezett „founder" populációk vizsgálatának. Ezek különböző okokból (földrajzi elszigeteltség, vallási okok) genetikailag zárt populációk, amelyek kis számú családból alakultak ki (például finnek, észtek, izlandiak, vagy például az Amish és a Hutterite vallási közösségek). Mivel ezek genetikailag sokkal homogénebbek, mint az egyéb populációk, a genetikai heterogenitásból adódó zavaró hatások kiküszöbölhetőek.

Számos alkalommal figyeltek meg a betegségre való hajlamban szülői hatást, azaz a genetikai imprinting jelenséget. (Genetikai imprinting azt jelenti, hogy a szülőktől kapott gének nem egyformán fejeződnek ki az utódokban. Vannak olyan gének, amelyek közül csak az anyai fejeződik ki, és vannak olyanok, amelyek közül csak az apai. Ez egy szigorúan szabályozott folyamat, ettől való eltérések súlyos betegségekhez vezetnek.). Az atópiára való hajlam kockázata azokban a gyermekekben sokszor nagyobb, akiknek az anyja atópiás. Ennek a jelenségnek a magyarázata jelenleg még nem ismert. A hipotézisek közül van, amelyik a jelenséget az anyamagzat immunológiai egymásra hatásával magya-

rázza a terhesség alatt, illetve a szoptatáskor, van amelyik genetikai imprintinget feltételez, azaz azok közül a gének közül, amelyek az atópiára hajlamosítanak, inkább az anyaiak fejeződnek ki.

Genomikai vizsgálati módszerek

A betegségre való hajlamosító gének keresésére a humán genomban három alapvető módszert lehet megkülönböztetni *(2. táblázat):* 1. Teljes genom szűrés, ezen belül megkülönböztethetünk mikroszatellita és SNP- (angol kifejezés: „single nucleotide polymorphism", azaz pontmutáció) analízist; 2. jelölt gén analízis, és 3. microarray génexpressziós vizsgálatok. A drága, munkaigényes és komoly bioinformatikai, statisztikai hátteret igénylő, de sok információt adó módszerek a teljes genomot vizsgáló kapcsoltsági módszerek. Ezek közül az egyik leggyakrabban használt a mikroszatellita analízis. A mikroszatelliták olyan ismétlődő DNS-szekvenciák [például: (TA)n, vagy (CAG)n], amelyek nagyfokú polimorfizmust mutatnak a genomban. Ez azt jelenti, hogy van olyan ember, akinek 10 darab TA-szekvenciája van egymás után a genom egy adott pontján, és van, akinek 12, másoknak 15 stb. Ha például azt találjuk, hogy az asthmásokban egy adott helyen a 15 darab TA lényegesen gyakrabban fordul elő, mint nem asthmásokban, akkor feltételezhetjük, hogy annak a pontnak a közelében van egy olyan gén, amelyik befolyásolja az asthmára való hajlamot, és együtt öröklődik a $(TA)_{15}$-tel (a két locus egymással kapcsolt). Másik lehetőség, ha azt vizsgáljuk, hogy ezek a markerek együtt öröklődnek-e a betegséggel egy családon belül (szegregációanalízis). A humán genom teljes hosszában számos ilyen polimorf mikroszatellita markert találtak, amelyekkel végig lehet szűrni az egész genomot.

A Human Genome Project „melléktermékeként" hatalmas mennyiségű (jelenleg közel 3 millió darab) SNP-t találtak, azaz a különböző vizsgált humán mintákban ennyi különbséget találtak, egy elméleti, „vad" szekvenciához képest. Becslések szerint 10 független SNP együttes vizsgálata egy millió, 20 pedig már egy milliárd ember közül képes egyet kiválasztani. Ennek óriási jelentősége van, hiszen ezek a genetikai differenciák adják döntően az emberek közötti különbségeket. De az SNP-ket a mikroszatellitákhoz hasonlóan fel lehet használni teljes genom szűrésre is. Az utóbbi időben kifejlesztett microarray módszer segítségével egyszerre akár 100 000 SNP-t is lehet vizsgálni. Ha egyes SNP-k a betegekben gyakrabban fordulnak elő, az azt jelzi, hogy ott valamilyen betegségre hajlamosító gén lehet. A módszer hátránya, hogy a hagyományos statisztikai eljárásokkal nehezen értékelhető óriási adathalmazt eredményez, és a munka viszonylag költséges. A hagyományos statisztikai értékelést manapság felváltja a korszerű bioinformatika, a korrelációs analízisek új számítógépes megoldásai.

A másik elterjedt módszer az asszociációs vizsgálat. Ezekben valamilyen génvariációt vizsgálnak beteg és egészséges csoportokban, és elemzik, hogy kapcsolható-e az adott klinikai képhez. Ezt „jelölt gén" (angolul candidate gene) vizsgálatoknak is hívjuk, hiszen itt olyan géneket vizsgálunk, amelyekről feltételezzük, hogy szerepet játszanak az adott betegség kialakulásában.

A két módszer együtt a leghatásosabb, azaz a teljes genom szűrés után az adott területeken kereshetünk jelölt géneket, amelyekben ezután kereshetünk a betegekre jellemző mutációkat. Mindkét módszernek hátránya az allergia kutatásában az, hogy mivel rengeteg gén szerepelhet hajlamosító faktorként, óriási beteganyagot kell vizsgálni ahhoz (több ezret), hogy statisztikailag értékelhető eredményhez jussunk. Ez tehát a DNS szintjén meglévő genetikai különbségeket vizsgáló ún. strukturális genomika.

2. táblázat: Öröklődő betegségek genomikai hátterének vizsgálati lehetőségei

Módszer	Előny	Hátrány
Teljes genom mikroszatellita analízis	A teljes genom szűrése Egyszerre sok betegséglocus azonosítható Nem szükséges a molekuláris patomechanizmus előzetes ismerete	Drága és munkaigényes Sok beteg és kontroll szükséges A betegséget okozó gén sokszor több millió bázisra van a polimorf helytől, így nehéz megtalálni
Teljes genom SNP analízis	A teljes genom szűrése Egyszerre sok betegséglocus azonosítható Nem szükséges a molekuláris patomechanizmus előzetes ismerete Automatizálható Sok ismert SNP → finom térképezés lehetősége	Drága, eszközigényes Sok beteg és kontroll szükséges Túl sok adat, statisztikailag nehezen értékelhető
Jelölt gén asszociációs vizsgálat	Olcsó, gyorsan és egyszerűen kivitelezhető A betegséget okozó mutáció közvetlen kiszűrésének lehetősége	Populációs és környezeti különbségek miatt sokszor nehezen reprodukálhatóKis kapacitás A gének és a molekuláris patomechanizmusok előzetes ismerete szükséges
Microarray gén-expressziós vizsgálat	Automatizálható Betegségben szerepet játszó gének pontos felderítése Új patomechanizmusok megismerése Új jelölt gének megtalálása	Költséges infrastruktúra Emberen nehezen kivitelezhető és az állatokban sokszor nem ugyanazok az immunológiai folyamatok. A génexpressziók különbségének oka sokszor nehezen kideríthető

Egy ettől eltérő, más kérdésre választ kereső megközelítést jelentenek a génexpressziós vizsgálatok, melyek a funkcionális genomika egyik ágát képezik. A már előbb említett microarray módszert arra is fel lehet használni, hogy egyszerre több tízezer gén expresszióját vizsgáljuk. Azok a gének, amelyek eltérően expresszálódnak betegekben, mint egészségesekben, valószínűleg szerepet játszanak a betegség kialakulásában. A módszer hátránya, hogy AEDS kivételével humán mintákat csak korlátozottan lehet használni, hiszen itt szöveti expressziót kell vizsgálni, és például asthmásokból tüdőszövet vétele nehezen megoldható probléma, és bár a bronchoalveolaris lavage sejtjei használhatóak expressziós vizsgálatokra, vétele csak orvosilag indokolt esetben lehetséges. Ezért sokszor csak állatkísérletek eredményei állnak rendelkezésre, amelyek emberre történő alkalmazása korlátozott.

A genomikai vizsgálatok eredményei

Eddig 5 csoport publikált eredményeket teljes genom szűrésről asthmás betegekben és közel 500 genetikai kapcsoltsági és asszociációs tanulmány több mint 500 atópia- és asthmalocust publikált a genom teljes hosszában (18). A vizsgálatok legnagyobb része asthmásokat tanulmányozott feltehetőleg a betegség nagy gazdasági jelentősége miatt, valamint mert az asztmára jellemző bronchialis hiperreaktivitás könnyebben definiálható és mérhető, mint a többi allergiás betegségre jellemző klinikai kép.

Az allergiás betegségekre jellemző géneket csoportosíthatjuk a gének funkciója alapján: 1. immunválaszgének, amelyek meghatározzák, hogy például a környezeti allergénekkel szemben milyen specifikus immunválaszt ad a szervezet; 2. nem specifikus immunválasz gének, melyek a szervezet IgE-termelését határozzák meg; 3. klinikai fenotípus specifikus gének (például asthma, allergiás rhinitis, AEDS), melyek a betegség megjelenési formáját befolyásolják.

Összefoglalónkban szisztematikusan, kromoszómák szerint azokat az eredményeket emeljük ki, amelyek több tanulmányban is konzekvensen szerepeltek, illetve jelenlegi tudásunk alapján jelentősnek tűnnek. A jelölt gének és kromoszómalokalizációjuk a *3. táblázatban* szerepelnek.

2-es kromoszóma

Több tanulmány talált kapcsolt markert az asthmával a 2q pozícióban (18, 49). A jelölt gének közül kiemelkedik a gyulladásokban kulcsfontosságú IL-1 géncsalád.

5-ös kromoszóma

Először szegregációs analízissel Amish populációba tartozó családokat vizsgálva találtak genetikai kapcsoltságot az össz-IgE-szint és az 5q31 régió között (32), melyet ezután többen is megerősítettek. Mások kapcsolatot találtak a régió és az eosinophil sejtszám között, s az 5q31-33 lett az atópia és az asthma egyik legtöbbet vizsgált régiója. Az 5q31-33 régió több olyan gént tartalmaz, amely modulálja az atópiás választ. Itt található az IL-4, az IL-13, az IL-5, a CD14 és a GM-CSF génje. Az IL-4 és az IL-13 fontos szerepet játszik

3. táblázat: Az allergiás megbetegedésekkel kapcsoltságot mutató jelölt gének kromoszómalokalizációja és feltételezett funkciója

Kromoszóma régió	Jelölt gének	Feltételezett funkció	Fenotípus
2q	IL-1 géncsalád	Gyulladásos válasz befolyásolása	Asthma
5q31-q33	IL-4, IL-13, GM-CSF	B-sejtek átkapcsolása IgE-termelésre, Th2-válasz kiváltása	Emelkedett IgE-szint, asthma
	IL-5	Eosinophil sejtek felszabadítása a csontvelőből, eotaxin- (eosinophil kemoattraktáns) termelés fokozása	Asthma, bronchialis hiperreaktivitás
	CD14	Bakteriális LPS-kötő receptor	Emelkedett IgE-szint
6p21.3	HLA-D	Antigénbemutatás	Specifikus IgE-, vagy IgG-antitestek
	TNFα	Gyulladásos válasz közvetítése	Asthma
7q31	CFTR	Tüdőben transzmembrán kloridion-csatorna	Allergiás bronchopulmonalis aspergillosis
11q13	FcεRI-β	Basophil, dendritikus és hízósejteken IgE-receptor	Atópia, asthma, anyai öröklődés
	CC16	Légúti gyulladás szabályozása	Asthma
12q14.3-q24.31	INF-γ	IL-4-aktivitás gátlása	Asthma, atópia, össz-IgE
	SCF	IL-4-termelés	
	STAT6	Esszenciális citokinregulált transzkripciós faktor	
	NFY-β	IL-4 és a HLA-D gének transzkripcióját növeli	
	NNOS	Az NO vasodilatator és légúti gyulladási regulátor	Asthma
14q11.2-q13	T-sejt-receptor-α és δ	Kölcsönhatásba lép az MHC-peptid-komplexekkel	Specifikus IgE-antitestek
16p21	IL-4R	IL-4-nek (és az α-alegység az IL-13-nak is) receptora	Atópia, asthma
17q11.2	RANTES, MCP-1 eotaxin	Leukocyták gyulladáshoz vonzása (kemokinek)	Asthma, AEDS

a B-sejtek IgE-termelésre való átkapcsolásában, míg az IL-5 az eosinophilia kialakulását befolyásolja.

Az IL-4 gén közelében elhelyezkedő mikroszatellita marker és a nem specifikus (össz-) IgE-szint között szoros összefüggést találtak (32). A génekben több polimorfizmust is felfedeztek, melyek közül az IL-13 polimorfizmusai asszociáltak emelkedett IgE-szinttel (17), míg egyes tanulmányokban az IL-4-589*T homozigótaságot asthmával, rhinitissel és atópiával hozták összefüggésbe (42).

Polimorfizmust találtak a bakteriális lipopoliszacharid (LPS) nagy affinitású receptorának (CD14) transzkripciós starthelye előtt is, amely szintén összefüggést mutatott az össz-IgE-szinttel. A polimorfizmus megnövekedett sCD14- (szolúbilis CD14-) szinttel járt. Mivel az atópia prevalenciája és az LPS-szint között inverz összefüggés van, ez magyarázhatja a gyermekkori fertőzés és az atópia közötti kapcsolatot (2).

6-os kromoszóma

A 6-os kromoszómán található MHC-régió és az atópia között több tanulmány is szoros összefüggést talált, és feltételezések szerint ez az atópia/asthma egyik major régiója (11, 47, 49). Ez a régió több olyan gént tartalmaz, amely a természetes és a specifikus immunválaszban fontos szerepet játszik.

Az MHC II. osztályába tartozó gének meghatározóak abban, hogy a szervezet milyen allergénekre ad immunválaszt. Ezt támasztotta alá az az eredmény, hogy a parlagfű Amb5 allergénjére immunválaszt adó 80 fehér egyén közül 78 (97,5%) rendelkezett HLA-DR2 és Dw2 (DR2.2) haplotípussal, míg ez az arány a nem reagálóknál csak 22% volt (33). Ezután más allergénekre (fűpollenek, illetve poratka Der p1 és Der p2) is igazolták, hogy a HLA-D szubrégió (DR, DQ, DP; 6p21.3) bizonyos haplotípusai fontos szerepet játszanak az allergénekre adott kóros immunválasz kialakulásában (36). Általában igaz, hogy minél kisebb egy allergén (azaz minél kevesebb epitópja van), annál inkább azonosítani lehet a HLA-D régióban az immunválaszért felelős haplotípust.

Mind az MHC I., mind a III. osztályába tartozó gének, akárcsak a nem klasszikus MHC gének szerepet játszhatnak az asthma allergiás és nem allergiás patomechanizmusában. Erre példa a tumornecrosis faktor-α (TNF-α), amely egy potens gyulladási citokin, és nagy mennyiségben található az asthmások gyulladásos légútaiban. A TNFα–308A polimorfizmust, amely emelkedett TNFα-szintet okoz, több tanulmányban is összefüggésbe hozták asthmával (29, 37). Ez mutatja az asthmaticus válasz gyulladásos természetét, amely elkülöníthető az atópiától.

Itt utalnunk kell arra, hogy a magyar populáción elvégzett saját eredményeink nem támasztották alá ezeket az eredményeket (*Szalai Cs. és mtsai* nem publikált eredménye).

7-es kromoszóma

Több markert is találtak, amely arra utal, hogy a 7-es kromoszómán is vannak, atópiára, asthmára vagy eosinophiliára hajlamosító gének. Közvetlen összefüggést találtak a cystás fibrosist okozó CFTR génben található mutációk és az asthma bizonyos fenotípusára (allergiás bronchopulmonalis aspergillosis) való hajlam között (35).

T-sejt-receptor gének is találhatók a 7q kromoszómakaron, melyek szintén szerepet játszanak az IgE immunválasz genetikai módosításában (38).

11-es kromoszóma

Több jelölt régió is található ezen a kromoszómán. Már 1989-ben találtak mikroszatellita markerrel kapcsoltságot a 11q13 és az atópia között (9). Később a nagy affinitású IgE-receptor β-láncának (FcεRI-β) génjét lokalizálták erre a régióra. Ez a receptor az elsődleges effektor az IgE azonnali hypersensitivitast okozó hatásában. A genetikai kapcsoltság és az atópiával való asszociáció erős anyai hatást mutat, azaz a betegség akkor öröklődik együtt az alléllal, ha a gyermek az anyától kapja (10).

Az FcεRI-β génben található polimorfizmust összefüggésbe hozták atópiával, asthmával, bronchialis hiperreaktivitással és súlyos AEDS-sel. Kapcsolatot találtak a polimorfizmus és a parazitákkal erősen fertőzött ausztrál őslakosok IgE-szintje között, ami helminthiasisban a gén védő szerepére utal. Mindezek ellenére a talált Ile181Leu polimorfizmus jelentősége vitatott. Egyrészt funkcionálisan semmilyen változást nem okoz a receptor működésében, másrészt több tanulmányban egyáltalán nem találták meg (1). Ezek közé tartozik az általunk vizsgált magyar populáció is, amelyben sem asthmásokban, sem egyéb allergiás betegségekben szenvedőkben nem találtuk meg a polimorfizmust (*Szalai Cs. és mtsai* nem publikált eredménye).

Egyesek szerint ígéretesebb jelölt a Glu237Gly polimorfizmus, amelyet ausztrál, angol és japán populációkban is kapcsolatba hoztak asthmával és bronchialis hiperreaktivitással (1).

Ugyanebben a régióban található CC16 gén, amelyben az első exon nem kódoló régiójában találtak egy polimorfizmust (a 38-as adenin változott guaninné). A polimorfizmus homozigóta formában 6,9-szeres, heterozigóta formában 4,2-szeres asthma kockázatcsökkenést okozott, a publikált (vad) szekvenciára homozigótákkal összehasonlítva (28).

12-es kromoszóma

Kapcsoltsági analízisek ezt a kromoszómát mind az atópiával, mind az asthmával összefüggésbe hozták (16, 40, 49). A 12q14.3-q24.1 régióban található az interferon-γ génje, amelyik az IL-4 aktivitását gátolja, a STAT6 citokin jelátvitelben szerepet játszó transzkripciós faktor, az őssejtfaktor (SCF), amely az IL-4 termelésében játszik szerepet és a nukleáris faktor Y β-alegysége (NFY-β), amely az IL-4 és a HLA-D gének transzkripcióját növeli. Itt található a neuronalis NO-szintetáz génje is, amelyben több polimorfizmust is kapcsolatba hoztak az asthmával (16). Az NO (nitrogén-monoxid) fontos szerepet játszik a légúti homeostasis fenntartásában és a gyulladásos folyamatok szabályozásában, valamint értágító hatású.

A kromoszóma finomabb feltérképezése jelenleg zajlik, amellyel feltehetően megtalálhatók lesznek a betegségre hajlamosító génváltozatok. Az eddigi eredmények alapján feltételezhető, hogy a régió legalább egy, de inkább két asthma- és atópiagént tartalmaz.

13-as kromoszóma

Mind a teljes genom, mind az asszociációs vizsgálatok kapcsolatot találtak a 13q régió és az atópia között (40). A Hutterite családokon végzett vizsgálatokban a 13q21.3 és az asthma között találtak kapcsoltságot. Háziporatkára allergiás asthmás gyerekben a 13q14 régióval találtak összefüggést (19).

14-es kromoszóma

A 14q11.2–13-as régió több tanulmányban mind genetikai kapcsoltságot, mind allélasszociációt mutatott a specifikus IgE-válasszal (18, 31). Itt található a T-sejt-receptor α- és δ-láncainak génje, amelyek mindkét T-sejt-típus (αβ és γδ) antigénreceptor heterodimerének egyik láncát jelentik. Ebben a régióban van az egyik legjobban ismert transzkripciós faktor inhibitorának, a számos immunológiai funkcióban szereplő NFκB-1-nek a génje is.

16-os kromoszóma

Többen is találtak kapcsoltságot a 16p21 locusban található marker és az atópiás fenotípus között (13). A legjelentősebb jelölt gén ebben a régióban az IL-4 -receptor (IL-4R). Az IL-4R az α-alegységén keresztül nem csak az IL-4, hanem az IL-13 kötésében és funkciójában is közreműködik, így fontos szerepet játszhat az allergiás betegségekben. A génben több SNP-t is találtak, melyek közül az Ile50Val az extracellularis doménben helyezkedik el, és hatására a receptor erősebben köti az IL-4-t. A Glu576Arg polimorfizmus a jelátviteli intermedierekhez való kötődést változtatja meg. Mindkét esetben a receptor felerősödött jelátvitelét tapasztalták. A vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az 576-os arginin atópiára hajlamosító hatása domináns, míg az 50-es valin autoszomális recesszív öröklődést mutat. Az egyik vizsgálatban a Glu576Arg polimorfizmus nem csak asthmára hajlamosított, de a polimorfizmussal rendelkező asthmásokban a betegség tünetei súlyosabbak is voltak, így betegségmódosító hatása is lehetséges ennek a génváltozatnak (41).

17-es kromoszóma

Több etnikumban is találtak kapcsoltságot az asthma és a 17-es kromoszóma között, míg egyéb allergiás betegséggel ilyen összefüggést nem találtak (46, 47). Több jelölt gén van ezen a kromoszómán, de közülük kiemelkedik a 17q11.2 pozícióban található kemokin géncsoport. A kemokinek kemotaktikus citokinek, melyek lényeges szerepet játszanak a leukocytáknak a gyulladás helyére történő vonzásában (3). Mind állat-, mind humán kísérletekkel igazolták a kemokinek szerepét az allergiás betegségekben (30). A RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) kemokinnek fontos szerepet tulajdonítanak mind az AEDS-ben, mind asthmában (39). A RANTES promoterében két polimorfizmust is találtak, amelynek hatására a RANTES expressziója megnő. Ezek közül a RANTES -403A polimorfizmust hozták összefüggésbe AEDS-sel és asthmával.

Csoportunk is intenzíven foglalkozik a kemokinek szerepével allergiás betegségekben. Az általunk vizsgált betegekben nem találtunk összefüggést a RANTES promoter polimorfizmusok és az AEDS vagy az asthma között (27). Ezzel szemben a monocyta kemoattraktáns fehérje-1 (MCP-1)–2518G allél az asthmás gyermekekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint egészséges, vagy nem asthmás allergiás gyermekekben (46). Állatkísérletekben mind az MCP-1, mind receptora a CCR2, fontos szerepet mutat a bronchialis hiperreaktivitásban. Jelenlétében a differenciálatlan T-lymphocyták IL-4-termelő Th2-sejtté alakulnak (az allergiás betegségekre a Th2-es irányba eltolódott immunválasz a jellemző), valamint a hízósejtekben hisztamin- és leukotrién C4-felszabadulást okoz (6). Ez utóbbi két effektor molekula fontos szerepet játszik az asthma tüneteinek kialakulásában. Az MCP-1 -2518G polimorfizmus a gén szabályozó régiójában található, és az MCP-1 fokozott termelődését okozza. Eredményeink alapján az asthmára való hajlam dominánsan öröklődik az MCP-1 -2518G-vel. Az MCP-1 G/G homozigótákban szignifikánsan magasabb volt az eosinophil sejtszám és súlyosabb tüneteket mutattak, összehasonlítva az A/A és az A/G genotípusú betegekkel.

Farmakogenomikai eredmények

Az emberek jelentősen eltérnek abból a szempontból is, hogy hogyan reagálnak az egyes gyógyszerekre. Az eltérés fő oka a genomok közötti különbségben rejlik, és a genomika segít abban, hogy megtaláljuk az egyes betegségekre, az egyénre szabott, leghatásosabb és legkevesebb mellékhatással járó kezelést.

Az asthma esetében már vannak farmakogenomikai eredmények is. Az 5-lipoxigenáz gén promoterében található génvariációról kimutatták, hogy befolyásolja az antileukotrién ABT-761 hatását (50). A leukotrién C4 szintetáz promoter polimorfizmusa összefüggést mutatott az aszpirin indukálta asthmával, és valószínűleg a kezelésre adott választ is befolyásolja (43).

A β_2-adrenoceptor (β_2-AR) a citokin géncsoport mellett helyezkedik el 5q32-es pozícióban. A β_2-AR több alapvető gyógyszernek is a legfontosabb célpontja (β_2-receptor-agonisták), melyeket akut bronchoconstrictio kezelésére használnak asthmában. Eddig 9 polimorfizmust találtak, melyek nem fordultak elő gyakrabban asthmásokban, mint egészségesekben. Ezzel szemben a Gly16 génváltozat gyakrab-

ban fordult elő szteroidfüggő asthmásokban. Szintén gyakrabban fordult elő a polimorfizmus az éjszakai tüneteket mutató asthmásokban. Funkcionális vizsgálatok kimutatták, hogy a Gly16 homozigótáknál jobban csökken β_2-agonistákkal való krónikus kezelést követően a bronchodilatatiós válasz, mint az Arg16 homozigótákban (8,23).

Az 5q32-es locuson található az általános jelentőségű glucocorticoid receptor gén is. A GcR genetikai sokféleségéből adódó következmények nagymértékben befolyásolhatják a szteroid gyulladáscsökkentő szerek hatását (fokozott vagy csökkent szteroidérzékenység) (14). Kimutattak egy, az asthma családi halmozódásával korreláló markert (D5S436), amely a GcR és az IL4 gén között lokalizálódik a genomban. Kérdés, hogy a fizikai közelség megjelenik-e e két gén expressziójának szabályozásában is.

Az allergia kezelésében döntő jelentőségűek a hisztamin hatását csökkentő szerek. A hisztamin bioszintézisében, lebontásában és a hisztaminreceptorokban észlelhető polimorfizmusok fontos szerepet játszhatnak a hisztamin hatását gátló szerekre való egyéni válaszban. A hisztamin lebontásában szereplő hisztamin-N-metil-transzferáz (HNMT) bizonyos variánsai és az asthma között familiáris halmozottságú kapcsolatot sikerült kimutatni. Ugyancsak ismert a hisztidindekarboxiláz (HDC), a hisztaminreceptorok és a másik hisztamint lebontó enzim, a diamino-oxidáz (DAO) genetikai variabilitása is a populációban (22). Szinte biztosnak vehető, hogy a hisztamingenomika éveken belül az allergológiai, hisztaminbiológiai kutatás homlokterébe kerül. Nagyon lényeges, elsősorban a hisztaminantagonisták mellékhatásai szempontjából a xenobiotikum metabolizációban kritikus jelentőségű citokrom p450 molekulák számottevő genetikai sokfélesége, amelyet ma már chiptechnikával vizsgálnak.

A PAF bioszintézisében szereplő enzimek, valamint adhéziós fehérjék (integrinek, szelektinek) génheterogenitása ugyancsak kutatás tárgya az allergológiában.

Állatkísérletek eredményei

Az állatkísérleteknek óriási a jelentősége a különböző gének funkciójának és a betegségek genomikai hátterének tisztázásában. A microarray génexpressziós vizsgálatok lehetőséget nyújtanak egyszerre több tízezer gén, akár az egész genom expressziójának nyomon követésére egészséges és kóros állapotokban és különböző kezelések hatására. A transzgenikus állatok, melyekben egy vagy több gént inaktiválhatunk (kiüthetünk, „knock-out" „KO állatok"), vagy akár egyes szervekben, vagy az egész szervezetben módosíthatjuk expressziójukat, alkalmasak a gének funkcióinak, esetleg betegségekben betöltött szerepének vonatkozásában. Ezekben a kísérletekben is rengeteg értékes eredmény született főleg az asthma vizsgálatában. Ezek közül csak néhány érdekesebb eredményt emelünk ki.

Symula és mtsai transzgenikus állatokon bizonyították, hogy az IL-4 és az IL-13 gének expressziós változásai befolyásolják az asthma fenotípusát (45).

Egy másik tanulmányban a prosztaglandin D2-receptor KO egéren kimutatták, hogy az állatokban szenzitizálással, hasonlóan a vad törzzsel, emelkedett szérum-IgE-szintet lehetett elérni, de nem alakult ki bronchialis hiperreaktivitás és eosinophilia a tüdőben, és ugyanitt kisebb volt a Th2-citokinek képződése és a limfociták beszűrődése is, összehasonlítva a vad állatokkal (34). Az eredmények alapján a prosztaglandin D2 egy hízósejt eredetű mediátor, amely asthmatikus választ vált ki.

Humbles és mtsai egérmodellen a komplement C3a szerepét bizonyították az asthma patogenezisében (20).

Mások microarray analízissel a komplement C5 szerepét bizonyították asthmában. A C5-hiányos állatokban nem alakult ki asthma. Hasonló hatása volt a C5R1-receptor blokkolásának is (26).

Az MCP-1 receptor CCR2 KO (CCR2 –/–) állatokban mind az allergén, mind az MCP-1 által kiváltott légúti hiperreaktivitás szignifikánsan alacsonyabb volt vad állatokkal összehasonlítva. A hatás kapcsolatba volt hozható a leukotrién C4-szinttel, amely CCR2 –/– állatokban nem nőtt meg allergén vagy MCP-1 hatására, szemben a vad állatokban tapasztalható szignifikáns növekedéssel. Ezek alapján az MCP-1/CCR2 rendszernek szerepe van a leukotrién C4-felszabadulásban, és így blokkolása hozzájárulhat az asthma tüneteinek enyhítésében (6).

Saját folyamatban lévő kutatásainkban hisztaminmentes (hisztidindekarboxiláz-KO) egerekben előidézett allergiás és gyulladási folyamatok jellemzésével is foglalkozunk.

Összefoglalás

Az allergiás betegségek patomechanizmusával, epidemiológiájával és kezelésével a klinikai immunológia egyik ága, az allergológia foglalkozik. Hasonlóan más területekhez az allergológia (és a hozzá kapcsolódó gyógyítási eljárások) sem nélkülözhetik ma már a genomikai megközelítést. Az allergia genomikai kutatásának eddigi eredményei alapján fel lehet állítani egy új modellt a betegség kialakulásának magyarázatára (4). Ebben a modellben az első géncsoportba olyan „betegséggének" tartoznak, amelyek az immunrendszer különböző betegségeire közvetve vagy közvetlenül hajlamosítanak. Ide tartoznak az allergiával genetikai kapcsoltságot mutató autoimmun és immunbetegségek közös génjei, mint a Crohn-betegség, IDDM, SLE, psoriasis, sclerosis multiplex és az asthma. Érdekesség, hogy ezek a betegségek az asthmát leszámítva Th1-típusú betegségek. Elképzelhető, hogy a Th2-típusúnak tartott asthmának is van Th1-típusú komponense, ahogy például a krónikus AEDS már Th1-túlsúlyt mutat.

A második géncsoportba tartozó géneket betegségspecifikus géneknek lehet nevezni. Ide tartoznak az allergiás megbetegedések különböző fenotípusá-

hoz (asthma, allergiás rhinitis, AEDS) tartozó géncsoportok. Ebbe a csoportba tartoznak az úgynevezett major gének (például Th2-citokinek, vagy a kemokinek génjei), amelyek hozzájárulnak a fenotípusok különböző expressziójához, mint például az IgE-termelés emelkedése, vagy a megnövekedett gyulladási válasz.

A következő géncsoport a légút gyulladásáért és a hiperreaktivitásáért felelős. Itt elképzelhető, hogy vannak a légút gyulladása mellett a betegség súlyosságáért felelős gének is, amelyek kombinációja határozza meg a betegség fenotípusát. Ez azon a megfigyelésen alapszik, hogy az asthma és az allergiás rhinitis a légúti gyulladás egyfajta kontinuumát alkotják, s míg az enyhe betegséget mutatókban inkább csak allergiás rhinitis alakul ki, addig a súlyosabb betegekben mindkét betegség kifejlődik. Egy másik lehetséges modellben vannak közös asthma- és allergiás rhinitis gének, és vannak módosító gének, amelyek meghatározzák az asthma kialakulásának végső kockázatát.

Végül a környezeti tényezők kulcsfontosságúak az allergiás betegségek megjelenésében. Egy allergénnel szembeni allergia kialakulásához szükség van az illető allergénnel való megfelelő találkozásra és az IgE-típusú immunválasz kialakítására. Ezen szükségszerű folyamat mellett azonban az allergiás megbetegedések prevalenciájának utóbbi években tapasztalható robbanásszerű emelkedése felhívja a figyelmet az allergéneken kívüli, egyéb környezeti hatások jelentőségére is. Ezek a hatások, ma még tisztázatlan mechanizmussal a szervezet immunválaszát Th2 (atópiás) irányba tolják el. A jelenséget nem lehet kizárólag új allergének hirtelen megjelenésével magyarázni, és természetesen az emberi genom sem változott meg ilyen drámai módon. Az egyik legnépszerűbb elmélet a „tisztasághipotézis", amely a jelenséget azzal magyarázza, hogy túlságosan steril és parazitamentes világban élünk, és szervezetünk új „ellenséget" keres magának. Ezt a hipotézist számtalan bizonyíték támasztja alá, de van számos példa, amely más mechanizmusok meglétére is utal.

A betegségre való hajlamot döntően befolyásoló major gének és a betegséget módosító minor gének komplex egymásra hatása meghatározza az egyén kockázatát a betegségre. A genomikai és a környezeti tényezők végül egymásra szinergisztikusan hatva alakítják ki az allergiás megbetegedéseket.

Az elmúlt néhány évben nagymértékben fejlődött tudásunk az allergiás gyulladási folyamatok genomikai szabályozásának megismerésében. Ennek ellenére nagyon messze vagyunk még tudásban attól, hogy az allergiás betegségek genomikai hátterét megértsük. A rendelkezésre álló információk (emberi és a modellállatok genomiális szekvenciái), az egyre fejlődő módszerek (microarray, DNS-szekvenálás, transzgenikus állatok), és az ilyen komplex mechanizmusok megfejtéséhez nélkülözhetetlen (bio)informatika valószínűsítik, hogy a probléma megoldásához egyre közelebb kerülünk. Talán nincs olyan messze az a jövő, amelyben az allergia patomechanizmusát megismerve gyógyítani, sőt megelőzni tudjuk a betegséget.

IRODALOM: 1. *Anderson, G. G., Cookson, W. O. C. M.:* Recent advances in the genetics of allergy and asthma. Mol. Med. Today., 1999, *5*, 24-273. – 2. *Baldini, M., Lohman, I. C., Halonen, M. és mtsai:* A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with ciculating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. Am. J. Respir. Cell. Moll. Biol., 1999, *20*, 976-983. – 3. *Baggiolini, M.:* Chemokines and leukocyte traffic. Nature, 1998, *392*, 565-568. – 4. *Barnes, K. C.:* Evidence for common genetic elements in allergic disease. J. Allergy Clin. Immunol., 2000, *106*, S192-200. – 5. *Bergmann, R. L., Edenharter, G., Bergmann, K. E. és mtsai:* Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. Clin. Exp. Allergy, 1998, *28*, 965-970. – 6. *Campbell, E. M., Charo, I. F., Kunkel, S. L. és mtsai:* Monocyte chemoattractant protein-1 mediates cockroach allergen-induced bronchial hyperreacivity in normal but not CCR2 –/– mice: The role of mast cells. J. Immunol., 1999, *163*, 2160-2167. – 7. *Chatila, T. A.:* Genetics of atopic diseases. Curr. Opin. Pediatr., 1998, *10*, 584-587. – 8. *Cookson, W.:* The allience of genes and environment in asthma and allergy. Nature, 1999, *402S*, B5-B11. – 9. *Cookson, W. O. C. M., Sharp, P. A., Faux, J. és mtsai:* Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. Lancet, 1989, *1*, 1292-1295. – 10. *Cookson, W. O. C. M., Young, R. P., Sandford, A. J. és mtsai:* Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. Lancet, 1992, *340*, 381-384. – 11. *Daniels, S. E., Bhattacharyya, S., James, A. és mtsai:* A genome wide search for quantitative trait underlying asthma. Nature 1996, *383*, 247-250. – 12. *Dawson, B., Illsley, R., Horobin, G. és mtsa:* A survey of childhood asthma in Aberdeen. Lancet, 1969, *1*, 827-830. – 13. *Deichmann, K. A., Heinzmann, A., Forster, J. és mtsai:* Linkage and allelic association of atopy and markers flanking the IL4-receptor gene. Clin. Exp. Allergy., 1998, *28*, 151-155. – 14. *Drazen, J. M., Silverman, E. K., Lee, T. H.:* Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. Br. Med. Bull., 2000, *56*, 1054-1070. – 15. *Duffy, D. L., Martin, N. G., Battistutta, D. és mtsai:* Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. Am. Rev. Respir. Dis., 1990, *142*, 1351-1358. – 16. *Gao, P. S., Kawada, H., Kasamatsu, T. és mtsai:* Variants of NOS1, NOS2 and NOS3 genes in asthmatics. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, *267*, 761-763. – 17. *Graves, P. E., Kabesch, M., Halonen, M. és mtsai:* A cluster of seven tightly linked polymorphisms is associated with total serum IgE levels in three populations of white chidren. J. Allergy. Clin. Immunol., 2000, *105*, 506-513. – 18. *Hakonarson, H., Wjst, M.:* Current concepts on the genetics of asthma. Curr. Opin. Pediatr., 2001, *13*, 267-277. – 19. *Hizawa, N., Freidhof, L., Chiu, Y. és mtsai:* Genetic regulation of Dermatophagoides pteronyssinus-specific IgE responsiveness: a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 1998, *102*, 436-442. – 20. *Humbles, A. A., Lu, B., Nilsson, C. A. és mtsai:* A role for the C3a anaphylatoxin receptor in the effector phase of asthma. Nature, 2000, *406*, 998-1001. – 21. *International Human Genome Sequencing Consortium:* Initial sequencing and analysis of the human genome Nature, 2001, *409*, 860-921. – 22. *Igaz, P., Szalai, Cs., Falus, A.:* Histamine genomics; polymorphisms of the genes involved in the synthesis, action and degradation of histamine. Am. J. Pharmacogenomics, közlésre elküldve, 2001. – 23. *Israel, E., Drazen, J. M., Ligget, S. B. és mtsai:* The effect of polymorphisms of the β2-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in Asthma. Am. Respir. Crit. Care Med., 2000, *162*, 75-80. – 24. *Johansson, S. G. O., Hourihane, J. O. B., Bousquet, J. és mtsai:* A revised nomenclature for allergy. Allergy, 2001, *56*, 813-824. – 25. *Kapsali, E., Horowitz, F., Diemer, F. és mtsai:* Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. J. Allergy Clin. Immunol., 1997, *99*, S138. – 26. *Karp, C. L., Grupe, A., Schadt, E. és mtsai:* Identification of complement factor 5 as a susceptibility locus for experimental allergic asthma. Nat. Immun., 2000, *1*, 221-225. – 27. *Kozma, G. T., Falus A., Bojszkó, Á. és mtsai:* Lack of association between atopic eczema/dermatitis syndrome and polymorphisms in the promoter region of RANTES and regulatory region of MCP-1. Allergy, 2001, közlésre elfogadva. – 28. *Laing, I. A., Goldblatt, J., Eber, E. és mtsai:* A polymorphism of the CC16 gene is associated with an increased risk of asthma. J. Med. Genet., 1998, *35*, 463-467. – 29. *Li Kam Wa, T. C., Mansur, A. H., Britton, J. és mtsai:* Association between – 308 tumor necrosis factor promoter polymorphism and bronchial hypereacivity in asthma. Clin. Exp. Allergy, 1999, *29*, 1204-1208. – 30. *Lukacs, N. W., Oliveira, S. H. P., Hogaboam, C. M.:* Chemokines and asthma: redundancy of

function or a coordinated effort? J. Clin. Invest., 1999, *104*, 995-999. – 31. *Mansur, A. H., Bishop, D., T., Markham, A. F. és mtsai:* Suggestive evidence for genetic linkage between IgE phenotypes and chromosome 14q markers. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999, *159*, 1796-1802. – 32. *Marsh, D. G., Neely, J. D., Breazale, D. R. és mtsai:* Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q91.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. Science, 1994, *264*, 1152-1155. – 33. *Marsh, D. G., Zwollo, P., Huang, S. K. és mtsai:* Molecular studies of human response to allergens. Cold Springer Harbor Symposia on Quantitative Biology, 1989, *54*, 459-470. – 34. *Matsuoka, T., Hirata, M., Tanaka, H. és mtsai:* Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma. Science 2000, *287*, 2013-2017. – 35. *Miller, P. W., Hamash, A., Macek, M. J. és mtsai:* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am. J. Hum. Genet., 1996, *59*, 45-51. – 36. *Moffat, M. F., Cookson, W. O. C. M.:* The genetics of specific allergy. In Genetics of Asthma and Atopy (Monogr. Allergy.) Szerk.: Hall, I. P., Karger, Basel, 1996, *33*, 71-97. – 37. *Moffat, M. F., Cookson, W. O. C. M.:* Tumor necrosis factor haplotypes and asthma. Hum. Mol. Genet., 1997, *6*, 551-554. – 38. *Moffat, M. F., Hill, M. R., Cornelis F. és mtsai:* Genetic linkage of T cell receptor α/β complex to specific IgE responses. Lancet, 1994, *343*, 1597-1600. – 39. *Nickel, R. G., Casolaro, V., Wahn, U. és mtsai:* Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES. J. Immunol., 2000, *164*, 1612-1616. – 40. *Ober, C., Cox, N. J., Abney, M. és mtsai:* Genome wide search for asthma susceptibility loci in a founder population. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. Hum. Mol. Genet., 1998, *7*, 1393-1398. – 41. *Rosa-Rosa, L., Zimmermann, N., Bernstein, J. A. és mtsai:* The R576 IL-4 receptor α allele correlates with asthma severity. J. Allergy Clin. Immunol., 1999, *104*, 1008-1014. – 42. *Rosenwasser, L. J., Klemm, D. J., Dresback, J. K. és mtsai:* Promoter polymorphisms in chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. Clin. Exp. Allergy, 1995, *25 (Suppl.)*, 74-78. – 43. *Sanak, M., Simon, H. U., Szczeklik, A.:* Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. Lancet, 1997, *350*, 1599-1600. – 44. *Schultz, L. F., Holm, N. V., Henningsen, K.:* Atopic dermatitis. A genetic epidemiologic study in a population-based twin sample. J. Am. Acad. Derm., 1986, *15*, 487-494. – 45. *Symula, D. J., Frazer, K. A., Ueda, Y. és mtsai:* Functional screening of an asthma QTL in YAC transgenic mice. Nat. Genet., 1999, *23*, 241-244. – 46. *Szalai, C., Kozma, G. T., Nagy, A., és mtsai:* Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. J. Allergy Clin. Immunol., 2001, *108*, 375-381. – 47. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. Nature Genet., 1997, *15*, 389-392. – 48. *Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W. és mtsai:* The sequence of the human genome. Science, 2001, *291*, 1304-1351. – 49. *Wjst, M. Fischer, G., Immervoll, T. és mtsai:* A genome-wide search for linkage to asthma. Genomics 1999, *68*, 1-8. – 50. *Yandava, C. N.:* Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. Nat. Genet. 1999, *22*, 168-170.

(Falus András dr., *Budapest*, Nagyvárad tér 4. 1089)

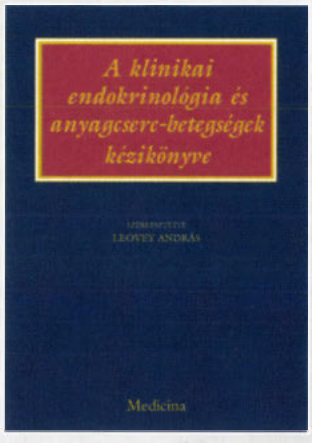
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és kórképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az élettani és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képalkotó diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követe az endokrinológia 14 részletes, gyakorlati jellegű fejezetének, amelyek ismertetik a gyermek- és időskor, valamint a nőgyógyászati endokrinológia sajátosságait, továbbá a szükséges műtéti megoldásokat is. Mindezeket a ma népbetegségnek számító, legfontosabb anyagcsere-betegségek (elhízás, cukorbetegség, zsír- és csontanyagcsere-zavarok) ismertetése követi. Az áttekinthetőséget és a megértést számos ábra és táblázat segíti.

Formátum: 202 × 285 mm *Terjedelem:* 1054 oldal *Bolti ár:* 9500 Ft



A tetrahidrobiopterin szerepe a humán placenta nitrogén-monoxid-szintáz aktivitásának szabályozásában normális és praeeclampsiás terhességekben

Tóth Miklós dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet (tanszékvezető: Mandl József dr.)

A legegyszerűbb szerkezetű szignálmolekula, a nitrogén-monoxid (NO) felfedezése az orvosi biokémia területén intenzív kutatásokat indított el. Az NO-t szintetizáló enzimek közül a III izoformát (az endothelialis NO-szintázt) a humán placenta syncitiotrophoblastjai és a placentaris és umbilicalis erek endothelje is szintetizálja.Szerző áttekintést ad az NO-szintáz III fontosabb biokémiai tulajdonságairól, néhány bizonyított, illetve valószínű élettani szerepéről, valamint kísérleti eredményeiről, melyek demonstrálják, hogy a placentaris NO-szintáz III aktivitása kettős, Ca^{2+} és tetrahidrobiopterin (BH_4) közvetítette szabályozás alatt áll. A BH_4 elősegíti az NO-szintáz III enzimatikusan aktív, stabil homodimér szerkezetének kialakulását. Ezenkívül az enzimhez kötve részt vesz az NO-szintézishez szükséges elektronátvitelben. Szerző munkacsoportjának eredményei és az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a BH_4 a homodimér egyik alegységéhez szorosan kötődik, míg a második kötőhelyhez való affinitása lényegesen kisebb. Feltehető, hogy a szorosan kötött BH_4 az enzim alapaktivitását, míg a lazábban kötődő az enzim BH_4-szabályozhatóságát biztosítja. Koraterhes placentákban az enzim BH_4-függő maximális aktivitásának 42–81%-ával, míg terminális placentákban annak 16–59%-ával működik. Az egyes placenták BH_4-koncentrációja jelentős variabilitást mutat, és jellemzően a terhesség előrehaladásával és az enzimfehérje koncentrációjával párhuzamosan csökken. Szerző és munkatársai vizsgálatai arra utalnak, hogy praeeclampsiás terhesek egy részében a placentaris NO-szintáz III fiziológiás koncentrációjú BH_4-nel történő aktiválhatósága megszűnik, csak az alapaktivitás marad meg. Szerző tárgyalja azokat a lehetőségeket, melyek alapján az NO-szintáz III hibás működése szerepet játszhat a praeeclampsia patogenezisében.

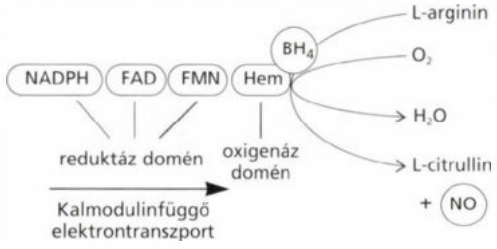
Kulcsszavak: nitrogén-monoxid, NO-szintáz III., tetrahidrobiopterin, syncitiotrophoblast, humán placenta, praeeclampsia

Role of tetrahydrobiopterin in the regulation of activity of placental nitric oxide synthase in normal and preeclamptic pregnancies. The discovery of nitrogen monoxide (NO), the structurally simplest signal molecule has motivated intensive research work in medical biochemistry. Among the enzymes synthesizing NO, the type III isoform (or endothelial NO-synthase) is produced by the syncytiotrophoblasts of human placenta and the endothelial cells of placental and umbilical blood vessels. In this paper some of the characteristic molecular properties and certain evident or putative physiological roles of NO-synthase III (NOS III) as well as those experimental results of the author's group that demonstrate the concept of dual regulation of placental NOS III activity by Ca^{2+} and tetrahydrobiopterin (BH_4) are reviewed. BH_4 promotes the formation of the enzymatically active stable homodimeric structure of NOS III. In addition, BH_4 remains bound to the enzyme during the catalytic cycle and takes part in the electron transfer necessary for NO synthesis. Work of the author's group and data from the literature indicate that BH_4 is bound tightly to one of the subunits of the homodimeric enzyme, whereas the binding affinity to the second binding site (which is present on the second subunit) is markedly smaller. Tightly and loosely bound BH_4 molecules are supposed to ensure the basal and the BH_4-regulated enzyme activities, respectively. In first trimester placentae NOS III exhibits 42–81% of the BH_4-dependent maximal activity, whereas in terminal placentae this value falls to 16–59%. BH_4 concentrations of individual placentae are variable and as a rule, it decreases during pregnancy together with a decrease of enzyme concentration. Studies of the author's group indicate that in some of the preeclamptic pregnant women, activation of placental NOS III by physiological concentrations of BH_4 is not detectable while the basal activity of the enzyme remains unchanged. Mechanisms that can explain how the malfunction of placental NOS III might be involved in the pathogenesis of preeclampsia are discussed.

Key words: nitric oxide, NO-synthase III, tetrahydrobiopterin, syncytiotrophoblast, human placenta, preeclampsia

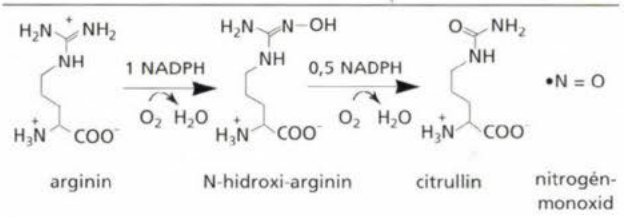
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A nitrogén-monoxid (NO) az emlős szervezet minden szövetében előforduló többfunkciós szignálmolekula, ami NO-szintázoknak (NOS) nevezett izoenzimek hatására L-arginin guanidin csoportjából és molekuláris oxigénből képződik NADPH, mint elektrondonor felhasználásával. Háromféle NOS izoformát ismerünk, ezek mindegyike külön gén terméke, az izoformák aminosavsorrendjében 50–60% a homológia. Az NOS I. (neuronalis vagy agyi izoforma) és az NOS III. (endothelialis izoforma) konstitutívan, azaz állandóan expresszálódó enzimek, nM-os koncentrációban termelik az NO-t és aktivitásukhoz Ca^{2+}-iont igényelnek. Az NOS II. vagy indukálható izoforma jellemzően macrophag sejtek terméke, az NO-t µM-os koncentrációban gyártja, és működéséhez nem szükséges Ca^{2+}-ion. Citokinek és bakteriális endotoxinok az NOS II. mRNS transzkripciójának aktiválásán keresztül fokozzák az enzim celluláris koncentrációját. Mindhárom izoforma homodimér formában aktív, a 131–160 kDa molekulatömegű monomérek szerkezeti felépítése izoformától függetlenül hasonló: két domént tartalmaznak, egy karboxiterminálisan elhelyezkedő *reduktáz* domént és egy aminoterminális *oxigenáz domént (1. ábra).*



1. ábra: A nitrogén-oxid-(NO-) szintáz monomér szerkezetének vázlata

A reduktáz domén a *citokróm P-450 reduktáz* enzim analógja. Komponensei, az FAD és az FMN, az NADPH-ról nyert elektronokat transzportálják a *citokróm P-450* analógjának tekinthető oxigenáz doménhez, ahol az enzim aktív centrumában kialakuló [hemFe^{3+}– O_2] komplex redukciója következik be. A reduktáz domén specialitása, hogy kalmodulint tartalmaz, s az elektrontranszportot a Ca^{2+}-kalmodulin komplex aktiválja. A komplex képződéséhez a konstitutív izoformák esetén emelkedett intracelluláris Ca^{2+}-koncentráció szükséges. Mint említettem, az enzim aktív centruma az oxigenáz doménre lokalizálódik, itt az O_2 kötésére szolgáló hem prosztetikus csoport közvetlen közelében található az arginin kötőhely, s itt találjuk az enzimreakcióban megintcsak különlegességet jelentő, az NO szintézishez nélkülözhetetlen *tetrahidrobiopterin* (BH_4) kötőhelyet is *(1. ábra).* Összefoglalva az eddigieket azt mondhatjuk hogy az NO-szintázok bizonyos specialitásokkal (Ca^{2+}-kalmodulin, BH_4) bíró *önkiszolgáló* citokróm P-450 enzimeknek foghatók fel. Erre utal működési mechanizmusuk is, melynek során jelenlegi elképzelésünk szerint először a citokróm P-450 enzimek monooxigenáz aktivitását idéző hidroxilcsoport-képződés megy végbe, *hidroxi-arginin* intermedier képződik, amiből aztán az elektrontranszport lánctól, valamint BH_4-től függő elektronátvitellel keletkeznek az enzimreakció végtermékei, az *NO* és a *citrullin.* A reakció során 2 mól O_2-molekula használódik fel, ezekből 2 mól H_2O, 1 mól NO és 1 mól citrullin képződik. Két mól O_2 aktiválásához összesen 4 mól elektron szükséges, ezek forrása 1,5 mól NADPH és 1,0 mól hidroxi-arginin *(2. ábra).* A BH_4 szerepe az enzimaktivitásban különlegesen érdekes, mind az enzimműködés mechanizmusában, mind annak szabályozásában szerepet tulajdonítunk neki, e szerepek betöltésének mikéntjéről szóló ismereteinkre a továbbiakban még ki fogok térni.



2. ábra: Az NO-szintáz katalizálta reakció

Az NOS enzimek aktivitásának szabályozása napjainkban intenzív kutatás tárgya. A jelen áttekintés középpontjában álló NOS III. izoforma aktivitásának szabályozásában foszforilezésnek, az enzim membránokhoz történő kötődését lehetővé tevő mirisztil és palmitoil zsírsavláncok kapcsolódásának, hősokkfehérjéknek és az endothelsejtek plazmamembránjában helyet foglaló kaveolinoknak a szerepét vizsgálták. Az a munka, amiről beszámolni kívánok, a BH_4 szabályozó szerepét célozta meg, különös tekintettel a NOS III. jelentőségére a humán terhességben és a humán placenta normális és patológiás működésében.

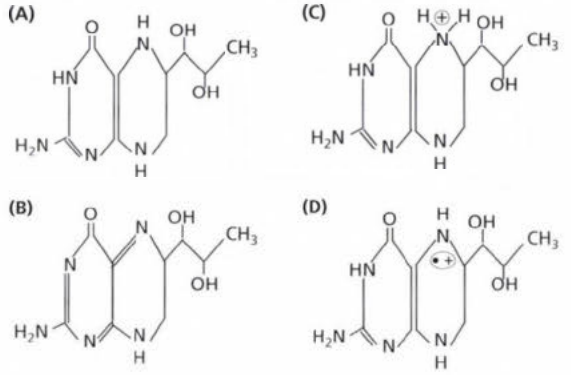
Az NO-nak mint szignálmolekulának fontos élettani hatásai a vasodilatatio elősegítése és a thrombocytaadhaesio és -aggregatio gátlása. Ezért javítja a szöveti perfúziót és csökkenti a vérnyomást.

Az endothelsejtekben termelődő NO az érfal simaizomsejtjeihez diffundál, ahol koordinatív kötést létesít egy szolubilis *guanilát-cikláz* enzimhez kötött hem központi vasionjával, delokalizálja a hemet és ezúton aktiválja az enzimet. A stimulált guanilát-cikláz GTP-ből egy speciális proteinkinázt aktíválni képes *cGMP*-t szintetizál. Hasonló folyamatok játszódnak le a thrombocytákban is. A simaizom ellazulásáért, a thrombocyták aggregációjának gátlásáért a cGMP-koncentráció emelkedése a felelős.

Néhány szó a tetrahidrobiopterinről

A BH_4 *(3. ábra)* a pterinvázas vegyületek közé tartozik. E csoport egy másik ismert képviselője a tetrahidrofolát, ami vitamin, azaz szervezetünk nem képes szintetizálni, ezért a táplálékkal kell hozzájutnunk. Ezzel szemben a BH_4 szintézisére számos sejtféleségünk képes, a bioszintetikus út enzimei, s ezek szabályozása nagyrészt ismertek (28).

Rövidítések: ARG = arginin; BH_4 = tetrahidro-biopterin; BH_5^+ = protonált BH4; $*BH_4^+$ = protonált BH_4 szabad gyök; CAM = kalmodulin; cGMP = ciklusos guanozin-monofoszfát; DOPA = dioxifenilalanin; FAD = flavin-adenin-dinukleotid; FMN = flavin-mononukleotid; GTP = guanozin-trifoszfát; NAD = nikotinamid-adenin-dinukleotid; NADP = NAD-foszfát; NADH = redukált NAD; NADPH = redukált NADP; mRNS = messenger ribonukleinsav; NOS = nitrogén monoxid szintáz; NOS I = a NOS neuronális izoformája; NOS II = a NOS indukálható izoformája; NOS III = a NOS endotheliális izoformája; qBH_2 = kinoidális dihidro-biopterin



3. ábra: **(A)** tetrahidrobiopterin (BH_4); **(B)** kinoidális dihidrobiopterin (qBH_2); **(C)** BH_4-ből protonfelvétellel képződő kation (BH_5^+); **(D)** BH_5^+-ből proton + elektronvesztéssel képződő tetrahidrobiopterin kation szabad gyök ($\bullet BH_4^+$) szerkezeti képlete

Érdekes, hogy a BH_4 szintézise GTP-ből indul ki, a GTP tehát két helyen is résztvevő az NOS enzimek közreműködésével folyó szabályozásokban. A BH_4-et már az NO-szintázok felfedezése és hatásmechanizmusuk tisztázása előtt ismerték. Mint koenzim szerepet játszik az aromás aminosavakat (fenil-alanin, triptofán) és származékaikat *hidroxiláló enzimek* működésében, a tirozin-, DOPA-, szerotoninszintézisében. Egy másik érdekes enzimreakciót, ami BH_4-et igényel, az éterlipidek lebontásához szükséges *alkilglicerin monooxigenáz* katalizál. Ez az enzim felelős azért, hogy a májban éterlipidek (alkilglicerinek, plazmalogének) nem fordulnak elő. Ezen enzimreakciókban a BH_4 a molekuláris oxigén egyik oxigénatomjának vízzé történő redukciójához kell, míg a másik O atomot az enzim beépíti szerves szubsztrátjába: hidroxilcsoportot, illetve zsíraldehidet alakít ki. Tehát a BH_4 ilyenkor enzim katalizálta redox reakcióban vesz részt, hidrogéndonor funkciója van. A BH_4 ebben a redox folyamatban 2 hidrogén leadásával és ún. kinoidális átrendeződéssel *kinoidális dihidrobiopterinné* (qBH2) alakul *(3. ábra)*, ami a minden sejtben megtalálható *dihidropteridinreduktáz* hatására és hidrogéndonor NADH koenzim segítségével ismét BH_4-né redukálódik (az ilyen „rövidre zárt", a sejt számára gazdaságos reakciókat *mentő utaknak*, angolul salvage pathway-nek nevezzük).

A BH_4 szerepe az NO-szintázok működési mechanizmusában összetettebb, nem ennyire egyszerű.

A jelenlegi, kísérletes adatokkal alátámasztott elképzelés szerint (1, 21, 27) a katalízis során protonált kationos formában (BH_5^+) végig az enzimhez kötve marad, és egyetlen elektron átvitelében működik közre: egy elektront ad át a [$hemFe^{2+}$-O_2] komplexnek és azt [$hemFe^{2+}$-O_2^-] komplexszé alakítja, miközben deprotonálódik és kationos szabad gyökké ($\bullet BH_4^+$) alakul, ami viszont a hidroxi-arginin intermedierből felszabaduló nitroxil anion (NO^-) elektronját átvéve és protonálódva képes visszaalakulni BH_5^+-né *(4. ábra)*. A BH_4 ezen elektronátvivő „inga" funkciója nélkülözhetetlen az NO-képzéshez. Hiányában is működik az enzim, de a végtermék nitroxilion mellett a lassúbb továbbalakulás miatt felhalmozódó [$hemFe^{2+}$-O_2] komplex bomlása folytán képződő [$hemFe^{3+}$] és $\bullet O_2^-$ (szuperoxid) lesz. Redox szerepe mellett a BH_4 fontos az NO-szintázok aktív homodimér szerkezetének *(5. ábra)* biztosításában, erre a későbbiekben saját eredményeink tárgyalásakor még visszatérek.

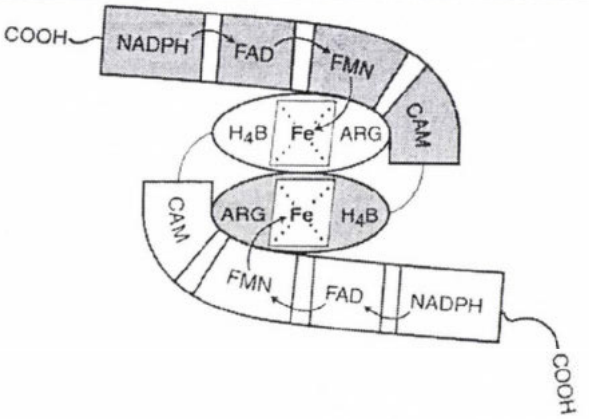
1. $BH_5^+ + [HemFe^{2+}\text{-}O_2] \rightarrow \bullet BH_4^+ + [HemFe^{2+}\text{-}O_2^-] + H^+$

2. $\bullet BH_4^+$ (gyök és kation) + NO^- (nitroxil ion) + $H^+ \rightarrow BH_5^+ + \bullet NO$

a netto változás: $[HemFe^{2+}\text{-}O_2] + NO^- \rightarrow [HemFe^{2+}\text{-}O_2^-] + \bullet NO$

4. ábra: Protonált BH_4 feltételezett szerepe nitroxil ionról (NO^-) [Fe^{2+}-hem]-hez kötött O_2-re történő elektronátvitelben

A BH_4 lényeges kémiai tulajdonsága az erős hajlam az autooxidációra: vizes közegben oldott állapotban jelen levő O_2-vel, fiziológiás pH-nál gyorsan és spontán reakcióba lép, hidrogén-peroxid (H_2O_2) és qBH_2 képződik. A BH_4 intracelluláris stabilizálásában fontosak a redukáló hatású C-vitamin és glutation, valamint a dihidropteridinreduktáz biokémiai hatásai (9, 28).



5. ábra: Az NO-szintáz homodimér szerkezetének sémája. A két monomér az oxigenáz doméneken át kötődik egymáshoz. CAM = kalmodulin; ARG = arginin; H_4B = tetrahidrobiopterin; Fe négyzetben = hem (27)

A humán placenta NO-szintáz aktivitása

Humán placentában az endothelialis típusú NOS III. izoforma a domináló NO-t szintetizáló enzim (2, 6, 11, 22, 31). Az NOS III. a bolyhokat borító syncitiotrophoblast-rétegben és a placentaris erek endothelsejtjeiben található (2, 3, 32). Molaterhességből nyert teljesen avascularis placentában is detektálták az enzimet (3), megerősítve ezzel azt, hogy az NOS III. valóban a trophoblastok enzimkészletéhez tartozik. Elsők között mutattuk ki, hogy a terhesség első trimesteréből származó, viszonylag fejletlen keringési rendszerű placenta 1 mg fehérjére számított (ún. specifikus) Ca^{2+}-ion-függő NOS aktivitása magas. Az enzimaktivitás mintegy 70%-át membránfrakciókban találtuk, legnagyobb specifikus aktivitás a microszómafrakcióban volt (11, 31). Biokémiai tulajdonságok, valamint immunblottal kimutatható, poliklonális, illetve monoklonális NOS III. antitestekkel szembeni immunspecificitása alapján bizonyítottuk, hogy az NOS III. izoformáról van szó (11, 26, 29–31). Koraterhes placenták homogenizátumában, illetve annak mikroszómafrakciójában NOS I. és NOS II. elleni antitesttel immunkomplexeket nem tudtunk detektálni. Említést érdemel, hogy a pla-

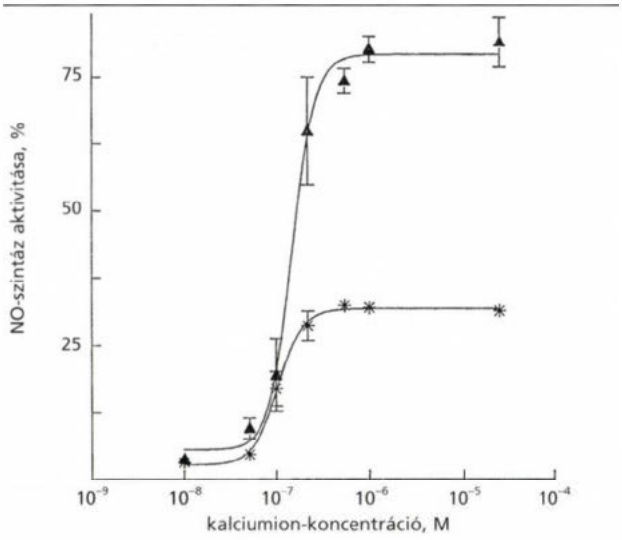
centák specifikus NOS III. aktivitása a terhesség végére jelentősen csökken (12, 22). Az is érdekes, hogy cytotrophoblastokban NOS III. nem mutatható ki, az enzim expressziója egybeesik ezen sejtek syncitiotrophoblastokká történő differenciálódásával (5). Számos species trophoblasztjait megvizsgálva az NOS III. expresszióját egyedül a humán placentában tudták kimutatni, ami ezen enzim humán terhességben játszott kitüntetett, különleges szerepére utal (32).

A koraterhes lepény syncitiotrophoblastjának magas NOS III. aktivitása fontos lehet a trombocyták adhaesiójának és aggregatiójának, azaz microthrombusok képződésének megakadályozásában. Ez hozzájárul a megfelelő volumenű keringés biztosításához az ilyenkor még meglehetősen szűk intervillosus űrökben, valamint az arteria uterina felől jövő és a placenta basalis lemezét ezen űrök felé áttörő, ún. *spirális artériákban*. Ezenkívül a placenta NO-képzésének szerepe lehet a terhesség normális lefolyása szempontjából lényeges két további mechanizmus szabályozásában. Ezek egyike az anyai *adaptív immunválasz* kordában tartása, amit az NO közvetlenül vagy közvetve (például a prosztaglandin E_2-szintézis stimulálásán keresztül) a decidualis immunsejtek aktivitásának tompításával érhet el (31). A másik NO-hatás a „terhességi órának" tartott corticotropin-releasing hormon (CRH) syncitiotrophoblastokból történő szekréciójának (exocytosisának) gátlása, s ezen keresztül a terhesség normális időtartamának beállítása (15, 19).

Az umbilicalis véna és artériák endothelsejtjei is tartalmazzák az NOS III. enzimet. Ezek az erek nem innerválták, tónusukat kizárólag humorális tényezők szabályozzák. Kísérletes adatok igazolják, hogy az NO vasodilatator hatása folytán jelentősen hozzájárul a kielégítő foetoplacentaris perfuzió biztosításához (8, 17).

Az NOS III. aktivitásának szabályozása a humán placentában

Az a felismerés, hogy a koraterhes placenta homogenizátuma és ennek mikroszómafrakciója jól mérhető, jelentős NOS III. aktivitást tartalmaz, lehetővé tette, hogy biokémiai módszerekkel megvizsgáljuk a humán placentaris enzim aktivitásának szabályozását. Úgy véltem, hogy biokémiai megközelítéssel mélyebb betekintést nyerhetünk az NO humán terhességben játszott fiziológiai és kórtani szerepébe. A kilencvenes évek közepén demonstráltuk, hogy a placentáris NOS III. *kettős szabályozás* alatt áll (10), aktivitását a Ca^{2+}-ion és a BH_4-koncentrációk szinergista módon fokozzák *(6. ábra)*. Placentahomogenizátumban a Ca^{2+}-hatás meglehetősen szűk koncentrációtartományban (70–400 nM) érvényesül, ebben a tartományban a Ca^{2+} igen jelentősen, mintegy tízszeresen növeli az enzimaktivitást, a félmaximális stimuláció (EC_{50}) 150 nM Ca^{2+} körül van. A Ca^{2+}-igény összhangban van azzal, hogy az NOS III. aktivitásához ez az ion nélkülözhetetlen. Az már váratlanabb volt, hogy 50 μM BH_4 az enzimaktivitás további 2–2,5-szeres fokozását váltotta ki, de a Ca^{2+} EC_{50} értékét nem befolyásolta. Mivel a Ca^{2+}-ion aktivitásnövelő



6. ábra: Koraterhes placenták homogenizátumának specifikus NO-szintáz aktivitása különböző Ca^{2+}-koncentrációk mellett 50 μM tetrahidrobiopterin jelenlétében (–▲–), illetve anélkül (–⋆–). Az NO-szintáz-aktivitás változását fmol/^{3}H-citrullin/mg fehérje/min értékekből számítottuk (10)

hatása a fiziológiásnak tekintett koncentrációkban érvényesült, arra következtettünk, hogy az ionnak ún. *megengedő (permissiv)* szerepe van, és a BH_4 az, ami igazán lényeges a szabályozásban (10).

E vizsgálataink idején a BH_4-nek az NOS enzimek működésében játszott szerepe élénk kutatás tárgya volt, mivel kiderült, hogy a koenzim nem olyan redox folyamatban vesz részt, mint amilyet korábban az aminosav-hidroxiláz enzimekre leírtak. Miközben a redox folyamatban való részvételt sohasem vetették el, csak valamilyen más mechanizmust kerestek (s mint láttuk találtak is), fokozott figyelem fordult a BH_4 NOS enzimek homodimerizációját elősegítő, az aktív homodimér forma *(5. ábra)* stabilitását biztosító hatása felé. Az, hogy a BH_4 allosztérikus regulátor lehet és kötődése stimulálja az enzimaktivitást, biztosítja az aktív centrum hatékonyabb térszerkezetét, beleillett a képbe, annál is inkább mert bizonyosssá vált, hogy az NOS enzimek homodimér formában aktívak. Ezért az elkövetkező időszakban a BH_4-nek a placentaris NOS III. aktivitás szabályozásában játszott élettani szerepének tanulmányozására koncentráltunk.

A mikroszóma frakció NOS III enzimének vizsgálata

Vizsgálataink egy részét koraterhes placenták homogenizátumából nyert microsomafrakcióval végeztük. Ez a viszonylag magas specifikus NOS III. aktivitás mellett azért is előnyösnek bizonyult, mert az enzimet a cytosolban oldott olyan kis molekulatömegű endogen vegyületektől, melyek az enzimaktivitást befolyásolhatják (arginin, BH_4, NADPH, glutation stb.) teljesen el tudtuk választani. Microsomafrakciót használva kimutattuk, hogy BH_4 szubmikromoláris koncentrációkban markánsan fokozza az NOS III. aktivitását, telítési analízis mérések mintegy hatszoros enzimaktivitás-növekedést mutattak, és a BH_4

mindezt 79 nM EC_{50} értékkel (azaz félmaximális fokozást okozó koncentrációval) produkálta (29).

Méréseink szerint a koraterhes placenták átlagos BH_4 tartalma 189 ± 79 pmol/g szövet (átlag ± SD, n = 17), ami, ha 1 g nedves szövet térfogatát 1 ml-nek vesszük, 189 nM szöveti BH_4-koncentrációt jelent (12). Ebből, az enzimológiában használt Michaelis–Menten-egyenlet alkalmazásával kiszámítható, hogy az NOS III. a koraterhes placentában a BH_4-telítés mellett elérhető maximális aktivitásának (V_{max}) átlagosan 70%-ával működik. Ha a mért BH_4 koncentrációtartományt tekintjük (ez 58–330 nM), akkor azt számíthatjuk, hogy az aktivitási intervallum a V_{max} 42–81%-ára terjed ki.

Kihordott terhességek placentáit vizsgálva a BH_4-et kisebb, 56 ± 23 pmol/g szövet (átlag ± SD, n = 26) koncentrációnak találtuk (12), ami mellett az enzim csak 41%-os kihasználtsággal működik. Ha ezeknél a placentáknál is megvizsgáljuk a mért tartományt (ez 15–115 nM), akkor kiszámíthatjuk, hogy az enzim a V_{max} 16–59%-ával fejti ki aktivitását. Ami a telítési BH_4-koncentrációt illeti, mérési körülményeink között (amikor arginin, NADPH és O_2 közel telítési koncentrációkban vannak jelen), az említett egyenlet alapján számolva 1 µM BH_4 93%-os, 5 µM BH_4 pedig 98%-os telítettséget eredményez.

Ezekből az adatokból két lényegesnek látszó következtetést vontunk le: 1. A terhesség folyamán az NOS III. aktivitásának csökkenéséhez az NOS III. enzimfehérje szöveti koncentrációjának csökkenése mellett hozzájárul a *BH_4 szöveti koncentrációjának a csökkenése* is. 2. Az individuális placenták között jelentős BH_4 koncentráció-különbségek vannak s ez az egyes placenták között jelentős NOS III. aktivitás eltéréseket okozhat, mivel a *BH_4-koncentráció-különbségek* éppen abban a tartományban jelentkeznek, amelyben a BH_4-koncentráció változása az NOS III. aktivitását jelentősen befolyásolni képes.

Kézenfekvő volt arra gondolni, hogy a BH_4 azért vezet az NOS III. nagyfokú, 6–7-szeres aktiválásához, mert allosztérikus effektorként hatva elősegíti a homodimerizációt, az enzim aktív formájának kialakulását. Immunblot technikával sikerült kimutatnunk, hogy a mikroszómafrakcióban nagyrészt dimérek vannak jelen (30).

Amikor a mikroszómafrakciót 37 C°-on BH_4-mentes, de egyébként az aktivitásméréshez használt komplett reakcióelegyben végzett 10 perces inkubálás után detergenst és tiolt (SH-tartalmú, redukáló hatású vegyületet) tartalmazó (természetesen szintén BH_4-mentes) 0 C°-os pufferelt oldatba vettük fel, vagy amikor kis koncentrációjú detergenst már a 37 C°-os inkubálás alatt is tettünk az elegybe, a dimérek nagy részének monomérekre történő disszociációját tapasztaltuk (29, 30). Fagyasztást követő felolvasztás a disszociációt elősegítette (30). Ha a detergenskoncentráció 0,075%-nál nem volt nagyobb, a monomérek 1–2 µM BH_4 hatására 0 C°-on és detergens jelenlétében is reasszociálódtak dimérekké. Másrészt a BH_4 már 1–2 µM koncentrációban igen hatékonyan stabilizálta a dimér formát a 37 C°-os inkubálás, a detergens, tiol és a fagyasztás/olvasztás disszociáló hatásával szemben (30). A BH_4 dimérstabilizáló hatása már szubmikromoláris koncentrációkban érvényesült, a hatás BH_4-koncentráció-függése nagyjából egyezett a BH_4 enzimaktíváló hatásának koncentrációfüggésével (29).

Felismerve az NOS III. alegységszerkezetének BH_4-függését, lehetővé vált annak rekonstruálása, hogy mi történik a mikroszomális enzimmel a preparálás majd az *in vitro* enzimaktivitás-mérés során. Az endogén BH_4 eltávolítása az enzim mellől labilizálja az NOS III. dimért, és ezért az, legalábbis részben, inaktív monomérekké esik szét. A BH_4-nel inkubált microsomafrakcióban a dimérek BH_4-koncentráció-függő stabilizálása, valamint a monomérek következményes reasszociációja miatt a BH_4-koncentrációtól függően emelkedett enzimaktivitást mérhetünk (26, 29, 30). Munkánkból az is kiderült, hogy bár az enzimaktivitáshoz elengedhetetlen a dimér szerkezet, fordítva ez nem feltétlenül igaz, mert például az enzimet inaktiváló detergenskoncentrációk mellett is megmaradhat a BH_4 dimérstabilizáló és reasszociáló hatása, vagyis a dimér szerkezet szükséges, de nem elégséges feltétele az enzimműködésnek (30). Ezzel összhangban a BH_4-függő dimerizáció tapasztalatunk szerint nem Ca^{2+}-igényes, hozzáadott Ca^{2+} nélkül, EGTA jelenlétében is megfigyelhető, pedig ekkor inaktív dimérek képződnek (26).

Az NOS III. eredményeink publikálása után közölt röntgenkrisztallográfiai szerkezete (21) illusztrálja, hogy a monomérek oxigenáz doménjeit a hem és annak egyik oldalláncához kötődő BH_4 molekula „ácskapocs" módjára köti össze, a két BH_4-hem szerkezet egymásra közel merőleges irányban, egymás mögött helyezkedik el. A dimér „interface"-t a BH_4-hem szerkezeten kívül 2–2 SH csoporttal koordinatív komplexet képező Zn^{2+}-ion és különböző nem kovalens kölcsönhatások rögzítik (21). A dimerizáció szerkezeti előfeltétele a hem csoport kapcsolódása az oxigenáz doménhez (13, 34), vagyis a BH_4 szerkezeti hatása csak hem jelenlétében érvényesülhet.

A BH_4 dimerizáló hatása jól magyarázta a placentamicrosoma NOS III. enzimének aktiválását, de meglepetésünkre a BH_4 akkor is aktivált, amikor a microsomapreparátum csak diméreket tartalmazott s ezek az inkubálás során is stabilak maradtak (30). A különbség annyi volt, hogy a maximális aktiválás foka csupán 2–3-szoros értéket ért el. Egyébként az aktiválás BH_4-koncentráció-függése nem különbözött attól, amit a 6–7-szeres aktiválásnál tapasztaltunk. A dimér BH_4-aktiválásának lehetséges mechanizmusára a cytosolfrakció NOS III. enzimének tanulmányozásakor derült fény.

A cytosol NOS III aktivitásának vizsgálata

A cytosol specifikus (azaz 1 mg fehérjére számított) NOS III. aktivitása kisebb, mint a microsomáé, de a koraterhes placentából készített cytosolfrakcióban azért jól mérhető NOS III. aktivitás van, ami (a mikroszóma hígulása miatt) hasonlóan viselkedik mint a placentahomogenizátum aktivitása. A cytosol specifikus NOS III. aktivitását BH_4-nel kétszeresére lehetett fokozni (10, 26), a homogenizátumét – mind első trimesterből mind kihordott terhességekből származó placenták esetében – 2–2,5-szeresre (12). A BH_4 aktiváló hatásának EC_{50}-értékét koraterhes placenta és kihordott placenta homogenizátumában 110 illetve 100 nM-nak mértük. Amikor a cytosolfrakcióból gélszűréssel eltávolítottuk a kis molekulatömegű vegyületeket, a BH_4

félmaximális aktiválást kiváltó koncentrációja 50 nM-ra csökkent, jeléül annak, hogy a homogenizátumban az endogen BH_4 miatt felülértékeltük ezt a paramétert (12). A cytosolfrakció tartalmazta az NOS III. dimér formáját, és ennek koncentrációja az immunfestett enzim denzitása alapján BH_4 hozzáadására számottevően nem változott (26). Nyilvánvalóan a BH_4 az enzim dimér formájára hatva képes kifejteni mintegy kétszeres aktiváló hatását. Hogyan lehet ezt magyarázni? Ebben segít az a biokémiai és krisztallográfiai adatokkal alátámasztott felismerés, miszerint a két BH_4 a homodimérhez nagyon eltérő affinitással kötődik.

Mint említettem, a dimér kialakulásának előfeltétele a hem kapcsolódása a monomér oxigenáz doménjéhez, a hem tartalmú monomérekből összeálló dimért a BH_4 stabilizálja és így a „2 monomér" ↔ „dimér" egyensúlyt a dimérképződés irányába változtatja meg, ami megmagyarázza a reasszociációs effektust is. NOS I-gyel (7) és NOS II-vel (16) végzett kísérletek a dimérben lévő 2 BH_4 kötőhely között erős *negatív kooperatív kölcsönhatásra* utaltak. Ez közérthetőbben azt jelenti, hogy az első BH_4 molekulát a dimér nagy affinitással köti (a kötés erősségét jellemző disszociációs konstans, K_d, becsült értéke kisebb mint 1 nM), míg a második kötésére csak sokkal kisebb affinitással képes (a K_d becsült értéke 50–100 nM). Ez összhangban van azzal a kristályszerkezeti képpel, miszerint az egyik BH_4 a dimérben „eltemetve", a másik pedig felszínesebben foglal helyet (21). Ez a modell jól magyarázza azt a tényt is, hogy a placentaris NOS III-ból készített homogenizátumnak mindig van ún. *bazális aktivitása*, mert egyik alegysége a BH_4-et a preparálás során bekövetkező hígulás ellenére is nagyrészt kötve tartja, a hozzáadott exogen BH_4-nel pedig koncentrációtól függő módon a másik alegység BH_4-kötő helyét tudjuk telíteni. Egy ilyen telítésnek az elméleti maximuma a bazális aktivitás kétszerese lehet. Ha az aktivitásnövekedés ennél nagyobb, annak az lehet az oka, hogy a dimérek egy része már disszociált, ilyenkor a BH_4 az aktivitásnövelést egyrészt dimerizációval, másrészt a BH_4-et lazábban kötő alegység telítésével éri el. Tulajdonképpen az enzimaktivitás BH_4-függő szabályozása is azon az alegységen zajlik, ami a placentában előforduló BH_4-koncentrációknak megfelelően különböző mértékben tart kötve BH_4-t.

Nagyon valószínű, hogy az NOS III. enzim is hasonlóan viselkedik a másik két izoformához, mivel bovin NOS III. tisztításakor megfigyelték, hogy a tisztított dimér BH_4-t és hemet 1:2 arányban tartalmaz (13). Azt a megfigyelésünket, miszerint a detergens a bazális aktivitást reverzíbilisen, míg a BH_4-nel kiváltható aktivitásnövekedést irreverzíbilisen képes gátolni (30), szintén ezzel a modellel lehet megmagyarázni: a szorosabban kötődő BH_4 valószínűleg jobban stabilizál, mint a lazábban kötődő BH_4, s ez a két alegység differenciált inaktiválásához vezethet.

Argininkoncentráció szerepe a placentaris NOS III. aktivitásban

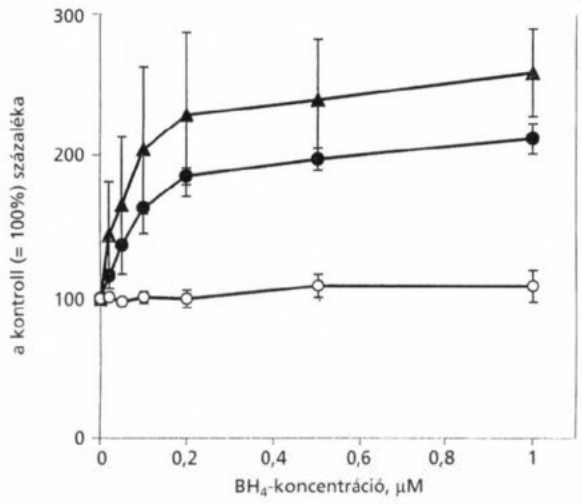
Patkánykísérletekben a celluláris argininkoncentráció változása befolyásolhatja az NOS enzimaktivitásokat. Ezért tanulmányoztuk az argininnak, mint az enzim szubsztrátjának lehetséges szabályozó szerepét (29). A kísérlethez a microsomafrakciót homogenizáló oldatban történő szuszpendálással és ismételt kiülepítéssel tettük argininmentessé, majd 50 μM BH_4 jelenlétében, illetve anélkül, fokozatosan növekvő argininkoncentrációk mellett mértük az NOS III. aktivitást, vagyis arginin telítési görbéket vettünk fel. Ezen görbék linearizálásával, grafikai analízis alapján meghatározható az az argininkoncentráció, ami a félmaximális enzimaktivitáshoz szükséges, ez az ún. Michaelis–Menten-konstans, vagy K_M. A K_M felvilágosítást ad a szubsztrát (jelen esetben az arginin) enzimhez történő kötődésének erősségére. Megállapítottuk, hogy az arginin *kinetikailag homogén kötőhelyhez* kötődik, BH_4 nélkül 3,12 ± 1,99 μM (átlag ± SD, n = 3), 50 μM BH_4 jelenlétében pedig 2,06 ± 1,13 μM (átlag ± SD, n = 3) K_M-értékkel. Ugyanakkor, amikor BH_4 jelenlétében az enzimreakció maximális sebessége (V_{max}) 6,31 ± 1,44-szeresére nőtt (átlag ± SD, n = 3), a K_M-értéke nem mutatott szignifikáns eltérést a BH_4 nélkül mért aktivitásokhoz képest, vagyis az enzim argininnel szembeni affinitását a BH_4 számottevően nem változtatja meg. A kérdés most már az volt, hogy a placentaszövet argininkoncentrációjának változásai befolyásolhatják-e az enzimaktivitást? Mivel koraterhes placentára nem ismertünk megbízható adatot, 5 különböző placentamintában meghatároztuk az arginintartalmat, ami 542 ± 142 nmol/g nedves szövet (átlag ± SD), azaz 542 μM értéknek adódott (29). Kihordott placenták argininkoncentrációja irodalmi adatok szerint ugyancsak többszáz μM (20). A humán placentában az NOS III. argininre vonatkozó K_M-jéhez viszonyítva az arginin tehát olyan feleslegben fordul elő, hogy az enzimaktivitás változásában az argininkoncentráció ingadozásainak szerepe kizárható.

BH_4 hatása a placenta NOS III. aktivitására praeeclampsiás terhességekben

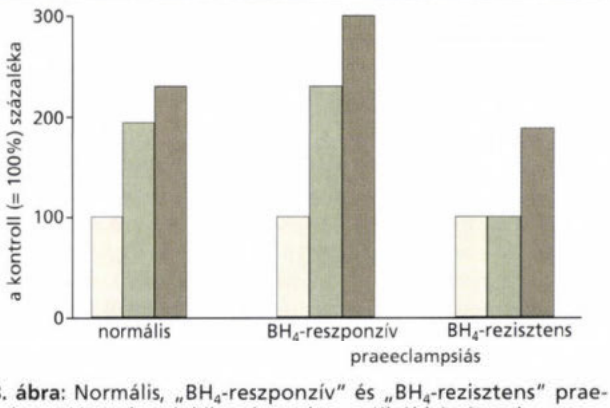
Praeeclampsia a humán terhességek 5–6%-ában fordul elő (35), de ez az érték egyes populációkban még nagyobb is lehet. A terhes nő és a magzat állapotában súlyos zavarokat okozhat, vezető okok között szerepel a magzati retardáció, a koraszülés, a korai lepényleválás, az újszülöttkori megbetegedések kialakulásában és a magzati és anyai halálozásban. Az állandó és jelentős kutatási erőfeszítések ellenére a praeeclampsia patogenezise még nem tisztázott. Az NO és a placentaris NOS III. aktivitásának megismerése nyomán számtalan vizsgálat próbált meg összefüggést találni a praeeclampsia vezető tünetei, a magas vérnyomás, a proteinuria, az arteria uterina és az umbilicalis artériák Doppler-vizsgálattal mért megnövekedett ellenállása, valamint a placenta károsodott NO-szintézise és az anyai vér csökkent nitrátkoncentrációja között. Racionális elképzelésnek tűnt, hogy a praeeclampsia egyik lényeges okának vélt csökkent placentaris perfúzió és következményes placentaris ischaemia létrejöttében az NO-hiánynak szerepe lehet. Különböző csoportok által végzett nagyszámú vizsgálatban azonban egymásnak ellentmondó adatok születtek (12), a placenta

NOS III. aktivitásának inkább növekedését, mint csökkenését tapasztalták.

Kísérleteinkben 10 tipikusan praeeclampsiás terhes placenta-homogenizátumában mértük meg az NOS III. bazális aktivitását, valamint 20 nM – 1 μM koncentrációtartományban a BH_4 stimuláló hatását, s az értékeket normális terhességek enzimaktivitásaival hasonlítottuk össze (12). A praeeclampsiás placenták bazális enzimaktivitását szignifikánsan, 2,75-ször magasabbnak találtuk, mint a normálisokét. Továbbá a praeeclampsiás placenták közül 7-ben az NOS III. enzim aktivitását a BH_4 említett koncentrációi (20 nM–1 μM) egyáltalán nem befolyásolták, háromban viszont ugyanúgy, sőt valamivel jobban stimulálták, mint a normális terhességből származó placentákét *(7. ábra)*. Az előbbi csoport NOS III. enzim aktivitását *„BH_4-reszponzív"*, az utóbbiét *„BH_4-rezisztens"* típusúnak neveztük el. A „BH_4-reszponzív" NOS III. aktivitások ugyanúgy 100 nM BH_4-koncentrációnál mutattak félmaximális aktiválódást, mint a normális terhesek enzimaktivitásai. A „BH_4-rezisztens" enzimaktivitások nem bizonyultak teljesen refrakternek BH_4-nel szemben, mert aktivitásukat 50 μM BH_4 1,7-szeresen tudta fokozni. Ugyanez a BH_4-koncentráció normális terhességek esetében 2,3-szoros, a 3 „BH_4-reszponzív" praeeclampsiás terhesnél 3-szoros aktivitásnövekedést produkált *(8. ábra)*. A „BH_4-rezisztens csoport" nem az endogén BH_4-koncentráció emelkedése miatt reagált exogén BH_4-re visszafogottan, mert kimutattuk, hogy a BH_4-tartalomban a 3 csoport között nincs szignifikáns különbség, ezek kontroll, „BH_4-reszponzív" és „BH_4-rezisztens" sorrendben 57,6 ± 9 (n = 4), 41,8 ± 5,7 (n = 3) és 51,6 ± 4,6 (n = 7) pmol/g szövet (átlag ± SD) értékeket adtak (12). Nagyobb számú praeeclampsiás terhességből származó placenta BH_4-koncentrációját is megmértük, 17 egyéb eset alapján 57,6 ± 28 pmol/g szövet értéket kaptunk, ami a korábban említett normálértékkel (57 ± 23, n = 26) jól egyezik (12). Vizsgálataink annak valószínűsítéséhez vezettek, hogy a *praeeclampsiások egy részében a placenta NOS III. enzimének BH_4-aktiválhatósága* – feltehetően a BH_4 kötődési képességének károsodása okán – *nem működik normálisan*. Izgalmas kérdés annak elméleti megvizsgálása, hogy ez miért és hogyan okozhat praeeclampsiát?



7. ábra: Normális (–•–), praeeclampsiás „BH_4-reszponzív" (–▲–) és praeeclampsiás „BH_4-rezisztens" (–o–) kihordott placenták homogenizátumainak a hozzáadott BH_4 nélkül mért kontrollhoz (vagyis az alapaktivitáshoz) viszonyított specifikus NO-szintáz aktivitásának BH_4-koncentráció-függése (12)



8. ábra: Normális, „BH_4-reszponzív" és „BH_4-rezisztens" praeeclampsiás terhesek kihordott placentáiból készített homogenizátumok relatív (alapaktivitáshoz viszonyított) specifikus NO-szintáz aktivitásai hozzáadott BH_4 nélkül (alapaktivitás, világos oszlopok), 0,2 μM BH_4 (középső oszlopok) és 50 μM BH_4 (sötét oszlopok) jelenlétében (12)

A praeeclampsia patomechanizmusával kapcsolatban közmegegyezésnek számít, hogy a kórkép hátterében az anyai erek endotheljének dysfunctiója áll. Modern elképzelések pontosítják a dysfunctiót és a maternalis endothel *aktiválásáról* beszélnek (23, 24, 35). Ezen felfogás szerint a praeeclampsia patogenezisében két feltétel összejátszása jut szerephez. Az első feltételt a *csökkent placentaperfúzió*, a placentaris ischaemia jelenti, míg a másodikat az az *anyai hajlam*, aminek eredményeként a terhes nő praeeclampsia szindróma képében reagál a placenta ischaemiájára. Ahhoz, hogy ez a kórkép kialakuljon anyai, gyakran genetikailag meghatározott praedisponáló tényezőkre van szükség. Érdekes módon ezek között több olyan is található, ami a későbbi életkorban bekövetkező atherosclerosisra hajlamosító kockázati tényező (23, 24). Úgy vélik, hogy az ischaemiás placenta és a meglévő maternális tényezők közötti kölcsönhatást az oxidatív stressz jelenti, ami mintegy „összekapcsolja" a betegség kialakulásának két feltételét (25). Az első lényeges kérdés tehát, hogy kedvezhet-e a placentában az NOS III. hibás működése oxidatív stressz kialakulásának, a második pedig az, hogy milyen mechanizmussal „transzportálódhat", terjedhet ki a placentában jelentkező lokális oxidatív stressz az anyai érhálózat endothelsejtjeire. Már volt arról szó, hogy a BH_4 szerepe az NO-szintázok katalitikus mechanizmusában az NO-képzés összekapcsolása az arginin citrullinná történő oxidációjával, amit egy elektron katalitikus átvitelével valósít meg *(4. ábra)*. A folyamatban szereplő $NO^{\cdot}$ a hidroxi-argininből jön, amit a hidroxi-arginin maradékának citrullinná történő oxidációja követ a hemhez kötött szuperoxid ($O_2^{\cdot-}$) segítségével.

Az ismertetett katalitikus ciklusból két, kísérleti adatokkal alátámasztott folyamatot érthetünk meg: 1. BH_4 nélkül az NO-szintetázok a felhalmozódó

[HemFe^{2+}-O_2] O_2^--re és [HemFe^{3+}]-ra történő bomlása miatt *fokozottan képeznek szuperoxidot* (1, 27, 33) és 2. BH_4 nélkül az enzimreakció termékeként nitroxil anion (NO^-) jelenik meg (1, 27), ami az oxidatív károsodást elősegítő, toxikus vegyület (14).

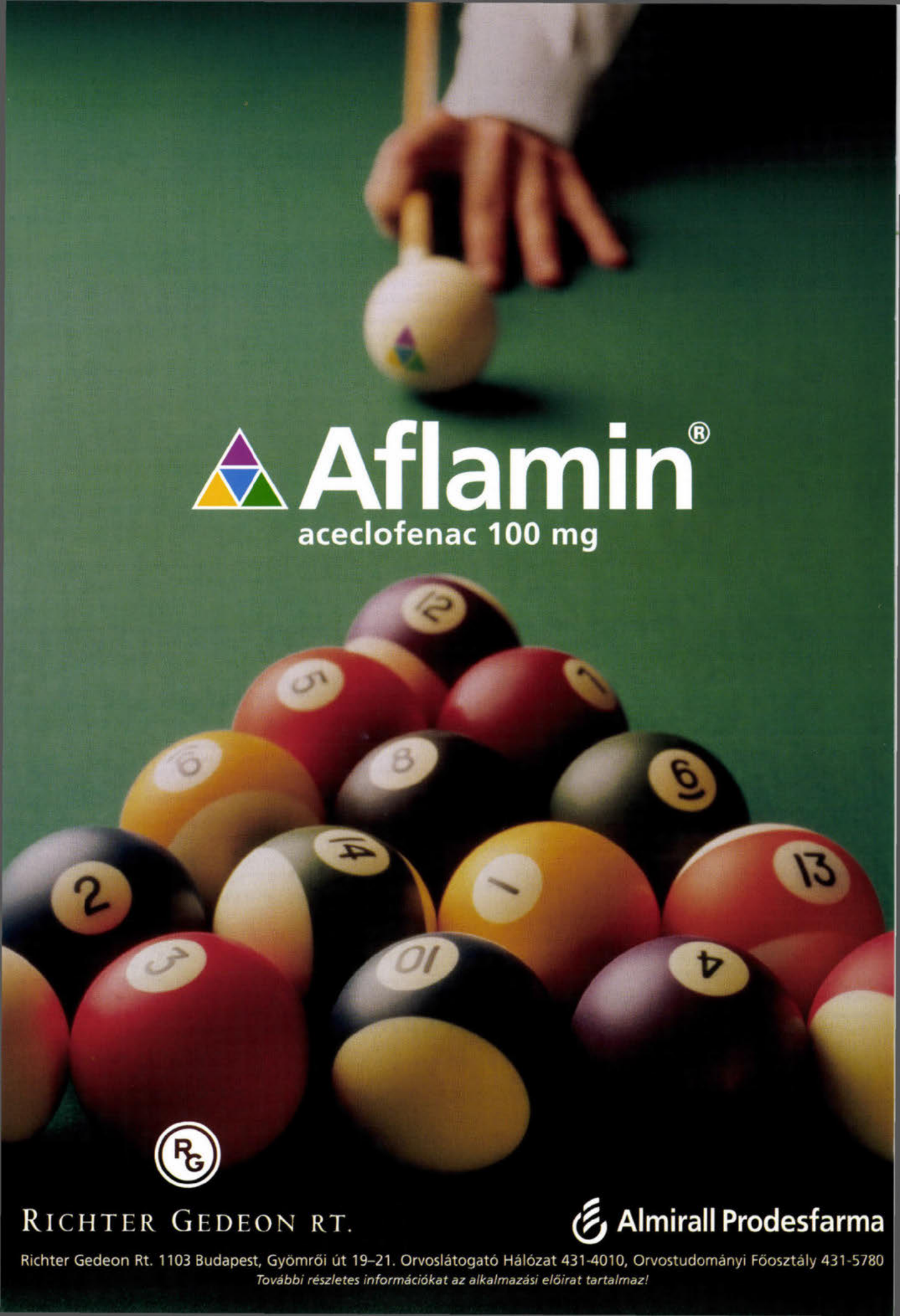
Mindkét reakciótermék oxidatív stresszt jelent a trophoblast számára. Szuperoxidból hidrogén-peroxidon át az igen agresszív hidroxil gyök (•OH) képződhet. Ezt az átalakulást többféle elektrondonor (•O_2^-, Cu^+, Fe^{2+} nyomnyi mennyiségei, NO^- és NO) elősegítheti (12). A szuperoxid mohón egyesül NO-dal egy igen agresszíven oxidáló vegyületté, a peroxi-nitritté ($O=N-O-O^-$), s eltéríti az NO-t természetes célpontjától, a guanilát-ciklláztól. A peroxi-nitrit fehérjék tirozinjait nitrálni képes, s valóban praeeclampsiás placentákban fokozott nitrotirozin képződést figyeltek meg (18). Másrészt a protonálódó peroxi-nitrit az erősen oxidáló hatású •NO_2 és •OH szabad gyökökké válhat szét. Ezen reakciók praeeclampsiás placentákban fokozottan mehetnek végbe, az NO-depléció vasospasmus valamint a megnövekedett trombocytaaggregatióra való hajlam miatt képződő microthrombusok révén rontja a placentaperfúziót. A hidroxil gyök ma már elég jól ismert mechanizmusokkal fokozza a lipidekben lévő zsírsavak peroxidációját (12). A peroxizsírsavakat hordozó lipidek és származékaik (zsíraldehidek, epoxiszármazékok) kiterjesztik az oxidatív stresszt az anyai vérerek endotheljére, csökkentik annak NO-termelését és mérgezik anyagcseréjét. Az oxidatív stresszhez kapcsolódhat citokinek fokozódó termelése is, ami az endothelsejteket testszerte aktiválja (4).

Az elmondottak illusztrálják, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján az NOS III. enzim hibás működéséből levezethetők olyan mechanizmusok, melyek a praeeclampsia patogenezisében fontosak lehetnek. Akármi is lesz a végső magyarázata e kóros állapot kialakulásának, nagy valószínűséggel megjósolható, hogy az NO-képzés zavara a placentában valamint a placentaris, umbilicalis és maternális erek endotheljében a pathomechanizmusnak fontos láncszeme lesz.

Az összefoglaló megírását az OTKA T-29165 kutatási támogatás tette lehetővé.

IRODALOM: 1. *Adak, S., Wang, Q., Stuehr, D. J.:* Arginine conversion to nitroxide by tetrahydrobiopterin-free neuronal nitric-oxide synthase: implications for mechanism. J. Biol. Chem. 2000, *275*, 33554-33561. – 2. *Buttery, L. D., McCarthy, A., Springall, D. R. és mtsai:* Endothelial nitric oxide synthase in the human placenta: regional distribution and proposed regulatory role at the feto-maternal interface. Placenta, 1994, *15*, 257-265. – 3. *Conrad, K. P., Vill, M., McGuire, P. G. és mtsai:* Expression of nitric oxide synthase by syncytiotrophoblast in human placental villi. FASEB Journal, 1993, *7*, 1269-1276. – 4. *Conrad, K. P., Miles, T. M., Benyó, D. F.:* Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. Am.J. Reprod. Immunol. 1998, *40*, 102-111. – 5. *Eis, A. L. W., Brockman, D. E., Pollock, J. S. és mtsa:* Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human villous and extravillous trophoblast populations and expression during syncytiotrophoblast formation in vitro. Placenta, 1995, *16*, 113-126. – 6. *Garvey, E. P., Tuttle, J. V., Covington, K. és mtsai:* Purification and characterization of the constitutive nitric oxide synthase from human placenta. Arch. Biochem. Biophys., 1994, *311*, 235-241. – 7. *Gorren, A. C. F., List, B. M., Schrammel, A. és mtsai:* Tetrahydrobiopterin-free neuronal nitric oxide synthase: evidence for two identical highly anticooperative pteridine binding sites. Biochemistry, 1996, *35*, 16735-16745. – 8. *Gude, N. M., King, R. G., Brennecke, S. P.:* Role of endothelium-derived nitric oxide in maintenance of low fetal vascular resistance in placenta. Lancet, 1990, *336*, 1589-1590. – 9. *Heller, R., Münscher-Paulig, F., Grabner, R. és mtsai:* L-ascorbic acid potentiates nitric oxide synthesis in endothelial cells. J. Biol. Chem., 1999, *275*, 17399-17406. – 10. *Kukor, Z., Mészáros, Gy., Hertelendy, F. és mtsa:* Calcium-dependent nitric-oxide synthesis is potently stimulated by tetrahydrobiopterin in human primordial placenta. Placenta, 1996, *17*, 69-73. – 11. *Kukor, Z., Tóth, M.:* Ca^{2+}-dependent and Ca^{2+}-independent NO-synthesizing activities of human primordial placenta. Acta Physiol. Hung., 1994, *82*, 313-319. – 12. *Kukor, Z., Valent, S., Tóth, M.:* Regulation of nitric oxide synthase activity by tetrahydrobiopterin in human placentae from normal and pre-eclamptic pregnancies. Placenta, 2000, *21*, 763-772. – 13. *List, B. M., Klösch, B., Völker, C. és mtsai:* Characterization of bovine endothelial nitric oxide synthase as a homodimer with down-regulated uncoupled NADPH oxidase activity: tetrahydrobiopterin binding kinetics and role of hem in dimerization. Biochem. J., 1997, *323*, 159-165. – 14. *Ma, X. L., Gao, F., Liu, G. L. és mtsai:* Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1999, *96*, 14617-14622. – 15. *McLean, M., Bisits, A., Davies, J. és mtsai:* A placental clock controlling the length of human pregnancy. Nature Medicine, 1995, *1*, 460-463. – 16. *Mayer, B., Wu, C., Gorren, A. C. F. és mtsai:* Tetrahydrobiopterin binding to macrophage inducible nitric oxide synthase: heme spin shift and dimer stabilization by the potent pterin antagonist 4-amino-tetrahydrobiopterin. Biochemistry, 1997, *36*, 8422-8427. – 17. *Myatt, L., Brewer, A. S., Brockman, D. E.:* Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. Am. J. Obstet. Gynec., 1992, *166*, 224-230. – 18. *Myatt, L., Rosenfield, R. B., Eis, E. L. és mtsai:* Nitrotyrosine residues in placenta. Evidence for peroxynitrite formation and action. Hypertension, 1996, *28*, 488-493. – 19. *Ni, X., Chan, E., Fitter és mtsa:* Nitric oxide inhibits corticotropin-releasing hormone exocytosis but not synthesis by cultured human trophoblasts. J. Clin. Endocr. Metab., 1997, *82*, 4171-4175. – 20. *Pearse, W. H., Sornson, H.:* Free amino acids of normal and abnormal human placenta. Am. J. Obs. Gyn., 1969, *105*, 696-701. – 21. *Raman, C. S., Li, H., Martásek, P. és mtsai:* Crystal structure of constitutive endothelial nitric oxide synthase: a paradigm for pterin function involving a novel metal center. Cell, 1998, *95*, 939-950. – 22. *Ramsey, B., Sooranna, S. R., Johnson, M.R.:* Nitric oxide synthase activities in human myometrium and villous trophoblast throughout pregnancy. Obst. Gynec., 1996, *87*, 249-253. – 23. *Roberts, J. M.:* Endothelial dysfunction in preeclampsia. Semin. Reprod. Endocrinol. 1998, *16*, 5-15. – 24. *Roberts, J. M., Cooper, D. W.:* Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet, 2001, *357*, 53-56. – 25. *Roberts, J. M., Hubel, C. A.:* Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? Lancet, 1999, *354*, 788-789. – 26. *Sahin-Tóth, M., Kukor, Z., Tóth,M.:* Tetrahydrobiopterin preferentially stimulates activity and promotes subunit aggregation of membrane-bound calcium-dependent nitric oxide synthase in human placenta. Molec. Hum. Repr., 1997, *3*, 293-298. – 27. *Stuehr, D., Pou, S., Rosen, G. M.:* Oxygen reduction by nitric oxide synthases. J. Biol. Chem., 2001, *276*, 14533-14536. – 28. *Thöny, B., Aurbach, G., Blau, N.:* Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. Biochem. J., 2000, *347*, 1-16. – 29. *Tóth, M., Kukor, Z., Sahin-Tóth, M.:* Activation and dimerization of type III nitric oxide synthase by submicromolar concentrations of tetrahydrobiopterin in microsomal preparations from human primordial placenta. Placenta, 1997, *18*, 189-196. – 30. *Tóth, M., Kukor, Z., Sahin-Tóth, M.:* Differential response of basal and tetrahydrobiopterin-stimulated activities of placental type III nitric oxide synthase to sodium dodecyl sulphate: relation to dimeric structure. Molec. Hum. Repr., 1998, *4*, 1165-1172. – 31. *Tóth, M., Kukor, Z., Romero, R. és mtsa:* Nitric oxide synthase in first trimester human placenta: characterization and subcellular distribution. Hypertens. Pregn. 1995, *14*, 287-300. – 32. *Zarlingo, T. J., Eis, A. L. W., Brockman, D. E. és mtsai:* Comparative localization of endothelial and inducible nitric oxide synthase isoforms in haemochorial and epithelochorial placentae. Placenta, 1997, *18*, 511-520. – 33. *Vasquez-Vivar, J., Kalyanaraman, B., Martásek, P. és mtsai:* Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. USA. Proc. Natl. Acad. Sci., 1998, *95*, 9220-9225. – 34. *Venema, R. C., Ju, H., Zou, R. és mtsai:* Subunit interactions of endothelial nitric-oxide synthase. Comparison to the neuronal and inducible nitric-oxide synthase isoforms. J. Biol. Chem., 1997, *272*, 1276-1282. – 35. *Walker, J. J.:* Pre-eclampsia. Lancet, 2000, *356*, 1260-1265.

(Tóth Miklós dr., *Budapest*, Puskin u. 9. 1088)


Aflamin®
aceclofenac 100 mg
RG
RICHTER GEDEON RT.
Almirall Prodesfarma
Richter Gedeon Rt. 1103 Budapest, Gyömrői út 19–21. Orvoslátogató Hálózat 431-4010, Orvostudományi Főosztály 431-5780
További részletes információkat az alkalmazási előirat tartalmaz!

Aflamin® filmtabletta

Hatóanyaga: az aceclofenac nemszteroid gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító szer. A ciklooxigenáz enzim gátlásán keresztül megakadályozza a prosztaglandin szintézisét.
Felszívódás: Per os gyorsan és teljes mértékben, változatlan formában szívódik fel a gyomor-bél rendszerből. Táplálkozás a felszívódás sebességét lassítja, de mértékét nem befolyásolja.
Eloszlás: A beadást követően a maximális plazmakoncentrációt 1,25-3,0 óra alatt éri el. Megoszlási térfogata 25 liter. A synovialis folyadékba terápiás szinten, a plazmakoncentráció 57%-ának megfelelő mennyiségben kerül be. Magas arányban (>99%) kötődik a plazmafehérjékhez. Nagyrészt változatlan formában kering a plazmában, cirkuláló fő metabolitja a 4' hidroxi-aceclofenac.
Elimináció: Átlagos plazmafelezési ideje 4 óra. Az alkalmazott adag kb. 2/3-a választódik ki a vizelettel, főként hidroxi-metabolit formájában.
Az aceclofenac farmakokinetikája idős korban nem változik meg.

Hatóanyag: 100 mg aceclofenacum fehér színű, egyik oldalán „A" jelzéssel ellátott filmtablettánként.
Segédanyagok: glicerin-palmitosztearát, kroszkarmellóz, polividon, mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, titán-dioxid, makrogol-sztearát 2000.
Javallatok: Gyulladáscsökkentőként és fájdalomcsillapítóként rheumatoid arthritis, spondylarthritis ankylopoetica (Morbus Bechterew), valamint arthrosis esetén.
Ellenjavallatok: Aktív peptikus fekély vagy gasztrointesztinális vérzés. Terhesség alatt a 3. trimesterben történő alkalmazás ellenjavallt. Az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok esetén alkalmazható az előny/kockázat arány egyedi gondos mérlegelése után. (ld. Figyelmeztetés).
A hatóanyagra vagy egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentővel (pl. diclofenac) szembeni ismert túlérzékenység. Acetil-szalicilsav (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) vagy más nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett jelentkező asthma, urticaria vagy akut rhinitis. Súlyos szív-, vese- vagy májelégtelenség. Akut vérzések. Gyermekkori alkalmazás.

Adagolás: Megfelelő mennyiségű folyadékkal kell egészben lenyelni a tablettát. Egyidejű táplálkozás az Aflamin tabletta felszívódását lassítja, de nem csökkenti.

Felnőtteknek ajánlott adagolás

2-szer 1 tabletta naponta (reggel és este).
Gyermekek: nincs klinikai tapasztalat gyermekeknek történő alkalmazásról.
Idősek: Idős korban nem változik meg az Aflamin tabletta farmakokinetikája, így a felnőtteknek javasolt adagolás alkalmazható. Idős korban azonban fokozott elővigyázatossággal kell alkalmazni az Aflamin tablettát ugyanúgy, mint a többi nemszteroid gyulladáscsökkentőt, mert ebben a korosztályban nagyobb valószínűséggel fordul elő beszűkült veseműködés, cardiovascularis betegség vagy májfunkció-csökkenés és gyakran szednek egyidejűleg egyéb gyógyszereket is.
Enyhe fokban beszűkült vesefunkció esetén az adagolást nem kell módosítani, de mint egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentő esetében, fokozott ellenőrzés mellett. Májműködés zavara esetén az adagolást csökkenteni kell, kezdő napi adagként pl. 100 mg.
Mellékhatások: Nagy része reverzibilis és enyhe, főként gasztrointesztinális panaszok (dyspepsia, hasi fájdalom, hányinger vagy hasmenés), alkalmanként gyengeségérzet is. Dermatologiai tünet a pruritus és bőrkiütés, elvétve abnormális májenzim-szint és emelkedett szérumkreatinin-szint jelentkezhet. Ha súlyos mellékhatás jelentkezne, az Aflamin tabletta szedését abba kell hagyni.

A következő mellékhatások fordulhatnak elő

(leggyakrabban ≥5%, alkalmanként <5%, elvétve <0,1%)
Gastrointestinum: leggyakrabban dyspepsia, hasi fájdalom; alkalmanként hányinger, hasmenés, flatulentia, gastritis, székrekedés, hányás, ulcerativ stomatitis; elvétve leírtak még: pancreatitist, melaenát is.
Központi és perifériás idegrendszer: alkalmanként gyengeségérzet, szédülés; elvétve paraesthesia, tremor.
Psychiatriai: elvétve depressio, alvászavar, somnolentia, álmatlanság.
Bőr, bőrfüggelék: alkalmanként pruritus, bőrkiütés, dermatitis; elvétve ekzema.
Máj és epe: alkalmanként májenzim-emelkedés.
Anyagcsere: alkalmanként BUN-emelkedés, szérumkreatinin emelkedése; elvétve alkalikus foszfatáz emelkedése, hyperkalaemia.
Cardiovascularis: elvétve oedema, palpitatio, lábgörcs, flush, purpura.
Légzőszervi: elvétve dyspnoe, stridor.
Vérképzőszervek: elvétve anaemia, granulocytopenia, thrombocytopenia.
Egyéb: elvétve fejfájás, fáradtság, arcoedema, meleg kipirulás, allergiás reakció, súlynövekedés, látászavar, ízérzészavar.
Gyógyszerkölcsönhatások: Az Aflamin emelheti a fenitoin, a digoxin, a lítium, a cimetidin, a mikonazol, a szulfafenazol, az amiodaron plazmakoncentrációját, valamint gyengítheti a diureticumok natriuretikus hatását.
Az Aflamin fokozhatja az anticoagulansok hatását. Együttadás esetén a beteg szoros monitorozása szükséges.
Néhány esetben előfordulhat, hogy nemszteroid gyulladáscsökkentővel együtt alkalmazott antidiabeticum adagját módosítani kell, ezért egyidejű Aflamin-kezelés alatt célszerű a diabeteses betegek vércukorszintjének ellenőrzése. A ciklosporin és a tacrolimus immunsuppressansok nephrotoxicitását fokozza.
Plazmafehérjékhez nagy affinitással kötődő szerek, együttadásuk esetén: kiszorítás a kötőhelyekről. ACE-gátlókkal együtt adva, dehidrált beteg esetén megnövekszik az akut veseelégtelenség kockázata.
Az Aflamin tabletta és a metotrexát alkalmazása között legalább 24 órának kell eltelnie, mivel a nemszteroid gyulladáscsökkentő mellett a metotrexát plazmaszintje megemelkedhet, toxikus hatása fokozódhat.
Acetilszalicilsavval (pl. Aspirin, Istopirin, Kalmopyrin) és egyéb nemszteroid gyulladáscsökkentőt együttadva megnő a lehetséges mellékhatások gyakorisága, súlyossága. Káliummegtakarító diureticumok hyperkalaemiát okozó hatását fokozza.
Nem befolyásolta a bendrofluazid vérnyomásra gyakorolt hatását, ugyanakkor más antihypertensivummal együttadva nem zárható ki az interakció, a vérnyomáscsökkentő hatás gyengülése.
Figyelmeztetés: Csak fokozott óvatossággal szabad alkalmazni abban az esetben, ha a beteg gasztrointesztinális betegségben szenved vagy anamnézisében peptikus fekély szerepel, továbbá beszűkült máj-, vese- vagy szívműködés mellett, valamint colitis ulcerosa, M. Chrohn, cerebrovascularis vérzések, porphyria, vérképzőszervi és véralvadási zavar, folyadékretentio vagy hypovolaemia, diureticumok alkalmazása esetén és a sebészeti műtétek lábadozó időszakában.
A nemszteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának tartama alatt, főként hosszantartó kezelés során, a vérkép, valamint vese- és májfunkció időszakos ellenőrzése szükséges.

Terhesség, szoptatás

Állatkísérletben egyes fajokon (pl. nyúl) az aceclofenac morfológiai elváltozást okozott néhány foetusban. Patkányban a teratogen hatás nem jelentkezett.
Epidemiologiai vizsgálatok alapján egyértelműen nem bizonyítható a nemszteroid gyulladáscsökkentők embriotoxikus hatása. Ezért az 1. és 2. trimesterben csak komoly kényszerítő ok mellett, az előny/kockázat gondos egyedi mérlegelése alapján adható. A 3. trimesterben azonban a PG-szintetáz inhibitorok szüléskor az uterus fájásrenyheségét és a ductus arteriosus Botalli idő előtti záródását okozhatják, ezért ezek a szerek a terhesség utolsó trimeszterében nem alkalmazhatók.
Állatkísérletben (patkány) az aceclofenac értékelhető mennyiségben nem jelent meg az anyatejben, ugyanakkor nincs adat arra, hogy emberi anyatejbe milyen mértékben kerül be. Ezért az aceclofenac alkalmazása szoptatás alatt nem javasolt.

Járművezetés, illetve gépkezelés

Nemszteroid gyulladáscsökkentő szedése mellett gyengeségérzet, szédülés vagy egyéb központi idegrendszeri tünet léphet fel. Ezért a kezelőorvosnak a betegen észlelt mellékhatások egyedi értékelése alapján kell meghatározni az esetleges korlátozás vagy tilalom mértékét.
Túladagolás: Nemszteroid gyulladáscsökkentővel történő akut mérgezés esetén supportiv és tüneti kezelés szükséges, speciális antidotuma nincs.
Aflamin tablettával történt túladagolásra humán adat nincs. Terápiás javaslat a mielőbbi gyomormosás és aktív szén alkalmazása. Lehetséges komplikációk: hypotensio, máj- és veseelégtelenség, convulsio, gasztrointesztinális irritatio, légzésdepressio. Forszírozott diuresis, dialysis vagy haemoperfusio hatása kétséges, miután a nemszteroid gyulladáscsökkentők magas arányban kötődnek a plazmafehérjékhez, valamint extenzív a metabolizmusuk.
Eltartása: szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.
Megjegyzés: Vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)
Csomagolás: 30 db filmtabletta. (Richter)

OGYI-T.: Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma:
15.566/40/98.
RGD.: 56718/H

Referencia:

Peris F., Bird HA, Serni U et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis.
Eur J. Rheumatol Inflamm 1996; 16:37-45.

Yanagawa A et al. Endoscopic evaluation of aceclofenac-induced gastroduodenal mucosal damage: a double-blind comparison with sodium diclofenac and placebo.
Jap J Rheumatol 1998;8:249-259

Gonzalez I, Carmna L, Diaz-Gonzalez F et al. Aceclofenac, a new nonsteroidal antiinflammatory drug, decreases the expression and function of some adhesion molecules on human neutrophils.
J Rheumatol 1996; 23: 723-9.

Lidbury PS, Vojnovic I, Warner TD. COX-2/COX-1 selectivity of aceclofenac in comparison with celecoxib and rofecoxib in the human whole blood assay. Osteoarthritis and Cartilage. Fifth world congress of the OARSI, Barcelona, Spain, 4-6 October 2000. Volume 8, Supplement B. TH053

Cecchettin M, Cerea P, Torri G. Therapeutic efficacy of aceclofenac and diclofenac in acute knee arthrosis. A study of E2-prostaglandin levels in synovial fluid and in serum.
Clin Trials J 1988;25:144-51.

Gonzales E, de la Cruz C, de Nicolas R et al. Long-term effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the production of cytokines and other inflammatory mediators by blood cells of patients with osteoarthritis.
Agents Actions 1994;41:171-8.

RICHTER GEDEON RT. 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Orvoslátogató Hálózat 431-4016, Orvostudományi Főosztály 431-5780

Perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés

Szudi László dr., Paulovich Erzsébet dr., Faluvégi Zsolt dr., Rikker Rita dr. és Bogár György dr.

Tolna megyei Önkormányzat Kórháza, Szekszárd, Aneszteziológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Szudi László dr.)

Bevezetés: A perioperatív időszakban számos tényező kiválthatja a már meglévő ingervezetési zavar komplett atrioventricularis blokká progrediálását. *Célkitűzések:* Amíg az akut ideiglenes pacemakerkezelés indikációiban egyetértés van, az irodalomban a mai napig nincs egységes álláspont a műtét előtti ideiglenes pacemakerkezelés javallataiban. A másod-harmadfokú atrioventricularis blokk, szívsebészeti beavatkozások, atropinra nem reagáló bradyarrhythmiák, bradycardiák esetén az indikáció világos, azonban az első fokú atrioventricularis blokkal szövődött bifascicularis vagy bal Tawara-szár-blokk esetén érvek és ellenérvek egyaránt vannak. Mindezek mellett atropinra nem reagáló bradycardia, komplett atrioventricularis blokk akkor is kialakulhat, ha a nyugalmi EKG-n erre utaló gyanú nincs. *Módszer/eredmények:* A szerzők taglalják az ideiglenes pacemakerelektródák alkalmazási módjait (transvenosus, transcutan, transoesophagealis) ezek előnyeit, hátrányait, a szövődményeket és azok elkerülésének lehetőségeit. Nem egyértelmű esetekben mérlegelni kell a beteg állapotát, a szedett gyógyszereit, a tervezett beavatkozást és a személyzet jártasságát az ideiglenes pacemakerelektróda felvezetésében. *Következtetések:* A transcutan módszer könnyen kivitelezhető, kevés gyakorlatot igényel. Minden műtőben elérhetőnek kell lennie, és kétes esetekben kellő biztonságot nyújt a transvenosus elektródafelvezetéséig, ha a műtéti feltárás lehetővé teszi a külső elektróda felhelyezését.

Kulcsszavak: ideiglenes pacemaker, perioperatív, ingervezetési zavar, bradycardia, bradyarrhythmia

Perioperative temporary pacemaker treatment. *Introduction:* Numerous factor can precipitate progression of incomplete heart block to complete heart block in the perioperative period. While there is a consensus of the indications of acute temporary pacing, there is no widely accepted guidelines for the elective perioperative temporary pacing. The indications are clear in the cases of second or third degree atrio-ventricular block, bradycardias, bradyarrhythmias with frequency less than 50/min not responding to atropin, but there are many debate in the cases of first degree atrio-ventricular block with bifascicular or left bundle branch block. Furthermore, during the operation bradyarrhythmia, complete atrio-ventricular block not responding to atropin can develope whithout any sign on the previous ECG at rest. *Methods and results:* The authors review the different methods of pacing (transvenous, transcutan, transoesophageal), summarize the advantages and disadvantages of each method, the complications and its preventions. Patients' condition, concomittant medical treatment, designed procedures and staffs' experience in the introduction of pacemaker electrode must be considered in questioned cases. *Conclusions:* The transcutan method is easily performed, don't need a lot of experience. It must be available in every operating theatre and in the questiond cases may be enough until the introduction of the transvenous electrode, if the field of operation make the electrode placement possible.

Key words: temporary pacemaker, perioperative, incomplete AV block, bradycardia, bradyarrhythmia

Az állandó pacemaker beültetésének indikációi jól körülhatároltak, a kardiológiai tankönyvek részletesen tárgyalják. A perioperatív ideiglenes pacemakerkezelés javallatai ezzel szemben sokkal inkább gyakorlati tapasztalatokon, mint evidenciákon alapulnak. A már meglévő, a mindennapi életben terápiát nem igénylő ingerképzési és ingervezetési zavarok talaján az altatószerek, az altatószerek és antiarrhythmiás gyógyszerek kombinációja, a regionális anaesthesia, elektrolit- és sav-bázis eltérések, az endotrachealis intubatio, centrális véna és/vagy az arteria pulmonalis katéterezése, a sebészi manipuláció, a beteg lehűlése, szívizom-ischaemia vagy infarctus súlyos vezetési zavart vagy bradyarrhytmiát okozhat (1, 7). Az American College of Cardiology és az American Heart Association útmutatója akut myocardialis infarctus esetén az ideiglenes pacemakerkezelés indikációit aszerint osztályozza, hogy mekkora az egyetértés az adott kondíciók esetén a pacemakerbevezetés hasznosságát illetően. A perioperatív ideiglenes pacemakerkezelést illetően még nem alakult ki ilyen egyetértés.

Az akut pacemaker kezelés indikációi

A perioperatív időszakban mind akutan, mind tervezetten szükségessé válhat ideiglenes pacemaker beültetése. Műtét alatt és azt követően is előfordulhat myocardialis infarctus. Ebben az esetben az infarc-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

tushoz kapcsolódó PM-kezelés indikációi az irányadók (23) *(1. táblázat)*. Ezen túlmenően a gyógyszerre nem reagáló bradycardia, bradyarrhythmia, ha az hemodinamikailag szignifikáns, asystolia, illetve bradycardia kiváltotta kamrai tachycardia, tachyarrhythmia, valamint tachyarrhythmia felülvezérlése (11). Általában a 40/perc alatti bradycardiák járnak hypotoniával. Kezelésüknél fontos figyelembe venni, hogy a kamrai ingerlés hemodinamikailag sokszor előnytelenebb, mint a sinusbradycardia (20). Ezen probléma megoldására AV szekvenciális ingerlést alkalmazhatunk.

1. táblázat: Ideiglenes PM indikációi akut myocardialis infarctus esetén. (Class I: ACC/AHA)

- Asystolia
- Tünetet okozó bradycardia (sinusbradycardia hypotoniával és I. típusú másodfokú AV-blokk hypotoniával ami nem reagál atropinra)
- Kétoldali Tawara-szár-blokk (alternáló bal és jobb Tawara-szár-blokk vagy alternáló jobb Tawara-szár-blokk bal anterior vagy posterior hemiblokkal)
- Új vagy nem meghatározott korú bifascicularis blokk I. fokú AV-blokkal
- Mobitz II. másodfokú AV-blokk

Tervezett ideiglenes pacemakerbevezetés indikációi

A *2. táblázatban* foglaltuk össze a műtét előtti tervezett ideiglenes pacemakerbeültetés legáltalánosabban elfogadott indikációit (11). *Csontos és mtsai* (8) további javallatokkal egészítette ezt ki: 1. atropinrezisztens bradycardia, 2. bradyarrhythmia absoluta, 3. carotis sinus hyperaesthesiához kapcsolódó bradycardia, amely atropin adásával nem védhető ki. A *2. táblázatban* szereplő vezetési zavarok közül a bifascicularis blokk kombinációja első fokú AV-blokkal, valamint a bal Tawara-szár-blokk kombinációja első fokú AV-blokkal indikációkat többen megkérdőjelezték (2, 12, 17), mivel ezek a blokkok ritkán progrediálnak magasabb fokú AV-blokká, és ilyenkor is jól kezelhetők farmakológiai úton. Mások továbbra is javasolják ezekben az esetekben az ideiglenes PM-elektróda bevezetését (6, 10, 25). Azon betegekben, akiknek első fokú AV-blokkjuk van bifascicularis blokkal, vagy bal Tawara-szár-blokkal, akkor alakul nagyobb valószínűséggel komplett harmadfokú blokk, ha a distalis fasciculusban van a vezetési zavar (17). His-EKG-n ilyenkor a H-V intervallum megnyúlását látjuk, a felszíni EKG-n erre a jobb Tawara-szár-blokk kombinációja bal tengely deviációval hívhatja fel a figyelmet (22). Egy 98 esetet felölelő tanulmányban azonban nem találtak különbséget a bradyarrhythmia gyakoriságában a normális és a megnyúlt H-V idejű betegeknél, de a cardialis komplikációk száma jóval magasabb volt a megnyúlt H-V intervallumú betegekben (5). Figyelembe kell vennünk azt is, hogy műtét alatt akutan jóval nehezebb pacemakert bevezetni. A műtét típusától függően nehezebb a beteghez hozzáférni, és a bevezetéshez szükséges eszközök sem mindig minden műtőben állnak rendelkezésre. A személyi feltételek sem mindig adottak, hiszen nem mindig PM-bevezetésben jártas anaesthesiologus altatja a beteget. A fenti okok miatt a fentebb említett tanulmányok ellenére a legutóbbi ajánlások is az indikációk között szerepeltetik a bifascicularis blokk és a bal Tawara-szárblokk kombinációját első fokú AV-blokkal (8, 11, 14).

Az ingervezetési zavar nélküli nyugalmi EKG sem jelent garanciát arra, hogy a műtét alatt nem lesz gyógyszeresen kezelhetetlen bradycardia, bradyarrhythmia. Normofrekvenciás pitfarfibrilláció esetén leírtak isoflurane anaesthesia alatt ideiglenes pacemakert igénylő asystoliát (15), sőt ez saját anyagunkban negatív nyugalmi EKG mellett is előfordult (9). A már műtét előtt fennálló bradycardia (frekvencia < 50/min) esetén fontos tisztáznunk, hogy a ritmuszavar reagál-e atropinra. Ha nem reagál, ez nyomós érv a PM-beültetés mellett (8).

2. táblázat: Tervezett ideiglenes PM-beültetés indikációi műtét előtt

- Olyan beavatkozás, ami bradycardiát válthat ki
- Általános anaesthesia az alábbi ritmuszavarokkal:
  - másodfokú AV-blokk
  - harmadfokú AV-blokk
  - elsőfokú AV-blokk bifascicularis blokkal
  - elsőfokú AV-blokk bal Tawara-szár-blokkal
- Szívműtét egyes típusai
- Tachyarrhythmiák felülvezérlése

Alkalmazási mód

Transvenosus, endocardialis ingerlés

A British Cardiac Society a jobb vena jugularis internát javasolja a magas sikerességi ráta és az alacsony szövődmények miatt (21). Alternatíva a v. jugularis externa, a v. subclavia, v. brachialis és v. femoralis. Természetesen figyelembe kell venni a beavatkozást végző személy jártasságát az egyes technikákban. A v. jugularis externa, v. brachialis és v. femoralis elsősorban anticoagulatiós terápia mellett jön szóba (11), de figyelembe kell venni, hogy a vena femoralis esetén a beteg alig mobilizálható, gyakoribb a thrombosis és az elektróda is könnyebben kimozdul. Alkalmazhatunk kamrai, pitvari, vagy pitvar-kamrai szekvenciális ingerlést. Kamrai ingerlésnél a jobb kamra csúcsába kell helyeznünk az elektróda hegyét. Ezt legkönnyebben úgy érhetjük el, hogy a jobb kamra kiáramlási pályájából lassan visszafelé húzva hagyjuk az elektródát „beesni" a szívcsúcsba.

A pitvari elektróda J alakú és a fülcsébe kell helyezni. Az elektródát illetve elektródákat a bőrhöz rögzíteni kell.

Epicardialis ingerlés

Szívsebészeti műtéteket követően alkalmazzák. Finom elektródákat öltenek be a myocardium epicardialis felszínébe, majd a bőrön át kivezetik őket. Szükségtelenné válásuk után finom húzással eltávolíthatók. Általában 5–10 napon belül elveszítik érzékelő/ingerlőképességüket.

Külső, transcutan ingerlés

Előnye, hogy sürgős esetben kevésbé gyakorlott személyzet is gyorsan kivitelezheti. Klinikai tanulmányok bizonyították, hogy 14 órán át az esetek 78–94%-ában hatásos (13, 16). Tudatánál lévő beteget általában szedálnunk kell hozzá, de átmenetileg, a transvenás elektróda bevezetéséig mindenképpen hatásos terápia. Az elektródák felhelyezése problematikus lehet a műtéti feltárás miatt.

Transoesophagealis ingerlés

Akut esetben kamrai ingerlésre fejlesztették ki, mivel éber beteg jobban tolerálja, mint a külső ingerlést (11). Leghatékonyabb módszer, 90%-os sikert biztosít, ha a gyomorfundusba vezetünk egy flexibilis elektródát, ami a rekeszen keresztül ingerli a kamrát. Végezhetünk pitvari ingerlést is az elektródát a nyelőcső középső-alsó harmada határárán pozícionálva (4, 24), de itt nehéz rögzíteni az elektródát és nincs védelem a pitvar-kamrai vezetési zavarok ellen. A gyakorlatban ezért a nyelőcsövön keresztüli pitvari ingerlést ritkán használják, de újabban szép sikereket értek el AV-szekvenciális ingerlésre tervezett transoesophagealis elektródával (18).

Szövődmények

Centrális véna szúrás szövődményei

Leggyakoribb a haemothorax, pneumothorax, elsősorban a v. subclavia szúrásakor, főként nem gyakorlott kézben, de a véna lefutásának nagyszámú anatómiai variációja és a pleuraűr közelsége miatt nincs garancia ezen szövődmények, illetve a véletlen arteria subclavia szúrás elkerülésére, még tapasztalt személyzet esetén sem. Ritkábban arteriovenosus fistula vagy idegsérülés is kialakulhat.

Az elektróda mechanikai hatása

Sok betegben, főként myocardialis infarctus után, az elektróda jobb kamrába vezetése ectopiás ventricularis ütéseket, esetenként hosszabb ideig tartó ventricularis arrhythmiát vált ki. Ez rendszerint spontán megszűnik, ha abbahagyjuk az elektróda mozgatását, de esetenként az elektróda újra pozícionálását teszi szükségessé.

Az elektróda penetrálhat a jobb kamra falába, ritkán perforálhatja. Ilyenkor megemelkedik az ingerküszöb és pericardialis fájdalomról panaszkodik a beteg. Rendszerint elegendő az elektróda visszahúzása, de ritkán pericardialis tamponád is kialakulhat, ami sürgős beavatkozást tesz szükségessé. Az elektróda átfúrhatja a kamrai sövényt és bekerülhet a bal kamrába. Ilyenkor jobb Tawara-szár-blokk képét látjuk az EKG-n. Rendszerint elegendő az elektródát visszahúzni és újra pozícionálni. A beteg szoros megfigyelése szükséges.

Az elektróda elektromos teljesítménye

A kezdeti ingerküszöb függ az alapbetegségtől, ami a pacemakerkezelést szükségessé tette, és a párhuzamosan adott gyógyszeres terápiától. A kezdeti ingerküszöböt fel kell jegyeznünk, majd naponta ellenőriznünk. Az ingerlést a küszöbingerhez szükséges feszültség vagy áramerősség kétszeresével kell végeznünk; 5 volt vagy 10 milliamper felett újra kell pozícionálni az elektródát (11). Ha hirtelen válik elégtelenné a pacemakerfunkció, ellenőrizni kell az összeköttetést a külső generátorral, a generátor áramforrását és a túlérzékelést. Az ideiglenes epicardialis elektródák különösen sérülékenyek, könnyen törnek. Egy ideiglenes pacemakerkezelésről szóló, 113 beteget átfogó tanulmányban a páciensek 37%-ában alakult ki érzékelési vagy ingerlési rendellenesség, leggyakrabban 48 óra után (3).

Infekció és thromboembolia

Rutin antibiotikumprofilaxis nem szükséges, de a fertőzés jeleit keresnünk kell. Infekció gyanúja esetén azonnal ki kell cserélni az elektródát. Hét napot meghaladó pacemakerkezelés esetén, vagy ha az elektródát a v. femoralison keresztül vezettük be, az antibiotikumprofilaxis megfontolandó (11). A thromboemboliás szövődmények száma is a v. femoralison felvezetett elektróda esetén a leggyakoribb. Ez az út csak thrombolyticus terápia esetén javasolt, egyébként kerülni kell (11).

Következtetések

Az irodalomban a mai napig nem alakult ki egyetértés a tervezett preoperatív ideiglenes pacemakerkezelés egyes indikációit illetően. A Mobitz II. másodfokú AV-blokk és a III. fokú AV-blokk, valamint a gyógyszeres kezelésre nem reagáló bradycardiák, bradyarrhythmiák egyértelmű indikációk. Bifascicularis blokk és bal Tawara-szár-blokk első fokú AV-blokkal történő kombinációja esetén a javallatok nem egyértelműek. Ilyenkor mérlegelni kell az első fokú AV-blokk helyét, a lehetséges szövődményeket, a személyzet rutinosságát. Ezekben az esetekben jó alternatívája a transvenosus elektródának a külső, transcutan elektróda műtét előtti felhelyezése. Ezt kevésbé jártas személyzet is könnyen kivitelezheti, altatásban a működtetése sem okoz a betegnek kellemetlenséget és a transvenosus elektróda bevezetéséig kellő biztonságot nyújt.

A szövődmények elkerülésére a következő praktikus ajánlásokat tartsuk be:

1. Legalább naponta ellenőrizzük az ingerküszöböt.
2. A vénaszúrás helyén keressük a fertőzés jeleit.
3. Ellenőrizzük az összeköttetések integritását, a generátor áramforrását.
4. Az alapritmust szintén naponta jegyezzük fel.

IRODALOM: 1. *Atlee, J. L., Bosnjak, Z. J.:* Mechanisms for cardiac dysrhytmias during Anesthesia. Anesthesiology, 1990, *72,* 347-374. – 2. *Atlee, J. L.:* Temporary perioperative pacing. In Perioperative management of pacemaker atients. Szerk.: Atlee, J. L., Gombotz, H., Tscheliessning, K. H. Spinger, Berlin. 1992, 127-137. old. – 3. *Austin, J. L., Preis, L. K., Crampton, R. S. és mtsai:* Analysis of pacemaker malfunction and complication of temporary pacing in the coronary care unit. Am. J. Cardiol., 1982, *49,* 301-306. – 4. *Benson, D. W., Sanford, M., Dunningan, A. és mtsai:* Transesophageal atrial pacing treshold: role of interelectroda spacing, pulse width and catheter insertion depth. Am. J. Cardiol., 1984 , *53,* 63-67. – 5. *Bellocci, F., Santarelli, P., DiGennaro, M. és mtsai:* The risk of cardiac complication in surgical patients with bifascicular block. Chest, 1980, *77,* 343-348. – 6. *Boezaart, A. P., Clinton, C. W., Stanley, A.:* Pre-operative prophylactic transvenous cardiac pacing for bifascicular heart block. S. Afr. J. Surg., 1989, *27,* 103-105. – 7. *Caplan, R. A., Ward, R. J., Posner, K. és mtsai:* Unexpected cardiac arrest during anesthesia: A closed claims analysis of predisposing factors. Anesthesiolgy, 1988, *68,* 5-11. – 8. *Csontos, Cs., Melczer, L., Tekeres, M.:* Ideiglenes pacemaker kezelés indikációi nem szívsebészeti műtéti beavatkozások során. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2000, *3,* 3-7. – 9. *Faluvégi, Zs., Szudi, L.:* Perioperativ ideiglenes pacemaker terápia osztályunkon (abstract). Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2000, *31,* 22. – 10. *Fitzpatrick, A., Sutton, R.:* A guide to temporary pacing. BMJ, 1992, *304,* 365-369. – 11. *Gammage, M. D.:* Temporary cardiac pacing Heart, 2000, *83,* 715-720. – 12. *Gauss, A., Hübner, C., Radermacher, P. és mtsai:* Perioperative risk of bradyarrhythmias in patiens with asymptomatic chronic bifascicular or left bundle branch block. Anesthesiology, 1998, *88,* 697-687. – 13. *Gauss, A., Hubner, C., Meierhenrich, P. és mtsai:* Perioperative transcutaneous pacemaker in patients with chronic bifascicular block or left bundle branch block and additional first-degree atrioventricular block. Acta Anaest. Scand., 1999, *43,* 731-736. – 14. *Heinecker, R., Gonska, B. D.:* EKG in Klinik und Praxis. 13th ed. Thieme, Stuttgard, 1992, 153-160. old. – 15. *Kabutan, K., Mishima, M., Takehisa, S. és mtsai:* Sudden cardiac arrest after induction of general anaesthesia: a case riport. Masui, 2000, *49,* 60-61. – 16. *Madsen, J. K., Meibom, J., Videbak, R. és mtsai:* Transcutaneous pacing: experience with the Zoll noninvasive temporary pacemaker. Am. Heart J., 1988, *116,* 7-10. – 17. *McAnulty, J. H., Rahimtoola, S., H., Murphy, E és mtsai:* Natural history of „high-risk" bundle branch block. Final riport of a prospective study. N. Eng. J. Med., 1982, *307,* 137-143. – 18. *McEneaney, D. J., Cochrane, D. J., Anderson, D., J. és mtsai:* A gastrooesophageal electrode for atrial and ventricular pacing. Pacing Clin. Elektrophysiol., 1997, *20,* 1815-1825. – 19. *Mikel, F. L., Weir, E. K., Chesler, E.:* Perioperative risk of heart block in patiens with bifascicular block and prolonged PR interval. Thorax, 1981, *36,* 14-17. – 20. *Murphy, P., Morton, P., Murtagh, J. G. és mtsai:* Haemodynamic effects of different temporary pacing modes for the management of bradycardias complicating acute myocardial infarction. Pacing. Clin. Electrophysiol., 1992, *15,* 391-396. – 21. *Parker, J., Cleland, J. G. F.:* Choice of route for insertion of temporary pacing wires: recommendation of the medical practice committee and council of the British Cardiac Society. Br. Heart J., 1993, *70,* 294-296. – 22. *Rosen, K. M., Rahimtoola, S. H., Chuquimia, R. és mtsai:* Electrophysiological significance of first degree atrioventricular block with intraventricular conduction disturbance. Circulation, 1971, *43,* 491-502. – 23. *Ryan T. J., Anderson, J. L., Antman, E. M. és mtsai:* ACC/AHA guidelines for the management patients with acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 1996, *28,* 1328-1428. – 24. *Santini, M., Ansalone, G., Cacciatore, G. és mtsai:* Transoesophageal pacing. Pacing Clin Electrophysiol 1990, *13,* 1298-1323. – 25. *Zaidan, J. R.:* Electrocardiography. In Clinical Anesthesia. 2nd. Szerk.: Barash, P. G., Cullen, B. F., Soelting, R. K. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992, 771-805.

(Szudi László dr., *Szekszárd,* Béri Balogh Ádám u. 5-7. 7101)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Albrecht Mária

Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet.
A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 100 oldal *Bolti ár:* 1980 Ft

P-cadherin immunhisztokémiai vizsgálata emlőrákokban

Kovács Anikó dr.[1], Walker, Rosemary A. dr.[2], Nagy András dr.[3], Gomba Szabolcs dr.[3], Jones, Louise dr.[2] és Dearing, Sheila [2]

Semmelweis Kórház, Miskolc, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Mórocz István dr.)[1]
University of Leicester, Department of Pathology, Breast Cancer Research Unit, Nagy-Britannia (tanszékvezető: Walker, Rosemary A. dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet (tanszékvezető: Nemes Zoltán dr.)[3]

Bevezetés: A sejtadhéziós molekulák fontos szerepet játszanak az ép sejtek összekapcsolásában. A cadherineknek tumorszuppressziós szerepet tulajdonítanak, megváltozott expressziójuk és funkciójuk daganatszövet kialakulásához társulhat. *Célkitűzés és módszer:* A szerzők a P-cadherin elnevezésű Ca^{++}-függő intercellularis molekula expresszióját vizsgálták immunhisztokémiai módszerrel 69 sebészileg eltávolított emlőcarcinomában. *Eredmények:* A P-cadherin jelenlétét a szerzők 30 esetben mutatták ki (43,5%-os cytoplasma- és/vagy membránfestődés), előfordulása független volt a tumor méretétől, az áttét jelenlététől, de korrelációt mutatott a daganat előrehaladott malignitási fokával (grade III). Ezzel ellentétben az E-cadherin-expresszió alacsonyabb grade-del társult (grade I-II). Nem észleltek P-cadherin-expressziót invasiv lobularis carcinomákban. *Következtetés:* Összességében a P-cadherin ritkábban expresszálódott, mint az E-cadherin vagy az α- és β-catenin. Az eredmények alátámasztják, hogy az emlőrákok differenciáltsági fokát tekintve az E- és a P-cadherin viszonya ellentétes, és a P-cadherin-expresszió a daganat fokozott agresszivitásának jelzője.

Kulcsszavak: P-cadherin, E-cadherin, emlődaganat, grade, immunhisztokémia

Immunohistochemical evaluation of P-cadherin in breast cancer. *Introduction:* Cell adhesion molecules play a significant role in the cellular connection of normal cells. The cadherins are believed to act as tumour suppressors, and their altered expression and function have been associated with tumour development. *Aim and methods:* The authors examined the expression of a Ca^{++} dependent intercellular adhesion molecule, P-cadherin using an immunohistochemical method in 69 surgically resected breast carcinomas. *Results:* P-cadherin was detected in 30 cases (43,5%, cytoplasmic and/or membrane staining). The expression of P-cadherin was independent of tumour size and lymph node status, but correlated with a high tumour grade (grade III). In contrast, expression of E-cadherin correlated with lower tumour grade (grade I-II). P-cadherin expression was not detected in invasive lobular carcinomas. *Conclusion:* In general, P-cadherin was expressed at a lower frequency compared to E-cadherin, α-, and β-catenin. These results suggest that an inverse relationship may exist between E- and P-cadherin in relation to grade, and that the expression of P-cadherin may be a marker of aggressiveness.

Key words: P-cadherin, E-cadherin, breast tumour, grade, immunohistochemistry

Az 1940-es években vált ismertté, hogy a daganatsejtek közötti adhézió lényegesen gyengébb, mint ugyanazon szerv ép sejtjei között (3, 26). A sejtadhéziós molekulák az organogenesis során morfogenetikai szabályozóként működnek, megváltozott expressziójuk malignus folyamatokban játszik szerepet (27). Két csoportra oszthatók: Ca^{++}-függőek, mint például a cadherinek, és Ca^{++}-independensek (24). A cadherineken kívül az intercellularis adhéziós molekulák nagy családjába tartozik az immunoglobulin szupercsalád, az integrinek, a cateninek, a selectinek és a CD44 (31). A klasszikus cadherincsalád tagja az E- (epithelialis), P- (placentaris) és N- (neuralis) cadherin, azonban mára már a cadherinek több mint 30 válfaját írták le, többek között a központi idegrendszerben, a májban, az ér endothelsejtjeiben. A cadherin szupercsalád osztályozását az egyes cadherintípusok extracellularis doménjeinek homológiájára alapozva alkották meg (6, 12, 15). Csupán az utolsó két évtizedben vált ismertté az intercellularis adhéziós molekulák pontos szerepe és finomabb szerkezete (20). A cadherinek Ca^{++}-függő homophil (sejt-sejt közötti) adhéziós molekulák multigén családját alkotják, szerkezetüket tekintve egyetlen transzmembrán doménnel rendelkező integrális membránglikoproteinek (11, 29).

A klasszikus cadherinnek számító E- és P-cadherin az intercellularis junctiók adherens típusánál ta-

Rövidítések: cad = cadherin; membr = membránfestődés; cyt = cytoplasmafestődés; ER = oestrogenreceptor; PR = progesteronreceptor; EGFR = epithelial growth factor receptor; Cc = carcinoma; DCIS = ductalis carcinoma in situ; Nycs = nyirokcsomó; NHSBSP = National Health Service Breast Screening Pathology

1. táblázat: A 69 emlőrák klinikopatológiai adatai

Jellegzetesség	Grade I (7 eset) (%)	Grade II (33 eset) (%)	Grade III (24 eset) (%)	DCIS (5 eset) (%)
P-cadherin +	1 (14,3)	11 (33,3)	17 (70,8)	1 (20)
Nyirokcsomóáttét van	4 (57,1)	20 (60,6)	13 (54,2)	0
P-cadherin+/ nyirokcsomóáttét van	1 (14,3)	9 (27,3)	11 (45,8)	0
Méret (mm); átlag (-től-ig)	25 (15–40)	25,7 (10–80)	27,3 (16–40)	–
Oestrogenreceptor+	7 (100)	30 (90,9)	12 (50)	0
Progesteronreceptor +	6 (85,7)	26 (78,8)	12 (50)	0
E-cadherin +	5 (71,4)	28 (84,8)	18 (75)	4 (80)
EGFR +	0	8 (24,2)	10 (41,6)	2 (40)
α-catenin +	1 (14,3)	15 (45,4)	12 (50)	0
β-catenin +	0	12 (36,3)	15 (62,5)	0

EGFR = epithelial growth factor receptor; DCIS = ductalis carcimoma in situ

lálhatóak, hasonló szerkezetűek, de különböző molekulatömegűek. Kötési specificitásuk, valamint szöveti elrendeződésük is eltér (17). A cadherineket 3 cytoplasmaticus protein, az α-, β és γ-catenin horgonyozza le a cytoskeletalis actinfilamentumokhoz. A cadherin-catenin komplex cytoskeletonhoz történő rögzítése tirozinfoszforiláción alapul (6). A cadherin-catenin rendszer gyengébb vagy megváltozott expressziója csökkent adhézióhoz vezet, amely elősegíti a tumorinváziót és az áttétképződést.

A P-cadherint eredetileg egérplacentában írták le, de megtalálható hámszövetekben, mint például hörgőhámban, a bőr basalis rétegében és a bőrfüggelékek hámrétegében, a vesicula seminalis és a ductus ejaculatorius hámsejtjeiben, a prostataacinusok basalis sejtjeiben, az emlő myoepithelialis sejtjeiben. A P-cadherin egérplacentában észlelt erős expressziójával ellentétben a humán P-cadherin a humán placentában nem expresszálódik. A P-cadherinnek fajfüggő szöveti előfordulása meglepő és egyelőre tisztázatlan (23, 24). Az E- és P-cadherinnek kulcsszerepet tulajdonítanak az elsődleges daganatszövetről való daganatsejt-leválásban (6). Az E-cadherin-expresszió megszűnése tumorprogresszióval társul, mivel mint az invazivitás elnyomója működik, ezzel szemben nincs adat arra vonatkozóan, hogy a P-cadherin hasonló képességekkel rendelkezne (2, 5, 12, 16, 22, 25). A P-cadherin emlőrákokban játszott szerepe és expressziója ma még kevéssé tisztázott, de erős expressziója kedvezőtlen prognózissal társul, és a klinikai lefolyást tekintve jobb előrejelző, mint az E- és N-cadherin, vagy az α- és β-catenin.

Anyag és módszer

4 μ vastagságú metszeteket készítettünk formalinban fixált, paraffinba ágyazott emlőrákokból, melyek a Breast Cancer Research Unit (Clinical Sciences, University of Leicester) és a Department of Pathology of Glenfield Hospital, Leicester (Nagy-Britannia) archivumából származtak. A tanulmányra 69 lumpectomizált és mastectomizált esetet (valamennyi nő) válogattunk ki *(1. táblázat)*. A sebészi beavatkozások 1995 és 2000 között történtek. A betegek adatait bizalmasan kezeltük. A patológiai adatok közül ismert volt a tumor mérete, malignitási foka (grade), az oestrogen/progesteronreceptor státus és a nyirokcsomóáttétek száma, valamint a korábban immunhisztokémiai módszerrel meghatározott EGFR. A malignitási fok meghatározása az NHSBSP (National Health Service Breast Screening Pathology) kritériumai szerint történt. Szövettani típus szerint 60 invasiv ductalis carcinomát (87%), 3 invasiv lobularis carcinomát (4,3%), 1 vegyes tumort (invasiv ductalis/lobularis carcinoma, 1,5%) és 5 in situ ductalis carcinomát (7,2%) észleltünk.

Antitestek

A P-cadherin elleni egér monoclonalis antitest (izotípus: IgG1, klón: 56, molekulatömeg: 120 kDa) a Transduction Laboratories (Lexington, KY, Nagy-Britannia) terméke, az E-cadherin elleni monoclonalis antitest (izotípus: IgG1, klón: HECD-1) az R&D Systems terméke volt.

Immunhisztokémia

Avidin-biotin-peroxidáz módszert alkalmaztunk (Streptavidin, Biotinylated Horseradish Perioxidase and Anti-rabbit Mouse Immunoglobulins/Biotinylated, Dako A/S, Dánia). Hőindukált antigénfeltárási módszert használtunk. A deparaffinált, 4 μ vastagságú metszeteket előmelegített 0,1 M citrátpufferben (pH 6,0) 2 percre kuktafőzőbe helyeztük. A nem specifikus háttér blokkolása céljából normális nyúlszérumot (NRS) használtunk. Az elsődleges antitestet (P-cadherint 1:50 hígításban, E-cadherint 1:150 hígításban) éjszakára 4 °C hidegkamrába helyeztük. Másodlagos antitestként 1:400 hígításban biotinizált antinyúl egérimmunoglobulint alkalmaztunk. A metszeteket végül hematoxilinnal festettük. Pozitív kontrollként ép humán bőrt használtunk, mely basalis keratinocytáinak sejthatárain intenzív P-cadherin immunreaktivitást észleltünk. Mind a 69 emlőcarcinoma esetén rendelkezésünkre állt a korábban immunhisztokémiai módszerrel meghatározott EGFR-expresszió, szteroidreceptor-státus *(2. táblázat)*, az E-cadherin-expresszió (membr.: 44 eset, cyt.: 32 eset; membr. és cyt.: 55

2. táblázat: A 69 emlőrák szteroidreceptor státusa és EGFR-expressziója

Receptor státus	Esetszám (%)
ER+/PR+	43 (62,3)
ER+/PR–	6 (8,7)
ER–/PR+	1 (1,5)
ER–/PR–	19 (27,5)
EGFR+	20 (29)
EGFR–	49 (71)

ER = oestrogen; PR = progesteron; EGFR = epithelial growth factor receptor

eset), az α-catenin-expresszió (membr.: 51 eset; cyt.: 36 eset; membr. és cyt.: 28 eset) és a β-catenin-expresszió (membr.: 55 eset; cyt.: 33 eset; membr. és cyt.: 27 eset).

Az immunhisztokémiai festődés értékelése

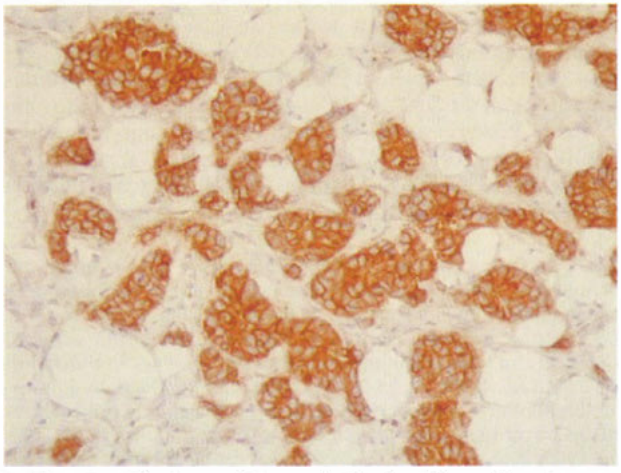
A P-cadherin-expressziót akkor tartottuk pozitívnak, ha cytoplasmaticus és/vagy lineáris membránfestődést észleltünk. A P-cadherin pozitiv tumorokat 4 fokozatba soroltuk a pozitív sejtek százalékos aránya alapján: 1. fokozat: kevesebb, mint 20% a pozitív sejtek aránya; 2. fokozat: 20–50% pozitív sejt: 3. fokozat: 50–80% pozitív sejt: 4. fokozat: 80–100% pozitív sejt.

Statisztikai módszer

SPSS 10.0 for Windows komputeres analízist alkalmaztunk, hogy megállapítsuk a bivariáns korrelációt (Pearson coefficient; Test of significance: two tailed) a P-cadherin-expresszió, valamint az E-cadherin-, EGFR-, α- és β-catenin-expresszió, ezeken kívül a szteroidreceptor-státus, a tumorméret között. A P-cadherin-expresszió és a tumorgrade, valamint a nyirokcsomóstátus közötti korreláció kimutatására Kruskal–Wallis-tesztet (Non-parametric test: Test for Several Independent Samples) és χ^2-tesztet alkalmaztunk (14).

Eredmények

A carcinoma melletti ép emlőállományban, a myoepithelialis sejtek membránfelszínén, konzekvensen P-cadherin-expressziót észleltünk a daganatmentes ductusokban, valamint az in situ ductalis carcinomát tartalmazó ductusokban és lobulusokban (23). Ez munkánkat endogen kontrollként segítette. A vizsgált 69 emlőrákból 30 (43,5%, 29 invasiv ductalis carcinoma és 1 in situ ductalis carcinoma) mutatott cytoplasmaticus és/vagy membránfestődést. 19 esetben (27,5%) csak membránfestődést, míg kizárólagos cytoplasmaticus festődést 26 esetben (37,7%) láttunk *(1. és 2. ábra)*. A P-cadherin 39 esetben (56,5%) nem expresszálódott. Valamennyi lobularis carcinoma P-cadherin negatívnak bizonyult. Eseteinkben a P-cadherin ritkábban expresszálódott, mint az E-cadherin, vagy az α- és β-catenin. Nem találtunk szignifikáns korrelációt a P-cadherin- és az E-cadherin-expresszió között (p/cyt. = 0,828; p/membr. = 0,428); a P-cadherin- és a β-catenin-expresszió között (p/cyt. = 0,513; p/membr. = 0,276), a P-cadherin és EGFR között (p-érték/cyt. = 0,222; p-érték/membr. = 0,157); a P-cadherin és a tumorméret között (p = 0,489; p/membr. = 0,870), valamint a P-cadherin-expresszió és a nyirokcsomóstátus között (p/cyt. = 0,227; p/membr. = 0,105).

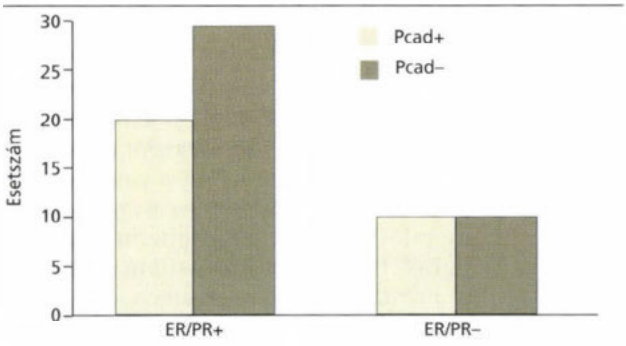


1. ábra: P-cadherin pozitív, grade III. ductalis emlőcarcinoma, membránfestődés, 200 ×

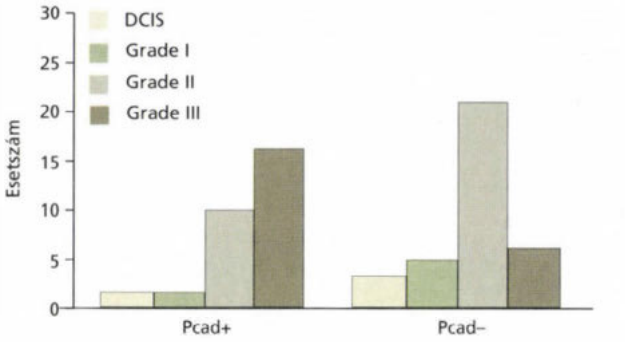


2. ábra: In situ ductalis carcinoma microcalcificatióval (*), a fotó alján invasio (#) jeleivel.
Az in situ és az invasiv ductalis carcimoma P-cadherin negatív, azonban az in situ ductalis carcinomát övező myoepithelialis sejtek P-cadherin pozitívak. 200 ×

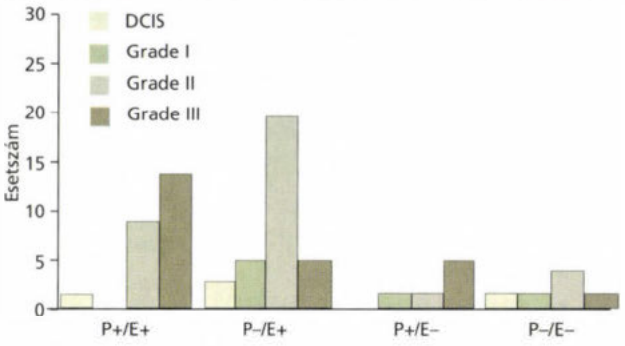
Szignifikáns korrelációt találtunk viszont a P-cadherin-expresszió és a tumor grade között [p/cyt. = 0,005; p/membr. = 0,001 (0,01 szinten)], a P-cadherin-expresszió és progesteronstátus között [p/membr. = 0,012 (0,05 szinten)], valamint a P-cadherin-expresszió és az oestrogenstátus között [p/membr. = 0.001 (0,01 szinten)] *(3. ábra)*. A P-cadherin jelenléte magas tumorgrade-del társult (grade III) *(4. ábra)*, viszont az E-cadherin pozitivitás magasabb volt grade I és grade II tumorok esetében *(5. ábra)*. Szignifikáns korrelációt találtunk még a P-cadherin-expresszió és α-catenin-expresszió között (p/membr. = 0,014).



3. ábra: A P-cadherin-expresszió és a szteroidreceptor-státus korrelációja
oestrogenreceptor (ER) esetén p = 0,001 (0,01 szinten); progesteronreceptor (PR) esetén p = 0,012 (0,05 szinten); Pcad+ = P-cadherin pozitív; Pcad– = P-cadherin negatív



4. ábra: A P-cadherin-expresszió viszonya a tumor differenciáltsági fokához
p (cytoplasmaticus festődés esetén) = 0,005; p (membránfestődés esetén) = 0,007; DCIS = ductalis carcinoma in situ



5. ábra: A P- és E-cadherin-expresszió korrelációja
P = P-cadherin; E = E-cadherin; Grade I, II, III = invasiv daganatok grade szerint; DCIS = ductalis carcinoma in situ

Megbeszélés

A cadherinek sejt-sejt közötti adhéziós fehérjék, amelyek az organogenesis során döntő szerepet játszanak a sejtek elrendeződésében (28). A megváltozott cadherinexpresszió és -funkció az emlőtumorok (16, 30), prostatadaganatok (18), bőrtumorok (6), a gyomor-bél rendszer daganatai (22, 24, 32), a szájüreg- (1), a petefészek- (4) és a tüdőtumorok (8) agresszivitásának jelzője. Melanoma malignumban a P-cadherin-expresszió tumorproliferatióval és tumorprogresszióval társul. A bőr laphámrákjában, melanoma malignum és Paget-kór esetén csökkent vagy változó E- és P-cadherin-expressziót észleltek, azonban basalis sejtes carcinomában a cadherinexpresszió normális volt (6). *Peralta-Soler és mtsai* arra a következtetésre jutottak, hogy a P-cadherin-expreszszió a prostatarák hasznos diagnosztikus markere lehet alacsony prostataspecifikus antigen (PSA) érték esetén (18). A cadherinekkel kapcsolatos közlemények főként az E-cadherinnel foglalkoznak (7, 9, 10, 13, 19, 21, 23) azzal a célkitűzéssel, hogy feltárják a lehetséges összefüggést az E-cadherin-expresszió, valamint a tumorgrade, szövettani típus és az agresszív klinikai viselkedés között.

Ép emlőszövetben az E-cadherin a luminalis hámsejtekben, a P-cadherin a myoepithelialis sejtekben mutatható ki. Az E-cadherin csökkent expressziójának emlőrákokban fontos szerepet tulajdonítanak a tumorinvasio és áttétképződés szempontjából. Az emlőrákokban észlelt P-cadherin-expresszió jelenléte a tumor myoepithelialis differenciációjára, vagy lehetséges myoepithelialis markerként a daganatos hámsejtekben való aberráns expresszióra utalhat. *Palacios és mtsai* megvizsgálták ezt a feltételezést, és arra következtettek, hogy a P-cadherin-expresszió ductalis emlőrákokban nem specifikusan társul myoepithelialis differenciációhoz (23). Úgy vélik, hogy a P-cadherin-expresszió az emlő eredendően P-cadherin negatív luminalis hámjából kiinduló carcinomák esetén proliferatív képességre utal.

Az emlőrákok P-cadherin-expressziójának megértésében segítséget nyújthat az a tény, ha a P-cadherint oncofoetalis proteinnek tekintjük (24). Jelen tanulmányban 27,5%-os P-cadherin membrán immunreaktivitást észleltünk. *Peralta Soler és mtsai* (19) 183 esetet tanulmányozva 52%-ban észleltek pozitivitást, *Rasbridge és mtsai* (21) csak 3,8%-ban (26 esetből egyetlen esetben, egy lobularis carcinomában), *Palacios és mtsai* (17) 20%-ban (45 esetből). Ritkán előforduló emlőtumorokban (medullaris carcinoma, metaplasticus carcinoma, carcinosarcoma, phyllodes tumor, periductalis stromalis tumor) *Han és mtsai* (9) 36 esetet vizsgálva magas, 78%-os P-cadherin immunreaktivitást észleltek.

Összegzésképpen megállapíthatjuk, hogy korrelációt találtunk a P-cadherin-expresszió és az emlőrákok magas malignitási foka (grade 3) között, emellett ezek a daganatok csökkent E-cadherin-expreszsziót mutattak. A P- és E-cadherin általunk észlelt eltérő szöveti megjelenése a human emlő carcinogenesisében ezen cadherinek megkülönböztetett szerepére utal. Bár a P-cadherin expressziójának meghatározása az emlőrákok diagnosztikájában nem rutin módszer, de javasoljuk a tumorgrade-hez és más agresszivitást jelző paraméterekhez fűződő viszonyának további vizsgálatát, ami a P-cadherint a tumorok viselkedésének egyik lehetséges előrejelzőjeként minősíthetné.

Köszönetnyilvánítás: Ezt a tanulmányt a Tempus Project (Phare Program) keretében végeztük el. Köszönetemet fejezem ki a Szegedi Egyetem Patológiai Intézetének, koordinátoraimnak: Krenács László dr.-nak és Bagdi Enikő dr.-nak.

Ez a közlemény előadásként 2000 szeptemberében Egerben hangzott el a Magyar Patológusok Társasága és a Nemzetközi Patológiai Akadémia (IAP) Magyar Divíziója rendezésében megtartott patológuskongresszuson.

IRODALOM: 1. *Bagutti, C., Speight, P. M., Watt, F. M.:* Comparison of integrin, cadherin, and catenin expression in squamous cell carcinomas of the oral cavity. J. Pathol., 1998, *186*, 8-16. – 2. *Christofori G., Semb H.:* The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. TIBS (Trends in Biochemical Sciences), 1999, *24*, 73-76. – 3. *Coman, D. R.:* Decreased mutual adhesiveness, a property of cells from squamous cell carcinomas. Cancer Res., 1944, *4*, 625-629. – 4. *Darai, E., Scoazec, J., Walker-Combrouze, F. és mtsai:* Expression of cadherins in benign, borderline, and malignant ovarian epithelial tumors: A clinicopathological study of 60 cases. Human Pathol., 1997, *28*, 922-928. – 5. *Foty, R. A., Steinberg, M. S.:* Measurement of tumor cells cohesion

and suppression of invasion by E- or P-cadherin. Cancer Res., 1997, *57,* 5033-5036. – 6. *Furukawa, F., Fujii, K., Horiguchi, Y. és mtsai:* Roles of E- and P-cadherin in the human skin. Microsc. Res. Tech., 1997, *38,* 343-352. – 7. *Glukhova, M., Fujii, K., Horiguchi, Y. és mtsai:* Adhesion systems in normal breast and in invasive breast carcinoma. Am. J. Pathol., 1995, *146,* 706-716. – 8. *Han, A. C., Peralta-Soler, A., Knudsen, K. A. és mtsai:* Differential expression of N-cadherin in pleural mesotheliomas and E-cadherin in lung adenocarcinomas in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. Human Pathol., 1997, *28,* 641-645. – 9. *Han, A. C., Peralta-Soler, A., Knudsen, K. A. és mtsai:* Distinct cadherin profiles in special variant carcinomas and other tumors of the breast. Human Pathol., 1999, *30,* 1035-1039. – 10. *Hazan, R. B., Kang, L., Wholley, B. P. és mtsai:* N-cadherin promotes adhesion between invasive breast cancer cells and the stroma. Cell Adhes. Commun., 1997, *4,* 399-411. – 11. *Hirohashi S.:* Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. Am. J. Pathol., 1998, *153,* 333-339. – 12. *Jiang, W. G.:* E-cadherin and its associated protein catenins, cancer invasion and metastasis. Brit. J. Surg., 1996, *83,* 437-446. – 13. *Jones, J. L., Royal, J. E., Walker, R. A.:* E-cadherin relates to EGFR expression and lymph node metastasis in primary breast carcinoma. Brit. J. Cancer, 1996, *74,* 1237-1241. – 14. *Kinnear, P. R., Gray, C. D.:* SPSS for Windows made simple. Psychology Press Ltd., Third edition, Woking, UK, 1999, 177-189. és 266-274. old. – 15. *Lee, S. W.:* H-cadherin, a novel cadherin with growth inhibitory functions and diminished expression in human breast cancer. Nat. Med., 1996, *2,* 776-782. – 16. *Lipponen, P., Saarelainen, E., Ji, H. és mtsai:* Expression of E-cadherin (E-CD) as related to other prognostic factors and survival in breast cancer. J. Pathol., 1994, *174,* 101-109. – 17. *Palacios, J., Benito, N., Pizzaro, A. és mtsai:* Anomalous expression of P-cadherin in breast carcinoma. Am. J. Pathol., 1995, *146,* 605-612. – 18. *Peralta-Soler, A. P., Harner, G. D., Knudsen, K. A. és mtsai:* Expression of P-cadherin identifies prostate-specific-antigen-negative cells in epithelial tissues of male sexual accessory organs and in prostatic carcinomas. Am. J. Pathol., 1997, *151,* 471-478. – 19. *Peralta-Soler, A. P., Knudsen, K. A., Salazar, H. és mtsai:* P-cadherin expression in breast carcinoma indicates poor survival. Cancer, 1999, *86,* 1263-1272. – 20. *Petruzzelli, L., Takami, M., Humes, D.:* Structure and function of cell adhesion molecules. Am. J. Med., 1999, *106,* 467-476. – 21. *Rasbridge, S. A., Gillett, C. E., Sampson, S. A. és mtsai:* Epithelial (E-) and placental (P-) cadherin cell adhesion molecule expression in breast carcinoma. J. Pathol., 1993, *169,* 245-250. – 22. *Sanders, S. A., Perry, I., Hardy, R. és mtsai:* Aberrant P-cadherin expression is a feature of clonal expansion in the gastrointrestinal tract associated with repair and neoplasia. J. Pathol., 2000, *190,* 526-530. – 23. *Shimoyama, Y., Hirohashi, S., Hirano, S. és mtsai:* Cadherin cell-adhesion molecules in human epithelial tissues and carcinomas. Cancer Res., 1989, *49,* 2128-2133. – 24. *Shimoyama, Y., Hirohashi, S.:* Expression of E- and P-cadherin in grastric carcinomas. Cancer Res., 1991, *51,* 2185-1292. – 25. *Siitonen, S. M., Kononen, J. T., Helin, H. J. és mtsai:* Reduced E-cadherin expression is associated with invasiveness and unfavourable prognosis in breast cancer. Am. J. Clin. Pathol., 1996, *105,* 394-402. – 26. *Steinberg, M. S.:* Adhesion in development: A historical overview, Devl. Biol., 1996, *180,* 377-388. – 27. *Takeichi, M.:* The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. Devl., 1988, *102,* 639-655. – 28. *Takeichi, M.:* Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. Science, 1991, *251,* 1451-1455. – 29. *Takeichi, M.:* Morphoghenetic roles of classic cadherins. Curr. Op. Cell. Biol., 1995, *7,* 619-627. – 30. *Takeuchi, T. és mtsai:* H-cadherin expression in breast cancer. Histopathol., 1999, *35,* 86-95. – 31. *Tamura, S.:* The E-cadherin-mediated cell-cell adhesion system in human cancers. Brit. J. Surg., 1997, *84,* 899-900. – 32. *Yasui, W., Sano, T., Nishimura, K. és mtsai:* Expression of P-cadherin in gastric carcinomas and its reduction in tumour progression. Int. J. Cancer, 1993, *54,* 49-52.

(Kovács Anikó dr., *Miskolc,* Pf.: 187. 3501
e-mail: akovacs.path@semmelweis-miskolc.hu)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

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



MEDICINA



Glucobay* - A ma terápiája és a holnap záloga

- Hatékonyan csökkenti a postprandialis hyperglycaemiát és a HbA_{1c} szinteket
- Hatékonysága évek múlva sem csökken
- Nem okoz hypoglycaemiát
- Kedvező hatással van a testsúlyra
- Kedvező interakciós profillal rendelkezik

* A Magyar Diabétesz Társaság ajánlása szerint a 2-es típusú diabéteszben az egyik elsőként választandó gyógyszer.

Bayer

Glucobay®

Részletes információért kérjük olvassa el az alkalmazási előírást. Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel: 212-1540

Bulgakov doktor világa

A páratlanul gazdag orosz nyelvű prózairodalom hét évtizedes szovjet korszakának Mihail Bulgakov az egyik legérdekesebb alkotója. Az orvosi végzettség a művészi minősítést ugyan nem befolyásolja, de Csehov, Németh László, vagy Bulgakov esetében mégis szükséges hangsúlyozni. A lélektant el lehet sajátítani, irodalmi ábrázolásához azonban külön tehetség kell, ahogy az említett szerzők bizonyítják. Bulgakov a „nagy októberi" előtt vált orvossá és íróvá, forradalom után a szellemi tervgazdálkodás már nem kedvezett a hasonló pályamódosításoknak. Az „új ember kovácsa" politikai propaganda illusztrálására kényszerült, egyértelműen kellett fogalmazni. A lélekelemzés, az orosz irodalom legcsodálatosabb hagyománya fölösleges kispolgári nyavalygássá minősült, megszületett és kizárólagossá vált a feketén-fehéren ábrázoló sematizmus, amelynek ilyen-olyan díjas kötelező olvasmányaira azóta a jótékony feledés homálya borult. Az ötvenes évek végétől azonban kiderült, hogy létezik egy másik, főleg a Pasztenák, Babel és Bulgakov nevével fémjelzett, folytonosságot biztosító vonulat. A Zsivágó doktor írója orvosi tárgyú regényért kapott Nobel-díjat, A Mester és Margarita szerzőjének eredeti foglalkozását is minden biográfus aláhúzza.

Rövid életének fontosabb állomásai: 1891. május 14-én született Ukrajna fővárosában, ahol apja a hittudományi akadémia professzora volt. Orvosi oklevelet 1916-ban szerzett, utána a Kaukázus északi lejtőjén fekvő Vlagyikavkaz helységben nyitott magánrendelőt, majd a városi kórházba került. Itt vívtak véres csatákat a következő években a vörösök oldalán harcoló kozákok a fehérek kötelékébe sodródó csecsen harcosokkal. Ennek eseményeit örökítette meg az *Egy orvos rendkívüli kalandjai* (4), amely valószínűleg Vereszájev hasonló című s tárgyú művének (10) hatására született. Jelena Bulgakova naplója szerint a két orvos író között mindvégig megmaradt a levelezési kapcsolat. Csapatorvosként szintén szolgált, találkozott a vad hegyvidék ellenséges csecsen harcosaival, de óvta a karján lévő vöröskereszt. Ma valószínűleg nem védené meg! Kaukázusi élményeire később még visszatér. A színház kezdettől fogva vonzotta, a véres eseményeket egy kicsit a darabszerzők szemével nézte, nem kívánt „a lélek mérnöke" lenni, különösen barikádharcos szinten.

A polgárháborús katarzis után ő is valami jobbat remélt, így írói ambíciói 1921-ben Moszkvába vonzották. Nem az eszével, hanem a megvalósítás módszereivel támadt rövidesen konfliktusa. Akkor még csak a közvetlenül érintettek és a kivételes szeműek látták, hogy a francia forradalom nem éppen épületes példája nyomán, az eszme nevében milyen öncélú pusztításra képes a keleti fanatizmussal párosult embertelen ösztön. Előbb egy szatirikus lap munkatársa, majd 1925-ben megjelent *A fehér gárda* című rendhagyó remekműve (1). Kijev, a szülőváros különösen kiszolgáltatott éveit örökíti meg, amikor a német megszállók, az ukrán szeparatisták, Petljura zsidó pogromjai, a fehérek és vörösek egymás kegyetlenségére licitálva pusztítottak. A hivatalos kritika kezdettől fanyalogva fogadta, nem volt hajlandó elismerni, hogy mindezeket egyformán emberek követték el. A regény *A Turbin család napjai* változatban színpadra került, egyik méltatója szerint „elsőként állította középpontba egy szubjektíve becsületes fehérgárdista család tragikumát" (9). Sztálin viszont „a bolsevizmus legyőzhetetlen erejének demonstrációját" vélte benne felismerni, ezért állítólag tizenötször látta a Művész Színházban (6).

A nagy „hipnotizőr" elismerése nem tartott sokáig, a *Bíbor-sziget*, valamint a szovjetellenesnek tartott *Menekülés* című darabot már a vérengző kritikusok prédájául dobta. Taktikai meggondolásból személyét 1929-ben még megvédi, ám az akkori közerkölcsöket parodizáló *Zójácska lakása*, magyarán nyilvánosháza minden sikere ellenére (vagy tán azért) leparancsoltatott a világot jelentő deszkákról. Hiába állt ki Gorkij mellette, 1930–1936 között a Művész Színháznak csak megtűrt segédrendezője. Az 1934-ben megrendezett első szovjet írókongreszszusra már meg sem hívták, ahol még Paszternák és Babel „hivatalos" felszólalók. Mint ismert, irodalmunkat a rendkívül diplomatikus Illyés Gyula és a kritikus szellemű Nagy Lajos képviselte, de a „hivatalosan proletár költő" József Attila részvétele már nem volt kívánatos. Bulgakovot különösen izgatta a hatalom és művészet egyenlőtlen küzdelme, azt feszegette híres *Moliere-darabjában*, majd nagy átéléssel megírt életrajzában (2). Az áthallások és időszerű utalások annyira nyilvánvalókká váltak, hogy hiába pártfogolta a nagy rendező Nyemirovics-Dancsenko, csak pár előadást ért meg. Az *Iván, a rettentő* a Pravda támadása miatt nem jutott túl a főpróbán. A vezérnek eleve nem tetszhetett a történelmi Iván paródiája.

A nagy francia komédiaszerző mellett kedvencei voltak: Gogol és Cervantes, 1938-ban minden mellőzöttség ellenére elkészült a *Don Quijote* dramatizált változata. Bulgakova naplója szerint (5) ekkor már súlyos beteg, a fejfájás, a hányás és a látás romlása agydaganatra utalnak, majd 1940 tavaszán pont került leghíresebb műve, *A Mester és Margarita* végére (3), amelyet félvakon diktált le. Túlélte tehát az első nagy tisztogatásokat, de nem érte meg a második vi-

lágháború totális kitörését. A rejtélyes halálok nem voltak ritkák, elég Gorkij és Majakovszkij példájára utalnunk.

A Mester és Margarita hazájában először 1966-ban jelent meg, elemi erejű sikerére jellemző, hogy bár nem tekinthető Szolzsenyicin Gulag-jához hasonló tényleleplező műnek, egycsapásra világhírű lett. Már 1967/68-ban angoltól a héberig tizenegy nyelven jelent meg. Nyelvünkön Szőllősy Klára avatott fordításában 1969 és 1998 között tucatnyi kiadást, több százezres példányszámot ért el. Egyesek kötelező iskolai olvasmányként indokolják, ám ez magában nem magyarázza meg teljes felvásárlását s antikváriumi ritkaságát. Kivételes minőségét még a kevésbé vájtfülűek is megérezték, a kritikus középiskolások különösen, ahogy a Kamarás-féle felmérésekből kiderül (7).

Zseniálisan groteszk látásmódját ez mutatja meg a legnagyobb művészi erővel, a tudathasadás folyamatának érzékeltetésével az orvos „tetten érhető".

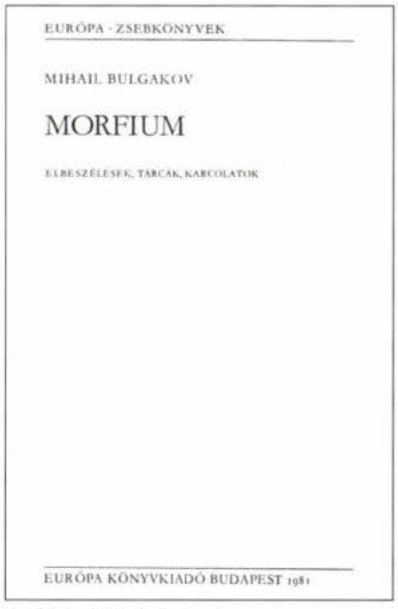
Egyik értő elemzője szerint a cselekmény három síkon játszódik: a fantasztikum, a realitás és a filozófia síkján (9). A valóság szintén fantasztikumra támaszkodik, amikor Moszkvát rendkívül ügyes hipnotizőrök és hasbeszélők élén maga a Sátán szállotta meg. Ki nem ismert volna rá az irányító démoni figurára?

Az attrakció egyik jelenete a Varieté Színházban játszódik le, ahol a nézők tömegszuggesztió hatására képtelen dolgokat művelnek: ruhátlanul rohannak az utcára, a szétszórt színes papírszeletkéket valutának, a kandúrképű statisztát valódi állatnak vélik (sok fekete macska lett a megtévesztett tömeg áldozata). Misa Berlioz szerkesztőt a villamos alá „varázsolják", Ivan Nikolajevics Hontalan költő és Zsorzs Belganszkij konferanszié több társával együtt a Rimszkij professzor vezette elmegyógyintézetben köt ki, ahol Sztravinszkij az egyik kezelőorvos. Micsoda beszédes nevek, Wagner, Vieuxtemps és Johann Strauss kiegészítésével valóságos zenei lexikon. Nem csoda, ha nem hallották félre.

A filozófiai dimenzió az őrültek házába vetül, ahol a névtelen Mester (állítólag Bulgakov önarcképe) megírta Ponczius Pilátus és Jézus Krisztus (bibliai nevén Jesua, vagy Ha-Nocri) jól ismert történetét, de nem hagyományos módon. Szemtanú Lévi Máté, a hű követő orvos, akinek nem volt éppen kéznél kése Krisztust a keresztrefeszítés szenvedéseitől profán módon „megváltani". A Pilátus, Kajafás és Jézus közötti vád- és védbeszéd akár ókori koncepciós pernek felfogható, amikor a processzus merő formaság, minden az előre elkészített „forgatókönyv" szerint történik. Fő a főpapok döntése az imperátor szájíze szerint. A Barabás-párti hangos kisebbség túlharsogja a szelíd többség szavát. Pilátus csak eszköz, már nem is mossa kezeit. Az író Jeruzsálem-képe eltér az olajtablók megszokott szerkesztésétől. Megszállott város, küzdelmes hétköznapokkal, zavargásokkal és óvatos ünnepeivel. A Koponyák hegyén három elítéltet az akkori szokásoknak megfelelően kivégeztek. A provinciákból toborzott légionárius lovasság kettős kordont vont a Golgota köré, nyoma sincs a szentképekről ismert áhítatot és döbbenetet sugárzó tömegeknek. Az utóbbiakat valószínűleg a keresztény utókor képzelete szülte. A névtelen Mester leírása szerint a megfeszítettek vércsíkos duzzadt arcát a felismerhetetlenségig ellepték a legyek és bögölyök. Ez a kép még Grünewald görcsökben vonagló ábrázolásánál is valószerűbb. Az akkor még dúsabb növényzetű Judea tartományban elég volt valakit kikötni, a többit elvégezték a vérszívó rovarok. Ha az ember fellapozza a klasszikus feszület-képeket, egyetlen legyet nem fedez fel rajtuk. Mellékes, de nem lényegtelen megfigyelés.

A Mester a Jézus-regényt már lángokba vetette, Margarita pár tűzpörkölte lapját mentette ki. Ő a címlapon feltűntetett másik fantasztikus személy. Az elmeklinikán újra találkoztak, lelküket Woland (egyik főszereplő) Jézus parancsára a Szentföldre szállította. A gyógyintézet bizarr életének, a tudathasadás folyamatának bulgakovi változatát hosszan lehetne ismertetni.

Orvosi tárgyú elbeszéléseit, amelyeket gyakorlati évei ihlettek, a *Morfium* című válogatás tartalmazza (4) *(1. ábra)*. Ilyen a Tűzkeresztség szülészetből egy haránfekvés szerencsés lábrafordítása. Pánikhangulatában elszaladt Döderlein idevonatkozó utasításait átfutni, de a szöveget csak az ösztönösen jól végzett művelet után értette meg. Hasonlóan bizarr beszámoló Az elveszett szem esete, amikor kiderült, hogy a csecsemő ijesztő exophthalmusát egy később spontán kifakadó gyulladás okozta. Vagy a katona alsó állkapcsát nem törte el foghúzás közben, mindössze az alveolusról vált le egy darab. Önmagát már törvényszéki vizsgálat elé képzelte. Körorvosként amputált sérült és fagyott kezet és lábat, reszekált bordát, szülést vezetett le hídon, kitolás közben törte el halott csecsemő karját, végzett diftériaoltást, intubációt, látott hóviharban haldoklókat és holtakat. Megmenekülését néha a szerencsés véletlennek köszönhette. Kudarcaival szembenéző visszaemlékezései vitathatatlanul Vereszájev naplójának önmarcangolóan őszinte sorait idézik.



1. ábra: A Morfuim kötet címlapja

A Morfium című írása az 1917. évi pályafutásának kezdetét, a teljes értékű szakember lehetőségeinek és felelősségeinek örömét, majd árnyoldalait, a tőlük való szabadulást örökítette meg. Amikor egy közeli kis kórházba kerülve szabadult az egyszemélyes tehertételtől. Felsorolása szerint mindent gyógyított, csak elmebajt nem. Talán ide vezethető vissza A Mester és Margarita eredete, amelyet aztán páratlan művészi szinten pótolt. Írt egy morfinistává vált kollégáról és utódjáról (valószínűleg megtörtént), akit a vidéki magány, a „hókoporsó", valamint szerelmi csalódás tett a mákgubóból kivont kristályos oldat rabjává. Gyaníthatóan a kábítószeres, öngyilkosságba menekvő Poljakov doktor egyben írói alteregó, képzelt játék a halállal. Valószínűleg magán is kipróbálta, az eufória annyira nem tankönyvszerű. A személyiség széthullásának érzékeltetése viszont igen. A tapasztalat mellékes, az írás hiteles. Csáth Gézára emlékeztet, „az oldható kristályos isten" imádásával. Sóvárgó zsoltárok a hallucinálás lebegésében. A vége tragédia, akár a zseniális magyar kortárs kollégáé, egy újonnan meghúzott határsáv közelében. Bár meglehet, hogy Bulgakov mellett Bomgard doktor szintén létezett.

Az orvosi elfogultság vádjának elkerülése végett idézzük egyik kritikusát: „szellemősei között okkal emlegetik Gogolt. De én Csehov szomorkás mosolyát is ott érzem mondataiban. Bulgakov is orvos volt, tudta, hogy a halandó ember szenvedései gyógyíthatók, de a gyógyítás előfeltétele a pontos diagnózis. Ám mindenekelőtt író volt, ezért kiáltotta felénk hivatásának örök érvényű jelszavát: utánam, olvasó!"(8).

Mi sem mondhatunk többet a száztíz évvel ezelőtt született orosz orvosíróról.

IRODALOM: 1. *Bulgakov, M.:* A fehér gárda. Európa, Budapest, 1983. – 2. *Bulgakov, M.:* Moliere úr élete. Gondolat, Budapest, 1974. – 3. *Bulgakov, M.:* A Mester és Margarita. Európa, 6. kiad., Budapest, 1981. – 4. *Bulgakov, M.:* Morfium. Európa, Budapest, 1981. – 5. Bulgakova, J. Naplója. Kráter, Budapest, 1994, 156. – 6. *Elbert J.:* A drámaíró Bulgakov. Drámák. Európa, Budapest, 1971, 431. old. – 7. *Kamarás I.:* Utánam olvasó! A Mester és Margarita fogadtatása, értelmezése és hatása Magyarországon, Múzsák. Budapest, 1986. – 8. *Szász J.:* Utószó A fehér gárda című könyvhöz. Európa, Budapest, 1983, 275. old. – 9. *Varga M.:* Bulgakov, Mihail Afanaszjevics. Világirod. Lexikon, Akadémia, Budapest, 1992, 1119. – 10. *Vereszajev, V.:* Zapiszki vracsa. Moszkva, Lampel, 1901. (Egy orvos vallomásai.)

Szállási Árpád dr.

Pucz Antal bonctani tanverse a vérkeringésről 1790-ből

Rácz Sámuelnek, a pesti orvosi kar élettantanárának 1789-ben kiadott könyve. *A Physiologiának rövid sommája* a magyar orvosi szaknyelv kialakulásának is fontos dokumentuma. Mivel a pesti „királyi universitás" oktatási nyelve 1789 után is latin maradt, sőt a II. József császár által eltörölt és majd 1813-tól újra kötelező orvosi disszertációk nyelve is csak 1822-től vált fokozatosan a magyarra, a Rácz által használt szakkifejezésekkel nem az orvosi szakkönyvekben találkozunk először. Az alábbiakban egy olyan – mind az orvostörténetírás, mind nyelvtörténetírás által eddig fel nem fedezett – „bonctani tanverset" mutatunk be, amely alig egy évvel a „Physiologia" megjelenése után íródott tudatosan azzal a szándékkal, hogy a Rácz által alkalmazott magyar bonctani kifejezéseket „népszerűsítse".

A versírás apropója a szerző barátjának neve napja, amint az a költemény címéből is kiderül: *„Egy jó Barátom neve napjára készült 1790. e."*. Az igazi jókívánságok forrása a szív – talán ez ösztönözte versírónkat arra, hogy versben fejtse meg a szív, „érzésünk főbb okának" felépítését és „kötelességét" (funkcióját). A 89 soros versből a bonctani vonatkozású 11–76. sorokat adjuk közzé:

Embernek szivét meljünkben rejtve találjuk,
Egy formán mellyet mind férfi, meg asszonyi Nemben
Hátra szedett tíz, és két háti gerintzek övedznek.
Mind a két oldal feleit pedig őrzik huszon négy
Oldal tsontok, elől egy melj tsont önti magát fel:
Eztet alól inas, húsos edény választja el a hastol,
Orvosok ezt az edényt agyék hártyának (a) is hijják –
Mind ezeket gondos kézzel melj hártya (b) boritja:
Ez formál meljben kettős zatskókat egésszen.
A melj tsontig, s itt lekötödnek rosta szövettel. (c)
Mellyek egész meljet nagy két üregekre fel osztják
Ugy, hogy az egyikből másikba be semmi se folyhat.
És innen kapják külsö hártyájokat önnön
Védelmekre, ni hogy frissülnek gyenge tüdőink!
A melj hártya alatt ki terül egy tágas üresség,
Ebbe magát a sziv zatskó el rejteni szokta.
E sziv zatskónak külső hártyája fejéres,
Edszersmind de erőss, áll többnyire rosta szövetből:
És ha egésséges, soha több hártyákra nem oszlik.
Egyet vagy kettőt fordulván, vissza megint tér,
És minden részét a szivnek bé fedi kivül.
E sziv zatskóban szabadon mozgatja magát sziv,
Mert nagy ereknél tsak szemlélnedd össze fogódzva:
Máshol egyébbkint ő majd erre, meg arra hajolhat.
Szivhegye (d) a mondott zatskóban éppen előre
Fordulván, jobb részre magát érdekli tövénél. (e)
A szivnek külső hártyája után vagyon egy nagy
Messze kiterjesztett tzellás szövet, ebbe telel zsir.
E szállás szövetek követik több szálakra oszolva,
Mellyeket in, s husból rend nélkül szőtte Teremtőnk.
E szálakba siet Koronának rendes eréből (f)
Meg dagadott vér ér, és számtalan élet eretske.
Test bontók szivnek kettős gyomrára akadtak, (g)
Egyik az első, (h) melly jobban terjedve kinyúlik:
Másik az hátulsó (i), s ez már valamennyire kissebb,
Mind kettőt inas, húsos fal választja, rekeszti.
Utat az egyikből másikba találni te nem fogsz.
Sziv két gyomrában kettős ki nyilásra (k) akadni,
Mind egyikbe külön láttzatnak fügve az hártyák,

Mellyeket annyi tsekély ajtóknak (l) mondhat az ember.
Első véres eres lyuk előtt vagy egy kebel, (m) ennek
A tetején áll egy inas húsos ritka fületske: (n)
Igy az utóbbi nyilást is azon kebel (o) állja körül, s fül.
Igy hát a vér sziv Koronának véres eréből,
És a két nagy erekből (p) úgy szedi össze folyását,
Hogy szivnek kebelébe elől, de fülébe is hasson.
Innen a szivünk első gyomrába igyekszik,
Honnan gyenge tüdőnk eriben folytatja az útját,
Mellyekből azután sziv hátulsó kebelének,
És sziv fülnek cred, még egyszer végre azon nagy
Élet erében megyen: –
Már mondott hártya tokotskák
Ugy alkattak, hogy a vért éppen vissza ne hagyják
Folyni, előre pedig bizvást kényére eresszék.
Ebből már bizonyos, s kiki által látja eszével,
Hogy mindég tsak előre folyik már útra megindultt
Vér, és hogy többé ő addig vissza se térhet,
Még kerülése után a véres erekbe, ezekből
Edszersmind a sziv első kebelébe be nem foly.
A mi egész vér forgásnak már illeti módját,
Félvén, hogy ne talán kiss versem többe dagadna
Most elhagyom, minthogy láthadd azt Rátzban (q)
is irva:
Minden részeiből testünknek szivbe hozódik,
Mellyből ime megint minden vér vissza tsatornáz.
Igy hát vér forgásának leg főbb oka szivünk,
Ebből más kötelességét jól észre vehetjük
S hasznát edszersmind, úgy tettzik, látva tanuljuk.

A verssorokban elszórt betűk feloldását így adja meg a versíró: „a) Diaphragma, b) Pleura, c) Tunica cellulosa, d) Apex, e) Basis Cordis, f) Vasa Coronaria, g) Ventriculi, h) Anterior vel dexter, i) Posterior vel sinister, k) Ostium, l) Valvulae, m) Sinus dexter vel anterior, n) Auricula, o) Sinus sinister vel posterior, p) Vena cava, q) L. A. Physiologiának rövid Sommája, mellyet ki adott Rácz (!) Sámuel s a t. Pest, 8, 1789." S hogy a mai olvasó számára könnyebben követhetővé tegyük a „vér forgásnak" (vérkeringésnek) a versben vázolt útját, Rácz Physiologiájából még további feloldásokat tudunk adni: a véres ér vagy vérér a vénát, az életér az artériát jelenti, a „nagy életér" pedig nem más, mint az aorta. A szívkebel a szívpitvarral azonos.

A bonctanilag és élettanilag is helytálló passzusai a versnek, a Rácz-könyvre való utalás a kései Olvasónak azt a látszatot keltheti, hogy a költemény szerzője valószínűleg orvos, esetleg medikus lehetett. Annál inkább is jogos e vélekedés, mivel egy hasonló magyar nyelvű bonctani tanverset a 18. század elején egy orvosdoktor vetett papírra: *Vizaknai Beretzk (Briccius) Györgynek* az aortáról hexameterekben írt elégiáját *Weszprémi* közölte az alábbi megjegyzéssel: „Ebből az itt idézett mutatványból mindjárt kiviláglik, hogy a magyar nyelv az orvostudomány tárgyalására is igen alkalmas" (12). Nos, esetünkben a látszat csalóka: a verset nem orvos, hanem a pozsonyi papnevelde végzős diákja, *Pucz Antal* vetette papírra 1790-ben, „Szent Györgynek napján" (április 24-én). Nyomtatásban csak 1818-ban jelent meg, Pucznak *Tavaszi virágok* c., Pesten kiadott könyvének 200-203. oldalain.

Pucz (Putz) Antal Esztergomban született 1767-ben. 1786-tól Pozsonyban teológus. 1790-ben – a fenti vers írásának évében – szentelték pappá. Előbb Budán segédlelkész – megismerhette tehát Ráczot személyesen is –, majd 1794-től káplán Érseklélen. 1798-ban jut saját parókiához a Győr melletti Nagybajcson. Innen kerül át a Duna túlsó partjára, a Csallóköz déli részét alkotó Csilizköz kis falujába, Balonyra (ma: Baloň, Szlovákia), 1812-ben. Itt is hunyt el 1831. március 9-én.

E látszatra szokványos, eseménytelen papi pályafutás mögött azonban gazdag, szinte polihisztori hatósugarú – igaz, némi dilettáns beütéssel – irodalmi tevékenység búvik meg, melynek egyik fő mozgatórugója azonos a Weszprémi által idézett kolozsvári doktoréval: bebizonyítani, hogy magyar nyelv képes a tudományok kifejezésére is. Már 1805-ben 3. helyezést ér el egy a „magyar nyelvnek mostani állapotjáról, ki miveltethetése módjairól, eszközeiről" témájú pályázaton – kéziratát a cenzúra azonban nem engedi kinyomtatni. Ezért a nyelvművelés általa javasolt módjait közvetve mutatja be: német munkákat ültet át magyarra – így lesz *Eberhard*-fordításával (1) a „szépészet" (esztétika) magyarnyelvűségének úttörője (3), *Kant*-tanulmányával (7) kora egyik legismertebb „kantiánus" filozófusa (4), *Mutschelle*-magyarításával (5) „az Isten kezét az összes természetben felmutató" (11) fizikoteológia egyik magyar úttörője. Szépirodalmi próbálkozásai – a már említett *Tavaszi virágok*-on kívül a *Nyári rózsák* és az *Őszi gyümöltsök* c. „részszerint valóságos, részszerint költött Történetek"-et s néhány ifjúkori „alagyát" (elégiát) tartalmazó kötetei – is a „Nemzeti Nyelv emelkedését" szolgálják. Nyelvészeti munkásságát az 1824-es *Értekezése* (8) koronázza meg, melyben – többek közt – javasolja, hogy a még nem létező „mester nevezetek (termini technici)" kidolgozását egy „tudós Magyar Társaságra" kell bízni.

Visszakanyarodva Pucz fiatalkori bonctani tanversére: nem tudunk szabadulni a gondolattól, hogy Pucz eredetileg talán medikus lehetett, s csak később váltott át a teológiára. Az ellenkező irányú pályamódosításra *Peterka József Sebestyén* a példa, aki „a szombathelyi püspöki megyének nevendék kis papjá"-ból lett a Kiskun kerület „rendes orvosa" (2). Plébánosunk vonzalma az orvosi témákhoz – egészségnevelésbe, felvilágosításba szublimálva – élete végéig nyomon kísérhető. Három, évszakokról elnevezett kötetében olyan témákkal foglalkozik, mint „a gyomorra és emésztő erőkre való különös gondviselés", „egy egésséges, tiszta és friss levegő" vagy „egy szó a Fisikai nevelésről", melyben a „törvényes hatalom"-mal kívánja bevezettetni a rendszeres „testi gyakorlásokat" (9). Fáradhatatlanul harcol a babonák ellen – e célra kiadott könyvében (10) külön fejezetet szentel „A Betegségek körül való Babona" kérdéseinek. Sajnos, a Pesten 1816-ban kiadott *Értekezés a ragadó nyavalyákról, azoktól való őrizkedéstől* c. munkáját (6) nem sikerült megtalálnunk az Országos Széchenyi Könyvtárban sem. Ettől függetlenül úgy véljük, Pucz Antal nevét nemcsak a filozófia-, esztétika- és nyelvtörténet, hanem az orvostörténet is számon tarthatja, mint a magyar bonctani szakkifejezések egyik első magyar terjesztőjének nevét.

IRODALOM: 1. *Eberhard, G.:* Aesthetika, vagyis a széptudományoknak theoriája. Ford.: Pucz A., Pest, 1817. – 2. *Kiss L.:* A reformkor előtti évek kiváló egészségnevelő orvosa: Peterka József Sebestyén (1768–1825). Egészségnevelés, 2000, *41,* 212-215. 3. *Kristóf, Gy.:* Szép János és Pucz Antal – az esztétika magyarnyelvűségének úttörői. Esztétikai Szemle, 1937, 2-3. szám, 84-89. – 4. *Mészáros A.:* A filozófia Magyarországon. A kezdetektől a 19. század végéig. Kalligram, Pozsony, 2000, 113-117. old. – 5. *Mutschelle, S.:* A teremtőnek esmérete és szeretete a teremtmények visgálásából. Ford.: Pucz A., Pest, 1807. – 6. *Petrik G.:* Magyarország Bibliographiája 1712-1860. Dobrowsky Ágost kiadása, Budapest, 1891, III. kötet, 155. old. – 7. *Pucz, A.:* Kant Filosofiájának fő Resultatumai – reprint. In Elmész – Szemelvények a régi magyar filozófiából. Szerk.: Kőszegi L. Comitatus, Veszprém, 1994, 59-68. old. – 8. *Pucz A.:* Értekezés a nemzeti nyelv tökélletesítése és terjesztése módjáról. Esztergam, 1824. – 9. *Pucz A.:* Őszi gyümöltsök. (Elbeszélések). Esztergam, 1827, 355. old. – 10. *Pucz A.:* A Babonának és az ő sokféle nemeinek rövid előadása. Esztergam, 1822. – 11. *Toldy F.:* A magyar nemzeti irodalom története. A legrégibb időktől a jelen korig. 1864–1865. Szépirodalmi Kiadó, Budapest, 1987, 193. old. – 12. *Weszprémi I.:* Magyarország és Erdély orvosainak rövid életrajza Második száz. Első rész. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1962, 75. old.

Kiss László dr.

NYILATKOZAT

A World Federation of Associations of Pediatric Surgeons (W.O.F.A.P.S.) Gyermeksebészeti Társaságok Világszövetség főtitkárának levele

Kedves Pintér Professzor!

A W.O.F.A.P.S. vezetőségi (council) ülésén résztvevő küldöttek 3 évi előkészítő munka, a nemzeti társaságokkal való egyeztetés után Kyotóban 2001. április 7-én elfogadták a „Gyermeksebészet Deklarációját". Mellékelem a végleges formát, az ún. „Gyermeksebészet Kyoto Deklatáció"-t, mely tartalmazza a gyermeksebészeti betegek jogait.

Megkérem Önt, mint hazájának képviselőjét és ismert gyermeksebészt, hogy jelentesse ezt meg országának folyóiratában, vagy a nemzeti társaság hírlevelében az év vége előtt.

Üdvözlettel:

Prof. José Boix-Ochoa, M.D.
General Secretary of the W.O.F.A.P.S.

Gyermeksebészeti Deklaráció

A gyermekek nem kis felnőttek, akiknek olyan orvosi és sebészeti problémáik és igények vannak, amelyek gyakran jelentősen különböznek a felnőtt betegekétől. A csecsemőket és a gyermekeket megilleti az elérhető legjobb orvosi gondoskodás. Minden betegségtől szenvedő csecsemőnek és gyermeknek joga van arra, hogy problémáikat gyermekorvos és gyermeksebész specialisták kezeljék.

A gyermeksebészek olyan speciálisan képzett orvosok, akiknek széleskörű tapasztalataik vannak a csecsemők és a gyermekek (születéstől a serdülőkorig) sebészeti betegségeinek kezelésében. A gyermeksebészek speciális képzésük eredményeként igen széleskörű és a legmagasabb szintű kezelést biztosítják a gyermekek részére.

A gyermeksebészek kórismézik, kezelik és követik nyomon a sebészeti betegségben lévő gyermekeket, korrigálják a fejlődési rendellenességeket, kezelik a súlyos sérüléseket, a gyermekkori rosszindulatú daganatokat, valamint olyan betegségeket amelyek endoscopiat és minimál invaziv beavatkozásokat igényelnek, és az összes más sebészeti problémát gyermekkorban.

A csecsemők és a gyermekek a lehető legjobb sebészeti ellátása érdekében a komplex gyermeksebészeti problémákat erre specializált olyan gyermekintézetekben kell végezni, melyek megfelelő intenzív osztállyal rendelkeznek, és amely osztályok a nap 24 órájában, a hét minden napjában fogadják és ellátják a betegeket. A szakképzett gyermeksebészeken és a fenti intenzív osztályon kívül más gyermekgyógyászati specialitásoknak – mind radiológusoknak, anaesthesiologusoknak, pathologusoknak – is jelen kell lenni. Ezek a specializált gyermek-centrumok végzik a szakorvosképzést és továbbképzést, valamint a kutatómunkát.

Prof. Jay L. Grofeld, M.D.
President of the W.O.F.A.P.S.

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

Családorvostan

Döntéselemzés a betegellátásban. Elwyn, G. és mtsai (Dept. of General Practice, University of Wals College of Medicine, Cardiff, Anglia): Lancet, 2001, *358*, 571-574.

A klinikai gyakorlatban mindinkább előtérbe kerül a beteg bevonása a betegségével kapcsolatos döntések meghozatalába. A cikk a klinikai döntéshozatal egyik módszerét, a döntéselemzést (decision analysis) tekinti át.

A döntéselemzés módszere *Neumann* és *Morgenstein* modelljén alapszik, mellyel az emberi döntéshozatalt kívánták elemezni. Ennek a lényege a várt haszon fogalma. A haszon az a tulajdonság, mely az egyént motiválja, hogy egy bizonyos cselekvéssort válasszon egy másik helyett. 0–1-ig tartó skálán lehet mérni a hasznosság fokát.

Az elvárt hasznot az adott történés végkimenetelének valószínűsége és a történés személyre vonatkoztatott haszna határozza meg (matematikailag a két jelenség szorzatával lehet kifejezni). Ez az alapvetően gazdasági életre kidolgozott modell alkalmazható az egészségügyi ellátásra is.

Egy adott döntéshozatal esetén ún. döntési fa alakítható ki. A fa első elágazásait a lehetséges beavatkozások adják (döntési csomópontok). A fa ágainak végén a lehetséges végkimenetelek (outcomes) szerepelnek hasznosságuk és valószínűségük megjelölésével. Ezáltal az elvárt haszon kiszámítható. Az ágak a végkimenetelek felé oszlanak a lehetséges esélyt szimbolizálva (chance nodes). E kissé idegenül hangzó és száraz fejtegetést a cikk szemléletes példák bemutatásával teszi jól érthetővé.

Ezt követően a döntéselemzés módszerét „elemzi" a cikk. Mik az előnyei ennek a módszernek? Világos, jól követhető és tényeken alapuló módszer. Ezen felül növeli a beteg autonomitását a döntés meghozatalában, mely végső soron az ő sorsát határozza meg. Előnyös az orvos számára is, mert a beteggel így tényszerűen meg tudja ismertetni a beavatkozás hasznát és veszélyeit, és a beteg bevonása a döntésbe a későbbi viták, jogi procedúrák veszélyét is csökkentik.

Az elvárt haszon elemzéséhez, mely a döntési elemzés kulcsa, meg kell határozni egy-egy beavatkozás lehetséges kimenetelinek valószínűségét és az ezekhez tartozó hasznot. A valószínűség a klinikai tapasztalatok és a nagy beteganyagon végzett vizsgálatok alapján elég pontosan becsülhető.

Más kérdés a haszon elemzése. Ennek több tényezője van: morális, megelégedettség, személyes értékek jellemzik. Egy adott beavatkozás várható kimenetelével kapcsolatban ezeket a szempontokat lehet elemezni és rangsorolni, vagy egy számértékkel ellátni, mely jelzi az adott qualitás fontosságát. Ezekből az értékekből a haszon komplex numerikus megközelítéséhez jutunk, melyből a várt haszon meghatározásához egy indexet kell számítani. Ennek értéke 0-tól (= halálos kimenetel) 1-ig (a beteg teljesen meggyógyul) terjed.

A cikk vizsgálja a döntéselemzés etikai kérdéseit is. A döntéshozatal formái a paternalista, klinikus által meghozott döntéstől a teljesen a betegre bízott döntéshozatalig terjedő skálán mozoghat. A döntéselemző módszer alapvetően paternalista módszer, melyet jelentősen befolyásolhat a beteg számára felvázolt várható haszon megjelenése. Ez utóbbi, mint fentebb láttuk, magában foglalja a beteg szemszögéből jelentkező haszon fogalmát, amellett, hogy a beteg számára szintén fontos lehetséges eredmény valószínűsége(i) is megmutatkoznak.

A cikk további részében külön foglalkoznak a szerzők az esetlegesen felmerülő problémákkal. A módszer számszerűen felvillantja a beteg számára az adott beavatkozás veszélyességét. A betegek a rájuk váró veszélyek lehetőségére különböző módon reagálhatnak. Egyesek a jelentéktelen valószínűséggel megjelenő súlyosabb rizikó lehetőségét is drámainak élik meg, ugyanakkor ismert az ellenkező hozzáállás is. Ezek a momentumok jelentősen befolyásolhatják a valós döntés kialakítását.

A „döntési fa" kialakítása során pontos adatokra van szükség, ezek azonban sokszor nem állnak rendelkezésre. További nehézséget okoz, hogy egy-egy klinikai kép során számos kezelést befolyásoló körülménnyel kell szembenézni. A döntési elemzés rendkívül bonyolulttá válhat, ha az összes körülményt felvázoljuk.

Nem közömbös az egészségügyi személyzet idegenkedése az ilyen jellegű módszerektől. Vajon a döntéselemzés a legjobb módszer? – teszik fel a kérdést a szerzők. A kérdés pontos megválaszolásához nagy esetszámot felölelő vizsgálatok eredményeire lesz szükség.

Móczár Csaba dr.

Diabetológia

Az alsó végtag nem traumás eredetű amputatiójának epidemiológiája Madrid 7-es számú körzetében 1989–1999 között. Calle-Pascual, A. L. és mtsai (Dept of Endocrinol. Metabol. and Nutrition 1aS Hospital, Clinico San Carlos, C/Martin Lagos s/n, E-28040 Madrid, Spanyolország): Diabetes Care, 2001, *24*, 1686-1689.

Diabetesesek alsó végtag amputatiója napjainkban is 50%-ot meghaladóan több, mint a nem diabetesesek körében. Ennek számos oka van, közrejátszanak benne egészségügyi tényezők, életstílus és egyéb faktorok is. Mindenesetre a St. Vincent-i deklaráció értelmében világszerte az a törekvés, hogy a diabetesesek végtagamputatióját a jelenlegi szintről legalább felére csökkentsék.

A madridi szerzők a főváros egyik egészségügyi szempontból meghatározott kerületének beteganyagát nézték át tízéves időtartammal. A 13 egészségügyi kerületből a 7.-ről van szó, amelynek központi kórháza a San Carlos Hospital, ugyanitt foglalkoznak intenzíven angiológiai szempontból (beleértve az érsebészetet is) a betegekkel. A diabetesesek közel 40 ezresre becsült táborából kerültek ki az ebben a kórházban végzett minor amputatiók (a tarsometatarsalis ízülettől distalisan), valamint az ún. major amputatiók, amelyek a tarsometatarsalis ízület feletti szakaszon történtek. A vizsgált 10 évet 2 periódusra osztották, az 1994-ig terjedő időszakig még nem voltak annyira egységes szempontok a diabetesesek kezelését illetően sem, mint az utána következő periódusban, amelyben a diabetesesek lábának gondozását kiemelten kezelték.

1989–1993 között 139 diabetesesen 156 és 118 nem diabetesesen 139 alsó végtag amputatió történt. Ezek a számok a következő, 1994–1999 közötti időszakban arányosan csökkentek, mégpedig 91 diabetesesen 111 és 43 nem diabetesesen 49 végtagamputatio történt. A korban illesztett incidencia a végtagamputatiókat tekintve mindkét típusú műtétet illetően igen jelentősen csökkent a diabetesesek között is (a férfiakra és nőkre vonatkoztatva egyaránt). Ugyanez a csökkenési tendencia volt észlelhető a nem diabeteseseken végzett nagy és kis amputatiókat illetően is, csak sokkal kisebb indulási arányokkal. Ami az életkor szerinti incidencianövekedést jelenti, a 40 éves kort lehetett határnak tekinteni, a 80 évnél idősebbek között az alsó végtag amputatio inciedenciája drámaian növekedett.

A szerzők azt is tudták igazolni, hogy azon diabeteses betegek körében volt az amputatio aránya nagyobb, akikben egyidejűleg perifériás érbetegség, neuropathia és infekció is kimutatható volt. Mindezek a súlyosbító tényezők a nem diabetesesekhez viszonyítva is szignifikánsan jelentősebbek voltak.

A vizsgált 10 év során észlelt kedvező (csökkenő) arányok a diabetesesek végtagamputatióját tekintve arra utalnak, hogy Madrid 7. kerületében nagy gondot fordítottak a diabetesesek lábápolására és a szerzők hangsúlyozzák azt is, hogy a neuropathia korai felismerése, valamint infekció esetén a megfelelő antibiotikus kezelés jelentős mértékben hozzájárult az amputatiók számának csökkentéséhez.

Iványi János dr.

Dialysisre került fehér bőrű diabeteses betegek alsó végtag amputatiójának fokozott kockázata. Morbach, S. és mtsai (Dept. of Interna. Med., Marienkrankenhaus, Widumgasse 5, D-59494 Soest, Németország): Diabetes Care, 2001, *24*, 1689-1690.

A veseelégtelenség stádiumába eljutott diabeteses betegek során a tartós dialysis javíthat addig, amíg transplantatióra kerül sor. Egyidejűleg a veseelégtelenség stádiumába került betegek egyéb érrendszeri bántalmakban is szenvedhetnek, így perifériás artériás megbetegedésük is lehetséges.

A soesti Marienkrankenhausban adva voltak a lehetőségek egyrészt a veseelégtelenségben szenvedő diabeteses betegek dialysiskezelésére, másrészt a betegek lábának gondos ellenőrzésére is. 14 betegnek előrehaladott lábfekélye volt, ők egyidejűleg dialysisre is kerültek, 72 betegnek még nem volt ennyire előrehaladott a veseelégtelensége és a betegek többségének (314 beteg, 78%) még nem voltak jelentősebb vesekárosodásra utaló jelei. Az ilyen módon 3 csoportba osztott betegek jelentősebben nem tértek el életkorukat, betegségük tartalmát és kezelésüket illetően egymástól. A meglévő neuropathia és a perifériás vascularis megbetegedés aránya a legmagasabb a dialysisre kerülő betegek között volt, a különbség azonban nem volt szignifikáns a másik 2 csoporttal összehasonlítva. Egyértelmű volt, hogy a perifériás vascularis megbetegedés és a neuropathia együttes jelenléte sokkal gyakoribb volt a dialysisre kerülő diabetesesek között, mint azokban, akiknek nem volt még vesekárosodása (71% vs. 36%).

Ami a betegek végtagamputatióját illeti, ez leggyakoribb a dialysisben részesült betegek között volt 57%-kal, ez az arány a vesekárosodás mértékének csökkenésével arányosan lett kevesebb (25% és 16%). Ez azt jelenti, hogy a dialysiskezelésben részesülő betegek kockázata nagy amputatióra 6-szorosa volt a normális veseműködésű betegekéhez képest (24% vs. 4,5%). Következésképpen az egyéves túlélés is a legrosszabb volt az egyidejűleg dialysáltak között (71% vs. 94%). Abban az esetben, ha időben sikeres revascularisatiót tudtak végezni, a magas amputációk kockázata mindhárom csoportban arányosan csökkent (17%, 20% és 16%).

A szerzők végső következtetése az, hogy az interdisciplinaris beteggondozás szükségessége rendkívül fontos, beleértve a diabeteses betegek lábápolását és ennek folyamatos ellenőrzését a kórházi kibocsátások után is. A tapasztalatok szerint a fokozott lábápolás eredményeként a vesetransplantatióra került betegek körében jelentősen csökkenteni lehet a lábujjak gangraenájának kifejlődését és az amputatiók elvégzését.

Iványi János dr.

Pangásos szívelégtelenség 2-es típusú diabetesben. Nichols, G. A. és mtsai (Center for Health Res., 3800 N. Interstate Ave., Portland, OR 97227-1098, USA): Diabetes Care, 2001, *24*, 1614-1619.

Már a Framingham Heart Study bizonyította, hogy a 20 évesnél idősebb diabetesesekben a pangásos szívelégtelenség kifejlődésének fokozott a kockázata (*Kannel, W. B., McGee, D. L.*: JAMA, 1979, *241*, 2035-2038.). Ez a megállapítás a mai napig is érvényes, és elsősorban a 2-es típusú diabetesesekre vonatkozik.

A Portlandból származó közleményben (része a Kaiser Permanente Northwest Divisionnak) 9591 olyan beteg szerepel, akiknek diabetesét 1997 előtt diagnosztizálták, és sorsukat átlagosan 30 hónapon át kísérték figyelemmel. Hozzájuk korban és nemben olyan kontrollcsoportot választottak, akiknek nem volt diabetesük pangásos szívelégtelenségük diagnózisának felállításakor. A 2 csoportot így párhuzamosan tudták vizsgálni, s a következő megállapításokat tették. Induláskor 1131 diabetesesnek már volt szívelégtelensége, s ez 11,8%-ot jelent, ugyanekkor a kontrollok közül csak 435 szenvedett pangásos szívelégtelenségben, ez 4,5%-ot jelentett. Annak a 8460 diabeteses betegnek, akinek induláskor nem volt egyidejűleg szívelégtelensége, a 30 hónapos nyomon követés során 7,7%-ában alakult ki ez a megbetegedése is (650 beteg). Ez incidencia szempontjából 3,33 esemény/100 egyénévet jelent. Ugyanezen idő alatt a 9156 kontrollegyénből 3,4%-ban (314 beteg) fejlődött ki pangásos szívelégtelenség is, az incidencia 1,52 esemény/100 egyénév volt. A pangásos szívelégtelenség hozzávetőlegesen 2–8-szor nagyobb prevalenciájú volt a diabeteses egyénekben, mint az illesztett kontrollcsoportban, és a pangásos szívelégtelenség incidenciája az életkorral jelentősen növekedett mindkét csoportban.

A diabetesesek között a pangásos szívelégtelenség kifejlődésében szerepet játszó tényezők közül szignifikáns módon nyilvánult meg a nők részvétele, a systolés és diastolés vérnyomás, a meglévő hypertonia, az előzetesen már meglévő szívbetegség. A kiinduláskor észlelt jobb szénhidrát-anyagcsere, ennek továbbjavulása és a vérnyomás viselkedése előre jelezte a szívelégtelenség kialakulását. Ez utóbbi tényezők látszólag tűnnek ellentmondásosnak, mert különösen idősebb diabetesesekben a szoros (a normálishoz közel álló) vércukorszint biztosítása gyakran hypoglykaemia kialakulásához vezethet, ez pedig fokozhatja a szív munkáját. Ennek és a magasabb vérnyomásnak jelentős csökkentése nem egyértelmű a pangásos szívelégtelenség kialakulását illetően, további vizsgálatok szükségesek a biztos magyarázat megállapítását illetően.

Iványi János dr.

Súlyos, örökletes B-sejt-hiány ellenére kifejlődő 1. típusú diabetes mellitus. Martin, S. (German Diabetes Center, German Diabetes Research Institute, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf, Németország): Wolf-Eichbaum, D., (Children's Hospital, Hospital Mionden, Németország) Duinkerken, G. (Department of Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden, Hollandia): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1036-1040.

Az 1. típusú diabetes mellitus kialakulásához a pancreas béta-sejtjeinek pusztulása vezet. A szigetsejt-autoantigénekkel szembeni reaktív T-sejtek szerepe egyértelműen bizonyított a béta-sejtek destrukciójához vezető immunfolyamatokban. A B-sejtek jelentősége nem ennyire világos a humán 1. típusú diabetes mellitus kialakulásában. Állatmodellben, a nem obes diabeteses (NOD) egérben, amelyet a humán 1. típusú diabetes mellitus kísérletes analógjának tartanak, igazolták a B-sejtek insulitist kiváltó hatását, melynek során a B-sejtek antigénprezentáló funkciót töltöttek be.

A szerzők esetismertetésük kapcsán a B-sejt szerepét vizsgálták a humán 1. típusú diabetes mellitus kialakulásában. Betegük X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemiában szenvedett, akiben inzulinhiányos (alacsony plazmabeli C-peptid-szinttel járó) diabetes mellitus alakult ki. Az X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia hátterében a B-sejt-progenitor tirozinkináz [BPK, amit Brutontirozinkináznak (BTK) is hívnak] genetikai defektusa állt. Betegükben teljes B-sejt- és immunglobulin-hiányt és megtartott T-sejt-választ találtak. A szigetsejt-autoantigén GAD65 és IA-2 stimulációjára az 1. típusú diabetes mellitusra jellemző fokozott T-sejt-proliferáció volt kimutatható a betegben, ugyanúgy, mint a kontrollként szolgáló 1. típusú cukorbetegekben. A beteg korábbi tetanus elleni vakcinációja is normális T-sejt-választ eredményezett. Mindezek arra utalnak, hogy a mutáció a T-sejt-vonalat nem károsította.

Véleményük szerint, szemben az NOD egér modellel, a humán 1. típusú diabetes mellitus kialakulásához és progressziójához a B-sejt és az autoantitestek nem feltétlenül szükségesek, bár teljességgel nem zárható ki a szerepük.

[Ref.: Kilenc hónappal a diabetes kezdete után is fennálló magas inzulinigény és hemoglobin A1c (1 U/ts kg/nap ill. 8,3%) arra enged következtetni, hogy az ismétlődő infekciók miatti citokintúlprodukció (például TNFα) inzulinrezisztenciát okozott. A szerzők a teljes antitesthiány mellett (tehát inzulinellenes antitest sem lehetett, ami esetleg magas inzulinigényhez vezethet) normális citokinválaszt írtak le. Nem közlik a beteg testtömegindexét, aminek segítségével az inzulinrezisztencia esetleg valószínűsíthető lenne. Megállapítható, hogy a szerzők által leírt beteg diabetes mellitusa nem csak az 1. típusúra, hanem a 2. típusú diabetes mellitusra utaló jegyeket is mutatott.]

Wittmann István dr.

Gasztroenterológia

A nyelőcső motilitászavarai (összefoglaló közlemény). Richter, J. E. (Dept. of Gastroenterology, Cleveland Clinic Fonndation, Cleveland, OH 4H195, USA): Lancet, 2001, *358*, 823.

A nyelőcső motilitászavarai leggyakrabban dysphagiával vagy mellkasi fájdalommal járó kórképek. Diagnosztikájukban a nyelőcső manometriás vizsgálatának van a legnagyobb jelentősége.

Az *achalasia* a legismertebb motilitászavar, a betegség hátterében a relaxációra kevéssé képes alsó nyelőcsősphincter áll. Oka nem ismert, leginkább autoimmun, illetve infektív okokat valószínűsítenek a vizsgálatok. A plexus myentericus kötegeinek környezetében gyulladásos reakció mutatható ki, amelynek következtében az inhibitoros rostok funkciója károsodik, ugyanakkor a cholinerg stimuláció funkcióképes marad, és ez az alsó nyelőcsősphincter relaxációzavarához vezet [feltehetően kevés a rendelkezésre álló nitrogén-monoxid (NO)]. A diagnosztikában a manometriás vizsgálat a legfontosabb, ennek során a nyelőcsőtestben aperistalticát lehet kimutatni, az alsó sphincter tónusa emelkedett (vagy normális), ugyanakkor relaxációja kóros (hiányzik vagy csökkent, illetve rövid ideig tart). Fontos tudni, hogy a gastrooesophagealis junctio tumorai pseudoachalasiát okozhatnak, ezért minden achalasiás betegnél endoscopos vizsgálatot kell végezni. A betegség jelenlegi kezelésmódjai nem normalizálják a nyelőcső motilitását, csak az alsó sphincter magasságában észlelhető nyomáskülönbséget csökkentik. Ez elsősorban pneumatikus dilatatióval (ez a leghatékonyabb nem sebészi módszer) és sebészi myotomiával (amely ma már laparoscopos úton kivitelezhető) biztosítható, vagy gyógyszeres kezeléssel (lokális, endoscopos botulinustoxin injekciójával vagy étkezések előtt per os kalcium-csatorna-blokkoló vagy nitrát szedésével) érhető el. A botulinustoxin-kezelés rövid távon hatásos, a betegek több, mint felében a panaszok 6 hónapon belül visszatérnek.

Diffúz nyelőcsőspasmus esetén a normális peristalticát időszakosan szimultán kontrakciók szakítják meg. A ritka motilitászavar hátterében a cholinerg és pentagastrin stimulálhatóság károsodását figyelték meg, feltételezik, hogy kevés a rendelkezésre álló NO. Vezető tünete a mellkasi fájdalom, amely az angina pectoristól nehezen különíthető el, nitrátra ez is javul. A fájdalom nyelőcső eredetének igazolása és a szívbetegség kizárása már önmagában is pozitív hatású lehet a tünetekre. A betegség gyakran refluxbetegséggel társul, ha ez kimutatható, azt erőteljesen kell kezelni. A simaizomgörcs-oldók hasznosak lehetnek, de sok esetben nem szüntetik meg teljesen a panaszt. Antidepresszánsok is javíthatnak a panaszokon. Súlyos dysphagia esetén ballonos tágítás vagy botulinustoxin adása, illetve hosszú sebészi myotomia végzése jöhet szóba, de ezek nem minden esetben járnak teljes sikerrel.

Oesophagushypercontractilitas, vagy más néven *„diótörő-nyelőcső"* esetén a nyelőcsőtestben nagy amplitúdójú kontrakciók mutathatók ki és az alsó sphincter nyugalmi tónusa is magas. A kóros kontrakciók mellett normális peristaltica is kimutatható. A betegség kóroka ismeretlen, egyes esetekben reflux vagy stressz szerepét lehet felvetni. A betegek elsősorban mellkasi fájdalmat panaszolnak, a dysphagia nem jellemző. A nem szív eredetű mellkasi fájdalmat panaszolók közt ez a leggyakrabban igazolható motilitászavar, az esetek akár 48%-ában is kimutatható a manometriás eltérés. Kezelése a diffúz nyelőcsőspasmusnál leírtakhoz hasonló, a terápia eredményessége ez esetben is igen változó.

Infektív nyelőcső-motilitás esetén alacsony amplitúdójú peristalticus vagy szimultán kontrakciók észlelhetők, illetve a peristaltica csak részlegesen halad végig a distalis nyelőcsövön. A betegek többségénél gastrooesophagealis reflux észlelhető, amely sokuknál légúti vagy fül-orr-gégészeti problémával társul. A vezető tünet a gyomorégés és a regurgitatio, a kezelés elsősorban a savtermelés csökkentésére irányul, hisztamin$_2$-receptor-antagonistát vagy protonpumpagátlót kell adni. Sajnos nincs olyan gyógyszer, amely a peristaltica amplitúdóját hatásosan növelné. A legjobb ilyen hatású gyógyszer a cisaprid volt, amelyet az Egyesült Államokban kivontak a forgalomból és több országban korlátozták felírhatóságát, mert alkalmazása mellett súlyos, néha fa-

tális arrhythmiákat észleltek. (Magyarországon a szer hozzáférhető.)

A nyelőcső motilitászavarainak heterogén csoportját alkotja a *másodlagos mozgászavarok. Sclerodermában* a motilitászavar gyakorisága 80%, hátterében vascularis károsodás következtében kialakuló neurogen laesio és fibrosis áll. A betegek jelentős részében súlyos oesophagitisszel járó refluxbetegség észlelhető. Egyéb kötőszöveti betegségekben, így kevert kötőszöveti betegségben, rheumatoid arthritisben és systemás lupus erythematosusban is kimutatható motilitászavar. A *Trypanosoma cruzi* által okozott *Chagas-betegség* achalasiaszerű tünetegyüttest okoz, a betegekben gyakran megacolon, megaureter és cardiomyopathia is észlelhető. *Insulindependens diabetes mellitusban* diffúz nyelőcsőspasmus jelentkezhet az autonom neuropathia következményeként. *Amyloidosist, alkoholizmus, myxoedema* és *sclerosis multiplex* esetén a nyelőcsőben kis amplitúdójú kontrakciók észlelhetők. *Idiopathiás intestinalis pseudoobstructióban* is kimutatható a nyelőcső distalis részére lokalizálható hypomotilitas, amely achalasiához hasonló tünetegyüttest is kiválthat. Kérdéses, hogy a *gastrooesophagealis refluxbetegségben* észlelhető motilitászavar primer folyamat, vagy a krónikus savregurgitatió következménye? Időskorúaknál alacsony amplitúdójú és szimultán, gyakran repetitiv kontrakciókat észlelhetünk (ez ún. *presbyoesophagus)*, de vitatott, hogy a jelenség kialakulásában egyedül csak az idősödés játszik-e szerepet.

Fábián György dr.

Haematológia

Hemopoeticus őssejt-transzplantáció Európában 1998-ban. Gratwohl, A. és mtsai (Kantonsspital Basel, Div. Hematology, Dept. Internal Medicine, CH-4031 Basel, Svájc): Hematol. J., 2000, *1*, 333-350.

A hemopoeticus őssejt-átültetések száma szignifikánsan nőtt az elmúlt években. Szélesedett az őssejtek forrása, az indikációk köre. 1990 óta az Európai Vér- és Csontvelő-transzplantációs Munkacsoport évenként ad ki jelentést a transzplantációk számáról, indikációiról, a donortípusokról és az őssejtek forrásáról. Az 1998-as adatok a fentiekről tudósítanak, megadják a részt vevő országok transzplantációinak számát, a variációs koefficienseket az országokat illetően az egyéni indikációkkal kapcsolatban, valamint az indikációk változásait.

1998-ban 31 európai országban 528 munkacsoport 20 892 transzplantációt végzett el. Közülük 18 400 első átültetés volt, 5308 (29%) allogen és 13 092 (71%) autolog. Az autolog transzplantációk közül 809 (6%) volt csontvelői eredetű, s 12 283 (94%) perifériás vérből származott. Az allogen transzplantációk közül 3372 (64%) csontvelői eredetű volt, és 1936 (36%) perifériás vérből készült. 1990-ben 2137 allogen (50%) és 2097 (50%) autolog transzplantáció kizárólag csontvelőből származott. 1998-ban a fő indikációk: leukaemia: 6015 (33%), 68% ezek közül allogen volt. Lymphomák 7492 (41%), közülük 94% autolog volt. Solid tumorok: 4025 (22%), az autolog átültetések aránya 99%-ot jelentett. Az évenkénti transzplantációk száma az 1990-es 4234-ről 1998-ban 20 892-re nőtt. Nagyobb volt az autolog, mint az allogen átültetések aránya. Különbségek voltak ezen időszakban az individualis indikációk abszolút és relatív növekedésében. A lakosság száma/transzplantációs arány országonként 0 és 500 között változott 10 millió lakosra vonatkoztatva. Pozitív korrelációt mutatott a munkacsoportok száma és a 10 millió lakosra eső transzplantációk száma ($r = 0,61$, $p < 0,001$). Az országok között a legkisebb variáció az akut leukaemiák, krónikus myeloid leukaemia, súlyos aplasticus anaemia allogen transzplantációja esetében volt. Az autolog transzplantációk közül Hodgkin-kórban és non-Hodkgin-lymphomákban volt még ilyen egységes a kép.

Ezek az adatok a vér- és csontvelőtranszplantációk jelenlegi helyzetét tükrözik Európában.

Kiss Attila dr.

Intenzív betegellátás

A súlyos sepsis anticoagulans és gyulladásgátló tulajdonságú új gyógyszerrel történő kezelése. Szerkesztőségi közlemény. Matthay, M. A. (University of California, San Francisco, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 759-762.

A XX. század utolsó felétől a bakteriális fertőzések antibiotikus kezelése az orvostudomány gyakorlatát jelentősen megváltoztatta, amely a mortalitási és morbiditási arányok jelentős csökkenéséhez vezetett az akut és krónikus fertőzésekben egyaránt. Ennek ellenére azonban olyan esetekben, amikor az akut bakteriális fertőzésekhez shock és sepsis is járul, oliguriával, metabolikus acidosissal és hypoxaemiával, a halálozás továbbra is magas. Az Egyesült Államokban évente 500 000 septicus eset fordul elő, 30–50 százalékos halálozási aránnyal, intenzív kezelés és sebészi beavatkozások ellenére.

Az elmúlt 15 évben számos kezelési módot próbáltak ki, de ezek zömmel sikertelenek voltak, amelyek miatt a kutatókban az a vélemény alakult ki, hogy sepsisben az adjuváns kezelés eredménytelen, elsősorban az irreverzíbilis szervkárosodások miatt. Ennek ellenére fontos kiemelni, hogy további próbálkozások is történtek, ennek eredményeként legutóbb azt találták, hogy a rekombináns humán aktivált protein C alkalmazása szignifikánsan csökkenteni képes a súlyos sepsis okozta halálozást. Az aktivált protein C a természetes anticoagulans rendszer összetevője, egy hatásos antithromboticus szerinproteáz, amelynek jelentős gyulladáscsökkentő tulajdonságai is vannak. Kérdés, hogy ez a vegyület milyen hatásmechanizmus révén eredményez kedvező prognózist és mik ezen fontos klinikai vizsgálatok erősségei és gyengeségei?

A helyi fertőzés során (például pneumonia, intraabdominalis abscessus) a bakteriális infekció révén endotoxinok termelődése indul el, amelyek a szöveti macrophagokban gyulladásos citokinek, tumornecrosis faktor (α), interleukin-1 (β) és interleukin-8 termelődést generálnak. Bár ezek a korai válasz típusú citokinek a gyulladás helyén a neutrophil granulocyták aktivitása révén védekező mechanizmust is elindítanak, de ezek a keringő citokinek és a bakteriális toxinok microvascularis károsodásokat és több szerv (multiorgan) károsodását eredményezik. A kezdetben alkalmazott glycocorticoidok és egyéb szerek az endotoxinok és a tumornecrosis factor (α) vagy interleukin-1 (β) neutralizálása révén nem voltak eredményesek, részben annak köszönhetően, hogy nem ismerték fel sepsisben a coagulatiós „cascade" jelentőségét.

Számos procagulans mechanizmus áll kapcsolatban a túlélés csökkenésével; így azon betegekben, akik meghaltak, egyrészt emelkedett plazminogén aktivátor inhibitor 1 szintet, normális fibrinolizisinhibitor- és csökkent keringő antitrombin III- és protein C-szintet találtak. Endotoxinok és a korai fázis citokinek olyan körülményeket teremtenek, amelyek a coagulatiót segítik a szöveti faktorok

expressziója révén. Másrészt az alvadási rendszer számos összetevője gyulladásos folyamatokban is részt vesz. Így a trombintermelődés a thrombocytareceptorok és a vascularis endothelium aktiválódását eredményezi, ami gyulladáshoz és szöveti károsodáshoz vezet.

Számos érv szól az aktivált protein C hatásossága mellett sepsisben. Először is sepsisben csökkent az aktivált protein C szint, részben a gyulladásos citokinek down-regulálják a trombomodulint és az endothelialis sejt protein C-receptorait, amelyek szükségesek az inaktív protein C aktívvá történő konverziójához. Másodsorban az aktivált protein C gátolja az aktivált V. és VIII. alvadási faktort. Harmadsorban az aktivált protein C a fibrinolysist is fokozza, az 1. típusú plazminogén aktivátor inhibitor koncentrációjának csökkentése révén. Negyedszer az aktivált protein C alkalmazása során azt találták, hogy páviánok Gram-negatív sepsisében megfordítja a gyulladásos és procoagulans hatásokat, ezáltal a túlélést javítja. Végül súlyos Meningococcus sepsisben a protein C-kezelés javítja a klinikai kimenetelt a legújabb vizsgálatok eredményei alapján.

Bernard G. R. és mtsai a PROWESS Study Group keretében („Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis") randomizált, kettős vak placeboval ellenőrzött multicentrikus vizsgálatot végzetek aktivált drotrecogin alfa vagy rekombináns humán aktivált protein C alkalmazásával szisztémás fertőzésekben. A szert infúzióban és 24 mg/tskg adagban alkalmazták 96 órán át. A vizsgálati végpontok a halálesetek voltak 28 nappal az infúzió megkezdése után. 1690 beteget randomizáltak (840 a placebocsoportban és 850 az aktivált drotrecogin alfa csoportban). A halálozási arány 30,8% volt a placebo- és 24,7% a drotrecogin alfa-csoportban, a halálozás abszolút rizikója 61%-kal mérséklődött ($p = 0,005$). Tekintettel arra, hogy az aktivált protein C anticoagulans hatású, vérzéses szövődmények előfordulhatnak alkalmazása során. A szerzők anyagában a súlyosabb vérzéses szövődmények gyakoribbak voltak az aktivált drotrecogin alfa csoportban a placebocsoporthoz képest (3,5% versus 2,0%, $p = 0,006$). Összességében a vérzéses szövődmények száma kevés volt, és a transzfúziós igény hasonló volt mindkét csoportban.

A kapott eredmények alapján célszervkárosodás shock, acidosis, oliguria vagy hypoxaemia tüneteinek fennállása esetén 18 évesnél idősebb betegek körében, az aktivált protein C alkalmazását javasolják. A szer adásának kockázatát mérlegelni kell vérzéses szövődmények fokozott veszélye miatt nem súlyos sepsisek során, célszervkárosodások hiányában, gyermekeknél, vagy immunszuppressziós kezelésben részesültek, thrombocytopéniás és neutropeniás betegekben egyaránt.

Orosz István dr.

Képalkotó eljárások

A krónikus májbetegségekben előforduló és haemangiomát utánzó elváltozások differenciáldiagnosztikája. Caturelli, E. és mtsai (Dept's of Internal Medicine and Radiology, Universita Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Olaszország): Radiology, 2001, *220,* 337-342.

A májban levő haemangiomák leggyakrabban UH-vizsgálat során, véletlenszerűen kerülnek felfedezésre. Megjelenési formájuk jól ismert, és az esetek többségében az UH-t követő más vizsgálatok (CT, MR, SPECT) is megerősítik annak diagnózisát. Azonban más, szintén benignus elváltozások (lipoma, fokális nodularis hyperplasia, adenoma) is utánozhatják a haemangioma UH-képét.

A haemangioma jellegű gócok differenciáldiagnosztikája sokkal problémásabb azokban a betegekben, akikben alapos gyanú merül fel primer vagy szekunder malignus májbetegségre.

Összesen 1982 klinikailag frissen diagnosztizált cirrhosisban szenvedő betegnél végeztek UH-vizsgálatot, illetve szérum α-foetoprotein-meghatározást hepatocellularis carcinoma korai diagnózisa céljából. Azokban az esetekben, ahol haemangiomaszerű gócos képletet találtak, annak pontosabb megítélésére CT, SPECT, szcintigráfia és biopsia is történt. 44 esetben fedezett fel az UH-vizsgálat haemangiomaszerű gócot. A teljes kivizsgálás ezek közül 22 betegnél hepatocellularis carcinomát igazolt. Megemlítik, hogy a teljes beteganyagból összesen 383 primer malignus folyamatot szűrtek ki, de közülük a szérum α-foetoprotein csak 22%-ban volt pozitív.

Az eredmények alapján mindenképpen szükségesnek tartják, hogy tumorgyanús esetekben a máj haemangiomaszerű gócainál a végső diagnózist biopszia eredményére alapozzák.

Puskás Tamás dr.

Primer biliáris cirrhosis klinikai, patológiai és spirál-CT-vizsgálatainak összehasonlítsa. Blachar, A. és mtsai (Dept. of Radiology University of Pittsburgh, Medical Center, USA): Radiology, 2001, *220,* 329-336.

A primer biliáris cirrhosis (PBC) a felnőttkori májtranszplantációk harmadik leggyakoribb indikációja. Patológiai jellemzői a májon belüli kis epeutak destrukciója, portalis gyulladás és a progresszív hegesedés. Oka ismeretlen, feltehetőleg öröklött immunregulációs zavar, mely az esetek többségében középkorú nőkben jelentkezik.

A szerzők 53 beteg klinikai, szövettani és spirál-CT-vizsgálatainak eredményeit értékelték. Az 53 beteg közül 45 nő volt, átlagos életkoruk 50,7 év. A diagnózis felállítása és a májtranszplantáció között átlagosan 6 év telt el. Az előrehaladott esetekben a CT-vizsgálat gyakorlatilag megegyezett a más ok miatt kialakult cirrhosisban találtakkal: inhomogén májszerkezet, varicositas, lépmegnagyobbodás. A korai stádiumban a máj normális nagyságú regeneratív göbök jellemezték az esetek egyharmadában. Már a korai stádiumú PBC-ben is kialakult a varicositas és az ascites. Nyirokcsomó-megnagyobbodást 88%-ban észleltek. Hepatocellularis carcinomát 4 betegben találtak. A májtranszplantáció után a betegek 5–72 hónapos nyomon követése során csak 2 esetben alakult ki ismételt PBC.

Az eredmények alapján elsősorban a cirrhosis korai stádiumában megjelenő varicositás és ascites hívhatja fel a figyelmet a cirrhosis viszonylag ritkább formájára.

Puskás Tamás dr.

A klinikus és a laboratórium

A Clostridium difficilén kívül enteropathogen baktériumok tenyésztése, vezérfonalának levezetése és értékelése. Bauer, T. M., Lavani, A., Ferenbach J. és mtsai (Freiburgi Egyetemi Kórház II. sz. Belgyógyászati Klinika, Freiburg, Németország): JAMA, 2001, *285,* 313-319.

A kórházban fekvő betegektől végzett széklettenyésztés hozama alacsony. A Clostridium difficilén kívüli enteropathogen baktériumok csak 2,6–6,4%-ban tenyészthetők ki, és csak 0,6%-ban azokból a székletmintákból, amiket a kórházba való felvétel után

több, mint 3 nappal küldenek a laboratóriumba. Az egy pozitív széklettenyésztési eredményre eső kiadás tehát körülbelül 1300 dollár, így a széklettenyésztések bizonyultak a legdrágább mikrobiológiai eljárásnak. A székletminták fehérvérsejt- és vértartalomra való szűrés révén redukálható a tenyésztésre beküldött minták száma, ez azonban nem használható bennfekvő betegek esetében. Az USA-ban a mikrobiológiai laboratóriumok egynegyede nem végzi el a tenyésztést, ha a beteg felvétele után több, mint 3 nappal kapják a mintát. Ez az úgynevezett 3 napos szabály. Ennek a szabálynak a szigorú alkalmazásával az USA-ban 20–73 millió dollárt takarítottak meg 1990 és 1996 között.

Ezt a szabályt egyre inkább alkalmazzák Európában is. A nosocomialis diarrhoea leggyakrabban antibiotikumkezelés és szondatáplálás mellékhatása vagy Clostridium difficile-fertőzés következménye, azonban konvencionális patogének is okozhatnak sporadikus nosocomialis diarrhoeát. Az ilyen diarrhoea etiológiai tisztázását veszélyezteti a mereven alkalmazott háromnapos szabály. Ezért immunszupprimált és más nosocomialisnak minősített esetben a szabály alóli kivétel javasolt. A szerzők bevezettek egy módosított háromnapos szabályt, precíz kritériumoknak megfelelően, hogy úgy érjenek el pénzbeli megtakarítást, hogy az ne veszélyeztesse a betegellátást. Európában felméréseket végeztek a Freiburgi Egyetemi Klinikán (1800 ágy, ebből 355 belgyógyászati, évi 19 000 felvétel és 121 000 ambuláns vizsgálat).

Az Egyetemi Mikrobiológiai Intézet körülbelül 2900 székletmintát vizsgál évente. A mikrobiológiai módszerek teljes skálája alkalmazásra került. A vizsgálatokat kiterjesztették a Baseli Egyetemi Klinikára (900 ágy, 1300 székletminta évente), a Barcelonai Klinikára (900 ágy, 1200 széklettenyésztés), az Oxfordi Radcliffe Kórházra (1380 ágy, 3700 széklettenyésztés).

Retrospektív és prospektív vizsgálatokat végeztek mintegy 10 év anyagából. Nosocomialis diarrhoeanak minősítették, ha 72 órával a felvétel után lépett fel minimum napi háromszori hasmenés. Enteropathogen baktérium kinőtt 3,3%-ban a 72 órán belüli mintákból és 0,5%-ban a 72 óra utáni mintákból. Enteropathogen baktérium 72 órán túli izolálása nem volt köthető a klinikai tünetekhez, de köthető volt a közösségben szerzett hasmenéshez (24%), a 65 év feletti korhoz, a társult betegséghez (például neutropenia, HIV pozitivitás stb.) és diarrhoea nélküli enteralis infekcióhoz. A tünetmentes hordozók aránya 12% volt. Ezen jellegzetességek alapján állították fel a széklettenyésztések indikációit.

A széklettenyésztések száma 52%-kal csökkent anélkül, hogy klinikailag szignifikáns esetek elvesztek volna. Az évi megtakarítás egy 355 ágyas intézményben körülbelül 7800 dollár és 75 óra munkaidő volt. A merev háromnapos szabály alkalmazása mellett, 52 eset nem került volna diagnózisra, amiből 28-nak antibiotikumra is szüksége volt. Ez a módosított háromnapos szabály eléggé érzékeny a sporadikus és epidemiás nosocomialis diarrhoea felismerésére bennfekvő betegek esetében.

Dobi Sándor dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A tularaemia differenciáldiagnózisa. Grunow, R., Splettstösser, W., Hirsch, F. W. és mtsai (Sanitätsakademie der Bundeswehr, Institut für Mikrobiologie, Konsiliarlabor für Tularämie, Neuherbergstrabe 11., 80937 München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 408-413.

A tularaemia (nyúlpestis, Ohara-betegség, Lemming-láz) az emberre átvihető zoonózis, melyet a *Francisella (F.) tularensis* baktérium okoz. 1911-ben *McCoy* írta le Tulare megyében (Kalifornia) a mókusok pestishez hasonló megbetegedését, melynek kórokozóját *Francis* azonosította. Németországban a tularaemia ritkán előforduló, bejelentendő fertőző megbetegedés. Fontos a korai diagnózis és a kórokozó kimutatása a gyors antibiotikus kezelés megindítása érdekében.

Etiológia. A Francisella genuson belül *F. tularensis* és *F. philomiragia* speciesen belül 4 subspecies (ssp.) különíthető el, melyek közül három klinikai jelentőségű, a legmagasabb virulenciájú *ssp. tularensis* biokémiailag különíthető el. Polimeráz láncreakció (PCR) és hibridizációs technikák segítik elő a gyors laboratóriumi diagnózist.

A kórokozó nedves, hűvös környezetben hónapokig életben marad és aerosol állapotban okozhat fertőzést. Hőkezelésre és a szokásos dezinficiensekkel szemben érzékeny.

Epidemiológia. A kórokozó rezervoárjai és terjesztői: Primer rezervoárjai nyulak, mezei pockok, hódok, hörcsögök, vizipockok, köztük kering a kórokozó vérszívó rovarokon: kullancsokon, tetveken, bolhákon, szúnyogokon keresztül. A megbetegedések szezonalitása a rágcsálók szaporodásával van összefüggésben. Az ember bőrön és nyálkahártyán keresztül fertőződik a fertőzött állatokkal történő érintkezés útján, de fertőződhet fertőzött hús, víz, por vagy aerosol útján. A fertőzés veszélyének fokozottan vannak kitéve vadászok, vaddal, vadhússal kereskedők, mezőgazdászok, erdészek, mezőgazdasági termékeket feldolgozók, valamint a kórokozóval foglalkozó laboratóriumi dolgozók. A fertőzés emberről emberre nem terjed. Az ember bőrön, microlaesiókon, de ép bőrön keresztül is, vagy belégzéssel, valamint tápcsatornán át fertőződhet. A kórokozó rezisztenciájának és nagyfokú fertőzőképességének bizonyítására ismerteti a szerző Ausztriában 1959/1960-ban 700 cukorgyári dolgozó közül 500 tularaemiás megbetegedését. A dolgozók a rágcsálóktól fertőzött cukorrépa mosása útján belélegzett aerosolon keresztül fertőződtek.

A tularaemia elterjedtsége. A tularaemia a 30. és 71. északi szélességi fokok között lépett fel endémiásan. Eurázsiában a B biotípus terjedt el Észak-Szibériától Iránig, Skandináviában, Közép- és Dél-Európában, Észak-Afrikában, Indiában, Kínában, Japánban. Az A biotípus Észak-Amerikában, Alaszkában, Mexikóban fordul elő, újabban Európában is. Feltételezik, hogy a kórokozót rágcsálók és költöző madarak hurcolták be. A magas virulenciájú *F. tularensis ssp.* főleg az amerikai kontinensen fordul elő, Eurázsiában a kevésbé virulens ssp. holartica és mediaasiatica terjedt el. A hidegháború idejében a *F. tularensis ssp.* szerepelt a katonai kutatási programban, ezért merült fel az a gyanú, hogy a *F. tularensis ssp.* tularensis a laboratóriumból került a környezetbe. A 2. világháború alatt Délnyugat-Oroszországban nagy járványok fordultak elő, az utóbbi 30 évben főleg skandináviai országokban jelentettek halmozott előfordulást. Jugoszláviában, Bulgáriában, Romániában, Lengyelországban, Ausztriában, Csehországban, Szlovákiában fordulnak elő tularaemia természeti gócok a megbetegedések endemiás előfordulásával, újabban Spanyol- és Olaszországban is. Németországban a tularaemia gyanúja, a megbetegedés és halálozás 1950 óta bejelentésköteles. 1950–1989 között az egykori NSZK-ban 416, az NDK-ban 219 tularaemia megbetegedést jelentettek. 1990 és 1998 között évi előfordulásként 0–5 esetet jelentettek. Az esetek számának csökkenése összefügghet a rovarok elleni

tevékenységgel, a rágcsálópopuláció csökkenésével, de felmerülnek az esetleges diagnosztikai és bejelentési lazaságok is.

Patogenezis és imunreakciók. *In vitro* vizsgálatok szerint a kórokozó T- és B-lymphocytákat fertőz meg és azokban szaporodik, módosulásokat okozva az immunválaszban. Jellemzőek a gyulladásos elváltozások, súlyos esetekben a kórokozó haematogen terjedése a belső szervekben. Immunizálás vagy megbetegedés után évtizedekig kimutatható humorális és celluláris immunitás. Tumornecrosis faktor (TNF-α) és interferon- (IFN-γ) felszabadulás stimulálja a macrophagokat, befolyásolva az immunválaszt. A T-sejt-stimulációban egy 17 kilodalton méretű lipoprotein szerepét mutatták ki.

Tünetek és leletek; kórkép. Az inkubációs idő a kórokozó mennyiségétől és virulenciájától függően 3–6, ritkán 21 nap. A megbetegedés általános tünetekkel kezdődik: magas láz, hidegrázás, fej-, végtagfájdalom, köhögés, bágyadtság. Előfordul hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, vizelési zavar, hátfájás, nyaki merevség, éjszakai izzadás, exanthema. A kórkép akut lefolyású vagy hónapokig elhúzódó lehet.

A külső tularaemia a bőrön áthatoló kórokozó következtében jön létre cutanoglandularis vagy ulceroglandularis formában, bőrlaesióval és regionális nyirokcsomó-duzzanattal indul, a kórokozó behatolása helyén bőrpír, beszűrődés, papula, pustula és ulcus jelenik meg, leggyakrabban a ruhával nem fedett testrészeken. A fájdalmas nyirokcsomók és nyirokerek gyulladásos elváltozása spontán gyógyulhat, de az elváltozás évekig eltarthat.

A belső tularaemiát a légutakon vagy az emésztőszerveken át behatolt baktérium okozza, leggyakrabban bronchopneumonia lép fel, gennyes, véres köpettel. A röntgenkép változó lehet. A primer generalizáció septicus vagy typhoid tularaemia formájában jelenik meg és septicus shock kialakulásához vezethet. A szekunder generalizáció a necrotizáló nyirokcsomókból kiinduló kórokozó haematogen terjedése útján fejlődik ki a meningitis, encephalitis, pericarditis, peritonitis, osteomyelitis, léprepedés, trombophlebitis kialakulásához vezethet.

Diagnózis. Egyértelmű diagnózis megállapításához az esetek többségében nem elegendő a klinikai kép és az általános laboratóriumi paraméterek (vérkép, hematokrit, trombocytaszám stb.), például pyuria miatt összetéveszthető húgyúti fertőzéssel.

Az első 6 napon emelkedett a C-reaktív protein. Egyes betegeknél előfordul rhabdomyolysis és myoglobinuria. A diagnózist megerősíti a kórokozó kitenyésztése vagy a beteg szérumából antitest kimutatása. A kórokozó kimutatható vérből, gennyből, vizeletből, székletből, köpetből és a bőr elváltozásából, valamint a gyanúsított állat és környezet mintáiból. A *F. tularensis* tenyésztése a fertőződés veszélye miatt speciális laboratóriumokban történhet, véres, csokoládé vagy Thayer–Martin- (ciszteines) agaron. A tenyésztés kiegészíthető immunfluoreszcens és ELISA-módszerrel, különböző PCR-technikával, specifikus T-sejt (TUL4) kimutatására, LPS gyorstest kimutatással. A szerumantitest-reakció értékelésénél figyelembe kell venni, hogy a rokon nemű baktériumok, például Brucella, Yersinia jelenléte keresztreakciókat adhat. Specifikus antitest reakciókkal, például LPS-specifikus Westernblot módszerrel a téves eredmények kiküszöbölhetők. F. tularensis antigén kimutatásra alkalmas a kevéssé elterjedt Tularin-bőrteszt.

Differenciáldiagnózis. A klinikai kép alapján a tularaemia számos hasonló kórképpel téveszthető össze. Ide sorolhatók a Strepto- és Staphylococcus okozta lymphadenitis, bubopestis, brucellosis, macskakarmolási betegség, parotitis epidemica (mumpsz), hastífusz, pseudotuberculosis, actinomycosis, lymphogranulomatosis, fertőző mononucleosis, tuberculosis, gennyes pneumonia, takonykór (Malleus), Mycoplasma pneumonia, tüdőpestis, tüdőmycosis, Q-láz, melioidosis.

Terápia és profilaxis. A betegség lefolyása szempontjából döntő jelentőségű a korai antibiotikus kezelés streptomycinnel, a választandó antibiotikummal (30 mg/kg/nap im. 3 napig, 15 mg/kg/nap 7–14 napig). Adható gentamicin vagy per os ciprofloxacin (15–20 mg/kg/nap 14 napig). Chloramphenicol streptomycinnel kombinálva adható meningitis esetén.

A gennyes nyirokcsomókat sebészileg kell kezelni. A beteget nem kell izolálni. Külső tularaemia letalitása kezelés nélkül kb. 4%, belső tularaemiáé kb. 35%. Hatékony antibiotikumterápia esetén a letalitás 1–2,5%. Az attenuált élő vakcinát az akkori Szovjetunióban fejlesztették ki, Gaisky-törzzsel 15 millió embert oltottak be. Ezt a vakcinát fejlesztették tovább az USA-ban, s főleg laborszemélyzet védelmére alkalmazzák.

A szerző végül is megállapítja, hogy a tularaemia bár ritka bakteriális zoonozis, de orvosi jelentőségét Németországban valószínűleg alábecsülik. A korszerű tularaemiadiagnosztika fejlesztése érdekében számos országban folynak újabb kísérletek.

[Ref.: Magyarországon a tularaemia 1951 óta bejelentendő fertőző betegség, azóta rendelkezünk a betegség előfordulására vonatkozó adatokkal. Hazánkban az egy év alatt bejelentett legtöbb megbetegedést 1964-ben, ill. 1967-ben regisztrálták (190, ill. 177 megbetegedés). Ezekben az években a betegség a leggyakrabban Győr-Sopron megyében fordult elő, ahol a fertőzött rágcsálók terjesztették a kórokozót. 1966/67 telén a Petőházi cukorgyárban dolgozók körében a rágcsálók ürülékével szennyezett cukorrépa mosása során képződő aerosol terjesztette járvány alakult ki, a megbetegedések thoracopulmonalis klinikai formában jelentkeztek.

1995 óta a bejelentett megbetegedések száma – 1998 és 2000 kivételével – minden évben meghaladta a 100 esetet. A megbetegedések általában sporadikusan fordulnak elő. Hazánkban napjainkban két természeti góc aktív: Győr-Sopron és Vas megye területén, illetve Heves megye alföldi területein, Jász-Nagykun-Szolnok és Békés megyében a leggyakoribb a betegség előfordulása. Az utóbbi évtizedben a megbetegedések kétharmada cutanglandularis formában jelentkezik, és csak 13–13% thoracopulmonalis, ill. egyéb klinikai képként. Míg a '70-es–'80-as években a megbetegedések kétharmadát mezei nyúl és hörcsög terjesztette, addig napjainkban megnövekedett az egér/patkány és a kullancs fertőzést terjesztő szerepe. Jelentős azon esetek aránya is, melyek kivizsgálása során nem derül fény a fertőzőforrásra és a terjedés módjára. Jász-Nagykun-Szolnok megyében az utóbbi években megszaporodott a thoracopulmonalis kórforma, jeléül a légúti expozíciónak. A legtöbb beteg középkorú aktív felnőtt, aki foglalkozása/hobbija révén fertőződik.]

Milch Hedda dr.

Minőségbiztosítás

Az orvosi ellátás színvonalának emelése a minőségi mutatók elvárható értékének ismertetése révén. Kiefe, C. I., Allison, J. J., Williams, O. D. és mtsai (Division of Preventive Medicine, University of Alabama, Birmingham, AL, USA): JAMA, 2001, *285*, 2871.

A szerzők e munkájukban azt vizsgálták, hogy az általuk korábban kifejlesztett – az elvárható orvosi ellátás színvonalának meghatározására szolgáló – számítási módszerrel (Achievable Benchmarks of Care) nyert adatok megismertetése minőségi kü-

lönbséget eredményez-e a vizsgálatba bevont orvosok tevékenységében. A kérdés felvetése azon a tapasztalaton alapul, hogy egy csoporton belül a legjobbak teljesítményének közzététele serkentőleg hat a csoport többi tagjának teljesítményére.

A vizsgálatban véletlenszerűen kiválasztott 70 olyan orvos szerepelt, akik összesen 2978 diabetes mellitusban szenvedő ambuláns beteggel foglalkoztak. A betegek kezelésével kapcsolatos adatok alapján meghatározták, hogy az egyes orvosok az általuk kezelt betegek hányad részénél végezték el a következő vizsgálatokat: art. dors. ped. vizsgálata, vércukor-, koleszterin- és trigliceridszint-meghatározás, illetve a betegek hányad része részesült influenza elleni védőoltásban. A családorvos, endokrinológus és belgyógyász szakképesítéssel rendelkező orvosokat két – 35–35 tagú – csoportra osztották. Az egyik csoport tagjai csak a megszokott visszajelzést (physician-specified performance feedback) kapták tevékenységükről, míg a másik csoport tagjaival ismertették a legjobb teljesítményt nyújtó orvosok adatai alapján számított – és így elvárhatónak tekinthető – minőségi mutatókat is. (Az alkalmazott számítási módszer – vagyis az orvosi tevékenységet jellemző minőségi mutatók elvárható mértékének statisztikai adatokon alapuló meghatározása – részletesen megtalálható a http://www.main.uab.edu/show.asp?durki=11311 internetcímen.)

Az adatok statisztikai analízise révén a szerzők kimutatták, hogy a legjobbak minőségi mutatóival is megismertetett csoport orvosainál szignifikánsan javultak – a trigliceridmeghatározások kivételével – az említett orvosi tevékenységekre vonatkozó minőségi mutatók.

Az eredmények alapján a szerzők azt a következtetést vonják le, hogy az orvosi tevékenységre vonatkozó és a legjobbak minőségi mutatóival kiegészített visszajelzés alkalmazásával az orvosok motivációja megváltozik, és így a betegeknek nagyobb esélyük lesz a magasabb színvonalú egészségügyi ellátásra. Mivel az egészségügyi ellátás minőségének javítása parancsoló szükségszerűség, meg kell ragadni minden olyan eszközt – így az orvosi tevékenység minőségi mutatóira vonatkozó ezen újabb visszajelzés alkalmazását is –, amely ezt a célt szolgálja.

[Ref.: Kívánatos lenne, hogy az orvosi tevékenység minőségének mérésére szolgáló visszajelző (feedback) rendszer a magyar orvostársadalom számára is rendelkezésre álljon.]

Biró Gábor dr.

Nephrológia

A ramipril és amlodipin renoprotectiv hatása hypertonia okozta nephrosclerosisban. Aggodoa, L. Y., Wright, J. T. és mtsai (University Hospitals of Cleveland, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, OH, USA): JAMA, 2001, *285*, 2719-2728.

A magas vérnyomás következtében kialakult végstádiumú veseelégtelenség gyakorisága megnőtt az utóbbi évtizedekben. Az optimális kezelési mód a szövődmény megelőzésére még nem ismert, különösen nem az Amerikában élő néger populáció számára, pedig veszélyeztetettségük bizonyos korcsoportban a fehér lakossághoz viszonyítva akár 20-szor nagyobb is lehet. Az eddigi adatok szerint proteinuriás, ill. diabeteses proteinuriás betegek számára előnyösebb ACE-gátló alkalmazása, bár állatkísérletekben a Ca-csatorna-blokkolók is védő hatásúak voltak. Mivel e gyógyszerek hatásának lemérésére a néger lakosság körében még nem gyűlt össze elég adat, az African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) 3 antihypertensiv szer renoprotectiv hatását hasonlította össze ebben a populációban.

A vizsgálat 1995-ben indult, 3,5 év alatt 1094, 18 és 70 év közötti néger hypertoniás beteget választottak be. A glomerularis filtrációs ráta (GFR) 20–65 ml/min/1,73 m^2 között volt, kizáró ok a 95 Hgmm-nél alacsonyabb diastolés vérnyomás, a cukorbetegség, a malignus, ill. szekunder hypertonia, a congestiv szívbetegség, súlyos szisztémás kórkép, nephroticus mértékű proteinuria volt.

A vizsgálat etikai okokból nem indult gyógyszermentes periódussal. 6 betegcsoportot alakítottak ki és különböző antihypertensiv szerekkel – metoprolol 50–200 mg, ramipril 2,5–10 mg, amlodipin 5–10 mg – egy normális, ill. egy alacsonyabb vérnyomás elérését célozták meg. Az elérendő átlagos artériás vérnyomás (MAP) 102, ill. 92 Hgmm volt. Amennyiben a vizsgált gyógyszer nem bizonyult elég hatékonynak, furosemidet, doxazosint, clonidint, ill. minoxidilt adtak mellé. A randomizáció után a célvérnyomás eléréséig fél évig havonta, ezt követően kéthavonta történt orvosi vizit, ezt a kezdetben 3, majd 6 havonta végzett clearence és proteinuria vizsgálata egészítette ki. Az elsődleges végpont a GFR változása, másodlagos a végstádiumú veseelégtelenség, ill. a halál volt.

Jelen tanulmány a ramiprillel és amlodipinnel kezelt csoportok vizsgálata során 2000 szeptemberében összesített eredményeket mutatja be. 436 beteg kapott ramiprilt, 217 amlodipint, e két csoportban a vizsgáltak életkora (54,2–54,4 év), a nemek megoszlása (38,8–40,1% nő), a kezdeti vérnyomások (151/96–150/95,7 Hgmm), a hypertonia fennállása (13,3–14,6 év), a kreatinin (nők 1,76–17,5 férfiak 2,18–2,27), a GFR (46,1–46,8 ml/min/1,73 m2) és a proteinuria (nők 0,4–0,38, férfiak 0,61–0,57 g/nap) értéke átlagban nem különbözött. Szívbetegség a beválasztáskor 50,5, ill. 54,8%-ban volt ismert.

Átlag 36, ill. 37 hónapos kezelés során a vérnyomások mindkét csoportban jelentősen csökkentek – 134,5/82,2, ill. 132,9/81,4 Hgmm-re –, ehhez átlagban 2-3 antihypertensiv szer szedésére volt szükség. Mivel a ramipril és amlodipine akut hatása ellentétes volt – a ramipril inkább enyhe GFR-csökkenést (–0,16 ml/min/1,73 m^2), az amlodipin 4 ml/min/1,73 m^2-es átmeneti GFR-emelkedést okozott –, ezért inkább a másodlagos végpontok voltak összemérhetők. A krónikus fázisban viszont a GFR évente 2,07, ill. 3,22 ml/min/1,73 m^2-es csökkenést mutatott, ez viszont a ramiprillel kezelt csoportban volt kedvezőbb. A renoprotectiv hatás sokkal nagyobb volt 40 ml/min/1,73 m^2 alatti GFR, ill. proteinuria esetén, ekkor a ramiprilt szedők között évente 3,55 ml/min/ 1,73 m^2-es csökkenést észleltek, míg az amlodipinterápia mellett ez 5,92 volt. Jobb vesefunkció esetén ezek az értékek csak 1,22, ill. 2,02 ml/min/ 1,73 m^2 voltak.

A proteinuria (friss vizeletben 0,22 feletti protein/kreatinin, a már kóros napi 300 mg-ot meghaladónak felelt meg) a ramiprilt szedőkben csökkent (0,1147-ről 0,0915-re), de amlodipin mellett növekedett (0,0997-ről 0,1575-re), itt is kifejezettebb volt a különbség a szignifikáns, 0,22-es szint felett.

Dialysist igénylő végstádiumú veseelégtelenség 47, ill. 32, halál 18, ill. 13 esetben fordult elő a két csoportban.

Ismert állatkísérletes adatok alapján a dihidropiridin az afferens arteria dilatatiójával inkább emeli az intraglomerularis nyomást, és a vese autoregulációját kikapcsolja. Jelen vizsgálat is azt tanúsította, hogy a dihidropiridin okozta átmeneti GFR-emelkedés hosszú távon nem jelent előnyt, különösen nem beszűkült vesefunkcióban. Ezzel szemben a ramipril azonos vérnyomásesés mellett az intraglomerularis nyomás mérsék-

lésével csökkenti a proteinuriát és nem sérti az autoregulációt. Az eredmények értékelésekor viszont enyhe renalis érintettség esetén a két gyógyszer hatásában nem mutatkozott szignifikáns különbség, s a vizsgálat nem mérte fel e szerek cardialis és cerebralis funkciókat érintő hatását.

Kovács Andrea dr.

Pathológia

A colon ascendens óriáshamartomája felnőttben colitis ulcerosával. Mesiya, S. és mtsai (Division of Gastroenterology, Department of Medicine, and Department of Pathology, University of Oklahoma Health Sciences Center and Oklahoma City Department of Veterans Affairs Medical Center, Oklahoma City, USA): Am. J. Gastroenterol., 2001, *96*, 3014.

Az 50 éves férfinek fél év óta véres hasmenése volt. Nem fogyott, láztalan, a hasa nem fájt, gyulladásos bélbetegsége nem volt. A colonoscopia általános colitis ulcerosát észlelt. A colon ascendensben a coecum felett 5 cm-es, eleinte malignusnak vélt polypoid szövetszaporulatot észleltek. A szövettan idült gyulladásos eltéréseket mutatott a malignitas jelei nélkül.

Két hét múlva a polypust eltávolították. A szövettan a muscularis mucosae-ból kiinduló elágazó simaizomkötegeket és rendellenes, gócosan tágult colonkryptákat mutatott a mucosa enyhe gyulladása mellett. A kép hamartomának felel meg.

Vastagbél-hamartomákkal vagy juvenilis polypusokkal leginkább az 1–7 éves korcsoportban találkozunk nyeles polypus alakjában a rectumban és a bal colonfélben. A szerzők által észlelt eset ritka, mert a nagy, 5 cm-es polypoid képződmény a colitis ulcerosás beteg colon ascendensében volt található. Kezdetben az idült colitis ulcerosa adenocarcinomás szövődményének gondolták, de a szövettani kép meglepetésszerűen hamartomát igazolt.

A hamartomák utánozhatják az adenocarcinomás és a gyulladásos polypusokat. A pontos szövettani diagnózishoz a képlet teljes eltávolítása szükséges. Hisztológiai vizsgálattal ezek a nem neoplasticus nyálkahártya-kiboltosulások igen sok vascularis és/vagy fibrosus stromát és mirigyproliferatiót tartalmaznak mesenchymalis elemekkel és cysticus tágulatokkal. Az epithelium kifekélyesedése gyakori és jelentős vérzéssel járhat.

[Ref.: A hamartoma normális szövetalkatrészeknek a keletkezésük helyén létrejött rendellenes keveréke (hamartano görögül hibázni).]

Kollár Lajos dr.

A máj benignus mesenchymalis hamartomája. Kaiser, A. és mtsai (Institut für Pathologie des Klinikums Nürnberg und Cnopf'sche Kinderklinik, Nürnberg, Németország): Pädiat. Prax., 2001, *60*, 301.

A kétéves fiú nagy hasűri daganatával tűnt fel. A képalkotó eljárások a máj jobb lebenyén jól elhatárolt tumort észleltek cystás struktúrával. A laboratóriumi vizsgálatok az α1-foetoprotein enyhe emelkedésén kívül más kórosat nem találtak.

Az „ismeretlen eredetű tumor" miatt végzett laparotomia és intraoperativ szövettani vizsgálat a máj benignus mesenchymalis hamartomája diagnózist állította fel, amelyet a máj részleges resectiója követett. Ezután a fiút igen jó általános állapotban hazaengedték, és máig panaszmentes.

A 10 cm-es, élesen elhatárolt, tok nélküli göbös „tumor" szövettana: a laza, oedemás mesenchymalis stroma között epeutak és májsejtgerendák láthatók összevisszaságban, különböző alakú és méretű csatornák és folyadékot tartalmazó cystaszerű struktúrák mellett a malignitás jelei nélkül. Néhol extramedullaris vérképző gócok is előfordulnak.

A máj benignus mesenchymalis hamartomája nem neoplasticus, hanem tumorszerű elváltozás. Hibás embrionális többletképződménynek tekintjük. Igen ritka, és csaknem kizárólag az élet első 2 évében jelenik meg, főleg fiúkban. Mindig benignus. Recidíváról vagy malignus átalakulásról nincs tudomásunk.

[Ref.: A hamartoma normális szövetalkatrészeknek a keletkezésük helyén létrejött rendellenes keveréke. Ha a szövetalkatrészek máshonnan származnak, khoristoma a neve (khoris görögül távol).]

Kollár Lajos dr.

A tüdő squamosus rákjának patellaáttéte. Chih-yu Sun, E. és mtsai (Department of Orthopaedic Surgery, Radiological Sciences, and Surgical Pathology, University of California, Los Angeles. Department of Orthopaedic Surgery, Hospital for Special Surgery, New York, USA): Clinical Orthopaedics and Related Research, 2001, *391*, 234.

A 76 éves, addig egészséges férfi elesett, és kisebb trauma érte a bal térdét, amely néhány hétig fájt és megduzzadt. Ekkor a radiológiai kép normális volt. A következő 2 hónapban a térdének állapota rosszabbodott, az ízületbe adott szteroid nem hozott javulást. Egy újabb hónap múlva vérköpései lettek. A mellkas-röntgenfelvétel a bal felső lebenyben nagy masszát jelzett. A köpetcitológia squamosus rákot igazolt. A térd ismételt röntgenvizsgálata metastasisnak megfelelő lyticus laesiót mutatott. A beteg a mellkasára és a térdére 4 alkalommal besugárzást kapott.

Öt hónap után kínzó fájdalmak és 10 kg-os testtömegcsökkenéssel került a szerzőkhöz. A mellkasi CT a mediastinumba is betört kiterjedt elváltozást észlelt a bal felső lebenyben.

A beteg térdét feltárták, a károsodott részt eltávolították. A szövettan a squamosus sejtes rákra jellegzetes képet mutatott. Hat nap után hazabocsátották, de 3 hónappal később progresszív tüdőbetegségben meghalt.

A tüdőrákos betegek 25%-ának csontáttéte van, legtöbbször a jól ereződött csigolya-, medence-, combcsontokban. A patella viszonylag rosszul vascularizált, ami hozzájárulhat a metastasis ritkaságához.

A szerzők által ismertetett betegben a diagnózis sokáig váratott magára, ezért a kezelés néhány hónapot késett.

Kollár Lajos dr.

A prevenció kérdései

A plazmahomocisztein-szintet csökkentő vitaminterápia költséghatékonyságának elemzése a coronariabetegségek megelőzésében. Tice, J. A., Ross, E., Coxson, P. G és mtsai (University of California, San Francisco, USA): JAMA, 2001, *286*, 936.

Az elmúlt évtizedben számos prospektív epidemiológiai vizsgálat igazolta a plazmahomocisztein-szint és a coronaria-szívbetegségek (CHD) okozta morbiditás és mortalitás kapcsolatát. A CHD-ben szenvedő betegekben a plazma éhomi homociszteinszint 5 μmol/l-rel történő emelkedése 1,6–2,5-szörösére emeli a cardiovascularis rizikót. Klinikai vizsgálatok kimutatták továbbá, hogy az alacsony dózisú folsav-, B_6- és B_{12}-vitaminterápia hatékonyan csökkenti a plazmahomocisztein-szintet. Ezen vizsgálatok eredményeként 1998 januárjától az Egyesült Államokban vi-

taminnal dúsított gabonakészítményeknek 100 g-onként 140 µg folsavat kell tartalmazniuk. Jelen tanulmány egy, a 35–84 éves amerikai lakosság körében szívbetegségek költségelemzésére elfogadottan alkalmazott életbiztosítási modell alapján, tízéves viszonylatban elemzi a cereáliák vitamindúsításának és a homociszteinszint-csökkentő vitaminterápiának a szerepét a CHD elsődleges és másodlagos prevenciójában, majd ezek alapján a homociszteinszinttel csökkentő stratégiák kor és nem szerinti költséghatékonyságát számítja ki, felhasználva az életminőségre standardizált életévek számának (QALY) amerikai dollárban kifejezett költségmutatóit.

A cereáliák folsavdúsítása hozzávetőlegesen 100 µg/nappal emeli az átlagos folsavbevitelt, aminek hatására a homociszteinszint 11%-kal csökken, és ez a modell szerint férfiakban 13%-kal, nőkben 8%-kal csökkenti a myocardialis infarctus gyakoriságát, hozzávetőlegesen 1–3%-kal csökkentve ezáltal a CHD mortalitást. Az ismert CHD betegekben a másodlagos prevencióként alkalmazott 1 mg folsavat és 0,5 mg B_{12}-vitamint tartalmazó terápia átlagosan 33%-kal csökkenti a homociszteinszintet, és a modell szerint körülbelül 310 000-rel kevesebb CHD okozta halálozás előfordulását eredményezné, ami körülbelül 24 millió dollár költségmegtérülést jelentene a modellezett tízéves periódus alatt az Egyesült Államokban. A CHD elsődleges prevenciója kapcsán vagy mindenki napi 1 mg folsav- és 0,5 mg B_{12}-vitamin-kezelést kapna, vagy csak azok, akiknél a szűrővizsgálatok alapján nagyobb, mint 10 µmol/l homociszteinszintet találnak. A szűrővizsgálaton átesett magasabb homociszteinszinttel rendelkező 45 évesnél idősebb férfiaknál lehetett maximalizálni a vitaminterápia költséghatékonyságát. Ha minden 45 évesnél idősebb férfi vitaminterápiában részesülne, az $9000/ QALY többletet jelentene, ezért általános alkalmazása nem lenne javasolható. A 75 évesnél idősebb nők esetén a vitaminkiegészítés $1200/QALY többletköltséget jelentene a táplálék vitamindúsításával szemben. A 65 és 74 éves női korosztály homocisztein szűrése és vitaminterápiája további $5500/QALY többletet jelentene. A 65 évesnél idősebb nők esetén kiterjesztett vitaminkezelés $8800/QALY kerülne többe, míg az 55 és 64 éves korosztály kezelése már $39000/ QALY kerülne. A 45 évesnél idősebb nők ($180000/QALY) vagy az összes 35 évesnél idősebb nő kezelése ($830000/QALY) már annyira költséges lenne, hogy rutinszerűen nem ajánlható.

Eredményeiket összefoglalva elmondható, hogy a homociszteinszint-csökkentő vitaminszupplementáció megfelelő kor és nem szerinti alkalmazása jelentős költségmegtakarítást és plusz minőségi életéveket jelentene. A kísérleti modell szerint a férfiaknál a vitaminterápia hatékonysága kedvezőbb lenne, mint nők esetében, főként az idősebb korosztályokban. A homocisztein csökkentő terápia rutinszerű alkalmazása azonban csak akkor javasolható az elkövetkezendőkben, ha további klinikai tanulmányok egyértelműen bizonyítják a homocisztein-csökkentő terápia CHD-rizikót csökkentő hatásosságát. Addig is, mivel a folsav- és B_{12}-vitamin-terápia jól tolerálható, preventív alkalmazása mindenképp megfontolandó a 45 évesnél idősebb férfiak és az 55 évesnél idősebb nők esetében.

Bagi Zsolt dr.

[Rovatvezető: A nálunk kapható „Táltos" vitaminos tartós kenyér 100 g-onként 0,43 mg B_1-, 0,27 mg B_2-, 3,56 mg B_3-, 0,54 mg B_6-, 0,50 µg B_{12}-vitamint, valamint 100 µg folsavat tartalmaz. Utóbbi kettő a napi szükséglet 50–50%-a.]

Incze Ferenc dr.

Sportorvostan

A bal kamra telődésének dinamikája fizikai terhelés alatt. Rowland, Th. és mtsai (Springfield, MA, E-mail: thomas.rowland@bhs.org): Chest, 2001, *120*, 145.

A fizikai terhelés alatt két pumpa hajtja a vért: egyik a szív, a másik a vér visszaáramlását segítő mechanizmusok összessége, azonos percteljesítménnyel. Elméletileg ez a „visszaáramoltató pumpa" is korlátozhatja az aerob kapacitást. A systolés ejekció időtartama csupán kétharmada a diastolés telődésnek, így elvileg nagyobb a lehetőség a diastolés funkció javítására, mint a systolés funkció fokozására. A diastolés funkció komponensei nehezen mérhetőek: a perifériás izomkontrakció és vénabillentyű-rendszer szerepe közismert, a légzés szívó hatása, a bal kamra szívó hatása, a hasi izomzat kontrakciója az ismert elemek.

A bal kamra diastolés telődésének két fázisa jól követhető az echokardiogramon: a nagy nyomásgrádiens következtében kinyílt mitralis szájadékon rapidan áramlik a vér, ezt az E-hullám jelzi, majd a pitvari kontrakció hajtja a vért a kamrába, ez az A-hullám magyarázata. Nagy intenzitású, függőleges testhelyzetű terhelés alatt a diastolés funkciókat még nem vizsgálták emberen.

Tizenkét, 10–14 éves fiú 3 percenként 25 Wattos terhelésnövekedéssel kerékpározott a maximum, 185 feletti pulzus eléréséig. A jugulumon át 1,9 MHz folyamatos hullámú transducert használtak. (A számításmódokat részletesen közlik.)

A maximális szívindex 9,94 l/perc/m^2, a verőtérfogat-index 52 ml/m^2 volt. A telődési idő a nyugalmi 0,479-ről 0,138 mp-re rövidült a terhelés maximumára, miközben a systolés ejekciós idő 0241-ről 0,176 mp-re változott. A transmitralis csúcsgrádiens 2,62-ről 10,06 Hgmm-re, az átlagos nyomáskülönbség 1,26-ról 4,91-re nőtt, a mitralis átfolyás 52-ről 72 ml/ütésre változott a nyugalom és a terhelés maximuma között, ez utóbbi azonban már az enyhe terhelés alatt emelkedett mintegy 40%-nyit, majd alig változott. A becsült átlagos diastolés telődési ráta fél liter/mp körüli érték. (Emberen 1010 és 1050 ml/mp volt az eddig mért legnagyobb érték.) Nyugalomban a diastole kétszer olyan hosszú, mint a systole, a progresszív terhelés alatt a diastole gyorsabban rövidült, a 150-es pulzus táján 1:1 az arány közöttük, míg a maximális terhelés alatt a diastole rövidebb mint a systole (78%).

A következő történések a valószínűek: a vázizom által segített pitvari telődés kompenzálására nő a pulzusszám. A perifériás mechanizmusok fenntartják vagy tovább emelik a pitvar-kamrai nyomásgrádienst, melyet tovább segít a kamra koradiastolés nyomáscsökkenése, amely mintegy kiszívja a vért a pitvarból. Nem meglepő, hogy a kamrai diastolés funkciók korrelálnak az aerob kapacitással.

[Ref.: A szerző gyermekkardiológus klinikus, a Pediatric Exercise Science szerkesztője.]

Apor Péter dr.

Stroke

Az International Stroke Trial-ban (IST) részt vevő 3169 heveny ischaemiás stroke-ban és pitvarfibrillációban szenvedő beteg heparinkezelésének hatása és kockázata a korai halálozásra és a stroke kiújulására. Saxena, R. és mtsai

(Dept. of Neurol., Univ. Hosp. Dijkzigt, Dr. Molwaterplein 40, 3015 GD Rotterdam, Hollandia): Stroke, 2001, *32*, 2333-2337.

A pitvarfibrilláció 6–20%-ban szerepelthető a heveny stroke kiváltásában. A kiújuló stroke rizikója 1 éven belül 10–20%-os. Kiújuló stroke az elsőtől számított 2 héten belül 0,1–1,3%-ban fordul elő. Számos közlemény jelzi, hogy a pitvarfibrillációs betegek elszenvedett ischaemiás stroke eseménye magasabb halálozási aránnyal jár, mint azoké a betegeké, akiknek nincs ritmuszavaruk. A magasabb halálozásért a nagyobb kiterjedésű corticalis infarctus, a meglévő ischaemiás szívbetegség és a korai kiújuló stroke nagyobb gyakorisága, mint lehetséges tényezők a felelősek. Az European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) tanulmány szerint a pitvarfibrillációs betegek körében preventív jelleggel bevezetett per os anticoagulans terápia akár 60–70%-kal is csökkenteni képes a stroke kockázatát. Ez a tanulmány részletezi az anticoagulálás bevezetésének időpontját, a rizikókat és az eredményességet (elsősorban a kiújuló ischaemiás stroke megelőzését tekintve).

A jelen tanulmányban (1997-ben) 19 435 heveny ischaemiás stroke-ban szenvedő beteg kezelési eredményeit (aspirin, subcutan heparin, mindkettő vagy egyik sem – Lancet, 1997, *349*, 1569-1581.) értékelték. Ezen vizsgálatsorozat felvetett olyan kérdéseket, hogy pitvarfibrillációs vagy e nélküli betegek sorsa hogy alakult akkor, ha a betegek heparint is kaptak. A pitvarfibrillációs betegek (3169 beteg) a heveny stroke kezdetétől számított 48 órán belül subcutan hagyományos (nem frakcionált) heparint kaptak 14 napon át. Ezen betegek fele naponta kétszer 12 500 E heparint kapott, másik fele ugyancsak kétszer 5000 E-t és 1612 beteg nem kapott heparint. Az ilyen módon történt csoportosítás kiegészült azzal, hogy a betegek fele napi 300 mg aspirint kapott. Agyi CT-vizsgálat vérzés kizárására randomizálás előtt megtörtént.

A pitvarfibrillációs betegek között több volt a nő, az idősebb beteg, a stroke elszenvedésekor rosszabb volt a tudati állapot és nagyobb az arteriás infarctus (ezek az értékek szignifikánsak voltak a pitvarfibrilláció nélküli betegekhez viszonyítva). A halálozás egyébként szignifikánsan több volt a pitvarfibrillációs stroke-ot elszenvedett betegek között a vizsgált 2 héten belül (16,9% vs. 7,5%), és jóval nagyobb arányú volt azokon, akik az első stroke során súlyosabb neurológiai károsodást is szenvedtek. A kiújuló ischaemiás stroke frekvenciája a két betegcsoportban nem tért el lényegesen egymástól (3,9% vs. 3,3%). A 14 napos heparinozás eredménye a heparint nem kapó pitvarfibrillációs betegekhez viszonyítva a következőképpen alakult (napi 2 × 12 500, illetve 2 × 5000 E heparin): ischaemiás stroke 2,3%, 3,4%, 4,9%, haemorrhagiás stroke 2,8%, 1,3%, 0,4%. Ezek az arányok szignifikánsak a heparinozottak javára, illetve a vérzéses stroke kárára. A halálozás tekintetében nem volt szignifikáns eltérés a heparinozottak és a heparint nem kapók között.

Az kétségtelenül bebizonyosodott, hogy pitvarfibrillációs heveny ischaemiás stroke-ban magasabb a korai halálozás, mint a ritmuszavar nélküli heveny ischaemiás stroke esetén, de a korai kiújuló ischaemiás stroke kockázata nem nagyobb a pitvarfibrillációs betegekben, noha a halálozás valamivel több közöttük (1,3% vs. 0,9%). A heparinkezelés nem javította lényegesen az említett arányokat, és a szerzők nem látják bizonyítottnak pitvarfibrillációs betegben a heveny ischaemiás stroke fázisában az intenzív heparinkezelés előnyét.

Iványi János dr.

Szív- és keringési betegségek

Egy atípusos kémiai égés. Huisman, L. C. és mtsai (Department of Vascular Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein. Department of Surgery and Radiology. Kennemer Gsthuis, Haarlem, Hollandia): Lancet, 2001, 358, 1510.

1999. májusban a 48 éves festő a jobb mutatóujj végpercének lüktető fájdalmával jelentkezett. Az ujjbegy sápadt volt. Arteriás embolusra gondoltak, és acidum acetylsalicylicumot adtak. Másnap a beteg fokozódó fájdalommal és fekete ujjbeggyel tért vissza. Az ujj többi része duzzadt és piros volt. Az angiográfia a mutatóujj hyperaemiáját és a végperc ischaemiáját mutatta. Obstructiót vagy embolust nem észleltek.

A beteg elmondta, hogy előző nap a munkahelyén hidrofluorsavat (HF) tartalmazó új tisztítószert használt. Az ujjra Ca-glukonát gélt helyeztek, és a kezelést a fájdalom megszűnéséig, 3 napon át 4 óránként megismételték. Az ujj meggyógyult. 2000. októberben semmi panasza nem volt.

A HF-t a műanyaggyártásban, fémek tisztítására, üvegmarásra, rozsdafoltok eltávolítására, az alumínium fényesítésére stb. használják. Mérgezések ritkán fordulnak elő. Súlyos égéseket és szisztémás hatásokat idéz elő akkor is, ha a külső elváltozások jelentéktelennek látszanak. Adekvát kezelés hiányában a károsító hatás napokon át tart és subcutan folytatódik.

A szövetsérülést két mechanizmus váltja ki: 1. a hidrogén felszínes égést okoz, 2. a fluroidion a mélyebb szövetekbe hatol és azok elhalását hozza létre. A csontot dekalcifikálja és erős fájdalmat kelt.

A HF által okozott típusos tüneteket már 1809-ben leírták. Az érintett bőrterület sápadt, amit kipirult bőrrész vesz körül kínzó fájdalom kíséretében. A mélyebb szövetek elhalására utal a bőr szürkés elszíneződése, a hólyagképződés, a necrosis, a mély fekély.

Terápia: a szennyezett ruha eltávolítása, bőséges vizes öblítések, majd 2,5%-os Ca-glukonát gél alkalmazása a fájdalom elmúltáig. Ha a gél sikertelen, Ca-glukonát oldatot infiltrálunk lokálisan, vagy adunk intraarterialisan, vagy iv. A necrosist és a hólyagokat sebészi úton oldjuk meg. A hibás diagnózis a tünetek elhúzódásához, amputatióhoz vagy halálhoz vezethet.

Kollár Lajos dr.

A béta-receptor-blokkoló kezelés indikációinak bővülése szívelégtelenségben. Braunwald, E. (Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1711-1712.

Már több mint egy évszázada leírták a szívelégtelenség jellegzetes klinikai tüneteit, úgymint tachycardia, vasoconstrictio, verejtékezés, csökkenő vizeletmennyiség. A tünetek hátterében már ekkor felmerült a fokozott adrenerg aktiváció lehetősége. Közel 40 évvel ezelőtt közölték, hogy szívelégtelenségben a plasma noradrenalin szintje emelkedett, és a neurotransmitterek cardialis raktározása csökkent. A neurotransmitterek pozitív inotrop, illetve vasoconstrictiv hatása segít a létfontosságú szervek perfusióját fenntartani jelentősen csökkent percvolumen esetén is. A fenti mechanizmust támogatja, hogy a béta-receptor-blokkoló kezelés megkezdését követően bizonyos esetekben a szívelégtelenség akár életet veszélyeztető súlyosbodása jelentkezik.

Ma már nyilvánvaló, hogy a neuroadrenerg rendszer és a szívelégtelenség kapcsolata sokkal komplexebb,

mint azt korábban feltételezték. A szív tartós sympathicus aktivációja hypertrophiát, ischaemiát és myocytakárosodást okoz. A béta-receptor-blokkoló kezelés kedvező klinikai eredményei is az adrenerg rendszer maladaptiv szerepére utalnak. Több nagy randomizált, multicentrikus tanulmányt – U.S. Carvedilol Heart Failure Trials Program, Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure Study, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II – a tervezett idő előtt felfüggesztettek a béta-receptor-blokkolóval kezelt csoport jelentős mortalitáscsökkenése miatt. 22 tanulmány, 10 135 szívelégtelenségben szenvedő betegének metaanalízise alapján a béta-receptor-blokkolóval kezelt csoport halálozása, illetve a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatcsökkenése (odds ratio) 0,65, illetve 0,64 volt, ami 100 betegre nézve évente 3,8 élet megmentését és 4 kórházi kezelés elmaradását jelenti. Az eredmények szelektív és nem szelektív béta-receptor-blokkoló kezelés esetén lényegében egyezőek.

A 60-as évekhez viszonyítva 180°-os fordulatot vett gondolkodásunk a szívelégtelenség béta-receptor-blokkoló kezelésével kapcsolatban? Nem egészen. Az összes korábban említett vizsgálatban a béta-receptor-blokkolót per os, fokozatosan emelkedő dózisban adták, figyelembe véve az adrenerg rendszer szupportív szerepét is, a három nagy tanulmányban a betegek túlnyomó többsége enyhe/közepes szívelégtelenségben szenvedett, csak a vizsgált betegek 5%-a volt NYHA IV-es stádiumban.

A folyóirat e számában (N. Engl. J. Med., 2001, 344.) két vizsgálócsoport ismerteti eredményeit súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek béta-receptor-blokkoló kezelésével kapcsolatosan. Első megközelítésben a két tanulmány végkövetkeztetése ellentétes. A Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study (COPERNICUS) nyugalomban vagy minimális terhelésre is jelentkező tünetekkel, 25% alatti ejekciós frakcióval bíró betegeket vizsgált. Ezt a tanulmányt a kezelés szignifikánsan kedvező hatása miatt szintén idő előtt megállították. A vizsgálattal kapcsolatban két fontos megállapítás emelhető ki. A carvedilolkezelés a legmagasabb rizikójú, 15%-os ejekciós frakció alatti csoportban is hatékony volt, illetve, hogy a legsúlyosabb szívelégtelenségben szenvedő betegek (pulmonalis pangás jelei, ascites, jelentős oedema diureticus kezelés mellett is, intenzív ellátást igénylő esetek, 248 μmol/l feletti se-kreatinin) nem kerültek beválasztásra. Tehát ezen vizsgálatba a súlyos, de nem a legsúlyosabb állapotban lévő betegek kerültek.

A Béta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) tanulmányba NYHA III. és IV. stádiumú betegeket randomizáltak. Ugyan a kezelt csoportban kedvező tendenciák mutatkoztak, az eredmények nem voltak statisztikailag szignifikánsak. Ezen vizsgálat eredményei csak első megközelítésben meglepőek. Az összhalálozás, mint elsődleges végpont konfidenciaintervalluma lényegében megegyezik a korábbi vizsgálatokkal. Ezen tanulmányokban túlnyomó többségben vizsgált, nem fekete bőrű betegek túlélése javult bucindolol kezelés hatására, és a másodlagos végpontok tekintetében (cardiovascularis halálozás, összhalálozás-szívtranszplantáció, hospitalizáció cardialis okból, bal kamrai ejekciós frakció) a vizsgálat a bucindolol kedvező hatását mutatta.

A vizsgálat egyik lényeges megállapítása, hogy a bucindololkezelés kevésbé hatékony fekete bőrűekben. Az U.S. Carvedilol Heart Failure Trials Program vizsgálatban *Yancy és mtsai* nem észlelték a fenti különbséget, mely a BEST vizsgálatban véletlenszerű is lehetett. Mindazonáltal a β_1-receptorok rassz szerinti polimorfizmusa ismert jelenség, melyet figyelembe kell venni a későbbi béta-receptor-blokkoló tanulmányok értékelése során.

Mennyire súlyos állapotú betegeket vizsgáltak a fenti tanulmányokban? A széles körben alkalmazott NYHA-beosztás meglehetősen szubjektív, ezért nem túl precíz. A szívelégtelenség súlyossága meghatározásának pontosabb módja a placeboval kezelt betegek egyéves mortalitásának összehasonlítása. Ezen paraméter 10% az U.S. Carvedilol Heart Failure Trials Programban, 19% a Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study-ban, és 24% a korábban említett legmagasabb rizikójú csoportban, tehát a béta-receptor-blokkoló kezelés hatékonysága különböző súlyosságú szívelégtelenség esetén is igazolt.

Meg kell említeni a vizsgált béta-receptor-blokkolók közötti különbségeket is. A metoprolol és bisoprolol β_1-szelektív, míg a bucindolol és a carvedilol nem szelektív hatású szer. A carvedilolnak α_1-receptor, antioxidáns és antiendothelin hatása is van, míg a bucindolol mint erős β_2-receptor-antagonista, gátolja a noradrenalinkiármalást és kifejezett sympatholyticus hatással rendelkezik. Azt, hogy ezen különbségeknek milyen klinikai jelentőségük van, nem lehet eldönteni a különböző, placeboval kontrollált tanulmányok összehasonlításával és metaanalizisével sem, csak egymással való összehasonlítással. Ezért nagy várakozás előzi meg a jelenleg is futó Carvedilol and Metoprolol European Trial eredményeit, melyben a két szer hatását egymással hasonlítják össze.

A fent említett két új tanulmány a korábbiakkal egyezően egyértelművé teszi, hogy a béta-receptor-blokkolók igen nagy jelentőségűek a különböző súlyosságú systolés szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésében, de az ismert ellenjavallatokat (légúti betegségek, ingerképzési, -vezetési zavarok) és mellékhatásokat nem szabad figyelmen kívül hagyni. Mindezeket figyelembe véve ezeket a gyógyszereket csak óvatosan és fokozatos dózisemeléssel szabad adagolni, főként súlyos állapotú betegekben.

Habon Tamás dr., Tóth Kálmán dr.

Egy családi öröklődésű Wolff–Parkinson–White-szindrómáért felelős gén azonosítása. Gollob, M. H., Green, M. S., Tang, A. S. L. és mtsai (Section of Cardiology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Kanada; Inherited Heart Disesase Section, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1823-1831.

A Wolff–Parkinson–White-szindróma a paroxysmalis supraventricularis tachycardia második leggyakoribb oka, előfordulási gyakorisága nyugati országokban 1,5–3,1/1000 személye. A szerzők két, egymással rokonságban nem álló családot vizsgáltak, ahol a Wolff–Parkinson–White-szindróma autoszomális domináns módon, magas penetranciával, de eltérő fokban kifejeződve öröklődött.

A két család összesen 70 tagját tanulmányozták, akik közül a kamrai praeexcitatiós szindróma 31 esetben került diagnosztizálásra 12 elvezetéses EKG-val. A genotípus felmérése a fehérvérsejtekből izolált DNS felhasználásával a 7q34–q36 régióban, „short tandem-repeat polymorphisms" technikával történt. A 7q34–q36 locusról már korábban leírták, hogy a hypertrophiás cardiomyopathia és a Wolff–Parkinson–White-szindróma egy családi öröklődésű formájáért felelős génszakasz helye.

A szerzők mindkét családban azonosítottak egy missense mutációt az

AMP-aktivált proteinkináz γ2 regulatórikus alegységét érintő génszakaszon, amely kizárólag az érintett, tehát WPW-szindrómás egyénekben fordult elő. A mutáció eredményeként a fehérje 302. helyén arginin helyett glutamin van (R302Q). Az átlagpopulációból vett egészségesek 300 kromoszómamintájában ugyanakkor nem találták meg ugyanezt a mutációt. Az AMP-aktivált proteinkináz heterotrimerjének γ-alegysége felelős az AMP megkötéséért, így a protein aktivitásáért is egyben. Mivel még nem ismerjük az AMP-kötő hely szekvenciáját, ezért nem lehet azt sem megadni, hogy a létrejött mutáció aktiválja vagy inaktiválja-e a fehérjét. Az AMP-aktivált proteinkináz metabolikus szenzorként működik a sejtben, mivel a növekvő AMP/ATP arány esetén az AMP direkt megkötésével aktiválódik. Ennek hatására lehetővé válik, hogy a katalitikus egység treoninját foszforilálja az AMP-aktivált proteinkináz kináz, amelynek következtében csökken az ATP felhasználása a nem esszenciális folyamatokban, és egyúttal megindul az ATP termelése is, például a fokozott zsírsav-oxidáció révén.

A Wolff–Parkinson–White-szindróma okát a pitvar és a kamra között közvetlen összeköttetést létesítő járulékos kötegben adják meg. A szerzők által talált molekuláris defektus esetlegesen gátolhatja az izomrostok normális regresszióját az atrioventricularis szétválás során. Az AMP-aktivált proteinkináz jelentős mértékben expresszálódik a szívizomban, és fokozott aktivációja jöhet létre β-adrenerg stimuláció útján a nagy mennyiségben képződő, majd AMP-vé elbomló cAMP, mint másodlagos messenger segítségével. Ez a mechanizmus esetleg hozzájárulhat a WPW-szindrómás betegek tachyarrhythmiára való fokozott hajlamához.

A szerzők által azonosított genetikai defektus ismerete jelentős hatással lehet a Wolff–Parkinson–White-szindróma diagnosztikai és kezelési módszereire. További vizsgálatok szükségesek azonban még annak tisztázására, hogy milyen szerepet játszik az AMP-aktivált proteinkináz a szív fejlődése során, valamint a ritmus- és ingerületvezetési zavarok létrejöttében.

Tóth Ambrus dr., Tóth Kálmán dr.

Urológia

Haematuria okai felnőttkori polycystás vesebetegségben. Dedi, R. és mtsai (Dept. of Renal Medicine, General Infirmary at Leeds, Anglia): BMJ, 2001, *323*, 386-387.

Egy idült betegség lefolyása felszínre hozhat új, a betegséggel összefüggő tüneteket, azonban ezek a tünetek lehetnek más, esetleg súlyos betegség tünetei is.

A polycystás vese (PKD) az egyik leggyakoribb veleszületett kórkép, mely rendszeres nefrológiai gondozást igényel progresszív, veseelégtelenséghez vezető természete miatt. A betegség gyakori velejárója a makroszkópos haematuria.

A cikk két esetet közöl, melyek során a haematuria hátterében más betegség állt. Az első esetben a 49 éves férfit 9 éve észlelték PKD-hez társult mikroszkópos haematuriával. A betegnél tünetmentes makroszkópos haematuria jelentkezett. Urológiai vizsgálata során cisztoszkóppal a hólyagnyakon papillaris szerkezetű tumort találtak, melyet resectióval oldottak meg. A beavatkozást intravesicalis BCG-vel kiegészítve a beteg jól van.

A másik beteg egy 34 éves nő, akinél 5 éves periódus alatt többször észleltek makroszkópos haematuriát, melyhez nem társult fájdalom. A beteget ez irányban soha nem vizsgálták. Terhességi ultrahang a 8. gesztációs héten a hólyagban egy nem mobilis, lebenyes szerkezetű képletet talált. Cisztoszkópia során resectiót végeztek. Szövettani vizsgálat korai hólyagcarcinomát igazolt, melyet a resectióval teljesen eltávolítottak. A gyermek terminusban egészségesen megszületett.

PKD eseteiben a betegekre jellemző a perzisztáló mikroszkópos haematuria, időnként makroszkópos epizódokkal. Ez utóbbiak jó része fertőzéses eredetű, fertőzött cysta ruptúrájából ered. Rövid időtartamúak és antibiotikumkezelésre szűnnek.

Másik gyakori ok a vesekövesség.

Nem a betegséggel összefüggő okok között cystitis, prostatitis a leggyakoribb.

Milyen módon lehet kiszűrni a betegek gondozása során a malignus elváltozáshoz társuló haematuriát – teszik fel a kérdést a cikk szerzői.

A makroszkópos haematuria viszonylagos gyakorisága nem teszi lehetővé ebben a beteganyagban a teljes vizsgálati sor (vizeletüledék, citológia, intravénás urográfia, cisztoszkópia, ultrahang) állandó végigvitelét. Jó diagnosztikus módszer a hasi UH, mely azonban a hólyagban csak a nagyobb daganatokat mutatja ki. Egyszerű módszer a vizelet citológiai vizsgálata is, de ez csak a nagy malignitású tumorok esetén megfelelő érzékenységű. A hasi UH és az urográfia a felső urogenitalis tractus tumoraiban jól alkalmazható, azonban PKD esetén diagnosztikus nehézségek adódnak. A CT ezekben az esetekben segítségünkre lehet.

Összegezve, a PKD betegnél jelentkező makroszkópos haematuria esetén a társuló klinikai tünetek döntőek. Általános tumortünetek esetén a teljes diagnosztikus palettát végig kell vinni. Ezek hiányában (tünetmentes makroszkópos haematuria) hasi UH-vizsgálat és vizeletcitológia elvégzését javasolják a szerzők. Ennek a diagnosztikus gondolkodásnak a költséghatékonyság elemzésére azonban további vizsgálatokra van szükség.

Móczár Csaba dr.

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

BESZÁMOLÓK

II. Kelet-magyarországi Diabetes Hétvége

Kecskemét, 2001. október 26–27.

Mintegy 200 orvos és 112 szakdolgozó gyűlt össze Kecskeméten az Erdei Ferenc Művelődési Központban, hogy felfrissítse és bővítse diabetológiai ismereteit mind szakmai, mind szervezési téren.

Pénteken délután a megnyitó üdvözlések után a Cukorbetegség és terhesség címet viselte a plenáris ülés. Tamás Gyula professzor, Kerényi Zsuzsa dr., Baranyi Éva dr. referátumai és a hozzászólások kapcsán tisztázódott a gestatiós diabetes fogalma, miszerint az először a terhesség idején jelentkező CH-anyagcserezavar nevezhető így. A patogenezis, diagnózis és kezelés mellett a terhesek ilyen irányú szűréséről ejtették a legtöbb szót. Régiónként változóan minden 10.–30. esetet ismernek fel. Ugyanis nem megfelelő az általános gyakorlat, miszerint éhomi, vagy kedvezőbb esetben postprandialis vércukorértéket határoznak meg. A terhesség 24–28. (30.) hetében, 75 g glukózzal végzett orális terheléses teszt (OGTT) a megbízható eljárás. A teljes körű szűrés mellett törtek lándzsát.

Kerényi főorvosnő saját adataikat ismertette. A Szt. Imre Kórház 20 000 lakost magában foglaló vonzáskörzetében 1635, átlagosan 23,7 éves kismama közül 94-nél derült ki a GDM. Ha nem teljes körű, csak szelektív szűrést végeztek volna, az alacsony rizikójú 283 kismamánál továbbra is rejtve maradt volna a CH-anyagcserezavar. Hangsúlyozta a szülés utáni reklasszifikáció fontosságát. Tapasztalatuk szerint a szülés után 1-4 hónappal 9–22%-ban észlelhető a CH-anyagcserezavar. Nyolc évvel a szülés után vizsgált 215 GDM-os páciens közül 140-nél alakult ki DM, 43-uknál IDDM. 103 pacienst a csökkent glukoztoleranciájú csoportba soroltak. E páciensek között az átlagosnál gyakoribb a lipideltérés, a magas BMI, a HTA. Felvetették a logikusnak tűnő összefüggést a GDM és a metabolikus cardiovascularis szindróma között. Úgy fogalmaztak, hogy a GDM a metabolikus szindróma megjelenése a terhesség alatt. Érdekességként említették, hogy az emelkedett gamma-GT is a metabolikus szindróma részjelensége lehet.

A plenáris ülést kerekasztal-megbeszélés követte ebben a témában. A kerekasztallal egy időben zajlott a szakdolgozói szekció: A terhességi cukorbetegség szűrése és gondozása címmel workshop formában. Dietétikusok, diabetes szakápolók, terhesgondozónők igen élénk eszmecsere folyamán igyekeztek megállapodásra jutni a gondozást végző team összetételében, a szervezés mikéntjében.

Szombaton a metabolikus szindróma, 2-es típusú cukorbetegség és a gondozás aktuális kérdései köré sorakoztak az előadások. Maros Zoltán dr. háziorvos kolléga 800 hypertoniás betegének diabetes szűrési eredményét ismertette, 7,1%-ban talált DM-t. Szó esett arról is, hogy ezt a tevékenységét az OEP nem finanszírozza, orvosi lelkiismerete a motiváló tényező.

Pénzes János dr. a gondozásban szükséges teammunkáról beszélt. Az orvost segítő munkatársak képzési tevékenysége ideális esetben a családra is kiterjed. A munkatársak kiválasztása ma még nehézségbe ütközik. Talán privatizált körülmények között jobbak lesznek a lehetőségek. A csoportos és egyéni képzés érdekében kezdeményezett fekvőbeteg-ellátás előnyös a beteg szempontjából, azonban nem elfogadott forma. Körülírta a gondozásban a háziorvos és a specialista szerepét, az egymással szembeni elvárásokat.

Bruncsák András dr. előadásában a per os antidiabeticus kezelés bázis bólus koncepcióját ismertette. A postprandialis vércukorértéket 5–5,8 mmol/l-rel csökkentő repaglinid és metformin (M) kombinációját ajánlotta a monoterápiára nem reagáló NIDDM-ban. Ismertette a sulfanylurea (S) és metformin, S és Acarbose (A), A és M kombináció által elérhető további HbA_{1c}-csökkenés mértékét: 1,3–0,7–0,8%. Az UKPDS tanulmányra utalva kifejezte, hogy előnyösebb a maximális dózisú monoterápia helyett korán kombinált kezelést kezdeni.

Bruncsák dr. előadása után igen értékes ismereteket kaptunk a cukorbetegség egyik súlyos szövődményéről, a diabeteses lábról. Mecseki László dr. sebész traumatológus a diabeteses láb patogenezisét is részletesen ismertette, kiemelve a macro-microangiopathia és a mediasclerosis közötti differenciálás jelentőségét a gyakorlati teendőt illetően. Felhívta a figyelmet a biomechanikai viszonyok feltérképezésének lehetőségére. A rehabilitáció kérdéskörét érintette, amikor a gyógyászati segédeszközök alkalmazására is kitért.

A további előadások a Kecskeméti diabetes klub életét ismertették színesen, illetve beszámoltak a Szabolcs Szatmár megyében kidolgozott minőségügyi rendszerről.

Hasznos információforrást jelentett a rendezvényt támogató cégek pultjainál tett látogatás. A következő cégek képviselőivel találkozhattunk: Sanofi-Synthelbo, Merck, Richter Gedeon, Bayer, Glaxo-Smith-Kline, Novartis, Ratiopharm, Pfizer, Wörwag Pharma, Aventis.

A kiváló szakmai program mellett a társasági program és a minden tekintetben figyelmes rendezés a Bács-Kiskun-Megyei Önkormányzat Kórháza 111. sz. Belgyógyászati Osztály és Cukorbeteggondozót, név szerint Juhász Márta dr. és Vén Gabriella dr. munkáját dicséri.

Petri Margit dr.

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

Szerkesztőség

HÍREK

Ambuláns és egynapos sebészeti anesztézia
Tanfolyam: aneszteziológus- intenzív terápiás szakorvosok, szakorvos jelöltek, sebészek, gyermekgyógyászok, családorvosok, PhD hallgatók, aneszteziológus- és intenzív terápiás asszisztensek részére
Tanfolyam ideje: *2002. március 5. 9.00–16.30-ig*
Helye: Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sebészeti Klinika, Tanterem 1082 Budapest, Üllői út 78.
A tanfolyam szervezője: Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sebészeti Klinika:
Dr. Darvas Katalin egyetemi tanár
9.00– Regisztrálás
9.45– Tanfolyam megnyitása:
Dr. Darvas Katalin
10.00–10.45 Aneszteziológiai ambulancia. Betegszelekció. Betegkivizsgálás
Dr. Janecskó Mária egyetemi docens
10.50–11.30 Egynapos sebészeti eljárások. Minimal invazív sebészet
Dr. Tihanyi Tibor egyetemi docens
11.30–12.30 Egynapos sebészeti anesztézia módszerei. A hazabocsátás feltételei
Dr. Darvas Katalin egyetemi tanár
12.30–13.00 Ebédszünet
13.00–13.40 Endoszkópos sebészeti eljárások
Dr. Kupcsulik Péter egyetemi tanár
13.45–14.30 Endoszkópos beavatkozások érzéstelenítése
Dr. Darvas Katalin egyetemi tanár
14.30–15.10 Érzéstelenítési eljárások az egynapos gyermeksebészeti anesztéziában
Dr. Németh Éva egyetemi adjunktus
15.10–15.40 Érdekeltségek és ellenérdekeltségek az egynapos sebészetben
Dr. Verebély Tibor egyetemi tanár
15.45–16.30 Egynapos sebészeti betegek fájdalomcsillapítása
Dr. Vimláti László egyetemi tanár
16.30– Tesztvizsga. Tanfolyam zárása
Kreditpont: meghatározás alatt
Tanfolyamfelelős: *Dr. Tarjányi Mária* egyetemi docens Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sebészeti Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78.
Tanfolyam díja: 2000,- Ft,
PhD hallgatók részére térítésmentes.

A **Magyar Onkológusok Társasága** és a **Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikája** *„Az emlőrák kezelésének helyzete, fejlődése és perspektívái Magyarországon"* címmel szimpóziumot és továbbképző kurzust tart Szegeden, *2002. április 5-én.*
A szervezők a rendelkezésükre álló címlistákra eljuttatják a részletes értesítést és minden érdeklődő orvoskollégát szeretettel várnak.
Tudományos információk:
SZTE ÁOK Sebészeti Klinika
Prof. Dr. Balogh Ádám egyetemi tanár
6720 Szeged, Pécsi u. 4.
Telefon: (62) 545-444
Fax: (62) 545-701
e-mail: iroda@surg.szote.u-szeged.hu
Szervező iroda (bejelentkezés, általános információk):
Congress & Hobby Service Kongreszszus- és Rendezvényszervező Iroda
6701 Szeged, Pf.: 1022.
Telefon: (62) 484-531
Fax: (62) 450-014
e-mail: congress@mail.tiszanet.hu
Információk (bejelentkezési lehetőséggel) az Interneten: http://www.tiszanet.hu/~congress/2002/emlo2002

Pályázati felhívás
A **Szívelégtelenségben Szenvedőkért Alapítvány** (1096 Budapest, Haller u. 29.) pályázatot hirdet *„A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének szemléleti változásai"* címmel.
Beadási határidő: *2002. április 10.*
A maximális terjedelem 30 oldal.
A beérkezett pályázatok közül a legjobbnak ítélt három munkát az Alapítvány pénzjutalomban részesíti.

III. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság
Időpontja: *2002. április 12.*
A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre 2002-ben hagyományosan áprilisban rendezi meg *III. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot*, a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben (1031 Budapest, Nánási út 67.)
Nagy örömünkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is. Ebben az évben egynaposra tervezzük a versenyt, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozhasson.
Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti bajnokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre. Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. A napot állófogadással egybekötött ünnepélyes díjátadás zárja.
A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 4000,- Ft/fő
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.
A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.
Érdeklődés és jelentkezés: Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda,
Telefon: 374-7030, 331-5627
Fax: 312-1582
E-mail: vamos@congress.blavo.hu

Békés megyében, *Tótkomlóson* kb. 1000 kártyás felnőtt háziorvosi praxis működtetési joga kedvező és könnyített fizetési feltételekkel sürgősen *eladó* (területi ellátási kötelezettség, központi ügyelet, szolgálati lakás stb.)
Érdeklődés: 06-30/219-8184

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** főigazgató főorvosa kiemelt bérezéssel, garzonlakás biztosításával pályázatot hirdet *3 fő csecsemő és gyermekgyógyász*, valamint *3 fő klinikai onkológus szakorvos* részére.
A meghirdetett álláshelyekkel kapcsolatban részletes információt – bérezés, elhelyezés tárgyában – *Dr. Berhés István* klinikai igazgatóhelyettestől lehet kérni a 36/411-444-es telefonon.
A pályázatokat a Kórház címére (3301 Eger, Pf. 15., Széchenyi u. 27.) kérjük benyújtani.

Fővárosi Szent István Kórház főigazgatója pályázatot hirdet *Központi Radiológiai osztályára, radiológus szakorvosi* állás betöltésére. Többéves gyakorlattal rendelkező segédorvos is pályázhat. Pályázatot az alábbi címre kérjük benyújtani: 1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet
Rendelőintézeti álláshelyre:
– *belgyógyász,*
– *bőrgyógyász*
– *klinikai onkológus szakorvosok* részére.
A kórház különböző osztályaira:
– *aneszteziológiai és intenzív szakorvos,*
– *fül-orr-gégész,*
– *infektológus,*
– *klinikai laboratóriumi szakorvos,*
– *neonatológus,*
– *pszichiáter,*
– *radiológus,*
– *sürgősségi orvos,*
– *szájsebész,*
– *traumatológus* szakképesítéssel rendelkező orvosok részére.
Esetleg szakvizsgához közel álló jelentkezését is elfogadjuk.
Keresünk még
– *gyógytornász,*
– *gyógyszerész,*
– *pszichológus*
– *vegyész* munkatársakat is.
A meghirdetett álláshelyekkel kapcsolatban részletes információt – bérezés, elhelyezés tárgyában – *Dr. Berhés István* klinikai és *Dr. Tombácz Adrienn* diagnosztikai igazgatóhelyettesektől lehet kérni a 36/411-444-es telefonszámon.
A pályázatokat a kórház címére (3300 Eger, Széchenyi út 27–29.) kérjük benyújtani.

Az **Országos Orvosszakértői Intézet** főigazgatója felvételt hirdet *2 fő, elsősorban belgyógyász, sebész, ideggyógyász vagy pszichiáter szakvizsgával rendelkező orvos* részére, köztisztviselői jogállású orvosszakértői munkakörbe, *miskolci* telephelyre.
Előny: legalább 10 éves szakmai gyakorlat.
Az állás azonnal betölthető.
Kinevezés és illetmény a Kjt. szerint
Érdeklődni lehet *Dr. Biczó Erzsébet* főorvosnál a 06-46-562-562-es telefonszámon.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) orvos igazgatója pályázatot hirdet az Intézet *Baleseti sebészeti osztályára 1 fő baleseti sebész szakorvosi* állás betöltésére. Traumatológus szakorvos vagy közvetlenül szakvizsga előtt állók jelentkezését várjuk.
Bérezés: Kjt. szerint.
Jelentkezés: *Dr. Zágh István* osztályvezető főorvosnál
Telefon: 369-3851

A **BM Központi Kórház és Intézményei** (1071 Budapest, Városligeti fasor 9–13.) *Finanszírozási Osztályára osztályvezetőt* keres.
A munkakör betöltésének feltételei:
– közgazdaságtudományi egyetemi vagy pénzügyi- és számviteli főiskolai végzettség
– magyar állampolgárság
– egészségi alkalmasság
– büntetlen előélet
Előnyt jelent:
– eü. menedzseri képesítés
– egészségügyben szerzett jártasság
– vezetői gyakorlat
A pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz
– szakmai és vezetői koncepció
– diploma és szakképesítést, valamint egyéb képzettséget, ismeretet tanúsító okiratok másolata
A pályázatokat a közzétételtől számított 30 napon belül lehet benyújtani a Főigazgatóság Titkárságán.

A **hajdúszoboszlói Egészségügyi Intézmények** igazgató főorvosa pályázatot hirdet *reumatológus szakorvosi* állás betöltésére. A munkakör Debrecenből történő kijárással is ellátható, nyugdíj mellett is.
Érdeklődni lehet *Dr. Garai Zsigmond* igazgató főorvosnál az 52-557-541-es telefonszámon.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) orvos igazgatója pályázatot hirdet az Intézet *III. sz. Belgyógyászati osztályára belgyógyász szakorvos* részére.
Előny onkológiai jártasság, vagy érdeklődés. Szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek.
Jelentkezés: *Dr. Boga Bálint* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 369-9897

A **Zirc Városi Erzsébet Kórház-RI.** pályázatot hirdet *belgyógyász orvosi* állásra. Előnyt jelent a belgyógyászati vagy rehabilitációs szakvizsga.
Pályázatot a kórház orvos-igazgatójához kell benyújtani.
(8420 Zirc, József A. u. 17.)

Az **Országos Rendőr-főkapitányság Hivatala** vezetője (1139 Budapest, Teve u. 4–6.) pályázatot hirdet *hivatásos bűnügyi szakorvosi* állásra.
Munkahely és munkakör megnevezése: ORFK Hivatala Egészségügyi és Pszichológiai Egyesített Központ, hivatásos jogviszonyú szakorvos.
Pályázati feltételek
– magyar állampolgárság,
– igazságügyi orvostani szakvizsga,
– büntetlen előélet,
– egészségügyi alkalmasság.
Csatolandó
– diploma és szakorvosi oklevél másolata,
– OONY-ba vétel,
– MOK tagság igazolása,
– szakmai tevékenységet is tartalmazó önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány.
Juttatások, egyéb információk:
Bérezés: a fegyveres szervek hivatásos állományú tagjainak szolgálati viszonyáról szóló 1996. évi XLIII. törvény alapján, megegyezés szerint.
Határidő: a megjelenéstől számított 15 napon belül.
Az álláshely azonnal betölthető.
A pályázat benyújtása az ORFK Hivatala vezetőjéhez (levélcím: 1903 Budapest, Pf. 314/15.)
Érdeklődés: *Dr. Csatai Tamás* ro. ezredes osztályvezető főrovosnál a 443-5588-as telefonszámon

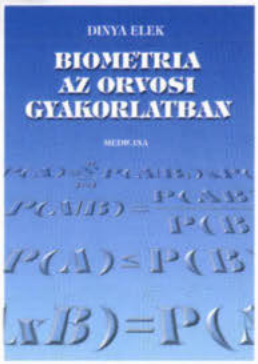
---

A **Szolnoki MÁV Kórház és Rendelőintézet** (5001 Szolnok, Verseghy u. 6–8. sz.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az Intézet
Röntgen Osztályára
• *osztályvezető főorvosi* állásra
Pályázati feltételek:
– általános orvosdoktori diploma,
– radiológiai szakvizsga,
– magyar állampolgárság,
– 10 éves szakorvosi gyakorlat,
– előnyt jelent szolnoki lakóhely.
• *radiológus szakorvosi* állásra
Pályázati feltételek:
– általános orvosdoktori diploma
– radiológiai szakvizsga
Laboratórium Osztályára
• *laboratóriumi szakorvosi* állásra
Pályázati feltételek:
– általános orvosdoktori diploma
– laboratóriumi szakvizsga
Mindhárom pályázat esetén csatolandók:
– végzettséget, szakképesítést igazoló okiratok másolata
– szakmai és családi adatokat tartalmazó önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány
– OONY, MOK tagsági igazolvány másolata
– hozzájárulás a pályázati anyag megismeréséhez
Bérezés: Kjt., illetve megegyezés szerint.
Pályázatok benyújtása: főigazgató főorvos titkársága
Határidő: a megjelenéstől számított 30 nap

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

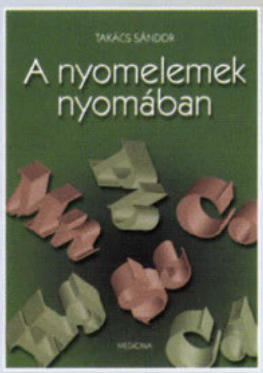
Dinya Elek

Biometria az orvosi gyakorlatban



A biometria ma már nélkülözhetetlen része az orvostudománynak. A szerző az alapfogalmakon túl bemutatja a gyakorlat számára fontosabb statisztikai vizsgálatok lépéseit, a megértéshez szükséges elméleti háttérrel együtt. Az általános matematikai tudás elegendő a könyv anyagának megértéséhez. Az elsődleges cél olyan „problémamegoldó receptek" bemutatása – a jól ismert Excel program segítségével –, amelyek révén az olvasó – alapszintű számítástechnikai tudás birtokában – megoldhatja biometriai problémáit. A munka végigolvasása során elsajátítható szemlélet elősegíti a könyvben nem tárgyalt, bonyolultabb statisztikai módszerek megértését is.
Tudományos folyóiratokban csak olyan közlemények jelenhetnek meg, amelyekben az adatokból levont következtetések statisztikailag megalapozottak. Ehhez nyújt segítséget ez a hézagpótló könyv, amelyet PhD-hallgatóknak, tudományos munkát folytató vagy az azt most kezdő szakembereknek ajánlunk.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 484 oldal *Bolti ár:* 4300 Ft



Takács Sándor

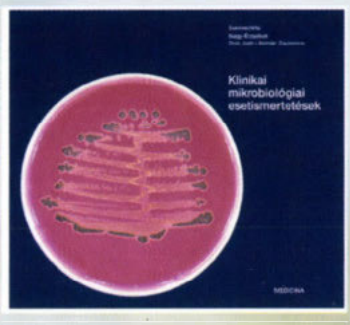
A nyomelemek nyomában

A nyomelemek iránti érdeklődés az utóbbi időben sem csökkent, széles körű alkalmazásuknak (talajjavítás, takarmányok dúsítása, gyógyászati felhasználás) lehetünk tanúi. A szerző reális képet ad a nyomelemek környezeti előfordulásáról, a hatásirányairól, az emberi szervezetben játszott kóroki szereéről.

Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 266 oldal
Bolti ár: 1580 Ft

Klinikai mikrobiológiai esetismertetések

Szerkesztette: Nagy Erzsébet



A könyv elsősorban a graduális és a posztgraduális képzést szolgálja. Hazai infektológiai eseteket dolgoz fel a klinikai mikrobiológus szemszögéből. Az esetek klinikai tüneteinek leírása mellett hangsúlyt helyez az oki diagnózishoz vezető laboratóriumi módszerek ismertetésére, a mintavételi, mintabeküldési, feldolgozási metodikákra, a laboratórium választásának szabályaira, a racionális antibiotikumfelhasználásra.

Formátum: 226 × 202 mm *Terjedelem:* 348 oldal *Bolti ár:* 4500 Ft

MEDICINA

Közgyógyellátottak részére térítésmentesen rendelhető!



Co-Renitec®

Hatékonyan, egyszerűen a veszélyes magasságok ellen

Felírás előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
© Copyright MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2001.
Minden jog fenntartva.
A Co-Renitec a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye.
09-02-CRN-01-H-16-JA

MSD

MSD KFT*
1126 Budapest, Tartsay Vilmos u. 14.
Tel.: 2248 253 • Fax: 2248 288