ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 40. szám 2002. október 6.

490 Ft

Visszatekintés a védőoltások évtizedeire 2267

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A diurnalis vérnyomás-ingadozás és cardiovascularis következményei 2273

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A bulimia nőgyógyászati vonatkozásai 2279

Connexin 26/30 delG mutáció gyakorisága és jellemző fenotípusa Magyarországon északkeleti régiójában vizsgált hallássérült és kontroll esetekben 2285

HORUS

Arany János – a demográfus, az epidemiológus 2291

Magyar orvosok Bécsben 2295

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2299

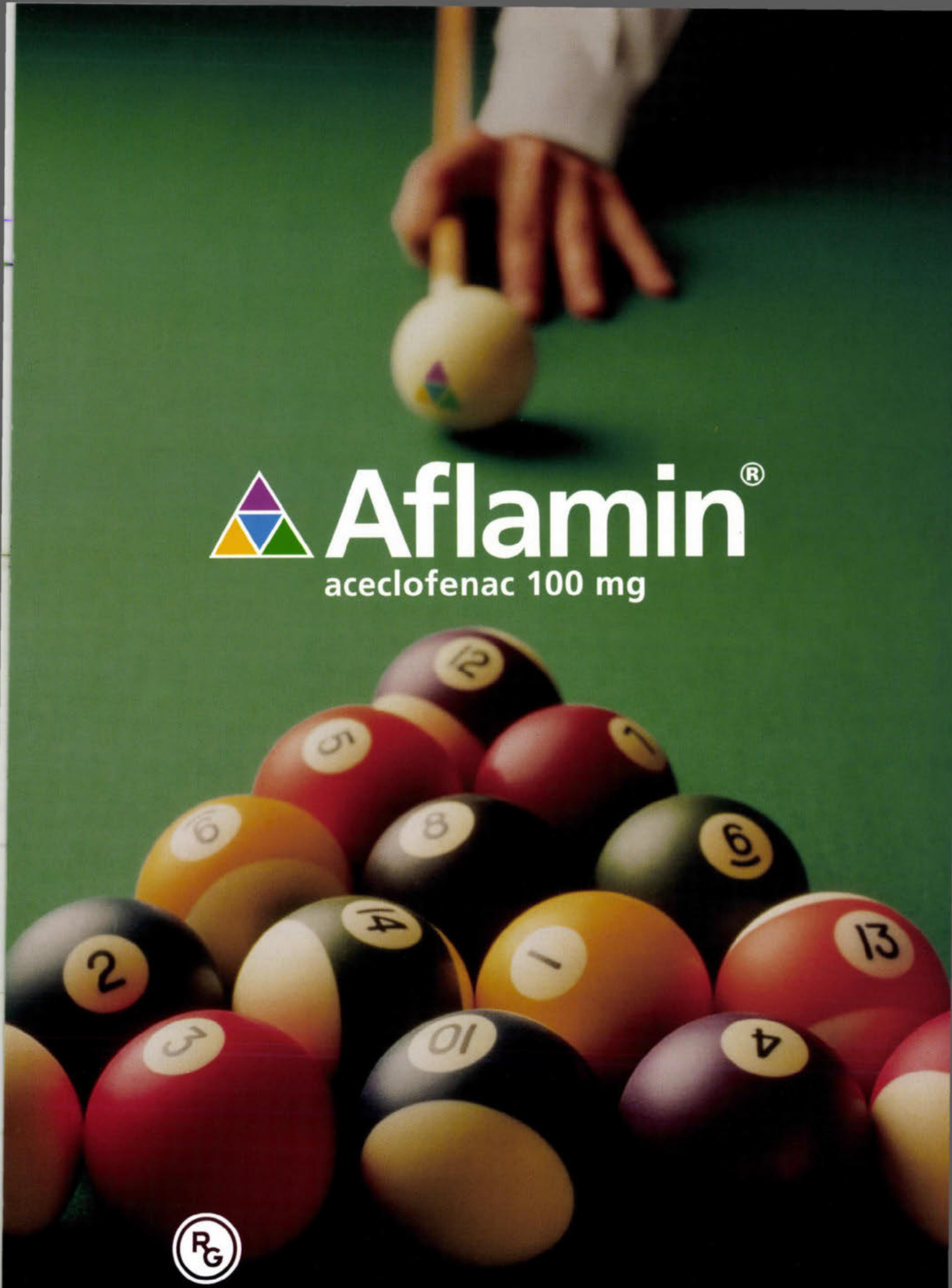
HÍREK 2310

EGYETEMI TUMÁB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 40 • 2265–2312 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus



RICHTER GEDEON RT.

Almirall Prodesfarma

Richter Gedeon Rt. 1103 Budapest, Gyömrői út 19–21. Orvoslátogató Hálózat 431-4010, Orvostudományi Főosztály 431-578(

További részletes információkat az alkalmazási előirat tartalmaz!

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 40. szám – 2002. október 6.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board
Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr., Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Kopper László 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), G. Ramadori dr. (Goettingen), 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 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

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 40. szám – 2002. október 6.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 6., 2002. Volume 143. No. 40.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Visszatekintés a védőoltások évtizedeire
Budai József dr. 2267

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A diurnalis vérnyomás-ingadozás és cardiovascularis következményei
Kékes Ede dr. 2273

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A bulimia nőgyógyászati vonatkozásai
Resch Mária dr., Szendei György dr., Haász Péter dr. 2279

Connexin 26/30 delG mutáció gyakorisága és jellemző fenotípusa Magyarország északkeleti régiójában vizsgált hallássérült és kontroll esetekben
Tóth Tímea dr., Kupka, Susan dr., Blin, Nikolaus dr., Pfister, Markus dr., Sziklai István dr. 2285

HORUS

Arany János – a demográfus, az epidemiológus
Horváth Imre dr., Garai Judit, Vértes László dr. 2291

Magyar orvosok Bécsben
Emed Alexander dr. 2295

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2299

HÍREK 2310

OH-QUIZ 2310

Looking back upon the decades of vaccinology
Budai, J. 2267

REVIEW ARTICLES

Diurnal distribution of blood pressure and its consequences
Kékes, E. 2273

CLINICAL STUDIES

Bulimia from a gynecological and endocrinological view: hormonal changes
Resch, M., Szendei, Gy., Haász, P. 2279

The phenotypic manifestation and frequency of the 30delG mutation in the Connexin 2 gene in Northeast-Hungarian individuals and patients with hearing impairment
Tóth, T., Kupka, S., Blin, N., Pfister, M., Sziklai, I. 2285

HORUS

János Arany the demographer, the epidemiologist
Horváth, I., Garai J., Vértes, L. 2291

Hungarian doctors in Wien
Emed, A. 2295

FROM THE LITERATURE 2299

NEWS 2310

OH-QUIZ 2310

Visszatekintés a védőoltások évtizedeire

Budai József dr.

Fővárosi Szent László Kórház, Budapest (főigazgató főorvos: Rapi Katalin dr.)

A szerző nagy vonalakban áttekinti a vakcinológia fejlődését a jenneri himlőoltástól kezdve napjainkig, a korszerű oltásokig, különös tekintettel a hazai viszonyokra. Felvillant néhány képet az alakuló jövőből is (géntechnológia, mucosalis immunizálás stb.). Foglalkozik a változásokkal, amelyeket a járványügyi helyzet akár kedvező (polio), akár kedvezőtlen (pertussis) alakulása, valamint a modern oltóanyagok megjelenése tesz szükségessé, illetve lehetővé. Ismerteti az oltásokkal kapcsolatos klinikai jellegű, illetve oktatási tevékenységet, amely a „Klinikai védőoltási szaktanácsadás" keretében, a Fővárosi Szent László Kórházban és az országos hálózatban zajlik.

Kulcsszavak: védőoltások, védőoltások klinikuma, változások a vakcinologiában

Looking back upon the decades of vaccinology. Author makes a survey upon the progress of vaccinology from the Jennerian times up to the modern vaccines of our ages, particularly as far as Hungary is concerned. Some pictures of the vaccinology to come are dealt with, too, e.g. genetic methods, mucosal immunization etc. Some changes in vaccinology caused by either favourable (polio) or unfavourable (pertussis) impacts and by introduction of new vaccines are described. The activity of the „Clinical vaccination service" (clinical consultation, teaching) is detailed.

Key words: vaccines, clinical aspects of vaccinations, changes in vaccinology

A *vakcinológia*, amelynek alapjait a himlőoltás kidolgozásával *Jenner* (1796) rakta le, a nagy mikrobiológiai felfedezésekkel egyidejűleg, a XIX–XX. század fordulóján indult igazán fejlődésnek. Előbb a bakteriális oltóanyagokat dolgozták ki, majd a vírustenyésztés korszerűsítésével, az 1950-es évek után lehetővé vált a modern vírusvakcinák előállítása is.

Magyarország a védőoltások alkalmazásában a kezdetektől fogva élen járt. A himlőoltás már 1876-ban megkezdődött, majd 1887-ben, Európában elsők között itt vezették be a kötelező újraoltást. Az 1930-as években, a fejlett országok többségéhez hasonlóan, hazánkban is szerveztek már nagy tömegeket érintő, területi védőoltásokat. Ezek elsősorban a *gyermekpopuláció* védelmét szolgálták a legjelentősebb, pusztító, járványos, bakteriális betegségekkel szemben (*diphtheria, pertussis*) (25). A kibontakozó sikerekre sötét árnyékot vetett az 1950-ben bekövetkezett tragikus oltási szerencsétlenség, amelyben a pertussis hiperimmun gyógysavóba keveredett tetanusztoxin 10 csecsemő halálát okozta (36).

Az oltások körének bővülésével, a *gyermekkori* oltások mellett, napjainkra mind nagyobb a lehetősége és jelentősége a *felnőttek*, különösen az *idősek* oltásainak is. A rendszeresen végzett, nagy tömegeket érintő oltások mellett több *speciális csoport* oltási igénye merült fel, így az egyre bővülő *nemzetközi utazások* résztvevőinek kellő védelme, a *sérült immunitásúak*, a *koraszülöttek* és bizonyos *munkakörökben* dolgozók védőoltásai.

Kötelező, gyermekkori oltások; előzmények és újabb változások

Napjainkban a modern országok többségében, így hazánkban is *H. influenzae* b, hepatitis B-fertőzés, diphtheria, pertussis, tetanus (DPT), poliomyelitis (Salk, illetve Sabin oltóanyag); morbilli, rubeola, mumps (MMR) és a tuberculosis (BCG) ellen oltják a gyermekeket (34, 37). Bizonyos eltérés van néhány különösen fejlett állam gyakorlatában: a BCG-oltás és a pertussis vakcináció nem mindenütt tartozik az oltási naptárba.

A *hepatitis B* elleni hatékony védelem kidolgozását megelőzően, az 1960-as években, hazánkban jelentős kísérletes oltások történtek, amelyek élénk nemzetközi visszhangot is kiváltottak. Oltóanyagként a betegség heveny szakaszában levett, alkohollal kezelt vérsavó szolgált. A módszer sikeresnek mutatkozott ugyan, de gyakorlatban történő alkalmazását számos technikai nehézség akadályozta (18).

A *kanyaró* elleni oltás bevezetése előtt is széleskörű hazai vizsgálatok zajlottak, részben a betegség immunglobulinnal (IG) történő mitigálását követő immunológiai viszonyok tisztázása, de főleg az oltásra leginkább alkalmas vakcina kiválasztása érdekében (2).

Hasonló vizsgálatok előzték meg a *rubeola* elleni oltás bevezetését is. Előbb a normális IG passzív védő hatását kutatták – ez nemleges eredményt hozott –

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: AFP = akut flaccid paralysis; BCG = Bacille-Calmette-Guérin; CMV = cytomegalovírus; DNS = dezoxiribonukleinsav; DPT = diftéria-tetanusz-pertusszisz oltóanyag; EEE = eastern equine encephalitis (keleti lóencephalitis); HAV = hepatitis A-vírus; HBV = hepatitis B-vírus; HbsAg = hepatitis B-vírus felszíni (surface) antigénje; HIV = human immunodeficiencia vírus; HIB = Haemophilus influenzae b; IG = immunglobulin; IgAsecr = szekretoros immunglobulin-A; IPV = inaktivált Poliovírus (vakcina); MALT = nyálkahártyák nyirokrendszere (mucosal associated lymphoid tissue); MMR = morbilli-mumpsz-rubeola oltóanyag; OPV = orális poliovirus (vakcina); Pa = acellularis (sejtmentes) pertussis vakcina; PRP = poliribozil-ribitol-foszfát; Pw = teljes sejt (whole) pertussis vakcina; RSV = respiratory syncytial vírus; Vi-antigén = virulencia antigén (S. typhi); WEE = western equine encephalitis (nyugati lóencephalitis)

majd itt is az optimális oltóanyag kiválasztása volt a cél (3).

A *BCG*-oltásban már korábban is több jelentős változást vezettek be. A közelmúltban a tuberculosis epidemiológiai adatai, a BCG-oltás hatékonyságára irányuló vizsgálatok eredményei, valamint a WHO javaslata alapján született az a döntés, hogy az újszülöttek kötelező oltásának fenntartása mellett, az újraoltásokat – hatástalan voltuk miatt – fel kell függeszteni. Emellett ismét változtatták az oltóanyagban lévő vakcinatörzset is (27, 33).

A *pertussis* elleni immunizálásban napjainkban is jelentős változások zajlanak. Az oltások évtizedeken át a klasszikus „teljes sejt" (pertussis whole = *Pw*) vakcinával történtek, ebben az antigén az inaktivált, virulens *Bordetella pertussis* törzs. Az oltások döntő többségét világszerte jelenleg is ezzel végzik, főleg a kevésbé tehetős országokban. Az elmúlt 15 év alatt azonban számos acellularis pertussis (*Pa*) vakcinát fejlesztettek ki, elsősorban a *Pw* okozta mellékhatások kiküszöbölése, csökkentése érdekében. A *Pa* vakcinák a kórokozó főbb protektív antigénjeit tartalmazzák. A mellékhatások előfordulásának aránya a *Pa* oltások után kisebbnek látszik, mint a *Pw* után, ezért a *Pa*-t mind több országban vezetik be (11). Megjegyzendő azonban, hogy a *Pa* vakcinákkal kapcsolatosan felmerülő, bármely ellátási nehézség esetére – ezek főleg anyagi jellegűek – a WHO a a *Pw* további alkalmazását javasolja.

A pertussis epidemiológiája az utóbbi években egyes fejlett nyugati országokban kedvezőtlenül alakul, növekedik a megbetegedések száma csecsemőkorban, valamint serdülők és felnőttek körében is. Utóbbiak elhúzódó köhögésében, 10%-ban pertussisfertőzés igazolódik. Ezeken a területeken az *emlékeztető oltások* kérdése is felmerül. Hazánkban a pertussis helyzet kiemelkedően jó. A csecsemők és gyermekek között a klinikailag pertussisnak tartott megbetegedések száma évente 10 alatti, ami az előírt oltások közel 100%-os végrehajtásának köszönhető. Jóllehet a hazai *diphtheria-pertussis-tetanus* oltóanyagok Pw antigént tartalmaznak, az oltások mellékhatásai – akár az előfordulás gyakoriságát, akár pedig az esetek súlyosságát vesszük figyelembe – jelentéktelenek. Az igen kedvező járványügyi helyzet pedig a vakcinák hatékonyságát igazolja.

A *poliomyelitis* elleni védőoltás a XX. század egyik legnagyobb sikere. E téren hazánkban a kezdetektől fogva kiemelkedő jelentőségű vizsgálatok folytak (19, 20, 21). Jelenleg az oltásokat – szemben a korábbi kampányoltásokkal –, folyamatosan végzik, a hatéves korig esedékes DPT-, illetve MMR oltásokkal egyidejűleg. Jelentős változtatás volt, hogy az első oltás (3. hó) inaktivált poliovirust tartalmazó vakcinával (Salk; IPV) történik, bizonyos mérvű humorális immunitás kialakítása érdekében, ami védelmet nyújt a később adott, élő, attenuált vakcina (Sabin; OPV) okozta esetleges oltási poliomyelitis kialakulása ellen. Ez utóbbi veszélye – ami korábban, az első alkalommal oltottak között akár 1:150 000 körüli is lehetett – az új vakcinációs rend bevezetésével megszűnt. A jövőt illetően az OPV teljes elhagyása, és helyette az elölt vakcina (IPV) általános alkalmazása várható. Ezt a gyakorlatot az USA-ban máris bevezették, itt az OPV-oltás kizárólag speciális esetekre korlátozott.

A poliomyelitis a himlő után a második járványos betegség, amelynek teljes kiirtására elvben adott a lehetőség. Az 1980-as években megindított eradikációs folyamatot az eredeti tervek szerint 2000-re kelett volna lezárni, ez azonban számos közbejött szakmai, de főleg szervezési nehézség miatt (háborúk, tömeges migráció stb.) csak részben sikerült. Nehezíti a helyzetet, hogy a WHO által kidolgozott és előírt *acut flaccid paralysis (AFP)* program, amelynek végrehajtásával egy adott ország vagy terület poliomentessége azonos szempontok szerint bizonylatolható, validálható, sok esetben nehézkesen haladt (22, 36).

A *H. influenzae* b elleni oltás az 5 éven aluliak, különösen a csecsemők védelmét szolgálja. Az oltóanyag konjugált vakcina, a *H. influenzae* b protektív tokantigénjét (poliribozil-ribitol foszfát = PRP) fehérjével kapcsolt formában tartalmazza. A vakcina a kéthónapos kor feletti csecsemőkben is kiváló hatékonyságú, ezért az immunizálást ebben a különösen veszélyeztetett korban kezdik meg. Az oltás bevezetése drámai eredménnyel járt, egyes országokban a *H. influenzae* b invazív kórformái (meningitis, epiglottitis, sepsis stb.) teljesen eltűntek, hazánkban is igen megritkultak (17).

A *hepatitis B* elleni *immunizálás* előbb csak a HBsAg-hordozó anyák újszülöttjei részére volt előírva aktív + passzív immunizálás formájában. Napjainkban a 14 évesek oltása is kötelező, mivel e kortól, a szexuális aktivitás indulásával egyre növekedik a HBV-fertőződés kockázata. Kötelező az egészségügyi felsőoktatásban résztvevő hallgatók, valamint egyes munkaköri csoportok védelme is.

A *morbilli* újraoltást a 11 éves korban *MMR*-vakcinával végzik, ezáltal nem csupán a kanyaró, hanem a mumpsz és a rubeola elleni csoportimmunitás aránya is jelentősen javítható (32).

Említésre érdemes, hogy a széles körben végzett immunizáció eredményeképpen a morbilli nagy területeken, számos országban máris eltűnt vagy legfeljebb behurcolt eset fordul elő. Így Észak-, Közép- és Dél-Amerika máris kanyarómentes, de a megbetegedések száma Európában, hazánkban is, korábban soha nem tapasztalt minimumra csökkent. Változatlanul pusztít viszont a betegség számos fejlődő országban. A WHO a morbilli teljes eradikációját tervezi, ennek előkészületei máris megkezdődtek. Az MMR-oltás igen kedvező hatású a congenitalis rubeola szindróma, valamint a mumpsz epidemiológiájára is.

Megbetegedési veszély esetén adandó oltások és változásaik

A hazai oltási rend *typhus abdominalis, diphtheria, morbilli, pertussis, tetanus* és *veszettség* veszélyének elhárítására ír elő *aktív immunizálást. Passzív védelem*

biztosítandó *hepatitis A*- és *B*-fertőzéssel szemben, valamint a *morbilli* kontaktus bizonyos eseteiben. Preventív, aktív oltás lehetséges még *influenza*, *S. pneumoniae*-fertőzés, varicella és *kullancsencephalitis* megelőzése érdekében.

Hepatitis A-fertőzés elleni védelemre évtizedek óta kizárólag a *passzív immunizálás* szolgált, normális humán immunglobulin (IG) alkalmazásával. A korábban kiváló módszer hatékonysága azonban bizonytalanná vált, mivel a betegség előfordulása a higiénés helyzet javulásával párhuzamosan évek óta egyre csökken, emiatt a gyűjtött vérsavók ellenanyag tartalma is mind csekélyebb. Így kérdéses, hogy a normál immunglobulin megfelelő-e még kellő védelem kialakításához (35). Biztonságosabb az *aktív immunizálás* elölt hepatitis A-vírust tartalmazó oltóanyaggal, így évekre szóló védettség jön létre, ami emlékeztető oltásokkal hosszan fenntartható. Különösen a fejlődő országokba történő utazások esetében fontos a megbízható védelem kialakítása (14).

A *hepatitis B* elleni, már említett kötelező oltások mellett továbbra is indokolt a fertőzésnek különösen kitett csoportok (egészségügyben dolgozók, börtönlakók, közbiztonsági alkalmazottak, *iv.* kábítószert élvezők, homoszexuálisok stb.) *aktív immunizálása. Passzív védelem* specifikus HBV-immunglobulinnal biztosítható. Kötelező a HBsAg-hordozó anyák újszülöttjeinek passzív védelme, de alkalmazandó vérrel szennyezett eszközzel történt sérülések (injekciós tű, szike stb.), vérnek nyálkahártyára kerülése (felszívás, szembe freccsenés stb.) esetében is (31).

Mind több országban tervezik a lakosság *diphtheria és tetanus* elleni, 10 évenkénti, rendszeres emlékeztető oltásának bevezetését. Kiderült ugyanis, hogy a csoportimmunitás szintje – főleg a diphtheria esetében – bizonyos idő után az oltottak között jóval nagyobb mértékben csökken, mint azokban, akiknek védettsége természetes átvészelésből származik. Ez a járványtanilag kedvezőtlen jelenség nem magyarázható csupán azzal, hogy az immunizációval szerzett védettség általában kevésbé értékes és tartós a természetes fertőzésből eredőhöz képest. Az is szerepet játszik itt, hogy a magas arányú átoltottság, illetve védettség miatt a toxikus diphtheria törzsek szinte teljesen eltűntek, így az a természetes antigénstimulus, ami a populációt korábban a toxikus törzsek hosszabb-rövidebb idejű hordozása révén rendszeresen érte, minimális vagy elmarad (29).

A *hastífusz* elleni oltások terén kedvező változás, hogy az újabb vakcinákban a *S. typhi Vi* (virulencia) poliszacharidája az antigén, ezek a korábbi oltóanyagokhoz képest jóval hatásosabbak és sokkal kisebb a reaktogenitásuk. Javított effektusú, *peroralis* készítmény is forgalomba került, ez az apathogén Ty21a jelű törzset tartalmazza.

Az *influenza* elleni fajlagos védelem kialakításában változatlanul sok a probléma. A nehézség továbbra is abban van, hogy az *influenza A*-vírusok nagymérvű változékonysága miatt a világszerte működő figyelőszolgálat adatainak birtokában is csak megközelítő pontossággal lehet prognosztizálni, hogy a következő influenzaszezonban milyen antigenitású vírusok szerepelnek majd kórokozóként, vagyis mely törzsek kerüljenek az oltóanyagba. A készítmények rendszerint két különböző *A*, és egy *B* influenzavírust tartalmaznak, az egyes törzseket a WHO évente határozza meg (16). Kutatások folynak élő, attenuált vírust tartalmazó oltóanyagok előállítására, ezek *intranasalis* beadása várhatóan mucosalis immunitást hoz létre. A vakcina ily módon való bejuttatása főleg a gyermekek oltását könnyíti meg (1).

A *S. pneumoniae* elleni oltás szorosan kapcsolódik a vírusos influenza elleni védelemhez, mivel utóbbi szövődményeinek döntő többségét, a halálozást is beleértve, a másodlagos, pneumococcus-fertőzések okozzák. A Pneumococcus-vakcinák a kórokozó több mint 90 szerotípusa közül az emberi megbetegedésekben leggyakoribb, 23 szerotípus poliszacharidjait tartalmazzák. A 60 éven felüliek, a csecsemők és a kisdedek, a splenectomián átesettek, az immunológiailag károsodottak, és az idült szív-, tüdő-, máj- és vesebetegségben szenvedők rutinszerű védelme indokolt (13). Az oltás – nem konjugált poliszacharid vakcináról lévén szó – kétéves kor alatt gyakorlatilag hatástalan, és immunmemóriát sem alakít ki. Már forgalomban van viszont a gyermekkori, invazív fertőzésekben leggyakoribb 7 szerotípus konjugált változatát tartalmazó készítmény (10).

Varicella elleni aktív védőoltás az élő, attenuált *Oka*-törzset tartalmazó vakcina bevezetésével vált lehetővé. Az oltás hazánkban is hozzáférhető, különösen azok védelmére alkalmazzák, akikre a bárányhimlő bármely okból különösen veszélyes (leukaemia, felnőttkor stb.) (30). Passzív védelem is lehetséges, de csak különleges helyzetekben jön szóba.

A *kullancsencephalitis* elleni aktív és passzív védelem hazánkban már jó ideje elérhető. Az *aktív immunizálásra* elölt vírust tartalmazó készítmények szolgálnak, a *passzív oltás* pedig hiperimmun gamma-globulinnal végezhető. A védettség megteremtése különösen hazánk fertőzött területein fontos (Zala, Vas, Belső-Somogy, Budai-hegyvidék, Mátra).

Rabies. Igen előnyös változás, hogy a súlyos mellékhatásokkal járó *neurovakcinákat* (birkaagy) biztonságos, pontosan adagolt, reakciómentes *szöveti vakcinák* váltották fel; hazánkban két törzskönyvezett készítmény van forgalomban. A vakcina beszerzése a sérültet ellátó orvos feladata lett, a rendelést a (06-26) 501-009 (tel/fax, 0–24 h) számon kell feladni. Az oltással kapcsolatos teendőkről és az adminisztrációs feladatokról az OEK Módszertani Levele intézkedik (*Epinfo* 2000, *7*, *2. Suppl.* március 31. (*Magyar Alapellátási Archivum* 2000, *2*, 313–317, *Hippocrates*, 2000, *2*, 232–235).

A fejlődő országokba történő *utazások* esetén számos további védőoltás jöhet még szóba. Ezeket, az epidemiológiai körülmények figyelembevételével vagy a WHO írja elő (sárgaláz), vagy a hazai, illetve a célországok egészségügyi hatóságai javasolják (hastífusz, A- és B-hepatitis, meningococcusinfekciók, japán B encephalitis – JBE, rabies stb.). Kritikus területre történő utazások előtt célszerű kellő időben szakmai konzultáció révén segítséget kérni (26).

A biológiai fegyverek elleni immunizálás a közelmúlt terrorista támadás kapcsán ismét előtérbe került. Számos mikroba és biológiai termék szerepelhet bio-

lógiai fegyverként, és az ellenük való védekezésben az aktív immunizálásnak is kiemelt jelentősége lenne. Törzskönyvezett vakcinák azonban csak az *anthrax*, a *himlő* és a *pestis* ellen léteznek. Az anthrax elleni vakcina alkalmazása nehézkes, a himlő elleni vakcinával ellátási gondok vannak, a pestis elleni oltóanyag nem korszerű. Lakossági használatra, gyógyszertári forgalomban egyik sem elérhető. Kísérleti szinten lévő termékeket tárolnak még egyes katonai laboratóriumokban tularaemia, Q-láz, venezuelai lóencephalitis (VEE), botulizmus, valamint néhány más betegség ellen is (keleti, illetve nyugati lóencephalitis – EEE, WEE; Rift Valley Fever stb.). Más ágensek elleni oltások kifejlesztése, valamint a meglévők jobbítása is folyamatban van (12).

Sikertelenségek, elvárások. A vakcinológia igen jelentős eredményei mellett, számos, közegészségügyi-járványügyi szempontból kiemelten fontos betegséggel szemben ez ideig nem sikerült megfelelő védőoltást kidolgozni. Így nem áll rendelkezésre hatásos, specifikus védelem a rendkívül nagy tömegeket érintő, magas morbiditású és mortalitású *malária*, valamint a *B* szerocsoportú *meningococcus* ellen (5). Nincs biztonságos védelem a csecsemő- és gyermekkorban kiemelkedően súlyos *rotavírus* és *RSV*-infekciók ellen, a gyermekgyógyászatban és a szervátültetésekben egyaránt nagy gondot okozó *CMV*-fertőzésekkel, valamint a *HIV*-fertőzéssel szemben. Nem megoldott a *Lyme*-betegség elleni és a pandemiás méretű *kolera*, valamint a számtalan enteralis infekció elleni fajlagos védelem sem. A felsoroltakon kívül még további számos fertőzéses betegség elleni hatásos vagy hatásosabb védőoltásra lenne igény.

Technikai jellegű változtatások a vakcinológiában

Sorra jelentek meg és sikeresek a baktériumok *tok poliszacharidjait tartalmazó vakcinák* (*H. influenzae* b, meningococcus, *S. typhi*, *S. pneumoniae*). Hátrányuk, hogy T-sejt-independens antigének lévén, a 2 éven aluliak védelmére nem alkalmasak, és immunmemóriát sem indukálnak. Rövid fehérjelánc kovalens kötésével, konjugálással azonban teljes értékű, azaz kéthónapos kortól hatékony, T-sejt-dependens antigénné alakíthatók át. A módszer teljes sikerrel járt a *H. influenzae* b, egyes Meningococcus és a Pneumococcus-törzsek esetében, ezeket a konjugált vakcinákat a csecsemők és kisdedek védelmére már széles körben alkalmazzák (10).

Újabb oltóanyag-kombinációk jelennek meg rendszeresen. Nem ritka, hogy az egyszeri beadásra szolgáló ampullák 5–7 antigént is tartalmaznak. A sokszorosan kombinált vakcinák alkalmazása elsősorban a fejlődő országokban látszik indokoltnak, ahol az oltások szervezése nehézkes. Hazánkban jelenleg nem elérhetők.

Intenzív kutatások folynak az oltóanyagok *géntechnológia* révén történő előállítására. E téren az első jelentős siker a *hepatitis B* elleni vakcinával született meg, a HBsAg-antigén előállítását kódoló génszakaszt a közönséges pékélesztőbe *(Saccharomyces cerevisiae)* építették be, így lehetővé vált az antigén ipari méretű termelése.

Jelentős kísérletek folynak a *vektorvakcinák* előállítására és alkalmazására. Ez esetben egy adott kórokozó protektív antigénjének genetikai kódját valamely apatogén, vagy az emberi szervezetben korlátozott életképességű mikrobába építik be. A szervezetbe juttatott hibrid az immunrendszert stimulálja, majd hamarosan kipusztul. Újabb elképzelések vannak arra nézve is, hogy a protektív antigén termelését szabályozó génszakasznak közvetlen, *intramuscularis* bejuttatásával lehet majd hatásos, celluláris és humorális védettséget indukálni (*„csupasz DNS-vakcina"*). Emberi kipróbálásról nincsenek adatok (23, 24).

Más irányzatok az „immun-DNS" növényekbe való beépítésének lehetőségét vizsgálják. Az ily módon preparált, úgynevezett transzgenikus növények (banán, burgonya, paradicsom stb.) elfogyasztásával bejutó antigén a vékonybél nyirokrendszerében (MALT = mucosa associated lymphoid tissue) antigénhatást vált ki, és $IgA_{secr.}$-termelés révén lokális, másrészt általános immunválaszt is indukálna (8, 28).

Új, technikai jellegű kezdeményezés *a konzerválószer nélküli* készítmények előállítása. A prezervátumok alkalmazását az 1930-as években vezették be, legelterjedtebb a thiomersalum, {*Merthiolat*, [nátrium-o-(etil-higany-II-tio)-benzoát]} alkalmazása. Kiváló hatású, a gennykeltőkkel szemben a szublimátnál 8-szor erősebb. A szervezetben etil-Hg-ra és tioszalicilátra metabolizálódik. Noha ártalmas hatásáról közvetlen bizonyítékok nincsenek, tekintettel az oltások mind fiatalabb kori megkezdésére és számuk növekedésére, a higanyos készítmény alkalmazásának csökkentése, majd kivonása elkerülhetetlennek látszik. Máris több, higanymentes, oltóanyag (hepatitis A, kullancsencephalitis, influenza) van gyógyszertári fogalomban. A termelést azonban megdrágítja, hogy az előállítási technológiában fokozottabban kell a sterilitást biztosítani, valamint az is, hogy kizárólag egyadagos letöltés engedélyezhető (15).

A védőoltások klinikai vonatkozásai

A kötelező oltások csak kivételesen okoznak jelentősebb egészségkárosodást (10). A DPT-vakcináció helyi reakciói kellő oltási technika alkalmazása esetén alig fordulnak elő. Hasonlóan igen ritkák az általános tünetek, a magas láz és az idegrendszeri jellegű szövődmények is, utóbbiak a pertussis komponens rovására írhatók. A Hib oltóanyagok reaktogenitása különböző lehet.

Az élő, attenuált kórokozót tartalmazó készítmények (BCG, MMR, OPV) mikrobái a szervezetben szaporodnak, ezáltal „oltási betegség" alakulhat ki. Ez az immunológiailag károsodottak számára veszélyt jelenthet, ezért itt alkalmazásuk egyénileg mérlegelendő. Az immunkompromittáltak környe-

zetében OPV helyett – a vakcinatörzs szóródása miatt – IPV adandó! A HIV/AIDS esetében azonban, mivel a megbetegedés nagyobb veszéllyel járna, mint az oltás, az immunizálás élő mikrobákkal elvégezhető, a BCG kivételével.

Ritka, de reális gond lehet a védőoltások sürgős vagy akár programozott *műtétekkel* való ütközése (9, 10).

A védőoltási tanácsadás, továbbképzés

Az elmúlt évek során mindinkább tapasztalható volt, hogy az oltóanyagok körének fokozatos bővülésével és a beavatkozások számának növekedésével az oltásokat végző orvosok között egyre több olyan szakmai, technikai de leginkább klinikai jellegű probléma merült fel, amelynek megoldására kellő tájékozottsággal vagy tapasztalattal nem rendelkeztek, és rendszeres segítségre szorultak. Ennek alapján született a döntés, hogy az egyre inkább igényelt, de nem szervezetten folyó tanácsadást, – amely a László kórházban indult meg, és *Csapó József* professzor mikrobiológiában is jártas gyermekinfektológus tanítványai (*Budai* és *Nyerges*) végezték – szervezett és szabályozott tevékenységgé kell átalakítani (4).

A *„Védőoltási klinikai szaktanácsadás"* 1979-ben kezdte meg munkáját a Fővárosi Szent László Kórházban, majd 1982-re az egészségügyi főhatóság a szolgáltatást minden megyében megszervezte, így a hálózatot az egész országra kiterjesztette. A tanácsadás munkájának egyrészt az a célja, hogy az oltások minél magasabb számban teljesüljenek, és a gyakran indokolatlan „ellenjavallatok" ne csökkentsék a populáció optimális átoltottságát. Emellett meghatározó feladat az is, hogy az oltásokat végző klinikusokkal történő konzultációk segítségével minimálisra kell redukálni a vakcinák által kiváltott egészségügyi ártalmak előfordulását. A tanácsadás fő feladatai ennek megfelelően az alábbiakban foglalhatók össze:

– az olthatóság elbírálása;

– az oltási naptárban megszabott oltási rendtől való eltérések korrekciója, oltási terv készítése;

– oltási szövődmények, balesetek megítélése, esetenként ellátása;

– bármely okból problematikus oltások elvégzése;

– a védőoltásokkal kapcsolatos ismeretek bővítése, terjesztése.

Ez utóbbi, oktatási és továbbképzési feladatok ellátására számtalan továbbképző tanfolyam, konferencia zajlott, klinikusok, tisztiorvosok, valamint védőnők számára, jórészt az OEK (OKI), a László Kórház és a minisztérium közös szervezésében. A témakörben több tudományos és továbbképző célú közlemény jelent meg az orvosi szaklapokban (6, 7, 39), és az OEK évente adja ki az oltásokról szóló, kiváló módszertani leveleit. Egyre bővülő volumenben, négy alkalommal került kiadásra a *„Védőoltások"* című könyv, korábban *Budai József* és *Nyerges Gábor* tollából, majd a továbbiakban *Tímár László*, illetve *Jelenik Zsuzsanna, Mészner Zsófia* és *Velkey György* értékes közreműködésével (10).

A *„Védőoltási klinikai szaktanácsadás"* munkája változatlan célokkal és korszerűsített módszerekkel jelenleg is folyik, elérhető az alábbi honlapon: www.elender.hu/~oltinfo

Végezetül álljon itt azon mikrobiológusok, epidemiológusok és klinikusok névsora, akik az elmúlt évtizedekben a védőoltások hazai kutatásában, fejlesztésében, alkalmazásában tevékenykedtek, de már végleg eltávoztak közülünk, vagy visszavonultak az aktív munkától (bár néhányan szakértőként ma is hasznosítják tapasztalataikat). Legtöbbjük nem csupán értékes munkájával járult hozzá a specifikus megelőzés terén elért eredményekhez, hanem a prevenció iránti elkötelezettségüket tanítványaikba, utódaikba is átplántálták:

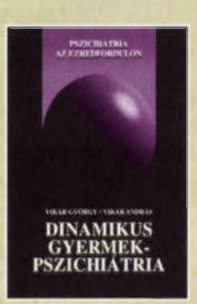
Backhaus Richárd, Csapó József, Dömök István, Erdős László, Faragó Ferenc, Farkas Elek, Fornosi Ferenc, Havas András, Johan Béla, Joó István, Lontai Imre, Lovrekovich István, Lugosi László, Nyerges Gábor, Nyerges Gáborné, Petrilla Aladár, Réthy Lajos, Rudnay Ottó, Solt Katalin, Straub Ilona, Takátsy Gyula, Tomcsik József, Újhelyi Károly, Vass Ádám és Budai József.

IRODALOM: 1. *Belshe, R. B., Mendelmann, P. M., Treanor, J. és mtsai.:* The efficacy of live attenuated cold-adapted trivalent intranasal influenza virus vaccine in children. N. Eng. J. Med. 1998, *238,* 1405-1412. – 2. *Budai, J.:* A kanyaró elleni aktív és passzív immunizálás kérdései. 1968, Kandidátusi értekezés. MTA. – 3. *Budai, J., Tóth, M., Melis, L.:* Rubeola elleni kísérletes aktív és passzív immunizálás. Orv. Hetil., 1970, *111,* 2767-2772. – 4. *Budai, J.:* A védőoltások klinikai vonatkozásai. (A klinikai szaktanácsadások munkája). Infektol. Klin. Mikrobiol., 1994; *1,* 7–9. – 5. *Budai, J.:* A meningococcus fertőzések immunológiája; a specifikus megelőzés lehetőségei és korlátjai. Infektol. Klin. Mikrobiol. 2001, *8,* 84-87. – 6. *Budai, J.:* A hazai védőoltások jelene és jövője. LAM., 1996, *6,* 22 – 27. – 7. *Budai, J.:* A védőoltások jelentősége a fertőző betegségek leküzdésében. Orv. Hetil. 1998, *139,* 2755-2759. – 8. *Budai, J.:* Ehető oltóanyagok (*per os* immunizálás élelmiszerekkel). Infekt. Klin. Mikrobiol. 2000, *7,* 33-34. – 9. *Budai, J., Velkey Gy.:* Tendők oltások és műtétek egybecsése esetén. Gyermekgyógyászat, 2000, *51,* 95-97. – 10. *Budai, J., Nyerges G.:* Védőoltások, Medicina Kiadó, Budapest, 2001, (4. kiadás). – 11. *Budai J.:* Pertussis (régi betegség – új fényben). Infektol. Klin. Mikrobiol. 2001, *8,* 173 – 176. – 12. *Budai J.:* A potenciális biológiai fegyverek elleni védekezés védőoltásokkal. Infektol. Klin. Mikrobiol. 2002, *9,* 24–27. – 13. *Centers for Disease Control and Prevention:* Pneumococcal and influenza vaccination levels among adults aged > 65 years – United States, 1995, MMWR. 1997, *46,* 913–919. – 14. *Centers for Disease Control and Prevention.* Prevention of hepatitis A through active or passive imunization. MMWR. 1999, *48, RR-12.* – 15. *Centers for Disease control an Prevention:* Thiomersal as a vaccine preservative. Weekly Epid. Rec., 2000, *75,* 12-16. – 16. *Centers for Disease Control and Prevention.* Prevention and control of influenza. *MMWR,* 2001, 50, RR-4. – 17. *Centers for Disease Control and Prevention:* Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children – United States, 1998 – 2000. MMWR. 2002, *51,* 234-237. –18. *Csapó, J., Nyerges, G, Budai J. és mtsai.:* Aktív immunizálási kísérletek járványos májgyulladás ellen. Orv. Hetil., 1961, *102,* 2310-2312. – 19. *Dömök I.:* Poliomyelitis: új felismerések, kiújult viták és a magyarországi helyzet. Orv. Hetil., 1983; *124,* 1375 – 1467. – 20. *Dömök, I.:* Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary 1959 –1982. Rev. Infect. *Dis.* 1984; *6,* 5413 – 5418. – 21. *Dömök, I.:* Gyermekbénulás elleni védőoltások: magyarországi és nemzetközi fejlemények. Infektol. Klin. Mikrobiol., 1994, *1,* 9 – 15. – 22. *Dömök, I.:* Haladás a gyermekbénulástól megszabadított világ felé. LAM., 1999, *9,* 908-916. – 23. *Editorial:* Exciting potential of DNS vaccines explored. Amer. Med. Ass. 1995, *273,* 1403-

1404. – 24. *Ellis, R. W., Douglas, R. G.:* New vaccine technologies. J. Amer. Med. Ass., 1994, *271,* 929-931. – 25. *Faragó, F.:* Diphtheria, scarlatina és pertusssis védőoltás, Novák Rudolf és tsa. Kiadó, Budapest,1947. – 26. *Jelenik, Zs.:* Utazással kapcsolatos egészségügyi tájékoztatás, védőoltások. In Immunológiai kézikönyv, IV/1 – 34, 2001, Melinda, Budapest, 2001, IV/1. 34. old. – 27. *Lontai, I., Nyerges, Gy.:* A BCG védőoltás szerepe a human tbc specifikus profilaxisában. Hippocrates, 2001, *3,* 304-306. 28. *Mason, H. S., Armtzen, C. J.:* Edible vaccines the future for pediatric vaccines delivery? Vaccines Children & Practice 1998, *1,* 13-15. – 29. *Matheî, C., Van Damme, P., Bnynseels, P. és mtsai.:* Diphtheria immunity in Flanders. Eur. J. Clin. Mikrobiol. Infect. Dis. 1997, *16,* 631-636. – 30. *Mészner, Zs.:* Varicella-zoster vírus fertőzés és az aktív immunizáció lehetőségei. LAM, 2000, *10,* 578-584. – 31. *Mészner, Zs.:* Hepatitis B vakcináció. LAM, 1998, *8,* 514-518. – 32. *Nyerges, G.:* A mumpsz elleni védőoltás. Gyermekgyógyászat, 1996, *47,* 191-200. – 33. *Orsz. Epid. Közp.:* Módszertani levél a BCG oltásokról. EPINFO, 2001, *8,* (1. különszám). – 34. *Orsz. Epid. Közp.:* Módszertani levél a 2002. évi védőoltásokról. EPINFO, 2002, *9,* (1. különszám). – 35. *Pohl Ö., Rusvai E., Brojnás J. és mtsai.:* A hepatitis A vírus iránti védettség változása a magyar lakósságban 20 év alatt: változások az aktív és passzív védelemben. Focus Medicinae, 2001, *3,* 3-10. – 36. *Rapi, K., Budai, J.:* A gyermekorvos feladatai az *acut flaccid paralysis* programban. Gyermekgyógyászat, 2002, *52,* 269-271. – 37. *Sinkovics, J.:* Szérumszerencsétlenség. Orvostörténeti közlemények. 1999, *166-169,* 77-102 – 38. *Straub I.:* A magyarországi védőoltási rendszer. Infektol. Klin. Mikrobiol. 1994, *1,* 6-8. – 39. *Vass, Á.:* Eredmények, gondok a fertőző betegségek megelőzése, leküzdése területén. Egészségtudomány, 1997, *41,* 211-223.

(Budai József dr. *Budapest,* Gyáli út 5–7.1097)

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

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

MEDICINA

A diurnalis vérnyomás-ingadozás és cardiovascularis következményei

Kékes Ede dr.

International Medical Services, Kardiológia, Budapest (igazgató: Kékes Ede dr.)

A szerző irodalmi adatok alapján elemzi a circadian ritmus okozta vérnyomás- és szívfrekvencia-változásokat és azok hatását a hypertonia betegségben kialakuló, vagy társult ischaemiás szívbetegségben megjelenő, életet veszélyeztető klinikai állapotok (hirtelen halál, stroke, infarctus, ischaemiás epizódok) kialakulására. A legveszélyesebb napi időszaknak a reggeli órákat tartják, de legalább ennyire gondot jelent a nap bármely időszakában kialakuló vérnyomáskiugrás. A diurnalis vérnyomásváltozásokat (vérnyomás-variabilitás) szívfrekvencia változások (szívfrekvencia-variabilitás) is kísérik, melyekhez az éjjeli vérnyomásesés elmaradása társul. Ez a „halálos hármas", melynek hátterében legtöbbször fokozott szimpatikus aktivitás áll a szervi szövődmények egyik fő kiváltója hypertonia betegségben. Ma már elengedhetetlen követelmény, hogy egy antihypertensiv szer a napi minden periódusában képes legyen egyenletes és hatásos vérnyomáscsökkentésre oly módon, hogy gátolja a vérnyomáskiugrások kialakulását. Ennek legjobb mérője a maradék/csúcshatás magas értéke.

Kulcsszavak: diurnalis vérnyomás, diurnalis index, vérnyomás-variabilitás, dipper és nem dipper típusú vérnyomásprofil

Diurnal distribution of blood pressure and its consequences. Author analyses the daily blood pressure and heart rate alterations due to circadian rhythm and their effects to development of dangerous clinical situations (sudden death, stroke, myocardial infarct, ischaemic episodes) in hypertension with or without ischemic heart disease. The most dangerous time-period is the morning hours, but serious problems are the sudden increases in blood pressure in any time of day as well. The daily changes in blood pressure (rise in blood pressure variability) are often associated with the alteration in heart rate (decrease in heart rate variability) and loss of dipp at night. The main cause of this "death-three" is the overactivity of the sympathetic nervous system. An antihypertensive drug with good quality can be capable to depress the high blood pressure continuously during the whole day inhibiting the rapid rise periods of blood pressure. The best measure of this effect is the high through/peak ratio.

Key words: diurnal changes in blood pressure, diurnal index, blood pressure variability, dipper and non-dipper type blood pressure pattern

Klinikai megfigyelések

A nagy klinikai és epidemiológiai tanulmányok alapján jól ismert, hogy a betegségek aktivitása bizonyos napi, havi vagy szezonális ingadozást mutat (31). A tünetek napi (diurnalis) megoszlása különösen jellemző a cardiovascularis megbetegedésekre, kiemelten a magas vérnyomásra, stroke-ra, valamint az ischaemiás szívbetegség egyes manifesztációira (hirtelen halál, ischaemiás epizódok, myocardialis infarctus) (1). Már a régebbi közlemények is utaltak arra, hogy a veszélyes kamrai arrhythmiák (kamrai tachycardia, kamrafibrilláció) többsége rendszerint kora reggel lép fel. Az újabb, pontosabb – részletes Holter-monitorozásra alapozott – vizsgálatok jelezték, hogy a veszélyes kamrai arrhythmiák illetve a hirtelen halál előfordulási gyakoriságának csúcsa reggel, délelőtt 6 és 12 óra közé tehető (10).

Az ischaemiás epizódok fellépésének napi ritmusát régóta elemzik. Klasszikus vizsgálatok igazolták, hogy a fájdalommal járó és a fájdalom nélküli (néma) ischaemiás jelenségek leggyakrabban kora reggel halmozódnak, de megfigyelhető egy másik, késő délutáni csúcsérték is (18, 28). Különösen részletesen tanulmányozták a heveny myocardialis infarctus napszakonkénti megjelenési gyakoriságát. A MILIS vizsgálatban(19) két megjelenési csúcsot találtak: reggel 9 órakor és délután 6 órakor. Az éjjeli „sleep-suppression" után rendszerint az ébredést követő 4–6 órában kezdődnek az ischaemiás jelenségek. Az ISAM tanulmány (36) szerint a kora reggeli megjelenés csaknem kétszerte gyakoribb, mint a nap többi időszakában. Mások háromszoros előfordulási gyakoriságot írnak.

A prognózis szempontjából igen fontos volt a cerebrovascularis események diurnalis megoszlásának elemzése. *Marler és mtsai* (14) nagy tanulmányukban

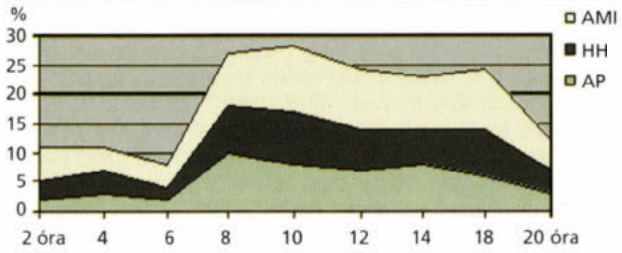
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

(1167 beteg) kimutatták, hogy reggel 10–12 óra között mindig több stroke fordul elő, mint a nap bármely más kétórás időszakában. *Gallerani és mtsai* (4) szerint nincs különbség az agyi esemény különböző formái (vérzés, TIA, emollitio) között.

A publikált főbb tanulmányok adatait összesítettük az *1. táblázatban* és az *1. ábrában*. Ezek alapján látszik, hogy a reggeli órákban sokkal gyakoribb a cardiovascularis szövődmények (események) megjelenése, másrészt egy második késő délutáni megjelenési hullámhegyet is megfigyelhetünk.

1. táblázat: Cardiovascularis események megjelenési aránya

Események	Reggeli/más időpontú események aránya
Hirtelen halál	2 : 1
Heveny myocardialis infarctus	1,7 : 1
Stroke	1,8 : 1
Néma ischaemia	3 : 1



1. ábra: A myocardialis infarctus (AMI), a hirtelen halál (HH) és az anginás epizódok (AP) napszaki megjelenésének gyakorisága az irodalmi adatok alapján. A kora reggeli és késő délutáni csúcs megjelenése egyértelmű

A cardiovascularis események diurnalis megoszlásának okai

A vérnyomás és a szívfrekvencia napi ingadozása igen jellemző és alapvetően a szimpatikus/paraszimpatikus aktivitás aktuális egyensúlyi helyzetét tükrözi. Egészséges egyének túlnyomó többségében a nappali és éjjeli vérnyomás, illetve szívfrekvencia-értékek között legalább 10%-os különbség áll fenn, mert éjjel – normális paraszimpatikus aktivitás mellett – az átlagértékek alacsonyabbak. Hypertonia betegségben a 24-órás vérnyomás-monitorozás igazolta, hogy három vérnyomásprofil-típust lehet elkülöníteni egymástól: extrém dipper, dipper és nem dipper típusokat. A nappali és éjjeli vérnyomás-differencia legnagyobb *extrém dipper esetében* (20% felett), *dippernél* 10–20 % között van, míg *nem dipper típusnál* 10% alatti a különbség, vagy egyáltalán nem különülnek el az átlagértékek, sőt lehetséges, hogy éjjel magasabb értékeket kapunk (*2. ábra*). Az extrém dipper és a dipper típusnál látjuk, hogy a vérnyomás napi ingadozása ugyanolyan változásokat mutat, mint a klinikai események hullámzása, a nem dipper típusnál a vérnyomás állandóan magas. A fentieken túl még két fontos jelenség van:

1. Extrém dipper esetében nagy a nappali variabilitás, másrészt igen alacsony értékek fordulhatnak elő az éjjeli órákban. Ez a jelenség egyébként normotonia mellett is kialakul, gondoljunk csak a kifejezetten hiperkinetikus keringésű egyénekre, akikben éjjel óriási vagotonia figyelhető meg. Ilyen jelenség játszódik le a mitralis prolapsusban szenvedő hölgyeknél is. Az extrém dipper típusnál jelentős gondot jelent az éjjeli nagymértékű vérnyomásesés (esetleg társuló frekvenciacsökkenéssel), mely kedvezőtlenül befolyásolja az agyi vérellátást, akár tünet nélküli (silent) agyi ischaemiás epizódok is kialakulhatnak (6).

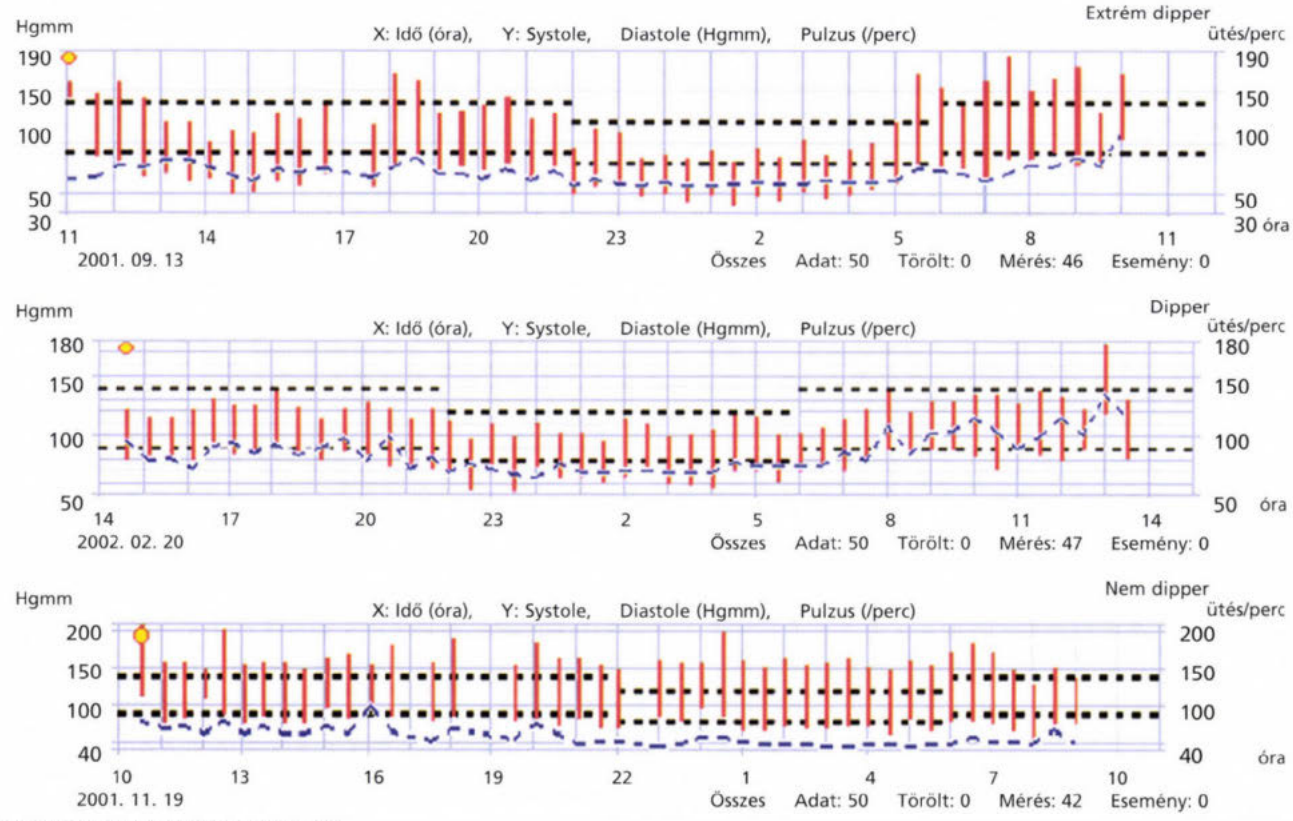
2. A nem dipper típusnál gyakoriak a nappali és éjjeli vérnyomás kiugrások, azaz nagy a napi és éjjeli vérnyomás-variabilitás (13), ugyanakkor gyakorlatilag az éjjeli órákban sem esik a vérnyomás átlagértéke.

Az életet veszélyeztető cardiovascularis események hátterében az esetek túlnyomó többségében időszakosan kialakuló *szimpatikus aktivitás fokozódás* és következményes *vérnyomás- és szívfrekvencia-emelkedés* áll. *Narkiewicz és mtsai* (20) írták le, hogy normotonias egyénekben, akikben extrém dipper típusú a 24 órás vérnyomásgörbe, igen magas az izomzat szimpatikus ideg aktivitása (MSNA). A szimpatikus aktivitás emelkedése nagyobb mértékű és veszélyesebb hypertonia betegségben, különösen azoknál, akiknél társuló coronaria betegség is fennáll, hiszen ilyenkor az ischaemiás epizódok (angina, silent ischaemia, hirtelen halál) párhuzamos megjelenését figyelhetjük meg a szívfrekvencia- és vérnyomás-emelkedéssel (35). A kora reggeli órákban a vérnyomás-emelkedésen túl leírták a katecholaminszint, cortisolszint emelkedését, a thrombocytaaggregáció fokozódását és az endogén fibrinolysis csökkenését is (32). A nem dipper típusban éjjel sem csökkenő vérnyomás okát egyre inkább a szimpatikus idegrendszer aktuális állapotával magyarázzák. *Sherwood és mtsai* (15) nemrég közölték, hogy a nem dipper típusú egyénekben éjjelre nem csökken sem a noradrenalin, sem az adrenalin exkréciós ráta, összehasonlítva a dipper típusúakkal, másrészt fokozott alfa-1-adrenoreceptor válaszreakciót meg a nem dipper esetekben. Az értékelés igen fontos, mert ez azt is jelenti, hogy normotoniásban is találkozunk ilyen jelenséggel, ám hypertoniában megnő a jelentősége, hiszen az egyéb okok miatt kialakult vascularis remodellinget tovább rontja a fokozott szimpatikus aktivitás.

A vérnyomás és szívfrekvencia napi ingadozásának mérése

Ha a vérnyomás és ezzel párhuzamosan a szívfrekvencia napi ingadozását kívánjuk elemezni, akkor erre a leghasznosabb módszer a 24-órás vérnyomás monitorozás. Az elemzés ma már sokkal többet kíván tőlünk, mint a vérnyomástrendek megtekintése, hiszen ezen belül több olyan numerikusan kifejezhető paraméter áll rendelkezésre, mely jelzi számunkra

– a rossz, vagy jó életkilátást, a prognózist,
– a szervi szövődmények kialakulásának veszélyét,



2. ábra: A három vérnyomásprofil

– az aktuális veszélyhelyzetet,
– a gyógyszeres kezelés eredményességét.

A legegyszerűbb módszer *a diurnalis index* meghatározása, azaz a nappali és éjjeli vérnyomásértékek különbségének százalékos kifejezése. A systolés és diastolés érték vonatkozásában külön számítást végzünk. Ennek alapján a fentiekben már bemutatott három típus közül az extrém dippernél a két diurnalis index (DI) 20% felett van, a dipper típusnál (ez tartjuk normálisnak) 10 és 20 % között, míg nem dipper típus esetén 10% alatti értéket mutat, sőt negatív is lehet.

Ezen egyszerű módszer értékelése révén igen mélyreható elemzéseket közöltek az irodalomban, mely állításokat azonban csak nagy óvatossággal értékelhetünk. Kétségtelen tény, hogy a nem dipper típusú esetekben gyakoribb a szervi szövődmények (bal kamra hypertrophia, vesefunkció-károsodás, agyi esemény) kialakulása, másrészt az extrém dipper esetekben sokkal gyakoribb a cerebrovascularis események előfordulása, különösen idős hypertoniás betegekben (25, 30, 33) *(2. táblázat)*. Idős embereknél külön problémát jelent, hogy az élet aktivitáscsökkenése, a kognitív funkció, valamint a mentális állapot romlása megváltoztatja a diurnalis variációt, alacsonyabb nappali vérnyomásértékek mellett nem alakul ki a szükséges méretű vérnyomásesés az éjjeli órákban (nem dipperszerű jelenség) és ez további klinikai tüneteket (zavartság, nyugtalanság, álmatlanság) okozhat (22). Az éjjeli emelkedett vérnyomás és a szervi szövődmények megjelenése különösen gyakori hypertoniás diabetesek esetében (5). Fenti tények ellenére mégis több ellentmondás figyelhető meg:

2. táblázat: A célvszerkárosodások és napi vérnyomásprofil típus közötti összefüggés az irodalmi adatok alapján

Események	Extrém dipper	Dipper	Nem dipper
LV-massza	nem jellemző	25%	65%
Stroke	50% (65 év)	3%	24%
Vesekárosodás	nem jellemző	4%	25–30%
Mikro-albuminuria	magas előfordulás	nem jellemző	magas előfordulás

LV massza = balkamrai izomtömeg

– egészséges egyénekben is előfordul nem dipper típusú vérnyomás trend,
– nem határozható meg minden esetben pontosan a diurnalis index, különösen gyakori napi vérnyomáskiugrások mellett, sőt sokszor a systolés és diastolés DI egymással ellentétes értéket mutat,
– feltételezhető, hogy sok esetben az éjjeli magas vérnyomásérték mögött a paraszimpatikus aktivitás erőteljes csökkenése figyelhető meg anélkül, hogy szervi manifesztációk lennének.

Fenti értelmezési nehézségek miatt az utóbbi években a hangsúly más paraméterek vizsgálata felé fordult:

1. a vérnyomás variabilitás mérése,
2. a napi átlagos-vérnyomás (24-órás, illetve a MAP) , pulzusnyomás mérése,
3. a napszakok (nappal, éjjel, reggel) vérnyomás-átlagainak vizsgálata,
4. a vérnyomás- és szívfrekvencia-variabilitás párhuzamos mérése,

5. a gyógyszeres kezelés hatékonyságának mérése tekintetében a maradék/csúcshatás elemzése .

Vérnyomás-monitorozás során automatikusan nyerhető legfontosabb mérési változókat a *3. táblázatban* mutatjuk be. A vérnyomás-variabilitás jellemzésére az SD-érték szolgál. Minél nagyobb az SD-érték, annál nagyobb a szórás, ez különösen akkor jellemző, ha az egymást követő összehasonlító méréseknél az átlagértékek között mérsékelt a különbség. Minél nagyobb a maximális és minimális érték közötti vérnyomás-differencia, annál inkább valószínű vérnyomáskiugrások megjelenése.

3 táblázat: A vérnyomás-monitorozás 24-órásra vonatkoztatott legfontosabb változói

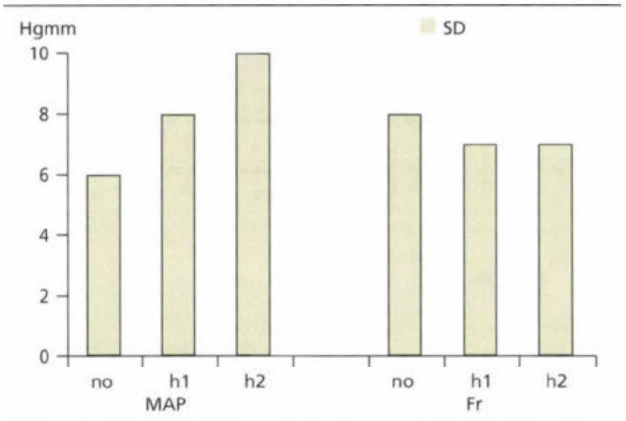
	Systole (Hgmm)	Diastole (Hgmm)	MAP (Hgmm)	PNY (Hgmm)	Pulzus min^{-1}
Átlag	160,90	79,41	106,57	81,50	55,81
Maximum	207,00	113,00	144,33	110,00	95,00
Minimum	128,00	56,00	80,00	38,00	44,00
SD	16,16	11,84	11,48	14,82	11,39

MAP = középnyomás; PNY = pulzusnyomás

A vérnyomás- és szívfrekvencia-változások méréséből eredő következmények

Mancia (12) és *Parati* (24) munkacsoportja révén tisztázódott, hogy a vérnyomás napi ingadozását legjobban a vérnyomás-variabilitás mérésével tudjuk jellemezni. Önmagában a vérnyomás emelkedésével párhuzamosan nő az átlagérték szórása (átlagnyomás + standard deviáció). Minél súlyosabb adott esetben a magasvérnyomás-betegség, minél több a szövődmény (szem, szív, vese, agy), annál magasabb szórásértékeket fogunk kapni. *Meredith* és *Elliot* (16) igazolta, hogy elsősorban a 24 órás vérnyomás-monitorozásra vonatkozó „hosszú idejű" mérésnél nyert MAP (artériás középnyomás) és annak szórása (MAPSD) jelzi legjobban, hogy a vérnyomás nem jóindulatú. Ez azt jelenti, hogy a napi diurnalis változások mellett a nap bármely időszakában kialakuló gyors vérnyomás emelkedés legalább annyira veszélyt jelent a szervkárosodások kialakulása szempontjából, mint a reggeli, vagy kora esti emelkedések (34). *Parati* (23) ma már a *vérnyomás-variabilitást önálló cardiovascularis rizikófaktornak* nevezi. Mivel a fokozott szimpatikus aktivitás gátolja a frekvenciaszabályozást, ezért az „alap" (nyugalmi) szívfrekvencia mellett a frekvencia szórása –szívfrekvencia-variabilitás – kisebb lesz. Tehát a vérnyomás variabilitás növekszik, míg a szívfrekvencia variabilitás csökken (az átlagérték növekedésével párhuzamosan csökken a szórás nagysága (7, 13) *(3. ábra)*.

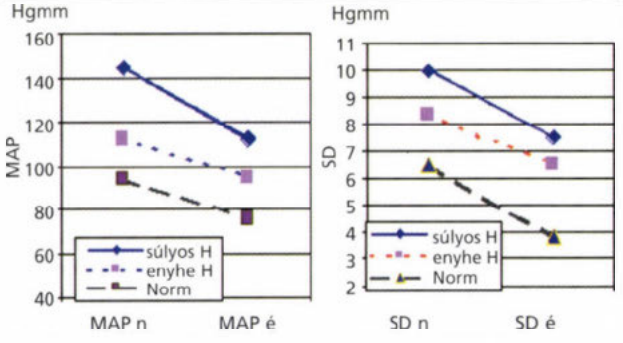
A szórás növekedése a 24-órás vérnyomásméréseknél egyúttal azt is jelenti, hogy a megfigyelési időben számítani lehet gyakori kiugrásokra, azaz az ún. maximális-minimális értékek erősen eltérnek



3. ábra: A különböző súlyosságú vérnyomásállapotokban (no = normotonia, h1 = közepes hypertonia, h2 = súlyos hypertonia) a MAP-érték SD-je (Hgmm-ben) egyre nagyobb. Ezzel párhuzamosan a szívfrekvencia SD-je egyre kisebb lesz. *Mancia* (1983) adatai alapján
MAP = középnyomás

egymástól. Ez a nagy vérnyomás-ingadozás prediszpozíciót jelent veszélyes szervi szövődmények kialakulására.A vérnyomás-variabilitásban bekövetkező változások jobban jelzik a nappali és éjjeli napszakban érvényesülő különböző biológiai, kronobiológiai vagy idegrendszeri hatásokat, mint a diurnalis index, bár kétségtelen, hogy a variációs koefficiensek (szórás/átlag × 100) kiszámítása csökkenti a differenciát (8). A *4. ábra Mancia* adatai alapján készült, mely szerint, az átlagos vérnyomás, valamint ennek szórása nappal és éjjel is egyaránt jelzi a magas vérnyomás súlyosságának mértékét (13, 25).

A *vérnyomás-variabilitás növekedése* együtt jár az *éjjeli vérnyomásesés elmaradásával*, a *szívfrekvencia-variabilitás csökkenésével* és a szervi manifesztációk gyakori előfordulásával. Ezen „halálos hármas" nagyon jellemző a szövődménnyel járó diabetesre (9), a hypertonia betegségben kialakuló metabolikus szindrómára (2, 11, 27). A metabolikus hormonális egyensúly megbomlását bizonyítja *Noto és mtsai* megfigyelése, akik azt tapasztalták, hogy a klimaxos, menopausában lévő hypertoniás nőknél sokkal kifejezettebbek a diurnalis változások, az éjjeli vérnyomásesés elmaradása, és ezzel együtt gyakoribb az agyi vascularis események jelentkezése (21).



4. ábra: Normotoniás (norm) egyén esetében a MAP (bal oldalon) és annak szórása (jobb oldalon) mindig alacsonyabb nappal (n) és éjjel (é) egyaránt, mint enyhe, vagy súlyos hypertonia esetén
MAP = középnyomás

A vérnyomáscsökkentő szerek hatása a diurnalis ingadozásokra

A vérnyomás napi ingadozásának ismeretében kezelési stratégiánk is átalakult. Ma már a vérnyomásmonitorozás adatainak felhasználásával egy jó hatású antihypertensiv szer esetében több feltételnek kell teljesülnie.

Ezek a következők:

1. A normális vérnyomás tartományok elérése a nap teljes időszakában.

2. Igény, hogy a 24-órás átlagérték 130/80 Hgmm alatt legyen, illetve ennek megfelelően a MAP átlagértéke is csökkenjen.

3. Az éjjeli értékek normalizálása.

3. Diuretikus index 10% fölé kerüljön, de ne legyen 25% felett.

4. Ne legyenek kiugró vérnyomásértékek (maximális érték ne haladja meg a 150/95 Hgmm-t.

6. A 24-órás vérnyomásértékekhez tartozó SD-érték a kezelés hatására kisebb legyen, mint az induló érték.

7. Maradék/csúcshatás minél nagyobb legyen, minimálisan 50% felett.

A felsorolás kiegészítéséhez tartozik, hogy mai tudásunk szerint a magas maradék/csúcs hatás (70–80% vagy ennél nagyobb érték) biztosítja leginkább a legkedvezőbb 24 órás átlag vérnyomás értékeket és az egyenletes vérnyomás-csökkentő hatást (17).

Fentiek alapján egyértelműen ma azon antihypertenzív szerek kerültek előtérbe, melyek a teljes 24 órában képesek a vérnyomást egyenletesen alacsony, illetve normális szinten tartani (magas maradék/csúcs arány biztositása). Így a vérnyomás-variabilitás csökken, kisebbek lesznek a kiugrások, alacsonyabb lesz a monitorozásnál észlelt napi maximális systolés és diastolés érték. Ilyen típusú kezelések együtt járnak a célszervkárosodások ritkább megjelenésével (3, 15). Ebben a törekvésben előtérbe kerülnek a régi és új kombinált kezelések (béta-receptorok-blokkoló+kalcium antagonista, ACEI + thiazid, ACEI + AT 1-receptor-blokkoló).

IRODALOM: 1. *Anvar, Y. A., White, W. B.:* Chronotherapeutics for cardiovascular disease. Drugs, 1996, *55*, 632-643. – 2. *Antic, V., Van Vliet, B. N., Mantani, J. P.:* Loss of nocturnal dipping of blood pressure and heart rate obesity-induced hypertension in rabbits. Auton. Neurosci, 2001, *80*, 152-157. – 3. *Elliot, H. L, Meredith, P. A.:* Through/peak ratio: clinically useful or practically irrevelant? J. Hypertens, 1995, *13*, 279-283 – 4. *Gallerani, M., Manfredini, R., Ricci, L. és mtsai.:* Chronobiological aspect of acute cerebrovascular diseases Acta Neurol. Scand. 1993, *87*, 482-487. – 5. *Gambardella, S., Frontoni, S., Spallone, V. és mtsai.:* Increased left ventricular mass in normotensive diabetic patients with autonomic neuropathy. Am. J. Hypertension 1993, *6*, 970-972. – 6. *Kario, K., Matsuo, T., Kobayashi, H. és mtsai.:* Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extrem dippers. Hypertension, 1996, *27*, 130-135. – 7. *Kékes, E.:* Szívfrekvencia variabilitás dipper és nem dipper típusú essentiális hypertoniában. Hypertonia és Nephrológia, 2001, *5*, 85-90. – 8. *Kristensen, K. S., Hoegholm, A., Bang, L. E. és mtsai.:* No impact of blood pressure variability on microalbuminur and left ventricular geometry : analysis od daytime variatio diurnal variation and white coat effect. Blood press. Monit, 2001, *6*, 125- 131. – 9. *Knudsen, S. T., Poulsen, P. L. Hansen, K. W. és mtsai.:* Pulse pressure and diurnal blood pressure variation: association with micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. Am. J. Hypertens, 2002, *15*, 244-250. – 10. *Lampert, R., Rosenfeld, L., Batsford, W. és mtsai.:* Circadian variation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter defibrillation. Circulation, 1994, *90*, 241-247. – 11. *Liao, D., Sloan, R.P., Cascio, W.E. et. al.* Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. Diabetes Care 1998, 12: 2116-2122. – 12. *Mancia , G.* Blood pressure variability at normal and high blood pressure. Chest 1983, 2/S1: 317-320. – 13. *Mancia, G., Ferrari, A., Gregorini, L. és mtsai.:* Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ. Res. 1983, *53*, 96-104. – 14. *Marler, J. R., Price, TR., Clark, G. L. és mtsai.:* Morning increase in onset of ischaemic stroke. Stroke, 1989, *20*, 473-476. – 15. *Meredith, P. A.:* New FDA guidelines on the treatment of hypertension: Comparison of different therapeutic classes according to through/peak blood pressure responses. Arch. Malad. Coeur Vaisseaux, 1994, *87*, 1423-1429. – 16. *Meredith, P. A, Elliot, H. L.:* Optimal blood pressure control. Science Press, New York, 1996. – 17. *Morgan, T., Ménard, J., Brunner, H.:* trough to peak ratio as a guide to blood pressure control. Measurement and calculation. J. Hum. Hypertension, 1998, *12*, 49-54. – 18. *Muller, J. E., Mangel, B.:* Circadian variation and triggers of cardiovascular disease. Cardiology, 1994, *85/S2*, 3-10. – 19. *Muller, J. E., Stone, P. H., Turi , Z. G. és mtsai.:* Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med., 1985, *313*, 1315-1322. – 20. *Narkiewicz, K., Winnicki, M., Schroeder, K. és mtsai.:* Relationship between muscle sympathetic nerve activity an diurnal blood pressure profile. Hypertension 2002, 39: 168-172. – 21. *Noto, R. , Rapisarda, A., Mirabella, C. és mtsai.:* Blood pressure variation assessed by continuous 24-hour monitoring in menopausal and climacteric women. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2000, *4*, 25-30. – 22. *Ohya, Y., Ohtsubo, T. Tsuchihashi ,T. és mtsai.:* Altered diurnal variation of blood pressure in elderly subjects with decreased activity of daily living and impaired cognitive function. Hypertens. Res. 2001, *24*, 655-661. – 23. *Parati, G., Saul, J.P., Di Rienzo, M., Mancia, G.* Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation A critical appraisal. Hypertension 1995, *25*, 1276-1286. – 24. *Parati, G., Pomidossi, G., Albini, F. és mtsai.:* Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension J. Hypertension, 1987, *5*, 93-98. – 25. *Pickering, T. G.:* The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and non-dippers. Ciculation 1990, *81*, 700-702. – 26. *Pikkujamsa, S. M., Hikuri, H. V. Airaksinen, K. E. és mtsai.:* Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with or without metabolic features of insulin resistance syndrome. Am. J. Hypertens., 1998, *11*, 523-531. – 27. *Rocco, M. B., Barry, J., Campbell, S. és mtsai.:* Circadian variation of transient myocardial ischaemia in patients with coronary artery disease. Circulation, 1987, *75*, 395-400. – 28. *Sherwwod, A., Steffen, P. R., Blumenthal, J. A. és mtsai.:* Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. Am. J. Hypertens., 2002., *15*, 111-118. – 29. *Shimada, K., Kawamoto, A., Matsubayashi, K. és mtsai.:* Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with essential hypertension. J. Hypertension, 1992, *10*, 875-878. – 30. *Smolensky, M. H.:* Chronobiology and chronotherapeutics: appllications to cardiovascular medicine. Am. J. Hypertens., 1996, *S/9*, 11-15. – 31. *Tofler, G.H., Brezinski, D., Scafer, A.I. és mtsai.:* Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N. Engl. J. Med,, 1987, *316*, 1514-1518. – 32. *Verdecchia, P., Schillaci, G.,Guerrieri, M. és mtsai.:* Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation, 1990, *81*, 528-536. – 33 . *Weber, M. A.:* The 24 hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? Am. J. Cardiol., 2002, *89/2A*, 27-33. – 34.*White, W. B.:* Circadian variation of blood pressure. Blood Press. Monit. 1997, *2*, 46-51. – 36. *Willich, S., N., Linderer, T., Wegscheider, K. és mtsai.:* Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study. Circulation, 1989, *80*, 853-858.

(Kékes Ede dr. *Budapest*, Vihar u. 29. 1035)

sanofi~synthelabo

naponta 1 tabletta

24 órán túlmutató cardiovasculáris védelem értágító hatással

Lokren®

betaxolol 20 mg

Részletes információ az alkalmazási előiratban található!

További információ:
Sanofi-Synthelabo Rt. 1045 Budapest, Tó u. 1-5.
Levelezési cím: 1325 Budapest, Pf. 110.
Tel.: (36-1) 370-4007, Fax: (36-1) 370-2790
Információs szolgálat: 370-0805

A bulimia nőgyógyászati és endokrinológiai következményei – hormonális eltérések

Resch Mária dr.[1], Szendei György dr.[2] és Haász Péter[3]

Sopron Megyei Jogú Város, Erzsébet Kórház, Pszichiátriai Osztály (igazgató: Vargha Péter dr.)[1]
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Szülészet-Nőgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Papp Zoltán dr.)[2]
Országos Sportegészségügyi Intézet, Kutató Osztály, Budapest (igazgató: Jákó Péter dr.)[3]

A táplálkozás zavarainak szövődményei közül fontosak a nőgyógyászati jellegűek. *Cél:* A jelen tanulmány célja a menstruációs és anovulációs panaszok hátterében feltételezetten szerepet játszó helytelen táplálkozási szokások jelentőségének és a következményes hormonális változások felmérése. A tanulmány középpontjában a rejtettebb bulimia nervosa állt, ugyanis az anorexia nervosában az amenorrhea diagnosztikus feltétel. *Módszer:* A nőgyógyászati szakambulancián az infertilis nők körében általános vizsgálatot követően laboratóriumi vizsgálatok (luteinizáló hormon, folliculust stimuláló hormon, androsztendion, dehidroepiandroszteron-szulfát, progeszteron, tesztoszteron, SHBG nemi hormont kötő fehérje, prolaktin), majd kismedencei ultrahangvizsgálat (uterus és ovarium) történtek. A kiválasztott infertilis nők (n = 34) a bulimia felmérésére a BITE (Bulimia nervosa önbecslő kérdőív) tesztet töltötték ki. *Eredmények:* A BITE tüneti és súlyossági alskálái, valamint a testtömegindex között szignifikáns volt a korreláció (p = 0,003 és p = 0,033). A korábbi eredményekkel összhangban az EDNOS (Eating Disorder Not Otherwise Specified) 48%-os prevalenciát mutatott. A hormonális eltérések közül a szubklinikai táplálkozási zavarban szenvedők (n = 6) körében a kórosan alacsony luteinizáló hormon és folliculust stimuláló hormon szintjei (6/6), valamint a kórosan emelkedett androsztendionérték (5/6) voltak jelentősek, az evészavarban nem szenvedő infertilis (normális kontroll) csoporthoz képest (n = 18, 7/18, 8/18). *Következtetések:* Az eredmények arra engednek következtetni, hogy bulimiában a helytelen táplálkozás (falásrohamok, „crash diet" = rohamszerű, masszív diétázás) szerepe legalább olyan fontos a hormonális diszfunkciók, menstruációs zavar, infertilitás kialakulásában, mint az anorexia esetén a kórosan alacsony testsúly. A terápiában a kontraceptivumok túlzott használata megfontolandó.

Kulcsszavak: bulimia, anovuláció, amenorrhea, infertilitás, luteinizáló hormon/folliculust stimuláló hormon, androsztendion

Bulimia from a gynecological and endocrinological view: hormonal changes. *Introduction:* Gynecological problems are one of the most frequent somatic complications of eating disorders. *Aims:* The purpose of the present study was to assess the role of improper eating habits causing menstrual disturbances, anovulation and related hormonal changes. Latent bulimia nervosa is in the focus of attention since amenorrhea is considered as a diagnostic criterium of anorexia nervosa. *Method:* Subjects of the BITE (Bulimia Investigation Test, Edinburgh) test were infertile patients (n = 34) of the gynecological outpatient departments after medical examination, blood-test (LH, FSH, androstendion, DHEAS, progesteron, testosteron, SHBG, prolactin) and ultrasonic examination (uterus and ovaries). *Results:* Symptoms and severity subscales of the BITE test and body mass index (BMI) were close correlation (p = 0.003, p=0.033). In comparison with previous results, EDNOS (Eating Disorders Not Otherwise Specified) prevalence was 48%. Of hormonal changes, low LH and FSH levels (6/6) and hyperandrogenism (5/6) were significant in patients with subclinical eating disorders (n = 6) by infertile women as compared with the „normal" infertile group (n=18, 7/18, 8/18). *Conclusion:* The recent results suggests that unsatisfactory nutrition (bulimic binges, „crash diet") is as relevant in hormonal dysfunction, menstrual disturbances and infertility as pathologically low weight in anorexia nervosa. Excessive application of contraceptives in therapy has to be taken into consideration.

Key words: bulimia, anovulation, amenorrhea, infertility, LH/FSH, androstendion

Rövidítések: ACTH = adrenocorticotrop hormon; BED = binge eating disorder; BITE = Bulimic Investigatory Test, Edinburgh; BNO = betegségek nemzetközi osztályozása; BMI = body mass index, testtömegindex; BN: bulimia nervosa; DEAS = dihidroepiandroszteron-szulfát; DSM = Diagnostic and statistical manual of mental disorders; EDNOS = eating disorder not otherwise specified, evészavar egyéb megjelölés nélkül; FSH: folliculust stimuláló hormon, LH = luteinizáló hormon; PCOS = policystás ovarium szindróma, MCO: multicystás ovárium; SHBG = nemi hormont kötő fehérje

A táplálkozás zavarainak számos szomatikus szövődményét publikálták (15). Közülük kiemelkedő jelentőségűek a nőgyógyászatiak, amelyek részben magas előfordulási gyakoriságuk, részben a társuló súlyos következmények miatt váltak egyre inkább a kutatások tárgyává (2–4, 9–11, 14, 15, 18, 20, 24). Hazánkban *Resch és mtsai* vizsgálatai szerint az infertilis nők körében (n = 75) a klinikai anorexia nervosa 4%-os,

1. táblázat: A bulimia nervosa meghatározása a DSM-IV diagnosztikus rendszer alapján

Kritériumok
A. ismétlődő falási epizódok, amelyeket az alábbi két ismérv jellemez: – meghatározott rövid idő alatt lényegesen nagyobb mennyiségű étel elfogyasztása, mint amennyit az emberek általában hasonló idő alatt, hasonló körülmények között fogyasztanának – az étkezés feletti kontroll elvesztésének élménye az epizód során (a beteg úgy érzi, hogy az evést nem lehet abbahagyni, sem azt befolyásolni, hogy mit és mennyit egyen)
B. a hízás megelőzése céljából rendszeres kóros kompenzációs magatartás (például önhánytatás, beöntések, hashajtók, vízhajtók és más gyógyszerek alkalmazása, koplalás, erőltetett testedzés)
C. falás és kóros kompenzációs magatartás egyaránt előfordul, átlagosan hetente legalább két alkalommal, legalább három hónapon keresztül
D. az önértékelést a testsúly és az alak túlzottan befolyásolja
E. a tünetek nem kizárólag anorexia nervosa epizódjai alatt észlelhetők
Típusai
Purgációs: az aktuális epizód során a személynél rendszeresen előfordul önhánytatás vagy hashajtók, vízhajtók és beöntések alkalmazása
Nem purgációs: az aktuális epizód során a személy egyéb kóros kompenzációs magatartást tanúsít (például koplalás, túlzott testmozgás), de nem fordult elő rendszeresen önhánytatás vagy hashajtók, vízhajtók és beöntések alkalmazása

a klinikai bulimia nervosa 12%-os és az EDNOS (eating disorder not otherwise specified, evészavar különös jellemzők nélkül) 44%-os prevalenciát mutatott (17). Ezek az adatok megegyeztek a hasonló feltételekkel mért nemzetközi eredményekkel. *Stewart és mtsai* 66 infertilis nő körében a klinikai szintű evészavart 16,7%-ban, az EDNOS előfordulását 58%-ban állapították meg (22). Ezekhez a már jól ismert tényekhez kapcsolódhat újabb információként az evészavarokban a nőgyógyászati panaszok ún. „indikátor szerepe": nemcsak a már klinikailag manifesztálódott, hanem a szubklinikai evészavar formákban is kifejezett lehet a menstruációs zavar és az infertilitás, amelyeket jellemző hormonális változások kísérhetnek.

A diagnosztikus kritériumrendszerek (DSM-IV: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4thed, BNO-10: Betegségek nemzetközi osztályozásai 10.) meghatározásai szerint a nem klinikai szintű evészavar formáknak számos elnevezése (szubklinikai, atípusos, altípus, alcsoport. tb.) terjedt el (1, 2). Emiatt áttekintésük egyre nehezebbé vált, ami a nemzetközi kutatások eredményeinek összevetésében is fennakadást okozott. Az Amerikai Pszichiátriai Társaság közleményében átfogó technikai diagnózist hozott létre EDNOS (= eating disorder not otherwise specified) néven. Ezek a betegek főként a fiatalabb korosztálybeliek közül kerültek ki, az evészavarok több tünetével rendelkeztek, de a szűkebb értelemben vett anorexia nervosa vagy bulimia nervosa diagnózisának valamennyi feltételét nem merítették ki (2, 16, 23). A tanulmány szempontjából fontos bulimia nervosa diagnosztikus feltételeit a DSM-IV diagnosztikus rendszer szerint az *1. táblázat* mutatja be.

Közismert, hogy az anorexia nervosás betegek vékony, szinte csontsovány testalkatával szemben a klasszikus bulimia nervosában szenvedőkre nem jellemző a testsúlyeltolódás. Ezek a betegek általában normál testsúlyúak. Obesitas általában akkor jelentkezik, ha a két vezető tünetben diszkrepancia van, azaz a testsúlycsökkentő manőverek (hányás, hashajtózás stb.) elmaradnak a falásrohamokhoz képest. Ilyenkor beszélünk a binge eating disorder kórképről.

A jelen tanulmány célja a nőgyógyászati panaszok, az infertilitás mögött a rejtettebb evészavar, a klinikai és szubklinikai bulimia nervosa előfordulásának felmérése, valamint a helytelen táplálkozási szokások mögött megfigyelhető hormonális diszfunkciók vizsgálata volt. A megfigyelés jelentősége abban állt, hogy a nőgyógyászati szakambulanciákon menstruációs problémák miatt jelentkező nők nem organikus eredetű infertilitása hátterében előfordulhat rejtett táplálkozási zavar. Fontos ezek korai felismerése a prevenció tekintetében, hiszen a kevésbé rögzült patológiás szokások mind gyógyszeres, mind pszichoterápiás-edukatív oldalról kevesebb fáradság és költség mellett jobb prognózissal javíthatók.

Módszerek

Klinikánk Endokrinológiai Szakrendelésén végeztünk kérdőíves felméréseket. A tesztlapokat olyan fiatal nőknek osztottuk ki, akik bár főként menstruációs zavaraik miatt jelentkeztek az ambulancián, de a későbbi vizsgálatok során a nem organikus eredetű infertilitás egyértelműen igazolható volt. A panaszok között leggyakrabban a menses késése vagy elmaradása (oligomenorrhoea, raromenorrhoea, amenorrhoea), illetve a kívánt terhesség elmaradása miatti aggodalom szerepeltek. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt.

A jelen felmérésben részt vevő nők először nőgyógyászati kivizsgáláson estek át. A hormonstátusz megállapítására a ciklusnap figyelembevételével a szérum LH-, FSH, progeszteron-, prolaktin-, tesztoszteron-, androsztendion-, DEAS-, SHBG- szint meghatározását végeztük el. Az eredmények ismeretében és a klinikum függvényében további kiegészítő vizsgálatként a kismedence (az uterus és az ovarium) ultrahangos képét használtuk a polycystás ovarium szindróma (PCOS), illetve a multicystás ovarium (MCO) megerősítésére vagy kizárására. A vizsgált nők között 8 esetben szekunder amenorrhoea, 13-ban raromenorrhoea igazolódott, a többi esetben (n = 13) anovulatio állt az infertilitás hátterében. A hormonzavar hátterében 5 esetben állt PCOS, amit a kiegészítő ultrahangos vizsgálat is két esetben igazolt. A differenciáldiagnosztikai hormonvizsgálatokat, valamint egyéb kiegészítő képalkotó eljárásokat (hasi UH, koponya-CT, illetve MR) csak olyan mértékben végeztük el, ami a korrekt diagnózis felállításához, az organikus háttér teljes kizárásához szükséges volt. A vizsgálatba beválasztott betegek nem szedtek korábban antikoncipienst.

Az így kiválasztott nők körében (n = 38) került kiosztásra a BITE (= Bulimia Investigation Test, Edinburgh)

teszt, a menstruációs zavarok mögötti táplálkozási zavar, történetesen a rejtettebb bulimia nervosa prevalenciájának meghatározására. A megkérdezett nők (n = 38) közül összesen 34 esetben (n = 34) volt teljesen kitöltött és értékelhető a kérdőív.

A vizsgálatban felhasznált evészavar teszt a bulimia nervosa önbecslő kérdőív (BITE = Bulimia Investigation Test, Edinburgh) volt (13).

A teszt a bulimia nervosa megállapításához szükséges kritériumok egyszerűsített, tételekben feldolgozott változata. Interjúval alátámasztva a klinikai és a szubklinikai bulimia nervosa és a binge eating disorder (falásrohamokkal járó evészavar, ahol nincsenek súlycsökkentő manőverek, ezért gyakori az obesek körében) diagnózisok megállapítására alkalmas.

A teszt két részből áll: első fele 16 tétel, amely az általános demográfiai adatokon túl az étkezési szokásokra, az ideális testsúlyra, valamint az addikciókra és a depresszióra (ehhez kapcsoltan az öngyilkossági késztetés és kísérlet, a családon belül is) vonatkozik. Míg a második rész a „Táplálkozási magatartás" címszó alatt a tüneti skála 33 kérdésében a bulimiára jellemző tüneteket, a súlyossági skála további három pontjában a falásrohamok és a súlycsökkentő manőverek mennyiségét és minőségét méri fel.

A tüneti skála alapján 30–20 pont közötti összpontszám esetén beszélhetünk klinikai bulimia nervosáról. A 19–10 pont közötti értékek a szubklinikai formának felelnek meg, míg a 9 és ennél kevesebb pontszámok jelentik a normálértékeket. A súlyossági skálánál az 5 és az afeletti összpontszámot nevezzük klinikai súlyosságúnak.

Statisztikai módszerek

Az adatok elemzése számítógéppel, SPSS programcsomag felhasználásával készült (21).

Leíró statisztikával az egyes változók (életkor, testmagasság, testsúly, testtömegindex, hormonkoncentrációk, BITE-összpontszám, BITE-súlyosság) minimum és maximum értékeit, valamint ezek számolt átlagait vizsgáltuk. A korrelációanalízis az egymintás t-próbával a fenti változók közötti összefüggéseket igazolták, amit akkor tekintettünk szignifikánsnak, ha $p < 0,01$ volt.

Eredmények

A nőgyógyászati panaszokkal, menstruációs zavarral küszködő nők körében összesen 34 (n = 34) esetben volt értékelhető a kitöltött BITE-teszt.

A mért demográfiai adatokból az életkort, a testsúlyt, a testmagasságot és az ezekből számított testtömegindexet (= body mass index, BMI), valamint ezek átlagát emeltük ki. Az adatokat a *2. táblázat* szemlélteti. Megjegyzendő, hogy 1 esetben találtunk az anorexia klinikai (BMI < 17,5 kg/m^2, 16,96kg/m^2) és további 5 esetben a szubklinikai (BMI < 19,00 kg/m^2) formájának megfelelően kórosan sovány pácienst. A vizsgáltak között négyen voltak kórosan elhízottak (BMI < 30,00 kg/m^2) és 12-en (35,3%) jártak már fogyókúrás szalonban, vagy kondícionáló klubban. A teljes populációt (n = 34) tekintve négy (11,8%) nőt kezeltek már kórházban vagy járóbeteg keretek között a kóros táplálkozási szokásai, evészavara miatt.

Az általános adatok közül kiemelendő, hogy a megkérdezettek közül 17-en (50%) vallották magukat depressziósnak, közülük 5 nő (14,7%) suicid gondolatokról is beszámolt. A családi terheltséget mutatta, hogy 6 esetben depressziós és 7 esetben alkoholista családtagokról tettek említést a betegek.

2. táblázat: A vizsgált betegek fontosabb demográfiai adatai

Demográfiai adatok (n = 34)	Minimum	Maximum	Átlagérték /SD
Életkor (év)	19	35	25,26/4,72
Testmagasság (m)	1,55	1,76	1,66/0,055
Testsúly (kg)	48	95	64,3/12,5
Kívánt testsúly (kg)	45	68	55,44/10,3
Testtömegindex (kg/m^2)	16,96	37,11	23,3/4,6

A BITE-tesztben kapott értékeket az alskálák szerinti felosztásban a *3. táblázat* szemlélteti. Eszerint egy esetben fordult elő interjúval alátámasztott klinikai bulimia nervosa. Megjegyzendő, hogy az illető személyt korábban kezelték depresszió és evészavar tünetei miatt. A szubklinikai bulimia nervosa feltételeinek 6 személy (6/34) felelt meg. A hét beteg BMI átlaga 27,2 kg/m^2, ami az enyhén túlsúlyos kategóriába tartozik. Ezen betegek további adatait a *4. táblázat* foglalja össze. 9 esetben találtunk néhány tünetben eltérést a táplálkozási magatartás vonatkozásában, de ez a szubklinikai bulimia nervosa diagnózis megállapításához kevésnek bizonyult, ezért ezt „átmeneti" formának neveztük el (*3. táblázat*). Ez utóbbi két csoportot együttesen EDNOS néven tartja számon az irodalom. Ebben a csoportban az 5 (5/34) binge eating disorder személy testtömegindex átlaga 26,95kg/m^2 volt. Náluk a súlyossági skálában kapott értékek patológiásak (5 feletti pontszám), míg a csoportra jellemző tüneti skála alacsonyabb értékű. Az ún. „normális kontroll" csoportba (n = 18) tartoztak azok az infertilis nők, akik a teszt értékelése alapján nem szenvedtek evészavarban.

A nőgyógyászati eredmények közül kiemelendő, hogy a klinikai bulimia nervosában szenvedő páciens nőgyógyászati panaszként raromenorrhoeát, anovulatiót említett, amihez a laboratóriumi eredmények szerint kórosan alacsony SHBG-, FSH- és LH-, illetve kórosan magas androsztendionszintek társultak. Figyelemre méltó, hogy a teljes vizsgált populációban jellemző volt a raromenorrhoea (30,5/20,4SD ciklusnapátlag). A BITE által szelektált (n = 18) normális kontroll csoportban ez az átlagérték azonban 25,5 nap volt. A szubklinikai bulimia nervosa (n = 6) csoportban ehhez képest jelentősen magasabb (43,8) volt a ciklusnapátlag.

A betegek csoportonkénti hormonprofiljából az FSH- és LH-, valamint az androsztendionszint változásai emelendők ki. (*3. táblázat*). A szubklinikai bulimia nervosa mind a hat esetében kórosan alacsonyak voltak az FSH és LH értékek. A laboratóriumi eredmények között további eltérést jelzett a kórosan magas androsztendion hormonszint 5, a tesztoszteron 2, DEAS 2 és a prolaktin 1 esetben. Az ún. „átmeneti" csoportban 2 esetben voltak kórosan alacsonyak az FS- és LH-szintek, míg 5 esetben az androsztendion-, kettőben a tesztoszteron- és szintén kettőben a DHEAS-szintek voltak kórosan magasak. A „normális

3. táblázat: A BITE-teszt alskálái szerint megoszlás és a csoportokban észlelt kóros hormonértékek előfordulása

	Klinikai bulimia (n)	EDNOS (n)		Normális (n)
		szubklinikai bulimia	átmeneti forma	
BITE tüneti skála	(30–20 pont)	(19–15 pont)	(14–10 pont)	(< 10 pont)
	1	6	9	18
súlyossági pont	6/1	35/6	43/9	34/18
BITE súlyossági skála	(< 5 pont)	(4–5 pont)	(3–1 pont)	(0 pont)
	5	9	14	6
FSH/LH ↓ *	1	6	2	7
androsztendion ↑ **	1	5	5	8
tesztoszteron ↑	0	2	2	7
DHEAS ↑	0	2	2	4

↓ * = a normáltartomány alatti érték; ↑ ** = a normáltartomány feletti érték

4. táblázat: A BITE által kiválasztott klinikai és szubklinikai bulimia nervosában szenvedő betegek hormonprofilja

Beteg	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
BMI (kg/m^2)	37,1	27,33	21,48	31,14	28,01	18,34	27,3
Ciklusnap	42	63	38	3	28	31	29
FSH (U/l)	5,68	3,61	1,97	4,57	2,2	3,0	2,02
LH (U/l)	12,61	8,49	2,18	30,9	2,7	2,3	3,33
Progeszteron (ng/ml)	0,32	1,355	0,950	0,410	0,420	2,8	
Prolaktin (ng/ml)	7,34	7,59	10,61	12,50	12,4	12,88	30,54
SHBG (nmol/l)	15,2	65,96	68,54	54,00	114	23,17	
Ösztradiol (pg/ml)	54,00	107,00	52,00	56,00		187,00	31,00
Tesztoszteron (nmol/l)		4,861	2,350	2,292	5,2	3,9	
Androsztendion (ng/ml)	5,427	4,616	4,200	3,310	7,1	6,100	
DHEAS (ug/ml)		5,408	1,200	2,448	3,8	5,523	
TSH (mU/l)	1,421	2,199	1,842	3,245	2,312	2,802	1,223
Cortisol			150,40	320,00	182,4	169,90	

kontroll" csoportban (n = 18) hét esetben volt alacsony FSH- és LH- érték, míg 8 esetben az androsztendion- és hét esetben a tesztoszteron-értékek (*3. táblázat*) voltak magasabbak a normális standardnál.

Megbeszélés

A jelen tanulmány az infertilitás, az anovulatio és a szekunder amenorrhoea hátterében a táplálkozási magatartás egyik klasszikus zavarának, a rejtettebb bulimia nervosának a prevalenciáját mérte fel a BITE-teszt segítségével. További cél az evészavarhoz kapcsolódva megjelenő nőgyógyászati hormoneltérések felmérése volt. A figyelem a szubklinikai formára terelődött, ahol még nem fixálódott a táplálkozási zavar, így a helyes táplálkozási szokás visszaállításával az esetleges hormonális eltérések könnyebben visszafordíthatók lehetnek. A figyelem a nemzetközi irodalomban is egyre inkább a latens, nehezebben felismerhető, szubklinikai formák felé fordult. Ugyanis ezek terápiás befolyásolhatósága reménykeltőbb, nagyobb a remisszióra az esély.

Az általunk kiválasztott infertilis nők (n = 34) körében az organikus háttér kizárása után a BITE-teszt segítségével a bulimia nervosa előfordulási gyakoriságát mértük fel. Eszerint az evészavar prevalenciája (47%) megegyezik a korábbi hazai és a nemzetközi adatokkal (16–18, 22). A magas számadat az evészavarok és a nőgyógyászati panaszok, történetesen a bulimia és az infertilitás közötti szoros korrelációt jelzi. Ezt igazolták *Kreipe és mtsai* tanulmányai is, amelyben a szubklinikai evészavarban szenvedők (n = 15 és n = 7) között 93,4% illetve 100% volt a menstruációs zavar, a normális kontroll csoporthoz (n = 17, 11,7%, illetve 15%) képest (12). *Beals és mtsa* a szubklinikai evészavarban szenvedő női atléták (n = 24) között a fiziológiai, viselkedésbeli és pszichés változásokat vizsgálták. A szerzők szerint az atléták ezen csoportjában gyakoribb volt a menstruációs zavar (oligomenorrhoea, amenorrhoea, irreguláris ciklus) előfordulása (61%), mint a nem evészavaros kontrollcsoportban (35%). Figyelmet érdemelt, hogy a szubklinikai evészavar csoportban több (51% versus 33 %) kontraceptívum felírására volt szükség (3). Ez is azt a korábban már említett gondolatot tükrözi, miszerint sokkal gyakoribb a rejtetten maradt evészavarban tüneti kezelésként a kontraceptívumok adása.

Az infertilis nők táplálkozási zavara mögött a hormonstátus változásának feltérképezésére korlátozott létszám (n = 34) állt a rendelkezésre. Az általunk vizsgált populációt elsősorban a kórosan alacsony LH- és FSH-értékek (p = 0,001), valamint a kórosan magas androsztendionszint jellemezték, amelyek az evészavar tüneteinek súlyosságával arányosak voltak. A legnagyobb prevalenciát a szubklinikai bulimia nervosában találtunk. Az andosztendionszint emelkedése és a BITE egyes faktorai közötti szoros korreláció (BITE tüneti skála, p = 0,264, BITE súlyossági skála, p = 0,123) mutatkozott, de ez nem volt szignifikáns. Ha figyelembe vesszük, hogy a BITE sú-

lyossági faktora nem csak a falásrohamokat, hanem a súlycsökkentő manővereket (például a testedzést) is magában foglalja, akkor az eredmény érthető.

Az evészavarban jelentkező infertilitás mögötti hormonális változásokról szóló elméletek közül azokat emeltük ki, amelyek összefoglaló jellegűek és/vagy több szerző által is megerősítést nyertek. *Warren és mtsa* szerint túlzott testedzéskor a hypotalamus diszfunkciója a GnRH gátlásán keresztül hypooestrogenismushoz vezethet, és ez okozhatja a menses késését, a cikluszavart, míg hyperandrogenismust ritkábban találtak kórokként (24). Érdemes megjegyezni, hogy *Constantini és mtsai* úszókban viszont nem az ösztrogénszint csökkenését, hanem a hyperandrogenismust gondolták a menstruális diszfunkciók hátterében (5). Tény azonban, hogy az LH szelektívebben gátolt, érzékenyebb változó, mint az FSH. Az elégtelen luteális fázis pedig oligomenorrheat és anovulációt eredményezhet (6, 7, 12, 19, 24). *Souza és mtsa* számos tanulmányt áttekintve hasonló következtetésre jutottak. A szerzők atlétákban és anorexia nervosában tanulmányozták a hormonháztartást. Mindkét esetben a gonadotrop serkentő hormon (= GnRH) pulzatilitásának zavarát, alacsonyabb LH- és FSH-hormonszinteket és szekunder hypooestrogenismust észleltek. Különbség abban adódott, hogy a sportolóknál a fizikai aktivitás fokozódása, míg anorexiában a helytelen és elégtelen táplálkozás, az emócionális stressz (ACTH- és cortisol-szint-emelkedés) dominált a kiváltó tényezők között (20). Saját vizsgálatunkban úgy tűnik, mintha a hyperandrogenismus lenne a domináló az EDNOS csoportjában, a szoros korreláció is a BITE értékei valamint az androsztendionszint patológiás fokú emelkedése között jelentkezett.

Kreipe és mtsai kiváltó faktorként nem annyira az alultápláltságot, az alacsony testsúlyt, mint inkább az étkezésben való drámai váltakozást, az ún. „crash diet" hatását tették felelőssé (12). A hormonális változások magyarázatát keresve ehhez az elgondoláshoz kapcsolódnánk, mert az általunk vizsgált szubklinikai bulimia nervosa csoportban sem volt kórosan sovány (BMI: 25–30kg/m^2). Megjegyzendő, hogy a betegeknél (n = 34) a BMI mind a BITE tüneti skálájával (p = 0,003), mind súlyossági skálájával (p = 0,033) szignifikánsan korrelált. Hasonló eredményre jutottak *Kopp és mtsai*, akik a tápláltság, diétázás és a testedzés hatását vizsgálták a menstruációs ciklus változására vonatkozóan (11).

Több szerző összefoglaló munkájában a feltétlen ösztrogénpótlás szükségességét kérdőjelezi meg: a korai evészavar rendezésével a hormonális állapot visszafordíthatóságát mérlegelték (7, 10, 11, 24).

Összefoglalásként elmondható, hogy az infertilitás, a menstruációs panaszok mögött az evészavarok közül a rejtettebb bulimia nervosa előfordulása gyakori. A nőgyógyászati tünetek érzékeny mutatói, indikátorai lehetnek a gyakran normális testúlyú, vagy kissé elhízott bulimiás betegeknek, akik titkolják ugyan kóros táplálkozási szokásaikat, azonban nemi identitásuk, szexualitás iránti igényük normális, vagy fokozottabb az átlagnál, de semmiképpen sem gátolt, mint például anorexia nervosában. Ezért amíg a szubklinikai formában vagy kezdődő kórképben levő betegek számára az evészavar önmagában nem okoz intrapszichés vagy interperszonalis problémát, addig a nőgyógyászati panaszok miatt már jelentkezhetnek a nőgyógyászati szakrendeléseken. A sikeres prevenció érdekében, fontosak az epidemiológiai vizsgálatok és a korai diagnózis.

IRODALOM: 1. *American Psychiatric Association.:* Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th. ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994, 549-550. old. – 2. *American Psychiatric Association.:* Practice Guideline for the Treatment of Patients with eating disorders (Revision). Am. J. Psychiatry., 2000, *157,* 1S-39S. – 3. *Beals, K. A., Manore, M. M.:* Behavioral, psychological, and physical characteristics of female athletes with subclinical eating disorders. Int. J. Sport Nutr. Exer. Metab., 2000, *10,* 128-143. – 4. *Cantopher, T., Evans, C., Lacey, J. H.,és mtsai.:* Menstrual and anovulatory disturbance in bulimia. Brito, Med. J., 1988, *297,* 836-837. – 5. *Constantini, N. W., Warren, M. P.:* Menstrual dysfunction in swimmers: a distinct entity. J. Clin. Endocrin. Metab., 1995, *80,* 2740-2744. – 6. *Copeland, P. M., Sacks, N. R., Herzog, D. B.:* Longitudinal follow-up of amenorrhea in eating disorders. Psychosom. Med., 1995, *57,* 121-126. – 7. *Cumming, D. C., Cumming, C. E.:* Estrogen replacement therapy and female athletes. Sports Med., 2001, *31,* 1025-1031. – 8. *Greil, A. L.:* Infertility and pschological distress: a critical review of the literature. Soc. Sci. Med., 1997, *45,* 1679-1704. – 9. *Heebink, D. M., Sunday, S. R., Halmi, K. A.:* Anorexia nervosa and bulimia nervosa in adolescence: effects of age and menstrual status on psychological variables. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, 1995, *34,* 378-382. – 10. *Johnson, W. G., Carr-Nangle, R. E., Bergeron, K. C.:* Macronutrient intake, eating habits, and exercise as moderators of menstrual distress in healthy women. Psychosom. Med., 1995, *57,* 324-330. – 11. *Kopp-Woodroffe, S. A., Manore, M. M., Dueck, C. A. és mtsai.:* Energy and nutrient status of amenorrheic athletes participating in a diet and exercise training intervention program. Int. J. Sport Nutrit., 1999, *9,* 70-88. – 12. *Kreipe, R. E., Strauss, J., Hodgman, C. H., és mtsai.:* Menstrual cycle abnormalities and subclinical eating disorders: a preliminary report. Psychosom. Med., 1989, *51,* 81-86. – 13. *McCluskey, S., Evans, C., Lacey, J. H. és mtsai.:* Polycystic ovary syndrome and bulimia. Fertil. Steril., 1991, *55,* 287-291. – 14. *Pirke, K. M., Schweiger, U., Strowitzki, T. és mtsai.:* Dieting causes menstrual irregularities in normal weight young women through impairment of episodic luteinizing hormone secretion. Fertil. Steril., 1989, *51,* 263-268. – 15. *Pomeroy, C., Mitchell J. E.:* Medical complications and management of eating disorders. Psychiatric Annals, 1989, *19,* 488-493. – 16. *Resch, M.:* A női atléta triász: anorexia nervosa, amenorrhea, osteoporosis. Orv. Hetil., 1997, *138,* 1393-1397. – 17. *Resch, M., Szendei, Gy., Nagy, Gy. és mtsa.:* Menstruációs és evészavarok prevalenciája infertilis nők körében. Orv. Hetil., 1998, *139,* 287-291. – 18. *Resch, M., Nagy, Gy., Pintér, J. és mtsai.:* Eating disorders and depression in Hungarian women with menstrual disorders and infertility. J. Psychosom. Obstet. Gynecol., 1999, *20,* 152-157. – 19. *Shangold, M., Rebar, R. W., Wentz, A. C. és mtsai.:* Evaluation and management of menstrual dysfunction in athletes. JAMA, 1990, *263,* 1665-1669. – 20. *Souza, M. J., Metzger, D. A.:* Reproduktive dysfunction in amenorrheic athletes and anorexic patients: a review. Med. Sci. Sports Exer., 1991, *23,* 995-1007. – 21. *SPSS Inc.* SPSS Base system reference guide release 6.0.Chicago: SPSS. 1993. – 22. *Stewart, D. E., Robinson, G. E., Goldbloom, D. S. és mtsa.:* Infertility and eating disorders. Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, *163,* 1196-1199. – 23. *Sundgot-Borgen, J., Larsen, S.:* Pathogenic weight-control methods and self-reported eating disorders in female elite athletes and controls. Scand. J. Med. Csi. Sports, 1993, *3,* 150-155. – 24. *Warren, M. P., Perlroth, N. E.:* The effects of intense exercise on the female reproductive system. Hormones and sports. J. Endocrinol., 2001, *170,* 3-11.

(Resch Mária dr., *Budapest,* Bajcsy-Zs. út 22. 3/6. 1051)

Herceptin®

Trastuzumab

anti-HER2 monoclonal antibody

Roche

Célzott kezelés emlőrákban

Életet ad[1]

A túlélés növelésére HER2 pozitív emlőrákban[1].

Figyelmébe ajánljuk a mellékelt rövid alkalmazási előiratot. Kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előiratot a gyógyszer alkalmazása előtt, mely a Roche (Magyarország) Kft.-től beszerezhető! Cím: 2040 Budaörs, Edison utca 1., tel.: 23-446-800

További információért keresse fel a www.her2status. com valamint a www.roche.hu weboldalakat!

1., N Engl J Med 2001; 344:783-92.

A Herceptin rövidített alkalmazási előirata.

Hatóanyag: trastuzumab
Javallatok: olyan metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek kezelésére, akiknek daganata HER2 túlexpressziót mutat, monoterápiaként adva olyan betegeknek, akik metasztatikus betegségük kezelésére már legalább két kemoterápiás kúrában részesültek, vagy kombinálva paclitaxellel olyan betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metasztatikus betegségük kezelésére és nem kezelhetők anthracyclinnel. A Herceptin csak olyan betegeknek adható, akik tumora 3+ szintű HER2 túlexpressziót mutat, immunhisztokémiai módszerrel meghatározva.
Adagolás és beadás módja: A kezdő, telítő dózis 4mg/testsúlykilogram 90 perc alatt, ezután hetente 2 mg/ tskg 30 perc alatt, iv infúzióban adva. Nem adható mint intravénás bolus. A betegeket meg kell figyelni, az első infúzió után 6 óra hosszat, a további infúziók után 2 óra hosszat, hogy fellép-e láz, hidegrázás, vagy más, az infúzióval kapcsolatos tünet. Az infúzió megszakításával ezek a tünetek csökkennek. A tünetek csökkenése után az infúzió tovább folytatható. A Herceptin addig adandó, amíg a betegség nem progrediál.
Ellenjavallatok: a trastuzumab vagy a készítmény más összetevői iránti túlérzékenység.
Mellékhatások (monoterápiaként): az infúzióval kapcsolatos tünetek, elsősorban láz és hidegrázás, főleg az első infúzió során. Izolált esetekben anafilaxiás reakció. Szívelégtelenség (NYHA osztály II-IV.). A hematológiai toxicitás nem gyakori.
Mellékhatások (paclitaxellel kombinálva): az infúzióval kapcsolatos tünetek, elsősorban láz és hidegrázás, főleg az első infúzió során. A hasmenés előfordulási gyakorisága nőtt. A hematológiai toxicitás növekedett a Herceptin és paclitaxel kombinációt adva, a paclitaxelt önmagában kapó betegekhez viszonyítva. Súlyos máj- és vesekárosodás ritka. Szívelégtelenség (NYHA osztály II-IV.)
Figyelmeztetés: a Herceptin kezelést csak olyan orvos kezdheti meg, aki járatos a citotoxikus kemoterápia alkalmazásában! Súlyos mellékhatásokat, mint pl. dyspnoe, hipotenzió, nehézlégzés, bronchospasmus, tachycardia, csökkent oxigén szaturáció és respirációs distress, a Herceptin infúzió ritkán váltott ki. Ritkán ezen reakciók klinikai lefolyása fatális kimenetelhez vezetett. Azon betegek, akiken előrehaladott rosszindulatú folyamatuk vagy kísérőbetegségük komplikációjaként nyugalmi dyspnoet észlelnek, a fatális kimenetű infúziós reakció veszélye nagyobb. Súlyos szívelégtelenség (NYHA osztály IV.) is előfordult, mely néhány esetben halállal végződött. A Herceptin-nel kezelni szándékozott betegeket, különösen az előzőleg anthracyclinnel és cyclophosphamiddal (AC) kezelt betegeket a kezelés megkezdése előtt kardiálisan értékelni kell, anamnézist kell felvenni, fizikális vizsgálatot, elektrokardiogrammot, echokardiogrammot és/vagy MUGA-scan-t kell végezni. Gondos előny-hátrány elemzést kell végezni, mielőtt a Herceptin terápia megkezdése mellett döntenek. A szívműködést tovább kell ellenőrizni a kezelés folyamán (pl. 3 havonta).
Terhesség: A Herceptint nem szabad terhességben adni, csak ha az anyára vonatkozó előny nagyobb, mint a magzatra vonatkozó kockázat.
Szoptatás: nem lehetséges a kezelés folyamán és még 6 hónapig az utolsó dózis Herceptin után.
Csomagolás: egy 150 mg trastuzumab-ot tartalmazó üvegcse.
Kiadhatóság: vényre kiadható, fekvőbeteg-gyógyintézeti háttérrel rendelkező szakambulancián alkalmazható gyógyszer.

Kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előiratot a gyógyszer alkalmazása előtt, mely a Roche (Magyarország) Kft.-től beszerezhető!T További információért forduljon a Roche (Magyarország) Kft.-hez!

Cím: 2040 Budaörs, Edison u. 1. Tel: 23/446-800, Fax: 23/446-860
Herceptin 12/08/2002.

Connexin 26/35delG mutáció gyakorisága és jellemző fenotípusa Magyarország északkeleti régiójában vizsgált hallássérült és kontroll esetekben

Tóth Tímea dr.[1], Kupka, Susan dr.[2,3], Blin, Nicolaus dr.[3], Pfister, Markus dr.[2] és Sziklai István dr.[1]

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar Fül-orr-gégeklinika, Debrecen (intézetvezető: Sziklai István dr.)[1]
Tübingeni Orvostudományi Egyetem Fül-orr-gégeklinika, Tübingen (Németország) (intézetvezető: Zenner, Hans-Peter dr.)[2]
Tübingeni Egyetem Humán Genetikai és Antropológiai Intézet, Tübingen (Németország) (intézetvezető: Blin, Nikolaus dr.)[3]

Bevezetés: Az öröklődő nagyothallás egy heterogén megbetegedés, melyet számos gén és azok különböző öröklődési módja határoz meg. A nem szindrómás nagyothallás egyike a leggyakoribb érzékszervi megbetegedéseknek a világon. A gap junction proteint (connexin 26) kódoló *GJB2* génben történt mutációk az autoszomális recesszíven öröklődő esetek 50%-ért, míg a sporadikusan fellépő esetek 15–30%-ért felelősek. *Célkitűzés:* A tanulmányban Északkelet-Magyarországról 15 nagyothalló család és 30 sporadikusan fellépő hallássérült eset analizálása történt molekuláris biológiai módszerekkel a *GJB2* génben előforduló leggyakoribb mutációra (35delG) nézve. *Módszer:* Az említett mutáció kimutatása polimeráz láncreakció után *BsiYI* enzimemésztéssel történt. A 35delG mutációra homozigóta 52 beteg esetében az audiogramokat évekre visszamenőleg lettek kiértékelve. *Eredmények:* Az esetek 70%-ában praelinguális eredetű, szenzorineurális típusú, bilaterális, szimmetrikus nagyothallás volt megfigyelhető progreszszió nélkül. A küszöb audiometria görbéje közel azonos arányban ereszkedő vagy lapos volt. A mutáció hordozási gyakorisága a szerzők által vizsgált kontrollcsoportban 5,1%. *Következtetés:* A maradék esetben a fenotípus ettől eltért, mely az azonos genetikai hibára visszavezethető nagyothallás változó klinikai képben történő megjelenésének előfordulását támasztotta alá.

Kulcsszavak: Connexin 26/35delG mutáció, hallásvesztés, fenotípus, audiogram, hordozási frekvencia

The phenotypic manifestation and frequency of the 35delG mutation in the Connexin 26 gene in North-east-Hungarian individuals and patients with hearing impairment. *Introduction:* Hereditary hearing impairment is a heterogeneous disorder showing different pattern of inheritance and involving a multitude of different genes. Mutations in the *GJB2* gene, especially the 35delG mutation, have been established as a major cause of inherited and sporadic non-syndromic deafness in different populations. Mutations in *GJB2* gene, encoding gap junction protein (Connexin 26), may be responsible for up to 50% of cases of autosomal recessive non-syndromic hearing impairment and in 15–30% of sporadic cases. *Study design:* The authors analyzed 15 north east Hungarian families and 30 sporadic cases with nonsyndromic hearing impairment for the 35delG mutation. *Methods:* DNA were tested for the common 35delG mutation by a polymerase chain reaction based restriction enzyme assay *(BsiYI). Results:* Fifty two patients showing a homozygous 35delG mutation were audiological examined. Ordinarily these patients showed a prelingual, sensorineural, bilateral, symmetric hearing loss without progression. The audiograms were characterized by sloping or flat patterns. The carrier frequency of the 35delG mutation among control group was 5.1%. *Conclusion:* The phenotypic manifestation varied in 30% of all analyzed patients, making genetic counseling extremely difficult. Due to this knowledge mutation analysis of GJB2 cannot distinctly predict the degree of hearing impairment.

Key words: Connexin 26, 35delG mutation, hearing impairment, phenotype, audiogram, carrier frequency

A nagyothallás több mint 350 millió érintettel az egyik leggyakoribb szenzorineurális megbetegedés a világon (World Health Organisation). A gyermekkorban fellépő nagyfokú nagyothallás prevalenciája kb. 1/1000 (9). A halláskárosodás felosztható öröklődő és szerzett esetekre. Ezen belül a gyermekkori nagyothallás kb. 60%-ért genetikai defektus a felelős, bár ez csak az esetek kis részében derül ki. Közel 150–200 gén által kódolt és a belső fülben fontos szerepet játszó génproduktumot tartanak felelősnek az örökletesen fellépő nagyothallásért (9). Ennek nagy része ma még ismeretlen, hiszen eddig csupán 23 gén ismert, melyeket az elmúlt 5 évben azonosítottak.

A szindrómás nagyothallással ellentétben, ami inkább domináns öröklődésű, a nem szindrómás hallásvesztés 70–80%-a recesszív öröklésmenetet mutat. Ezekben az esetekben általánosságban elmondható, hogy a fenotípus praelingualis kezdetű és nagyfokú nagyothallással jár, mely minden frekvenciát érint. Ezeknél a gyermekeknél késve és alig indul be a beszédtanulás, speciális kezelésre szorulnak. A recesszív esetek között a klinikai kép alapján nem lehet különbséget tenni, molekuláris diagnosztika nélkülözhetetlen a pontos kórisme megállapításához (12). A genetikai hiba tisztázása elengedhetetlen a klinikai kép és a patomechanizmus megértéséhez, ill. az esetleges terápia beállításához.

A nem szindrómás nagyothallás más klinikai szimptómával nem társul. Az első nem szindrómás nagyothallásért felelős lokuszt (gén helye a kromoszómán) – DFNB1 (DFN = deafness, B = recesszív) – 1994-ben azonosították a 13q11 kromoszómán (4). Pár év múlva a gén (*GJB2*) identifikálásával kiderült, hogy ez egy gap junction proteint kódol, melyet connexin 26-nak hívnak. Ma már közel 60 hallásért felelős lokusz ismert, melynek száma évente nő (14). Mégis különösen fontos szerepe igazolódott a *GJB2* génnek a recesszíven öröklődő nem szindrómás esetek közel 50%-ában, ill. a sporadikusan fellépő esetek 15–30%-ában (2). A gén által kódolt gap junction protein szerepe a belső fül sejtjei között lévő ionhomeosztázis kialakításban van. Maga a fehérje négy transzmembrán, három citoplazmatikus és két extracelluláris egységből áll. Hat connexin fehérje alkot egy connexont, és két szomszédos sejt connexonja tényleges gap junction csatornát képez.

Immunhisztokémiai vizsgálatok kimutatták, hogy a connexin 26 a szívizomban, simaizomban, vesében, májban és a cochleában is expresszálódik. A cochleán belül két nagy hálózata figyelhető meg: 1. a szőrsejteket körülvevő epithelialis sejtek csoportja, 2. mesenchymalis sejtek a stria vascularisban és a limbus, ill. a ligamentum spiralisban (6, 7). A connexin 26 pontos funkciója még nem ismert, bár annyi bizonyos, hogy a belső fülben történő káliumion-cirkulációban vesz részt.

A *GJB2* gén 681 bázispárral kis génnek számít, mely csupán egy kódoló exont tartalmaz. Eddig közel 50 féle mutáció ismert a génen belül, mely akár recesszív, akár domináns öröklésmenetet is mutathat. A recesszív esetek 50%-áért egy bizonyos mutáció, a 35delG a felelős (2). Ennek során egy hat guaninból álló szekvenciaszakaszból egy guanin kiesik, ami kereteltolódáshoz (frameshift) és egy ezt követő stop kodonhoz vezet. Így a transzláció során funkcióval nem rendelkező polipeptidlánc képződik, mely csupán 12 aminosavból áll az eredeti 226 helyett. Ezáltal a káliumion cirkulációja a Corti-szervben zavart szenved, s feltételezik, hogy a lokálisan kialakuló K^+-intoxikáció következménye a hisztopatológiai vizsgálatokkal is kimutatott szőrsejt-degeneráció, stria vascularis agenesia és a membrana tectoria szerkezeti felbomlása (5).

Tanulmányunk célja, hogy meghatározzuk az északkelet-magyarországi populációban a 35delG mutáció gyakoriságát, valamint a 35delG homozigóta hallássérült betegekben észlelhető klinikai kép (fenotípus) feldolgozásával segítséget nyújtsunk a congenitalis eredetű, nem szindrómás halláscsökkent esetek eredetének diagnosztizálásához.

Anyag és módszer

Északkelet-Magyarország területéről (Hajdú-Bihar megye, Szabolcs-Szatmár-Bereg megye) összesen 15 olyan hallássérült családot vizsgáltunk meg, ahol a családban két vagy több személynél congenitalis eredetű, szenzorineurális típusú, bilaterális hallásvesztés (minden frekvencián > 50 dB) volt kimutatható. A családok között nem ismert vérrokoni kapcsolat. Ezen kívül 30 sporadikusan fellépő (normális hallású szülők hallássérült gyermeke), ismeretlen eredetű nagyothalló, valamint 215 normális hallású személyt vizsgáltunk ugyanerre a mutációra nézve. Az utóbbi esetben a mutáció hordozási gyakoriságának megállapítása volt a célunk. A betegek a genetikai kutatásban saját elhatározásukból vettek részt, melyet a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága által jóváhagyott beleegyező nyilatkozat aláírásával erősítettek meg.

Tanulmányunkban szereplő minden egyes beteg esetében az anamnézis kikérdezése után legalább három generációra visszamenő családfakészítés történt. A nehezen kommunikáló páciensek esetében a beszélgetés jeltolmács segítségével folyt. Ezt követően a betegek egy általános, de mindenre kiterjedő fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálaton estek át, kizárva ezzel az esetleges szindrómás vagy más eredetű halláskárosodás lehetőségét. Küszöbaudiometria-vizsgálattal hallásküszöb-meghatározás történt – légvezetés 125–8000 Hz, csontvezetés 250–4000 Hz frekvenciákon – melyet minden esetben tympanometria követett. Otoakusztikus emisszió, ill. BERA-vizsgálatot csak abban az esetben végeztünk, ha a gyermek a hagyományos szubjektív vizsgálati módszerekkel nem volt megvizsgálható. Képalkotó eljárásos vizsgálat csupán három esetben végeztünk az esetlegesen felmerülő koponyán belüli csontdeformitás, ill. neurológiai eltérés kizárása céljából.

A páciensektől 3 ml EDTA-val kevert alvadásgátolt vért vettünk, és standard metodika szerint (Puregene Kit Gentra System, USA) leukocytákból DNS-t izoláltunk. A 35delG mutációra nézve a DNS-minták szűrése speciális primerrel történő PCR-reakció (polimeráz láncreakció) után *BsiYI* enzimemésztéssel történt. A keletkezett PCR-termék 207 bázispár nagyságú. A 35delG mutáció esetén az enzim felismerve ezt a régiót, megemészti a PCR-produktumot, és egy 181 bázispárnyi fragment képződik, melyet 6%-os poliakrilamid gélen futtatva tettünk kimutathatóvá. A pácienseket genotípusuk alapján három nagy csoportba soroltuk: 35delG vad típus, 35delG heterozigóta és 35delG homozigóta.

Eredmények

Az Északkelet-Magyarország területéről származó 15 hallássérült családból 11 családnál (73,3%) tudtuk a 35delG mutációt a *GJB2* génben identifikálni. Ez összesen 39 homozigóta nagyothallót jelent. A 30 sporadikus eset közül 13 esetben (43,3%) okozott nagyfokú halláskárosodást az említett genetikai hiba. Az 52 esetből 28 fő volt férfi és 24 nő, az átlagos életkor a vizsgálatkor 24,6 év volt. A legfiatalabb páciens 2 éves, a legidősebb 74 éves. További 19 familiáris, ill. 13 sporadikus esetben találtunk 35delG mutációra nézve heterozigóta hallássérült pácienst. Ezekben az esetekben a *GJB2* génen belüli egyéb mutációk analizálása szekvenálással jelenleg folyamatban van.

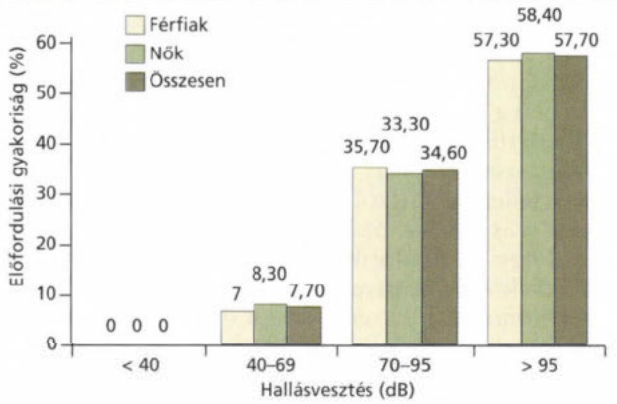
A tympanometria eredménye mindegyik esetben „A"-típusú görbét mutatott, mely kizárta a középfül érintettségét. Az elvégzett egyensúlyszervi vizsgálatok (spontán nystagmus, Romberg-, Bárány-próba, kalorikus ingerlés) a vestibularis funkcióban eltérést nem jeleztek. Az adatok feldolgozása az alábbi szempontok szerint történt.

Halláskárosodás mértéke

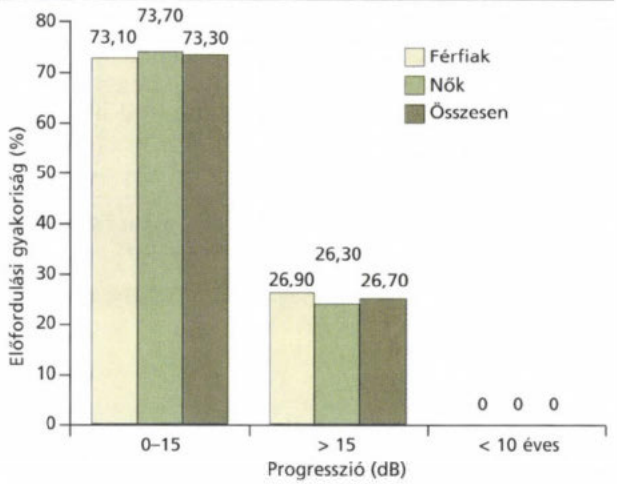
A nemzetközileg elfogadott szabályok értelmében kisfokú a hallásvesztés, ha a hallástartomány küszöbaudiometriás vizsgálattal 25–39 dB; közepes fokú, ha 40–69 dB míg nagyfokú, ha a hallásküszöb 70–95 dB között van az 500, 1000 és 2000 Hz frekvenciatartományban. Siketséggel határos halláskárosodásról beszélünk, ha a hallásküszöb > 95 dB. Kapott eredményeinket grafikusan ábrázoltuk *(1. ábra)*. Látható, hogy homozigóta betegeink 92,3%-ában (48 fő) a hallásvesztés mértéke > 70 dB. Csupán 4 esetben (7,7%) volt a hallásküszöb < 65 dB (500, 1000, 2000 Hz). A nemek között szignifikáns különbség nem volt kimutatható.

Progresszió

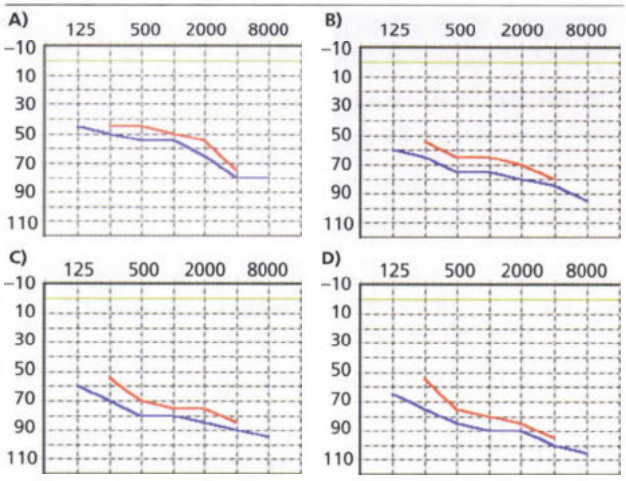
A hallásvesztés mértéke mellett második tényként a hallásvesztés romlását néztük az évek során. Progresszióról beszélünk, ha 10 év alatt a halláskárosodás mértéke > 15 dB az 500, 1000, 2000 Hz tartományban. Így a fiatal gyermekek adatai ebből kimaradtak (7 fő).



1. ábra: A 35delG homozigóta genotípusú betegek hallászcsökkenésének mértéke alapján történő csoportosítás nemzetközileg elfogadott beosztás szerint (kisfokú 25–39 dB; közepes fokú: 40–69 dB; súlyos fokú: 70–95 dB; siketséggel határos: > 95dB)



2. ábra: A nagyothallás progressziójának mértéke (10 éven belül a halláskárosodás mértéke > 15 dB az 500, 1000, 2000 Hz tartományokon) a vizsgált beteganyagban



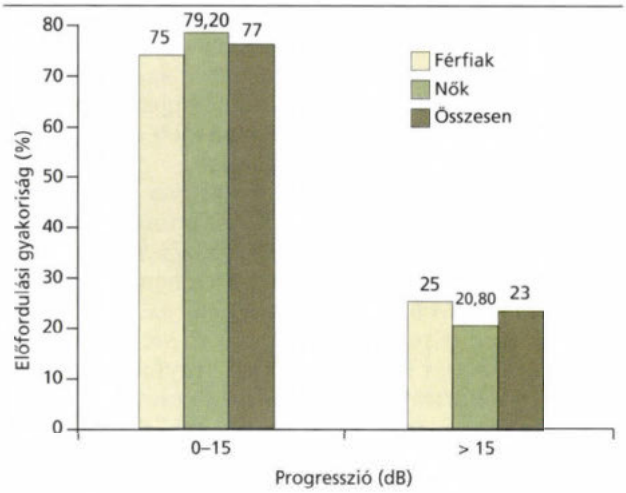
3. ábra: A nagyothallás progressziója 10 év alatt egy 35delG homozigóta nő esetében küszöb audiogramokon. [**A)** 1 év; **B)** 3. év **C)** 7. év; **D)** 10. év]. A kék vonal jelzi a légvezetést, a piros vonal a csontvezetést. Az ábrák csak az egyik oldali fül adatait tartalmazzák

Csupán az esetek egy negyede (26,7%) mutatott progressziót *(2. ábra)*, ebből 2 esetben a hallásromlás nagyobb volt, mint 30 dB *(3. ábra)*. Ebben az esetben sem volt kimutatható különbség a nemek között.

Görbe alakja

Az audiogram görbéjét figyelembe véve két típus volt megfigyelhető: lapos görbe, ill. a mély frekvenciák felől a magas frekvenciák felé ereszkedő görbe, amikor is a frekvenciákhoz tartozó küszöbértékek között a különbség > 20 dB. Az esetek 55,8%-ában (29 fő) volt az audiogram ereszkedő és 44,2%-ban lapos.

Aszimmetrikus nagyothallás (két oldal között a hallásküszöb > 15 dB) 12 főnél (23%) volt regisztrálható, de szignifikáns dominancia a két oldal között nem volt bizonyítható. Az esetek 77%-ban a nagyothallás szimmetrikus. Szintén nem volt kimutatható a nemek között jelentős különbség *(4. ábra)*.



4. ábra: Kétoldali szimmetrikus, ill. aszimmetrikus nagyothallás (két oldal között a hallásküszöb > 15 dB) aránya betegeink közt

1. táblázat: Nyolc 35delG homozigóta testvérpár összehasonlító táblázata a nagyothallás mértéke, a progresszió, a görbe lefutása és a szimmetrikus hallás alapján

Testvérpár	Hallásvesztés	Progresszió	Görbe lefutása	Két fül közti aszimmetria
A	< 65 dB; 80–95 dB	pozitív; negatív	lapos; lapos	nincs; 15–20 dB
B	> 95 dB; 80–95 dB	negatív; negatív	ereszkedő; lapos	nincs; nincs
C	65–80 dB; 65–80 dB	pozitív; negatív	lapos; lapos	15 dB; nincs
D	> 95 dB; > 95 dB	pozitív; negatív	lapos; ereszkedő	nincs; nincs
E	> 95 dB; > 95 dB	negatív; negatív	ereszkedő; ereszkedő	nincs; nincs
F	< 65 dB; > 95 dB	negatív; negatív	lapos; lapos	nincs; nincs
G	80–95 dB; > 95 dB	negatív; negatív	ereszkedő; ereszkedő	20 dB; 25 dB
H	80–95 dB; > 65–80 dB	pozitív; pozitív	lapos; ereszkedő	nincs; nincs

Testvérpár-analízis

Az 52 homozigóta beteg közül 8 testvérpárt (16 fő) tudtunk a fent említett szempontok szerint összehasonlítani *(1. táblázat)*. A hallásvesztés mértéke a 8 pár közül 5 esetben különböző volt. Három, a mutáció genotípusát tekintve azonos testvérpárnál eltérő a progresszió, a görbe lefutása és a kétoldali szimmetria.

Kontrollcsoport

A kontroll csoport 215 normális hallású személyből állt (105 férfi, 110 nő). Az átlagos életkor 23,4 év. A *connexin 26*/35delG genotipizálás során 11 esetben volt megfigyelhető a mutációra nézve heterozigóta, azaz hordozó állapot (5,1%).

Megbeszélés

Recesszíven öröklődő nem szindrómás nagyothalló esetek közel 50%-áért a *GJB2* génben történt 35delG mutáció a felelős (2). Az említett mutáció leggyakrabban az európai populációkban okoz megbetegedést, jóval magasabb gyakoriságot mutatva más földrészek országaihoz képest (3). Korábbi vizsgálatok Északkelet-Magyarországon 65,9%-os gyakoriságot mutatott a 35delG mutáció familiáris eseteiben (13). Éppen ezért tartjuk fontosnak a mutáció által megbetegedett hallássérültek adatainak klinikai szempontból történő feldolgozását. Összesen 52 homozigóta beteg adatai álltak rendelkezésünkre. Tanulmányunkban homozigóta betegeink legjellegzetesebb fenotípus sajátságait tesszük közzé több évre visszamenőleg feldolgozott adatok alapján.

Megegyezve más 35delG homozigóta betegek fenotípusáról szóló tanulmányokkal, a mi beteganyagunkban sem volt kimutatható kisfokú nagyothalló *(1. ábra)*. Viszont négy páciens esetében 70 dB-nél jobb hallásküszöbszint volt mérhető az 500, 1000, 2000 Hz tartományban (7,7%). Ezzel szemben több, mint 80%-ban a halláskárosodás nagyfokú, ill. a siketséggel határos volt (> 80 dB). Ellentétben *Murgia és munkatársai* megfigyeléseivel, mi a betegeink 26,7%-ánál progressziót tudtunk kimutatni (10). Ez az érték magasabb a *Denoyelle és mtsai* (1) által közölt adatoknál, de korrelál *Lefebvre* méréseivel (8). Homozigóta betegeink hallásgörbéi ereszkedő (55,8%) vagy lapos (44,2%) alakzatot mutatnak. Más minta nem volt megfigyelhető, megegyezve azzal, hogy eddig a szakirodalomban sem tettek említést más típusú görbéről.

A Északkelet-Magyarországról származó kontrollcsoport vizsgálata során a hordozási frekvencia gyakorisága 5,1% volt, mely érték kissé magasabb, mint a többi európai országokban eddig mért adatok *(2. táblázat)*. A magyar populációra jellemző pontosabb epidemiológiai adatokhoz kiterjedtebb területre vonatkozó nagyobb esetszámra van szükség. Viszont ez az érték mégis jelzés értékű, magyarázva a hallássérültek között a mutáció magas előfordulási gyakoriságát, s ezért is tartjuk fontosnak a *GJB2* gén vizsgálatát a rutin medicinában.

Általánosságban összefoglalva a 35delG homozigóta beteg legjellemzőbb tulajdonsága a praelinguális eredetű, nagyfokú, szenzorineurális típusú, bilaterális, szimmetrikus hallásvesztés progresszió nélkül. A jellemző küszöbaudiogram ereszkedő vagy lapos lefutású, közel azonos arányban. De megjegyezzük, hogy az általunk vizsgált kritériumok alapján betegeink fenotípusvariabilitása közel 30%-os volt. Ezt különösen jól szemlélteti a testvérpárok adatainak összehasonlító feldolgozása *(1. táblázat)*. Akár a halláskárosodás mértékét, a progressziót, a görbe lefutását vagy a szimmetrikus megjelenést nézzük, egyértelmű a különbség. A fenotípus megjelenése meglehetősen véletlenszerű, még az egyébként erre a génre nézve azonos genotípusú testvérpároknál is. Hiszen ha a hallásvesztés az egyik testvérnél csak közepes fokú, míg a másiknál a siketséggel határos, akkor az utóbbi beszédfejlődése jóval elmarad a jobban halló testvérétől. De a genetikai vizsgálatot mindkét esetben fontos elvégezni, hisz a mi beteganyagunk 7,7%-ában is 40–65 dB közti hallása volt a pácienseknek.

2. táblázat: A 35delG mutáció hordozási gyakorisága különböző európai országok normálpopulációiban

Normálpopuláció	Hordozási frekvencia (%)
Csehország	2,1
Dánia	2,1
Franciaország	1
Görögország	3,03
Írország	4,4
Nagy-Britannia	0,8
Németország	2
Norvégia	0,5
Olaszország	3,1
Spanyolország	2,5

Ellentétben azzal az általános mendeli megfigyeléssel, hogy az autoszomális recesszíven öröklődő betegségek fenotípus megjelenése közel állandó és mindig súlyos fokú, a *GJB2* gén 35delG homozigóta genotípus esetében ez nem teljesen helytálló. Ez megnehezíti a feltárt genotípus által a korrekt fenotípus megjósolásának lehetőségét is. Az sem mondható ki biztosan, hogy az évek során a hallásvesztés nem progrediál. Pontos magyarázat erre a variabilitásra ma még nem ismert, de feltételezések vannak. Legnagyobb a valószínűsége annak, hogy egyéb faktorok állnak a háttérben, melyek befolyásolják a betegség megjelenését és lefolyását. Ilyen befolyásoló tényező lehet a hallásgenetikában is csupán egy éve ismert „modifier gene" jelenléte, melyet egy DFNB26-hoz kapcsolódó nagyothalló pakisztáni családban írtak le. A gén *(DFNM1)* aktív állapotban szuppresszálni képes a homozigóta beteg várt fenotípusát, aki normális halló lesz (11), de akár más, eddig ismeretlen gének is befolyásolhatják a klinikai képet. Éppen ezért fontos, hogy genetikai vizsgálatot nem csak a nagyfokú hallássérülteknél, hanem a közepes fokú, veleszületett nagyothallóknál is elvégezzük, melyre a klinikánkon a lehetőség adott.

A vizsgálat beteganyagában kiemelkedő fontosságú az otoakusztikus emisszióval kiszűrt újszülöttek csoportja. A néhány hónapos korban elvégzett genetikai vizsgálat 35delG homozigóta esetekben egyértelműen bizonyítja a halláskárosodás tényét, megkímélve ezzel a csecsemőt a sorozatos egyéb vizsgálóeljárásoktól (például altatásban történő BERA-vizsgálat), valamint lehetőséget nyújt a korai hallókészülék-ellátásra, ill. a cochlearis implantatum beültetésére. Ezáltal nagyobb esélyük van a gyermekeknek az időben történő beszédtanuláshoz, a jobb mentális fejlődéshez, ill. a halló világba történő beépüléshez.

Köszönetnyilvánítás: Jelen publikáció a magyar-német kormányközi tudományos és technológiai együttműködés, az OM Kutatás-Fejlesztési Helyettes Államtitkársága és külföldi szerződéses partnere, BMBF által támogatott kutatási együttműködés, ill. T037255 OTKA támogatás keretében jött létre.

Köszönetet mondunk a Debreceni Széchenyi utcai Általános Iskola, Óvoda, Diákotthon, Hallássérültek Korai Fejlesztő és Integrációt Segítő Központnak, Pásku Tibor igazgató úrnak, valamint Harasztosi Erzsébet igazgatóhelyettesnek a jeltolmácsolásért, szervezésért. Köszönjük a Mediroll Orvostechnikai Kft-nek (Debrecen), hogy tanulmányunkhoz hordozható szűrő audiométer készüléket biztosított. Valamint köszönet illeti a debreceni klinika audiológiai asszisztenseit Nagyné Nagy Katalin vezetésével a figyelmes és segítőkész munkájukért.

IRODALOM: 1. *Denoyelle, F., Marlin, S., Weil, D. és mtsai:* Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. Lancet, 1999, *353*, 1298-1303. – 2. *Denoyelle, F., Weil, D., Maw, M. A. és mtsai:* Prelingual deafness: high prevalence of a 35delG mutation in the connexin 26 gene. Hum. Mol. Genet., 1997, *6*, 2173-2177. – 3. *Gasparini, P., Rabionet, R.., Barbujani, G. és mtsai:* High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. Eur. J. Hum. Genet., 2000, *8*, 19-23. – 4. *Guilford, P., Ben Arab, S., Blanchard, S., és mtsai:* A non-syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the percentrometricregion of chromosome 13q. Nat. Genet., 1994, *6*, 24-28. – 5. *Jun, A. I., McGuirt, W. T., Hinojosa, R. és mtsai:* Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss. Laryngoscope, 2000, *110*, 269-275. – 6. *Kikichi, T., Kimura, R. S., Paul, D. L. és mtsai:* Gap junctions systems in the mammalian cochlea. Brain. Res. Rev., 2000, *32*, 163-166. – 7. *Kikuchi, T., Kimura, R. S., Paul, D. L. és mtsai:* Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. Anat. Embryol., 1995, *191*, 101-118. – 8. *Lefebvre, P., Van De Water, T. R.:* Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. *Brain. Res. Rev.*, 2000, *32*, 159-162. – 9. *Morton, N. E.:* Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann. NY. Acad. Sci., 1991, *630*, 16-31. – 10. *Murgia, A., Orzan, E., Polli, R. és mtsai:* Cx26 deafness: mutation analysis and clinical variability. J. Med. Genet., 1999, *36*, 829-832. – 11. *Riazuddin, S., Castelein, C. M., Ahmed, Z. M. és mtsai:* Dominant modifier DFNM1 suppresses recessive deafness DFNB26. Nat. Genet., 2000, *26*, 431-434. – 12. *Tóth, T., Pfister, M., Sziklai, I.:* A Connexin 26 protein mutációja következtében kialakuló nem szindrómás nagyothallás. Fül-orr-gégegyógy., 2001, *47*, 18-24. – 13. *Tóth, T., Kupka, S., Zenner, H. P., és mtsai:* Frequency of the recessive 35delG mutation in the GJB2 gene in Northeast-Hungarian individuals and patients with hearing impairment. Int. J. Mol. Med., 2001, *8*, 189-192. – 14. *Van Camp, G., Smith, R. J. H.:* Hereditary Hearing Loss Homepage. *World Wide Web URL:* http://dnalab-ww.uia.ac.be/dnalab/hhh.

(Sziklai István dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: isziklai@jaguar.dote.hu)

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

Luis Pasteur

Kaposváron belvárosi,
1100 fős felnőtt **háziorvosi praxis** eladó.

Érdeklődés: 06-70-315-75-07

Vissza a természetbe!

ratka
ergia
llen

virágpollen allergia ellen

állatszőr allergia ellen

élelmiszer allergia ellen

Erolin®

loratadin

filmtabletta 10x

filmtabletta 30x

szirup 120ml

30-szoros kiszerelésben, 37%-kal olcsóbban!

További információ:
EGIS Gyógyszergyár Rt. Termékosztály
1146 Budapest, Hungária krt. 179-187., Telefon: 469-2222 Fax: 383-9257,E-mail: marketing.opr@egis.hu

Arany János – a demográfus, az epidemiológus*

Arany János Nagyszalontán, 1817. március 2-án született és Budapesten, 1882. október 22-én halt meg. Mindössze 65 éves volt. Arany János, legnagyobb epikus költőnk, aki poéta volt, Kossuth Lajos híve, Petőfi Sándor barátja – és hadd emlékezzünk reá mint demográfusra, epidemiológusra. Milyen volt személyisége, hogyan alakult sorsa, miként alkothatott maradandót az utóbb említett szép ágakban? A választ utolsó polihisztor géniuszunk, Keresztury Dezső adta meg, pályájának sok állomását szentelve a költőóriás emlékezetének. Idézzük első időszakáról írott könyvének okmagyarázó gondolatait (4).

„Tíz évig szolgálta városát mint másodjegyző. Főnökei általában passzív, kényelmes emberek voltak, már csak azért is szívesen rábíztak mindent, amit csak lehetett. Világosan olvasható, gyöngybetűs írása kezdettől fogva nevezetes volt; gyorsan, pontosan, a lényeget egyszerűen áttekinthető módon fogalmazott: jegyzőkönyv-vezetőül is ő bizonyult a legalkalmasabbnak. Amit nem ismert, annak alapos tanulmánnyal utánajárt; jogi könyveket már régebben forgatott, most megtanulta az általában használtakat: az apróbb, a tanács elé tartozó vitákban, pörökben bíráskodott is. A 10 000 főnyi lakosú város hagyományos ügyintézése akkor kezdett az új termelési formákkal kapcsolatos feladatok egész sorával bővülni. A kisvárosi társadalom összetétele sem volt egészen egynemű. A városi tanácstól függetlenül működött a nemesek elsőfokú bírósági szerve, a hadnagyi szék, ahol a választott főhadnagy és a székvezetőség folytatott eljárásokat. S bár az egész város református volt, a maga körében önálló alkotmányos életet élt az egyház is, élén a presbitériummal. Arany mindhárom testület jegyzője lett; a helybeli nemesek maguk közül valónak tartották; nyilván ezért is szólították »nemzetes jegyző úr«-nak. A tárgyalásokon hamarosan kitűnt józan ítéletével, fegyelmezett, tekintélytartó modorával, nyelvtudásával: a város, a hadnagyi szék, a paraszt-polgárság s a nemesség is egyre gyakrabban küldte el ügyeinek képviseletében ahova kellett: Nagyváradra, Debrecenbe; Bécsbe is. Azzal, hogy az inges, városszéli parasztfiúcskából a város esze lett, nemcsak társadalmi helyzete, de az emberekhez, az élethez való kapcsolata is megváltozott. A város életének közepére került; beleláthatott sok olyasmibe, amiről azelőtt legfeljebb sejtelme lehetett. A tanuló ifjúnak s a tanítónak is találkoznia kellett emberekkel, szokásokkal, indulatokkal s korlátokkal; a hivatalbeli felnőttnek állást is kellett foglalnia, még ha ez az állásfoglalás eleinte inkább csak tanácsadás formájában nyilatkozhatott is meg. Kicsiny világ volt Szalonta, de annak, aki odafigyelt embereire, apróbb-nagyobb csetepatéira, nagyreményű vállalkozásaira s kicsinyes lehetőségeire: tükrözte az egész ország életét. Ott is, hova – még 1848-ban is – »csak későn, csak nagy néha téved a hír szózatának egy múló visszhangja; hol nincsen jelen, csak múltban él az élet« megvolt azért annak a lehetősége is, hogy a helyi viszonyokat össze lehessen vetni az országos nagy mozgalmakkal. Mindez rendkívüli mértékben próbára tette, befolyásolta Arany fejlődését. Közéleti munkájának ez az első korszaka alakította ki s szilárdította meg egyéniségének újabb lényeges vonásait.

Bebizonyosodott, hogy nemcsak szellemiekben, de a gyakorlati életben is mindent meg tud tanulni, s az óriások munkáját képes zaj nélkül elvégezni. Ezért is lett mintatisztviselő. Nemcsak iratait köröztették követendő példaként főnökei, hanem rá is bízták magukat, sőt – ami 1849-ben egzisztenciáját, talán életét mentette meg – nyugodtan vállaltak érte teljes hivatali s politikai felelősséget. Egyszerre tiszteletet parancsoló s szívszorító látvány hivatali iratainak mintaszerű gondossága, tömege és sokfélesége. A tisztviselői pályatér, amelyen élete lefolyt, inkább csak tágasságában, összetettségében és jelentőségében növekedett később: az Akadémia főtitkáraként is ugyanolyan körültekintéssel, aprólékos pontossággal, kínos felelősséggel és – saját keze írásával végezte munkáját, mint aljegyző korában.

Annak ellenére, hogy az idő s a mostoha körülmény – helyenkint nagyon erősen s minden rendszer nélkül – válogatott-pusztított – belőlük, ránk maradt hivatali iratai terjedelemre nézve jóval meghaladják költői műveit. Vannak köztük nagy számban a hivatalos ténykedéssel kapcsolatos típusszövegek – az elszámolásoktól kezdve a marhapasszusokon át az egyéni minősítésekkel kitöltött űrlapokig –, vannak teljesen személytelenek – térképek, szabály- és törvénytervezetek, hivatalos levelek –, de olyanok is, amelyekben írójuk is megjelenik mint tanú, magyarázó, bíráló vagy bíró; vannak egyszerű tanácsi jegyzőkönyvek, de vannak a magyar szellemi élet egy-egy területéről értékelő képet nyújtó áttekintések; s vannak a személyes megindultságot tárgyilagos ábrázolássá fegyelmező eleven tájképek, beszámolók, alakrajzok: olyan iratok tehát, melyekben már sok nyoma, sőt teljes jelenléte érezhető az irodalomszervező, a tudós, sőt a költő állásfoglalásának, személyes, formáló beavatkozásának. Annak bizonyítékai tehát, hogy Arany sohasem tudta teljesen különválasztani hivatali munkáját életének mélyebb rétegeitől, alkotó tevékenységétől."

Dr. Fehér János professzor, a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság elnöke vezetésével emlékülést tartottunk a biztosítási orvostan egyik korai zseniális alkotója, Fáy András tiszteletére (5). Vázoltuk Fáy András hatalmas adatgyűjtő tevékenységét, majd közleményünkben (2) részletesebben foglaltuk össze a magyar nép legdicsőbb időszakában, a XIX. század első felében történteket.

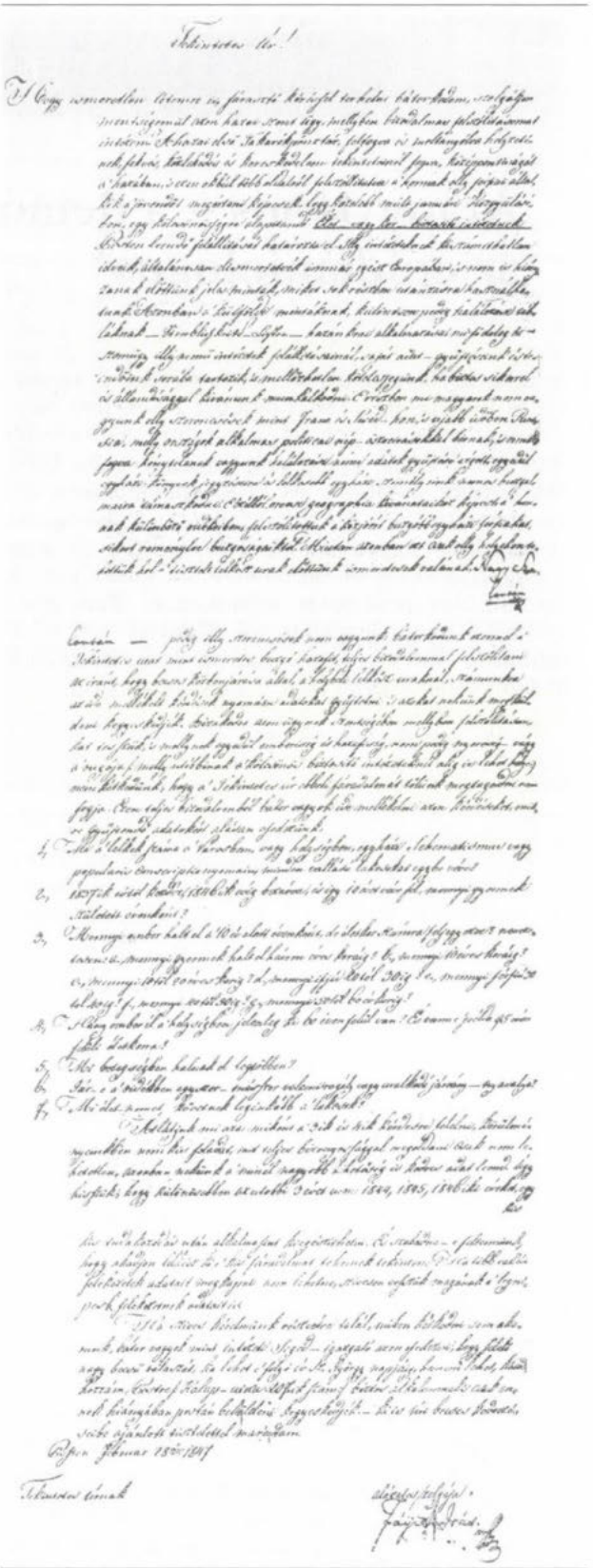
* Legnagyobb epikus költőnk születése 185., halála 120. évfordulójára

Fáy András „Adatok Magyarország bővebb ismertetésére" című könyvében (1) írta Szalontáról: „Népessége 1846-ban volt 10 393. Az egész népesség fölvétetett. 95 éven felül, 10 év alatt 9 halt el, s ezek közt 3 egyén 100 éves koron felül, mi valóban ritka jelenet. A lakosok leginkább lázakban halnak el. 1839-ben és 1841-ben itt a skarlát dühöngött."

Arany János és Fáy András levelezésének nyomaira orvostudományi szakfolyóiratban nem leltünk. Kutatásaink során Kápolnai Iván cikkére (3) bukkantunk. Mind Fáy András kérő, mind Arany János válaszlevelét csatolja a szerző, csak eredeti írásban. Említi: „Némely helységben, ahol a lelkész személye ismeretlen volt, helyette valamely más vezető ember, többnyire a jegyző kapta meg a rendkívül udvarias hangú adat kérő sorokat. Így kapott levelet Fáy Andrástól 1847. február 28-i keltezéssel Arany János is, Nagyszalonta városának aljegyzője". Nem véletlenül idéztük az előbbiekben Keresztury Dezső jellemzését – igencsak jogos volt Fáy András címzett-választása. Arany János a legrövidebb időn belül tett eleget Fáy András kérésének, 1847. március 9-én válaszolt. Kápolnai Iván méltatja Arany Jánost: „A tőle megszokott gonddal és lelkiismeretességgel összesítette a helyi református egyház anyakönyveinek éves végösszegeit." Megemlíti, hogy feltehetően a Kisfaludy Társaság révén ismerte őt Fáy András. Arany János adatai a több száz felkért adatszolgáltató közül legpontosabbak és a további feldolgozás szempontjából a leghasználhatóbbak közé tartoznak. Tény az is, hogy Arany János válaszlevele után néhány héttel, 1847. április 17-én Szalonta nagy részét tűzvész pusztította. Az elkészült tájékoztató adatok különösen értékesek, hiszen a nagy tűzvészt megelőző évek helyzetét tükrözi. Idézzük az elemző közlemény befejező megállapításait: „Megismerhetjük Arany János tevékeny közreműködését a hazai népességtudomány – ezen belül az általános népességelmélet és a konkrét demográfiai elemzés – történetében rangos helyet elfoglaló munka létrejöttében. Arany János és a statisztika, illetve a demográfia kapcsolatainak bemutatásával új vonásokkal gazdagodik a 150 évvel ezelőtt született nagy magyar költő emberi és szellemi profilja."

Keresztury Dezső azon könyve, amely Arany János válaszlevelét ismerteti, 1967-ben jelent meg (4). Előbb a levél szövegét találjuk, majd néhány megjegyzést. Polihisztorunk hangsúlyozza: „A kérdésekre adott válaszok külön érdekessége, hogy az 1837–1846 közötti Nagyszalonta népesedési viszonyait tükrözik, képet adnak a lakosság foglalkozási ágairól, s mindezt nem egészen két hónappal a nagy tűzvész előtt. E válaszokból ismereteink is gazdagodnak a szülővárosról, amelynek ügyeit ekkor mint másodjegyző, a költő intézte." Kiderül az is, hogy „Arany János nem puszta udvariasságból írt. Fáy András mint írót, közéleti férfit, s mint pénzügyi szakembert egyaránt nagyra becsülte". „Arany Jánosnak nem volt oka túlzott szerénységre. Munkája minőségét dicséri az is, hogy adatait Fáy András Adatok Magyarország bővebb ismertetésére című munkájában fel is használta".

Ezután csatoljuk mind Fáy András, mind Arany János eredeti levelének másolatát és betűhív leiratát.



A betűhív másolat:

Tekintetes Úr!

Hogy ismeretlen létemre is fárasztó kérdéssel terhelni bátorkodom, szolgáljon mentségemül azon hazai szent ügy, mellyben bizodalmas felszólításomat intézem. A hazai első Takarékpénz-

tár, felfogva és méltányólva helyzetének, fekvés, közlekedés és kereskedelem tekinteteinél fogva, középpontiságát a hazában, s ezen okból több oldalról felszóllitatva a honnak olly férfiai által, kik a jövendőt megérteni képesek, leggközeleb múlt januári Közgyűlésében, egy kölcsönösségre alapitandó Élet – vagy Kor – biztositó intézetnek Pesten leendő felállitását határozta el. Illy intézeteknek kiszámithatatlan idveik, általánosan elismertetvék immár egész Europában, s nem is hiányzanak előttünk jeles minták, miket sok részben utánzásra használhatunk. Azonban a külföldi mintáknak, különösen pedig halálozási tábláknak – Sterblichkeits-Listen – hazánkrai alkalmazása, mi fődolog és szemügy illy nemü intézetek felállitásainál, saját adat-gyűjteseink és teendőink sorába tartozik, s mellőzhetlen kötelességünk, ha biztos sikerrel és állandósággal kivánunk munkálkodni. E részben mi magyarok nem vagyunk olly szerencsések mint Franc és Svéd-hon, s újabb időben Russia, melly országok alkalmas politicai nép-összeirásokkal birnak, s ennélfogva kénytelenek vagyunk halálozási némi adatok gyűjtése végett, egyedül egyházi könyvek jegyzéseire és lelkesebb egyházi személyeink nemesek buzgalmaira támaszkodni. E czélból orvosi geographia kivánataihoz képest, a honnak különböző vidékeiben, felszólitottuk a közjóért buzgóbb egyházi férfiakat, sikert reménylve buzgóságaiktól. Miután azonban ezt csak olly helyeken tehettük hol a tisztelt lelkész urak előttünk ismeretesek volának, Nagy-Szalontán – pedig illy szerencsések nem vagyunk: bátorkodunk azonnal a Tekintetes urat mint ismeretes buzgó hazafit, teljes bizodalommal felszólitani az iránt, hogy becses közbenjárása által, a helybeli lelkész uraknál, számunkra az ide mellékelt kérdések nyomán adatokat gyűjteni s azokat nekünk megküldeni kegyeskedjék. Bizakodva azon ügynek szentségében, mellyben felszólításunkat tesszük, s mellynek egyedül emberiség és hazafiság, nem pedig nyereségvágy a rugója (:melly utóbbinak a kölcsönös biztositó intézeteknél alig is lehet helye) nem kétkedünk, hogy a Tekintetes úr ebbeli fáradalmát tőlünk megtagadni nem fogja. Ezen teljes bizalomból bátor vagyok ide mellékelni azon kérdéseket, mikre gyűjtendő adatokért alásan esedezünk:

1., Mi a lelkek száma a Városban, vagy helységben, egyházi Schematismus vagy popularis consceptio nyomain, minden vallású lakosokat egybe véve?

2., 1837ik évtöl kezdve, 1846ik évig bezárva, és igy 10 évet véve fel, mennyi gyermek született évenként?

3., Mennyi ember halt el 10 év alatt évenként, de életkor számra feljegyezve? nevezetesen: a., mennyi gyermek halt el három éves koráig? b., mennyi 10 éves koráig? c., mennyi 10től 20 éves korig? d., mennyi ifjú 20tól 30ig? e., mennyi férfiú 30 tol 40ig? f., mennyi 40től 50ig? g., mennyi 50től 60 évkorig?

4., Hány ember él a helységben jelenleg ki 60 éven felül van? És van-é példa 95 éven felüli életkorra?

5., Mi betegségben halnak el legtöbben?

6., Jár-e a vidékben egyszer-másszor valami ragály vagy uralkodó járvány-nyavalya?

7., Mi élet-nemet követnek leginkább a lakosok?

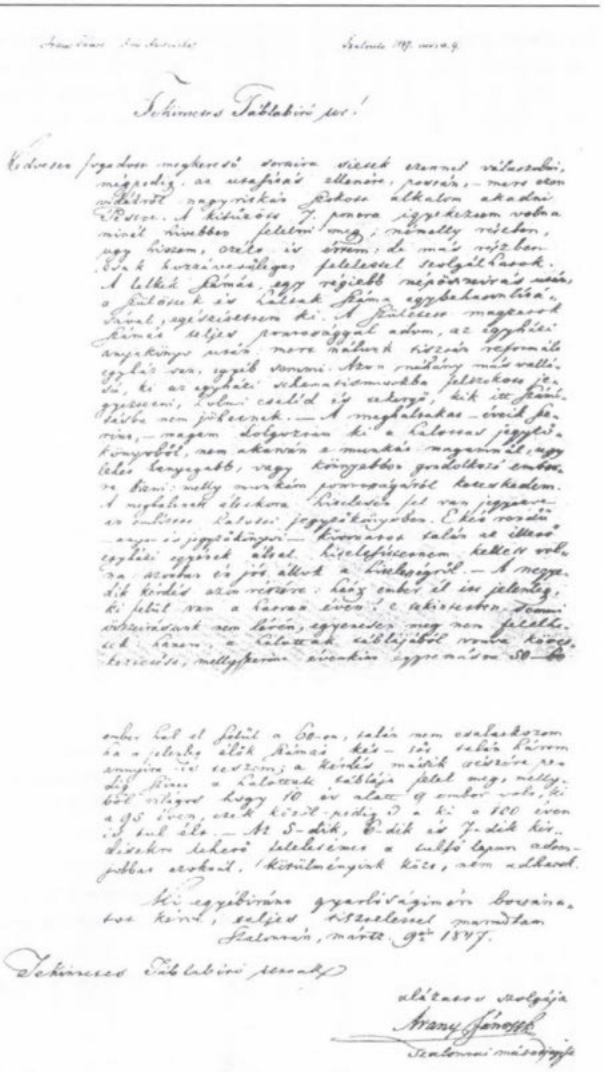
Átlátjuk mi azt: miként a 3ik és 4ik kérdésre felelni, körülményeinkben nem kis feladat, mit teljes bizonyossággal megoldani csak nem lehetetlen, azonban nekünk a minél nagyobb hihetőség is kedves adat lenne. Úgy hisszük, hogy különösebben az utóbbi 3 évet u. m: 1844, 1845, 1846iki éveket egy kis tudakozódás után alkalmasint kiegészithetni. És szabadna-e feltennünk, hogy akadjon lelkész, ki é kis fáradalmat tehernek tekintené? Ha több vallás felekezetek adatait megkapni nem lehetne, szívesen vesszük magának a legnépesb felekezetnek adatait is.

Ha szives kérelmünk részvétre talál, miben kétkedni sem akarunk, bátor vagyok mint intézeti segéd-igazgató azon esedezni, hogy felelő nagy becsű válaszát, ha lehet e folyó év Sz. György napjáig, hanem lehet, később, hozzám, Pestre (:Kalap-utca 207ik szám:) biztos alkalommal, s csak ennek hiányában postán beküldeni kegyeskedjék. – Ki is úri becses ajánlott tisztelettel maradtam

Pesten február 28án 1847

Tekintetes úrnak

alázatos szolgája:
Fáy András



Arany János válaszlevele:

Tekintetes Táblabiró Ur!

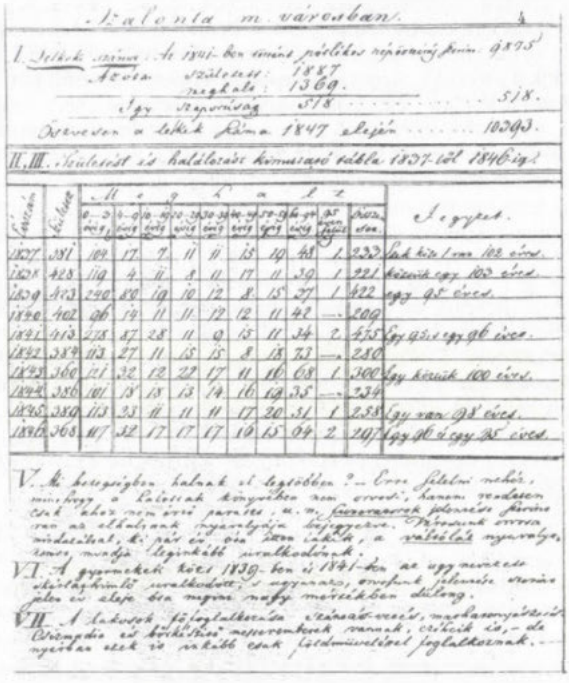
Kedvesen fogadott megkereső soraira sietek ezennel válaszolni, mégpedig, az utasítás ellenére, postán, – mert ezen vidékről nagyritkán szokott alkalom akadni Pestre. A kitűzött 7. pontra igyekeztem volna minél hivebben felelni meg; némelly részben, ugy hiszem, czélt is értem: de más részben csak hozzávetőleges felelettel szolgálhatok. A lelkek számát, egy régiebb népösszeirás után, a szülöttek és haltak száma egybehasonlításával, egészitettem ki. A született magzatok számát teljes teljes pontossággal adom, az egyházi anyakönyv után: mert nálunk tisztán reformáló egyház van, egyéb semmi. Azon néhány másvallású, ki az egyházi schematismusokba felszokott jegyeztetni, holmi cseléd és tekergő, kik itt számításba nem jöhetnek. – A meghaltakat – éveik szerint, – magam dolgoztam ki a halottas jegyzőkönyvből, nem akarván e munkát magamnál, ugy lehet hanyagabb, vagy könnyebben gondolkozó emberre bizni: melly munkám pontosságáról kezeskedem. A meghaltak életkora hitelesen fel van jegyezve az említett halotti jegyzőkönyvekben. E két rendű – anya- és jegyzőkönyvi – kivonatot talán az illető egyházi egyének által hitelesítetnem kellett volna: azonban én jót állok a hitelességéről. – A negyedik kérdés azon része: hány ember él itt jelenleg, ki felül van a hatvan éven? e tekintetben semmi összeírásunk nem lévén, egyenesen meg nem felelhetek: hanem, a halottak táblájából vonna következtetést, mellyszerint évenkint egyre másra 50–60 ember hal el felűl a 60-on, talán nem csalatkozom ha a jelenleg élők számát két – sőt talán három

annyira is teszem; a kérdés másik részére pedig szinte a halottak táblája felel meg, mellyből világos hogy 10 év alatt 9 ember volt, ki a 95 éven, ezek közül pedig 3, ki a 100 éven is tul élt. – Az 5-dik, 6-dik és 7-dik kérdésekre tehető feleleteimet a tulsó lapon adom – jobbat azoknál, körülményeink közt, nem adhatok.

Ki egyébiránt gyarlóságaimért bocsánatot kérve, teljes tisztelettel maradtam
Szalontán, mártz. 9^{én} 1847.

Tekintetes Táblabiró urnak

alázatos szolgája
Arany Jánossk
szalontai másodjegyző


Szalonta m. városban.

I. Lelkek száma: Az 1841-ben történt pótlékos népösszeírás szerint: 9875.
Azóta született 1887
meghalt 1369
Igy szaporúság 518 ..... 518.
Összesen a lelkek száma 1847 elején ..... 10393.

II., III. Születést és halálozást kimutató tábla 1837-től 1846-ig.

Évszám	Született	M 0–3 évig	M 4–9 évig	M 10–19 évig	M 20–29 évig	M 30–39 évig	M 40–49 évig	M 50–59 évig	M 60–94 évig	M 95 éven felül	Összesen	Jegyzet
1837	381	104	17	7	11	11	15	19	48	1	233	Ezek közt 1 van 102 éves
1838	428	119	4	11	8	11	17	11	39	1	221	Köztük egy 103 éves
1839	423	240	80	19	10	12	8	15	37	1	422	Egy 95 éves
1840	402	96	14	11	11	12	12	11	42	–„	209	
1841	413	278	87	28	11	9	15	11	34	2	475	Egy 95, s egy 96 éves
1842	384	113	27	11	15	15	8	18	73	–„	280	
1843	360	121	32	12	22	17	11	16	68	1	300	Egy köztük 100 éves
1844	386	101	18	18	13	14	16	19	35	–„	234	
1845	389	113	23	11	11	11	17	20	51	1	258	Egy van 98 éves
1846	368	117	32	17	17	17	16	15	64	2	297	Egy 96 és egy 95 éves

V. Mi betegségben halnak el legtöbben? – Erre felelni nehéz, minthogy a halottak könyvében nem orvosi, hanem rendesen csak ahoz nem értő paraszt u. n. fuszeratorok jelentése szerint van az elhaltnak nyavalyája feljegyezve. Városunk orvosa mindazonáltal, ki pár év óta itten lakik, a váltóláz nyavalyatörést mondja leginkább uralkodónak.

VI. A gyermekek közt 1839-ben és 1841-ben az ugy nevezett ....himlő uralkodott; s ugyanaz, orvosunk jelentése szerint jelen év eleje óta megint nagy mértékben dúlong.

VII. A lakosok fő foglalkozása a szántás-vetés, marhatenyésztés. Csizmadia és bőrkészítő mesteremberek vannak, czéheik is, – de nyárban ezek is inkább csak földmüveléssel foglalkoznak.

Horváth Imre dr., Garai Judit, Vértes László dr.

Évfordulók fényében emlékezzünk Arany Jánosra, igazolandó sokrétű egyéniségét, értékálló kreativitását demográfusként, epidemiológusként.

IRODALOM: 1. *Fáy, A.:* Adatok Magyarország bővebb ismertetésére. Pest, 1854. 46. old. – 2. *Horváth, I., Garai, J., Vértes, L.:* Fáy András akadémikus, az életbiztosítási szakember. Orv. Hetil. 2001, *142*, 1510. – 3. *Kápolnai, I.:* Arany János és a statisztika. Statisztikai Szemle, 1967, 45, 1010. – 4. *Keresztury, D.:* „S mi vagyok én..." Arany János, 1817–1856. Szépirodalmi Könyvkiadó, Budapest, 1967, 69. old. – 5. *Vértes, L.:* Fáy András emlékülés, Gomba, 2000, május 16. Orv. Hetil. 2000, 141, 1748.

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

Magyar orvosok Bécsben

Schenk Lipót (1840–1902)

Schenk Lipót neve örökké jelentős marad az orvostudomány történetében, hiszen a bécsi egyetemen ő szervezte meg és irányította a világ első embriológiai tanszékét. Később sajnos bizonyos tanításai olyan ellenállást váltottak ki a korabeli tudományos közvéleményben, hogy katedrájáról végül is le kellett mondania – álláspontját azonban sohasem változtatta meg.

Schenk 1840. augusztus 23-án, a magyarországi Ürményben született. Középiskolai tanulmányait Budapesten végezte. Húsz évesen iratkozott be a bécsi orvosi fakultásra, 1865-ben nyert orvosdoktori, majd 1866-ban sebészdoktori címet. A hírneves *Ernst Wilhelm von Brücke* professzor vezetése alatt álló bécsi *Élettani Intézet*ben kezdte meg működését: hat évet töltött itt. Rendkívül szorgalmas volt, és számos embriológiai tanulmányt publikált a bécsi *Tudományos Akadémia Közleményei*ben. 1868-ban huszonnyolc évesen már magántanárrá nevezték ki.

A következő években Brücke arra az elhatározásra jutott, hogy az embriológia tanítására önálló tanszéket kell alapítani. Ausztria egyetemein, Grazban és Innsbruckban az embriológiát a szövettannal együtt oktatták. Bécsben a hisztológia tanára *Carl Wedl* nem mutatott érdeklődést az embriológia iránt; Brücke pedig az élettannal volt elfoglalva. Így történt, hogy a Bécsi Egyetem 1873-ban, világviszonylatban is elsőként, embriológiai katedrát alapított Schenk Lipót számára: rendkívüli tanárrá nevezték ki.

Az embriológiai laboratórium az *Alte Gewehrfabrik* nevű építményben kapott helyet, az anatómiai, a szövettani és a gyógyszertani intézet mellett. Schenk kísérletező műhelye nem csak a Monarchia, hanem az egész világ tudósainak érdeklődését fölkeltette, és rövidesen éppen olyan népszerű lett, mint a másik magyar származású professzor, *Stricker Salamon* patológiai laboratóriuma. Medikusok, orvosok, tudósok látogattak az intézetbe. A kutatók kísérleti eredményeiket önálló füzetben közölték: *Mitteilungen aus dem k. k. Institut für Embryologie der Universität Wien* címen. A szerzők között Bécs leghíresebb professzorait is megtalálhatjuk, mivel Schenk szívesen nyújtott segítséget az egyetem klinikusainak.

1. ábra: Az „Alte Gewehrfabrik" utcaképe

2. ábra: Az „Alte Gewehrfabrik" udvar felöli nézete

Schenk első könyve 1874-ben jelent meg *Lehrbuch der vergleichenden Embryologie der Wirbeltiere* címen. Második könyve *Lehrbuch der Histologie des Menschen* címmel 1885-ben látta meg a napvilágot. Hihetetlen munkabírását bizonyítja, hogy bokros teendői mellett ideje maradt a bakteriológia tanulmányozására is: 1893-ban jelent meg *Grundriss der Bakteriologie* című kötete.

Ezekben az években Schenk magánórákat is adott bakteriológiából, mivel a havi fizetése nem volt elegendő szaporodó családja eltartására. Az emberi embriológia tankönyvét 1896-ban adta ki: *Lehrbuch der Embryologie* címmel. Ugyancsak ebben az évben rendes nyilvános tanárrá nevezték ki. Hírneve messze a Monarchia határain túl terjedt, számos külföldi tudományos társaság választotta tiszteletbeli tagjává.

1898-ban újabb munkája hagyta el a sajtót, *Über den Einfluss auf das Geschlechtsverhältniss des Menschen und der Tiere* címmel. E könyv megjelenése megtörte felfelé ívelő pályáját, hiszen itt fejtette ki az úgynevezett *Schenk-elméletet*, amely szerint a születendő csecsemő neme előre megválasztható, ha az anya meghatározott módon táplálkozik terhessége folyamán. A kor tudósai, élükön *Virchow*val heves támadást indítottak Schenk ellen, amelynek következtében le kellett mondania tanszéke vezetéséről. Álláspontját azonban, harminc éves gyakorlati tapasztalatára hivatkozva, mindennek hatására sem adta fel.

1900-ban, 60 éves korában hagyta el az előadótermet, és a következő évben, 1901-ben megjelent új könyvében a *Lehrbuch des Geschlechtsbestimmung*-ban megismételte elméletét. Ebben az évben adta ki önéletrajzát is *Aus meinem Universitätsleben* címmel. Biográfiájában ismertette tudományos vitáinak és meghurcoltatásának történetét.

Schenk Lipót 1902. augusztus 17-én hunyt el a stájerországi Schwanbergben.

Kassowitz Miksa (1842–1913)

A XIX. században a rachitis igen gyakori és súlyos betegségnek számított. A betegség okát nem ismerték, ezért a kezelés is lehetetlennek látszott. Kassowitz volt az első orvos, akinek – szerencsés véletlen folytán – egy rachitises gyermekeket sikerült eredményesen kezelnie.

Kassowitz szegény szabómester fiaként született Pozsonyban. Érettségi után a bécsi egyetemre iratkozott be, és ott is promoveált 1863-ban. Gyakorlati képzést az *Allgemeines Krankenhaus* különböző osztályain nyert: hat éven át dolgozott ebben a kórházban. 1869-től az *Öffentliches Kinderkrankeninstitut*-ban lett – az egyébként szintén magyar, aradi származású – *Politzer Lipót* asszisztense.

A Kinderkrankeninstitut az egyetemi *Poliklinika* mintájára épült, azonban csupán gyermekek kezelésére szolgált. Kassowitz 1881-ben lett az intézet igazgatója, miután Politzer nyugalomba vonult. Igazgatósága idején élte virágkorát az intézet: 1879-ben még csak 2910 gyermeket láttak el a klinikán, az évszázad végére ez a szám a tízszeresére emelkedett.

Kassowitz irányítása alatt fiatal kutatók tevékenykedtek: köztük két gyermekorvos, egy-egy dermatológus, sebész, belgyógyász, neurológus és orr-fül-gégész. A klinika ideggyógyásza *Sigmund Freud* volt.

Kassowitzot 1891-ben a pediátria rendkívüli tanárává nevezték ki. A modern pediátria aktuális problémáit kutatta, részt vett nyilvános vitákban, gazdag irodalmi tevékenységet fejtett ki, alapvető biológiai és filozófiai könyveket is írt, legfontosabb felfedezéseit azonban a rachitis kutatása terén tette.

A század közepén egy heidelbergi sebész, *Adolf Weber* megfigyelte, hogy kis mennyiségű foszfor adagolása következtében a fejlődésben lévő állatok csontszövete tömörebbé válik. Ez a felfedezés keltette fel Kassowitz érdeklődését. Ezután kezdte el a rachitises csont szövettani vizsgálatait a vágújhelyi születésű *Stricker Salomon* patológiai laboratóriumában. Mikroszkópos vizsgálatainak eredményeit 1877-ben közölte *Über periostale Knorpelbildung und Aphophysenwachstum* címen. Kassowitz elmélete szerint a rachitis gyulladásos folyamat, amelynek következtében fokozódik a fiziológiás vascularisatio és meggyorsul a kalcium felszívódása. A foszfor – Kassowitz elmélete szerint – mindezt képes megakadályozni. 1879-ben 0,5 mg foszforral kezdte kezeli a rachitises gyermekeket. Mivel megfigyelése szerint a foszfor csukamájolajban oldódott legjobban, evvel vegyítette a gyógyszert. A csukamájolaj D-vitamin-tartalma következtében a hatás csodálatosnak bizonyult. A gyermekek meggyógyultak, és Kassowitz óriási hírnévre tett szert.

Negyven év telt el, amíg *K. Huldschinsky* felfedezte a D-vitamint: az ő *„Lebertran"*-ja azonban immár foszfor nélkül vált világszerte alkalmazott orvossággá. Kassowitz 1883-ban fiatal nyulakon kutatta a foszfor hatását. 1885-ben háromkötetes munkában foglalta össze munkásságát *Die normale Ossifikation und die Erkrankungen des Knochensystems bei Rachitis und hereditärer Syphilis* címen.

Schick Béla, a híres magyar származású gyermekgyógyász a bécsi iskoláról szóló megemlékezésében említi, hogy azidőtájt a fiatal anyák legszívesebben Kassowitz rendelőjében vették a gyógyszert, mivel csak őbenne bíztak.

Kassowitz, klinikusként 1892-ben füzetet adott ki *Vorlesungen über Kinderkrankheiten im Alter der Zahnung* címen. Ebben cáfolta a tévhitet, amely szerint bizonyos betegségek oka a fogzás folyamata. 1902-ben jelentős cikkben ismertette a myxodema és a mongolismus klinikai és röntgenképét.

A századfordulón bekapcsolódott az alkoholizmus elleni küzdelembe is. Berlinben tette közzé *Alkoholismus im Kindesalter* című füzetét. Ugyancsak ekkoriban jelent meg hatalmas munkája, az *Allgemeine Biologie*.

1907-ben kellett volna nyugdíjba vonulnia, de Kassowitz tovább dolgozott és írt. Ekkoriban adja ki *Metabolismus und Immunität*, illetve *Praktische Kinderheilkunde* című tankönyveit, ám emellett még filozófiai munkákat is publikált.

Kassowitz önálló kutató és rendkívül sokoldalú egyéniség volt, jóllehet a tudomány nem mindig igazolta feltevéseit. Gyanakodva fogadta a diphtheria elleni szérumot és hasonlóan *Kaposihoz*, úgy vélte, hogy a variola és a varicella egyazon betegség két változata. Kortársai azonban tudását igen nagyra becsülték.

Clemens von Pirquet, aki Schick Bélával együtt az allergia egyik úttörője volt, gyönyörű megemlékezésében vitakészségére, emberségére, eredeti kutatói tehetségére és humanizmusára hívja fel figyelmünket. „Igazi zseni volt" – így fejezi be fejtegetéseit Pirquet.

Störk Károly (1832–1899)

A cseh születésű élettantanár, *Johann Nepomuk Czermak* és a bécsi neurológus *Ludwig Türck* egymással majdnem egy időben, 1857-58-ban találták fel és mutatták be az első gégetükröt. Közleményük következtében Bécs lett a modern laryngologia központja. A laringoszkóp első változata a napsugarak visszaverődése útján tette lehetővé a torok és a gége vizsgálatát. A laryngologia, mint tudomány, fejlődésében időben megelőzte a fülészetet.

A modern klinikai gégészet megteremtésében és fejlesztésében jelentős szerep jutott *Störk (Stoerk) Károlynak*. Störk orvoscsaládban született Óbudán. Pesten érettségizett, és ott is iratkozott be az orvosi fakultásra, ám utóbb Bécsben folytatta tanulmányait. Itt is avatták orvossá, 1858-ban. Gyakorlati képzését az *Allgemeines Krankenhaus*-ban nyerte el, majd az ideggyógyász Ludwig Türck asszisztense lett.

Störk egész életét a laryngologia szolgálatába állította. Türck csupán vizsgálatra használta laringoszkópját, Störk azonban már 1858 novemberében a laringoszkóp segítségével végzett terápiáról is előadást tartott a bécsi Orvostársaságban.

1859-ben jelent meg első közleménye: *Zur Laryngoskopie Über Erkrankungen des Kehlkopfes und das operative Heilverfahren bei demselben* címmel. 1862-ben boldogan számolt be egy gégepolypus eltávolításáról

(ez a második efféle műtét volt az orvostörténelemben!), 1863-ban újabb ismertetést írt *Laryngoskopische Mitteilungen* címmel.

1864-ben magántanárrá nevezték ki a bécsi egyetemen, így Störk elkezdhette előadásait a laringoszkóp használatáról és újabb műszerek szerkesztésébe is belefogott a műtéti beavatkozások megkönnyítése céljából.

Störk kinevezése történelmi jelentőségű, hiszen ő lett a gégészet első magántanára Bécsben, 1870-ben új könyve jelent meg *Laryngoskopische Operationen* címmel. Störk korában a bakterológia még gyerekcipőben járt. Nem ismerték a syphilis kórokozóját, *Koch* és *Pasteur* még nem publikálta forradalmi tanait. Az orvosok ezért többnyire helyi kezeléssel próbálkoztak. Störk nagy megelégedéssel számolt be arról, hogy ezüst-nitrát ecseteléssel sikerült eltávolítania a lues váladékát a gége nyálkahártyájából.

Újabb műszereket is kifejlesztett ekkoriban: 1873-ban a Störk-féle laringoszkóp érmet nyert a bécsi Világkiállításon. (A bécsi Kultuszminisztériumban ekkor már 30 Störk-találmány volt bejegyezve!) Elsősorban neki köszönhetően Bécs lett a laryngologiai műszergyártás központja. Störk azonban nem csak a gége orvosa volt. 1874-ben egy új légzőkészüléket épített, amivel a légutak betegségeit kívánta gyógyítani. Gépe működését *Ein neuer Athmungsapparat* címmel ismertette. 1875-ben már az asthma kezelésére is ajánlotta légzőkészülékét.

1875-ben nyerte el a rendkívüli professzori címet. Legjelentősebb irodalmi műve, szakmájának első összefoglaló tankönyve 1880-ban látott napvilágot Stuttgartban, *Klinik der Krankheiten des Kehlkopfs, der Nase und des Rachens* címmel. 1881-ben továbbfejlesztett gégetükrével sikerült az oesophagusba is bevilágítania, majd 1887-ben megszerkesztette az első *oesophagoscopot.*

1890-ben a laryngologiai klinika igazgatójává nevezték ki: e hivatalát halála napjáig viselte. 1894-ben nyilvános rendes tanár lett. Idős korában is folytatta műszerkísérleteit. 1896-ban *Die Untersuchung der Speiseröhre* című tanulmányában mutatta be legújabb oesophagoscopját.

Störk nevét a Monarchia határain túl is tisztelettel emlegették. Az orosz cár Szent Anna renddel tüntette ki, a New-York-i *Laryngological Society* pedig tiszteletbeli tagjává választotta. Störk Károly alkotóereje teljében, 67 éves korában hunyt el Bécsben.

IRODALOM: 1. *Eisenberg, L.:* Das geistige Wien. Wien, 1898, 2. köt., 288. old. – 2. *Fischer, S. I. (szerk.):* Biographisches Lexicon der hervorragenden Arzte der letztenfünfzig Jahre – Wien und Leipzig, 1933. 2. köt. 456., 528. old. – 3. *Hochsinger, K.:* Wiener Medizinische Wochenschrift. 1913, *63,* 1658. – 4. *Kagan, S.:* Jewish Medicine. Boston, 1952. *155,* 357. – 5. *Lesky, E.:* Die Wiener Medizinische Schule im 19. Jahrhundert. Graz-Köln, 1965, 366-372., 406-414., 513-515. old. – 6. *Majer, E. H., Skopec, M.:* Zur Geschichte der Oto-Rhino-Laryngologie in Österreich. Eine Text-Bild-Dokumentation. Wien-München, 1987, 70-74. old. – 7. *Osborne, S.:* Germany and her Jews. New York, 1939, 405. old. – 8. *Pagel, W. (szerk.):* Biographisches Lexicon hervorragender Arzte des 19. Jahrhunderts, Wien und Leipzig, 1901. – 9. *Pirquet, C. P.:* Nekrolog. Wiener Klinische Wochenschrift, 1913, *26,* 1135. – 10. *Újvári P. (szerk.):* Magyar Zsidó Lexikon, Bp., 1929. 455.

Emed Alexander dr.

„Jól kiegészítjük egymást!"

A több mint 100 éves, szakmai befektető nélkül működő, hazai gyógyszergyár, a

RICHTER GEDEON RT.

munkatársat keres Orvostudományi Főosztályára

KÉSZÍTMÉNYFELELŐS (ref.szám: 90)

munkakörbe.

Feladatai: • a kardiovaszkuláris készítmények törzskönyvezésének támogatása • klinikai vizsgálati tervek készítése • kapcsolattartás a vizsgáló orvosokkal • vizsgálati jelentések készítése • publikációk írása.

Az ideális jelölt: • orvosi diplomával, valamint belgyógyász és/vagy kardiológus szakvizsgával rendelkezik • többéves klinikai gyakorlata van • angol középfokú „C" típusú nyelvvizsgája van • felhasználói szintű számítógépes ismeretei vannak • képes dinamikus, gyors és pontos munkavégzésre • jó kapcsolatteremtő képességgel rendelkezik • csapatjátékos. A gyógyszeripari gyakorlat előnyt jelent.

Ha szívesen lenne munkatársunk, kérjük, hogy fényképes szakmai önéletrajzát (publikációs listával kiegészítve) és motivációs levelét a referenciaszám feltüntetésével szíveskedjék a megjelenést követő 7 napon belül feladni az alábbi címre:

Richter Gedeon Rt., személyügyi osztály,
1475 Budapest 10., Pf. 27 (Gyömrői út 19–21.),
e-mail:hr@richter.hu, fax: 260-7028.

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. DEBRECEN: Kenézy Gyula Megyei Kórház	Tel.: 06 (52) 511-777
9. DOMBÓVÁR: Városi Kórház	Tel.: 06 (74) 465-844
10. EGER: Markhot Ferenc Megyei Kórház	Tel.: 06 (36) 411-422
11. GYŐR: Petz Aladár Megyei Kórház	Tel.: 06 (96) 418-244
12. GYULA: Pándy Kálmán Megyei Kórház	Tel.: 06 (66) 361-833
13. HÓDMEZŐVÁSÁRHELY: Erzsébet Kórház - Rendelőintézet	Tel.: 06 (62) 244-211
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

Bioterrorizmus

Bioterrorizmus, közegészségügy és polgári szabadságjogok. Annas, G. (Health Law Dept. Boston Univ. School of Med., Boston, USA): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 1337-1342.

A szerző a bioterror (BT) megfékezésére előkészített USA-törvényt ismerteti és bírálja: a kitűzött célt nem éri el, viszont a polgári szabadságjogokat csorbítja. Szeptember 11-e előtt a BT leküzdésére szolgáló eljárások feltételezésen alapultak. Clinton figyelmét e téma iránt egy ezzel foglalkozó regény – amelyben Ebola-vírust szélesztenek el az USA-ban – kellette fel. Az anthraxeset jelezte, hogy a szövetségi kormánynak jobb tervezést, koordinálást és a lakossággal szorosabb kapcsolatokat, továbbá hatékonyabb gyógyszer- és vakcinaellátást kell kiépítenie. Kérdés, vajon ezek érdekében fel kell-e adni bármely polgári szabadságjogot; milyen előkészületi lépéseket kell megtenni és ezeket szövetségi vagy állami szinten.

A BT-támadások után újra kellett gondolni az USA közegészségügyi szervezetét. Az ország megalapítása óta a közegészségügy az egyes államok felelősségébe tartozott. A szövetségi kormány, alkotmányos jogánál fogva, befolyást gyakorolhatott erre: anyagi eszközökkel, az államok közötti és a külkereskedelem szabályozásával, az országos védekezés megszervezésével. A Kongresszus szövetségi pénzből fenntartotta a Közegészségügyi Szolgálatot, a Betegségellenőrző és Megelőző Központot (CDC) és az Élelmiszer- és Gyógyszerhivatalt (FDA), azonban a felelősséget az egyes államok viselték, ezen az anthraxeset változtatott.

A BT olyan közegészségügyi fenyegetés, amely minden eddigitől különbözik, mind az államok, mind az unió szintjén bűntettnek minősül, hiszen a fejlett közlekedési hálózat következtében a fertőző betegségek rövid idő alatt messzire terjedhetnek. Mivel a BT szövetségi ügy, az FBI és a CDC vezette az anthraxeset vizsgálatát; ha külföldi szálak is vélelmezhetők, a CIA is bekapcsolódik. Kórházak, városok, államok és szövetségi hivatalok protokollokat kezdtek kidolgozni a BT ellen. A szövetségi válasz: gyógyszerek és vakcinák készletezése; a közegészségügyi infrastruktúra országos javítása; a katasztrófaosztályokon a gyors diagnosztizálási lehetőség megteremtése; és katasztrófaegészségügyi személyzet kiképzése a legvalószínűbb betegségek – anthrax, himlő és pestis – kezelésre. Lépések történnek a katasztrófa esetén illetékes helyi, állami és szövetségi hivatalok működésének jobb összehangolására. Mindezek logikusak és fontosak. A CDC azt ajánlotta az államoknak, vizsgálják meg és módosítsák elavult közegészségügyi törvényüket, különös tekintettel a karanténok felállításának módjaira, és egyúttal kibocsátott egy javasolt törvénymintát. Eszerint a kormányzók közegészségügyi katasztrófaállapotot hirdethetnének; az állami közegészségügyi tisztviselők átvehetnék az egészségügyi intézmények irányítását; utasíthatnák az orvosokat, valamint a lakosságot vizsgálatokra és gyógykezelésre, és aki a felszólításnak nem tesz eleget, azt karantenizálhatnák vagy büntethetnék. A közegészségügyben dolgozók széles körű jogaikat bizonyító jelvényt kapnának, nem lehetne felelősségre vonni őket cselekedeteikért, még ha ezek tartós károsodást vagy halált okoznak is, kivéve a szándékosság esetét. Természetesen nekik maguknak ismerniük kell jogaikat. A törvénymodell annyiban konstruktív, amennyiben arra ösztönzi az államokat, hogy vizsgálják meg katasztrófarendelkezéseiket.

A javaslat, hogy a közegészségügyi alkalmazottak utasítási jogot kapjanak a kórházak és az orvosok felett és karantént rendelhessenek el anélkül, hogy a törvény szabályzókról is szólna, azon a feltevésen alapszik, hogy sem az orvosok, sem a civil közönség BT-akció esetén nem akarnak együttműködni a közegészségügyi hatóságokkal. Ezt egy két éve tartott BT-gyakorlat tapasztalataira alapozzák, ami helytelen, hiszen az anthraxesetben különösen magas szintű önkéntes együttműködés volt tapasztalható. A modelltörvény túl széles felhatalmazást biztosít, influenza- vagy AIDS-epidemiára is vonatkoztatható lenne. Logikus, hogy a közegészségügy legyen felelős egy himlő BT-támadás elhárításáért, de ne legyen az minden BT-akció esetében.

Az egyes államok közegészségügyi hatóságainak a feladata csökkenteni a lakosság expozícióját, azonosítani a kórokozót és laboratóriumi kapacitást biztosítani. A fertőzöttek felismerése és kezelése a gyakorló orvosok feladata. Nincs bizonyíték arra sem, hogy BT-akció esetén akár az orvosok, akár a lakosság ne működne együtt, sőt bekövetkeztekor mindkét réteg önként felajánlotta segítségét, és a lakosok sorban álltak vizsgálatért, gyógyszerekért. Az sem bizonyított, hogy szükségesek lennének a szigorú karanténszabályok. A himlővel fertőzöttek a hosszú inkubációs időszak miatt messzire kerülhetnek, mielőtt karanténba zárnák őket, a betegség kitörésekor pedig olyan elesettek, hogy úgysincs erejük ellenkezni. Ha mégis szükséges karanténrendelet, annak szövetséginek kell lennie, és nem államonkéntinak; a hatályos szövetségi karanténtörvény alkotmányos, és korszerűsítve jól alkalmazható.

A CDC törvénytervezete egy 1905. évi ügyön alapszik, amikor a vakcinálást megtagadókat 5 dollárra büntették, de akkor egészen mások voltak az egészségügyi lehetőségek. Természetesen megengedhető a súlyosan fertőző betegek, például tbc-sek elkülönítése, de csak ha nem fogadják el a kezelést, és így másokat veszélyeztetnek. Azonban ilyen esetekben is megköveteljük, hogy a legkevésbé restriktív eljárást alkalmazzák, és a karantént csak akkor, ha a többi módszer csődöt mondott.

A karantenizáláshoz szükséges megfelelő eljárásjogi szabályok kidolgozása, köztük a törvényi felülvizsgálat lehetőségéé is. A CDC által javasolt szabály inkább a XIX., mint a XXI. századi USA számára készült. Ma alkotmányos jog a vizsgálat és – akár az életmentő – kezelés megtagadása is. A fertőző betegségre gyanúsakat privát orvosok vizsgálhatják meg, és ha izoláció szükséges, ez a saját otthonukban történhet. A követelmény, hogy egy orvos, büntetés fenyegetése mellett, betegeket azok akarata és a tulajdon orvosi megítélése ellenére kezeljen, példa nélkül álló és értelmetlen.

Ugyanilyen fontos kérdés, hogy megőrizhető-e a társadalom bizalma a közegészségügy iránt. Bűnténnyé nyilvánítani, ha valaki nem engedelmeskedik, bizalmatlanságot szül, mert azt jelzi, hogy a tisztviselőnek nincs tényleges indoka a cselekedete-

ire. A drákói karanténrendeletek következményeként az emberek elkerülnék az orvosokat. A polgári szabadságjogok védelme tehát alapvető a BT-támadás sikeres megválaszolásához. Ha a lakosságot ellenségként kezelik, ez sokkal inkább életek elvesztését, mint megvédését eredményezi. Ez az egyik ok, amiért az USA-ban több, mint 80 éve nem volt széles körű karantén, és kétséges, hogy ez egy BT-támadás esetén hatásos lenne.

A kritikákra válaszul új rendelettervezetet bocsátottak ki, de az összes alapvető probléma megmaradt. Az új változat szerint a közegészségügyi tisztviselők vizsgálatra és kezelésre vonatkozó utasításainak nem teljesítése nem bűncselekmény ugyan, de karantenizálást vonhat maga után, amely 15 napig felülvizsgálat nélkül fenntartható. Karantén elrendelhető, ha a megtagadás bizonytalanságot okoz az illető fertőzöttsége tekintetében, vagy a tekintetben, más módon jelent-e veszélyt a közegészségügyre nézve, gátolja-e annak működését. Ez is értelmetlen, mert a közegészségügynek az egyén egészségére kell figyelnie, és nem arra, ő maga tud-e működni. Az orvosok továbbra is alá volnának rendelve a közegészségügyi hatóságnak, az együttműködés az orvosi jogosítvány megtartásának a feltétele (ahelyett, hogy megtagadását büntetnék).

A közegészségügyben dolgozók immunitása cselekedeteikért továbbra is megmaradt. Ez aláássa a közönség bizalmát. A lakosságot sose kezelje a kormányzat az előbbi akarata ellenére, de ha mégis megteszi, akkor teljes kompenzáció illeti meg azt, aki a törvénytelenséget elszenvedte. A BT-támadások elleni javaslatok egy része – mint például a veszélyeztetett helyekre érkező levelek besugárzása – hasznos; mások veszedelmesek; így a titkos katonai törvényszékek felállítása, azok az utasítások, amelyek aláásható a az ügyvéd-kliens bizalmat, amelyek semmibe veszik az alkotmányos értékeket, és ezzel gátolják az USA-t abban, hogy hasonló eljárásokért kritizálja a totalitárius rendszereket. A polgári szabadságjogok nem áldozhatók fel a BT-támadásra adandó hatásos közegészségügyi válasz oltárán.

Dési Illés dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A gyermekkori rosszindulatú daganatos betegségek túlélőinek ismeretei alapbetegségük diagnózisáról és kezeléséről. Kadan-Lottick, N. S. és mtsai (Department of Pediatrics, 420 Delaware St SE, Mayo Mail Code 715, Minneapolis, USA MN 55455 [e-mail: kadan@epi.umn.edu]): JAMA, 2002, *287*, 1832-1839.

Az utóbbi néhány évtizedben a gyermekkori rosszindulatú daganatos betegségek gyógyulási aránya drámai emelkedést mutatott. Az összesített ötéves túlélés ma már meghaladja a 70%-ot. Növekszik tehát egyúttal azoknak a száma is, akiknek malignus betegségük, illetve ennek kezelése kapcsán fellépő mellékhatások kockázatával (második tumor, korai halál, különböző szervi, endokrin- és idegrendszeri-pszichológiai rendellenességek) kell szembenézniük. A malignus betegségek túlélőinek tisztában kell lenniük eredeti betegségük diagnózisával és az alkalmazott kezeléssel annak érdekében, hogy sarkallva érezzék magukat az ellenőrző vizsgálatokon való rendszeres megjelenésre és arra, hogy dokumentációjukat az illetékes szakember rendelkezésére bocsássák.

A szerzők által jelen tanulmányban vizsgált 635 egyén kb. 5%-nyi hányadát adja annak a 12 156 túlélőt magában foglaló 18 évnél idősebb csoportnak, melynek tagjai a CCSS (Childhood Cancer Survival Study) résztvevői. Malignus betegségük diagnózisát 21 évesnél fiatalabb életkorukban, 1970 és 1986 között állították fel. 1994-ben a résztvevők részletes kérdőívet töltöttek ki, amelyben a kérdések a demográfiai jellemzőkön túl az egyén társadalmi-gazdasági helyzetére, egészségi állapotára, egészséggel kapcsolatos szokásaira és a családi anamnézisre terjedtek ki. A diagnózisra és kezelésre vonatkozó információkat képzett adatbáziskezelők nézték át és azonosították. Nagyjából öt év elteltével (2000 májusától) újabb kérdőív kitöltésére került sor, hogy frissíthessék az adatokat.

Jelen tanulmány célja annak felmérése volt, hogy mit tudnak a gyermekkorukban diagnosztizált rosszindulatú daganatos betegségek túlélői betegségük diagnózisáról és kezeléséről. Röviden megfogalmazva, alapvető ismerethiány tapasztalható náluk ezen a téren. A helyzettől függően a kelleténél több és az elégtelen információközlésnek is hátrányos következményei lehetnek. A tanulmányban résztvevőknek csupán 74%-a szolgált *általános* értelemben vett helyes adatokkal betegségük valamennyi előzményét illetően; senki sem tudott azonban pontos és *részletes* összegzést adni (például a malignus daganatos betegség pontos diagnózisa, doxorubicint vagy daunorubicint kapott-e, a besugárzott terület lokalizációja).

A szerzők eredeti feltételezésével szemben a vizsgálat során nem találtak olyan tényezőt, amely kiszűrte volna azokat az egyéneket, akik betegségük diagnózisával és terápiájával nem rendelkeznek megfelelő ismeretekkel. Figyelemre méltó körülmény, hogy nem találtak kapcsolatot a beteg diagnózis felállításakori életkora és aközött, hogy melyik évtizedben született a diagnózis. Azok sem voltak tájékozottabbak, akik rendszeresen jártak ellenőrző vizsgálatokra és összefoglaló zárójelentést kaptak. Sokan azzal sem voltak tisztában, hogy egyáltalán átestek-e valamilyen beavatkozáson.

Meghökkentő volt az anthracyclin kezeléssel és a besugárzás helyével kapcsolatos ismerethiány. A betegek több, mint fele nem volt tudatában a kezeléssel kapcsolatos információknak. Az anthracyclin kezelés veszélyei közé tartozik a cardiomyopathia és a korai szívhalál. Ugyancsak hosszú távú szövődmények lehetőségét hordozza magában a sugárterápia, amelyek a besugárzás helyétől függenek. A mellkas besugárzása például korábban elkezdett és gyakrabban végzett mammográfiát tesz szükségessé nőknél.

Jelen tanulmányban a résztvevők 93%-a legalább azt tudta, hogy valamikor daganatos betegségben szenvedett (más szerzőknél ez az arány csak 77–90%). Talán az eponim diagnózis miatt legpontosabban a Wilms-tumorra és a Hodgkin-kórra emlékeztek. Ezzel szemben a központi idegrendszeri tumorok és a neuroblastoma túlélőinél várható legkevésbé, hogy diagnózisukat és kezelésüket helyesen idézzék fel. A központi idegrendszeri daganatos betegek voltak a legkevésbé tájékozottak, mindössze 84%-uk tudta, hogy valamikor rosszindulatú betegség miatt kezelték.

A résztvevők válaszminőségén nem javítottak jelentősen az anamnézisre vonatkozó rávezető kérdések sem; csaknem egyharmaduk elnagyolt vagy pontatlan választ adott. A sugárterápiát illetően a válaszadók 10%-a hibás információt közölt. Ebben szerepet játszhat az is, hogy sokan összetévesztették a diagnosztikus céllal végzett képalkotó vizsgálatokat a sugárkezeléssel. A téves értelmezés felesleges és költséges vizsgálatok elvégzéséhez vezethet, másrészt a betegben szükségtelen aggodalmat és stresszt válthat ki.

A Hodgkin-kóros túlélők tájékozottsága a splenectomia kérdésében hagyott kívánnivalókat. A splenectomián átesett betegek egyharmada nemmel válaszolt arra a kérdésre,

hogy átesett-e valaha sebészeti beavatkozáson. A splenectomizált egyének azonosítása azért fontos, mert így nem maradhat el a tokkal bíró kórokozók elleni védőoltás, valamint az időben lekezdett antibiotikus kezelés.

Más szerzőkhöz hasonlóan jelen vizsgálatból is az derül ki, hogy a megkérdezetteknek csak kis hányada vélekedik úgy, hogy a gyermekkorban elszenvedett rosszindulatú daganatos betegség a későbbiek során súlyos következményekkel is járhat. A késői szövődmények lehetőségével tisztában lévőknél sem volt tapasztalható azonban, hogy betegségük diagnózisáról és a kezelésről többet tudtak volna. A fentiek szerint tehát ők azok, akik a jövőbeni tanácsadás célcsoportját kell, hogy alkossák.

Az egészségügyi ellátást biztosító szakembereknek tudatosítaniuk kell önmagukban, hogy a beteg – még irányított kérdésekkel is támogatott – anamnézisének nagy része nem megbízható és nem irányíthatja az orvos ténykedését. Amennyiben lehetséges, a hosszú távú követés érdekében a kezelést végző intézménytől be kell szerezni a betegséggel kapcsolatos dokumentumokat. Valamennyi betegnek még sok év múltán is hozzáférhető összefoglaló zárójelentést kell kapnia minden esetben. Információs korunkban erre kiváló lehetőséget biztosít az elektronikus adattárolás.

Szalók Imre dr.

Diabetológia

1-es típusú diabetes társulása anorexia nervosával hatéves leányban. Franzese, A. és mtsai (Dept. of Pediatrics, via S. Pansini 5, 80131 Napoli, olaszország): Diabetes Care, 2002, *25*, 800-801.

Étkezéssel kapcsolatos gondok 1-es típusú diabeteses serdülő leányok körében kétszer olyan gyakran fordulnak elő, mint hasonló korú nem diabetesesekben. Az inzulinkezelés hatására létrejövő testsúlygyarapodás, a diétás megszorítások és az étkezéssel járó fő gondok némelyik diabeteses leányt pszihésen annyira megviselik, hogy inkább hajlanak az inzulin elhagyására is azért, hogy súlyuk ne gyarapodjék. Ezek a megfigyelések elsősorban serdülő diabeteses lányokra vonatkoznak, fiatalabb gyermekek ilyen irányú adatai hiányosak.

Az olasz szerzőcsoport egy olyan kislány kórtörténetét közli, akinek hatéves korában már anorexia nervosája alakult ki a diabetes mellett. A kislányt 4,5 éves korában vették fel klinikájukra 1-es típusú diabetes miatt. Igen jó remissiót sikerült elérniük 16 hónapon át napi kétszeri 0,2–0,3 E/kg-nyi inzulin adásával, a HbA_{1C}-szint is normális tartományban volt ebben az időben. A 16 hónapos remissiós időszak után egyszerre a HbA_{1C}-szint 9,6%-ra emelkedett, ezért napi háromszori inzulinozásra tértek át 0,8 E/kg/nap adagban. A gyermek magassága és testsúlya ekkor a normális tartományban volt, és szénhidrát-anyagcseréjének egyensúlyát is tudták biztosítani, 1 hónappal később a kislány „fellázadt", kezdetben a többszöri étkezéseket, később bármilyen táplálékfelvételt elutasított. Testsúlycsökkenés mellett sűrűn jelentkeztek hypoglykaemiás epizódok, az inzulin adagját csökkenteni kellett. Átnézve esetleges szervi betegségek irányában, eltérést nem találtak.

A panaszokat anorexia nervosának fogták fel, a pszichiátriai vizsgálat során kiderült, hogy az édesanya súlyos depresszióban szenved. A kezelést fél éven át enteralis táplálással folytatták, és végül sikerült a kislányt 10,5 éves korára meggyőzni arról, hogy jól beállított diabetese mellett egészségesnek számít és nincs oka arra, hogy inzulinozását, valamint az előírt diétát elhagyja. Esetükben rendkívül fontos volt, hogy a pubertás előtt álló leányt megfelelő iránymutatással átsegítsék a várható nehezebb perióduson és meggyőzzék arról, hogy jól beállított diabetesével egészséges társaihoz hasonlóan élhet.

Iványi János dr.

Endoszkópia

A submucosus inváziójú colorectalis carcinoma műtét előtti felismerése 15 MHz ultrahangos miniszonda segítségével. Harada és mtsai (Kyushu Univ. and General Hosp., Fukuoka, Japán): Endoscopy, 2001, *33*, 237-240.

A submucosus inváziójú colorectalis carcinoma (SUCC) endoszkópos polypectomiával, ill. endoszkópos mucosaresectióval gyógyított eseteiről több közlemény jelent meg. A kevéssé invazív beavatkozást az teszi lehetővé, hogy ilyen esetben ritka a nyirokcsomó-érintettség. (Tsuruta, O.: Int. J. Oncol. 1997, *10*, 677-684.)

E közlemény célja a 15 MHz ultrahangos miniszonda hatásosságának vizsgálata SUCC eseteiben.

A vizsgálat lényege, hogy prospektív tanulmányt végeztek SUCC esetében az UH-miniszonda segítségével. A vizsgált betegeket 3 csoportba osztották: csak a submucosa felső harmadára terjed ki az invázió (SM1), középső harmadára (SM2) és a mélybe (SM3) terjedő SUCC.

1994–1998. szeptemberig 102 SUCC-esetet gyógyítottak EMR-val. Ezek közül 35 esetben [17 férfi és 18 nő, átlagos életkor 62,9 év (39–83)] volt előzetes UH-miniszonda vizsgálat.

Az elváltozások a vastagbél különböző területein alakultak ki, kb. $^2/_3$-uk a bal colonfélben, nagyságuk 7 és 40 mm között volt, átlagosan 18 mm. Endoszkópos minősítés szerint 11 protrudáló, 8 sessilis és 16 „flat" típusú elváltozás volt.

Az UH-miniszondát az endoszkóp munkacsatornáján keresztül vezették be, a procedúra kb. 10 percig tartott. Az UH-képet és a szövettani eltéréseket összevetették. Szövődményt, nyirokcsomó-metastasist egy esetben sem észleltek ebben a tanulmányban.

Megelőző vizsgálatuk során 5,5%-ban figyeltek meg regionális nyirokcsomó-metastasist. Ha az invázió a submucosa mélyére terjedt, 7,7%-ban volt jelen a propagatio, felszínes submucosaérintettség esetén nem fordult elő. Ezért fontos a mélybe terjedés mértékének pontos vizsgálata, ill. meghatározása.

Az UH-miniszonda magas UH-frekvenciával dolgozik, mely javítja a feloldóképességet, de csökkenti a mélybe hatolást. A miniszonda az endoszkóp csatornáján levezethető, különösen jól használható az SM1 és SM2 stádium közötti differenciáláshoz, mellyel az EMR terápiás effektusa javítható.

Farkas Iván dr.

Gerontológia és geriátria

A kórházi és ambuláns geriátriai állapotfelmérések és ellátási formák eredményességének összehasonlítása. Cohen, H. J., Feussner, J. R., Weinberger, M. és mtsai (Veterans Affairs Medical Center, 508 Fulton St., Durham, NC 27705, USA): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 905.

A szerzők 1388, 65 éves és idősebb személyt (az intézményrendszer jellegéből adódóan ebből a számból csak 33 nőt) vontak be a multicentrikus követéses vizsgálatba, ami minden esetben akut kórházi ellátás után kezdődött. A vizsgálatba kerülés kri-

tériumai, valamint a geriátriai állapotfelmérések, ellátások és egészségügyi szolgáltatások azonosak voltak a 11, egységes irányítású központban, az USA Veterans Affairs kórházaiban. Négy vizsgálati csoportba kerültek a résztvevők, azonos számban, véletlenszerű kiválasztás alapján. A csoportok a következők voltak: 1. hagyományos fekvő, majd hagyományos ambuláns utókezelés, 2. hagyományos fekvő, majd geriátriai ambuláns utókezelés, 3. geriátriai fekvő, majd hagyományos ambuláns utókezelés, 4. geriátriai fekvő, majd geriátriai utókezelés. Kiderült, hogy bár sem a fekvő, sem az ambuláns geriátriai utókezelés nem befolyásolta a mortalitást, a geriátriai fekvőosztályon ellátottak elbocsátásukkor jobb ADL-értékeket és fizikai teljesítőképességet produkáltak, mint a hagyományos krónikus osztályon kezeltek. Egy év elteltével az ambuláns geriátriai ellátásban részesültek szellemi funkciói jobbak voltak, a kiindulási értékekre korrigálva is, mint a hagyományosan gondozottaké. Figyelemre méltó, hogy az eredményektől függetlenül az utókezelés egy évre vetített költségei azonosak voltak mindegyik csoportban.

[Ref.: A közlemény erénye, hogy a geriátriai jelentőségét ismételten hangsúlyozva, újabb eredményekkel is alátámasztja, hogy az idősek gyógykezelése és ápolása céljára fontos lehet komplex, célzott és szakavatott geriátriai centrumok kialakítása.]

Gergely István dr.

Iatrogén ártalmak

Amlodipin által okozott gynaecomastia. Cornes, P. G. S., Hole A. C. (Department of Radiotherapy and Pharmacy, Royal Marsden Hospital, Sutton SM2 5PT, Anglia): Breast, 2001, *10*, 544-545.

A 70 éves férfi magas vérnyomás miatt többek között amlodipint (dihydropyridint) szedett. Háromhónapos szedés után bal oldalon a mellében érzékeny, csomós duzzanat keletkezett. A kétoldali mammográfia a bimbóudvar alatt aszimmetriás fokozott denzitású képletet mutatott, de gyanús gócot nem. Az amlodipin helyett diltiazem hydrochloridot adva az érzékenység 3 hét alatt megszűnt és a gynaecomastia visszafejlődött.

A gynaecomastia rendszerint tünetmentes. Gyógyszerek csak az esetek 10–20%-ában idéznek elő gynaecomastiát. Amlodipinnel kapcsolatban az Egyesült Királyságban 22 és az Egyesült Államokban 31 gynaecomastia esetet jelentettek a közlemény megírásáig. Ismeretes még, hogy a spironolacton, ketoconazol, cyproteron acetat, flutamid, cimetidin, digoxin, phenothiazinok, metoclopramid és domperidon válthatnak ki gynaecomastiát.

Jakobovits Antal dr.

Képalkotó eljárások

A magzati foramen ovale szonográfiás vizsgálata. Kiserud, T., Rasmussen, S. (Department of Obstetrics and Gynecology, POB 1, N-521 Bergen, Norvégia): Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, *17*, 119-124.

A foramen ovale jelentős vérelosztó a magzati életben. Ellátja a bal pitvart a perctérfogat $^1/_3$-ával a terhesség közepén, és $^1/_5$-ével a harmadik trimeszterben. A foramen ovalén befolyó vér nagyobb oxigéntartalma a ductus venosuson és bal vena hepaticán át folyó vérnek tulajdonítható, amelyek a vena cava inferiorba torkollnak. A vena cava inferiorban a véráramlás majdnem függőleges. A vér a foramen ovale nyílásán át jut a foramen ovale billentyű és a pitvari septum által alkotott csatornába, majd a bal pitvarba.

A szerzők 138 kis kockázatú singularis magzatot hordó terhest vizsgáltak. A 138 közül egy magzat méhen belül meghalt. A terhességek a 34–43. héten végződtek, az újszülöttek súlya 1400 és 4950 g között volt. A foramen ovale átmérője a kijáratnál a 18. terhességi héten 3 mm, ami a 32. héten 6 mm-re nő, később kevésbé növekszik. A foramen ovale átmérőjét a kimenetnél könnyebb meghatározni, mivel az egész körfogatot nehéz látótérbe hozni. A valvula foraminis ovalis feltűnő szabályossággal úgy kapcsolódik a septumhoz, hogy jelentősen korlátozza a septum nyílásán áthaladó vért. Általános nézet, hogy a vér a vena cava inferiorból a jobb pitvarba, majd vízszintesen a foramen ovalén át a bal pitvarba jut. A szonográfiás vizsgálatok azonban megerősítették a régi angiográfiás leleteket, hogy a vena cava inferior ascendens vére nekiömlik a pitvari septumnak, ami mint crista dividens kettéosztja jobb és bal áramlatra. A jobb pitvar és a vena cava inferior átmérőjének folyamatos növekedéséhez képest a foramen ovale kimenetének átmérője csak mérsékelten nő a terhesség 32. hete után. Ez összhangban van azzal a számítással, hogy a foramen ovalén átáramló vér mennyisége a terhesség 2. felében relatíve csökken. Ez arra utal, hogy a magzat centrális keringése az érettség új szintjének megfelelően változik, ahol a tüdőkeringés előtérbe kerül.

A tüdő vascularis ellenállása, a bal szívfél és ductus arteriosus alkalmazkodása fontos meghatározói a foramen ovale véráramlásának és fejlődésének.

Jakobovits Antal dr.

A magzat magatartásának háromdimenziós szonográfiás vizsgálata a korai második trimeszterben. Kuna, A. és mtsai (Department of Perinatology, Kagawa Medical University, 1750-1 Ikenobe, Miki, Kagawa 761-0793, Japán): J. Ultrasound Med., 2001, *20*, 1271-1275.

A szerzők 11 magzat aktivitását vizsgálták 3D szonográfiás készülékkel a terhesség 14–18. hete között. A terhességek szövődménymentesek voltak. 30 perces ágynyugalom után 60 percig figyelték és videoszalagra rögzítették a magzat aktivitását. Vizsgálataik a fej (retroflexio, rotáció, anteflexio), száj (nyitás, ásítás), kar (flexio, extensio), törzs (nyújtózás, hajlás, flexio, extensio), alsó végtag (flexio, extensio) mozgásának felmérésére terjedtek ki.

A legaktívabb magatartásforma a karmozgás, míg a legkevésbé aktív a szájmozgás. Az aktív fázis (a mozgásokkal eltöltött idő) 59,4%-ot és a pihenés 40,6%-ot tett ki. A szájnyitás a terhesség 10. hetétől látható, a reflexes nyelés a 12. héttől, a szájreflex a 18. héttől. A magzat aktivitása a szívveréssel kezdődik a 7. héten, a törzsmozgással folytatódik a 8. héten és kulminál a 9. héten a végtagmozgásokkal.

Jakobovits Antal dr.

Neonatológia

Gyakorlati vezérfonal a magzati echokardiográfiához. Huggon, I. C. (Fetal Cardiology Unit, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, Denmark Hill, London, Anglia): Prenat. Neonat. Med., 2001, *6*, 38-53.

Nagy szívhiba ezer szülésre egy jut, az összes újszülött és csecsemő veleszületett rendellenességek okozta halálozásának azonban kb. 50%-áért felelős. A szívfejlődési rendellenessé-

gek, bár gyakran izoláltak, sok esetben más defektusokkal, kromoszómális abnormalitással és genetikai szindrómákkal társulnak. A legtöbb nagyobb szívhibát a középső trimeszterben lehet felismerni. Súlyos defektus esetén a szülők a terhességmegszakítást választhatják.

A jobb kamra fő tömege elöl és a bal kamrától jobbra van. Egyetlen síkból az összes szívelváltozást nem lehet kimutatni, de a nagy abnormalitások döntő többsége egy vagy több standard síkban demonstrálható.

A szív négy üregének megjelenítése haránt síkban a magzat mellkasának alsó felén keresztül érhető el. A legjobb a magzati mellkas közép-nyílirányú metszetének ábrázolása után a vizsgálófejet 90°-kal elfordítani. A helyes síkban a gyomor vagy más hasi szerv nem, a borda tökéletesen látható.

A négyüregi ábrázolás fő jellegzetességei: 1. a szív a mellkas harántterületének több mint 1/3-át foglalja el, 2. a szívcsúcs a magzat bal oldala felé mutat, 3. nincs folyadékgyülem a pericardiumban, 4. a két pitvar azonos szélességű, 5. a jobb és bal kamra azonos szélességű, 6. a kamrai septum intakt, 7. az atrioventricularis septum intakt, 8. a tüdővéna a bal pitvarba torkollik, 9. a szívműködés gyakorisága és ritmusa normális.

A bal kamra kiáramlási pályája a magzat jobb válla felé irányul.

A jobb kamrai kifolyás hátrafelé, a magzat gerince felé irányul. A ferde paraszagittális síkban két kiáramlás demonstrálható. A tüdőartéria enyhén nagyobb. A jobb kamrából elöl ered a fő tüdőarteria, amelynek jellegzetessége az egyenes lefutás a gerinc felé. A tüdőartéria nagyon rövid és azonnal 3 ágra: a jobb és bal tüdőartériára és a ductus arteriosusra oszlik. Hátul a bal kamrából ered az aorta.

A 3 ér látótérből megállapítható, hogy: 1. a magzat bal oldaláról jobb felé van a tüdőartéria, aorta és vena cava superior, a tüdőartéria van legelöl, 2. az aortaív, a tüdőartéria/ductus arteriosus ív közel egyforma szélesek a terhesség 20. hetéig. Később a tüdőartéria kissé nagyobb az aortánál. Ha az aorta jelentősen kisebb, az aortacoarctatióra utalhat.

Cardiomegaliára gyanús, ha a szív a mellkas harántátmérőjének több mint $^1/_3$-át foglalja el. Az arány eltolódását okozhatja csontvázdisplasia, oligohydramnion vagy szívmegnagyobbodás.

A szív helyzetét megváltoztathatja: rekeszsérv, a tüdő cystás adenomatoid malformatiója, mellkasi folyadékgyülem vagy egyoldali tüdőhypoplasia, különböző cardialis defektusok.

Szívburokbeli folyadékfelszaporodást okozhat: szívbetegség, placentaelégtelenség, magzati anaemia, gyulladás, kromoszómális rendellenességek.

Echogén gócok 20 hetes terhességben 5%-os gyakoriságúak. Világos csonthoz hasonló egyes vagy többes foltok az egyik vagy mindkét kamra falában. A szívműködésre nincsenek hátrányos hatással.

A kamrai septumdefektusok egyszerű nyílások. Az atrioventricularis defektusok viszont gyakran társulnak kromoszómális rendellenességekkel és részei lehetnek összetett szívrendellenességeknek.

A legtöbb szívrendellenességet a standard nézetekből a rutin szűrés alkalmával ki lehet mutatni. A szívdefektusok részletes vizsgálata és a szülőkkel a prognózis megbeszélése a szakember feladata.

Jakobovits Antal dr.

Az újszülöttkori hypoglykaemia előfordulása a terhesség korához viszonyítva nagy dichorialis ikrekben. Suzuki, S. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School, Tokyo, Japán): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2001, *264*, 27-28.

A szerzők 277 dichorialis ikerújszülöttet vizsgáltak 201 terhességből, akik 1988 és 1997 között a klinikájukon születtek. Az újszülöttek hypoglykaemiája 2,1%-ban fordult elő. Az ikerstandardhoz viszonyítva 28 újszülött volt a gestatióhoz viszonyítva nagy magzat és kettőnek (7,1%) volt hypoglykaemiája. A ≥ 2500 g-os, terminusban lévő ikrekben az újszülöttek hypoglykaemiájának 2,1%-os előfordulása nem különbözik az átlagostól Tokióban. A szerzők ebből arra következtettek, hogy a glukózanyagcsere nagy ikermagzatokban majdnem azonos a terhességi kor szerint megfelelő nagyságú szinguláris újszülöttekével.

Jakobovits Antal dr.

Onkológia

Férfiben észlelt lobularis invazív rák esetén Klinefelter-szindrómára kell gondolnunk? Chandrasekharan, S. és mtsai (Breast Unit, Essex County Hospital, Lexden Road, Colchester, Anglia): Breast, 2001, *10*, 176-178.

1. 53 éves férfi jobb oldali mellrákját a klinikai, mammográfiás és citológiai vizsgálat igazolta. A rákos mellet a rák, a másikat a szimmetria miatt távolították el. Szövettanilag invazív lobularis ráknak bizonyult. A fizikális vizsgálat és a karyotypizálás Klinefelter-szindrómát igazolt. A beteget kemo-, radioterápiában részesítették és tamoxifent kapott.

2. 71 éves férfi jobb mellbimbója vérzett. Ductalis excisiót, majd mastectomiát végeztek in situ ductalis carcinoma miatt.

3. 73 éves férfi jobb mellében csomó volt, ami ráknak bizonyult. Jobb oldali mastectomiát végeztek hónalji dissectioval. Szövettanilag lobularis rák igazolódott. A lobularis rák férfiakban ritka, ezért kromoszómavizsgálatot végeztek: XXY karyotypus eredménnyel, ami Klinefelter-szindrómát igazolt.

4. 79 éves férfinek Paget-kór miatt jobb oldali mastectomiát végeztek. Négy éve már a bal mellét eltávolították rák miatt és tamoxifen kezelést kapott. A most eltávolított mellben invazív ductalis rákot kórisméztek. A karyotypusvizsgálat eredménye: normális XY.

A férfiak mellrákja főleg ductalis carcinoma. Klinikailag egyoldali, fájdalmatlan csomó. Az invazív lobularis rák ritka, mert férfiakban nincs lobulus. Viszonylag hosszú időn át tartó ösztrogénhatás eredménye lehet, ami Klinefelter-szindrómában fordul elő.

Jakobovits Antal dr.

Perinatalis kérdések

Az enyhe magzati pyelectasia világrajövetel utáni jelentősége. Chudleigh, T. M., Chitty, L. S. Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, *18*, Suppl, 27-28.

A szerzők 101 600 terhes 425 magzatában találtak enyhe pyelectasiát. A vesemedence-tágulat 270 esetben kétoldali és 155 esetben egyoldali volt. Multicystás vagy patkóvesét 4 esetben kórisméztek. A praenatalis pyelectasia 90 esetben javult, 124 esetben változatlan maradt és 177 esetben súlyosbodott. Az újszülöttek veselelete 185 esetben a normálistól eltért. Kóros lelet volt 48 esetben, amelyek közül 16-ot megoperáltak. Az elsődleges diagnózis 15 esetben obstructio volt, 11 esetben kettős vese, 22 esetben felső húgyúti traktustágulat. Utóbbiak közül 8-at megoperáltak.

Enyhe pyelectasiának tekintették az 5–10 mm-es antero-posterior átmérőt. Ha az átmérő a 10 mm-t meghaladta a 3. trimeszterben, jelentősen több kóros

eset fordult elő. Postnatalisan enyhe felső húgyúti tágulatot mutattak ki 43,9%-ban. Patológiás elvezető rendszert 11,4%-ban találtak és 3,8%-ot megoperáltak. A perzisztáló pyelectasisa minden esetét, főleg ha a tágulat progresszív, a világrajövetel után ki kell vizsgálni.

Jakobovits Antal dr.

Éranomáliák praenatalis kórismézése. Marler, J. J. és mtsai (Fishman, S. J.: Vascular Anomalies Center, Department of Surgery, Children's Hospital, 300 Longwood Ave, Boston, MA 02115, USA): J. Pediatr. Surg., 2002, *37*, 318-326.

A szerzők egy év alatt 29 méhen belül kórismézett vascularis malformatióról számolnak be. Ezek közül 16 nyirokér, 7 haemangioma, 3 capillaris-nyirok-vena malformatio, 1 arteriovenosus malformatio, 1 kék naevus szindróma és 1 neuroblastoma volt. Helyesen kórismézték 17 beteget, míg 12-t nem. A klinikai viselkedés alapján 2 nagyobb kategória különíthető el: a daganatok és malformatiók. A leggyakoribb vascularis daganatok a haemangiomák. A haemangiomák 30%-a a világrajövetelkor mint folt mutatható ki, míg $^2/_3$-uk születés után, típusosan 2 hetes korban tűnik fel. A congenitalis haemangiomák egy része gyorsan visszafejlődik, mások késő gyermekkorban is fennállnak. A fejbőr haemangiomái hajlamosak a kifekélyesedésre, alopeciát okozva. A haemangiomák általában kevés problémát okoznak világrajövetelkor. A szerzők anyagában azonban előfordult pangásos szívelégtelenség a haemangiomával kapcsolatos arteriovenosus shunt következtében.

Reológiai szempontból az artériás malformatiók gyors, míg a capillaris, nyirok és venás anomáliák lassú áramlásúak. A nyirokér-malformatiók predilekciós helyei a nyaki-arc régió, hónalj, mediastinum és végtagok. Szövettani és radiológiai szempontból micro- és macrocystásak, ezenkívül lehetnek egy és több üregűek. Ultrahanggal cystás, echomentes, egy- vagy több üregű képletek. A nyaki nyirokér-malformatio egy- vagy kétoldali, lehetnek elől vagy oldalt, szemben a nuchalis cystákkal, amelyek mindig kétoldaliak, szimmetrikusak és hátul vannak. Egy esetben válldystociát közöltek velük kapcsolatban. A magzati cysticus hygroma típusosan a 20. terhességi hét előtt visszafejlődik. A hydrops foetalis vascularis anomáliával társultan kedvezőtlen prognosztikai jel.

Jakobovits Antal dr.

A magzat vénás rendszerének Doppler-vizsgálata. Huisman, T. W. A. (Spaarne Hospital Haarlem, Van Heijthiuijzenwag 1, 2012 CE Haarlem, Hollandia): Seminars Perinatol., 2001, *25*, 21-31.

A szív csak azt a vért képes pumpálni, amit a vénákon keresztül kap. A vénás rendszer élettanának vizsgálata kulcs a különböző magzati betegségek megértéséhez. A magzat legfontosabb vénái klinikai és élettani szempontból: 1. a köldökvéna, 2. a vena cava superior és inferior és a ductus venosus. A köldökvénán át kerül az oxigéndús vér a magzat keringésébe, eloszlik a májban és a jobb szívfélben. A magzat vena cava inferiorja nem folytatódik a hasból a mellkas felé, mert szerkezete a rekesz alatt közvetlenül megváltozik. Domináns része tölcsérszerű vénás szerkezetben végződik (vénás vestibulum), amely a vena cava inferior nyílása mellett a vena hepatica és ductus venosus torkolatát is magában foglalja. A ductus venosus caudalis eredetétől (sinus umbilicalis) a cranialis végéig rekesz alatti vestibulum. Vita tárgya, hogy az izmos sphincter működő záróizom, vagy csak a világrajövetel után záródásban van szerepe. Ez a magzati összeköttetés az oxigéndús vért a foramen ovalén át a bal pitvarba juttatja, megkerülve a jobb pitvart és kamrát, kihagyva az intakt tüdőkeringést.

A jobb oldali út a vena hepatica, vena cava inferior és superior kevésbé oxigéndús vérét tartalmazza, amely a jobb pitvaron át a jobb kamrába és a pulmonalis rendszerbe áramlik. Ennek a vérnek egy része a ductus arteriosuson át egyenesen az aorta descendensbe ömlik.

A köldökvéna áramlási profilja csaknem mindig folyamatos. Változás a magzati légzőmozgások, arrhythmia, testmozgások alkalmával fordul elő. Kóros pulzáció a jobb szívfél decompensatiója nem immun hydrops, súlyos retardált növekedés és arrhythmiák esetén jelentkezik. Ilyenkor a magzati szívfunkció rosszabbodásának és a jobb pitvari telődés zavarának jele. A köldökvéna pulzációja az első trimeszterben fiziológiás és kóros retardáció esetén valószínűleg a lepény vascularis ellenállását tükrözi.

A vena cava inferior vérének előrefelé áramlása kétfázisú a systole és korai diastole alatt, amit regurgitációs komponens követ a késői diastolét tükrözve. A vena cava inferior véráramlásának sebessége a vena cava superioréhoz hasonló. A vena cava Doppler-vizsgálata segít a szívizomzat kapacitásának megítélésében.

A ductus venosus egyike az emberi test legérdekesebb ereinek. A vénás eredet ellenére ez az összeköttetés (shunt) oxigéndús vért tartalmaz. A világrajövetel után gyorsan záródik a véráramlás és vérnyomás csökkenésének következményeként. A ductus venosus véráramlási sebesség hullámformája két eltérő előrefelé tartó komponensből, a cardialis systoléből és diastoléből áll. A 8. terhességi héttől kezdve növekszik. Normális terhességben a ductus venosusban regurgitáció nincs. Ez az egyetlen direkt összeköttetés a köldökvéna és a magzati szív között, biztosítva az elegendő oxigéndús vért a magzat számára. A ductus véráramlási profiljának változásai, különösen a késődiastolés áramlási komponens megelőzheti a magzati szívhanggyakoriság változásait lepényelégtelenségben. Mérése értékes lehet a szülészeti beavatkozások kezelésében. A placentaelégtelenség azonban olyan betegség, amit eltérő kórélettani rendellenességek okozhatnak, mint hypertonia vagy praeeclampsia, diabetes, genetikai eredetű kis placenta, ikerterhesség, vírusfertőzések.

A ductus venosus véráramlási sebességének csökkenése a diastole végén és a köldökvéna pulzációja olyan határozott elváltozások, amelyek a cardiotocogram romlása előtt kimutathatók.

Jakobovits Antal dr.

A praenatalisan kórismézett tüdőbeli cisztás adenomatoid malformatio kimenetelét előre jelző térfogathányados. Crombleholme, T. M. és mtsai (The Center for Fetal Diagnosis and Treatment, The Children's Hospital of Philadelphia, 34th St. and Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104, USA): J. Pediatr. Surg., 2002, *37*, 331-338.

A szerzők az intézetükben 1999. szeptember és 2001. március között gondozott 58 cisztás adenomatoid malformatioban szenvedő beteg adatait összegezték. Csak az ultrahanggal vagy magzati mágneses rezonancia vizsgálattal megerősített cisztás adenomatoid malformatiókat vagy hybrid adenomatoid malformatiókat vették be vizsgálati anyagukba. Hybridnek ítélték a szonográfiával vagy mágneses rezonancia vizsgálattal jellegzetes képleteket, ha Doppler-ultrahanggal vagy mágneses rezonancia vizsgálattal szisztémás tápláló ereket dokumentáltak. Mindegyik hybrid cisztás adenomatoid malformatiót resectio után szövettani vizsgálattal erősítették meg.

A cisztás adenomatoid malformatiókat ultrahangvizsgálat során a le-

benyre terjedés, a macro- és microcystás alak, a gátoreltolódás és a hydrops jelenléte vagy hiánya jellemezte. A malformatio hossza, magassága és szélessége alapján számították ki a térfogatot, és az eredményt osztották a fejkörfogattal. A vizsgálati időszakban az említett hányados összehasonlítást tett lehetővé a különböző terhességi korokban. Az 1,6-nél nagyobb hányados fokozott veszélyeztetettséget jelent. A hydrops kifejlődése a beavatkozás szükségességét mutatja. 1,6-nél nagyobb hányadost észleltek 16 magzatban, ők a hydrops fejlődésére fokozottan veszélyeztetettek voltak, ≤ 1,6 hányados esetén (42 magzat) a veszélyeztetettség kisebb volt. A 42 alacsony rizikójú közül hétben és a 16 fokozottan veszélyeztetett közül 12-ben fejlődött ki hydrops. A ≤ 1,6 hányadosú közül 8-at és a >1,6-esek közül 9-et operáltak. Nyitott magzati műtét 7 volt, 2 túlélt közülük, 6 magzatnál végeztek thoracoamnialis shuntöt, mind a 6 túlélt 4 magzatnál végeztek cystaaspirációt, mind a 4 túlélt. Minden túlélő rövid ideig ventilációs támogatásra szorultak.

Jakobovits Antal dr.

Plasztikai sebészet

Macromastia: mennyi a zsírtartalma? Cruz-Korchin, N. és mtsai (Division of Plastic Surgery, University of Puerto Rico School of Medicine, P.O. Box 365057, San Juan, Puerto Rico 00936-5067): Plast. Reconstr. Surg., 2002, *109*, 64-68.

A szerzők 25 nőnél végeztek kétoldali emlőredukciót macromastia miatt. Mindegyik személynél kiszámították a testtömegindexet = testsúly kg/(testmagasság m)^2. Műtét közben mikrohullámú és szövettani vizsgálatra mintát vettek az emlő centrális, oldalsó és hónalji részéből.

A Nemzeti Egészségügyi Intézet ajánlása alapján a ≤ 25-ös testtömegindexeket tekintették normálisnak, a 25–29,9-eseket túlsúlyosnak, a 30–39,9-eseket kövérnek, és a 40 felettieket túlzottan kövérnek. Ilyen megítélés alapján betegeik 20%-a normális súlyú, 56%-a túlsúlyos, 20%-a kövér és 4%-a extrém kövér volt. Az emlő zsírmennyisége pozitív kapcsolatban volt a testtömegindexszel, az életkorral viszont nem. A centrális rész 61%-os zsírtartalma csak a túlsúlyosságot tükrözi, és nagy a változatosság (± 22%). A lateralis és praeaxillaris területek 74 ± 9 vs. 73 ± 8%-a kevésbé változó, ezért ezeken a helyeken a zsírleszívás mindig sikeres. Az eltávolított emlőrészek térfogata 300 és 2250 cm^3 között ingadozott. Átlagosan a macromastia centrális részében csak 7% volt a mirigy és 29% a kötőszövet. A lateralis és praeaxillaris részeknek 1–3%-a volt mirigy és 5%-a kötőszövet. A szövettani vizsgálat is azt bizonyította, hogy a macromastia elsősorban zsírból áll és a mirigyes elem igen kevés.

Jakobovits Antal dr.

A resuscitatio kérdései

Teljes javulás 45 perces, balesetből adódó vízbemerülés után. Perk, L. és mtsai (J. W. van't Wout = Dept. of Internal. Med., Bronovo Hosp., Bronovolaan 5., 2597 AX The Hague, Hollandia): Intensive Care Med., 2002, *28*, 524.

A hágai szerzők figyelemre méltó esetismertetést közölnek. Egy 21 éves fiatal nő eredményes életmentéséről van szó, aki gépkocsibaleset következtében belezuhant a Scheveningen-i kikötő sós tengervizébe 11 méteres mélységbe, 4°C-os hőmérsékletű vízbe. A baleset során a gépkocsi teteje kiszakadt és utasa úgy esett a vízbe, hogy lába a kocsi alá szorult. A balesettől számítva 45 perc múlva kezdte meg a mentőszolgálat a nő kiszabadítását.

Amint a mély tengervízből a fiatal nőt kihúzták és a mentők sürgősségi osztályra szállították, a Glasgow-comaskála 3-as fokozatában volt, fénymerev pupillákkal, pulzus és légzés nélkül. Azonnal külső szívmasszást kezdtek és 100%-os oxigénventilálást alkalmaztak, s összesen 8 mg adrenalint adtak jugularis vénán keresztül. Ezután átszállították a szerzők kórházába, ahová 15 perccel később érkezett teljes asystoliában és gaspoló légzéssel, valamint rectalisan 26°C hőmérséklettel. A külső szívmasszást folytatták, és ismételten adtak intravénásan adrenalint. Intubálás történt és nyomáskontrollált mesterséges lélegeztetést kezdtek. 12 perccel később a pitvari ritmus visszatértét észlelték, és femoralisan is pulzációt találtak. Ekkor abbahagyták a külső szívmasszást, és a beteget elektromosan felmelegíthető lepedőben átvitték az intenzív osztályra. A laboratóriumi értékek súlyos metabolikus acidosist és hypernatraemiát mutattak, a mellkas radiológiai vizsgálata pedig tüdőödémát. A kezelést intravénás bicarbonát és 5%-os glukóz bevitelével folytatták. Az intenzív osztályon való észlelés első órájában kamrafibrilláció lépett fel, ezt eredményesen leküzdötték elektromos cardioversióval. 24 órával a mentéstől számítva a beteg testhőmérséklete normalizálódott, és megjelent a pupillareakció is. Ekkor a pozitív végnyomásos és frakcionált oxigénlélegeztetést abbahagyhatták. A tubust a harmadik napon távolították el, s további megfigyelés után 15 nappal később a balesetet szenvedett nőt teljes fizikai és mentális jóllét állapotában bocsátották haza.

Esetüket azért tartják a szerzők közlésre érdemesnek, mert felnőttek ilyen hosszú ideig tartó vízbe merülés után eredményes kimentéséről nincsenek tapasztalatok. Feltehetően a teljes javuláshoz hozzájárulhatott az is, hogy a hypothermia bizonyos ideig az agy számára protektív hatást jelenthetett, másrészt a hosszas külső szívmasszás is segített a beteg állapotának rendbehozatalában. Egyetlen közlésre hivatkoznak a szerzők, e szerint 4,5 órás resuscitatio után is lehet sikeres felépülés mély hypothermiából. (Stoneham M. D., Squires S. J.: Anaesthesia, 1992, *47*, 784-788.)

Iványi János dr.

Szív- és keringési betegségek

Kockázati tényezője-e a koszorúverőér-meszesedés okozta szívbetegségnek az emelkedett plazmahomociszteinszint és a metilén-tetrahidrofolsav-reduktáz gén C677T helyének polimorfizmusa? Blankenberg, S. és mtsai (II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universitaet Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55101 Mainz, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 728-734.

Az összes koszorúverőér-meszesedés okozta ischaemiás szívbetegségnek (CHD) csak kb. 50%-ában mutathatók ki a klasszikus rizikótényezők *[a hagyományos kockázati tényezők jelenléte nem magyaráz meg minden sclerroticus verőérbetegséget; ref.]*.

A homocisztein – számos epidemiológiai tanulmány eredményeit tekintetbe véve – a CHD új, járulékos, független kockázati tényezőjének tekinthető *[a plazma homociszteinszintjének kóros emelkedése az érelmeszesedés kockázatát nem csak a szív koszorúverőereiben fokozza, de a végtagok arté-*

riáiban és a cerebrovascularis rendszerben is, és növeli azok súlyos elváltozásainak – a coronariaocclusio, a stroke és a perifériás arteriás elzáródás – kockázatát; emellett a hypertonia, a dohányzás és a diabetes mellitus károsító hatását is jelentősen fokozza; a hyperhomocysteinaemia rizikóindexe megközelíti a koleszterinét; különösen a myocardialis infarctussal mutat szoros korrelációt: a plazma homocisztein- (HC-) szintjének 5 mikromolos növekedése a koszorúverőér-betegség kockázatát ugyanolyan mértékben fokozza, mint a 0,5 mmol/l-es koleszterinkoncentráció-szaporulat; mindazonáltal rendelkezünk ezen adatoknak ellentmondó vizsgálati eredményekkel is; ref.].

A plazma homocisztein szintjének patológiás emelkedése károsítja az endothelfunkciót. Egészséges endothel mellett a véráramlás-fokozódás az EDRF *(endothelin derived relaxing factor; ref.)* = az NO által kiváltott értágulathoz vezet; az endothel károsodásakor ez a mechanizmus nem működik. Hyperhomocysteinaemiában az endothelium kóros működéséhez vezető sejtkárosodás úgy alakul ki, hogy az endothelt fokozott hidrogénperoxid-(H_2O_2-) képzéssel járó oxidatív stressz károsítja. A HC azon túl, hogy gátolja az endothelsejtek oxidatív jelenségekkel szembeni védekezését, elősegíti a vascularis simaizomsejtek növekedését: a vascularis simaizomsejtek proliferatiója az atherosclerosis egyik legjellegzetesebb vonásának tekinthető; az endothelkárosodás és a simaizomsejt-proliferatio együttes érvényesülése a hyperhomocysteinaemia által indukált arteriosclerosis hátterének magyarázatát adja.

Az endothelműködés romlásával függ össze hyperhomocysteinaemiában a fokozódó thrombogenesis is, amelynek hátterében az alvadási rendszerben végbemenő változások állnak: a thrombomodulin nem jelenik meg a sejtek felületén, irreverzibilisen inaktiválódik mind a thrombomodulin, mind a protein-C; fokozódik a von Willebrand-antigén (vWFAg) faktor termelése, amely a vascularis károsodás indikátora és rizikótényezője; a hyperhomocysteinaemia csökkenti a szöveti plazminogénaktivátornak az endothelreceptorokhoz *[annaxin-II; ref.]* kötődését.

A hyperhomocysteinaemia kialakulásának többféle lehetőségét ismerjük: 1. A ritka, súlyos, homocysteinuriával járó homocisztein anyagcsere-károsodás okozta plazmahomocisztein koncentráció-emelkedés atherothrombosissal kísért érelmeszesedéshez vezet *[ez a szindróma a cisztatio-béta-szintáz enzim defektusán alapuló autoszomális recesszív öröklődésű rendellenesség, amely a homocisztein-szerin átalakulás elégtelensége miatt a vérplazma HC-koncentrációjának nagyfokú emelkedéséhez és már gyermekkorban súlyos atherosclerosishoz vezet; ref.]*. 2. Ennél lényegesen gyakoribb az enyhe-mérsékelt fokú HC-szintnövekedés; ennek eredete is lehet genetikai rendellenesség [a metilén-tetrahidrofolsav-reduktáz génpolimorfizmus (MTHFR/C677T)] *[a metilén-tetrahidrofolsav-reduktáz termolabilis/hővel inaktiválható genetikai mutánsa nem fejt ki teljes aktivitást, és így teremt lehetőséget arra, hogy a HC-szint tovább emelkedjék; ez a forma okozza az enyhe-mérsékelt fokú hyperhomocysteinaemia nagyobb részét; ref.];* mindazonáltal egyéb tényezők is okozhatják, mint folsav-, B_6-itamin- és B_{12}-vitaminhiány *[az MTHFR koenzimje a B12-vitaminból keletkező metil-kobalamin, és ezért a reakció B12-vitamin-dependens; ref.]*, vesefunkció-károsodás, dohányzás.

Inverz összefüggés áll fönn a szérum folsav-, valamint a szérum-B_{12}-vitamin- és a szérum-HC-szint között *[folsav-, B_{12}- és B_6-vitamin-szubsztitúcióval a hyperhomocysteinaemiával társuló érbetegségek föllépése a koszorúverőér-betegségek 20%-ában kivédhető; e három vitamin alkalmazásával a scleroticus érbetegségek kockázata 0,38-ra, illetve a kialakuló esetek száma $^2/_3$-dal csökkenthető; ref.]*.

Jelen tanulmány célja: 1. Nagyszámú személyen megvizsgálni, van-e a CHD-t előre jelző jelentősége a plazma HC-szintnek; 2. meghatározni bizonyos táplálkozási tényezők (folsav, B_{12}-vitamin) jelentőségét a CHD-kockázat szempontjából; 2. megállapítani, hogy a HC gyakori génpolimorfizmusa (MTHFR/C677T) mutat-e ok-okozati összefüggést a CHD-rizikóval.

Nagyszámú beteget és kontrollszemélyt felölelő randomizált, kontrollált vizsgálatról van szó. A tanulmányt 1996. november és 1998. július között végezték. 982 stabil angina pectorisban, illetve acut coronaria szindrómában szenvedő beteget hasonlítottak össze 332 kontrollszeméllyel. Minden betegen coronarographia történt: azokat vették be a vizsgálatba, akiknél legalább 1 nagy koszorúverőéren 30%-os vagy annál kifejezettebb szűkület volt detektálható. Azokat a betegeket nem vették föl a vizsgálatba, akiken a következő kísérőbetegségek valamelyikét észlelték: hemodinamikailag jelentős szívbillentyű-rendellenesség, cardiomyopathia, rákbetegség, ízületi bántalom. A 332 kontrollszemély a háziorvosok beteganyagából került ki: ezeknél sem a klinikai, sem az anamnesztikus adatok nem utaltak arterioscleroticus szív- és/vagy érbántalom meglétére, továbbá a kontrollprobanduszok nyugalmi EKG-ja negatív volt *[mindez vajmi kevés az arterioscleroticus szívbetegség nagy valószínűséggel történő kizárásához, a kontrollkohorsznál ugyanis nem történt koszorúverőér-festés, csak nyugalmi EKG, jelentős részüknek CHD-rizikója volt: 13,5% dohányos, 13,6% cukorbeteg, 28% hypertoniás és családi kórelőzményük 21,4%-ban pozitív; ref.]*. Mindkét csoportban a következő laboratóriumi vizsgálatokat végezték el a vérből: homocisztein (HC); C-reaktív protein (CRP); lipidstátus (összkoleszterin, LDH-C, HDL-C, triglicerid); genotipizálás a MTHFR/C677T pontmutáció kimutatására.

A vizsgálati eredményekből a következőket emeljük ki:

– a nem, a kor és a BMI (kg/m^2) a 2 csoportban nem mutatott szignifikáns különbséget;

– a CHD-s betegeken – a kontrollkohorszhoz viszonyítva a klasszikus kockázati tényezők lényeges prevalenciáját ($p < 0,001$) észlelték;

– a CHD-kohorszban – a kontrollcsoporttal egybevetve – a plazma-HC-szint szignifikánsan magasabb volt (13,2 versus 10,4 mmol/l; $p < 0,0001$); 11,5 mmol-t meghaladó HC-koncentráció fölött a szignifikancia még nyilvánvalóbbá vált;

– amennyiben a CHD-s probanduszokat HC-szint szerint kvartilisekre osztották, a legmagasabb HC-koncentrációjú kvartilis-szubkohorszban a CHD OR-ja (esélyhányadosa) 8-szorosa volt a legalacsonyabb szintű kvartilis OR-jának; A HC-szint valamennyi prediktorának (szérum-B_{12}-vitamin, szérumfolsav, szérumkreatinin, kor, dohányzás) illesztése után az OR 3,8-szoros, változatlanul szignifikáns (95% CI; 1,9–7,5; $p < 0,0001$) maradt;

– ha a CHD-s csoportot a szérum-B_{12}-vitamin-szint szerint kvartilisekre tagolták, a legmagasabb koncentrációjú szubkohorszban (> 478pg) a CHD 80%-os OR-redukcióját konstatálták (p-trend < 0,0001); ugyanezt találták folsav viszonylatában is;

– ámbár az MTHFR/C677T genotípus és a HC-koncentráció között jelentős korrelációt találtak ($p < 0,0001$), az MTHFR/C677T genotípus és a CHD-prevalencia között nem volt szignifikáns összefüggés (OR 1,1; 95% CI; 0,9 – 1,5; $p = 0,3$).

A szerzők vizsgálati eredményeik és az idevonatkozó szakirodalom adatai alapján a következő végkövetkeztetésekre jutottak:

– az MTFHR/C677T genotipizálását nem ajánlják, mivel annak a CHD-kockázat előrejelzésében nincsen jelentősége/prediktív értéke;

– az olyan CHD-ban szenvedő betegekben, akiknél a CHD klasszikus rizikókonstellációja nem észlelhető, a plazma-HC-szint rutinszerű meghatározásának elvégzése ajánlható;

– a klasszikus kockázati tényezőket nélkülöző CHD-s betegekben érdemes volna fontolóra venni a folsav- és a B_{12}-vitamin-kezelés lehetőségét *[egy nemrég az USA-ban publikált tanulmány szerint, ha minden nem coronariabeteg 45 évesnél idősebb férfi és 55 évnél idősebb nő folsav- és B_{12}-vitaminpótlásban részesülne, akkor az mintegy 4 milliárd amerikai dollár megtakarítást jelentene a CHD-morbiditás és -mortalitás csökkentése miatt; ref.].*

Fischer Tamás dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A magzati plexus chorioideus cysta hatása a terhesség kimenetelére. Tolaymat, L. L. és mtsai (University of Miami, Miami, FL, USA): Obstet. Gynecol., 2002, *99*, 100S.

A szerzők 1997. október és 2000. december között 107 magzatban állapítottak meg chorioidalis cystát, akiket 235 kontrollal hasonlítottak össze. A 35 évesnél idősebb terhesek inkább fogadták el az amniocentesist (66,4% vs. 24,1%) és gyakoribb volt magzataiknál az abnormális karyotypus (6,3 vs. 1,4%). A 35 évesnél idősebb terhesek terhességének gyakoribb az abnormális kimenetele (4,6% vs. 1,2%). A plexus chorioideus cysta amniocentesis javallatát képezi kromoszomális abnormalitás kimutatása céljából.

Jakobovits Antal dr.

A császármetszés fokozott kockázatával társult magzati elhelyezkedés nulliparák ikerterhességében. Suzuki, S. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School, Tokyo, Japán): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2001, *80*, 273-274.

A szerzők retrospektív módon tanulmányoztak 121 nullipara ikerterhest, akik 1987 és 1999 között a 36. terhességi hét után szültek. Császármetszést 31 (25,6%) esetben végeztek. Fej-fejvégű fekvés esetén, ha az első magzat előrenézett (positio anterior), szignifikánsan gyakoribb volt a császármetszés. Ilyenkor lehetséges a második magzat fejének beékelődése az első magzat tarkója alá, ha a második magzat feje hátrafelé néz (positio posterior). Az első magzat fejét és testét a második magzat leszálló feje komprimálja, még akkor is, ha az első magzat feje mélyen a medence üregében van. Beékelődés következhet be és a szülés nem halad. A szerzők utalnak arra, hogy bár mindkét magzat fejvégű fekvésben van, az első positio anteriorja először szülő terhes esetében a beékelődésre veszélyeztet és a terhesség 36. hete után a császármetszés rizikója fokozott.

Jakobovits Antal dr.

A köldökzsinór tapadása és a diszkordáns születési súly kettes ikerterhességekben. Hanley, M. L. és mtsai (St. Peter's University Hospital, 254 Easton Avenue, MOB-4th Floor, New Brunswick, NJ 08903-0591, USA): Obstet. Gynecol., 2002, *99*, 477-482.

A szerzők szülészeti osztályán 1993. januártól 1996. júniusig 447 kettes ikerszülés volt: 358 (80,1%) dichorialis diamnialis, 84 (18,8%) monochorialis diamnialis és 5 (1,1%) monochorialis monoamnialis. 25 ikerpárból egyik vagy mindkét újszülött születési súlya hiányzott a kórlapokból. Húsz monochorialis ikerpár (23,8%) mindkét tagjának a köldökzsinór-tapadása normális volt. A normális és a vitorlás tapadás kombinációja közel háromszor gyakoribb a monochorialis dichorialis ikrekben (5: 17,9%), mint a dichorialis diamnialisokban (22: 6,1%). A szerzők diszkordáns növekedésnek tekintették a 20%-osnál nagyobb születési súlykülönbséget. Monochorialis diamnialis diszkordáns súlyú ikreknél 15-ször gyakoribb az egyik magzat köldökzsinórjának vitorlás tapadása, mint mindkét iker normális tapadású köldökzsinórja esetén. Ezzel ellentétben, a dichorialis diamnialis ikrek abnormális köldökzsinór-tapadása nem jelent fokozott veszélyt a diszkordáns születési súlyt illetően. A szerzők szerint a vitorlás tapadás a monochorialis diamnialis ikrekben 78%-os etiológiai tényező, azaz a monochorialis diamnialis ikrek diszkordanciája 78%-ban a vitorlás tapadásnak tulajdonítható.

A monochorialis ikerpárokból 15 volt diszkordáns, ezek közül egy párnak a köldökzsinór-tapadása normális volt, háromnak mindkét köldökzsinór-tapadása abnormális és 11-nek csupán az egyik köldökzsinór-tapadása volt kóros, míg a másik normális. Abnormális tapadás esetén 2–3-szor nagyobb a retardált növekedés valószínűsége. A diszkordáns magzatok lepényében egyetlen kóros eltérést találtak: az előrehaladott boholyérést. Az abnormális köldökzsinór-tapadás a monochorialis diamnialis ikrekben iker-iker transzfúziós szindrómával társul. Doppler-szonográfiával a köldökzsinór tapadását korán ki lehet mutatni. A normális köldökzsinór-tapadás monochorialis diamnialis ikrekben megnyugtató lelet. Dichorialis diamnialis ikrekben a köldökzsinór-tapadás dokumentációja nem jelenti a diszkordáns növekedés veszélyét. A szerzők szerint az abnormális köldökzsinór-tapadás az iker-iker transzfúziós szindróma jelentős rizikótényezője. Monochorialis diamnialis ikrekben a születési súly diszkordanciájának rizikója vitorlás tapadás esetén 50%-os.

Jakobovits Antal dr.

A normális vese funkcionális vizsgálata háromdimenziós (3D) szonográfiával – óránkénti magzati vizeletprodukció. Jun, J. K. és mtsai Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, *18*, Suppl 1., 28.

A magzatvíz fő forrása a magzati vizelet, ami fontos jelzője a magzat jóllétének. A legmélyebb szabad magzatvíz tasak nagysága összhangban van a magzatvíz térfogatával.

A szerzők 3D ultrahanggal mérték az óránkénti magzati vizeletprodukciót 157 normális terhességben a 20. terhességi héttől kezdve. Kezdetben a magzati húgyhólyag térfogatát mérték, és figyelték, hogy a kezdeti mérés után 5 és 10 perccel ürült-e vagy nem a húgyhólyag. 35 magzatot kizártak, mivel 5 percen belül üresnek találták a húgyhólyagot. A szerzők képletet dolgoztak ki az óránkénti vizeletprodukcióra (HFUPR = 241,4 – 20,1 × terhességi kor + 0,43 × terhességi kor; r = 0,849, F = 153,9, p = 0,001).

A szerzők véleménye szerint a magzati húgyhólyag térfogatának sorozatos 3D-szonográfiás vizsgálata alternatív módszer a magzatvíztérfogat mérésére.

Jakobovits Antal dr.

Urológia

Herecarcinoma: gépkocsibaleset utáni postmortem diagnózis. de Boer, H. D. és mtsai (Dept. of Anaesthesiol., Univ. Med. Centre, St. Radboud, Hollandia): Lancet, 2002, *359* 1666.

Érdekes esetközlés arról, hogy a beteg halála utáni boncolása derítette ki gyógyíthatatlan alapbetegségét, melyről a halálos autóbalesetet elszenvedett fiúnak életében nem volt tudomása.

A 17 éves fiatalembert otthonában eszméletlenül találták. Helikopterrel szállították intézetbe, ahol a pulzus nélküli betegen cardiopulmonalis resuscitatiót kezdtek. Mint kiderült, 4 nappal korábban a páciens gépkocsi utasaként mérsékelt sebességgel fának ütközött. Viszonylag jelentéktelen külső sérüléseket észleltek rajta, és az észlelő orvos hazaküldte anélkül, hogy részletesebb vizsgálatokat végeztek volna. Annyi kiderült, hogy a fiatalembernek progrediáló hasi és hátba sugárzó fájdalmai voltak, egyéb jelentősebb betegségről nem volt tudomása. Az intézetben végzett cardiopulmonalis resuscitatio mellett néhány kiegészítő vizsgálat is történt, mivel a jobb inguinalis hajlatban és a herezacskóban tisztázatlan masszát találtak, amely haematoma is lehetett. Ugyanerre hívta fel a figyelmet az elvégzett hasi ultrahangvizsgálat is. Mivel a cardiopulmonalis resuscitatio 30 percen keresztül eredménytelen volt, tovább nem folytatták és a beállt halált konstatálták.

A retroperitonealis haematomának vélt elváltozás a boncolás során egész másnak bizonyult. Nevezetesen a jobb heréből kiinduló nagy tumort találtak, és egy 23 cm-es retroperitonealis masszát, amelyik beszűrte a vena cava inferiort masszív intravénás thrombosissal. Ezen kívül májmetastasist és lovagló tüdőemboliát is találtak. A hasi aorta teljesen ép volt. Szövettani vizsgálattal kétféle tumort találtak, részben seminoma és részben nonseminomatosus összetevőkkel, ez utóbbiak teratomának és szikzacskótumornak bizonyultak. A retropenitonealis massza nyirokcsomó-metastasis volt, mindhárom szövettani jellemzővel. A tüdőembolia nem tartalmazott tumort.

Az esetközlés azért tarthat érdeklődésre számot, mert a fiatalembernek életében a progrediáló hasi fájdalmakon kívül más olyan panasza nem volt, amelyik ilyen kiterjedt és metastasissal is járó előrehaladott tumoros elváltozása utalt volna. Ehhez autóbalesetben kellett életét elveszítenie, hogy utólag a boncolás derítse fel a valódi diagnózist.

[Ref.: Ez az esetközlés emlékeztessen bennünket a közelmúltban elhunyt Kollár Lajos kollégánkra, aki előszeretettel referált az Orvosi Hetilapban hasonló érdekes kazuisztikákat, így a Lancet-ből is.]

Iványi János dr.

Who-tájékoztató

Egy felmérés szerint a fejlődő országokban öt iskolás gyerekből egy dohányzik. World Health Organization (1211 Geneve 27, Svájc. e-mail: inf@who.int) www.who.int

A dohányipari cégeknek a fejlett országokban bírósági eljárásokkal és erősödő dohányzásellenes kampánnyal kell szembenézniük, így egyre inkább a fejlődő országok felé orientálódnak. A WHO és az amerikai CDC által közösen végzett és a WHO Bulletin 2000. júliusi számában (Ch. Warren és mtsai) közzétett felmérése (GYTS, global youth tobacco survey – a tervek szerint valóban globálissá fejlesztik) szerint az ilyen országokban az iskolások kb. 20%-a rendszeres dohányos. A szerzők szerint a világ jelenlegi gyermek- és serdülőpopulációjából mintegy 250 millióba a dohányzásból eredően halnak majd meg, 70%-uk fejlődő országban.

A 12 fejlődő, ill. rendszerváltozáson átesett országból [Barbados, Costa Rica, Dél-Afrika, Fidzsi-szigetek, Jordánia, Kína (csak négy tartomány), Lengyelország, Oroszország (csak Moszkva), Sri Lanka, Ukrajna (csak Kijev), Venezuela, Zimbabwe (csak két város)] származó adatok szerint a dohányzó gyermekek kb. egynegyede tízéves kora előtt szokott rá, és legalább kétharmaduk le akar szokni. A kérdésekre mintegy 50 ezer, 13–15 éves gyermek válaszolt. Az ukrán gyermekek 70%-a állította, hogy valaha már dohányzott. Jelenleg is dohányzó gyermekből Lengyelország volt a legtöbb (30%), Oroszországban és Ukrajnában 9%. A megkérdezett gyermekek mintegy fele volt otthonában dohányfüstnek kitéve. Barbados és Jordánia kivételével a gyermekek több, mint fele állította, hogy le akar szokni, és kétharmaduk próbálkozott is ezzel a felmérést megelőző 12 hónapban.

A szerzők következtetése szerint a fiatalokra irányuló dohányzásellenes tevékenységnek ki kell terjednie nem csak a rászokás megelőzésére (ami hagyományosan a súlypont volt), hanem célirányos ifjúsági leszokási programokra is.

Papp András dr.

A szarvasmarhák szivacsos agykárosodása. World Health Organisation, Fact Sheet No. 113. Felülvizsgálva 2001 júniusban

Viszonylag ritkán kerül az ember olyan helyzetbe, hogy egy feladat elvégzésekor ne legyen elképzelése arról, hogyan is kellene elindulnia. Eddig, amikor érdekes cikkeket kaptam az Orvosi Hetilap szerkesztőségéből, hogy ismertessem őket, foglaljam össze a számomra, számunkra fontos üzeneteket, tudtam mit kell tennem. Elolvastam őket, hagytam, hogy leülepedjen bennem mondanivalójuk, majd a maradandó – leszűrt – részeket papírra vetettem, majd erre néhány alkalommal visszatérve véglegesítettem és elküldtem őket a szerkesztőségbe.

Mindezt azért bocsátottam előre, hogy elmondhassam, mennyire más helyzetbe kerültem pár hónappal ezelőtt, amikor a WHO két – egymáshoz kapcsolódó – fact sheet-jét kaptam kézhez. A dokumentumok korunk két fenyegető egészségügyi problémájáról, a szarvasmarhák szivacsos agykárosodásáról (BSE) és a variáns Creutzfeldt-Jakob-betegségről (vCJD) adtak részletes tájékoztatást. Az előbbi a 113. míg az utóbbi a 180. sorszámot és mindkettő a 2001. júniusi felülvizsgálati dátumot kapta.

Mi itt a probléma, kérdezhetik most sokan, hiszen nem kell mást tenni, mint ismertetni a dokumentumok lényegét, de éppen ez itt a bökkenő. Ez a két anyag annyira tömörített és alaposan átgondolt már, hogy alig van lehetőség arra, hogy további érdemleges kivonatot lehessen belőle készíteni anélkül, hogy valamilyen fontos elem ne esne ki belőle. Maradna az a megoldás, hogy szó és értelem szerinti fordítást készítek belőle és azt adom közre, ez azonban csak fordítás és nem ismertetés lenne. Az a megoldás jutott eszembe, hogy kiemelem az ismertetett tényanyagból a számomra legfontosabbnak tűnő elemeket, és ezeken keresztül hívom fel kollégáink figyelmét a teljes dokumentum megismerésének fontosságára, melyet ismertetésem természetesen nem kíván és nem is tud pótolni.

Az első ténylap a szarvasmarhák szivacsos agyi károsodásával foglalkozik, mely 1986-ban az Egyesült Királyságban jutott a tudományos világ tudomására. A részletes, pontokba szedett szakvélemény a járvány forrását a szarvasmarhák táplálkozási láncába bekerült hasonló betegségben – súrlókórban (scrapie) – elhullott juhok felhasználásában látja, noha a fertőző ágens természetére vonatkozóan csak megalapozott feltételezéseink – prion elmélet – vannak, de a vírusszerű kórokozó feltételezését sem vetették még el teljes mértékben. 1986 és 2001 között kb. 180 900 igazolt BSE eset fordult elő az Egyesült Királyságban. 1989-ben közölték – az első nem szigetországi előfordulást, azóta kb. 1900 esetet regisztrál-

tak és bevezették ezek, valamint a szarvasmarhák származásának szoros nyilvántartását. Ez a ténylap is megemlékezik a variáns CJ-betegségről, melyet a BSE-vel hoznak oki összefüggésbe, és amely ezen állat-egészségügyi probléma humán vonatkozására, így lehetséges következményeire utal. Legfontosabb következtetése az, hogy a BSE egyedek kiirtásával lehetetlenné kell tenni, hogy a feltételezett fertőző anyag bekerüljön az állati és emberi táplálkozási láncba.

Járdánházy Tamás dr.

A variáns Creutzfeldt-Jakob-betegség. World Health Organisation, Fact sheet No. 180. Felülvizsgálva 2001 júniusban

Ez a dokumentum a lehetséges következmény, a humán vCJD problémáival foglalkozik, amit 1996-ban írtak le először.

Megállapítják, hogy ez is az átvihető szivacsos agyi elfajulás (TSE) egyik formája, melynek egyéb formái már régebbről ismertek. Leggyakoribb közöttük az ún. sporadikus CJ-betegség (a TSE esetek 85–90%-a), melynek évenkénti előfordulási aránya 1 000 000 lakosra 1 eset. Kb. 5–10%-ra tehető a családi előfordulású, genetikailag meghatározott esetek aránya, míg kevesebb, mint 5%-ra tehető a véletlen – sebészeti eszközökön, cornea- és duratranspiantatumokon alapuló – iatrogén esetek aránya. Ezen utóbbi, ún. tradicionális esetek sok klinikai vonatkozásukban különböznek az új variánstól: a betegek átlagos életkora ezekben 65, az újban 29 év, a betegség lefolyása itt átlagosan 4,5, ott 14 hónapig tart és ott általában kimutatható a BSE esetleges kapcsolata a táplálkozással.

1996 októberétől 2001 júniusáig kb. 101 esetet regisztráltak az Egyesült Királyságban, 3-at Franciaországban és 1-et Írországban. Ebből a 101 esetből 88 egyértelműen igazolt volt, 7 valószínű és 6 olyan eset is adódott, ahol a részletes szövettani vizsgálat még nem történt meg. Megemlítik, hogy több páciens részesült vérátömlesztésben betegségének kialakulása előtt, és bár ez ideig nem igazolható a kór ily módon történő átvitele, mégis leállították lakosaik vérplazma-szolgáltatását, és transzfúziókor csökkentett leukocyta tartalmú vérkészítményeket használnak. Néhány országban nem fogadják el véradóként azokat, akik 6 vagy 12 hónapnál többet töltöttek az Egyesült Királyságban.

Kiemelik, hogy az új variáns betegség általában pszichiátriai tünetekkel indul, leggyakrabban depresszióval vagy ritkábban schizophreniaszerű psychosissal. A betegek több, mint fele ragadósságot érez a bőrén a betegség korai stádiumában, ezt később neurológiai tünetek: bizonytalanságérzés, járási nehézség, akaratlan mozgások követhetik, majd a betegek mozdulatlanul és némán érik el a betegség végstádiumát.

A diagnózisra a betegség előrehaladtával egyre súlyosbodó jellege és más betegség nem igazolható volta kelt gyanút. Bár nincsenek abszolút biztos igazoló vizsgálati leletek, mégis az MRI-vizsgálatok, a tonsillaris biopszia és a liquorvizsgálatok adhatnak elegendő támpontot. Szinte valamennyi esetben kóros EEG-t észleltek, de ez sohasem volt annyira jellegzetes, mint a tradicionális CJ-betegség esetén. Jelenleg a betegséget csak a szövettani vizsgálat során észlelhető, margarétára emlékeztető ún. florid plakkok alapján lehet kétséget kizáróan bizonyítani.

Bár még tudományos viták tárgyát képezi, de elfogadható a vCJD és a BSE kapcsolata, így az esetek a fertőzött szarvasmarha idegrendszeri elemeinek fogyasztásával magyarázhatók.

Megemlítik, hogy egyéb TSE formák is ismeretesek, így a kuru, a Gerstmann–Straussler–Schenker-betegség, a fatális családi és sporadikus insomnia, de ezek ritka előfordulásuk és jellegzetességeik miatt nem okoznak akkora problémát a variáns CJ betegség diagnózisában, mint a CJD többi formája.

Az alapos gyanú miatt a WHO igen szigorú rendszabályokat rendelt el, mellyel csökkenteni tudja a betegség átvitelének lehetőségét, így elsősorban megtiltotta, hogy kérődzők anyagai más kérődzők tápanyagába bekerüljenek, és ezáltal a feltételezett ok, a BSE kiirtható legyen. Intézkedtek, hogy szarvasmarhában előállított állati és humán oltóanyagokat ne hozzon forgalomba a gyógyszeripar, vagy ha ez elkerülhetetlen, csak olyan országban állítsák elő, ahol az alapos felderítés ezen betegség előfordulását biztosan kizárta. Ugyanez vonatkozik az állati eredetű alkotóelemeket tartalmazó kozmetikumok előállítására is. A TSE megelőzésére szolgáló irányelveket egy dokumentumban rögzítették, melyet a ww.who.int/-emc-documents címen a TSE fejezetben lehet részletesen elolvasni.

Végezetül az internet cím, ahol a tényanyagot teljes egészében elérhetik: ww.who.int/inf-fs/en/fact113.-html és www.who.int/inf-fs/en/fact-180.html.

Járdánházy Tamás dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy dolgozataikat kinyomtatott formában és elektronikus úton is juttassák el az Orvosi Hetilap Szerkesztőségébe.

A Szerzői Útmutatóban foglaltak tekinthetők irányadónak.

E-mail címünk: orvosi.hetilap@axelero.hu

az Orvosi Hetilap Szerkesztősége

HÍREK

Meghívó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) és a **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) következő közös programját *2002. október 14-én (hétfőn) 14[30]-kor* tartja.

Téma: *Dr. Bély Miklós, Dr. Szentjóbi Szabó Tamás, Dr. Kapp Pál, Rahói Judit:* A BIK Patológiai Osztály bemutatója

A tudományos ülések helye továbbra is a Lukács Klub.

Megjelenésére feltétlenül számítunk.

A **VI. Magyar Alzheimer-kór Konferencia** *2002. október 17–18-án* kerül megrendezésre a Győri Nemzetközi Kereskedelmi Központban.

Érdeklődni lehet:
Ostorharics-Horváth György dr., osztályvezető főorvos
postacím: 9002-Győr, Pf: 92,
tel: 06/96/4418-244/1987 m., 1339 m.,
fax: 06/96/418-244/1987,
e-mail: oharics@axelero.hu

A **Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház és Rendelőintézet Tudományos Bizottsága** *2002. október 31-én, (csütörtökön) 14 órakor* tudományos előadást rendez.

Üléselnök: *Prof. Dr. Lipcsey Attila*

Az előadás címe: „A medicina fontos kihívása: a fájdalom"

Program:

Dr. Folyovich András: A fejfájások kezelése

Dr. Tóth Sándor: A szülési fájdalom csillapítása

Dr. Szigeti János: A műtéti fájdalom csillapítása

Dr. Fehér Dániel: A súlyos állapotú betegek fájdalmának csillapítása

Dr. Bazsika Anna: A fájdalom csillapítása gyermekeknél

Dr. Fazekas Gábor: A mozgásszervi fájdalmak jelentősége és kezelése

Dr. Bede Antal: Fájdalomcsillapítás szisztémásan adott gyógyszerekkel

Dr. Magyar Erzsébet: Regionális intervencionális fájdalomcsillapítás

Dr. med. habil Julow Jenő: Sebészeti lehetőségek a fájdalom csillapításában

Az előadások időtartama 10 perc.

Helyszín: a Szent János Kórház Auditóriuma (1125 Budapest, Diósárok 1–3.)

A Magyar Onkológusok Társasága Északkelet-magyarországi Tagozata a Hajdú-Bihar megyei Kenézy Gyula Kórházzal és a Magyar Nőorvos Társaság Északkelet-magyarországi Tagozatával társszervezésben *2002. október 18-án*, pénteken 10^{00}–16^{00}-ig rendezi meg *XLV. Onkológiai Továbbképző Tudományos Ülését Debrecenben*, a Kenézy Gyula megyei Kórházban.

Téma: A női nemiszervi rákok. Az ülés pontszerző továbbképzésnek minősül. Minden érdeklődőtt szívesen látunk!

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXVI/1. C. A mononucleosis infectiosa lázzal, tonsillitisre emlékeztető garatképpel, generalizált nyirokcsomó-megnagyobbodással, splenomegaliával jár. A jellegzetes vérkép, az IgM-osztályú EBV-antitest a diagnózist megerősíti.

CXXVI/2. A. Cervicofacialis actinomycosisban a sárgás granulumokat tartalmazó fistulák kórjelzőek.

CXXVI/3. A. Fiatal gyermekek vírusinfekciót követő – legtöbbször szalicilát szedésével kapcsolatba hozható – fulmináns májelégtelensége a Reye-szindróma.

CXXVI/4. D. Myasthenia gravisban jellemző a kétoldali szemhéjcsüngés. A hyperthyreosis exophthalmusszal, a Reiter-szindroma conjunctivitisszel jár.

CXXVI/5. D. Rheumatoid arthritisben **nem** érintett a sacroiliacalis ízület, ennek a gyulladása típusosan Bechterew-kórban fordul elő.

CXXVI/6. C. A varicositás **nem** tünete a szívelégtelenségnek.

CXXVI/7. A. Az emelkedett szérum-HDL-szint **nem** kockázati tényezője az atherosclerosisnak.

CXXVI/8. D. A szív leggyakoribb benignus daganata a (bal pitvari) myxoma, a malignus daganatok közül pedig a sarcoma.

CXXVI/9. D. Számos tényező hajlamosíthat pitvarfibrillációra, nemcsak a hyperthyreosis, hanem stressz, fizikai terhelés, láz és pericarditis is, de a szívtamponád **nem** szokott kiváltani pitvarfibrillációt.

CXXVI/10. A. A sepsis **nem** okoz hypertoniát, hanem sokkal inkább hypotensióval járhat.

CXXVII. sorozat

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

CXXVII/1. Az artériás hypertensio következménye lehet, *KIVÉVE:*
A. bal kamra hypertrophia
B. pulmonalis fibrosis
C. apoplexia
D. epistaxis

CXXVII/2. Hypertoniás beteg fizikális vizsgálatánál melyik a *legkevésbé fontos* mutató:
A. a bőr színe
B. vérnyomás a felső és alsó végtagokon
C. fekvő és álló helyzetben mért vérnyomás
D. szemfenék
E. relatív szívtompulat nagysága

CXXVII/3. Az aortadissectio legfontosabb kockázati tényezője:
A. atherosclerosis
B. diabetes mellitus
C. aortastenosis
D. hypertoniabetegség
E. dohányzás

CXXVII/4. 56 éves nő 2 hónap alatt 8 kg-ot fogyott, nyeléskor mellkasában fájdalmat érez, egyre nehezebben képes szilárd ételt fogyasztani. Napi két doboz cigarettát szív. Diagnózis?
A. brochuscarcinoma
B. refluxoesophagitis
C. achalasia
D. nyelőcsőrák
E. paraoesophagealis hiatus hernia

CXXVII/5. A pulmonalis emboliával kapcsolatos állítások közül melyik *nem* igaz?
A. hajlamosító tényező lehet a hosszan tartó fekvés
B. a legtöbb embolus a jobb kamrában keletkező thrombusból származik
C. pangásos szívelégtelenséghez is társulhat
D. femurtörés kapcsán nem ritka
F. hirtelen halált okozhat

CXXVII/6. Krónikus alkoholfogyasztó férfi hirtelen fellépett súlyos epigastrialis fájdalom miatt kerül felvételre. Verítékezik, hányt. A fájdalom a hátába sugárzik, előrehajoláskor keveset enyhül. Mi a legvalószínűbb?
A. cholelithiasis
B. gastritis
C. pancreatitis
D. mesenterialis ischaemia
E. angina pectoris

CXXVII/7. 50 éves nő görcsös hasi fájdalom, ismételt hányás miatt keresi fel az ügyeletet, 2 napja nincs széklete. Hat hónapja abdominalis histerectomián esett át. Hasa elődomborodó, enyhén feszes, élénk bélhangok, loccsanás észlelhető. Diagnózis?
A. pancreatitis acuta
B. epekőileus
C. obstructiós ileus
D. ulcus
E. mesenterialis ischemia

CXXVII/8. 48 éves krónikus alkoholizáló férfi vérhányás miatt kerül kórházba. Mi lehet az ok?
A. nyelőcsővarix-ruptura
B. peptikus ulcus
C. Mallory-Weiss-szindróma
D. refluxoesophagitis
E. mind

CXXVII/9. Vesecarcinomában gyakran előforduló eltérés, *KIVÉVE:*
A. haematuria
B. fájdalom, láz
C. tapintható terime
D. fáradékonyság, anaemia
E. hypocalcaemia

CXXVII/10. Elhízott, 60 éves nőnek 3 hónapja jobb térde duzzadt, fájdalmas, egyébként más panasza nincs, egészségesnek látszik. Diagnózis?
A. Reiter-szindróma
B. köszvény
C. rheumatoid arthritis
D. osteoarthritis
E. arthritis psoriatica

A megfejtések beküldési határideje *2002. október 15.*
A megfejtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe (1245 Budapest 5., Pf. 1012).
A helyes választ beküldők között a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvutalványát sorsoljuk ki.
A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a nyertes nevét a következő havi második számunkban közöljük.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

A SPECT-vizsgálatok jelentősége a cerebrovascularis betegségek diagnosztikájában
Borbély Katalin dr.

Prezentációs jelek és tünetek Gaucher-kórban
Erdős Melinda dr., Tóth Judit dr., Maródi László dr.

Új típusú műbillentyű Magyarországon: kétéves tapasztalat a Pericarbon varrókeret nélküli (stentless) műbillentyűvel
Nagy Zsolt dr., Bódi Annamária dr., Vaszily Miklós dr., Szerafin Tamás dr., Galajda Zoltán dr., Len András dr., Péterffy Árpád dr.

Az epipharynxrák lokális kiújulásának ismételt sugárkezelése
Lengyel Erzsébet dr., Baricza Károly dr., Somogyi András dr., Olajos Judit dr., Pápai Zsuzsanna dr., Gődény Mária dr., Németh György dr., Ésik Olga dr.

Vasovagalis syncope talaján kialakuló átmeneti pitvar-kamrai Wenckebach-blokk
Makai Attila dr., Sághy László dr., Rudas László., Szepes Attila dr., Vincze Dóra., Fazekas Tamás dr.

Heveny coronaria szindróma elkülönítő diagnosztikája
Kárpáti Pál dr.

Új lehetőség a krónikus myeloid leukaemia kezelésében: specifikus tirozinkináz-inhibitor (STI571)
Molnár Lenke dr. és Losonczy Hajna dr.

Orvosok halállal és haldoklással kapcsolatos attitűdjei
Hegedűs Katalin dr., Pilling János dr., Kolosai Nedda, Bognár Tamás dr., Békés Vera

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációjának változása a tüdő akut ischaemia-reperfúziós károsodásaiban
Kövesi Tamás dr., Royston David dr., Yacoub Magdi dr., Rőth Erzsébet dr., Marczin Nándor dr.

A magyarországi cigány lakosság egészségi állapota
Kósa Karolina dr., Lénárt Beáta dr., Ádány Róza dr.

A Doppler-ultrahangvizsgálat helye a magzati hypoxia igazolásában
Aranyosi János dr., Zatik János dr., Juhász A. Gábor dr., Fülesdi Béla dr., Major Tamás dr.

A daganatos megbetegedés kockázatának és a malignus transzformáció jelenségének néhány kérdése a hematológiai gyakorlatban
Várkonyi Judit dr.

Priméren kombinált orális antidiabetikus terápia 2-es típusú diabetes mellitusban
Winkler Gábor dr., Baranyi Éva dr.

Előregedés, elkedvetlenedés és megváltozott életfelfogás tizedeli a német orvosokat
Gaál Csaba dr.

Percutan vertebroplastica: módszer, indikációk, eredmények
Baráth Krisztina dr., Martin Jean-Baptiste dr., Fasel H. Jean dr., Tokugana Koji dr., Szikora István dr., Marton János dr., Nyáry István dr., Rüfenacht A. Daniel dr.

Akut ischaemiás stroke thrombolysise intravénás rekombináns szöveti plazminogén aktivátorral
May Zsolt dr., Kakuk Ilona dr., Óváry Csaba dr., Ricsóy Gabriella dr., Skopál Judit dr., Szegedi Norbert dr., Varga Dániel dr., Nagy Zoltán dr.

A bélhámsejtek osztódásának és apoptózisának változása colitis ulcerosa szöveti aktivitásának függvényében
Sipos Ferenc dr., Zágoni Tamás dr., Molnár Béla dr., Tulassay Zsolt dr.

A gyermekkori diabetes mellitus klinikai heterogenitása Baranya megyében
Makovi Helga dr., Soltész Gyula dr., Hermann Róbert dr.

Szemléletváltás a daganatterápiában: a percutan és vascularis tumor ablatiók helye az előrehaladott primer és szekunder májrákok kezelésében
Engloner László dr.

A diabetes szindróma új diagnosztikai és klasszifikációs rendszere
Halmos Tamás dr.

Túlélés kevert kötőszöveti betegségben (MCTD)
Bodolay Edit dr., Gaál János dr., Végh Judit dr., Soltész Pál dr., Szodoray Péter dr., Lakos Gabriella dr., Nemes Zoltán dr., Dezső Balázs dr., Szegedi Gyula dr.

Az arteria mammaria interna bypass graft endotheliuma által termelt nitrogén-monoxid stabil metabolitjának mérése a recipiens coronriaág gyűjtőeres rendszerében. Morfológiai vonatkozások és következmények
Tarr Ferenc dr., Dudás Gábor dr., Tarr Márton dr., Rácz Rozália dr., Sasvári Mária dr., Tomcsányi István dr.

Polymyositis/scleroderma autoantitest pozitív scleroderma dermatomyositissel (scleromyositis)
Török László dr., Dankó Katalin dr., Cserni Gábor dr., Szűcs Gabriella dr.

A kórházi betegélelmezés szerepe a kóros tápláltági állapot kivédésében
Barna Mária dr.

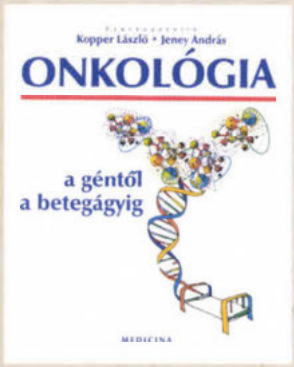
A diabetes insipidus etiológiája, diagnosztikája és terápiája
Laczi Ferenc dr.

Lehetőségek a hazai lakosság n-3-zsírsav-ellátottságának javítására
Perédi József dr.

Az autoszomális recesszív polycystás vesebetegségért felelős gén lokuszának vizsgálata egy congenitalis májfibriosisban és polycystás májbetegségben szenvedő 21 éves nőbetegnél
Kosztolányi Szabolcs dr., Gasztonyi Beáta dr., Vincze Áron dr., Batthyány István dr., Hegedűs Géza dr., Czakó Márta, Pár Alajos dr., Mózsik Gyula dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

A daganatos betegségek ellen akkor vehetjük fel az eddigieknél sikeresebben a küzdelmet, ha minél jobban megismerjük létrejöttük okait, kialakulásuk körülményeit, növekedésük és terjedésük jellegzetességeit. Ezekre a bővülő ismeretekre és változó szemléletmódra alapozódhat a korszerű megelőzés, a diagnosztika és a terápia stratégiája.

A könyv az onkológia elméleti és gyakorlati kérdéseinek fontos és új adatait foglalja össze, valóban a géntől a betegágyig, a molekuláris szintű szabályozási zavaroktól a daganat és a szervezet kapcsolatán keresztül a rehabilitáció lehetőségéig. Foglalkozik a diagnosztika és a terápia kulcskérdéseivel, nem titkolva a még megválaszolandó problémákat, a gyakorló orvosra váró kihívásokat.

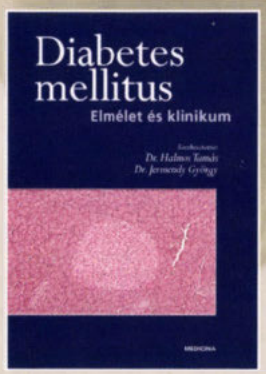
Elsősorban orvostanhallgatóknak és rezidenseknek ajánljuk, hogy eligazodjanak e szerteágazó multidiszciplináris területen, de minden, az onkológia iránt érdeklődő szakember haszonnal forgathatja.

Formátum: 200 × 253 mm *Terjedelem:* 432 oldal *Bolti ár:* 4650 Ft

Diabetes mellitus
Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás



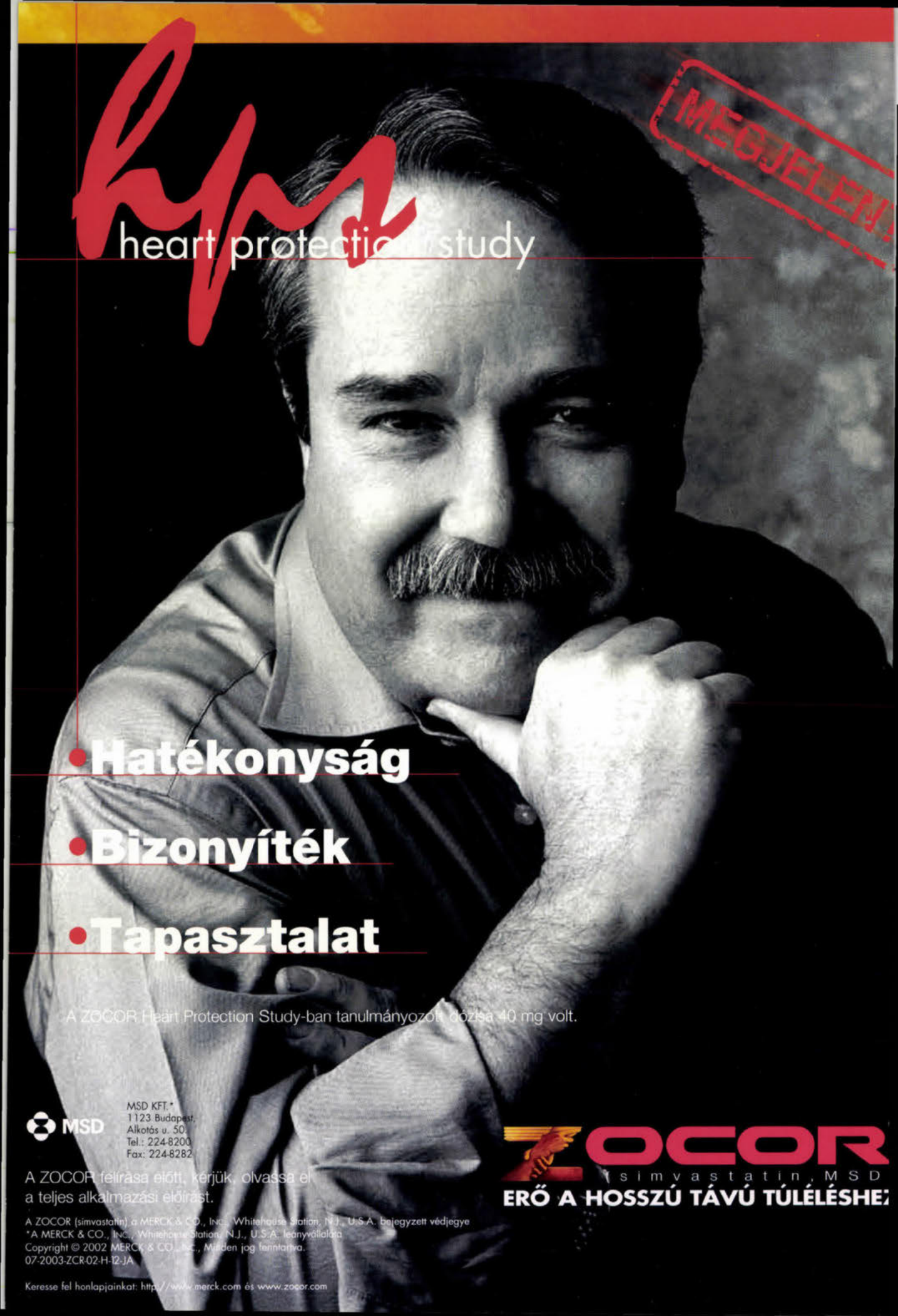
A könyv első kiadása 1997-ben jelent meg. Sikerét bizonyította, hogy hamarosan változatlan utánnyomás követte. Az ezredfordulóra felhalmozódott új ismeretek szükségessé tették a könyv harmadik, bővített és átdolgozott kiadásának megjelentetését.

A kézikönyv szerkesztői új szerzőket is felkértek, és jelentősen bővítették az elméleti vonatkozások tárgyalását. A klinikai rész elsősorban az elmúlt öt év új terápiás lehetőségeinek ismertetésével bővült, de több új fejezet is számot tarthat a klinikusok érdeklődésére. Az új kiadásban fellelhető változásokat a kézikönyv alcíme is tükrözi.

A diabetes mellitus a medicina számos szakterületét érinti, így a kézikönyv nem csak a diabetológia iránt érdeklődő belgyógyászok számára ajánlható; az egyes fejezetek szemészek, neurológusok, nefrológusok, bőrgyógyászok, sürgősségi betegellátással foglalkozó orvosok, endokrinológusok és háziorvosok érdeklődésére is számot tarthatnak.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 848 oldal *Bolti ár:* 6400 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293


heart protection study
MEGJELENT
•Hatékonyság
•Bizonyíték
•Tapasztalat
A ZOCOR Heart Protection Study-ban tanulmányozott dózisa 40 mg volt.
MSD
MSD KFT.*
1123 Budapest,
Alkotás u. 50.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8282
A ZOCOR felírása előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.
ZOCOR
simvastatin, MSD
ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ
A ZOCOR (simvastatin) a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © 2002 MERCK & CO., Inc., Minden jog fenntartva.
07-2003-ZCR-02-H-12-JA
Keresse fel honlapjainkat: http://www.merck.com és www.zocor.com

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 41. szám 2002. október 13.

490 Ft

A SPECT-vizsgálatok jelentősége a cerebrovascularis betegségek diagnosztikájában 2317

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Prezentációs jelek és tünetek Gaucher-kórban 2327

Új típusú műbillentyű Magyarországon: kétéves tapasztalat a Pericarbon varrókeret nélküli (stentless) műbillentyűvel 2337

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az epipharynxrák lokális kiújulásának ismételt sugárkezelése 2343

KAZUISZTIKA

Vasovagalis syncope talaján kialakuló átmeneti pitvar-kamrai Wenckebach-blokk 2351

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2355

KÖNYVISMERTETÉSEK 2365

HÍREK 2367

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

RV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 41 • 2313–2368 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Xeloda®
capecitabine

Hatás a célpontban

Tumoraktivált orális fluoropirimidin a kolorektális karcinóma elsővonalbeli kezelésére

Xeloda 150 mg és 500 mg filmtabletta
Rövidített alkalmazási előírás:

Összetétel: 150 mg, illetve 500 mg capecitabinum filmtablettánként. **Javallat:** metasztatikus kolorektális rák elsővona monoterápiája. **Ellenjavallatok:** Fluoropirimidin terápiára adott súlyos és váratlan reakció az anamnézisben. Is túlérzékenység capecitabinra, fluorouracilra vagy a tabletta bármely összetevőjére. Ismert dihidropirimidin-dehidrogenáz h Terhesség és szoptatás. Súlyos máj- és vesekárosodás. Súlyos leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia. Sorivudinnal il kémiai analógjaival pl. brivudinnal történő kezelés. **Adagolás:** 1250 mg/m² naponta kétszer 14 napig, ezt 7 napos szünet kö **Mellékhatások:** Gyakrabban palmaris-plantaris erythrodysesthesia (kéz-láb szindróma), hasmenés, émelygés, hányás, stoma kevésbé gyakran alopecia, gyengeség, hasi fájdalom; ritkán fotoszenzitivitás, zavartság, szívelégtelenség (ld. Alkalmazási elő **Gyógyszerkölcsönhatás:** Kumarin származékot szedő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a véralvadási paramétert sorivudin és analógjai nem adhatók capecitabinnal együtt; a folinsavnak nincs jelentős hatása a capecitabin farmakokinetik **Eltartása:** Max. 30 °C. OGYI-T: 8195/01
Részletesen ld. Alkalmazási előírás!

Roche

Roche (Magyarország) Kft.
H-2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: +36 23 446 800 Fax: +36 23 446 860
E-mail: info@roche.hu Web: www.roche.hu

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 41. szám – 2002. október 13.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board
Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr., Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Kopper László 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), G. Ramadori dr. (Goettingen), 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 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

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 41. szám – 2002. október 13.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 13., 2002. Volume 143. No. 41.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A SPECT-vizsgálatok jelentősége a cerebrovascularis betegségek diagnosztikájában
Borbély Katalin dr. 2317

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Prezentációs jelek és tünetek Gaucher-kórban
Erdős Melinda dr., Tóth Judit dr., Maródi László dr. 2327

Új típusú műbillentyű Magyarországon: kétéves tapasztalat a Pericarbon varrókeret nélküli (stentless) műbillentyűvel
Nagy Zsolt dr., Bódi Annamária dr., Vaszily Miklós dr., Szerafin Tamás dr., Galajda Zoltán dr., Len András dr., Péterffy Árpád dr. 2337

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Az epipharynxrák lokális kiújulásának ismételt sugárkezelése
Lengyel Erzsébet dr., Baricza Károly dr., Somogyi András dr., Olajos Judit dr., Pápai Zsuzsanna dr., Gődény Mária dr., Németh György dr., Ésik Olga dr. 2343

KAZUISZTIKA

Vasovagalis syncope talaján kialakuló átmeneti pitvar-kamrai Wenckebach-blokk
Makai Attila dr., Sághy László dr., Rudas László., Szepes Attila dr., Vincze Dóra., Fazekas Tamás dr. 2351

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2355

KÖNYVISMERTETÉSEK 2365

HÍREK 2367

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2368

SPECT imaging in cerebrovascular diseases: impact on therapy management
Borbély, K. 2317

CLINICAL STUDIES

Presenting signs and symptoms in patients with Gaucher disease
Erdős, M., Tóth, J., Maródi, L. 2327

Two years experience with the Sorin Pericarbon stentless valve in Hungary
Nagy, Zs., Bódi, A., Vaszily, M., Szerafin, T., Galajda, Z., Len, A., Péterffy, Á. 2337

ORIGINAL ARTICLES

Re-irradiation treatment of recurrent nasopharyngeal cancer
Lengyel, E., Baricza, K., Somogyi, A., Olajos, J., Pápai, Zs., Gődény, M., Németh, Gy., Ésik, O. 2343

CASE REPORTS

Wenckebach AV block, as part of vasovagal syncope
Makai, A., Sághy, L., Rudas, L., Szepes, A., Vincze, D., Fazekas, T. 2351

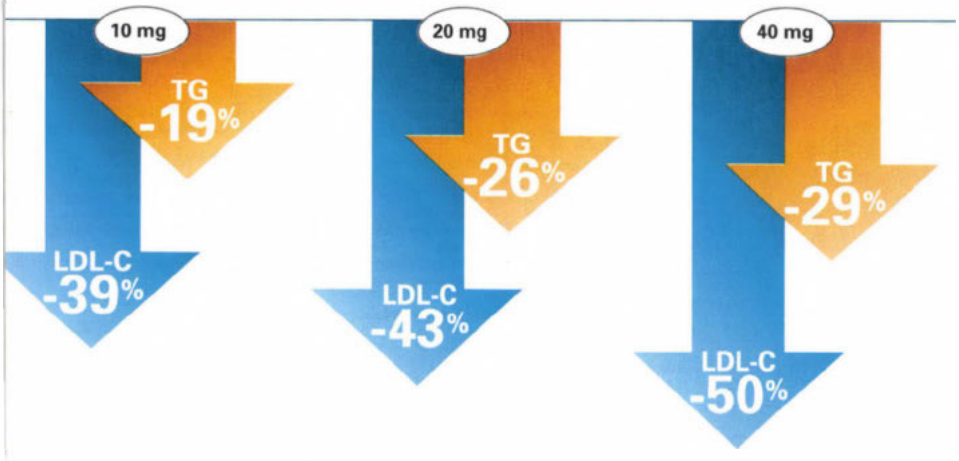
FROM THE LITERATURE 2355

BOOK REVIEWS 2365

NEWS 2367

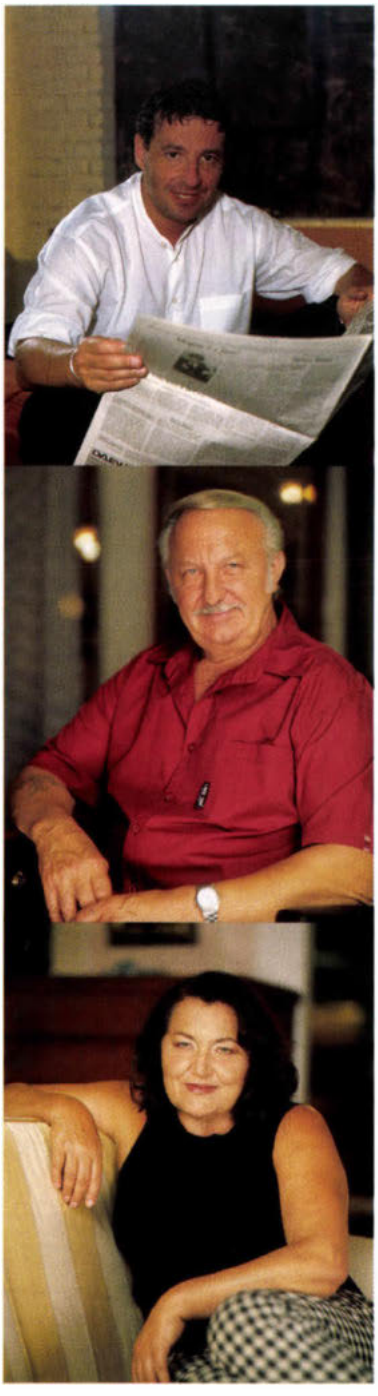
SORTIS®
atorvastatin calcium
tablets

A teljes dózistartományban
erélyes hatás a lipid paraméterekre[2]



Már a Sortis® 10 mg-os kezdődózisával
hypercholesterinaemiás betegek 83%-a elérte
az NCEP ATP III LDL-koleszterin célértéket[1]

A VILÁG LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT
LIPIDSZINT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYE[3]



Data on file. Pfizer Inc., New York, NY.
Pooled results (mean) from 2 multicenter, placebo-controlled, dose-response studies in patients with hypercholesterolemia.
Swrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:678-682.
Schrott H, Fereshetian AG, Knopp RH, et al. A multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study of atorvastatin. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut1998;3:119-124.
IMS National Prescription Audit; May 2001.

Pfizer

SORTIS
atorvastatin calcium
tablets

ATC: C10A A05

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL
10mg, 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 triglicerid szint csökkentésére, primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiáris hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti IIa és IIb típusnak), 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 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 tisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkednek. Myopathia, terhesség, szoptatás esetén; ill. fogamzóképes korban a terhesség allen 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, akikben a transzaminéz értékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminéz 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 tizszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (ld. még 4.5. Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5. Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók
Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin)együttadása a myopathia kifejlődésének kockázatát növeli, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobinuria következményeként – veseelégtelenség csatlakozik. Az atorvasztatint a cytochrom P450 3A 4 metabolizálja. A más HMG-CoA-reduktáz gátlókkal nyert tapasztalatok alapján a Sortist a cytochrom P450 3A 4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok: pl. eritromicin és azol-típusú antimikotikumok: pl. itrakonazol) együtt csak fokozott óvatossággal szabad adni. Azon gyógyszerek Sortisra gyakorolt hatása, melyek a cytochrom P450 3A 4-et indukálják (pl. fenitoin, rifampicin), nem ismert. Ugyanezen izoenzim segítségével metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel nem ismeretesek ugyan kölcsönhatások, de a szük terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú 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 plazmakoncentrációját 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 noretiszteron 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 aluminiumhidroxid 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 prothrombin idő 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 voltát terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították.
Állatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktázt gátlók az embrió és a foetus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin kezelésekor 20 mg/kg/nap adagolásnál az utódok fejlődésének késleltetését és a szülést követően csökkent túlélést figyeltek meg. Patkányok anyatejében a plazmaéhoz hasonló atorvasztatin és aktív metabolit koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a hatóanyag vagy metabolitjai 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 cardiovascularis események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett morbiditási és mortaliási 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 presisztémás 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 irányulókeringő 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 tapasztaltakkal.
Gyermekek: Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.
Nemek közötti különbségek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (általában 20 %-kal magasabb a Cmax, 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 (Cmax 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 mutagen vagy clastogen hatást. Állatkísérletekben 175 ill. 225 mg/ttkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a him ill. ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogen hatást.

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

6.2 Inkompatibilitások
Nem ismertek.

6.3 Lejárati idő
3 év.

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

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

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások
Nincsenek.

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA
Pfizer Kft., Budapest

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: 15.152/41/2001

	Fogyasztói ár (Ft)	Tb. támogatás (Ft)
Sortis 10 mg filmtabletta 30x	**6300**	**4410 (70%)**
Sortis 20 mg filmtabletta 30x	**10185**	**7130 (70%)**
Sortis 40 mg filmtabletta 30x	**11970**	**8379 (70%)**

Sort-2002/VII/42

Pfizer Kft.
Alkotás u. 53. MOM Park „F" Épület • 1123 Budapest, Hungary • 1384 Budapest, Pf. 735

A SPECT-vizsgálatok jelentősége a cerebrovascularis betegségek diagnosztikájában

Borbély Katalin dr.

Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Nukleáris Medicina Osztály
(osztályvezető főorvos: Borbély Katalin dr.)

A cerebrovascularis megbetegedés (CVM) a körülbelül 200–250 beteg/100 000 lakos/év előfordulási aránnyal, a leggyakoribb neurológiai megbetegedés. A legtöbb országban ez a harmadik leggyakoribb halálok, csak a szív és rákos betegségek előzik meg. Hazánkban ~5000 új esettel számolhatunk évente. Bizonyos körülmények arra utalnak, hogy a hazai megbetegedések minőségileg súlyosabb betegségcsoportot jelentenek, mint a fejlett országok analóg beteganyaga. A stroke kialakulásának számos oka van, de a leggyakoribb az agyi véráramlás kritikus csökkenése, ami fokális neurológiai deficithez vezet. Ezért az agyi véráramlás funkcionális megjelenítése ezen betegek terápiás vezetésében fontos. A SPECT-módszerek szerepe a vizsgálati algoritmusban és a terápia követésében alapvető.

Kulcsszavak: PET, SPECT, cerebrovascularis megbetegedés

SPECT imaging in cerebrovascular diseases: impact on therapy management. With an incidence of 200–250 in 100.000 persons/year, cerebrovascular disease (CVD) is the most common neurological disorder. In most countries, CVD is the third most frequent cause of death, exceeded only by heart disease and cancer. There are roughly 5.000 new cases per year in Hungary. Additionally, it should be emphasized that there are facts suggesting a more severe population of patients with CVD compared to the analogue group in more developed countries. There are several causes of stroke, but common to all is a critical reduction in cerebral blood flow, resulting in a focal neurological deficit. Functional imaging, particularly of cerebral perfusion, should therefore have a major role to play in the management of these patients. SPECT methods are of high importance in the diagnosis of CVD and in the patients follow-up.

Key words: PET, SPECT, cerebrovascular disease

Klinikai problémák

A funkcionális és morfológiai elváltozások ismerete döntő a stroke akut- szubakut fázisában, ahol olyan új terápiás lehetőségek várhatók, amelyek a neurológiai károsodás csökkenéséhez, illetve megszűnéséhez vezethetnek. A terápia szempontjából a betegség késői stádiuma ugyancsak fontos. Itt a fő cél a rehabilitáció, de esetleg mérhetők olyan szöveti mutatók, amelyek alapján a sebészi vagy gyógyszeres kezelés szóba jön. Nem hagyhatók figyelmen kívül továbbá az olyan (például arteria carotis) megbetegedések, illetve vitális „figyelmeztető" állapotok sem, ahol a stroke kialakulásának magas a rizikója.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ^{123}I-HIPDM = ^{123}I-hidroxil-metil-jodobenzil-propándiamin; ^{123}I-IMP = ^{123}I-N-izopropil-p-jódamfetamin; ^{18}F-FDG = ^{18}F-fluorodezoxiglukóz; ^{201}Tl-DDC = ^{201}Tl-dietilén-ditiokarbamát; ^{99m}Tc-DTPA = ^{99m}Tc-dietilén-triamin-pentaacetát; ^{99m}Tc-HMPAO = ^{99m}Tc-hexametilén-propilén-amin-oxim; AVM = arteriovenosus malformatio; BZ = benzodiazepin; CVM = cerebrovascularis megbetegedés; CVR = cerebrovascularis rezervkapacitás ; EC/IC = extracranialis-intracranialis; MID = multiinfarctus dementia; PET = pozitronemissziós tomográfia; RBC = vörösvértestek; rCBF = regionális agyi véráramlás; rCBV = regionális agyi vértérfogat; rCGlM = regionális agyi glukózmetabolizmus; rCO_2M = regionális agyi oxigénmetabolizmus; SPECT = single foton emissziós komputertomográfia; TIA = tranziens ischaemiás attack;

Jól körülhatárolt populációk hosszmetszeti követése alapján megállapítható, hogy az iparilag fejlett országokban a cerebrovascularis ictus előfordulási gyakorisága az utóbbi évtizedben fokozatosan és jelentősen csökkent. Ez a tendencia nálunk nem mutatkozott, a halálozási adatok idősora sem ezt igazolja. Ellenkezőleg, a CVM manifesztációs súlypontja a fiatalabb korosztályok és a súlyosabb kórformák irányába tolódott el. A stroke betegek gyakran neurológiai maradványtünetekkel gyógyulnak, intézeti ellátásra, tartós munkaképesség-csökkenésre vagy teljes munkaképtelenségre vannak ítélve, így a család és a társadalom számára sokszor komoly tehertételt jelentenek.

A stroke-ok ~70%-át fokális ischaemia, ~20%-át intracerebralis haematoma és ~10%-át subarachnoidealis vérzés okozza. A vénás thrombosis ritka. A krónikus CVM a dementia második leggyakoribb oka, az esetek körülbelül 20–30%-áért felelős; általában multiplex kis infarctusok következményeként alakul ki, akut stroke tünetei nélkül.

Alkalmazható radionuklid-technikák

A radionuklid mérések közé tartozik a regionális agyi véráramlás (regional cerebral blood flow, rCBF), regionális agyi vértérfogat (regional cerebral

blood volume, rCBV), regionális agyi oxigénmetabolizmus (regional cerebral oxygen metabolism, rCO_2M), a regionális agyi glukózmetabolizmus (regional cerebral glucose metabolism, rCGlM) és a neurotranszmisszió biokémiai jellemzőinek mérése. Mindezek a paraméterek nem invazív módon, ismételten mérhetők pozitronemissziós tomográfiás (PET) és – bizonyos paraméterektől eltekintve – single foton emissziós komputertomográfiás (SPECT) módszerekkel.

Agyi vérátáramlás SPECT-trészerek

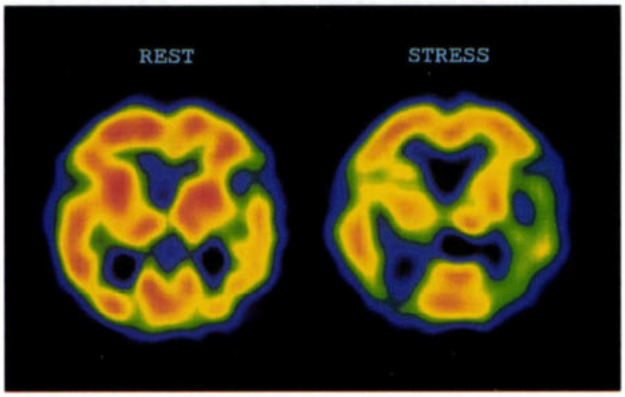
A ^{99m}technéciummal (^{99m}Tc) jelzett farmakonok, például: hexametilén-propilén-amin-oxim (HMPAO) (6, 16, 26, 30, 39, 43), etiléndicisztein-dietilészter (ECD) (20, 26, 29, 35); a radiojóddal jelzett ligandok, mint a ^{123}I-N-izopropil-p-jódamfetamin (^{123}I-IMP) (17, 50), ^{123}I-hidroxil-metil-jodobenzil-propándiamin (^{123}I-HIPDM) (22), továbbá a ^{201}Tl-dietilén-ditiokarbamát (^{201}Tl-DDC) (51) stb. jól használhatók rCBF SPECT-mérésekre.

A leggyakrabban használt radiofarmakonok a ^{99m}Tc-mal jelölt HMPAO és ECD, amelyek eloszlása az agyszövetben arányos az agyi perfúzióval. A HMPAO-nak igen gyors az agyi felvétele, zavaró redisztribúció nem észlelhető. A beadástól számított 2 percen belül kb. 80%-a kötődik az agyszövethez (csapdamechanizmus) és a regionális eloszlása órákon át mérhető. A szürke- és fehérállományban a trészereloszlás aránya 2:1. A ^{99m}Tc által okozott sugárterhelés alacsony. Az ECD-nek szintén gyors az agyi extractiója és a vérclearance-e, *in vitro* körülmények között is stabil.

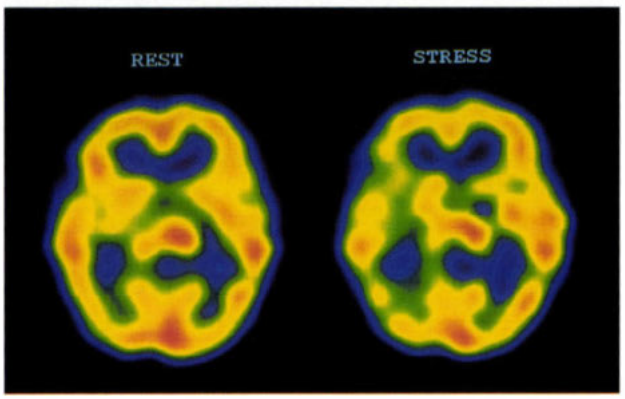
Agyi vérátáramlás vizsgálatok

SPECT-módszerrel nem abszolút áramlási egységben mérjük a regionális agyi vérátáramlást, hanem a homológ agyi régiók összehasonlítása alapján perfúziós (vérátáramlás) eltérésekről beszélünk. Normális esetben az rCBF SPECT-vizsgálat metszetképein a cerebellumok halmozása magas, és a perfúziós eloszlás supra- és infratentorialisan egyenletes. Kórosnak tekintjük, ha „mínusz" (alacsonyabb aktivitású) vagy „plusz" (magasabb aktivitású) területet látunk, ilyenkor hipo-, illetve hiperperfúzióról beszélünk. Adott kamera adottságainak függvényében, de a technikailag jó minőségű gépek esetében a 10%-ot meghaladó oldalkülönbség kóros.

A vérátáramlás SPECT az agyi ischaemiának rendkívül érzékeny, nem invazív vizsgálata (*1. és 2. ábra*), akár átmeneti, akár tartós perfúziós deficitről van szó. Akut stroke-ban az agyi rCBF SPECT-vizsgálatok a történés kezdetétől pozitívak, az ischaemiás szöveteket az irreverzíbilis károsodás kialakulása előtt jelzik. A módszer további információt nyújt arról, hogy a CT- vagy MR-vizsgálatokkal kimutatható elváltozások milyen lokális és környéki rCBF-zavarral járnak és milyen a távolabb eső területek radiofarmakon-eloszlása, intenzitása, aminek általában terápiás vonatkozása van.



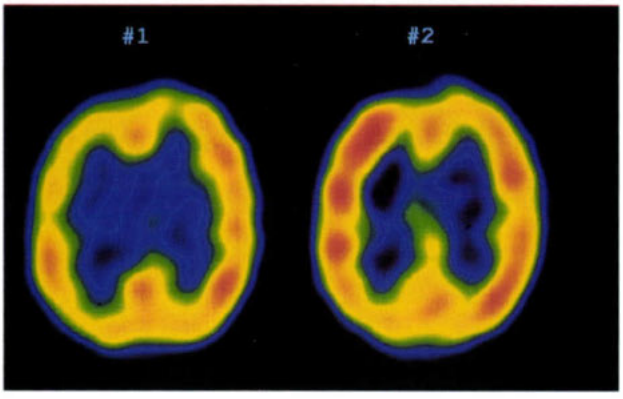
1. ábra: Nyugalmi („rest") és terheléses („stress") vérátáramlás SPECT-metszetképek. Bal oldalon temporalisan kismértékben csökkent perfúzió, ami terheléses képeken szignifikánsan fokozódik. Csökkent, illetve kiesett CVR. Az anamnézisben TIA



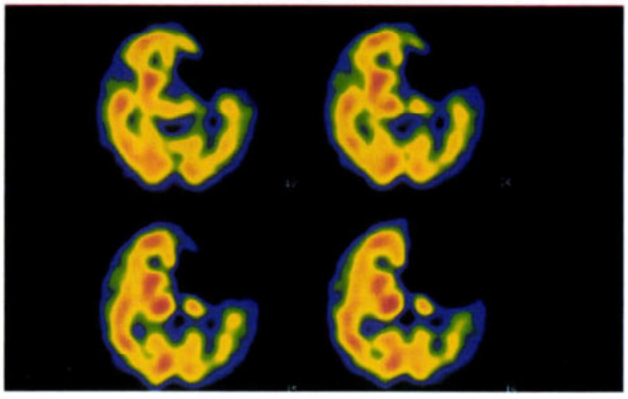
2. ábra: Nyugalmi („rest") és terheléses („stress") vérátáramlás SPECT-metszetképek. Diszkrét jobb oldali arteria cerebri media táji egyenetlen hipoperfúzió („rest"), amelynek kifejezettsége terhelésre („stress") fokozódik

A betegek átvizsgálásának javasolt sorrendje

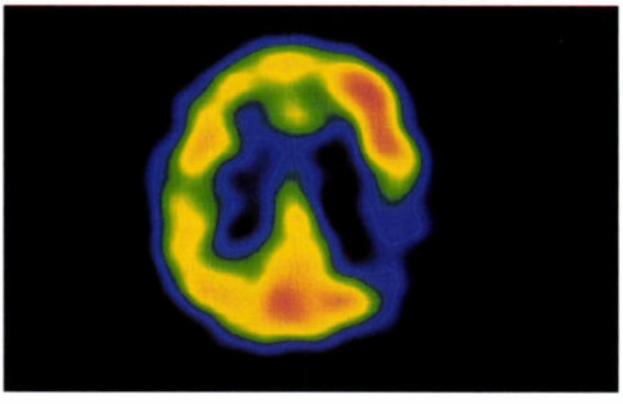
1. CT/MR-vizsgálatot követően történjenek a funkcionális vizsgálatok, például rCBF SPECT. Amennyiben alkalom nyílik a CT/MR-vizsgálatok mellett a SPECT-mérésre is (különösen fontos akut stroke betegségben a beteget olyan centrumba szállítani, ahol ezen képalkotási módszerek mindegyike megtalálható, ez biztosítja a legoptimálisabb kivizsgálást), úgy első lépésben, a CT-vizsgálat előtt, beadandó a SPECT-radiofarmakon, majd CT-t követően következhet az rCBF SPECT-mérés. A CT/MRI és SPECT/PET adatok fúziója a morfológiai eltérések funkcionális értelmezését nyújtja, konkrétabbá, megbízhatóbbá teszi a diagnózist (kisebb kiterjedésű laesiók esetén, sebészi terápia megválasztásánál különösen fontos).



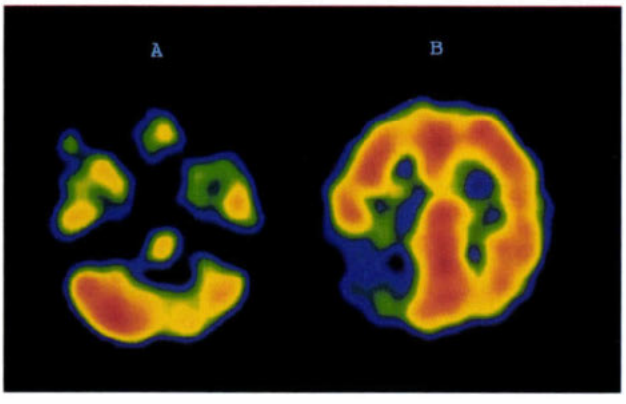
3. ábra: Nyugalmi vérátáramlás SPECT-metszetképek. Stroke, akut fázis (#1): jobb oldali frontocentralis kismértékű hipoperfúzió (CT negatív). Szubakut fázis (#2): ugyanott, luxusperfúzió jeleként fokozott trészerfelvétel



5. ábra: Nyugalmi vérátáramlás SPECT-metszetképek. Krónikus fázis, bal oldali frontotemporalis kiterjedt perfúziókiesés (irreverzíbilis károsodás), dorsal felé perfúziócsökkenéssel (reverzíbilis károsodás)



4. ábra: Nyugalmi vérátáramlás SPECT-metszetkép. Szubakut fázis, körülírt perfúziókiesés bal oldalon centroparietalisan, frontalisan kiterjedt „hiperperfúzió"



6. ábra: Nyugalmi vérátáramlás SPECT-metszetképek. Krónikus fázis, jobb oldali parietalis perfúziókiesés (irreverzíbilis károsodás) (**B**), keresztezett cerebellaris diaschisissel (**A**)

2. Carotis keringési zavarok, extracranialis-intracranialis (EC/IC) bypass műtétek tervezéséhez, arteriovenosus malformatio (AVM) stb. esetén a terápiaválasztáshoz az autoregulációs, cerebrovascularis rezervkapacitás (CVR), steal mechanizmus és az agyi keringés funkcionális állapotának felméréséhez nyugalmi és terheléses vizsgálatok végzése célszerű.

3. Ha az anamnézisben TIA szerepel, mielőbbi nyugalmi és (iv. acetazolamid alkalmazásával) terheléses vizsgálatok végzése szükséges.

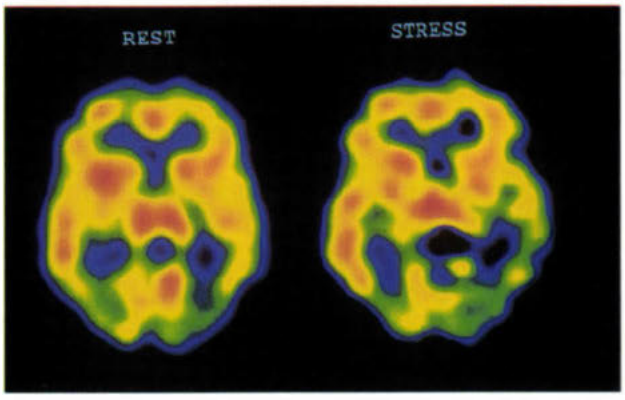
4. Ugyancsak szükségesek a SPECT-vizsgálatok minden olyan esetben, ahol a klinikum és a morfológiai képalkotó eljárások diszkrepanciát mutatnak, nem egyértelműek, vagy a CVR ismerete fontos.

SPECT-vizsgálattal kimutatható eltérések az agyi ischaemia különböző fázisában

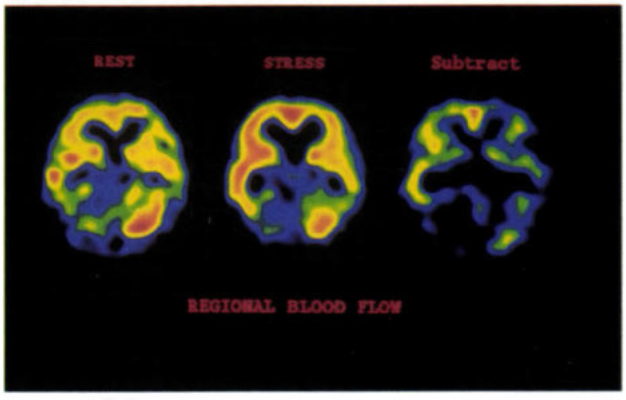
A klinikum és terápia szempontjából az akut szakot 3–6 órára szűkítjük. Az áramlási deficitnek megfelelően különböző kiterjedésű és mértékű hipoperfundált területeket (*3. ábra*) látunk, amelyek kimutatása a terápia szempontjából fontos. A SPECT-vizsgálatok prognosztikai értéke magas.

A 6 órán túl végzett vizsgálatokat akut-szubakutnak (*3. és 4. ábra*) nevezhetjük. Az akut áramlási deficitet jelző SPECT-képek jól párhuzamba állíthatók a klinikai tünetekkel, prognosztizálják a betegség kimenetelét. A terápia helyes megválasztásához az agyszövet vérátáramlására vonatkozó adatok fontos támpontot jelentenek.

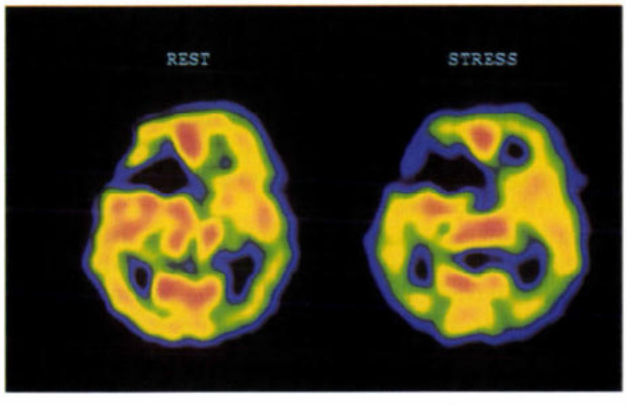
Szubakut stroke-ban, különösen a 2. hét körüli vizsgálatokban az átlagos áramlási deficit csökkenhet, megjelenhetnek hiper-, akár luxusperfundált területek (4. ábra). A ledált területben a fokozott radiofarmakon-halmozás megjelenése hipoperfúziót követően, többnyire progressziót valószínűsít. Hiperaktivitás regisztrálható az infarctus területében vagy marginális részében. A másodlagosan aktívabb terület ott mutatkozhat, ahol a későbbiekben a szövet necroticussá válhat. A hiperaktivitásnak számos esetben semmi köze a hyperaemiához és a halmozás barrierzavarra, illetve membránkárosodásra utal. Mivel a különböző perfúziós radioligandok eltérő tulajdon-



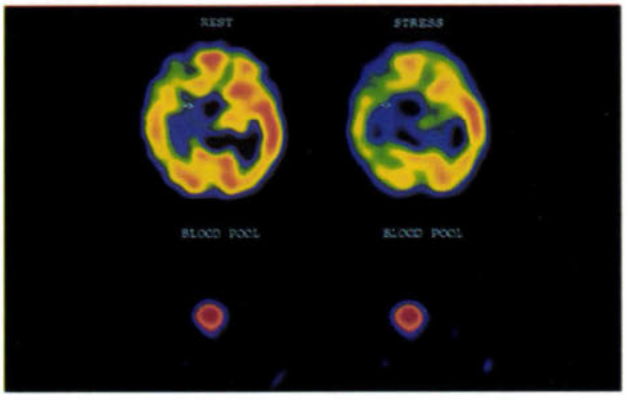
7. ábra: Nyugalmi („rest") és terheléses („stress") vérátáramlás SPECT-metszetképek. Bal oldali túlsúlyú temporooccipitalis perfúziócsökkenés, amely terheléses metszetképeken szignifikánsan fokozódik



8. ábra: Nyugalmi („rest") és terheléses („stress") vérátáramlás SPECT-metszetképek. Jobb oldali cerebellaris kifejezett hipoperfúzió, részben kiesés („rest"), terhelésre kiterjedtebb. Jobb oldali túlsúllyal kismértékben reaktiválható szöveti perfúzió („stress"), amit jól demonstrál a szubtrakciós metszetkép („subtract")



9. ábra: Nyugalmi („rest") és terheléses („stress") vérátáramlás SPECT-metszetképek. Jobb oldali frontalis laesio (aneurysmaruptúra következményeként) területében perfúziókiesés. Vasospasmus következményeként multiplex hipoperfúzió: jobb oldalon kismértékben temporalisan, bal oldalon frontálisan és kifejezettebb mértékben temporalisan. A perfúziócsökkenések mértéke terhelésre fokozódik



10. ábra: Nyugalmi („rest") és terheléses („stress") vérátáramlás és vértérfogat (blood pool) SPECT-metszetképek. Jobb oldali temporomedialis AVM területében perfúziókiesés (nyíllal jelezve), vértérfogat felvételeken körülírt fokozott trészerfelvétel. Környéki területeken kiterjedt perfúziócsökkenés, amely terhelésre kifejezetten fokozódik

sággal rendelkeznek, így az eredmények értékelésénél figyelembe kell venni az alkalmazott trészer jellemzőit. A vizsgálatot megelőzően, célszerű tisztázni a klinikai kérdést és a stroke fázisát, a megfelelő trészer megválasztásához. A vizsgálatok értékelésénél is fontos a klinikum, valamint a történéstől eltelt időtartam ismerete.

Magas áramlási ráta mellett az rCBF alulértékelté válhat a trészer csökkent felvétele és hangsúlyozott kimosódása miatt. Az rCBF értékek ^{99m}Tc-HMPAO- és ^{133}Xe-módszerrel mérve hasonlóak, kivételt képeznek az AVM betegek, akiknél az AVM területében fokozott áramlás mérhető ^{133}Xe-módszerrel és csökkent, illetve hiányos (az agyszövet hiányának jeleként) ^{99m}Tc-HMPAO-val.

Krónikus szakban többnyire maradandó rCBF zavart látunk (*5. és 6. ábra*). Perfúziókülönbséget mérhetünk a homológ régiók között. Olyan, reverzíbilisen károsodott területek is kimutathatók, ahol a gyógyszeres, esetleg sebészi beavatkozásnak még jogosultsága van. Számos esetben nem csupán a morfológiai elváltozások környezetében, hanem attól távolabb eső régiókban is csökkent aktivitású területeket láthatunk (diaschisis jelenség) (*6. ábra*).

Kontroll rCBF SPECT-vizsgálatokkal az agyi ischaemiás folyamat dinamikája jól követhető. Az agyi véráramlás-változás korrelál a klinikai adatokkal és a betegség kimenetelére utaló információt nyújt.

Terheléses SPECT-tel (például acetazolamid adását követő véráramlás-változás mérés) a mikrokeringés autoregulációs rezervkapacitása vizsgálható (*7. és 8. ábra*).

SPECT-vizsgálatok subarachnoidealis vérzésben, arteria carotis megbetegedésekben, AVM-ben

Az ischaemiák egy speciális fajtája a subarachnoidealis vérzésben észlelhető, vasospasmushoz társuló ischaemia. A vasospasmus időbeli kialakulásának és nyomon követésének érzékeny és hasznos eszköze a SPECT-vizsgálat (27) (*9. ábra*).

Az agyi vérátáramlás vizsgálata SPECT-tel hasonlóképpen eredményes az arteria carotis megbetegedések, intracranialis AVM-k stb. hemodinamikai viszonyainak, a marginális részek perfúziójának, a steal mechanizmus jelenlétének és a CVR mérésének megítélésében (*10. ábra*).

Egyéb SPECT-vizsgálatok klinikai alkalmazása

Az agyi vérátáramlás terheléses SPECT vizsgálatoknak prognosztikai és differenciáldiagnosztikai jelentősége van, különösen rCBV vizsgálattal kombinálva. A CBF/CBV arány mérhető SPECT-tel ^{123}I-IMP és ^{99m}Tc-mal jelölt vörösvértestek (red blood cells, RBCs) felhasználásával. A kettős trészer technikával végzett vizsgálatok, úgy TIA (*9. ábra*), mint stroke betegekben, a CBF- és CBV-értékek csökkenését mutatják (21).

Az agyi hematokritértékek mérhetők SPECT-tel ^{99m}Tc-mal jelzett erythrocytákkal és humán szérum albuminnal (46). A normális értékek a következők: átlagos CBV: 4,81 ± 0,37 ml/100 g agyszövet, átlagos RBC térfogat: 1,5 ± 0,09 ml/100 g agyszövet, átlagos plazmatérfogat: 3,34 ± 1,8 ml/100 g agyszövet, agyi hematokrit: 31,3 ± 1,8%.

CVM betegekben, a szignifikáns nagyér-hematokritértékeke-csökkenésének ellenére, az agyi hematokritértékekben mutatkozhat akár csak minimális csökkenés. Szegényes gyógyulást mutató stroke betegekben az ischaemiás hemisphaerium regionális hematokritszintje az ellenoldalnál magasabb is lehet. A SPECT-eredmények arra utalnak, hogy a fokozott CBV segít kompenzálni a csökkent regionális perfúziót. Krónikus CVM-ben a regionális CBF/CBV arány normalizálódhat, de általában mindkettő alacsony marad.

Az acetazolamid CBF-re kifejtett hatása egészséges idősebb egyénekben 30% feletti. A jól vezető EC/IC bypass a perfúziót és a regionális vasodilatatiós kapacitást többnyire javítja. Jelentős javulás általában azokban a betegekben észlelhető, akikben a műtét előtt súlyos fokú CBF-csökkenés mutatkozik acetazolamid adását követően.

Ischaemiás laesiókban a ^{99m}Tc-HMPAO regionális eloszlása különböhet a könnyen diffundáló trészerekétől, amelyek gyakorlatilag „kifolynak" az agyszövetből. *Heiss és mtsai* (15) a ^{99m}Tc-HMPAO regionális eloszlását ^{18}F-fluorometán PET-vizsgálatok során mért rCBF-mintázattal hasonlították össze. A képek vizuális értékelése mindkét módszerrel hasonló eredményhez vezetett, kivéve egy beteget (19 nappal az ischaemiás infarctust követően), akinél a ^{18}F-fluorometán-vizsgálattal ábrázolódó ischaemiás területben a ^{99m}Tc-HMPAO felvétel ugyanolyan magas volt, mint a környező, nem ischaemiás szövetekben. Hasonló tapasztalatokról más szerzők is beszámoltak. A trészer megjelenése az infarctusos területben valószínűleg a poláris tulajdonságot mutató metabolitok véragy gáton történő átjutásának következménye. A vérzéses infarctust határoló agyszövet PET-ligandokkal hipoperfundált, de HMPAO-val mutathat magas aktivitást. Koincidencia SPECT-kamerákkal egy ülésben mérhető a szöveti glukózfelhasználás [^{18}F-fluorodezoxiglukóz (18F-FDG) alkalmazásával] és a regionális agyi vérátáramlás (rCBF trészerrel). A szöveti viabilitás mérésére ^{123}I-dal jelzett farmakonokat is alkalmaznak.

Akut stroke

Az agyi ischaemia patofiziológiájának megértésében az utóbbi évtizedekben sokat fejlődtünk. Akut stroke-ban a szövet irreverzíbilis károsodásának (infarctusának) valószínűsége az ischaemia mértékétől és időtartamától függ (19). Minél kifejezettebb a perfúziócsökkenés, annál gyorsabb az irreverzíbilis károsodás kialakulása, és annál rövidebb idő áll rendelkezésre a lehetséges terápiás intervenciók alkalmazására. Az áramlás jelentős csökkenése vagy megszűnése esetén, a terápiás időablak a beavatkozást esélytelenné vagy kivitelezhetetlenné teszi. Az érintett régióban a perfúzió heterogén, és a szövetek, különösen a penumbra régióban, potenciálisan menthetők. A még „helyreállítható veszélyes hemodinamikai állapot" csak néhány óráig tart. Bizonyos időtartamon, „időablakon" belül (5) a perfúzió helyreállítása vagy a collateralis keringés javítása megmentheti a szöveteket, de ezt követően adott terápia nem csak hogy ineffektív, de akár káros is lehet.

Mindaddig, amíg a szövet ischaemiás, a veszélyeztetett állapotból az infarctus felé számos folyamat együttes hatása sodorja. A vérnyomás, vércukor- és elektrolitszintek, folyadékháztartás-egyensúly stb. szorosan ellenőrizendők. Mai ismereteink alapján a másodlagos agyi folyamatok kaszkádja az ischaemiás károsodás kialakulásában alapvető fontosságú. Különösen az ischaemia következményeként kialakuló magas intracellularis kalcium szint tehető felelőssé számos, sejthalálhoz vezető folyamatért. *Siesjo és mtsai* (47) hangsúlyozták, hogy a cellularis Ca^{2+}-beáramlás főként a neuroaktív vegyületek beáramlásának közvetlen következménye. Az ischaemiás károsodás mechanizmusai közé sorolható az acidózis és az erősen reakcióképes toxikus szabad gyökök felszabadulása.

A különböző akut terápiás beavatkozási stratégiák a fentiek alapján kézenfekvően adódnak, ezek a perfúzió helyreállítását célzó eljárások (52) és a sejtvédelemre irányuló farmakológiai beavatkozások. A terápiás időablak mindkét esetben véges. Bár ezt a periódust 3–6 órában jelölik meg, vannak kutatási adatok, amelyek nem csak megkérdőjelezik a fix időablak koncepcióját (4), hanem azt is mutatják, hogy a 24 órán túli beavatkozások is hasznosnak bizonyulhatnak (13). Elképzelhető, hogy minden stroke esetben vannak individuális „időablaktérképek", ahol a legalacsonyabb értékek az ischaemiás centrumban találhatók.

A diagnosztikai képalkotásnak akut stroke-ban is csak akkor van szerepe, ha a terápiás beavatkozás szempontjából releváns, rövid időtartamban hasznos információt ad. A CT szerepét garantálja, hogy kimutatja a vérzéseket. Viszont sem a CT, sem az MRI

nem megbízható az ischaemiás szövet detektálására a korai fázisban (33), mivel ilyen rövid idő alatt nem, vagy csak minimális morfológiai elváltozások alakulnak ki. Akut stroke betegekben a kérdések megválaszolására a legígéretesebb képalakotási eljárások az MR-technikákkal kapcsolatosak (MR-diffúzió, -perfúzió stb.) (7, 10, 42, 45, 55, 58).

A vérátáramlás SPECT akut stroke-ban abnormális attól a pillanattól, amint a vérellátás romlik. Teljes mértékben normális lehet a CT, viszont a SPECT szignifikáns perfúziós deficitet mutat (*1. ábra*) (23). SPECT-vizsgálatok szerint a perfúziós deficit kiterjedése az első 24 órában fokozódhat (3), vagyis amíg a másodlagos károsodások zajlanak. Ebben a periódusban az aktív farmakológiai beavatkozások megmenthetik az ischaemiás szöveteket az infarctus kialakulásától. A perfúziós deficit 24 óra és 11 nap között még változhat, ami megerősítheti azt az elképzelést, hogy egyes esetekben az időablak túllépheti a 24 órát és a reperfúziós terápia, még ha viszonylag későn is történik, javíthatja a klinikai felépülést (52).

Az angiográfia és Doppler-vizsgálatok a nagyerek újramegnyílásának vizsgálatában (52, 57) jól használhatók, de a reperfúziós terápia hatásfoka az agyszövetre kifejtett hatással mérhető, amelyre viszont a SPECT a megfelelő módszer. *Baird és mtsai* (2) ^{99m}Tc-HMPAO SPECT-vizsgálatokat végeztek a reperfúzió mérésére, stroke-ot követő 8 és 24 órán belül. Mindkét vizsgálatsorozat eredményeként a reperfúzió jó klinikai kimenetellel társult. Eredményeiket összehasonlították azokkal a betegekkel, akik nem kaptak kezelést és azokkal, akik streptokináz thrombolysisben részesültek. A második vizsgálatsorozatban 65%-os perfúziójavulást mértek azokban a betegekben, akik streptokináz kezelésben részesültek; de 55%-os javulást azokban a betegekben is tapasztaltak, akik nem kaptak kezelést. Ezen stroke betegekben a spontán reperfúzió gyakori jelenség volt. A betegség kimenetele azokban a betegekben volt jobb, akiknél reperfúzió történt, függetlenül attól, hogy az streptokináz kezelés következménye vagy spontán eredetű volt. A spontán reperfúzió drámai illusztrációja a látványos „deficitzsugorodásként" (3) ismert szindróma, amelyben a SPECT-mintázat-változások párhuzamosak a klinikai tünetekkel. *Hanson és mtsai* (14) arra hívták fel a figyelmet, hogy a kezdeti perfúziós deficitnek lehet olyan küszöbértéke, amelyen túl a reperfúzió oedemát vagy vérzést idéz elő. Egy nagy kiterjedésű perfúziós deficit tartalmazhat olyan területeket, amelyek igen rövid időn belül irreverzíbilisen károsodhatnak, és amelyek számára semmilyen terápiás ablak nem létezik. Ilyen esetekben a reperfúzióra irányuló törekvések katasztrofális vérzést eredményezhetnek.

Széleskörű irodalom foglalkozik a SPECT prognosztikus információtartalmával akut stroke-ban. Fontos felismerni, hogy ez nehezen megfogható cél, három fő okból: 1. Az akut stroke kimenetelének szempontjából, számos betegben legalább annyira meghatározó az általános menedzsment, mint az agyi infarctus maga. 2. A prognózis becslése változhat, tekintettel az akut ischaemiás történés (első nap folyamán mutatott) erősen változó természete miatt: a) az elváltozás progrediálhat, b) teljesen eltűnhet (például látványos „zsugorodó deficit szindróma"). 3. 48 óra elteltével a prognózis felmérését számos tényező nehezíti, például hiperperfúzió, hiperfixáció (lásd később). Ebben az időszakban a CT már jól mutatja az infarctust.

Az „akut" stroke kérdésével, illetve a SPECT prognosztikai értékével foglalkozó számos tanulmányban a SPECT prognosztikai értékét alacsonynak véleményezték, de fontos megemlíteni, hogy a vizsgálatokat a történést követően néhány nappal végezték. A stroke-ot követő 6–12 órában történt SPECT-ek eredményéből nyilvánvaló, hogy a vizsgálatok prognosztikai információtartalma párhuzamban áll a hosszú távú betegkövetéssel (14, 23), és jól kiegészíti, sőt pótolhatja a klinikai skálákat (23).

A SPECT a legfontosabb prediktív információt az első néhány órában nyújtja, amikor a betegek klinikai vezetésében döntéseket kell hozni. Számos centrumban e célból a mindenkori betegellátást biztosító sürgősségi team dolgozik nukleáris medicina szakemberrel is ellátva. *Marchal és mtsai* (28) stroke-ot követően 5–18 órával készült rCBF és rCO_2M PET-térképeket három csoportba sorolták, és eredményeiket összehasonlították a klinikai kimenetellel. Az I. csoportban, kifejezetten csökkent perfúzióval, a klinikai kimenetel szegényes volt, míg a III. csoportban, ahol a perfúzió fokozott volt, a betegségkimenetel kitűnő volt. A II. csoportban, enyhe vagy mérsékelt fokú perfúziózavarral, a betegek változó betegségkimenetelt mutattak. A szerzők véleménye szerint az akut terápiás beavatkozás az I. csoportban túl későn történt volna, a III. csoportban ineffektív lett volna, ezért azt tanácsolták, hogy ezek a betegcsoportok ne kerüljenek bele a klinikai beavatkozások csoportjába. Véleményük szerint gyakorlati szempontból a SPECT előnyben részesítendő. A SPECT értéke igazolt (2, 3, 14), és a vizsgálatnak az akut stroke diagnosztikai algoritmusba történő integrálása is mielőbb szükségszerű, amit a nagy stroke-központok zöme követ (lásd Melléklet).

Érdemes megemlíteni, hogy a SPECT a PET-tel szemben előnybe kerül, ha olyan perfúziós trészert alkalmaznak, amely kémiailag csapdába kerül (például ^{99m}Tc-HMPAO vagy ^{99m}Tc-ECD), mivel ez esetben a SPECT az első lépés a stroke betegek vizsgálatában. A betegfelvétel alkalmával a radioligandot azonnal, lehetőleg mielőbb a betegbe kell juttatni, és a SPECT-mérésekig az egyéb szükséges (például CT, MRI) vizsgálatok elvégezhetők. A „csapdába kerülő" vérátáramlás SPECT-trészerekkel mért perfúziós viszonyok mindig annak az állapotnak felelnek meg, amikor a radiofarmakon bejuttatására sor került.

Szubakut stroke

Stroke-ot követően, általában a második naptól a 28. napig, megjelenhet az úgynevezett luxusperfúzió, vagyis a véráramlásnak a szövetek metabolikus

igényéhez viszonyítva szükségtelenül magasabb mértéke (24, 34, 49). Ez a relatív áramlásfokozódás, amely nem feltétlenül hiperperfundált terület, összehasonlítva a normális szövetekkel, a korábbiakban elzáródott ér bizonyos mértékű rekanalizációjának következménye, amely a tényleges szöveti állapot javításához megkésett és többnyire szöveti károsodásra utal. Az áramlásfokozódás, amit feltehetően a károsodott szövetből felszabadult anyagok okoznak, az elkövetkező 2–3 hétben fokozatosan csökken, mindaddig amíg egyensúlyba kerül a metabolizmussal. Miután eléri ezt a pontot, a perfúziós mintázat jellege hasonló lesz az akut stádiumban regisztrálthoz.

A perfúziós trészerek alapvető különbséggel rendelkeznek a luxusperfúzió jelenségét illetően: IMP-vel és HMPAO-val detektálható, de ECD-vel nem (25, 27, 49). Az ECD-nek az a tulajdonsága, hogy nem tükrözi a valódi perfúziófokozódást, feltehetően az ECD csapdába jutásához szükséges enzimaktivitás zavarával magyarázható a károsodott szövetben. A HMPAO csapdamechanizmusa jelentős. Az ECD-nek ez a metabolikusan limitált felvételi képessége többek szerint alkalmas arra, hogy a szöveti viabilitást megbízhatóbban mérje, mint a HMPAO (36). Bár egy olyan tranziens állapot adatainak interpretálásakor, amikor közismert, hogy az áramlás és a metabolizmus közötti szoros kapcsolat megszűnik, a funkcionális paraméterek egyikének jellemzését célzó trészer alkalmazása során a folyamat egészének interpretálása kiegészítést kívánhat.

Korai szubakut periódusban megjelenhet vér-agy gát károsodás, aminek következményeként a poláris molekulák bejutnak a szövetekbe és oedema alakul ki. Ez az egyik lehetséges oka a hiperfixációs jelenségnek, amelyet *Sperling* és *Lassen* (48) mutattak ki. Ez a jelenség szubakut stroke-ban fordul elő, többnyire néhány nappal a történést követően, és csak azokban a területekben, amelyek később infarctusossá válnak. Bár ezt a jelenséget HMPAO-val tapasztalták, de feltehetően egyéb perfúziós trészerekre is vonatkozik és az agynak olyan területében eredményez további halmozást, amely már hiperperfundált.

Infeld és mtsai (18) szerint nem viabilis (életképes) szövetre utal a hiperperfúzió, ha a hiperperfundált areával contralateralis cerebellum csökkent perfúziót mutat (keresztezett cerebellaris diaschisis, ami a károsodott szövet területéből a cerebellumhoz vezető afferens input csökkenését bizonyítja). A viabilitás tekintetében a trészerkimosódás jelenségét relevánsnak tartják. *Costa és Ell* (8) azt tapasztalták, hogy a viabilis szövet magas HMPAO-felvételt mutat hosszú retenciós idővel, míg a nem viabilis szövet területéből magasabb rátával mosódik ki a trészer, ezért a késői felvételek megbízhatóbb információt nyújtanak a szöveti viabilitásról. Általános vélemény, hogy ha a szubakut stádium későbbi szakaszában a hiperperfúziós mintázat már nem detektálható, a szöveti károsodás teljessé vált, és ezt követően a fő cél a rehabilitációs stratégiák felé irányul. Az agy károsodott területei vissza is nyerhetik funkcionális aktivitásukat, vagy az agy funkcionális reorganizációja következményeként az agyi „plasztícitás" a neuronalis aktivitás részleges felépüléséhez vezethet (54). A felépülés előrejelzésének a SPECT ajánlott módszere, segítségével a hosszú távú rehabilitációra szánt források hatékonyan használhatók fel. *Mountz és mtsai* (37) CT és ^{99m}Tc-HMPAO SPECT adatokat hasonlítottak össze, és a kvantitatív indexek azt mutatták, hogy a neurológiai deficitek javulása kifejezettebb volt azokban a stroke betegekben, ahol a SPECT-eltérések kiterjedése lényegesen nagyobb volt, mint a CT-n látható infarctusos szöveteké. A SPECT-„penumbra" feltehetően olyan területeket reprezentál, amelyeknek potenciális lehetősége van a felépülésre. A szöveti felépülés lehetősége bizonyítható lehet normális vagy éppen fokozott CVR-válasszal (38), amely acetazolamid felhasználásával vizsgálható. *Dam és mtsai* (9) szerint az enyhe HMPAO-s perfúziós aszimmetria (3 hónappal a történést követően) a javulás jó előrejelzője volt az egy évvel későbbi állapotot illetően, még a kedvezőtlenebb klinikai paramétereket mutató betegekben is.

A stroke megelőzése

A perfúziós képalkotás szerepe fontos a stroke kialakulását illetően rizikócsoportnak számító betegekben is, különösen arteria carotis megbetegedés esetén. Számos nagy klinikai tanulmány egybehangzóan bizonyította, hogy a 70%-ot meghaladó szimptómás arteria carotis stenosis esetekben az endarterectomia hatásosabb módszer az agresszív gyógyszeres kezelésnél. A súlyos vagy fatális stroke rizikó esetek 13%-ról kevesebb mint 4%-ra csökkentek (40). A műtéti beavatkozás hatékonysága a szimptómás stenosisok esetében elmarad, tekintettel az alacsonyabb stroke-rizikóra.

A betegszelekció endarterectomia céljából precíz klinikai és vizsgálati kritériumok alapján történik, amely magában foglalja a stenosis mértékének pontos tisztázását. Az endarterectomia impresszív statisztikai eredménye viszont nem leplezheti azt a tényt, hogy minden elvégzett 10 műtétből csak egy személy élvez klinikai előnyt. Az arány még magasabb az aszimptómás betegekben és azokban, akikben a stenosis alacsonyabb mértékű. A betegszelekciós folyamat módosítása, vagy speciális betegalcsoportok meghatározása fokozhatná a műtéti beavatkozások hatékonyságát.

Arteria carotis megbetegedésekben a perfúziós mérések szenzitivitása alacsony, ha a keringés megterhelése nélkül történik. Terheléses (stressz) vizsgálatok kivitelezhetők 5–7%-os szén-dioxid-inhalációval (kivitelezése kényelmetlen, de gyors a reverzíbilitása) vagy acetazolamid (karboanhidrázbénító) iv. adásával, amely fokozza a helyi szén-dioxid-koncentrációt az agyban. A nyugalmi és terheléses felvételek összehasonlítása alapján megbecsülhető az agyi perfúziós rezervkapacitás. A SPECT által nyújtott vérátáramlási értékek megegyeznek más technikák által nyert adatokkal, és zömében csökkent CVR-t mutatnak arteria carotis megbetegedésben,

ahol a stenosis mértéke meghaladja az 50–70%-ot (44). Az rCBF mérésének fontosságát az arteria carotiséval szemben az a szegényes korreláció bizonyítja, ami a carotis stenosis mértéke és az ipsilateralis CVR között tapasztalható (1, 44). Ez hangsúlyozza a SPECT-vizsgálatnak az agyi collateralis keringés felmérésében játszott vitális szerepét, különösen hemodinamikai zavarok esetén. Endarterectomiát követően javul a CVR és a javulás kiterjed az ellenoldalra is.

Számos szerző bizonyította a CVR-mérések prediktív képességét szimptómás carotis megbetegedésben (53, 56). A szegényes CVR fontos és figyelmeztető előrejelzője a küszöbön álló infarctusnak, a jó CVR-ű betegekhez képest a stroke rizikója a tízszeresére nő (53). Bár néhány tanulmányban Doppler-vizsgálatokat alkalmaztak, ami globális agyi véráramlás és CVR-értékekről informál, az agyi hemodinamika heterogenitásának jelentőségét kiemelték (12). A SPECT azonosítja a hemodinamikai szempontból szignifikáns arteria carotis megbetegedésben szenvedő betegeket, és ideális módszere a betegkiválasztásnak endarterectomia céljából.

A módszer jól alkalmazható más cerebrovascularis megbetegedésben is (például moya-moya) (41). A SPECT perfúziós képalkotás értéke magas, bár csak néhány patofiziológiai tényezőjét tükrözi a stroke-nak. SPECT-tel egyéb biokémiai folyamatok is vizsgálhatók, amelyek az ischaemiás károsodás mechanizmusainak megértésében további segítséget nyújthatnak. A nitroimidazolok olyan vegyületek, amelyek elsősorban a hypoxiás szövetekben halmozódnak és alkalmasak a viabilis, de veszélyeztetett szövetek körülhatárolására. Ezek a vegyületek ^{99m}Tc-mal jelölhetők, kezdeti eloszlásuk erősen függ a véráramlástól, ezért a korai és késői felvételek kombinációja igen hatékony eszköze a perfúzió és szöveti viabilitás mérésének (11).

Az ischaemiás történések primer okától és természetétől függetlenül, agyi ischaemiában markánsan emelkedett a glutamát extracelluláris koncentrációja. Utóbbi neurotoxicus hatású, mivel az NMDA glutamátreceptorok altípusának extrém aktivációját eredményezi, amely megnyitja a magas kalciumpermeabilitású membrán ioncsatornákat, ami a Ca^{2+} letális hatású beáramlásához vezet (32). Az NMDA-receptor ioncsatorna komplexben vannak megkülönböztetett kötési helyek, amelyeken a gyógyszerek úgy hathatnak, hogy gyengítik a glutamát hatását, és emellett megfelelő radiotrészer kötésére is alkalmasak. Ilyen például a dizociplin (MK-801), amely az ioncsatornán belül kötődik, és a glutamáthatás nem kompetetív agonistadependens blokádját idézi elő. Kísérleti állatokban fokális agyi ischaemiával a jelzett (^{3}H vagy ^{125}I) MK–801 a korai (5–15 perc) felvételeken a vérátáramlást tükrözi. A későbbi időpontban (60–240 perc) végzett adatgyűjtések során az ischaemiás területben látható trészerretenció a fokozott glutamátszintet és az ioncsatornák aktív kinyitását jelzi.

A ^{123}I-jomazenil SPECT benzodiazepin- (BZ-) receptor vegyület, egy másik megközelítése a szöveti károsodás vizsgálatának. A központi típusú BZ-receptorok a neuronalis synapsisokon helyezkednek el, és az agykéregben kiterjedten előforduló GABAerg inhibitor rendszer részét képezik. Ezen receptorok koncentrációja megegyezik a szinapszisok számával, és ezért feltérképezése alkalmas a kérgi neuronok érintetettségének vizsgálatára (13). A jomazenil alkalmazhatóságát limitálja, hogy nem nyújt információt a basalis ganglionokról és thalamusokról, mivel a BZ-receptorok ezen struktúrákban csak szórványosan fordulnak elő. Akut stroke-ban, HMPAO-val és jomazenillel végzett párhuzamos vizsgálatokban jomazenillel alacsonyabb trészerfelvételt mértek, mint HMPAO-val, viabilis, de alulperfundált szövet jelenlétére utalva (31). Fordított kép látható krónikus fázisban, amely megegyezik a nem komplettált infarctus fogalmával (13). Mindezen, az utóbbiakban említett vegyületek hátránya viszont a viszonylag késői válasz, illetve a késői leképezési idő (beadást követően 2–3 órával) szükségessége, ami akut stroke esetében késői lehet ahhoz, hogy vitális döntéseket befolyásoljon, amelyeket viszont a lehető legkorábban meg kell hozni.

A SPECT-trészerek eltérő tulajdonsága és affinitása jó lehetőséget nyújt a különböző klinikai kérdések optimális megválaszolásához. A receptorvizsgálatok új korszakot nyitottak a farmakológiában. CVM betegekben, az alkalmazott terápia hatásosságának objektív megítélésében, elsődleges fontosságú a fiziológiai és biokémiai jellemzés. Az ischaemiás sejtkárosodásban részt vevő alapvető membrántulajdonságok és biokémiai mechanizmusok terápiát megelőzően és követően megbízhatóan monitorozhatók SPECT- és PET-módszerekkel.

IRODALOM: 1. *Asenbaum, S., Reinprecht, A., Brucke, T. és mtsai:* A study of acetazolamide-induced changes in cerebral blood flow using ^{99m}Tc HMPAO SPECT in patients with cerebrovascular disease. Neuroradiology, 1995, *37*, 13-19. – 2. *Baird, A. E., Donnan, G. A., Austin, M. C. és mtsai:* Reperfusion after thrombolytic therapy in ischemic stroke measured by single-photon emission computed tomography. Stroke, 1994, *25*, 79-85. – 3. *Baird, A. E., Donnan, G. A., Austin, M. C. és mtsai:* Early reperfusion in the "spectacular shrinking deficit" demonstrated by single-photon emission computed tomography. Neurology, 1995, *45*, 1335-1339. – 4. *Baron, J.C., von Kummer, R., del Zoppo, G. J.:* Treatment of acute ischemic stroke. Challenging the concept of a rigid and universal time window. Stroke, 1995, *26*, 2219-2221. – 5. *Broich, K., Alavi, A., Kushner, M.:* Positron emission tomography in cerebrovascular disorders. Semin. Nucl. Med., 1992, *22*, 224-232. – 6. *Bullock, R., Patterson, J., Park, C.:* Evaluation of ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine oxime cerebral blood flow mapping after acute focal ischemia in rats. Stroke, 1991, *22*, 1284-1290. – 7. *Chu, K., Kang, D. W., Yoon, B. W. és mtsa:* Diffusion-weighted magnetic resonance in cerebral venous thrombosis. Arch. Neurol., 2001, *58*, 1569-1576. – 8. *Costa, D. C., Ell, P.J.:* ^{99m}Tc-HMPAO washout in prognosis of stroke. Lancet, 1989, *1*, 213-214. – 9. *Dam, M., Tonin, P., Casson, S. és mtsai:* Technetium-^{99m} HMPAO SPECT predicts long term recovery after stroke. Neurology, 1996, *46*, A338-A339. – 10. *Dean, B. L., Lee, C., Kirsch, J. E. és mtsai:* Cerebral hemodynamics and cerebral blood volume: MR assessment using gadolinium contrast agents and T1-weighted Turbo-FLASH imaging. Am. J. Neuroradiol., 1992, *13*, 39-48. – 11. *Di Rocco, R. J., Kuczynski, B. L., Pirro, J. P. és mtsai:* Imaging ischemic tissue at risk of infarction during stroke. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1993, *13*, 755-762. – 12. *Duncan, D. B., Fink, G. R., Wirth, M. és mtsai:* Heterogeneity of cerebral hemodynamics and metabolism in carotid artery disease. J. Nucl. Med., 1996, *37*, 429-432. – 13. *Garcia, J. H., Lassen, N. A., Weiller, C. és mtsai:* Ischemic stroke and incomplete infarction. Stroke, 1996, *27*, 761-765. – 14. *Hanson, S. K., Grotta, J. C., Rhoades, H. és mtsai:*

Value of single-photon emission-computed tomography in acute stroke therapeutic trials. Stroke, 1993, *24*, 1322-1329. – 15. *Heiss, W. D., Herholz, K., Podreka, I. és mtsai:* Comparison of (^{99m}Tc) HMPAO SPECT with (^{18}F) fluoromethane PET in cerebrovascular disease. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1990, *10*, 687-697. – 16. *Holmes, R. A., Chaplin, S., Royston, K. G. és mtsai:* Cerebral uptake and retention of ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc-HM-PAO). Nucl. Med. Commun., 1985, *6*, 443-447. – 17. *Iida, H., Itoh, H., Nakazawa, M. és mtsai:* Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J. Nucl. Med., 1994, *35*, 2019-2030. – 18. *Infeld, B., Davis, S. M., Lichtenstein, M. és mtsai:* Crossed cerebellar diaschisis and brain recovery after stroke. Stroke, 1995, *26*, 90-95. – 19. *Jones, T. H., Morawetz, R. B., Crowell, R. M. és mtsai:* Thresholds of focal cerebral ischmia in awake monkeys. J. Neurosurg., 1981, *54*, 773-782. – 20. *Kawashima, R., Koyama, M., Ito, H. és mtsai:* [Normal cerebral perfusion of ^{99m}Tc-ECD brain SPECT – evaluation by an anatomical standardization technique.] Kaku Igaku, 1996, *33*, 69-72. – 21. *Knapp, W. H., von Kummer, R., Kubler, W.:* Imaging of cerebral blood flow-to-volume distribution using SPECT. J. Nucl. Med., 1986, *27*, 465-470. – 22. *Kung, H. F., Tramposch, K. M., Blau, M.:* A new brain perfusion imaging agent: (I-123) HIPDM: N, N, N′-trimethyl-N′-(2-hydroxy-3-methyl-5-iodobenzyl)-1,3-propanediamine. J. Nucl. Med., 1983, *24*, 66-72. – 23. *Laloux, P., Richelle, F., Jamart, J.:* Comparative correlations of HMPAO SPECT indices, neurological score, and stroke subtypes with clinical outcome in acute carotid infarcts. Stroke, 1995, *26*, 816-821. – 24. *Lassen, N. A.:* The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. Lancet, 1966, *2*, 1113-1115. – 25. *Lassen, N.A., Sperling, B.:* ^{99m}Tc-bicisate reliably images CBF in chronic brain diseases but fails to show reflow hyperemia in subacute stroke: report of a multicenter trial of 105 cases comparing ^{133}Xe and ^{99m}Tc-bicisate (ECD, neurolite) measured by SPECT on same day. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1994, *14*, S44-S48. – 26. *Leveille, J., Demonceau, G., Walovitch, R.:* Intrasubject comparison between technetium-^{99m}-ECD and technetium-^{99m}HMPAO in healthy human subjects. J. Nucl. Med., 1992, *33*, 480-484. – 27. *Lewis, D. H., Eskridge, J. M., Newell, D. W. és mtsai:* Brain SPECT and the effect of cerebral angioplasty in delayed ischemia due to vasospasm. J. Nucl. Med., 1992, *33*, 1789-1796. – 28. *Marchal, G., Serrati, C., Rioux, P. és mtsai:* PET imaging of cerebral perfusion and oxygen consumption in acute ischaemic stroke: relation to outcome. Lancet, 1993, *341*, 925-927. – 29. *Matsuda, H., Kinuya, K., Higashi, S. és mtsai:* [Evaluation of brain perfusion SPECT imaging using ^{99m}Tc-ECD.] Kaku Igaku, 1991, *28*, 701-709. – 30. *Matsuda, H., Tsuji, S., Shuke, N. és mtsai:* Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-^{99m} hexamethylpropylene amine oxime. Eur. J. Nucl. Med., 1993, *20*, 391-401. – 31. *Matsuda, H., Tsuji, S., Kuji, I. és mtsai:* Dual-tracer autoradiography using ^{125}I-iomazenil and ^{99m}Tc-HMPAO in experimental brain ischaemia. Nucl. Med. Commun., 1995, *16*, 581-590. – 32. *McCulloch, J., Bullock, R., Teasdale, G. M.:* Excitatory amino acid antagonists: opportunities for the treatment of ischaemic brain damage in man. In: Excitatory Amino Acid Antagonists. Szerk.: Meldrum, B.S. Blackwell Scientific Publications, London, 1991, 287-326. old. – 33. *Mohr, J. P., Biller, J., Hilal, S. K.:* Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. Stroke, 1995, *26*, 807-812. – 34. *Moretti, J. L., Defer, G., Cinotti, L. és mtsai:* "Luxury perfusion" with ^{99m}Tc-HMPAO and ^{123}I-IMP SPECT imaging during the subacute phase of stroke. Eur. J. Nucl. Med., 1990, *16*, 17-22. – 35. *Moretti, J. L., Tamgac, F., Weinmann, P. és mtsai:* Early and delayed brain SPECT with technetium-^{99m}-ECD and iodine-123-IMP in subacute strokes. J. Nucl. Med., 1994, *35*, 1444-1449. – 36. *Moretti, J. L., Caglar, M., Weinmann, P.:* Cerebral perfusion imaging tracers for SPECT: which one to choose? J. Nucl. Med., 1995, *36*, 359-363. – 37. *Mountz, J. M., Modell, J. G., Foster, N. L. és mtsai:* Prognostication of recovery following stroke using the comparison of CT and technetium-^{99m} HM-PAO SPECT. J. Nucl. Med., 1990, *31*, 61-66. – 38. *Mountz, J. M., Deutsch, G., Khan, S. H.:* Regional cerebral blood flow changes in stroke imaged by ^{99m}Tc-HMPAO SPECT with corresponding anatomic image comparison. Clin. Nucl. Med., 1993, *18*, 1067-1082. – 39. *Murase, K., Tanada, S., Fujita, H. és mtsai:* Kinetic behavior of technetium-^{99m}-HMPAO in the human brain and quantification of cerebral blood flow using dynamic SPECT. J. Nucl. Med., 1992, *33*, 135-143. – 40. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) investigators:* Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Stroke and Trauma Division. Stroke, 1991, *22*, 816-817. – 41. *Ohashi, K., Fernandez-Ulloa, M., Hall, L. C.:* SPECT, magnetic resonance and angiographic features in a moyamoya patient before and after external-to-internal carotid artery bypass. J. Nucl. Med., 1992, *33*, 1692-1695. – 42. *Pierpaoli, C., Righini, A., Linfante, I. és mtsai:* Histopathologic correlates of abnormal water diffusion in cerebral ischemia: diffusion-weighted MR imaging and light and electron microscopic study. Radiology, 1993, *189*, 439-448. – 43. *Podreka, I., Suess, E., Goldenberg, G. és mtsai:* Initial experience with technetium-^{99m} HM-PAO brain SPECT. J. Nucl. Med., 1987, *28*, 1657-1666. – 44. *Powers, W. J.:* Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. Ann. Neurol., 1991, *29*, 231-240. – 45. *Rose, S. E., Chalk, J. B., Griffin, M. P. és mtsai:* MRI based diffusion and perfusion predictive model to estimate stroke evolution. Magn. Reson. Imaging., 2001, *8*, 1043-1053. – 46. *Sakai, F., Igarashi, H., Suzuki, S. és mtsa:* Cerebral blood flow and cerebral hematocrit in patients with cerebral ischemia measured by single-photon emission computed tomography. Acta Neurol. Scand., 1989, *Suppl 127*, 9-13. – 47. *Siesjo, B. K., Zhao, Q., Pahlmark, K. és mtsai:* Glutamate, calcium, and free radicals as mediators of ischemic brain damage. Ann. Thorac. Surg., 1995, *59*, 1316-1320. – 48. *Sperling, B., Lassen, N. A.:* Hyperfixation of HMPAO in subacute ischemic stroke leading to spuriously high estimates of cerebral blood flow by SPECT. Stroke, 1993, *24*, 193-194. – 49. *Strashun, A., Dunn, E. K., Sarkar, S. S. és mtsai:* Reversible increased technetium-99m-HMPAO cerebral cortical activity: a scintigraphic reflection of luxuriant hyperperfusion. J. Nucl. Med., 1992, *33*, 117-119. – 50. *Takeshita, G., Maeda, H., Nakane, K. és mtsai:* Quantitative measurement of regional cerebral blood flow using N-Isopropyl-(iodine-123)p-iodoamphetamine and single-photon emission computed tomography. J. Nucl. Med., 1992, *33*, 1741-1749. – 51. *van Royen, E. A., de Bruine, J. F., Hill, T. C. és mtsai:* Cerebral blood flow imaging with Thallium-201 diethyldithiocarbamate SPECT. J. Nucl. Med., 1987, *28*, 178-183. – 52. *von Kummer, R., Holle, R., Rosin, L. és mtsai:* Does arterial recanalization improve outcome in carotid territory stroke. Stroke, 1995, *26*, 581-587. – 53. *Webster, M. W., Makaroun, M. S., Steed, D. L. és mtsai:* Compromised cerebral blood flow reactivity is a predictor of stroke in patients with symptomatic carotid artery occlusive disease. J. Vasc. Surg., 1995, *21*, 338-344. – 54. *Weiller, C., Chollet, F., Friston, K. J. és mtsai:* Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. Ann. Neurol., 1992, *31*, 463-472. – 55. *Yamada, K., Wu, O., Gonzalez, R. G. és mtsai:* Magnetic resonance perfusion-weighted imaging of acute cerebral infarction: effect of the calculation methods and underlying vasculopathy. Stroke, 2002, *33*, 87-94. – 56. *Yonas, H., Smith, H. A., Durham, S. R. és mtsai:* Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. J. Neurosurg., 1993, *79*, 483-489. – 57. *Zanette, E. M., Roberti, C., Mancini, G. és mtsai:* Spontaneous middle cerebral artery reperfusion in ischemic stroke. A follow-up study with transcranial Doppler. Stroke, 1995, *26*, 430-433. – 58. *Zheng, G.C., Tieqiang, L., Hindmarsh, T.:* Diffusion MRI studies of experimental animal models and patients with stroke. Chin. Med. J., 1999, *112*, 176-181.

Lásd 2326. oldalon a mellékletet.

(Borbély Katalin dr., *Budapest*, Amerikai út 57. 1145)

MELLÉKLET

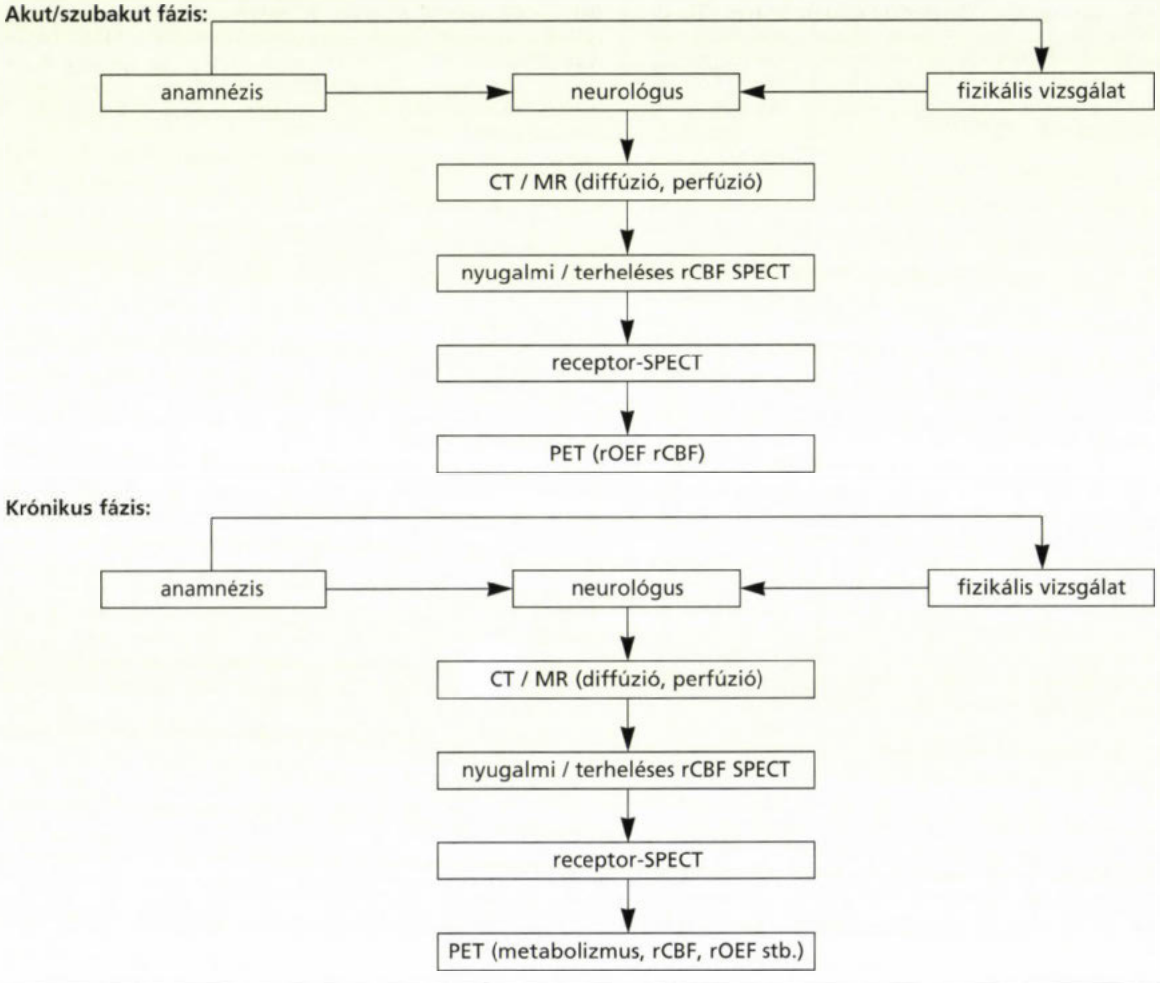
NUKLEÁRIS MEDICINA VIZSGÁLATOK INDIKÁCIÓI CEREBROVASCULARIS KÓRKÉPEKBEN

Diagnosztikai algoritmus: CT/MR (diffúzió/perfúzió), agyi vérátáramlás (rCBF) SPECT, receptor SPECT, PET

1. Ischaemias cerebrovascularis betegségekben: negatív CT-vizsgálati eredmény birtokában az ischaemiás folyamat tisztázására agyi vérátáramlás (rCBF) SPECT-vizsgálat szükséges. Szükséges a vizsgálat minden esetben, amikor a klinikum és a morfológiai képalkotó eljárások eredménye nem összeegyeztethető.
2. Az rCBF SPECT-vizsgálat stroke akut stádiumában az ischaemiás folyamat igazolásában, kiterjedésének meghatározásában, thrombolyticus terápia indikálásában szükséges, a betegség prognózisának megítélésében fontos.
3. A kontroll rCBF SPECT-vizsgálatok az alkalmazott kezelés hatásosságát objektíven mérik.
4. Átmeneti neurológiai tünetekkel járó ischaemias cerebrovascularis folyamat (TIA) tisztázására mielőbbi nyugalmi és terheléses (acetazolamid) rCBF SPECT-vizsgálat szükséges. A tünetek hátterében meghúzódó agyi működészavar objektivizálható.
5. Occlusiv eredetű agyi ischaemia esetén az agyszövet vérátáramlása, illetve az ischaemia szempontjából veszélyeztetett területek terheléses rCBF SPECT-vizsgálattal kimutathatók.
6. Subarachnoidealis vérzésben a vasospasmus következtében kialakuló ischaemia kimutatásának érzékeny módszere az rCBF SPECT-vizsgálat, amelynek eredményétől függően az adekvát terápia megválasztható.
7. Arteriovenosus malformatiók esetében a regionális vérátáramlási viszonyok, a veszélyeztetett régiók feltérképezésére, nyugalmi és acetazolamid terheléssel kombinált rCBF SPECT-vizsgálat javasolt. A nidus megjelenítésére, illetve a környéki perfúziós zavarok pontosabb megítélésére agyi vértérfogat SPECT-vizsgálat végzendő.
8. Akut haemorrhagias stroke esetén az rCBF SPECT-vizsgálat a reverzibilis funkcionális deficit területek megjelenítésével többlet információt nyújt a morfológiai képalkotó eljárásokhoz képest, de szerepe alárendelt.
9. Az agyszövet viabilitásának tisztázására receptor-SPECT-, PET-vizsgálatok szükségesek.

PET vizsgálatok indikációs körét l.: *Borbély K.:* A pozitronemissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. Orv. Hetil. 1999, *140* (4),171–178.

A 2. pontnak megfelelően kiemelt fontosságú az akut rCBF SPECT ügyeleti ellátás megszervezése!



Prezentációs jelek és tünetek Gaucher-kórban

Erdős Melinda dr.[1], Tóth Judit dr.[2] és Maródi László dr.[1]

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék (tanszékvezető: Maródi László dr.)[1]
Radiológiai Klinika (igazgató: Kollár József dr.)[2]

A közlemény a Magyarországon diagnosztizált 26 Gaucher-kóros beteg anamnesztikus adatai és vizsgálati leletei ismertetésével a betegség prezentációs tüneteit, tünetegyütteseit mutatja be. Gaucher-kórban a glukocerebrozidáz-deficiencia miatt nagy mennyiségű glukocerebrozid halmozódik fel testszerte a macrophagokban. A kóros glukocerebrozid-akkumuláció valamennyi szervet érintheti, így a klinikai tünetspektrum rendkívül széles. A Gaucher-kóros betegeket általában jellemző máj- és lépnagyobbodás, a hypersplenia és a csontvelő-infiltráció miatt kialakuló anaemia és thrombocytopenia, valamint a csontdefektusok mellett a szerzők olyan ritkább klinikai manifesztációkról is beszámolnak, mint a glomerulonephritis, a pericarditis, a pericardialis kalcifikáció, a haemorrhagiás colitis és az amyloidosis.

Kulcsszavak: Gaucher-kór, splenomegalia, thrombocytopenia, glukocerebrozidáz

Presenting signs and symptoms in patients with Gaucher disease. History and presenting signs and symptoms in 26 Hungarian Gaucher patients are described in order to promote recognition of non-diagnosed patients. Macrophages accumulating glucocerebrosidase due to deficient glucocerebrosidase activity may be present in many organs leading to a wide variety of clinical manifestations. The most common presenting signs and symptoms are splenomegaly, hepatomegaly, hypersplenism with anemia and thrombocytopenia, and bone deterioration. Rare manifestations of Gaucher disease including glomerulonephritis, pericarditis, pericardial calcification, haemorrhagic colitis and amyloidosis are also discussed.

Key words: Gaucher disease, splenomegaly, thrombocytopenia, glucocerebrosidase

A Gaucher-kór a leggyakoribb lysosomalis tárolási betegség, előfordulási gyakorisága 1: 40 000–60 000; a hordozók aránya 1: 100. Askenázi zsidó populációban a gyakoriság 1: 500–1000, a hordozók aránya pedig 1: 14. A magyarországi Gaucher-regiszterben mindössze 26 beteg adatai szerepelnek, ami a fenti előfordulási gyakoriságot nem tükrözi. Ismert, hogy a betegség lehet tünetszegény, illetve évtizedekig tünetmentes, de a várt és valós gyakoriság közötti nagy különbséget ez sem magyarázza. Gaucher-kór gyanúja elsősorban azokban a betegekben merül fel, akikben ismeretlen eredetű splenomegalia, vérzékenység, csontízületi fájdalom vagy spontán csonttörések jelentkeznek. A betegség gyakran súlyos szövődményei, a hypersplenia miatt kialakuló thrombocytopenia, amely életveszélyes vérzéseket okozhat, továbbá a degeneratív csontízületi elváltozások és a patológiás fracturák a ma már rendelkezésre álló enzimszubsztitúciós terápiával megelőzhetők. Közleményünkben röviden ismertetjük a Gaucher-kór patomechanizmusát, klasszifikációját, laboratóriumi diagnózisát, a betegség molekuláris genetikáját, és részletesen tárgyaljuk a Magyarországon regisztrált 26 beteg prezentációs tüneteit és panaszait.

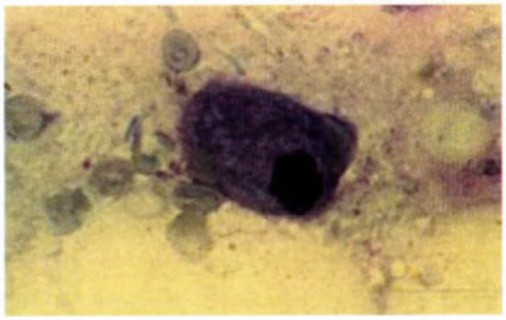
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: KIR = központi idegrendszer; RES = reticuloendothelialis szisztéma; SP = savi foszfatáz; TEP = total endoprothesis

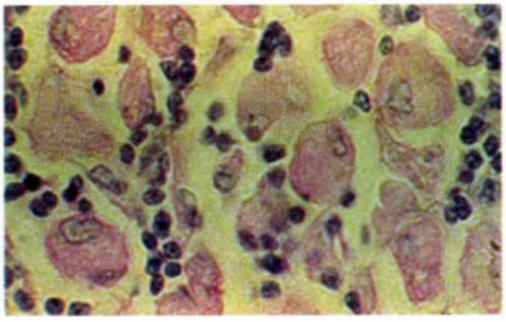
A Gaucher-kór patomechanizmusa

A Gaucher-kór autosomalis recesszív öröklődésű betegség, amelynek alapja a glukocerebrozidáz (β-D-glukozidáz) elégtelen működése. Az enzim a glukocerebrozidot glukózzá és ceramiddá bontja. A csökkent vagy hiányzó enzimaktivitás következtében nagy mennyiségű glukocerebrozid halmozódik fel testszerte a macrophagokban. A kóros glukocerebrozid-akkumuláció hátterében ritkábban a saposin C koenzim defektusa áll (57).

A glukocerebrozidok a gliko-szfingolipidek építőkövei, így elsősorban a vörös- és fehérvérsejtek fiziológiás elpusztulásából származnak. A betegségi tünetek jelentős részéért a nagy méretű, akár 200 μ-t is elérő, lipidet tároló sejtek, a Gaucher-sejtek felhalmozódása felelős (*1. ábra*). E sejtek elsősorban a csontvelőben, a májban, a lépben és a nyirokcsomókban találhatók. A Gaucher-sejtek felismerése a csontvelői kenetben vagy a máj-, lép-, illetve nyirokcsomó-biopsziás anyagban a diagnózis felállításában nagyban segíthet (*2. ábra*). Gaucher-szerű sejteket más, nagy sejtpusztulással járó betegségekben (Hodgkin-lymphoma, leukaemia, myeloma multiplex) is leírtak (26, 48, 50, 60). A sejtek fokozott pusztulása miatt a glukocerebrozid túlzott mérték-



1. ábra: Gaucher-sejt a 6. számú, 22 éves nőbeteg csontvelőkenetében



2. ábra: Gaucher-sejtek az 1. számú, másfél éves fiúgyermek nyirokcsomó biopsziás anyagában

ben termelődik és lebontásához a megnövekedett enzimaktivitás sem elegendő. A Gaucher-sejtek jellegzetessége a széles citoplazmaszegély, az excentrikusan elhelyezkedő mag, valamint a gyűrött zsírpapírra emlékeztető, hálózatos, redőzött, kötélszerű (nem habos!) alapszerkezetű citoplazma, amely PAS pozitív zárványokat és fibrillaris típusú inclusiós testeket tartalmaz (*1. és 2. ábra*). A Gaucher-sejtek kimutatása önmagában nem elegendő a diagnózishoz, ehhez a leukocyta vagy fibroblast glukocerebrozidáz aktivitás csökkenésének vagy hiányának és a glukocerebrozidáz gén mutációjának a kimutatása is szükséges.

A Gaucher-kór klasszifikációja

A betegségnek három, különböző súlyosságú típusa ismert (*1. táblázat*). Az 1. típus (felnőttkori, krónikus nem neuropathiás) forma a primer neurológiai érintettség hiányában különbözik a 2. és 3. típustól. Ez a forma a legkedvezőbb prognózisú és leggyakoribb, a betegek 99%-a ebbe a csoportba sorolható. Hepatosplenomegalia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, fokozott infekcióhajlam és csontlaesiók, ritkábban vese- és tüdőérintettség jellemzi a klinikai képet. A progresszió lassú, a tünetek jelentkezhetnek csecsemőkorban is, de általában később mutatkoznak. Nem ritka a hosszú tünetmentes szak, előfordul, hogy a Gaucher-kór időskorban manifesz-

1. táblázat: A Gaucher-kór egyes típusainak jellegzetessége

	1. típus	2. típus	3. típus
Érintettek	gyermekek és felnőttek	csecsemők és kisgyermekek	nagyobb gyermekek és serdülők
Betegség kezdete	bármely életkorban	fiatal csecsemőkorban, ritkán már újszülöttkorban	általában iskoláskor előtt
Szervérintettség	lép, máj, csontvelő, csont	KIR, lép, máj	KIR, lép, máj, csont
Hepatosplenomegalia	+ → +++ (+)	++ (+)	3a+ → +++3b
Hypersplenia	+ → +++	++(+)	(+) → ++ (+)
Csontízületi degeneratio	– → + (++)	–	– + → (+++)
KIR érintettség	nincs	+++ (+)	+(+) → +++(+) progresszív
Neurológiai tünet	nincs	fejlődés elmaradása, mentális retardáció, pszichomotoros retrogresszió, trismus, hypotonia → spasticitas, bulbaris jelek, strabismus, apnoe, stridoros légzés, retroflektált nyak, flexióban rögzült végtagok (veleszületett: hydrops foetalis, congenitalis ichtyosis, arthrogryposis)	3a: dementia, progresszív myotonia, ismétlődő myoclonusos rohamok, ataxia, spasticitas (lassú progresszió) 3b: izolált horizontalis (supranuclearis) tekintésbénulás
Progresszió	lassú	gyors	elhúzódó
Élettartam	normális	< 2–3 év	20–40 év
Öröklődés	AR	AR	AR
Előfordulási gyakoriság / / etnikai megoszlás	1:40 000–60 000 (carrierfrekvencia: 1:100) Askenázi zsidó populáció: 1:500–1000 (carrier frekvencia:1:14)	1:100 000	1:100 000 Norrbottnian populáció: 1:50 000

–: nincs; +: enyhe; ++: mérsékelt; +++: súlyos; ++++: nagyon súlyos; KIR = központi idegrendszer; AR = autosomalis recesszív

tálódik (8). Az 1. típus az Askenázi zsidó populációban különösen gyakori (11).

A 2. típusú, csecsemőkori (infantilis, akut neuropathiás) formában a dominálóan neurológiai tünetek 3–6 hónapos korban jelentkeznek és 2–3 éven belül általában halálhoz vezetnek. Jellemző a hepatosplenomegalia, a fejlődés elmaradása és légúti infekciók jelentkezése. Az idegrendszeri tünetek gyorsan progrediálnak. A betegség korai táplálkozási nehézséggel kezdődik, később mentális retardáció, hypotonia, spasticitas, strabismus, stridoros légzés alakul ki. A betegekben jellemző módon a nyak retroflektált, a végtagok flexióban rögzülnek. Ezen típus gyakran társul congenitalis ichthyosszal, hydrops foetalisszal. Ebben a típusban számottevő etnikai predominancia nem mutatható ki.

A 3. típusú, fiatalkori (juvenilis, szubakut neuropathiás) forma mind a tünetek időbeli megjelenését, mind azok súlyosságát és a prognózist tekintve átmenetet képez az 1. és a 2. típus között. A központi idegrendszer és a visceralis szervek egyaránt érintettek, a kórlefolyás elhúzódó, a tünetek a születés és 14 éves kor között kezdődnek. Lassan fokozódó hepatosplenomegalia, recidiváló infekciók jellemzik a klinikai képet. A neurológiai tünetek változatosak, az intelligencia megtartott lehet (16). Ez a forma elsősorban Svédországban gyakori, előfordulása a Norrbottnian populációban 1:50 000 (*1. táblázat*) (23).

A Gaucher-kór klinikuma

Az 1. típusú Gaucher-kór legfontosabb klinikai tüneteit a *2. táblázatban* foglaltuk össze. A betegség egyik leggyakoribb (95%-ban előforduló) és legkorábban jelentkező jele az elődomborodó has, amely a splenomegalia következménye, és esetenként extrém fokú lehet (*3. ábra*). Beteganyagunkban a legnagyobb léptérfogat 7400 ml volt. A szülők gyakran a kifejezett, sokszor hirtelen fellépő haskörfogat-növekedés miatt

2. táblázat: Szervi érintettség és klinikai manifesztációk 1. típusú Gaucher-kórban

Érintett szerv / funkció	Klinikai manifesztáció
Máj, lép	Elődomborodó has
	Hasi diszkomfort
	Ritkán portális hypertensiót okozó cirrhosis
	Oesophagusvarix-vérzés
	Heves, bal bordaív alatti fájdalom (lépinfarktus)
Hypersplenia	Thrombocytopenia (suffusio, ecchymosis, orr-, ínyvérzés, menorrhagia, intracranialis vérzés)
	Anaemia (fáradékonyság, aluszékonyság, gyengeség, palpitatio)
	Leukopenia (fokozott infekcióhajlam, gyakori légúti és bőrinfekciók)
Mozgásszervek	Diffúz csont- és ízületi fájdalmak, nyomásérzékenység
	femur (Erlenmeyer-lombik-deformitás),
	humerus, mandibula, bordák
	Súlyos degeneratív elváltozások
	– femur, ritkán humerus, fibula
	Diffúz osteoporosis, osteopenia
	főleg csigolyák, hosszú csöves csontok
	Patológiás fracturák
	főként csigolyák (kyphoscoliosis), ritkábban
	csöves csontok: femur, humerus, bordák,
	radius, hüvelykphalanxok
	Migráló, szubakut polyarthritis
Bőr	Foltos vagy diffúz sárgás, világosbarna pigmentatio,
	Halvány, sápadt, anaemiás küllem
	Flush, palmaris erythema, póknaevus
Nyirokcsomók	Lymphadenomegalia
	Lymphoproliferativ betegségek
Vérképzőszervek	Malignus hematológiai betegségek (lymphoma)
	Cryoglobulinaemia
Szem	A sclerán és a cornea két oldalán, sárgásbarna lerakódás (pingueculák)
Tüdő	Dyspnoe
	Hypoxia, cyanosis, dobverőujjak, szekunder pulmonalis hypertensio, cor pulmonale
Idegrendszer	Agyi zsírembólia
	Gerincvelőkompresszió
	Spontán haematomyelia
	Neuropathia
	Parkinson-kór
Fejlődés	Növekedési retardatio, pubertas tarda
Vese	Glomerulonephritis, proteinuria
Szív	Pericarditis
Gyomor-bélrendszer	Hányinger, teltségérzés
	Colitis
Egyéb	Amyloidosis

3. ábra: Előmborodó has a 2. számú, 7 éves, splenectomizált fiúgyermeken

viszik gyermeküket orvoshoz. A megnagyobodott, gyakran az egész hasat kitöltő lép nyomási tüneteket okozhat, a betegek hasi diszkomfortról, tompa hasi fájdalomról, nehezített légzésről, étvágytalanságról panaszkodhatnak. A betegek jellemző módon csak kis ételadagokat tudnak egyszerre elfogyasztani. A bal bordaív alatti, heves fájdalom lépinfarktus jele lehet.

A splenomegalia legtöbbször hypersplenismussal (thrombocytopenia, anaemia, leukopenia) társul, amely változó mértékben, de szinte valamennyi nem kezelt betegben jelentkezik (30). Az anaemia és a cytopenia kialakulásában a hypersplenián kívül a csontvelőben felgyülemlő Gaucher-sejtek is szerepet játszhatnak. Az anaemia általában normocytaer, kialakulásához az ineffektív erythropoiesis is hozzájárul. A fokozott vérzési hajlam miatt gyakoriak az orr- és ínyvérzések, a menorrhagia, a suffusiók és az ecchymosisok. A leukopenia és a phagocytasejt diszfunkció miatt fokozott az infekcióhajlam, amely légúti fertőzésekben, visszatérő bőrinfekciókban, furunculosisban nyilvánul meg (33). A fáradékonyság, az aluszékonyság és a gyengeség gyakori általános panaszok Gaucher-kórban.

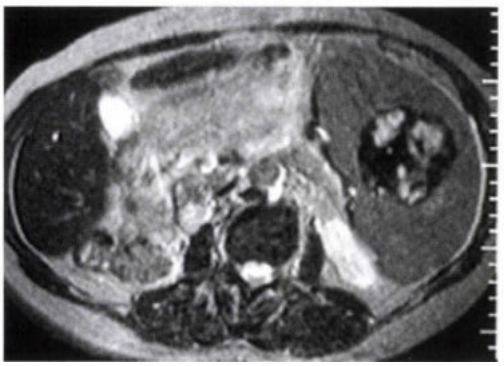
Jellemző a hepatomegalia, a májvolumen a normális térfogat másfél-kétszeresére nőhet. Általában nem társul májfunkciós eltéréssel; portalis hypertensiót okozó cirrhosis, májelégtelenség ritkán alakul ki (2, 25). Nem splenectomizált betegekben általában a splenomegalia dominál, a hepatomegalia kisebb fokú. A splenectomia azonban a lép tároló funkciójának kiesésével, előmozdítja a Gaucher-sejtek inváziójá és a degeneratív csont- és ízületi folyamatok mellett a hepatomegaliát és a májdiszfunkciót is súlyosbíthatja (46, 49).

A mozgásszervek érintettsége – az enyhe végtagfájdalomtól a súlyos destruktív csontelváltozásokig – a betegek életminőségét jelentősen befolyásolja. A tárolási betegségek közül a Gaucher-kór érinti leggyakrabban a csont- és ízületi rendszert, amelynek gyakorisága 70–75%, ezen belül a femur érintettsége közel 100% (5, 41). A csontérintettség a mérsékelt osteopeniától az ízület teljes pusztulását eredményező, súlyos csontdestrukcióig terjedhet. A laesiók gyakran fájdalmasak, jellegzetes a hosszú csöves csontokban, epizódokban jelentkező, hasító-szúró fájdalom, az ún. csontkrízis, amely a sarlósejtes krízishez hasonló (59). A fájdalom egy-két hétig is tarthat, ízületi duzzanattal, pírral, mozgáskorlátozottsággal. A csontvelő Gaucher-sejtes infiltrációja azonban éveken át tünetmentes is lehet, és csak a váratlanul bekövetkező patológiás fractura figyelmeztet a csont érintettségére. A Gaucher-sejtfészkek roncsolják a csontállományt, emiatt szabálytalan alakú osteolyticus gócok jelenhetnek meg. A csontvelőben felszaporodó Gaucher-sejtek a velőüreg kiszélesedését okozzák, a cortex elvékonyodik. A hosszú csöves csontok körülírt helyeken, általában a nagy ízületek közelében kiszélesednek. Ez leggyakrabban a combcsont distalis részében következik be, amely a jellegzetes háromszögletű Erlenmeyer lombik deformitást eredményezi (*4. ábra*). Ez a Gaucher-kórra jellemző csontelváltozás a betegek mintegy 80%-ában kimutatható. Hasonló elváltozások jöhetnek létre más hosszú csöves csontokban, a mandibulában, a bordákban, késői stádiumban a kis csöves csontokban is (19). Klinikailag fájdalom, nyomásérzékenység, hőemelkedés, láz kísérheti a velőüreg kiszélesedését, amely periostitist utánozhat (6, 40).

Viszonylag gyakori szövődmény a femurfej aseptikus necrosisa, amely gyermekekben és felnőttekben egyaránt előfordulhat (*5. és 6. ábra*) (27). A necrosis kialakulásában szerepet játszik, hogy a Gaucher-sejtek infiltrálják vagy komprimálják az epiphysis végartériáit. Radiológiailag a csontelváltozások leginkább a Legg-Perthes-kór röntgen képéhez hasonlítanak. Csontelváltozások a humerus- és fibulafejben is létrejöhetnek; a csontgerendák károsodása diffúz osteoporosist, helyenként körülírt felritkulást okoz (43). Ennek következményeként patológiás törés, leggyakrabban kompressziós csigolyafractura fordul elő.

4. ábra: Erlenmeyer lombik deformitás Gaucher-kóros férfibeteg jobb oldali combcsontján

5. ábra: A bal oldali femurfej asepticus necrosisa T1 súlyozott coronalis felvételen Gaucher-kóros betegben



6. ábra: A bal oldali femurfej destrukciója 17. számú, 26 éves Gaucher-kóros férfi beteg CT-felvételén

Gaucher-kórban előfordulhat szubakut, migráló polyarthritis, az ízületek orsószerű duzzanatával, az ízületi rés egyenetlen beszűkülésével, az ízületi felszínek sclerosisával.

A lymphadenomegalia nem obligát tünet. Elsősorban a nyaki, az axillaris és suboccipitalis, ritkábban a hasi, mellkasi régiókat érinti.

A betegek bőre halvány, sápadt; gyakori bőrjelenség Gaucher-kórban a diffúz sárgás-világosbarna pigmentatio, amely a haemolysis következtében felhalmozódó hemosziderin miatt foltos lehet.

A sclera és a cornea határán ék alakú, alapjával a cornea felé tekintő barnássárga megvastagodás, pinguecula lehet jelen.

Az enzimpótló kezelésben nem részesülő betegek fejlődése, növekedése lassú, a pubertas késik.

A Gaucher-sejtek infiltrálhatják az alveolusok falát, a tüdő kisereit, az alveolaris teret és a mediastinalis nyirokcsomókat (28, 37, 52). A következmény a bronchiolusok kompressziója, súlyos tüdőinfekciók jelentkezése, amely a 2. típusú Gaucher-kórban szenvedő betegekben gyakori halálok. A hosszabb lefolyású felnőttkori formákban elsősorban pulmonalis hypertensio és cor pulmonale alakul ki (42, 45).

Gaucher-kórban szenvedő nőkben gyakori a késői menarche, a nagy vérveszteséggel járó, elhúzódó menstruáció, a csökkent fertilitás. A teherbe esett nőkben gyakrabban fordul elő spontán abortus. A terhesség alatt a degeneratív csontfolyamatok exacerbatiójára, az anaemia és a thrombocytopenia súlyosbodására számítani kell, bár antepartum transzfúziót igénylő súlyosságú cytopenia ritkán alakul ki. A rendelkezésre álló adatokból úgy tűnik, hogy az enzimpótló kezelés a fertilitást helyreállítja, és a terhesség lefolyását is kedvezően befolyásolja.

Gaucher-kóros betegekben gyakori a daganatos betegségek, különösen a malignus hematológiai betegségek előfordulása (17, 50).

A Gaucher-kór felnőttkori formájában a neurológiai tünetek (extrapyramidalis és pszichés tünetek) kivételesnek számítanak, a kóros glukocerebrozid-felhalmozódás a központi idegrendszert nem érinti. Szekunder károsodások ritkák, de előfordulhat agyi zsírembolia vagy gerincvelőt komprimáló csigolyatörés (18, 31, 53). Finomabb módszerekkel (például elektroneurográfiával) a környéki idegrendszerben esetenként polyneuropathiát lehet kimutatni.

Ritka tünetek

A betegekben Gaucher-sejtek csaknem minden szervben megtalálhatók, infiltrálhatják a veséket, a szívet, a bélcsatornát, a pajzsmirigyet, a thymust. A vesékben a mesangiumban és a glomerulusokban egyaránt kimutathatók Gaucher-sejtek, aminek glomerulonephritis, proteinuria lehet a következménye (37). Az irodalomban ismertek pericarditisszel, pericardialis kalcifikációval, constrictióval szövődött esetek (7, 21, 45, 54). Gaucher-kór és Parkinson-kór együttes előfordulásakor az extrapyramidalis mozgászavar fiatalabb átlagéletkorban (47,5 vs. 61 év) manifesztálódik, súlyosabb lefolyású és terápiára kevésbé reagál (39). Ismert a betegségnek súlyos haemorrhagiás colitisszel szövődött formája is, ahol szövettanilag igazoltan a bélmucosa diffúz Gaucher-sejtes infiltrációja vezetett a gastrointestinalis vérzés kialakulásához (22). A betegség ritkán amyloidosissal társulhat (20).

Laboratóriumi leletek

A Gaucher-kór legfontosabb laboratóriumi jeleit a *3. táblázatban* foglaltuk össze. Jellemző a thrombocytopenia, splenectomián átesett betegekben az anaemia, a leukopenia, a májfunkció károsodása, a tartaráttal nem gátolható savi foszfatáz szint emelkedése. Az enzim valószínűleg a Gaucher-sejtekből és a nagy savi foszfatáz tartalmú, lépben sequestrált thrombocytákból kerül a plazmába. A Gaucher-kór immunológiai eltérésekkel is társulhat. Jellemző a gammopathia, amely kezdetben poliklonális, majd a betegség előrehaladtával monoklonálissá válhat (44, 47). Gaucher-kóros betegek monocytáiban és macrophagjaiban kimutatható a szuperoxid-anion-termelés csök-

kenése és a baktericid funkció károsodása (33). A lymphoproliferativ kórképekhez hasonlóan a legtöbb Gaucher-kóros betegben szérum ferritin-szint emelkedés mutatható ki. Jellemző az emelkedett angiotenzin-konvertáz enzim érték. A definitív diagnózishoz vagy a hordozó állapot kimutatásához a glukocerebrozidáz enzimaktivitás csökkenésének és a génmutációnak az igazolása szükséges. Gaucher-kóros betegekben a glukocerebrozidáz-aktivitás a kontrollértéknek általában kevesebb, mint 20%-a. Heterozigóta hordozókban az enzimaktivitás a normális aktivitás fele. A glukocerebrozidáz enzim aktivitásának mérése nem teszi lehetővé az egészséges és a biztosan heterozygota egyedek teljes elkülönítését, tekintettel arra, hogy a két populáció enzimaktivitásértékei között az esetek 20%-ában átfedések vannak.

3. táblázat: Jellemző laboratóriumi leletek Gaucher-kórban

Anaemia
Thrombocytopenia
Leukopenia
Emelkedett savi foszfatáz és kitotriozidáz szint
Kóros májfunkció
Poliklonális gammopathia, ami később monoklonálissá válhat
Emelkedett angiotenzinkonvertáz-aktivitás
Megnyúlt APTI és PI
Emelkedett szérumferritin-szint
A glukocerebrozidáz-aktivitás csökkenése a leukocytákban és a fibroblastokban
Glukocerebrozidáz gén mutáció

APTI = aktivált parciális tromboplasztinidő;
PI = prothrombinidő

A Gaucher-kór molekuláris genetikája

A Gaucher-kór mindhárom variánsa autosomalis recesszív módon öröklődik. A glukocerebrozidázt kódoló gén az 1-es kromoszóma hosszú karján található az 1q2.1–3.1 régióban (3). A gén 7604 bázispár nagyságú, 11 exont és 10 intront tartalmaz. A génnek több, mint 100 különböző mutációja ismert (9, 24). Leggyakrabban az N370S, L444P és 84GG (84insG) mutációk eredményezik a glukocerebrozidáz aminosavsorrendjének megváltozását. A mutáció típusa és a fenotípus között összefüggés van (36, 51). Mutációanalízis segítségével a betegség egyértelműen igazolható, a prognózis előzetesen megítélhető és a tünetmentes génhordozók idejekorán, még a családalapítás előtt kiszűrhetők.

A Magyarországon gondozott betegek adatai

A hazai irodalomban kisszámú közleményben, többnyire esetismertetésekben olvashatunk a Gaucher-kórról (13, 15, 29, 30, 34, 35, 38, 56, 58). A magyarországi Gaucher-regiszterben jelenleg 26 beteg adatai szerepelnek, valamennyien a Gaucher-kór felnőttkori formájában szenvednek. A nők aránya nagyobb, mint a férfiaké (a nő:férfi arány, 62:38%) (*4. táblázat*). A betegek közül három vallja magát Askenázi zsidó etnikumba tartozónak. A betegek felében a Gaucher-kór diagnosztizálása 20 éves kor előtt megtörtént. Három betegünkben az ötödik, egy esetben a hetedik évtizedben manifesztálódott a betegség, addig a társbetegségektől eltekintve panasz- és tünetmentesek voltak.

Vezető első betegségi jel a has előmborodása, a haskörfogat gyakran hirtelen bekövetkező növekedése volt. A betegek többségében panaszokat nem okozó vagy mérsékelt panaszokkal (haspuffadás, tompa hasi fájdalom, étvágytalanság, fogyás) járó splenomegalia miatt került sor az első vizsgálatra. A splenomegalia az esetek kb. felében kifejezett anaemiával, vérzékenységgel is társult. A betegek alapos kikérdezése általában fényt derít gyermekkori gyakori orrvérzésekre, sérülések után nehezen gyógyuló véraláfutásokra. Nők esetén a menstruáció szinte kivétel nélkül elhúzódó volt, bő vérzéssel járt. A fáradékonyság, aluszékonyság és a gyengeség szinte valamennyi betegben meglévő panasz. Jellemzőek voltak a recidiváló sinopulmonalis infekciók, tonsillitisek. A Gaucher-kórban szenvedő gyermekek alsó végtagi fájdalomra gyakrabban panaszkodnak, mint egészséges társaik, amit a szülők legtöbbször növekedési fájdalomnak gondolnak.

Az enzimpótló kezelés bevezetését megelőzően felismert esetekben a mozgásszervek érintettsége gyakori volt. Erlenmeyer lombik deformitást egy kivétellel (22.) minden vizsgált betegben megfigyeltünk. Gyakori panasz volt a hosszú csöves csontokban jelentkező, hasító-szúró fájdalom, és szinte valamennyi betegben kimutattunk különböző súlyosságú osteopeniát. Patológiás fractura négy betegünkben fordult elő, egy betegben TEP beültetésére is szükség volt (14.). A 17. számú 26 éves férfi betegünkben a Gaucher-kór csontmanifesztációjának rendkívül rapid progresszióját észleltük, amely a bal csípőízület teljes destrukciójához vezetett (*6. ábra*). Betegségére már hároméves korában fény derült, akkor splenectomián esett át.

Egy csecsemőkorban felismert esetben (18.) a súlyfejlődés stagnálása volt az első figyelmeztető jel.

Hét beteg esett át splenectomián. Hat betegben (még az enzimszubsztitúciós terápia bevezetését megelőzően) a kifejezett hyperspleniás tünetek miatt vált szükségessé a műtéti beavatkozás, míg egy esetben (4.) az extrém fokú rebound splenomegalia miatt. Ez a beteg egy éven át részesült enzimszubsztitúciós kezelésben, majd hat éven át nem vette igénybe a felajánlott kezelést. Ez alatt az időszak alatt a léptérfogat extrém mértékben megnőtt. A megnagyobodott lépben MR-vizsgálattal több helyen korábbi lépinfarctusok maradványának megfelelő gócok, göbök voltak láthatók (*7. ábra*) (55). A tünetek progrediáltak, állandó fejfájás, gyengeség, végtag- és hasi fájdalom jelentkezett. Öt év után ismét elkezdtük az enzimpótló kezelést, de az alapbetegség és a splenomegalia komplikációjaként vese- és ureter kompresszióval és thrombocytopeniával járó haematuria lépett fel, amelyet konzervatív kezeléssel nem tudtunk befolyásolni, így lépeltávolításra került sor. A splenectomiát követően a Gaucher-kóros betegekben fennáll a májtérfogat gyors növekedésének és a csontelváltozások kialakulásának a veszélye, ezért a műtétet követően a gyógyszer dózisának emelése szükséges.

4. táblázat: A magyarországi Gaucher-kóros betegek adatai

Betegek	Nem	Életkor (év)	Etnikuma	Életkor a kivizsgáláskor (év)	Első tünet / jel (életkor a tünetek jelentkezésekor)	Diagnosztikai módszer	Splenectomia (kor)
1.	F	16	K	1,5	Panaszokat nem okozó hsm (6 hó)	Nyirokcsomó- és májbiopszia	+ (20 hó)
2.	F	16	K	2	Hsm, görcsös hasi fájdalmak, tonsillitisek (2 év)	Splenectomia	+ (22 hó)
3.	N	20	A	6	Hsm, orrvérzések (4 év)	Májbiopszia	–
4.	F	27	K	14	Panaszokat nem okozó hsm (14 év)	Csontvelő-aspiráció	+ (25 év)
5.	N	33	K	16,5	Hsm, hasi diszkomfort (16,5 év)	Csontvelő-aspiráció	–
6.	N	31	K	22	Foghúzás után nem csillapodó vérzés (22 év)	Csontvelő-aspiráció	–
7.	F	33	K	26	Panaszokat nem okozó hsm, sebi (26 év) végtagfájdalom (7 év)	Csontvelő-aspiráció	–
8.	F	18	K	11	Panaszokat nem okozó hsm (10 év)	Csontvelő-aspiráció	–
9.	F	62	K	32	Panaszokat nem okozó hsm (gyermekkor)	Csontvelő-aspiráció	+ (32 év)
10.	N	35	K	19	Gyakori orrvérzések (gyermekkor) Purpura, hsm (19 év)	Csontvelő- és májbiopszia	+ (26,5év)
11	N	39	K	21	Gyengeség, körömgombásodás (21 év)	Csontvelő- és májbiopszia	–
12.	F	68†	A	58	Panaszokat nem okozó sm (58 év)	Csontvelő-aspiráció	–
13.	N	8	K	3	Panaszokat nem okozó hsm (2 év)	Enzimvizsgálat	–
14.	N	72	K	50	Hsm, subicterus (50 év)	Csontvelő-aspiráció	–
15.	N	39	K	30	Anaemia, ecchymosis, lábfájás (gyermekkor)	Csontvelő-aspiráció	–
16.	N	30	K	28	Elhúzódó vérzés, haspuffadás, + családi anamnezis	Enzimvizsgálat	–
17.	F	25	K	3	Tonsillectomia után nem csillapodó vérzés, hsm (3 év)	Májbiopszia	+ (3,3 év)
18	N	27	K	1	Vontatott fejlődés, hsm, anaemia, haematemesis (6 hó)	Csontvelő- és nyirokcsomó-biopszia	–
19.	N	62	K	59			
20.	N	54	K	43	Panaszokat nem okozó hsm	Csontvelő-aspiráció	+ (44 év)
21.	N	27	K	26	Anaemia, thrombocytopenia	Csontvelő-aspiráció	–
22.	F	24	K	22,5	Hsm	Csontvelő-aspiráció	–
23.	N	12	K	10	Hsm, ecchymosis, hasfájás, fáradékonyság	Májbiopszia	–
24.	N	6	K	16 hó	Hsm, fejlődés elmaradása, anaemia (14 hó)	Nyirokcsomó-biopszia	–
25.	N	38	K		Panaszokat nem okozó hsm		–
26.	F	†	K	70	Gyengeség, lymphadenomegalia (70 év)	Csontvelő-aspiráció enzimvizsgálat	–

K = kaukázusi; A = Askenázi zsidó; hsm = hepatosplenomegalia; sm = splenomegalia; sebi = szérumbilirubin

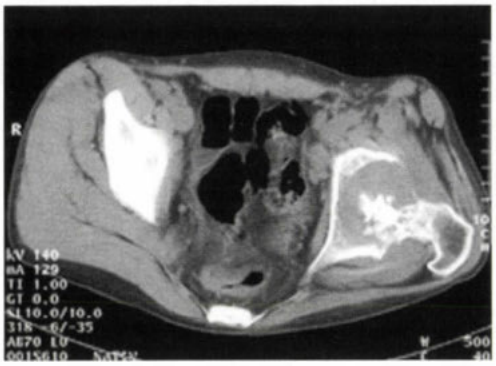
Ismert a Gaucher-kór malignus hematológiai betegségekkel való előfordulása, ez egy betegünkben következett be (26. lymphoma), illetve egy beteg édesanyját Hodgkin-lymphoma miatt kezelik.

Az általunk gondozott betegekben migrénes fejfájástól, epilepsziától eltekintve központi idegrendszeri tüneteket nem tapasztaltunk. Egyik betegünk gyermeke azonban súlyos központi idegrendszeri károsodással született, aki nagy valószínűséggel a betegség 2. típusú akut neuropathiás formájában szenved. Másik betegünk (21.) 68 éves korában Parkinson-kórban halt meg, ami azért érdemel említést, mert irodalmi adatok szerint Gaucher-kórral társulva ez a központi idegrendszeri betegség súlyosabb lefolyású és terápiára kevésbé reagál.

Társuló betegségként Henoch–Schönlein–purpura, syndactilia, cholelithiasis, psoriasis vulgaris, endometriosis, hypertonia fordult elő egy-egy betegünkben. Három esetben nem ossificaló fibroma, vírusfertőzés és Budd–Chiari-szindróma szerepelt hosszabb ideig első diagnózisként. Súlyos szövődményként egy betegben (17.) fordult elő több alkalommal is oesophagus varix ruptura és gyomorvérzés.

A betegség családi halmozódását egy esetben figyeltük meg, ahol a családban két leánygyermek (SK és SA) genetikailag is igazoltan 1. típusú Gaucher-kórban szenved.

Adataink szerint a kórképre a haematológiai eltérések és a hepatosplenomegalia miatt végzett csontvelő-biopsziás minta, továbbá a nyirokcsomó-biopsziás anyag, ritkábban a májbiopsziás minta szövettani vizsgálata derít fényt. Tekintettel arra, hogy a betegség igazolásához a glukocerebrozidáz enzimdefektus kimutatása is szükséges, célszerű első diagnosztikus lépésként e kevésbé invazív módszer



7. ábra: Inhomogén gócos elváltozás a 4. számú, 26 éves Gaucher kóros férfibeteg megnagyobbodott lépének alsó pólusában, T2 súlyozott, axiális felvételen

alkalmazása, ha a tünetek alapján felmerül Gaucher-kór lehetősége is. Ha csökkent enzimaktivitást mérünk, el kell végezni a glukocerebrozidáz gén szekvenálását, hogy a mutációt igazoljuk és a diagnózist megerősítsük.

Terápia

Gaucher-kórban a kezelés a 80-as évek végéig szupportív volt, ami súlyos esetekben magában foglalta a splenomegalia és a hypersplenia miatt elvégzett spelectomiát is. Az enzimpótló kezelés bevezetését megelőzően a degeneratív csont- és ízületi folyamatok miatt gyakran vált szükségessé endoprothesis beültetése, amelynek rögzítése a csontfolyamat diffúz jellegéből adódóan komoly ortopédiai feladatot jelentett. A fokozott fertőzés- és vérzésveszély is növelte a műtéti kockázatot.

Enzimszubsztitúciós terápiára 1991 óta van lehetőség. A macrophagok mannózreceptorainak felismerése lehetőséget adott az enzim közvetlenül lysosomákba történő bejuttatására (1, 12). Ma két készítmény is rendelkezésre áll: az alglucerase (Ceredase®), amelyet human placentából állítanak elő, valamint a rekombináns technológiával előállított imiglucerase (Cerezyme®). A készítmények kiváló terápiás hatásosságát – elsősorban az 1. típusú Gaucher-kórban – az általunk kezelt valamennyi betegekben mi is tapasztaltuk. A kezelés mellett a betegek szubjektív panaszai és a betegség tünetei jelentősen enyhültek. A kezelés hatására a cytopenia javul, idejekorán kezdve a terápiát a súlyos csontdestrukció kialakulása megelőzhető, a fáradékonyság, az aluszékonyság mérséklődik, a betegek teherbíró képessége fokozódik (10, 32). Az enzimpótló kezelésnek tulajdonítható mellékhatást betegeink kezelése során eddig nem tapasztaltuk. A csontvelőtranszplantáció eredménye Gaucher-kórban bizonytalan, ezért korábban is csak súlyos esetekben alkalmazták. A szomatikus génterápia lehetősége elvileg adott, de a génterápiás próbálkozások eddig még nem vezettek sikerre (4, 14). A betegek ellátásában a folyamatos enzimpótlás tekinthető a ma és a közeli jövő bázisterápiájának.

IRODALOM: 1. *Achord, D. T., Brot, F. E., Bell, C. E. és mtsa:* Human beta-glucuronidase: in vivo clearance and in vitro uptake by a glycoprotein recognition system on reticuloendothelial cells. Cell., 1978, 15, 269-278. – 2. *Aderka, D., Garfinkel, D., Rothem, A. és mtsai:* Fatal bleeding from esophageal varices in a patient with Gaucher's disease. Am. J.Gastroenterol., 1982, 77, 838-839. – 3. *Barneveld, R. A., Keijzer, W., Tegelaers, F. P. W. és mtsai:* Assignment of the gene coding for human beta-glucocerebrosidase to the region q21-q23 of chromosome 1 using monoclonal antibodies. Hum. Genet., 1983, 64, 227-231. – 4. *Barton, N. W., Brady, R. O., Dambrosia, J. M. és mtsai:* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N. Engl. J. Med., 1991, 324, 1464-1470. – 5 *Beighton, P., Goldblatt, J.:* Bone involvement in Gaucher disease. Prog. Clin. Biol. Res., 1981, 95, 617-624. – 6. *6. Bell, R. S., Mankin, H. J., Doppelt, S. H.:* Osteomyelitis in Gaucher disease. J. Bone Joint Surg.. 1986, 68, 1380-1388. – 7. *Benbassat, J., Bassan, H., Milwidsky, H. és mtsai:* Constrictive pericarditis in Gaucher's disease. Am. J. Med., 1968, 44, 647-652. – 8. *Berrebi, A., Wishnitzer, R., Von-der-Walde, V.:* Gaucher's disease: unexpected diagnosis in three patients over seventy years old. Nouv. Rev. FR. Hematol., 1984, 26, 201-203. – 9. *Beutler, E., Demina, A., Gelbart, T.:* Glucocerebrosidase mutations in Gaucher disease. Mol. Med., 1994, 1, 82-91. – 10. *Beutler, E., Demina, A., Laubscher, K. és mtsai:* The clinical course of treated and untreated Gaucher disease: a study of 45 patients. Blood Cells Mol. Dis., 1995, 21, 86-108. – 11. *Beutler, E., Nguyen, N. J., Henneberger, M. W. és mtsai:* Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. Am. J. Hum. Genet., 1993, 52, 85-88. – 12. *Brady, R. O., Furbish, F. S.:* Enzyme replacement therapy: specific targeting of exogenous enzymes to storage cells. Szerk.: Martonosi A. N. Membranes and Transport Plenum Press, New York, 1982, 2, 587-592. – 13. *Czéh, L., Műzes, Gy., Benedek, Sz. és mtsa:* In vitro bizonyított glukocerebrozidázdefektus: felnőttkori, non-neuronalis típusú Gaucher-kór. Orv. Hetil., 1988, 129, 941-948. – 14. *Correll, P. H., Karlsson, S.:* Towards therapy of Gaucher's disease by gene transfer into hematopoietic cells. Eur. J. Hematol., 1994, 53, 253-264. – 15. *Czigány, A., Weisz, M., Szőcs, Gy. és mtsa:* Gaucher-kór és mozgásszervi vonatkozásai. Orv. Hetil., 1986, 127, 2261-2264. – 16. *Erikson, A.:* Gaucher disease-Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. Acta Paed. Scan., 1986, 75 *(Suppl. 326),* S1-S41. – 17. *Fox, H., McCarthy, P., Andre-Schwartz, J. és mtsai:* Gaucher's disease and chronic lymphocytic leukemia. Possible pathogenic link between Gaucher's disease and B-cell proliferations? Cancer, 1984, 54, 312-314. – 18. *Greval, R. P., Doppelt, S. H., Thompson, M. A. és mtsai:* Neurologic complications in non-neuropathic Gaucher's disease. Arch. Neurol., 1991, 48, 1271-1272. – 19. *Hall, M. B., Brown, R. W., Baughman, R. A.:* Gaucher's disease affecting the mandible. J. Oral Maxillofac. Surg., 1985, 43, 210-213. – 20. *Hanash, S. M., Rucknagel, D. L., Heidelberger, K.P. és mtsa:* Primary amyloidosis associated with Gaucher' disease. Ann. Intern. Med., 1978, 89, 639-641. – 21. *Harvey, P.K. P., Jones, M. C., Anderson, E. C.:* Pericardial abnormalities in Gaucher's disease. Brit. Heart. J., 1969, 31, 603-606. – 22. *Henderson, J. M., Gilinsky, N. H., Lee, E. Y. és mtsai:* Gaucher's disease complicated by bleeding oesophageal varices and colonic infiltration by Gaucher cells. Am. J. Gastroenterol., 1991, 86, 346-348. – 23. *Hillborg, P. O.:* Morbus Gaucher in Norbotten. Nord. Med., 1959, 61, 303-313. – 24. *Horowitz, M., Zimran, A.:* Mutations causing Gaucher disease. Hum. Mutation, 1994, 3, 1-11. – 25. *James, S. P., Stromeyer, F. W., Stowens, D. W. és mtsai:* Gaucher disease: hepatic abnormalities in 25 patients. Prog. Clin. Biol. Res. 1982, 95, 131-142. – 26. *Kattlove, H. E., Williams, S. C., Gaynor, E. és mtsai:* Gaucher cells in chronic myelocytic leukemia: an acquired abnormality. Blood, 1969, 3, 379-390. – 27. *Katz, K., Horev, G., Grunebaum, M.:* The natural history of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents who have Gaucher disease. J. Bone Joint Surg. 1996, 78A, 14-19. – 28. *Kerem, E., Elstein, D., Abrahamov, A. és mtsai:* Pulmonary function abnormalities in Type I Gaucher disease. Eur. J. Res. Dis., 1996, 9, 340-345. – 29. *László, A., Ilyés, M., Klujber, L.:* Leukocyte beta-glucosidase in a child with Gaucher' disease and his kindship. Acta Paed. Hung., 1984, 25, 237-240. – 30. *Lux, Á., Vörös, I.:* Hyperspleniával szövődött Gaucher-kór. Orv. Hetil., 1965, 106, 1381-1383. – 31. *Markin, R. S., Skultety, F. M.:* Spinal cord compression secondary to Gaucher's disease. Surg. Neurol., 1984, 21, 341-346. – 32. *Maródi, L.:* Low-dose versus high-frequency regimens in Gaucher's disease. Lancet, 1995, 346, 1434. – 33. *Ma-*

ródi, L., Káposzta R., Tóth, J. és mtsa: Impaired microbicidal capacity of mononuclear phagocytes from patients with type I Gaucher Disease: partial correction by enzyme replacement therapy. Blood, 1995, *86*, 4645-4649. – 34. *Megyeri Á.:* Felnőttkori Gaucher-kór. Rheum. Baln. Allerg., 1975. *4*, 241. – 35. *Milkovits, I., Gyarmat, M.:* Gaucher-kór. Gyermekgyógyászat, 1968, *19*, 66-70. – 36. *Mistry, P. K.:* Gonotype/phenotype correlations in Gaucher's disease (comment). Lancet, 1995, *346*, 982-983. – 37. *Morimura, Y., Hojo, H., Abe, M. és mtsa:* Gaucher's disease, type I (adult type), with massive involvement of the kidneys and lungs. Virchows Arch., 1994, *425*, 537-540. – 38. *Műzes, Gy., Pitlik, E., Gohér, Á.:* Felnőttkori, I. típusú Gaucher-kór esete. Orv. Hetil., 2000, *141*, 669-673. – 39. *Neudorfer, O., Giladi, N., Elstein, D. és mtsai:* Occurence of Parkinson's syndrome in Type I Gaucher's disease. Quart. J. Med., 1996, *89*, 691-694. – 40. *Noyes, F. R., Smith, W. S.:* Bone crisis and chronic osteomyelitis in Gaucher's disease. Clin. Orthop. Res. 1971, *79*, 132-140. – 41. *Pastores, G. M., Einhorn, T. A.:* Skeletal complications of Gaucher disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. Semin. Hematol., 1995, *32 (suppl. 1)*, 20-27. – 42. *Pastores, G. M., Miller, A.:* Pulmonary hypertension in Gaucher's disease. Lancet, 1998, *352*, 580. – 43. *Pastores, G. M., Wallenstein, S., Desnick, R. J. és mtsa:* Bone density in Type I Gaucher Disease. J. Bone Mineral Res., 1996, ii, 1801-1807. – 44. *Pratt, P. W., Estern, S., Serkochwa, S.:* Immunglobulin abnormalities in Gaucher's disease. Report of 16 cases. Blood, 1968, *31*, 633-640. – 45. *Roberts, W. C., Fredrickson, D. S.:* Gaucher's disease of the lung causing severe pulmonary hypertension with associated acute recurrent pericarditis. Circulation, 1967, *35*, 783-789. – 46. *Rose, J. S., Grabowski, G. A., Barnett, S. H. és mtsai:* Accelerated skeletal deterioration after splenectomy in Gaucher Type 1. Disease. AJR., 1982, *139*, 1202-1204. – 47. *Schoenfield, Y., Berliner, S., Pinkgas, J. és mtsa:* The assocation of Gaucher's disease and dysproteinemias. Acta Haematol. 1980, *64*, 241-243. – 48. *Scullin, D. C. Jr, Shelburne, J. D., Cohen, H. J.:* Pseudo-Gaucher cells in multiple myeloma. Am. J. Med., 1979, *67*, 347-352. – 49. *Shiloni, E., Bitran, D., Rachmilewitz E. és mtsa:* The role of splenectomy in Gaucher's disease, Arch. Surg. 1983, *118*, 929-932. – 50. *Shiran, A., Brenner, B., Laor, A. és mtsa:* Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. Cancer, 1993, *72*, 219-224. – 51. *Sibille, A., Eng, C. M., Kim, S. J. és mtsai:* Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications. Am. J. Hum. Genet., 1993, *52*, 1094-1101. – 52. *Smith, R. L., Hutchins, G. M., Sack, G. H. és mtsai:* Unusual cardiac, renal, and pulmonary involvement in Gaucher's disease. Am. J. Med., 1978, *65*, 352-360. – 53. *Soffer, D., Yamanaka, T., Wenger, D. A. és mtsai:* Central nervous system involvement in adult-onset Gaucher-disease. Acta Neuropathol., 1980, *49*, 1-6. – 54. *Tamari, I., Motro, M., Neufeld, H. N.:* Unusual pericardial calcification in Gaucher's disease. Arch. Intern. Med., 1983, 143, 2010-2011. – 55. *Tóth J., Palicz, A., Szűcs, Farkas, Zs. és mtsai.:* Csontkrízis Gaucher-kórban. Magyar Radiológia 2001, *76*, 106-110. – 56. *Ulbing, I., Pelle, J., Varga, T.:* Tünetszegény, öt éve folyamatosan észlelt Gaucher-kór. Orv. Hetil., 1968, *109*, 34-36. – 57. *Vaccaro, A. M., Salvidi, R., Tatti, M. és mtsa:* Saposins and their interaction with lipids. Neurochem. Res., 1999, *24*, 307-314. – 58. *Werling, K., Lengyel, G., Vallent, K. és mtsai:* Felnőttkori Gaucher-kór esete. Orv. Hetil., 1992, *133*, 2631-2634. – 59. *Yosipovitch, Z., Katz, K.:* Bone crisis in Gaucher disease-an update. Isr. J. Med. Scin., 1990, *26*, 593-595. – 60. *Zidar, B. L., Hartstock, R. J., Lee, R. E. és mtsai:* Pseudo Gaucher cells in the bone marrow of a patient with Hodgkin's disease. Am. J. Clin. Pathol. 1987, *87*, 533-536.

(Erdős Melinda dr. , *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012)

Tisztelt Előfizetőnk!

Köszönjük, hogy 2002-ben figyelemmel kísérte az Orvosi Hetilap hasábjain megjelent dolgozatokat, referátumokat. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink táborában tudhatjuk, ezért felhívjuk szíves figyelmét, hogy előfizetése hamarosan lejár.

Megrendelését folyamatosnak tekintjük 2003-ra is, így külön „Megrendelő"-t nem kell küldenie, csak új megrendelés esetén és példányszámváltozásnál.

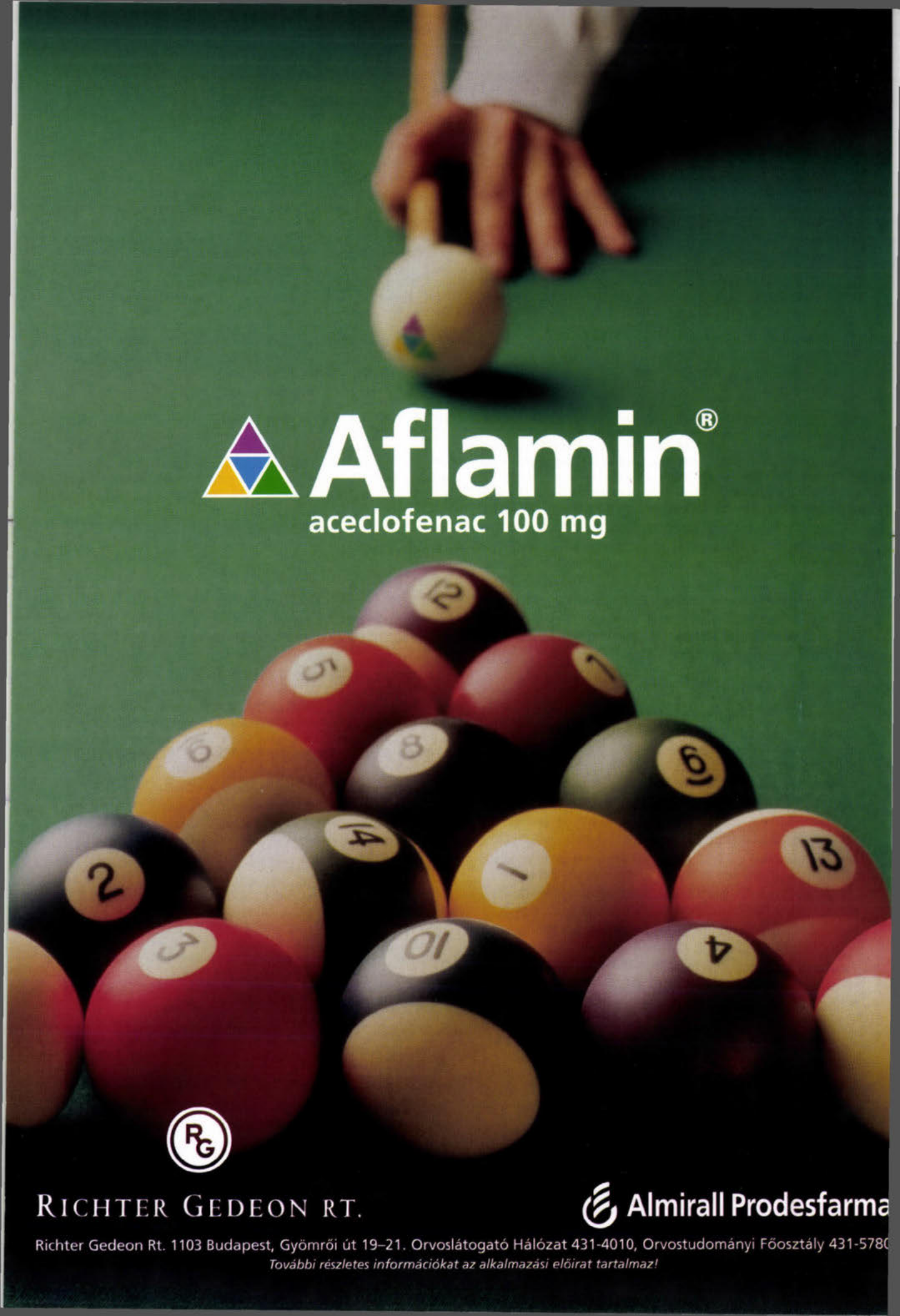
A csekket **2002. november 15-***ig postázzuk.*

Kérjük, **2002. december 1-***ig fizesse be, hogy a lap folyamatos küldését biztosíthassuk!*

Fekhívjuk figyelmét, hogy az Orvosi Hetilap 143. évfolyam 39. számában tévesen jelent meg a befizetésre vonatkozó dátum, az itt közölt *2002. december 1.* a helyes.

Megköszöni bizalmát

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


Aflamin®
aceclofenac 100 mg
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!

Új típusú műbillentyű Magyarországon: kétéves taptasztalat a Pericarbon varrókeret nélküli (stentless) műbillentyűvel

Nagy Zsolt dr.[1], Bódi Annamária dr.[2], Vaszily Miklós dr.[1], Szerafin Tamás dr.[1], Galajda Zoltán dr.[1], Len András dr.[1] és Péterffy Árpád dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Szívsebészeti Klinika (igazgató: Péterffy Árpád dr.)[1]
Kardiológiai Klinika (igazgató: Édes István dr.)[2]

Célkitűzés: A szerzők 1999-ben a DEOEC Szívsebészeti Klinikáján Magyarországon elsőként kezdték el a varrókeret nélküli biológiai műbillentyűk használatát az időskori aortavitiumok kezelésére. *Betegek, módszer:* 1999. december 1. és 2001. november 30. között 63 esetben ültettek be Sorin Pericarbon stentless műbillentyűt. Műtét előtt a billentyűkön mérhető nyomáskülönbség 80 ± 11 Hgmm, a bal kamra falvastagsága 15,5 ± 0,7 mm, az ejekciós frakció 54 ± 8% volt. Négy beteg NYHA II, 47 NYHA III, 12 pedig NYHA IV funkcionális stádiumba tartozott. Negyvenkét betegnél izolált aorta műbillentyű beültetést, 21 betegnél kombinált szívműtétet végeztek. Az aortalefogás 125 ± 27, a perfúziós idő 153 ± 48 perc volt. Kilenc db 21 mm-es, 23 db 23 mm-es, 17 db 25 mm-es, 12 db 27 mm-es és 2 db 29 mm-es műbillentyű került beültetésre. *Eredmények:* A korai mortalitás 6% volt (4 beteg). A leggyakoribb műtét utáni szövődmény az átmeneti pitvarfibrilláció volt. A betegek 77%-a eseménytelen lábadozást követően egy héttel a műtét után elhagyta a kórházat. Valamennyi betegnél az elbocsátás előtt, valamint 2001. decemberében echokadiográfiás vizsgálat történt. Az utánkövetési idő 9,7 ± 5,8 hó volt. A betegek 86%-a az utánvizsgálatkor I. funkcionális stádiumban volt, a műbillentyűkön mért átlaggradiens 9,8 ± 4,1 Hgmm, a csúcsgradiens 16,1 ± 6,8 Hgmm volt. A bal kamrai falvastagság az utánkövetési idő alatt 12,5 ± 1,1 mm-re csökkent. *Következtetés:* A Sorin Pericarbon varrókeret nélküli műbillentyű méretezése és beültetése technikailag egyszerű. Tekintettel a kitűnő hemodinamikai tulajdonságokra és az anticoaguans kezelés szükségtelenségére, idős betegeknél biztonsággal alkalmazható.

Kulcsszavak: varrókeret nélküli műbillentyű, echokardiográfia, korai eredmények

Two years experience with the Sorin Pericarbon stentless valve in Hungary. *Objective:* In 1999 stentless heart valves were introduced for treatment of the aortic valve disease in elderly patients at the Department of Cardiac Surgery of the University of Debrecen. *Patients, methods:* Between December 1999 and November 2001 63 patients underwent aortic valve replacement with Sorin Pericarbon stentless valve. The mean gradient was 80 ± 11 mmHg, the left ventricular wall thickness was 15,5 ± 0,7 mm and the ejection fraction was 54 ± 8% preoperatively. 4 patients were in NYHA II, 47 in NYHA III and 12 in NYHA IV functional class. 42 patients had isolated aortic valve replacement, the remaining 21 patients underwent combined surgical procedure. The aortic x-clamp and perfusion times were 125 ± 27 and 153 ± 48 minutes respectively. Nine 21 mm, twenty-three 23 mm, seventeen 25 mm, twelve 27 mm and two 29 mm valves were implanted. *Results:* The hospital mortality was 6% (four patients). Transient atrial fibrillation was the most frequent postoperative complication. 77% of the patients had uneventful recovery and left hospital one week after surgery. Transthoracic echocardiography was performed at all patients before discharge and in December 2001. The mean follow up time was 9,7 ± 5,8 months. 86% of the patients were in NYHA I functional class at the time of the follow up. The mean and peak transvalvular gradients were 9,4 ± 4,1 mmHg and 16,1 ± 6,8 mmHg respectively. The left ventricular wall thickness has decreased significantly (12,5 ± 1,1 mm). *Conclusion:* The Sorin Pericarbon stentless valve is an easily implantable valve replacement device. Due to the excellent hemodynamic properties and the unnecessary anticoagulation it could be safely used in elderly patients.

Key words: stentless bioprosthesis, echocardiography, midterm results

Az első aorta-műbillentyű beültetést *Dwight Harken* végezte Bostonban 1960. március 10-én (15). Az aortabillentyű pótlására golyós műbillentyűt alkalmazott, melyet subcoronariás pozícióba ültetett be. Az azóta eltelt négy évtized folyamatos kutatásainak eredményeképpen számtalan típusú és fajtájú műbillentyűt fejlesztettek ki, a tökéletes műbillentyű azonban továbbra is csak álom maradt. Az ideális műbillentyűnek a következő feltételeknek kellene megfelelni: 1. tökéletes hemodinamika, azaz centrális, turbulencia és ellenállás nélküli véráramlás; 2. korlátlan élettartam; 3. thromboemboliás szövődménymentesség véralvadásgátló kezelés nélkül.

A humán (cadaver) aortagyökből szintetikus anyag felhasználása nélkül készült homograftok hemodinamikai tulajdonságai tökéletesek, nem igényelnek anti-

coagulans kezelést, azonban átlagos élettartamuk csak 12–13 év, és elérhetőségük is jelentősen korlátozott (2). A mai mechanikus műbillentyűk gyakorlatilag korlátlan élettartamúak, hemodinamikai tulajdonságaik elfogadhatóak, azonban a leggondosabban vezetett anticoagulans kezelés mellett is számítani lehet thromboemboliás és/vagy vérzéses szövődményekre 1–3% / beteg/év gyakorisággal (13, 16). A biológiai műbillentyűk nem igényelnek folyamatos véralvadásgátlást, azonban hemodinamikai tulajdonságaik rosszabbak, élettartamuk pedig – az egyre javuló fixáló eljárások ellenére – legjobb esetben is 10–15 évre korlátozódik (átlagosan 8 év) (10, 14). A hatvanas évek második felében, amikor az első biológiai műbillentyűket tervezték, a műtét idején a szívizom védelme nagyon kezdetleges volt, ezért a beültetés gyorsasága és egyszerűsége igen lényeges szempont volt. Ennek érdekében a különféle anyagokból és eljárással készített biológiai műbillentyűket merev varrókeretre rögzítették. A későbbi kutatások azonban kimutatták, hogy a merev varrókeret jelentős áramlási akadályt képez, torzítja és merevíti az anulust, és nem utolsósorban a rögzítési pontoknál jelentős erők hatnak a biológiai komponensre, mely a billentyűvitorlák szakadásához, vagy korai meszesedéshez vezethet (5, 17).

A problémák logikus megoldásaként 1988-ban *Tirone David* kanadai szívsebész kifejlesztett egy sertés aortagyökből készült varrókeret nélküli (stentless) biológiai műbillentyűt (6). Előnyei, hogy minden méretben korlátlanul elérhető, kiküszöböli az áramlási akadályt képező varrókeretet, melynek eredményeként javulnak a hemodinamikai tulajdonságok, valamint a rugalmas műbillentyű beilleszkedik az aortagyök sinusokkal alkotott funkcionális egységébe, ezáltal csökken a commissurákra ható erő, ami elméletileg az élettartam növekedéséhez vezethet.

A kezdeti jó eredmények (7) hatására az elmúlt tíz év során többféle varrókeret nélküli műbillentyűt fejlesztettek ki a gyárak. A DEOEC Szívsebészeti Klinikáján 1999. decemberében Magyarországon elsőként kezdtük el a varrókeret nélküli biológiai műbillentyűk klinikai alkalmazását. Közleményünkben az azóta eltelt két év tapasztalatait és eredményeit foglaljuk össze.

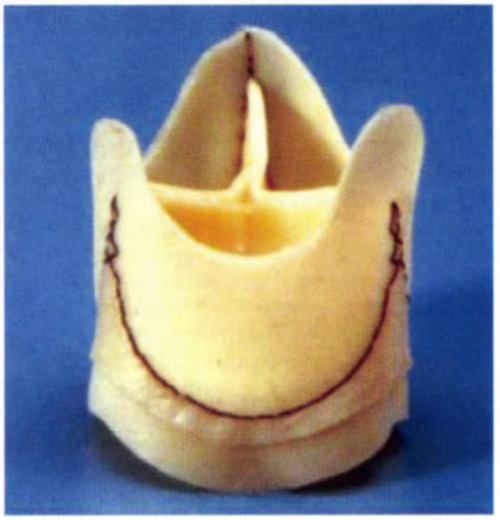
Betegek, módszerek

1999. december 1. és 2001. november 30. között 63 esetben ültettünk be varrókeret nélküli műbillentyűt a DEOEC Szívsebészeti Klinikáján.

A Sorin Pericarbon stentless műbillentyű

A Sorin Pericarbon stentless műbillentyű (Sorin Biomedica) glutáraldehiddel kezelt borjú pericardiumból mesterségesen előállított műbillentyű, melyet 1992 óta forgalmaz a gyár (*1. ábra*). A pericardiumot gondosan megtisztítják a kötőszövettől, ellenőrzik a vastagságát, majd az állat vágásától számított tíz órán belül megkezdik a feldolgozást a szöveti károsodás megelőzése érdekében. A pericardiumból megfelelő szabásminták alapján különböző méretű műbillentyűk alapját vágják ki. A szöveti szerkezet rögzítése és megfelelő alakra formázása együlésben, növekvő glutáraldehid-koncentrációjú folyadékokban 72 óra alatt történik.

A műbillentyű két pericardiumlemezből áll. A belső lemezből képezett három billentyűvitorlát a külső pericardiumlemezhez speciális, a commissuráknál megerősített varratsorral rögzítik. A külső lemezt a commissurák között ívelten kimetszik, hogy a beültetésnél a koszorúér-szájadékok szabadon maradjanak. A beáramlási részen a külső lemezt rövidre vágják, hogy a billentyű minél vékonyabb legyen, így kisebb kiáramlási akadályt képezzen.



1. ábra: A Sorin Pericarbon stentless műbillentyű

Beteganyag

A 63 beteg átlagos életkora 67,2 év volt, a legidősebb beteg 81 éves, a legfiatalabb 36 éves volt a műtét idején (36 éves nőbetegünkbe saját kérésre, orvosi felvilágosítás ellenére került biológiai műbillentyű beültetésre). A vizsgált csoportban 35 nő és 28 férfi beteg volt. Valamennyi beteg szédülés, fulladás miatt került kardiológiai vizsgálatra, 15 betegnél syncope is szerepelt az anamnézisben.

A kardiológiai vizsgálat eredményeit az *1. táblázatban* foglaltuk össze. A fő diagnózis 18 esetben súlyos aortastenosis 2 esetben endocarditis okozta jelentős aortainsufficientia volt, míg 43 beteg kombinált aortavitium miatt került műtétre. Az aortabillentyűn mért nyomáskülönbség 80 ± 11 Hgmm volt, ami csaknem minden esetben jelentős bal kamra hypertrophiát okozott (bal kamrai falvastagság: 15,5 ± 0,7 mm). Öt betegnél súlyos társuló mitralis vitiumot, két betegnél pedig az aorta ascendens jelentős poststenoticus tágulatát is mutatta az echokardiográfia. A minden esetben elvégzett coronarographiás vizsgálat 15 betegnél talált szignifikáns koszorúér-szűkületeket. A bal kamra funkció a betegek többségénél megtartott volt (EF: 54,8%). Négy beteg NYHA II, 47 beteg NYHA III, 12 beteg pedig NYHA IV funkcionális stádiumba tartozott.

Műtétek

A 63 betegnél végzett műtéteket a *2. táblázatban* összegeztük. Valamennyi műtétet median sternotomiás behatolásból, extacorporalis perfúzió védelmében, mérsékelt hypothermiában végeztük. Negyvenkét betegnél izolált aorta műbillentyű beültetés történt, melyből egy esetben az aor-

1. táblázat: A fő diagnózisok, mely miatt a vizsgált betegek műtétre kerültek

Diagnózis	Esetszám
AS	12
AS + ISZB	5
AS + AAA	1
AI	2
AS + AI	28
AS + AI + ISZB	10
AS + AI + MI	3
AS + AI + MS + MI + TI	2

AS = aortastenosis; AI = aorta insufficientia; MS = mitralis stenosis; MI = mitralis insufficientia; TI = tricuspidalis insufficientia; ISZB = ischaemiás szívbetegség; AAA = aorta ascendens aneurysma

ta ascendens plasztikájára is szükség volt. Tizenöt esetben szimultán myocardium revascularisatiót is végeztünk (1,8 graft/beteg). Három betegnél mitralis billentyű plasztika, két betegnél pedig biológiai mitralis műbillentyű beültetés és tricuspidalis anuloplasztika is történt. Egy betegnél a jelentősen tágult aorta ascendenst érprotézissel pótoltuk.

A beteg aortabillentyű kimetszését és az anulus teljes decalcificatióját követően 27 betegnél a billentyűt egyszerű, csomós 3/0 TiCron öltésekkel, 15 esetben 3/0 TiCron U öltésekkel, míg 21 esetben 4/0 tovafutó Prolene-varrattal rögzítettük az anulushoz. A distalis subcoronariás varratsort valamennyi betegnél 5/0 Prolene tovafutó öltéssel készítettük el, ügyelve arra, hogy a coronariaszájadékok szabadok maradjanak. Az aortaleszorítás 125 ± 27 perc, a perfúziós idő 153 ± 48 perc volt. Kilenc betegnél 21 mm-es, 23 esetben 23 mm-es, 17 esetben 25 mm-es, 12 betegnél 27 mm-es, kettőnél pedig 29 mm-es műbillentyű került beültetésre.

2. táblázat: A 63 betegnél végzett műtéti beavatkozások

Műtét típusa	Esetszám
AVR	42
AVR + CABG	15 (1,8 graft/beteg)
AVR + MAP	3
AVR + MVR + TAP	2
AVR + aorta ascendens pótlása érprotézissel	1

AVR = aorta műbillentyű beültetés; MVR = mitralis műbillentyű beültetés; MAP = mitralis anuloplasztika; TAP = tricuspidalis anuloplasztika; CABG = koszorúér bypass műtét

A műtétet követő első két nap a betegek napi 500 ml Rheomacrodex infúziót kaptak a mikrocirkuláció javítása, illetve thrombozis megelőzése céljából. Ezzel párhuzamosan 2 × 0,3 ml subcutan Ca-heparin injekciót adtunk minden betegnek a teljes mobilitás eléréséig. Ezt követően a koszorúérműtéten átesett betegekhez hasonlóan napi 100 mg acetilszalicilsavat szednek a betegek per os, melynek alkalmazását műtétet követően egy évig, vagy egyéb indikáció esetén egész életen át folytatjuk.

Eredmények

A műtétet követően 4 betegünket veszítettük el (korai mortalitás 6%). Egy betegnél 12 órával a műtét után hiperakut myocardialis infarctus alakult ki, melynek oka coronariaembolia lehetett. Egy másik betegnél a halál oka a teljes vékonybelet érintő ischaemiás necrosis volt, míg legidősebb betegünk többszervi (vese, tüdő és szív) elégtelenség következtében halt meg 8 nappal a műtétet követően. Negyedik betegünknél hat évvel korábban végzett koszorúérműtétet követően graftelzáródás miatt kialakult recidív anginák miatt történt vizsgálat, mely súlyos aortavitiumot és háromérbetegséget igazolt. A betegnél a nehéz kombinált műtétet követően légzési elégtelenség alakult ki, majd a beteg 28 nappal a műtétet követően a tartós gépi lélegeztetés szövődményeinek következtében meghalt.

A lényegesebb szövődményeket a *3. táblázatban* tüntettük fel. Pacemakerimplantatio három esetben III. fokú AV blokk, egy esetben bradycard pitvarfibrilláció miatt vált szükségessé. A tizenkét pitvarfibrillálcióban szenvedő beteg közül tíznél gyógyszeres kezelést, egynél pedig elektromos cardioversiót követően helyreállt a sinus rhythmus.

3. táblázat: A műtétek után kialakult lényegesebb szövődmények

Szövődmény	Esetszám (%)
Mortalitás	4 (6)
Morbiditás	
– pitvarfibrilláció	12 (19)
– pacemakerimplantatio	4 (6)
– resternotomia	2 (3)
– pericardium fenestratio	2 (3)
– pneumothorax	1 (2)
– elhúzódó láz	1 (2)
– zavartság	1 (2)

Valamennyi betegnél egy héttel a műtét után, valamint 2001 novemberében echokardiográfiás vizsgálat történt. A mérési eredményeket, valamint a klinikai stádiumokat a műtét előtti eredményekkel összehasonlítva a *4. táblázatban* foglaltuk össze. Az utánkövetési idő 9,7 ± 5,8 hó volt. A betegek 85%-a az utánvizsgálatkor I. funkcionális stádiumban volt. A műbillentyűkön egy héttel a műtét után mérhető nyomáskülönbség az utánkövetési idő alatt jelentősen csökkent, az átlaggradiens 10 Hgmm-nél alacsonyabb a billentyűk többségénél (9,8 ± 4,1 Hgmm). A jó hemodinamikai tulajdonságok következtében a bal kamra hypertrophia is számottevően mérséklődött (15,5 ± 0,7 mm-ről 12,5 ± 1,1 mm-re).

4. táblázat: A Sorin Pericarbon stentless műbillentyű beültetésen átesett betegek műtét előtti, műtét utáni és utánvizsgálatkori hemodinamikai eredményei és klinikai stádiuma

	Műtét előtt	Korai posztoperatív	Késői kontroll
Átlaggradiens (Hgmm)	80 ± 11	14,3 ± 4,9	9,8 ± 4,1
Csúcsgradiens (Hgmm)	–	24,2 ± 6,8	16,1 ± 6,8
Bal kamrai falvastagság (mm)	15,5 ± 0,7	–	12,5 ± 1,1
Ejekciós frakció	54 ± 8%	–	57 ± 5%
NYHA stádium	3,15 ± 0,71	–	1,15 ± 0,35

A műtét előtti jó bal kamra funkció valamennyi betegnél megmaradt (EF: 57 ± 5%). A beültetéskor alkalmazott technikai különbségek nem befolyásolták a billentyűk hemodinamikai tulajdonságait.

Megbeszélés

A homograft beültetésen átesett betegek utánkövetése során szerzett tapasztalatok szerint a natív aorta homograftok átlagos élettartama több, mint 12 év, ha azonban a homograftot varrókeretre rögzítik, az élettartam 8 évre csökken (1). Az áramlástani vizsgálatok szerint az aortagyöknek és a sinusoknak kulcsfontosságú szerepe van a tökéletes billentyűfunkcióban (4). Az aortafal rugalmassága és a sinusok gömbölyded alakja egyenlően osztja el a billentyű záródásakor keletkező erőket a billentyű vitorláin. Tekintettel arra, hogy a semilunaris billentyűk a sinusokkal és az aortagyökkel funkcionális egységet képeznek, logikus elképzelés, hogy a merev varrókeret kiküszöbölése javítani fogja a billentyű funkcióját és élettartamát.

A *Tirone David* által tervezett varrókeret nélküli műbillentyű-implantációk kezdeti biztató eredményein felbuzdulva világszerte egyre több helyen és növekvő számban ültetnek be varrókeret nélküli biológiai műbillentyűt. Az már bizonyos, hogy a keret nélküli műbillentyűk hemodinamikai tulajdonságai kedvezőbbek a hagyományos biológiai, sőt még a modern mechanikus műbillentyűkénél is. Echokardiográfiás mérésekkel valamennyi stentless műbillentyűnél igen alacsony transvalvularis nyomáskülönbséget, nagyon előnyös billentyű felszínt és minimális visszafolyást találtak (8, 12). A betegek utánkövetése során észlelték, hogy a billentyű és az aortafal között a műtét során kialakuló vérömleny felszívódásával és a gyulladásos reakció lezajlásával párhuzamosan a hemodinamikai paraméterek tovább javulnak, és a végleges állapotot kb. 6–12 hónappal a műtét után érik el (18). Ez idő alatt a bal kamrai izomtömeg jelentős csökkenése is megfigyelhető, melynek mértéke sokkal nagyobb, mint mechanikus vagy hagyományos biológiai műbillentyű beültetését követően (19). A klinikánkon operált betegek esetében hasonló tendenciát észleltünk: az utánkövetési idő alatt a műbillentyűkön mért átlaggradiens mintegy 50%-kal, a bal kamrai falvastagság pedig átlagosan 3 mm-rel csökkent.

Az egyetlen fennálló ellenérv a keret nélküli műbillentyűkkel szemben a beültetés technikai nehézségei. A sebésztechnikát jelentősen egyszerűsítő varrókeret a szívsebészet kezdeti időszakában született, amikor az extracorporalis perfúziós technika és a szívizom védelem kezdetleges volt, ezért a műtéti idő a beteg túlélése szempontjából kulcsfontosságú volt. Napjainkban a perfúziós technika fejlődésének és a cardioplegia bevezetésének köszönhetően a műtéti idő jelentősége (bizonyos határokon belül) lényegesen csökkent. Míg a hagyományos biológiai és mechanikus műbillentyűk a varrókeret segítségével egyetlen varratsorral rögzíthetők az annulushoz, addig a keret nélküli műbillentyűk esetén a beáramlási (proximalis) részt hasonló módon kell rögzíteni az anulushoz, a kiáramlási (distalis) részt pedig egy másik varratsorral az aorta falához kell erősíteni. Ez a distalis varratsor biztosítja a műbillentyű pontos orientációját és a beteg koszorúér szájadékainak szabad átjárhatóságát, valamint megelőzi a műbillentyű commissuráinak leszakadását. Természetesen, ha az aorta ascendens vagy a sinusok meszesek, a technikai nehézségek miatt a stentless műbillentyű beültetése mérlegelendő.

A pericardialis műbillentyű esetében a beültetést jelentősen egyszerűsíti az úgynevezett inverziós technika alkalmazása: a vékony és rugalmas műbillentyűt kifordítva a bal kamrai kiáramlási pályába toljuk, majd a proximalis varratsort gyors tovafutó öltéssel lehet elkészíteni. Ezt követően a billentyűt visszafordítjuk eredeti állásába, és a kiáramlási részt az aortafalhoz erősítjük. Az esetek harmadában alkalmazott technika némileg rövidítette a műtéti időt, azonban sem a korai, sem a késői eredmények nem különböztek a másik két alkalmazott módszer eredményeitől.

Minden műbillentyű-beültetés rettegett szövődménye a műbillentyű endocarditis a kezelés nehézségei és a magas mortalitás miatt. A hagyományos műbillentyűk esetén a sok merev idegen anyag, valamint a megváltozott áramlási viszonyok miatt kialakuló áramlási holtterek miatt a gyógyszeres kezelés eredménye bizonytalan. Tekintettel arra, hogy a keret nélküli műbillentyűk nem, vagy csak kevés szintetikus anyagot tartalmaznak, valamint a véráramlás is közel fiziológiás, a fertőzésekkel szemben is ellenállóbbak, amint azt megfigyelték a homograftok esetén is (3, 11). Betegeinknél a vizsgált időszakban sem korai, sem késői endocarditist nem regisztráltunk.

Az idős betegek műtét utáni életminősége szempontjából talán a fentieknél is fontosabb, hogy a keret nélküli műbillentyű beültetését követően egyáltalán, még átmenetileg sem szükséges anticoagulans kezelést alkalmazni. Köztudott, hogy a leggondosabban vezetett Syncumar-kezelésnek is vannak vérzéses szövődményei, a különféle műtétek, balesetek és fogászati kezelések okozta nehézségek pedig próbára teszik mind a beteg, mind a kezelőorvos türelmét. Tekintettel arra, hogy a Pericarbon műbillentyű a varratokon kívül egyáltalán nem tartalmaz szintetikus anyagot, ezért a betegeknél (amennyiben mellékhatások nélkül tolerálják) fél évig tartó acetilszalicilsav kezelést alkalmazunk, ha egyéb ok (pédául pitvarfibrilláció, mélyvénás thrombosis stb.) miatt kumarinszármazék szedése nem szükséges. A DEOEC Szívsebészeti Klinikán operált betegek között thromboemboliás szövődményt a vizsgált időszakban egyáltalán nem észleltünk.

A legtöbb sebész még tízéves kedvező tapasztalat után is fenntartással fogadja a varrókeret nélküli műbillentyűket az esetleges reoperáció okozta technikai nehézségek miatt. Az eddigi kis számú reoperációk tapasztalatai alapján az aortafal és a műbillentyű külső lemeze között általában nem alakul ki súlyos összenövés, így a műbillentyű esetleges cseréje

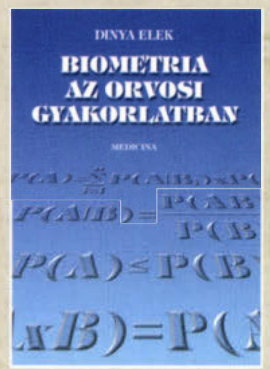
nem okoz nagy nehézséget (9). Amennyiben az összenövések miatt a műbillentyű teljes eltávolítása nehéz, elegendő a billentyűvitorlákat kimetszeni és az újabb műbillentyűt a vékony külső pericardiumlemez meghagyása mellett lehet beültetni.

Összességében tehát megállapíthatjuk, hogy a stentless pericardialis műbillentyű jelentős technikai nehézség nélkül, biztonsággal beültethető bioprotézis. Hemodinamikai tulajdonságai kedvezőbbek a hagyományos mechanikus és biológiai műbillentyűkénél. Fertőzésekkel szembeni rezisztenciája, valamint az anticoagulans szerek szükségtelensége az idős emberek életét biztonságosabbá, életminőségüket teljesebbé teszi. Az a feltételezés, hogy a javult áramlási paraméterek hosszabb élettartamhoz vezetnek, további vizsgálatokat igényel. Addig, amíg a várható átlagos élettartam kiderül, a stentless műbillentyűk beültetését csak a 65 év fölötti betegek esetében javasoljuk.

IRODALOM: 1. *Angell, W. W., Grehl T. M., Buch, W. és mtsa:* Mounted fresh homografts for aortic valve replacement. Med. J. Aust. (Spec Suppl.), 1973, *21,* 74-76 – 2. *Barratt-Boyes, B. G., Roche, A. H. G, Subramaryan, R. és mtsa:* Long term follow up of patients with antibiotic sterilized homograft valves inserted freehand in the aortic position. Circulation 1987, *75,* 768-775 – 3. *Blackstone, E.:* Aortic valve replacement for active infectious endocarditis in 108 patients. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1992, *103,* 130-139 – 4. *Brewer, R. J., Oeck. J. D., Capati, B. és mtsa:* The dynamic aortic root: Its role in the aortic valve function. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1976, *72,* 413-417 – 5. *Broom, N., D.:* Fatigue induced damage in glutaraldehyde preserved heart valve tissue. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1978, *76,* 202-211 – 6. *David, T. E., Rophcan, G. C., Butany, J. W.:* Aortic valve replacement with stentless porcine bioprostheses. J. Card. Surg. 1988, *3,* 501-505 – 7. *David, T. E., Pollick, C., Bos. J.:* Aortic valve replacement with stentless aortic bioprosthesis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1990, *99,* 113-118 – 8. *David, T. E., Feindel, C. M., Bos, J. és mtsa:* Aortic valve replacement with a stentless porcine aortic valve. A six year experience. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994, *108,* 1030-1036 – 9. *Deeb, G. M., Smolens, I. A., Bolling, S. F. és mtsa:* Reoperation for Freestzle Stentless Aortic Valves. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001, *13,* (Suppl. I.): 16-23 – 10. *Glower, D. D., White, W. D., Hatton, A. C. és mtsa:* Determinants of reoperation after 960 valve replacements with Carpentier-Edwards prostheses. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994, *107,* 381-393 – 11. *Goldman, B. S., David, T. E., Wood, J. R. és mtsa:* Clinical outcomes after aortic valve replacement with the Toronto stentless porcine valve. Ann. Thorac. Surg. 2001, *71,* S302-305 – 12. *Gott. J. P., Pan-Chih, Dorsey, L. M. A. és mtsa:* Calcification of porcine valves: a successful new method of antimineralization. Ann. Thorac. Surg. 1992, *53,* 207-216 – 13. *Hammermeister, K. E., Sethi, G. K., Henderson, W. G. és mtsa:* A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. New. Engl. J. Med. 1993, *328,* 1289-1296 – 14. *Hammond, G. L., Geha, A. S., Kopf, G. S. és mtsa:* Biological versus mechanical valves. Analysis of 1116 valves inserted in 1012 adult patients with a 4818 patient year and a 5326 valve year follow up. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987, *93,* 182-198 – 15. *Harken, D. E., Soroff, H. S., Taylor, W. J. és mtsa:* Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1960, *40,* 744-762 – 16. *Li, H., Hahn. J., Urbanski. P. és mtsa:* Intermediate-term results with 1019 Carbomedics aortic valves. Ann. Thorac. Surg. 2001, *71,* 1181-1188 – 17. *Reis, F. L., Hancock, W. D., Yarborough, J. W. és mtsa:* The flexible stent. A new concept in the fabrication of tissue valve prostheses. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1971, *62,* 683-689 – 18. *Westaby, S., Amarasena, N., Long, V. és mtsa:* Time related hemodynamic changes after aortic replacement with the Freestyle stentless xenograft. Ann. Thorac. Surg. 1995, *60,* 1633-1639 – 19. *Westaby, S., Huysmans, H. A., David, T. E.:* Stentless aortic bioprostheses: Compelling data from the Second International Symposium. Ann. Thorac. Surg. 1998, *65,* 235-240

(Nagy Zsolt dr., *Debrecen,* Móricz Zs. krt. 22. 4004)

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

Co-Renitec®

Hatékonyan, egyszerűen a veszélyes magasságok ellen.

- **Additív antihipertenzív erő**
  Akár 29 Hgmm szisztolés
  20 Hgmm diasztolés értékcsökkenés[1]
- **Az anyagcsereparamétereket nem befolyásolja[2]**
- **Kényelmes adagolás – jobb compliance**
- **Megfizethető a magyar betegeknek**
- **Közgyógyellátottaknak térítésmentes**

1.: Rosenthal T et al.: Treatment of hypertension by enalapril and hydrochlorothiazide separately and together: a multicenter study. *Isr J Med Sci* 26:63-66, 1990
2.: Malini PL et al: Long-term antihypertensive, metabolic and cellular effects of enalapril. *J Hypertens 2* (Suppl.2): 101-105, 1984

* A MERCK & CO., Inc, Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata • © Copyright MERCK & CO., Inc, Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2002. Minden jog fenntartva.
A Co-Renitec a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye. • 08-2003-CRN-02-H-11-JA

MSD

MSD KFT.*
1123 Budapest,
Alkotás út 50.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8288

Az epipharynxrák lokális kiújulásának ismételt sugárkezelése

Lengyel Erzsébet dr.[1], Baricza Károly[1], Somogyi András dr.[1], Olajos Judit dr.[2], Pápai Zsuzsanna dr.[3], Gődény Mária dr.[4], Németh György dr.[1, 5] és Ésik Olga dr.[1, 5]

Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Sugárterápiás Osztály (osztályvezető főorvos: Németh György dr.)[1]
Jósa András Kórház, Nyíregyháza, Onkoradiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Erfán József dr.)[2]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest, „B" Belgyógyászati Osztály, (osztályvezető főorvos: Láng István dr.)[3]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest, Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Gődény Mária dr.)[4]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Sugárterápiás Tanszéki Csoport (vezető: Ésik Olga dr.)[5]

Betegek és módszer. A szerzők húsz epipharynxrákos betegnél végezték a lokális recidíva reirradiációját 1993 és 2000 között. A kiújulás és az elsődleges ellátás között eltelt medián idő 30 hónap volt. A terápia során a betegek leggyakrabban brachytherapiás kezelésben részesültek, 10 esetben önállóan, 8 esetben pedig külső sugárterápiával kombinálva. A kizárólag külső sugárkezeléssel kezelt betegek száma 2 volt. A külső besugárzást minden esetben CT/MRI-alapú besugárzástervezés előzte meg, a brachytherapia high dose rate after-loading technikával történt. A reirradiáció során alkalmazott kumulatív dózis 20–60 Gy között volt. *Eredmények.* A 37 hónapos medián követési idő végén a tényleges túlélés 60% (12/20), a lokális kontroll pedig 58 % (7/12) volt. A 12 élő beteg közül 7 tumormentes, 5 pedig tumorával él. Az elsődleges ellátást követően mellékhatásként kifejezett xerostomia alakult ki minden betegnél. Az ismételt besugárzásokkal összefüggő, súlyos (a Common Toxicity Criteria version 2.0 alapján grade 3 vagy annál nagyobbnak minősülő) késői mellékhatás eddig csak 2 esetben (10%) jelentkezett. A szerzők onkológiai eredményei a nemzetközi irodalmi adatok középső tartományába tartoznak, ugyanakkor betegcsoportjukban alacsony a radiogén mellékhatások előfordulása. Mindkét eredmény annak tulajdonítható, hogy a reirradiációs dózisok nem érték el az újabb irodalmi adatok szerinti optimális értékeket. *Következtetések.* Az epipharynxrákok lokális recidívájának ismételt besugárzása hatékony kezelési eljárás, melyet külső besugárzás és brachytherapia megfelelő kombinálásával célszerű elvégezni, lehetőség szerint 50–60 Gy körüli kumulatív dózissal. Ilyen dózisok alkalmazása mellett mintegy 40%-os ötéves túlélés érhető el még elfogadható (kb. 30%-os) kockázatok árán. A reirradiációval elérhető eredmények várhatóan tovább javíthatók, ha az ismételt sugárkezelések előtt az életképes daganatszövet kiterjedésének meghatározásához a PET-módszert is igénybe vesszük, mert így pontosabban lehet dönteni a brachytherapia és a külső besugárzás megfelelő kombinálásáról.

Kulcsszavak: epipharynxrák, lokális kiújulás, reirradiáció, sugárkárosodás

Re-irradiation treatment of recurrent nasopharyngeal cancer. *Patients and methods:* In the period between 1993 and 2000, 20 patients with nasopharyngael cancer were re-irradiated for locally recurrent carcinomas. The median duration between primary treatment and recurrence was 30 months. Brachytherapy was the method most frequently used in 10 cases alone, and in 8 cases in combination with external beam therapy. 2 patients underwent only external beam therapy. The external irradiation was performed with CT/MRI-based treatment planning. Brachytherapy involved a high dose rate afterloading method. The cumulative dose of re-irradiation was 20–60 Gy. *Results:* After a median follow-up of 37 months the overall survival and the local control were 60% (12/20) and 58% (7/12), respectively. 7 of the 12 surviving patients are currently tumour-free. After primary irradiation xerostomy occurred in all patients as an unavoidable side-effect of the treatment. A severe (grade 3 or higher according to the Common Toxicity Criteria version 2.0) late-side effect has so far been observed in 2 cases (10%). Authors' results lie in the medial range of the data in the international literature, though the rate of radiogen side-effects in the patient group is low. Both results are assumed to be a consequence of the re-irradiation dose being lower than the value considered optimum in the recent literature. *Conclusions:* Re-irradiation of locally recurrent nasopharyngeal cancers is an efficient treatment modality, which should be used as a combination of external beam therapy and brachytherapy. The optimum cumulative dose is about 50–60 Gy. This dose results in a 5 years survival rate of about 40% with an acceptable (30%) risk. The results of re-irradiation may be improved, if PET is used to determine the extent of the surviving tumour tissue. This can help in the choice of the proper treatment modality.

Key words: nasopharyngeal cancer, local recurrence, re-irradiation, side-effect

A rosszindulatú daganatos megbetegedések előfordulási gyakoriságának növekedése és az hatásosabb kezelések együttesen azt eredményezik, hogy mind több tumoros beteg él hosszabb ideig. A megnövekedett túlélési idő miatt növekvő gyakorisággal kell számolni az eredeti daganat kiújulásával vagy más daganattípusok kialakulásával. Napjainkban tehát aktuális kérdéssé vált, hogy egy korábban besugárzott vagy vele szomszédos terület ismételt sugárkezelése (újrabesugárzás, reirradiáció) mely esetekben, mekkora dózissal, milyen technikával és milyen eredményekkel, illetve mellékhatásokkal végezhető el. A betegek túlélését a helyesen megválasztott kezelés, életminőségét pedig (a tumoros folyamat következményei mellett) az egyes kezelési modalitások hatására kialakuló szövődmények befolyásolják.

A daganatok reirradiációja során az a cél, hogy a szükséges, teljes dózis ismételt leadásával kuratív hatás legyen elérhető a normális szövetek károsodási rizikójának még elfogadható növekedése árán. A fej-nyaki tumorok között leggyakrabban az orrgaratrákok helyi kiújulásának újbóli besugárzására kerül sor, aminek az a magyarázata, hogy e daganatok viszonylag sugárérzékenyek. A klinikai gyakorlatban az ilyen esetek reirradiációjának legfőbb korlátja a környező normális szövetek és a sugárzásra különösen érzékeny, ún. kritikus szervek (temporalis agylebeny, agyidegek, gerincvelő, temporomandibularis ízület, nyálkahártyák, csont, szem stb.) megelőzően kialakult vagy potenciálisan várható radiogén károsodása (3, 8, 11, 23, 25, 32, 35–36). Tanulmányunkban 20, lokálisan kiújult epipharynxrákos beteg reirradiációjáról számolunk be és elemezzük a lehetséges kezelési eljárások előnyeit és hátrányait.

Betegek és módszer

1993 és 2000 között 20, lokálisan kiújult epipharynxrákban szenvedő betegnél végeztünk reirradiációt. Az *1. táblázatban* tüntettük fel a betegek kezdeti és a kiújulás alkalmával megállapított stagingjét (15), valamint az epipharynx sugárkezelésére vonatkozó adatokat. Valamennyi betegnek laphámcarcinomája volt, melyek WHO szerinti megoszlása a következő: 1. típus (elszarusodó laphámrák): 2 fő; 2. típus (el nem szarusodó laphámrák): 1 fő és 3. típus (differenciálatlan rák): 17 fő.

A betegek első sugárkezelés előtti stádiumbesorolása kevéssé kiterjedt daganatos folyamatra utal, hiszen korai halálra vezető távoli áttétek nem fordultak elő, illetve azok subklinikus jelenlétét valószínűsítő nyirokcsomóstatus (N3) is csak 2 esetben volt megfigyelhető. A betegek elsődleges sugárkezelését több intézményben, eltérő összdózisokkal és besugárzási technikákkal végezték. A rendelkezésünkre álló adatok alapján az epipharynxra 19 esetben csak külső besugárzást adtak 61 Gy medián dózissal (szélső értékek: 46,5–70 Gy), egy esettől (2,5 Gy/napi frakció) eltekinve konvencionális (2 Gy/nap) frakcionálással. Egy beteg a külső sugárkezelést követően 20 Gy high dose rate (HDR) brachytherapiás boost-dózist is kapott. Egy esetben a sugárkezelés előtt kétoldali nyaki blockdissectiót is végeztek. A betegek közül egy neoadjuváns, három pedig adjuváns (szekvenciális) cisplatin tartalmú kombinált kemoterápiában is részesült.

A lokális epipharynxrák-recidíva az első sugárkezelés befejezését követően medián 30 hónap elteltével jelent meg (szélső értékek 10 és 204 hónap). A kiújulást minden esetben szövettanilag igazoltuk. A pontos stádiummegállapítás érdekében koponyabázis és nyaki CT-, illetve MRI-vizsgálat; kétirányú mellkasfelvétel és hasi UH-vizsgálat történt, melyeket 6 betegnél egésztest-FDG-(fluorodezoxiglukóz) PET-vizsgálat egészített ki. A restaging alkalmával megfigyelt stádiumbesorolás ismét csak arra utal, hogy a kiújulások nem voltak kiterjedtek, egyetlen betegnek sem volt klinikailag kimutatható távoli metastasisa, és regionális nyirokcsomóáttétek is csak az esetek 40%-ában (8 fő) jelentkeztek. A besugárzott bőr és lágyrészek állapotának klinikai vizsgálata egyik betegnél sem utalt kifejezettebb individuális sugárérzékenységre vagy a korábbi irradiációnak tulajdonítható, jelentősebb maradandó sugárkárosodásra. Az előbbi tényezők és az elsődleges irradiáció dózisai alapján az újrabesugárzás indikálható volt.

Az epipharynx reirradiációját 10 betegnél egyedüli brachytherapiával, 2 betegnél külső irradiációval, 8 betegnél pedig kombinált sugárkezeléssel végeztük. Az egyes sugárterápiás eljárások megválasztásánál a legfontosabb szempont a recidíva kiterjedése volt, így rT1-tumorok mellett inkább egyedüli brachytherapiát, míg előrehaladott daganatoknál kombinált besugárzási eljárásokat alkalmaztunk. A regionális nyirokcsomókban 8 szinkrón jelentkező recidíva ellátása 6 esetben egy vagy két oldali nyaki blockdissectióval történt, míg 2 beteg csak kemoterápiát kapott a folyamat előrehaladott volta miatt. A további kórlefolyás során négy beteg másodszorra, s közülük egy harmadszorra is részesült reirradiációban (ez utóbbi betegben a legutolsó besugárzást sebészi orrgaratcurretage is követte, s e kombinált kezelésekkel tumormentessé vált). A reirradiáció és a regionális nyirokcsomóműtétek után 11 beteg részesült adjuváns, cisplatin tartalmú, kombinált kemoterápiában.

Az orrgaratrákok recidívájának brachytherapiája során az intracavitalis HDR after-loading (AL)-kezelést Nucletron Microselectron készülékkel és a „PLATO" besugárzástervező program felhasználásával végeztük el. A brachytherapia alkalmával mindig két speciális epipharynxkatétert vezettünk az orrüregen keresztül az orrgaratba. A katétereket kontrasztanyagot tartalmazó folyadékkal feltöltött ballonokkal rögzítettük (*1. ábra*). Ezt követően a katéterek térbeli elhelyezkedését kétirányú röntgenfelvételek alapján rekonstruáltuk (általában egymástól 12–16 mm-re helyezkedtek el), majd kijelöltük az aktív megállási pozíciókat, a referenciapontokat és meghatároztuk a referenciadózist. A referenciadózist a ballon felszínétől 1 cm-re definiáltuk, ami megfelelt a katéter felszínétől számított 16–18 mm-re megadott dózisnak (*2. ábra A és B*). Számítógépes tervezéssel határoztuk meg a megállási időket az egyes aktív pozíciókban és AL-technikával végrehajtottuk a kezelést. Egyes esetekben az AL-kezelés tervezésénél CT-információkat is felhasználtunk (*3. és 4. ábra*). A külső sugárkezelést Siemens lineáris gyorsítón, előzetes szimulálást követően végzett CT-, majd a későbbiekben CT + MRI alapú besugárzástervezés segítségével végeztük el (TOMAS és VIRTUOS, illetve a PINNACLE besugárzástervező rendszerekkel).

Az egyedüli brachytherapiás reirradiáció medián dózisa 20 Gy volt (4 × 5 Gy vagy 5 × 4 Gy frakciókkal, a szélső értékek: 16 és 36 Gy), az egyedüli külső sugárkezelés dózisa 30–40 Gy volt. Az újrabesugárzások kombinált formájában az intracavitalis kezelés medián dózisa szintén 20 Gy (szélső értékek: 12 és 20 Gy) volt, míg a külső besugárzás során 30–40 Gy-t adtunk le.

Rövidítések: CT = komputer tomográfia; MRI = mágneses rezonancia képalkotás; PET = pozitronemissziós tomográfia

1. táblázat: A reirradiált orrgarattumoros betegek legfontosabb klinikai adatai (a nyakra leadott dózisok nem szerepelnek a táblázatban)

No.	Kezdeti stádium		Epipharynx sugárkezelés		Restaging		Eltelt idő (hónap)	Reirradiáció		Kumulatív dózis a besugárzások alatt		A beteg statusa a követés végén
	T	N	külső (Gy)	BT (Gy)	rT	rN		külső (Gy)	BT (Gy)	külső (Gy)	BT (Gy)	
	Reirradiáció BT-vel											
1.	3	0	66		1	0	10		4 × 4	66	16	D-vel él
2.	1	0	60		2	2	24		9 × 4	60	36	+ D
3.	2	2	50		1	1	24		5 × 4	50	20	DM él
4.	1	2	60		1	2	21		4 × 5	60	20	+ D
5.	2	2	66	5 × 4	1	0	24		4 × 4	66	36	DM él
6.	2	2	60		3	0	144		6 × 4,2	60	25,2	DM él
7.	1	0	70		1	1	24		5 × 4	70	20	DM él
8.	1	2	62		1	0	24		5 × 5	62	25	DM él
9.	2	0	60		1	0	24		5 × 4	60	20	DM él
10.	2	2	66		1	0	39		4 × 5	66	20	+ DM
	Reirradiáció külső besugárzással											
11.	4	0	70		4	0	23	30		100		+ D
12.	2	2	60		3	2	27		40	100		D-vel él
	Reirradiáció kombinált sugárzással											
13.	2	1	60		2	0	204	30	5 × 4	90	20	DM él
14.	3	3	60		2	0	54	32	5 × 5	92	25	+ D
15.	1	2	50		2	3	44	40	4 × 5	90	20	D-vel él
16.	3	2	66		2	1	60	40	5 × 4	106	20	D-vel él
17.	1	1	61		1	0	39		5 × 4	101	20	+ D
					4	0	16	40				
18.	2	2	60		1	0	30		4 × 4	100	16	D-vel él
					2	0	42	40				
19.	2	3	60		1	0	25	40		100	20	+ D
					3	1	18		4 × 5			
20.	1	0	46,5		2	0	204	40	4 × 4	116,5	40	+ D
					2	0	24	30	3 × 4			
					2	0	36		3 × 4			

BT = brachytherapia; DM él = daganatmentesen és; D-vel él = daganatával él; + DM = daganatmentesen, nem epipharynxrák miatt halt meg; + D = daganata miatt hal meg

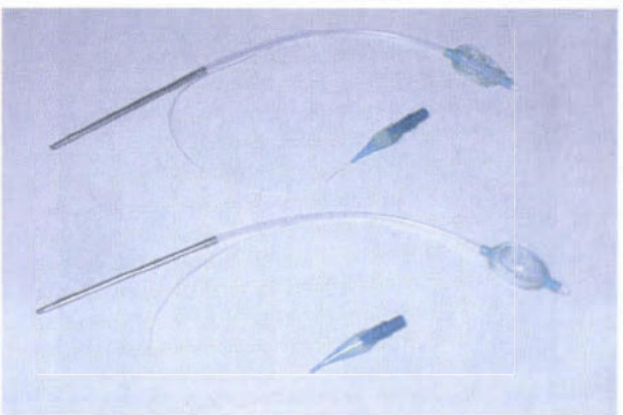
Eredmények

A 37 hónapos medián követési idő (szélső értékek 12 és 72 hónap) alatt a tényleges túlélés 60%-nak (12/20), a lokális kontroll pedig 58%-nak (7/12) bizonyult. A 12 élő beteg közül 7 tumormentes, 5 pedig tumorával él. A 8 elhalálozott beteg közül 7 esetében a lokálisan/regionálisan progrediáló tumor vezetett a halálhoz (egy betegnél ehhez hozzájárult a csontáttétek megjelenése is). Egy beteg elhalálozását második primer daganat (tüdőcarcinoma) okozta (miközben az epipharynx tumormentes volt). Az alacsony betegszám miatt részletes statisztikai analízis alkalmazását nem tartottuk indokoltnak.

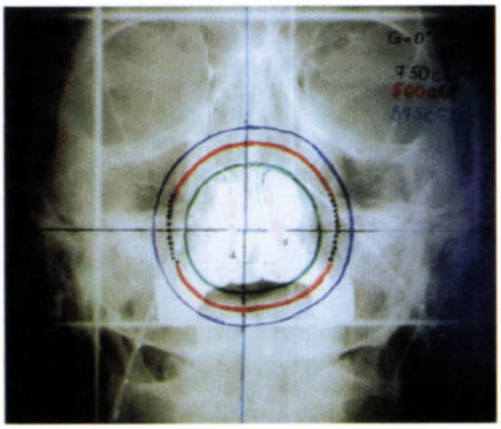
A késői radiogén mellékhatások közül a kifejezett xerostomia az első sugárkezelést követően minden betegnél bekövetkezett, s ez számottevően már nem fokozódott a későbbi irradiáció során. A Common Toxicity Criteria (Version 2.0) gradálása (5) szerint két (10%) grade 3 vagy azt meghaladó sugárkárosodást észleltünk (egy esetben 4 hét alatt gyógyuló hátsó garatfalnecrosist, illetve egy másik betegnél a IX. agyideg bénulás következtében fellépő maradandó lágyszájpadbénulást). Ezekben a betegekben a külső besugárzás, illetve a brachytherapia kumulatív dózisa 116,5 Gy + 10 × 4 Gy, illetve 62 Gy + 5 × 5 Gy volt (8. és 20-as számú beteg).

Megbeszélés

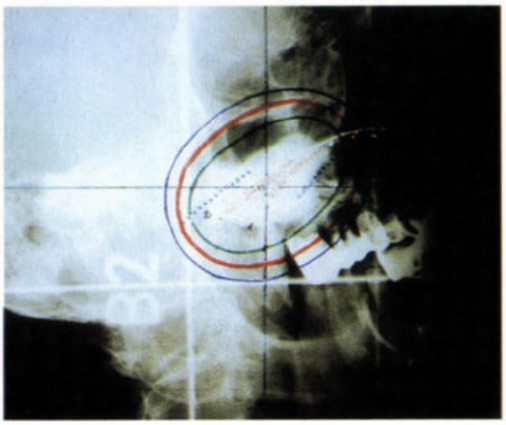
Az orrgaratrák elsődleges ellátásában jelenleg legfontosabb a sugárterápia, illetve a konkurens radiokemoterápia alkalmazása (3, 27). A hatékony sugárkezeléshez magas, 60 Gy-t meghaladó dózis és a tumor pontos CT/MRI, CT-PET-diagnosztikán alapuló lokalizálása szükséges, ugyanis csak ezekkel a módszerekkel csökkenthető a nehezen kezelhető helyi kiújulások előfordulása (13).



1. ábra: Orrgaratkatéterek üres és feltöltött ballonnal

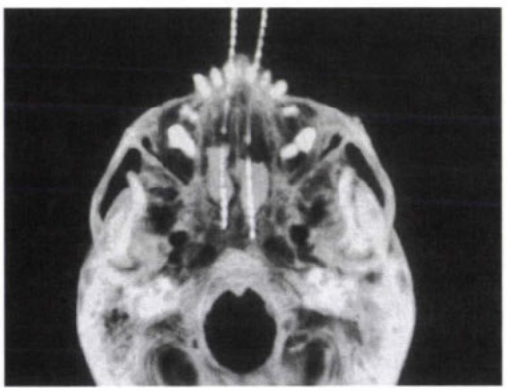


2/A. ábra: Az orrgaratkatéterek elhelyezkedésének elülső (A) és oldal (B) irányú röntgenfelvétele

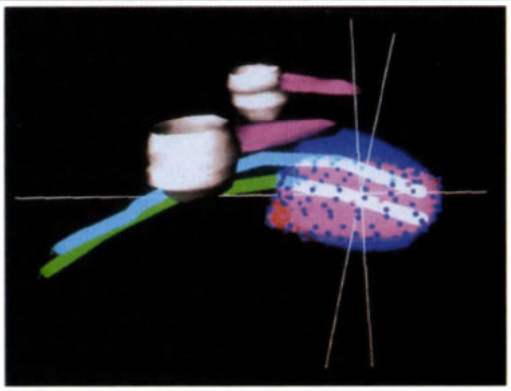


2/B. ábra: A piros pontok az aktív megállási pozíciókat, a kék pontok a referenciapontokat és a folytonos vonalak különböző izodózisgörbéket jelentenek. A piros folytonos vonal az előírt, 5 Gy-es izodózisfelülethez tartozik

Az elsődleges ellátással az összes stádiumban 35–60%-os 5-éves túlélés érhető el (29). A betegek 15–48%-ában kell számolni lokálisan perzisztáló vagy recidiváló, illetve új elsődleges tumorok megjelenésével a besugárzott mezőn belül vagy annak határán (6–8, 21, 25, 31–32). A szoros utánkövetés segít abban, hogy a recidívák korai, és így még eredményesen kezelhető stádiumokban (*5. ábra*) legyenek felfedezhetők (11, 23, 32, 35).



3. ábra: Az orrgaratban kontrasztanyaggal töltött ballonnal rögzített epipharynxkatéterek térbeli elhelyezkedése CT alapján rekonstruált felvételen

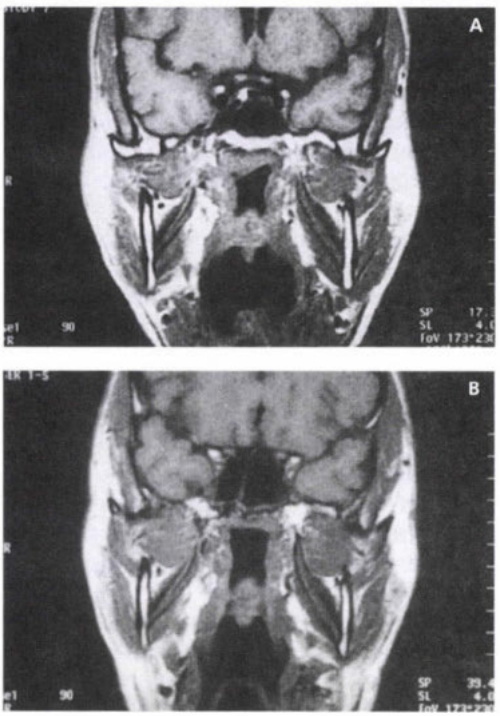


4. ábra: A katéterek (zöld és világoskék) elhelyezkedésének (szem barnás-rózsaszín, látóideg ciklámen színben) és a körülöttük kialakult dóziseloszlás háromdimenziós (piros a céltérfogat, kék pontok a referenciapontok és a kék felhő az izodózisfelület) ábrázolása

Az epipharynxrák lokális kiújulásának ellátására szóba jövő kezelési eljárások a sebészi beavatkozás, a kemoterápia és a sugárkezelés.

A *sebészi beavatkozások* (transpalatalis, transmaxillaris vagy transmandibularis nasopharyngectomia) csak szelektált, rT1-2 vagy ritkán rT3 kiterjedésű daganatok esetén végezhetők el, rutin eljárásként nem ajánlhatók. A szelektált, kis létszámú és korai stádiumú betegcsoportokban az egyedüli sebészi vagy kombinált (sebészi + posztoperatív sugárkezelés) kezelésekkel valamivel jobb túlélési eredményt értek el, mint az egyedüli újabb besugárzással (14, 20, 25). Emellett a sebészi beavatkozások 6% mortalitással és 7% súlyos vagy permanens mellékhatással jártak (14). Egyes szerzők a posztoperatív sugárkezelést pozitív vagy közeli sebészi szél (< 2 mm) esetében ajánlják 60 Gy dózisban, illetve konkurens radiokemoterápia formájában. *Hsu és mtsai* 60 recidíváló rT1-4 kiterjedésű orrgaratrákos betegnél végezték el a nasopharyngectomiát, illetve pozitív sebészi szél esetén a posztoperatív sugárkezelést is. A 2, illetve 5 éves teljes túlélést 56, illetve 30%-nak találták (20).

Az adjuváns kemoterápia és a konkurens radiokemoterápia szerepe a lokálisan kiújuló orrgaratrákok ellátásában még további vizsgálatok tárgyát képezi. Az eddigi adatok alapján azonban már egyértelműnek látszik, hogy ilyen esetekben az egyedüli kemoterápiának csak palliatív hatása van. A monokemoterápiás (methotrexat, cisplatin, carboplatin, 5-fluorouracil, bleomycin, vincristin, doxorubicin) kezelésre adott válasz a 10–30%-ot, a polikemoterápiára adott válasz a 40–50%-ot is elérheti, de a túlélést mindössze 5–6 hónappal hosszabbíthatják meg (11). Ígéretesnek tűnik a konkurens radiokemoterápia (külső sugárforrással) a helyi daganatmentesség és a túlélés javítására, mivel növeli a terápiás válasz időtartamát. Emellett lehetővé válik a sugárkezelés dózisának redukciója, ami csökkenti a reirradiáció következtében kialakuló súlyos mellékhatások gya-



5. ábra: Korai kiújult orrgaratrák (**A**) és a brachytherapiás kezelés után komplett remisszióban (**B**) levő beteg MRI-felvétele. Az MRI-felvételek közel azonos síkban készültek

koriságát. A konkurens kemoterápia fő összetevője a cisplatin, s emellett 5-fluorouracil, hydroxiurea vagy paclitaxel használatosak különböző kombinációkban (27, 34).

A lokálisan kiújult epipharynxrákok standard kezelésének jelenleg a *sugárterápia* tekinthető. A helyi recidívák újbóli besugárzása azért végezhető el sikerrel, mert az epipharynxrák viszonylag sugárérzékeny, és a környezetében elhelyezkedő normális szövetek sugárérzékenysége elfogadható mértékű. Ahogy az várható, a második sugárkezelés alkalmával *kuratív hatás* csak a *korábban leadott dózis* körüli értékkel érhető el (11, 21, 25, 32, 35). Ily módon konvencionális külső sugárkezeléssel a tumortömegtől függően makroszkopikus méretű tumor esetén 60 Gy, mikroszkopikus méretű tumor esetén 50 Gy összdózis szükséges a daganatkontroll eléréséhez. A korai stádiumú recidívák (rT1-2) sugárkezelésével mintegy 50%-os lokális kontroll érhető el, itt a terápiás sikertelenség hátterében inkább az elégtelen sugárdózis (< 50 Gy) vagy a mezőtévesztés áll, mintsem a tumor intrinsic radiorezisztenciája. Igen előrehaladott stádiumban (például rT4-es kiterjedésű daganat esetén) a sugárkezelés a dózistól függetlenül csak palliatív hatású.

A reirradiációt két fontos szempont miatt csak szelektált betegcsoportban szabad elvégezni. Egyrészt a késői radiogén normális szöveti károsodások gyakorisága az első sugárkezeléshez képest számottevően megnövekedik, amit csak akkor szabad vállalni, ha a beteg életkilátásai kedvezőek. A másik szempont az, hogy elsősorban a kis kiterjedésű, lokális recidívák kezelhetők eredményesen, és úgy tűnik, hogy az ilyen tumorok metastatizáló hajlama is alacsony (24). Saját megfigyeléseink is alátámasztják az utóbbi tényt, hiszen elsősorban korai recidíva eseteket tartalmazó betegcsoportunkban az elhalálozott betegek között csak egy esetben volt kimutatható távoli áttét (a betegeket a lokális/regionális tumoros tünetek következtében vesztettük el, és nem távoli metastasisok miatt). Az újrabesugárzás indikációjánál figyelembe kell venni az egyébként szokásos tényezők (a beteg általános állapota; a korábbi sugárkezelés összdózisa, fajtája, a frakcionálás sémája, a besugárzási mezők elhelyezkedése és mérete) mellett a két sugárkezelés között eltelt időt, valamint a normális szövetek (ezen belül a kritikus szervek) állapotát.

A két sugárkezelés között eltelt időnek egyrészt prognosztikai jelentősége van, másrészt egy bizonyos időintervallum eltelte a normális szövetek védelme érdekében szükséges. Klinikai megfigyelések szerint azoknál a betegeknél, akiknél legalább 2 év telt el az első sugárkezelés és a reirradiáció között, szignifikánsan jobb tumorkontroll várható, mint akiknél ez az idő rövidebb (3). Ez a megfigyelés arra utal, hogy a rövid időn belül kiújuló daganatok nagyobb mennyiségű sugárrezisztens, klonogén sejtet tartalmaznak, mint a későbbi időpontokban recidiváló tumorok. További lehetséges magyarázat, hogy a kiújuló daganatok agresszívebb viselkedésűek, mivel az első sugárkezelés során főleg a sugárérzékeny daganatsejtek pusztultak el, ami a tumorban a sugárrezisztens sejtek arányának növekedéséhez vezet. Az előző sugárkezelés után minimálisan egy évet, de célszerűbb ennél hosszabb időt (lehetőleg 3 évet) várni az újabb sugárkezelésig. Ez az elvárás a környezetben levő legjelentősebb kritikus szerv/normális szövet, a központi idegrendszer sugárérzékenységével és regenerálódási képességével kapcsolatos. A legfontosabb kísérleti bizonyítékot *Ang és mtsai* Rhesus majmok gerincvelején végzett tolerenciavizsgálata szolgáltatta. A majmok első sugárkezelése során a gerincvelőben 44 Gy volt az elnyelt dózis (szokásos standard körülmények közötti dózis az első fej-nyaki besugárzások alkalmával). Az 1, 2, illetve 3 év múltán végzett reirradiációk során azt találták, hogy a gerincvelő károsodásának 5%-os kockázatával az eredeti dózis 76, 85, illetve 101%-a volt leadható (2).

A második sugárkezelés előtt a normális szövetek állapotának klinikai felbecslésére mindenképpen szükség van. Ha a korábban irradiált térfogatban kifejezett fibrosis, oedema, teleangiectasia vagy atrophia alakult ki, akkor az jól jelzi az előzőleg leadott nagy helyi dózist vagy a fokozott egyéni sugárérzékenységet. Így az újrabesugárzás csak azoknál a betegeknél ajánlható, akiknél az első komplett sugárkezelés után a normális szövetekben a késői mellékhatásoknak legfeljebb minimális klinikai jelei figyelhetők meg (3). Magunk is ezt az elvet követtük, de szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy ilyen esetekben lehetőség szerint érdemes elvégezni néhány egyéni sugárérzékenységi vizsgálatot (bőrből vett fibroblast-kultúrákon vagy lymphocytákon). Ez azért lényeges, mert az emberek mintegy 5%-a fo-

kozottan érzékeny az ionizáló sugárzásra (19), és ilyen esetekben a dózis csökkentését, esetleg alternatív kezelési eljárások alkalmazását kell mérlegelni.

A klinikai tanulmányok szerint (lásd később) a reirradiációval elért eredmények nagymértékben függtek az alkalmazott besugárzási eljárástól, illetve azok kombinálásától. A sugárkezelés történhet konvencionális vagy stereotaxiás külső irradiációval, illetve brachytherapiával.

A konvencionális frakcionálással alkalmazott külső sugárkezelés előnye a brachytherapiával szemben az, hogy nagyobb tumortömeg ellátására alkalmas, kiszámíthatóbb, homogénebb dózisviszonyok érhetők el. Hátránya ugyanakkor, hogy az egyedüli formában leadott nagy dózis (60 Gy) a késői mellékhatások kockázatát jelentősen megnöveli. A radiogén szövődmények kialakulásának kockázata csökkenthető nagy energiájú (> 15 MV) sugárzással (a dózismaximum a felszíntől mélyebbre kerül, s így például megkímélhető a temporo-mandibularis ízület környéke), kisebb (5 × 5 cm, 6 × 6 cm) besugárzási mezőkkel, illetve konformális technika alkalmazásával (a konformális besugárzás azt jelenti, hogy a céltérfogat alakját tökéletesen követő dóziseloszlást alakítunk ki, mellyel nem csak a céltérfogat optimális ellátása érhető el, hanem a környező normális szövetek sugárterhelésének számottevő csökkentése is megvalósul). A sugárterhelés csökkenése érhető el a hiperfrakcionálással is (a szokásos napi frakció 2 részletben történő leadásával), mert így lehetőség van a két sugárkezelés közötti időben a normális szövetek regenerálódására. A külső sugárterápia kombinálása brachytherapiával, illetve kemoterápiával (konkurens radiokemoterápia) szintén azt a célt szolgálja, hogy a külső irradiáció dózisát csökkenteni lehessen (3, 31, 35).

A brachytherapiának kiemelt szerepe van a lokálisan kiújult orrgarattumorok kezelésében. Egyedüli formájában csak az orrgaratra lokalizálódó (rT1-2), felszínes tumoroknál jön szóba. Előnye, hogy a daganatban jelentős dózis érhető el, miközben a környező ép szövetek sugárterhelése a meredek dózisesés miatt biztonságos szinten tartható, így kevesebb mellékhatással kell számolnunk. Hátránya, hogy kiterjedt, mély szöveti recidívák, valamint koponyaalapi destrukció esetén egyedüli formában nem alkalmazható, csak kombinált sugárkezelés részeként. A brachytherapia interstitialis (közvetlenül a tumorba implantált sugárzó anyag) és intracavitalis formában alkalmazható (7, 16, 26). Ez utóbbi módszert Magyarországon nem alkalmazzuk.

Az utóbbi időben egyre több tanulmány foglalkozik a helyileg perzisztáló vagy kiújult epipharynxrákok stereotaxiás sugársebészeti módszerrel történő reirradiációjával (1, 4, 9, 21, 28). A stereotaxiás besugárzás gamma késsel vagy lineáris gyorsítóval végezhető, és általában 4 cm-nél kisebb, pontosan körülírt céltérfogat konformális sugárkezelésére alkalmas egyszeri magas (7–35 Gy, medián 20 Gy) vagy frakcionált kis dózissal (2,5 Gy/frakció 45–50 Gy összdózisig). A tumorkörnyéki gyors dózisesés következtében a szomszédos szövetek védelme igen hatékonyon valósítható meg. A sztereotaxiás besugárzási technikának a recidív epipharynxrákos betegek ellátásában játszott szerepe az alacsony esetszámok és a rövid követési idő miatt még nem ítélhető meg pontosan.

A lokálisan kiújult orrgaratrákok reirradiációjával elérhető fontosabb onkológiai eredményeket és a mellékhatások gyakoriságát a *2. és 3. táblázatban* foglaltuk össze. A eredmények szerények, hiszen az ötéves lokális kontroll, illetve a tényleges túlélés 15–40%, illetve 8–37% között van (3, 8, 21, 23, 25, 32, 37). Általánosságban elmondható, hogy reirradiációval lényegesen rosszabb túlélési eredmény érhető el, mint az azonos stádiumú és méretű tumorok elsődleges ellátásával. A külső besugárzás és a brachytherapia előnyeinek és hátrányainak mérlegelése alapján az várható, hogy onkológiai szempontból a kombinált (brachytherapia és külső) sugárkezelés a legeredményesebb, és a súlyos késői normális szöveti károsodások is ily módon csökkenthetők a leghatékonyabban. *Leung és mtsai* 91 rT1-3 kiterjedésű orrgarattumoros beteget kezeltek egyedüli külső besugárzással, egyedüli brachyterápiával (HDR intracavitalis ^{192}Ir), illetve a két módszer kombinálásával (25). Az egész betegcsoportra vonatkozó ötéves teljes, illetve daganatspecifikus túlélés 30, illetve 33%-nak bizonyult. A helyileg perzisztáló és kiújuló daganatok aránya a kombinált kezelés esetén volt a legkedvezőbb (43%), szemben az egyedüli külső sugárkezelés (61%) vagy egyedüli brachytherapia (50%) alkalmazásával.

Saját túlélési eredményeink még csak háromévesek, de prognosztizálhatóan 2 év múltán az irodalmi adatok középső tartományába esnek (35%-os ötéves tényleges túlélés várható a jelenleg 7 tumormentes beteg alapján). A lokális kontrollok alakulásánál is ugyanez várható. A legjobb onkológiai eredményeket feltehetőleg azért nem tudtuk elérni, mert a nemzetközi irodalomban javasoltnál alacsonyabb reirradiációs dózisokat alkalmaztunk. Ez elsősorban a rT1-es nagyságú és kizárólag brachytherapiával kezelt betegeinkre érvényes, mivel a lineáris quadratikus modell alapján elvégzett számítások szerint a késői hatások szempontjából a brachytherapia 20 Gy kumulatív dózisa kb. 30 Gy teleterápiás dózissal egyenértékű (12, 17).

A dózisértékeink megválasztásával kapcsolatban azt is szeretnénk megemlíteni, hogy a *2. táblázatban* szereplő nagyobb tanulmányok közül mindössze egy jelent meg 1997 előtt, tehát az epipharynxdaganatok teljes dózissal történő reirradiációjának elve viszonylag újkeletű.

Az újrabesugárzás szempontjából a *késői sugárkárosodások* a dózislimitáló tényezők. A késői radiogén mellékhatások a lassan proliferáló sejtekben (idegrendszer, lágyrészek, csont stb.) jönnek létre, általában progresszívek, permanensek, irreverzíbilisek, és 6 hónaptól akár 10 éven túli latenciaidővel is manifesztálódhatnak. A teljes dózisú reirradiáció során kb. a betegek 24%-ánál kell számolni súlyos késői komplikációkkal, melyek a következők lehetnek: trismus (16–30%), lágyrész- és csontnecrosis (20%), központi idegrendszeri károsodások (4–34%) és mortalitás (1,8–9,4%). Az említett kockázatok elsősorban az egyedüli formában alkalmazott külső sugárkezelés mellett jelentkeznek (3, 9, 10, 18, 23, 25, 30, 31). A késői súlyos komplikációk előfordulása a

2. táblázat: A nagyobb reirradiált orrgarattumoros betegcsoportok kezelési eredményei és a mellékhatások előfordulási gyakorisága (az egyes betegcsoportokra vetítve)

Szerző	Betegek	Ötéves lokális kontroll	Ötéves tényleges	Súlyos késői mellékhatások (%)	
Lee (23)	654	23	16	6,7	19
Yan (36)	219		23	> 29	> 12
Teo (32)	103	15,2	7,6	20,4	63
Chua (8)	97		36	34	30
Leung (25)	91	37,8	30	30	31
Hwang (21)	74	40	37	4	26
Saját betegcsoport*	20	58*	60*	5	5

*Hároméves becsült eredmények

3. táblázat: 140 reirradiált epipharynxrákos betegben jelentkező késői mellékhatások. Az értékek az egyes kezelési típusok teljes betegcsoportjára vonatkoznak (8)

Komplikáció típusa	Mellékhatás (%)		
	külső ± brachytherapia	egyedüli brachytherapia	összesen
Temporalis lebeny necrosis	16	3	12
Agyideg neuropathia/ /agyi károsodás	33	3	24
Súlyos hallás-károsodás	16	7	13
Látási zavarok	13	0	9
Endokrin diszfunkció	13	3	10
Trismus	41	7	30

külső sugárkezelés kumulatív dózisával mutat összefüggést, 100 Gy alatt az előfordulási arány 4%, míg 100 Gy feletti dózisnál 39% (29).

Saját betegcsoportunkban csak két (10%) grade 3 vagy annál súlyosabb mellékhatást észleltünk. Az irodalomban közölt értékeknél alacsonyabb átlagos előfordulási gyakoriságot az alacsonyabb kumulatív dózisok alkalmazásával hozzuk összefüggésbe. Említést érdemel azonban, hogy e két beteg közül, akinél súlyos mellékhatás jelentkezett, egyiknél a külső besugárzási sorozatok kumulatív dózisa a 100 Gy-t meghaladta (20. sorszámú beteg az *1. táblázatban*), a másiknál mindössze 62 Gy volt (8. sorszámú beteg az *1. táblázatban*). Ez utóbbi betegnél jelentkező lágyszájpadbénulás inkább az egyéni sugárérzékenységnek tulajdonítható, mint a magas besugárzási dózisnak.

Következtetések

Az epipharynxrákok lokális recidívájának ismételt besugárzása hatékony kezelési eljárás, melyet külső besugárzás és brachytherapia megfelelő kombinálásával célszerű elvégezni, lehetőség szerint 50–60 Gy körüli kumulatív dózissal. Ilyen dózisok alkalmazása mellett mintegy 40%-os 5 éves túlélés érhető el még elfogadható (kb. 30%-os) kockázatok árán. A reirradiációval elérhető eredmények várhatóan tovább javíthatók, ha az ismételt sugárkezelések előtt az életképes daganatszövet kiterjedésének meghatározásához a PET-módszert is igénybe vesszük, mert így pontosabban lehet dönteni a brachytherapia és a külső besugárzás megfelelő kombinálásáról (33).

Az epipharynxrákok újrabesugárzását olyan intézményekben lehet a leghatékonyabban végrehajtani, ahol megfelelő diagnosztikai eszközök, korszerű besugárzástervező rendszerek és besugárzókészülékek állnak rendelkezésre a recidívák korai felfedezéséhez, a kezelés megtervezéséhez és kivitelezéséhez. Az orrgaratrákok Magyarországon nem tartoznak a gyakori megbetegedések közé, hiszen a Nemzeti Rákregiszter 2000-ben 111 új esetet diagnosztizált (22), ezért a ritkán kórismézett lokális kiújulások reirradiációját (l. első oldal), célszerű lenne néhány, kellő tapasztalattal rendelkező központban végezni.

A tanulmány az OTKA T-25827 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Ahn, Y. C., Kim, D. Y., Huh, S. J.:* Fractionated stereotactic radiation therapy for locally recurrent nasopharynx cancer: Report of three cases. Head Neck, 1999, *21,* 338-345. – 2. *Ang, K. K., Jiang, G-L., Feng, Y. és mtsai:* Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2001, *50,* 1013-1020. – 3. *Avraham, E., Laura, D.:* Reirradiation of head and neck tumors. Benefits and toxicities. Head Neck Cancer, 1999, *13,* 825-836. – 4. *Buatti, J. M., Friedman, W.A., Bova, F.J. és mtsai:* Linac radiosurgery for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: rationale and technique. Head Neck, 1995, *17,* 14-19. – 5. Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria, Version 2.0. – 6. *Chen, K. Y. Flecher, G. H.:* Malignant tumours of the nasopharynx. Radiology, 1971, *99,* 165-171. – 7. *Choy, D., Sham, J. S. T., Wei, W. I. és mtsai:* Transpalatal insertion of radioactive gold grain for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993, *25,* 505-512. – 8. *Chua, D. T. T., Sham, J. S. T., Kwong, D. L. W.:* Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results for patients with computed tomography assesment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998, *41,* 379-386. – 9. *Chua, D. T. T., Sham, J.S.T., Hung, K. N.:* Salvage treatment for persistent and recurrent T1-2 nasopharyngeal carcinoma by stereotactic radiosurgery. Head Neck, 2001, *23,* 791-798. – 10. *Cooper, J. S., Fu, K., Marks, J. és mtsai:* Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, *31,* 1141-1164. – 11. *Crevoisier, R., Bourhis, J., Donenge, C.:* Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. J. Clin. Oncol., 1998, *16,* 3556-3562. – 12. *Dale, R. G.:* The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1985, *58,* 515-528. – 13. *Emri M.,*

Ésik O., Repa I. és mtsai: A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. Orv. Hetil., 1997, *138,* 2919-2924. – 14. *Fee, W.E., Robertson, J. B., Goffinet, D. R.:* Long-term survival after surgical resection for recurrent nasopharyngeal cancer after radiotherapy failure. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1991, *117,* 1233-1236. – 15. *Fleming, I. D., Cooper, J.S., Henson, D. E. és mtsai:* Szerk.: AICC. Cancer staging manual. 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997. – 16. *Fontanesi, J., Hetzler, D., Ross, J.:* Effect of dose rate on local control and complications in the reirradiation of head and neck tumors with interstitial iridium-192. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989, *17,* 365-369. – 17. *Fowler, J. F.:* The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989, *16,* 301-305. – 18. *Gillette, E. L., Mahler, P. A., Powers, B. E. és mtsai:* Late radiation injury to muscle and peripheral nerves. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, *31,* 1309-1318. – 19. *Hall, E. J.:* Radiobiology for the radiologist. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000. – 20. *Hsu, M. M., Hong, R. L., Ting, L. L. és mtsai:* Factors affecting the overall survival after salvage surgery in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma at the primary site. Experience with 60 cases. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2001, *127,* 798-802. – 21. *Hwang, J. M., Fu, K. K., Phillips, T. L.:* Results and prognostic factors in the retreatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998, *41,* 1099-1111. – 22. *Kásler M., Gaudi I.:* Nemzeti Rákregiszter 2000 – 23. *Lee, A. W. M., Foo, W., Law, S. C. K. és mtsai:* Reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, *38,* 43-52. – 24. *Lee, A. W. M., Foo, W., Law, S. C. K. és mtsai:* Recurrent nasopharyngeal carcinoma: The puzzles of long latency. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999, *44,* 149-156. – 25. *Leung, T. W., Stewart, Y. T., Wing-Kin, Sze és mtsai:* Salvage radiation therapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, *48,* 1331-1338. – 26. *Levendag, P. C., Meeuwis, C. A., Visser, A. G.:* Reirradiation of recurrent head and neck cancer : External and/or interstitial radiation therapy. Radiother. Oncol., 1992, *23,* 6-14. – 27. *Orecchia, R., Airoldi, M., Sola, B. és mtsai:* Results of chemotherapy plus external reirradiation in the treatment of locally advanced recurrences of nasopharyngeal carcinoma. Eur. J. Cancer B. Oral Oncol., 1992, *28,* 109-111. – 28. *Orecchia, R. Redda, M. G, Ragona, R.:* Results of hypofractionated stereotactic reirradiation on 13 locally recurrent nasopharyngeal carcinomas. Radiother. Oncol., 1999, *53,* 23-28. – 29. *Perez, C. A.:* Nasopharynx. In Principles and Practice of Radiation Oncology. Szerk.: Perez, C. A., Brady, L. W. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 897-941. old. – 30. *Schultheiss, T. E., Kun, L. E., Ang, K. K. és mtsai:* Radiation response of the central nervous system. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1995, *31,* 1093-1112. – 31. *Stewart, F. A.:* Re-treatment after full-course radiotherapy: Is it a viable option? Acta Oncol., 1999, *38,* 855-862. – 32. *Teo, P. M. L., Kwan, W. H., Chan, A. T. C. és mtsai:* How successful is high-dose (> 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1998, *40,* 897-913. – 33. *Udvaros I., Szakáll Sz., Oberna F. és mtsai:* Pozitronemissziós tomográfia a fej-nyaki tumorok diagnosztikájában. Magyar Onkológia, 2001, *45,* 169-172. – 34. *Vokes, E. E., Haraf, D. J., Mick, R. és mtsai:* Intensified concomitant chemoradiotherapy with and without filgastim for poor-prognosis head and neck cancer. J. Clin. Oncol., 1994, *12,* 2351-2359. – 35. *Wang, C. C.:* Decision making for reirradiation of nasopharyngeal carcinoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993, *26,* 903. – 36. *Yan J.-H., Hu Y.-H., Gu X.-Z.:* Radiation therapy of recurrent nasopharyngeal carcinoma: Report on 219 patients. Acta Radiol. Oncol., 1983, *22,* 23-38. – 37. *Zhang, E.-P., Lian, P.-G., Cai, K.-L. és mtsai:* Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma: Prognostic factors based on a 10-year follow-up of 1302 patients. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989, *16,* 301-305.

(Lengyel Erzsébet dr. *Budapest,* Ráth György utca 7–9. 1122
e-mail: homokora2001@yahoo.com)

Vivát!

Opel. Jó ötletek – jobb autók.

A klasszikus Opel sikerszéria folytatódik! Opel Viva Család: új választási lehetőség elérhető áron a családok számára!

Agila Viva 1.0 ..... 1 990 000 Ft-tól
Corsa Viva 1.0 (3 ajtós) ..... 1 999 900 Ft-tól
Astra Viva 1.2 (3 ajtós)..... 2 399 000 Ft-tól

Agila Viva 6,5l/100km, CO_2 156 g/km • Corsa Viva 5,6-6,3 l/100km, CO_2 135-151 g/km • Astra Viva 6,2-7,2 l/100km, CO_2 149-173 g/km

Opel Viva Család. Új autót mindenkinek!

Az Ön Opel-partnere:

Opel Danubia

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

Az **Országos Egészségbiztosítási Pénztár** Elemzési és Statisztikai Főosztálya (1139 Budapest, Váci u. 73/a.) felvételt hirdet

ELEMZŐ ORVOSI,
ELEMZŐ GYÓGYSZERÉSZI

munkakörök betöltésére.

Munkaköri feladatok:

adatösszefüggések elemzése, betegellátási folyamatokra jellemző mutatók képzése, azok rendszeres vizsgálata és az eredmények folyamatos publikálása.

A munkakörök betöltésének feltételei:

• szakirányú egyetemi szintű iskolai végzettség,
• számítógép felhasználói szintű ismerete,
• angol és/vagy német nyelvből legalább „C" típusú középfokú nyelvvizsga,
• hazai és nemzetközi szakirodalomban való jártasság,
• jó problémamegoldó és kommunikációs készség,
• magyar állampolgárság,
• büntetlen előélet,
• előnyt jelent a szakorvosi, szakgyógyszerészi végzettség.

Az írásbeli jelentkezéskor kérjük beküldeni:

• részletes szakmai önéletrajzot,
• iskolai végzettséget, szakképzettséget tanúsító okiratok hiteles másolatát,
• 3 hónapnál nem régebbi keltezésű hatósági erkölcsi bizonyítványt,
• 1 db fényképet.

Bérezés és egyéb juttatás a köztisztviselők jogállásáról szóló 1992. évi XXIII. törvény előírásai szerint.
A munkakörrel kapcsolatban érdeklődni a 350-4053 telefonszámon lehet.

A jelentkezéseket az OEP levelezési címére (1554 Budapest, Pf. 135.) dr. Móricz Ferenc főosztályvezető részére kell megküldeni.

Vasovagalis syncope talaján kialakuló átmeneti pitvar-kamrai Wenckebach-blokk

Makai Attila dr.[1], Sághy László dr.[1], Rudas László dr.[1], Szepes Attila dr.[2], Vincze Dóra dr.[1] és Fazekas Tamás dr.[2]

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent Györgyi Albert Orvos és Gyógyszertudományi Centrum, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Belgyógyászati Intenzív Osztály (igazgató: Csanády Miklós dr.)[1]
I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)[2]

Az eszméletvesztéssel járó rosszullétek hátterében gyakran vasovagalis syncope áll. Az autonóm idegrendszer hirtelen bekövetkező tónusváltozása révén kialakuló, komplex patomechanizmusú ún. neurocardiogen reflexsyncopéknak a túlsúlyban lévő efferens mechanizmus alapján különböző klinikai megjelenési formái vannak. A szerzők egy olyan beteg kórtörténetét ismertetik, akinek a tudatvesztését kevert mechanizmusú (vasodepresszoros és cardioinhibitoros) vasovagalis syncope okozta. A klinikai kép érdekes és ritkán dokumentált részét képezte a nagymértékű vagustónus-fokozódásra visszavezethető intermittáló másodfokú, Wenckebach-típusú pitvar-kamrai blokk.

Kulcsszavak: vasovagalis syncope, intermittáló pitvar-kamrai Wenckebach-blokk, billenőasztal-vizsgálat

Wenckebach AV block, as part of vasovagal syncope. Vasovagal syncope or common faint is the most frequent form of syncopes. With regard to the different involvement of the efferent mechanisms, several forms of the neurally mediated syncope syndromes are recognized. The authors present a case of mixed type vasovagal syncope, diagnosed by tilt table testing. The efferent mechanisms of syncope included Wenckebach type atrioventricular block due to increased vagal tone, and sympathetic withdrawal, reflected by sudden drop in the blood pressure. The significance and interrelationship of these factors are discussed.

Key words: vasovagal syncope, AV-nodal Wenckebach-periodicity, tilt table test

A vasovagalis vagy neurocardiogen syncope (VVS) az artériás vérnyomás és a pulzusszám komplex vegetatív idegrendszeri szabályozásának összeomlása következtében fellépő tudatvesztés (2, 3, 5, 6, 11, 13). Kialakulásában szívfrekvencia-csökkentő (cardioinhibitoros) és értágító (vasodepresszoros) komponensek egyaránt szerepet játszanak, és a kóresetek túlnyomó többségében a két szóban forgó patogenetikai tényező együttes és egymást erősítő jelenléte felelős a syncope létrejöttéért (3, 5, 6, 9, 13, 21). Régóta tudjuk, hogy az autonóm idegrendszer hirtelen bekövetkező tónusváltozásának nemcsak a VVS kialakulásában van döntő patofiziológiai szerepe, hanem számos klinikai arrhythmia vagy blokk beindításában és/vagy fenntartásában is (4, 7, 8, 16, 17, 20). Közismert, hogy számos olyan élethelyzet (például nyelés, köhögés, székelés, vizelés, Valsalva-manőver, vérvétel), illetve arrhythmia-kórforma (heveny posteroinferior szívizominfarktus, Coumel-típusú vagotoniás pitvarfibrilláció) létezik, amelynél az ingerképzési és/vagy az ingerületvezetési zavar kialakításában meghatározó szerepe van a supraventricularis szívizomterületek (sinus- és atrioventricularis-csomó, pitvari munkaizomzat) nagymértékű vagustónus-fokozódásra visszavezethető kardiodepresszív szívelektrofiziológiai eltéréseknek (1, 3, 10, 12, 13, 17). A sok tekintetben még ma is titokzatos kóreredetű VVS valójában egy olyan patofiziológiai eseménysorozat, amelynek döntő fontosságú korai összetevője az excesszív vagustónus-fokozódás, ami bizonyos esetekben még organikus szívbetegség híján is extrém sinusbradycardiához, sinuauricularis blokkhoz vagy éppen tartós (> 2,5 s) sinuscsomó-leálláshoz, máskor pedig első, másod- vagy harmadfokú paroxysmalis atrioventricularis (AV) blokkhoz vezet. Közleményünkben egy olyan beteg kóresetét ismertetjük, akinél a billenőasztal-vizsgálattal reprodukált hypotensio-bradycardia szindróma idején – a vagustónus fokozódásra visszavezethető AV-nodalis ingerületvezetés-gátlás jeleként – intermittáló, Mobitz I. típusú másodfokú pitvar-kamrai blokkot (Wenckebach-periodicitást) regisztráltunk.

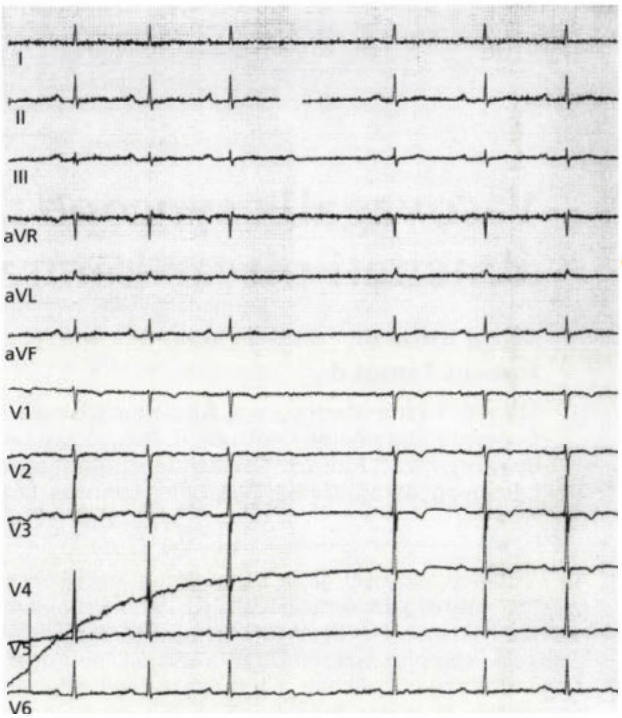
Rövidítések: VVS = vasovagalis syncope; AV = Atrio ventricularis; HUII = head-up tilt table, billenőasztal

Esetismertetés

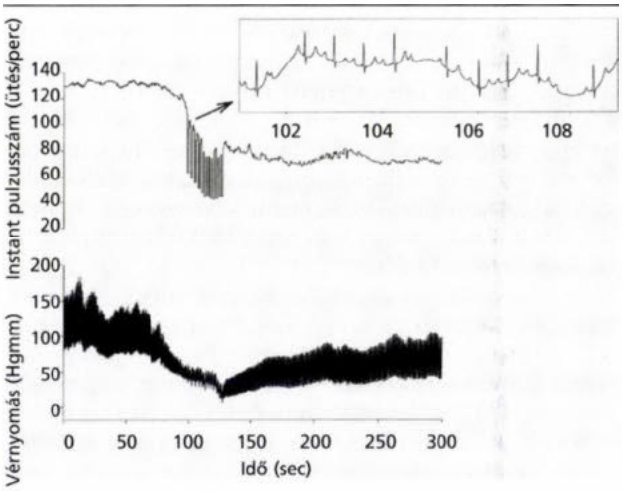
A 62 éves nőbeteg kórelőzményében szédülés miatti részletes ideggyógyászati kivizsgálással (negatív eredményű carotis-Doppler-ultrahang, koponya-CT és agyi SPECT-vizsgálat) szerepel. Felvételét megelőzően rendszeres

gyógyszeres terápiában nem részesült, AV-nodalis ingerületvezetést gátló gyógyszert (digitálisz, β-adrenerg-receptor-blokkoló, nem dihidropiridin Ca^{2+}-antagonista) nem szedett. Jelen felvételére bizonytalan mellkasi diszkomfort és palpitatio miatt került sor. Fizikális vizsgálata során kóros eltérést nem észleltünk. A felvételkor készített nyugalmi EKG-n csupán sinustachycardia látszott, akut szívizominfarktusra vagy ischaemiára utaló ST-T-hullám eltérések vagy egyéb kóros nem. A PQ-intervallum normális értékű (0,18 s) volt, s intraventricularis ingerületvezetési zavar sem volt megfigyelhető. Laboratóriumi eredményei normálisak voltak, beleértve a szérumelektrolitok és a troponin-T vérplazmaszintjét is. Külön említésre méltó, hogy a beteg a felvételkor vérvétel alkalmával elájult. A collapsus során átmenetileg sem szívműködést, sem perifériás verőérlüktetést nem észleltünk, ezért cardiopulmonalis újraélesztésre került sor, amely rövid idő elteltével eredményesnek bizonyult.

Echokardiográfiával strukturális szívbetegségre utaló kóros eltérést nem találtunk és negatívnak bizonyult a mellkasi szervek radiológiai, és a has ultraszonográfiás vizsgálata is. Pajzsmirigyműködése euthyreoticus volt. Az oesophago-gastro-bulboscopia refluxoesophagitis és hiatus hernia fennállását bizonyította. A 24 órás Holter-EKG-monitorozás során normális frekvenciájú sinus-rhythmus mellett néhány alkalommal spontán sinustachycardiás epizód jelentkezett, amelynek szaporasága egy alkalommal a 150/min-t is elérte. Enyhe sinusbradycardiával járó időszakok csupán az éjszakai órákban fordultak elő 57/min frekvenciaminimummal. Az EKG-monitorozás időszakában túlnyomórészt normális PQ-intervallum az éjszakai órákban néhányszor átmenetileg 260-400 ms-ra nyúlt, majd spontán visszatért a fiziológiás értékre. A maximális RR-időtartam 1680 ms volt, s egyetlen esetben sem haladta meg a 3 s-t. Egy alkalommal, szintén éjszaka, progresszív sinusbradycardia után AV-nodalis Wenckebach-periodicitást is detektáltunk, s a jelenség a későbbiekben egy panaszmentes időszakban készített EKG-n is megismétlődött (*1. ábra*). A beteg terheléses EKG-vizsgálata során igen alacsony terhelhetőség (4 MET) mellett korai és számottevő szívfrekvencia- és artériás vérnyomásemelkedést (220/120 Hgmm) észleltünk ritmuszavar, blokk vagy kórjelző ST-szakasz/T-hullám-eltérés nélkül. A korábbi, vérvétellel összefüggő collapsus alapján felvetődött VVS-hajlam lehetősége, ezért billenőasztalos (*head-up tilt table* = HUTT) vizsgálatot végeztünk. A billenőasztal döntése során a kiindulási 130/80 Hgmm-es artériás vérnyomás, illetve a 72/min frekvenciájú sinus-rhythmus a 60°-os pozíciót elérve megemelkedett (180/100 Hgmm, illetve 80–90/min). Ezen értékek a vizsgálat 50 perce alatt tartósan fennálltak, s eközben a páciens mindvégig panaszmentes volt. A vizsgálatot negatív eredményűnek vélve a beteget vízszintes helyzetbe engedtük vissza, amikor is bizonytalan rosszullétről, szédülésérzésről kezdett panaszkodni. A beteget ekkor ismét tilthelyzetbe emeltük, s ennek hatására az artériás vérnyomás 200/100 Hgmm-re emelkedett, majd hirtelen 70/50 Hgmm-re csökkent, miközben a szimultán regisztrált EKG-n először a PQ-időtartam megnyúlását, progresszív első fokú AV-blokkot, majd 5:4 pitvar-kamrai átvezetéssel járó Wenckebach-ciklusokat észleltünk (*2. ábra*). A vérnyomás- és EKG-eltéréseket – miként azt a beteg utólag elmondta – az általa mindig is észlelt spontán panaszokkal megegyező érzések, illetve tünetek (hányinger, verejtékezés, szédülésérzés) kísérték, majd hirtelen rövid ideig tartó eszméletvesztés, VVS alakult ki. A panaszok a tilt-helyzet megszüntetése után gyorsan enyhültek, majd megszűntek, a hemodinamikai állapot stabilizálódott. A klinikai kép és a pozitív eredményű billenőasztal-vizsgálat alapján kevert típusú, erős vasodepressor válasszal és intermittáló AV-nodalis Wenckebach-blokkal szövődő VVS-t kórismézünk. A beteget betegségének pontos természetéről részletesen felvilágosítottuk: tanácsoltuk, hogy a rosszullét bevezető tüneteinek jelentkezésekor, bárhol is tartózkodjék, üljön vagy feküdjön le; másrészről fölhívtuk a figyelmét arra, hogy vérvételre minden esetben fekvő testhelyzetben kerüljön sor. Specifikus gyógyszeres kezelést egyelőre nem kezdtünk. Elbocsátása óta tünetmentes, a VVS nem ismétlődött.



1. ábra: A tünetmentes időszakban regisztrált 12 elvezetéses EKG-n spontán AV-nodalis Wenckebach-blokk figyelhető meg (papírsebesség: 25 mm/s)



2. ábra: Billenőasztal-próbával reprodukált vasovagalis syncope idején készült artériás vérnyomás regisztrátum és pulzusintervallum tachogram. A felső panel az instant pulzusszámot mutatja be. Az instant pulzusszám 60*1/RR sec. A kinagyított EKG-részleten másodfokú, 5:4 pitvar-kamrai átvezetéssel járó Wenckebach-blokk látható

Megbeszélés

Az esetismertetés kapcsán három, lényegesnek látszó szempontra kívánjuk felhívni a figyelmet:

1. A HUTT-vizsgálattal provokált tünetcsoport minden tekintetben megegyezett a beteg spontán rosszulléteinek symptomáival. Csak ezen rendkívül lényeges feltétel fönnállása esetén beszélhetünk klinikai értelemben is pozitív eredményű HUTT-próbáról (3, 9, 13).

2. A HUTT-vizsgálat során regisztrált intermittáló másodfokú AV-blokk (Wenckebach-periodicitás) csak minden harmadik, ötödik szívciklus kimaradásához, vagyis viszonylag rövid – néhány másodpercig tartó kamrai pauzákhoz vezetett. A vizsgálat során folyamatosan, ütésről ütésre mért és rögzített artériás vérnyomás- és pulzusgörbe lépcsőszerűen leszálló („descending staircase") jellege (*2. ábra*) kísértetiesen hasonlít a Wenckebach-jelenséget már jóval az EKG felfedezése előtt leíró *Luciani* (1873) és *Wenckebach* (1899) klasszikus mechanogramjaihoz (18, 19). A 3:2, 5:4 Wenckebach-ciklusokat követő rövid kamrai pauzák önmagukban nem okoznak tudatvesztést okozó súlyos agyi hypoperfúziót, a VVS bekövetkezte tehát csak az artériás vérnyomás gyorsan bekövetkező erőteljes csökkenése alapján értelmezhető. A beteg jelentős hypotensióval és mérsékelt fokú bradycardiával járó rosszulléte tehát a széles körben alkalmazott ún. VASIS (*Vasovagal International Study*) klasszifikáció alapján ún. „kevert típusú" VVS-nak felel meg (3).

3. A HUTT-vizsgálattal provokált VVS ugyanolyan blokkal (AV-nodalis Wenckebach-periodicitással) szövődött, mint amilyen a Holter-EKG-monitorozás során spontán is előfordult. Kiemelésre méltó az a tény is, hogy a mesterséges orthostasissal (HUTT) kiváltott tranziens AV-blokk és a natív Wenckebach-periodicitás egyaránt progresszív sinusbradycardia nyomán jelentkezett, messzemenően igazolva az átmeneti vagustónus-fokozódás patogenetikai szerepét és az intermittáló Wenckebach-blokk autonóm idegrendszeri, funkcionális eredetét. A beteg spontán sinustachycardiás epizódjai és a terheléses EKG-vizsgálat során észlelt normális szívfrekvencia válasz, valamint az éber állapotban következetesen fiziológiás értékű pitvar-kamrai átvezetési (PQ) idő is arra utal, hogy organikus sinus- és/vagy AV-csomó-betegség nem áll fenn. Az infra-His, progresszív HV-intervallum-megnyúláson alapuló Wenckebach-periodicitás ellen szól, hogy betegünk EKG-ján intraventricularis ingerületvezetési zavarra utaló QRS-eltérés nem látható, arról nem is szólva, hogy emberben a bolygóideg csupán a proximalis. AV-nodalis ingerületvezetést modulálja. *Schauerte és munkatársai* egy új elektródkatéteres transvascularis módszer alkalmazásával emberben vizsgálták a parasympathicus idegingerlés nodalis szívizomterületekre kifejtett hatását és kimutatták, hogy az AV-csomót beidegző vagusrostok elektromos ingerlésével tranziens, magas fokú AV-blokk idézhető elő, pitvarfibrilláció fennállása esetén pedig csökkenthető az „átvezetett" kamrai frekvencia; az említett vagus hatásokat atropinnal természetesen fel tudták függeszteni (14, 15). Per analogiam, az általunk bemutatott eset azt példázza, hogy a VVS-ban létrejövő erőteljes átmeneti vagustónus-fokozódás is létrehozhat funkcionális eredetű AV-nodalis Wenckebach-blokkot. Mivel betegünk mellkasi panaszai alkalmanként lefekvéskor jelentkeztek, felvetődik, hogy a spontán Wenckebach-ciklusok kialakításában az ugyancsak vagovagalis gastrocardialis reflexet aktiválni képes, hiatus herniával együtt járó gastrooesophagealis reflux betegségnek is patogenetikai szerepe van; utóbbi miatt kezelését H_2-receptorblokkoló adásával egészítettük ki.

IRODALOM: 1. *Accurso, V., Winnicki, M., Shamsuzzaman, A. S. M. és mtsai:* Predisposition to vasovagal syncope in subjects with blood/injury phobia. Circulation 2001, *104,* 903-907. – 2. *Benditt, D.G., Sutton, R.:* Bradyarrhythmia as a cause of syncope. In Syncope: mechanisms and management. Szerk.: Grubb, B.P., Olshansky, B. Futura Publishing Co., Armonk, NY, 1998, 127-166. old. – 3. *Brignole, M., Alboni, P., Benditt, D. és mtsai (Task Force on Syncope, European Society of Cardiology):* Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. Eur. Heart J. 2001, *22,* 1256-1306. – 4. *Castellanos, A., Moleiro, F., Acosta, H. és mtsai:* Sudden Wenckebach periods and their relationship to neurocardiogenic syncope. PACE 1998, *21,* 1580-1588. – 5. *Fazekas T., Halmai L., Kardos A., és mtsa:* Neurocardiogen reflex-syncope, rejtett Kent-köteget felhasználó AV-reciprok tachycardia és paroxysmalis pitvareremegés együttes előfordulása. Orv. Hetil. 1996, *137,* 1815-1819. – 6. *Fenton, A. M., Hammill, S. C., Rea, R. F. és mtsai:* Vasovagal syncope. Ann. Intern. Med., 2000, *133,* 714-725. – 7. *Huang, S. K., Hauser, R. G., Ezri, M. D. és mtsai:* Normal electrophysiological findings in a patient with symptomatic intermittent advanced atrioventricular block. PACE 1983, *6,* 683-688. – 8. *Kosinski, D., Grubb, B. P.:* Syncope due to advanced atrioventricular block despite no demonstrable cardiac disease. PACE 1997, *20,* 997-998. – 9. *Lőrincz I., Fontaine, J. M.:* Billenthető ágyon fejjel fölfelé helyzetben (head up tilt table) végzett teszt alkalmazása az ismeretlen eredetű syncope diagnosztikájában. Orv. Hetil. 1995, *136,* 827-832. – 10. *Makai A., Zöllei É., Halmai L., és mtsa:* Valsalva-manőver kiváltotta pitvarfibrilláció. Orv. Hetil. 1999, *140,* 2811-2812. – 11. *Mathias, C. J., Deguchi, K., Schatz, I.:* Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. Lancet 2001, *357,* 348-353. – 12. *Patai, Á., Sipos, E. és Döbrönte, Z.:* Gastrooesophagealis reflux által provokált sinoatrialis block. Orv. Hetil. 1996, *137,* 687-690. – 13. *Rudas L.:* Cardiovascularis syncopék. In Klinikai szívelektrofiziológia és aritmológia. Szerk.: Fazekas, T., Papp, Gy., Tenczer, J. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1999, 418-456. old. – 14. *Schauerte, P, Scherlag, B.J., Scherlag, M.A. és mtsai:* Transvenous parasympathetic nerve stimulation in the inferior vena cava and atrioventricular conduction. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 2000, *11,* 64-69. – 15. *Schauerte, P., Mischke, K., Plisiene, J. és mtsai:* Catheter stimulation of cardiac parasympathetic nerves in humans. A novel approach to the cardiac autonomic nervous system. Circulation, 2001, *104, 2430-2435.* – 16. *Steinhaus, D. M.:* Atrioventricular conduction disturbance. In Syncope in the older patient. Szerk.: Kenny R. A. Chapman and Hall Medical, London, 1996, 185-200. old. – 17. *Strasberg, B., Lam, W., Swiryn, S. és mtsai:* Symptomatic spontaneous paroxysmal AV nodal block due to localized hyperresponsiveness of the AV node to vagotonic reflexes. Am. Heart J., 1982, *103,* 795-801. – 18. *Upshaw, Ch. B. Jr., Silverman, M. E.:* The Wenckebach phenomenon: a salute and comment on the centennial of its original description. Ann. Intern. Med. 1999, *130,* 58-63. – 19. *Upshaw, Ch. B. Jr., Silverman, M. E.:* Luigi Luciani and the earliest graphic demonstration of Wenckebach periodicity. Circulation 2000, *102,* 2662-2668. – 20. *Wallick, D. W., Martin, P. J.:* Brief vagal bursts can induce Wenckebach arrhythmia. Am. J. Physiol., 1989, 257, H935-941. – 21. *Wallin, B.G., Sundlöf, G.:* Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. J. Auton. Nervous Syst. 1982, 6, 286-291.

(Makai Attila dr., *Szeged,* Korányi fasor 7. 6720)

MEDICA®

Az orvosi rendelők és kórházak 34. világfóruma

Nemzetközi szakvásár és kongresszus

Düsseldorf
2002. november 20-23.

www.medica.de

BD-EXPO Kft.
Lövőház u. 30.
1024 BUDAPEST
Tel.: 346-0273
Fax: 346-0274
e-mail:
office@bdexpo.hu

Messe Düsseld

Diabetológia

Diabeteses mastopathia férfiakban: mammográfiás leletek. Weinstein, S. P. és mtsai (Department of Radiology, 3400 Spruce St., Philadelphia, PA 19104, USA): Radiology, 2001, *219*, 797–799.

A szerzők 1991 és 1998 között 12 diabeteses mastopathiát kórisméztek: tizet nőben és kettőt férfiban. Utóbbiakat ismertetik.

1. 42 éves férfi, aki 23 éve inzulinfüggő cukorbeteg. A bal mellében 4 × 5 × 3 cm nagyságú tömött csomót találtak. A betegnél vese- és pancreastranszplantációt végeztek már, és érbetegség miatt mindkét alsó végtagját amputálták. Mammogramon a mellében kötőszövetes-mirigyes szövet volt látható a subareolaris régióban. A kimetszett szövet diabeteses mastopathiának bizonyult.

2. 45 éves férfi, aki 24 éves kora óta inzulinfüggő cukorbeteg. Egy hónapja a bal mell bimbóudvara alatt 2 cm-e tömött, mobilis csomót tapint. Microangiopathiás és neuropathiás szövődményei vannak. A mammogram a retroareolaris régióban mutatta ki a képletet, amit gynaecomastiának tulajdonítottak. Szövettanilag diabeteses mastopathiának bizonyult.

Szövettanilag jellemző a lymphocytás ductitis és perivasculitis. A stromában sűrű fibrosist és vastag kollagénkötegeket találtak. A diabeteses mastopathia 6–37 éve fennálló inzulinfüggő cukorbetegség egyik szövődménye a sok közül.

Jakobovits Antal dr.

A dohányzás ártalmai

Dohányipari stratégiák az Európai Közösség dohányreklám szabályozásának befolyásolására. Neuman, M., és mtsai (Center for Tobacco Control Research and Education, Univ. of California, San Francisco, CA 94143 USA): Lancet 2002, *359*, 1323-1330.

A dohányipari vállalatok reklámozási és szponzorálási tevékenységének korlátozása világszerte a dohányzás elleni programok hatásos eszköze. Az Európai Közösség 1989-ben kezdeményezte a dohányreklám és szponzorálás szabályozását és 1998-ban fogadták el azt a direktívát, amely fokozatosan kiterjesztve 2006-ra mindenfajta dohányreklám és szponzorálás teljes tilalmát rendelte el. Az európai dohányipari vállalatok és más érdekelt szervezetek (például a Forma 1) intenzív lobbizást folytattak a direktíva ellen. Ebben elsősorban Németország, Dánia, az Egyesült Királyság és Görögország állt a dohányipar oldalára, olyan közismert személyiségekkel mint Helmut Kohl, Margaret Thatcher vagy Martin Bangemann, az Európai Bizottság tagja. A stratégia része volt az is, hogy az opponálók saját – a dohányipar által kidolgozott és „puha" intézkedéseket tartalmazó – ellendirektívát javasoltak az eredeti helyett. *[Ezek hasonlók a nálunk korábban érvényben volt szabályozáshoz, például tilos óriásplakáton cigarettát reklámozni iskolák közelében. Ref.]* A lobbizás folyamán a dohányipar igyekezett a háttérben maradni, és kerülni annak nyilvánvalóvá válását, hogy az oppozíciót ők mozgatják. A Németország által benyújtott kereset hatására az Európai Bíróság arra hivatkozva, hogy a direktíva egészségügyi jellegű és az egészségügy az Unión belül nem közösségi kompetencia, hanem a tagállamok hatáskörébe tartozik, 2000-ben hatályon kívül helyezte azt. A cikk szerzői eredetileg titkos, de az USA államügyészeinek a dohányipari vállalatokkal kötött megállapodása alapján nyilvánosságra hozott dohányipari dokumentumok alapján tárták fel a dohányipari vállalatoknak a reklámtilalom hatályon kívül helyezéséért folytatott tevékenységét. Ebben a dohányipar legerősebb szövetségese Németország volt. A Philip Morris megbízásából egy PR cég kész tervet dolgozott ki a német küldöttség számára a reklám- és szponzorálási tilalom elleni alkotmányos, jogi, gazdasági és filozófiai érvekkel. Mivel az EU-ban többségben vannak azok az államok, amelyekben a teljes dohányreklám-tilalom jelenleg is érvényben van, ezek az államok 2001-ben újabb javaslatot nyújtottak be az egységes Uniós szabályozás érdekében, figyelembe véve a korábbi jogi ellenérveket. Ennek keresztülvitele során le akarják vonni az eredeti javaslat kudarcának tanulságait, és megpróbálnak felkészülni a dohányipar ellenakcióira.

Vadász Imre dr.

Gasztroenterológia

Gastrooesophagealis reflux, Barett-oesophagus és az oesophagusrák. Shaheen, N., Ransofogg., F. (CB # 7080, UNC–CH, Chapel Hill, NC 27599-780, USA) JAMA, 2002, 287, 1972-1981.

A GORB a ritka, de növekvő gyakoriságú oesophaguscarcinoma rizikótényezője. A GORB következményeként az oesophagus nyálkahártyájában metaplasia alakul ki, Barett-oesophagus jöhet létre, amely már jelentősen növeli az oesophagus-adenocarcinoma előfordulásának gyakoriságát. Felvetődik a kérdés, érdemes-e ezért endoszkópos szűrést bevezetni? (Mint ahogyan azt az Amerikai Gastroenterológiai Kollégium is ajánlja.)

Szerzők az angolszász szakirodalomban fellelhető ilyen tárgyú kohorszvizsgálatokat tekintették át a kérdés vizsgáltat céljából.

Megállapítják, hogy a GORB tünetei igen gyakoriak. Az USA lakosainak 50%-a, hetente 20%-a panaszkodik ilyen tünetekre.

A nagy beteganyagon végzett megfigyelések bizonyítják, hogy minél gyakrabban és minél hosszabb ideig jelentkeznek a GORB tünetei, annál nagyobb a Barett-oesophagus előfordulásának és a rák kialakulásának a valószínúsége.

Ugyanakkor azonban, bár az incidencia dinamikusan növekszik, abszolút számban az oesophagusrák mégis csak kis számban fordul elő.

Tekintettel a GORB igen gyakori, az oesophagus-adenocarcinoma kisszámú előfordulására a szerzők megítélése, szerint csak az oesophagus-adenocarcinoma kiszűrése céljából

rendszeres szűrő jellegű oesophagoscopia bevezetése GORB esetén nem indokolt.

Pollák Richárd dr.

Hematológia

Elsődleges pajzsmirigylymphoma: heterogén megbetegedés. Thieblemont, C. és mtsai (Serv. d'Hématologie, Center Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon-Univ. Claude Bernard, 69495 Pierre Bénite, Franciaország): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, *87*, 105-111.

A pajzsmirigy elsődleges lymphomája igen ritka betegség, az összes lymphoma 1–2,5%-a mindössze, és a pajzsmirigy malignus betegségei között is 2–5%-ban fordul elő. 13 év alatt a lyoni szerzők 26 beteg adatait gyűjtötték össze, akikben pajzsmirigylymphomát diagnosztizáltak. Szövettani vizsgálattal alátámasztva a lymphomák 6 csoportját tudták igazolni, közülük az esetek fele diffúz nagy B-sejtes lymphoma volt (nem transzformált MALT-lymphoma ezen belül 30%). 23%-kal következett a MALT-lymphoma (mucosa-associalt lymphoid szövet lymphoma), majd csökkenő arányban: 12% follicularis lymphoma, Hodgkin-betegség 7%-ban, kis lymphocytás lymphoma és Burkitt-lymphoma 4–4%-ban.

Ezek közül a lymphomák közül a legrosszabb lefolyású a diffúz nagy B-sejtes lymphoma volt, ebben a csoportban volt az életkor a legmagasabb (66 év), (mint a többiben is) főként nők, és a pajzsmirigytumor mérete is itt volt a legkifejezettebb (átlagosan 9 cm). Cervicalis áttét már kifejezett volt ebben a csoportban és a pajzsmirigyre utaló vizsgálatok közül fele arányban lehetett normális TSH-t kimutatni. Ez a lymphoma 57%-ban már számos szervet is érintett. A MALT lymphoma esetek (6 beteg – 23%) valamennyien a nők köréből kerültek ki, és eltérően az előző csoporttól, valamennyiük esetében Hashimoto-thyreoiditis volt kimutatható és a lymphoma diagnózisának felállításakor valamennyi esetben hypothyreosist találtak. A többi lymphoma eset ilyen jellegzetességet nem mutatott, viszont egyre fiatalabb korosztályt érintett (pl. a Hodgkin-betegség esetében átlagosan 37 évet).

A betegek felét kitevő diffúz nagy B-sejtes lymphoma eseteiben több kemoterápiás formát alkalmaztak (radikális pajzsmirigy-eltávolítást nem), ennek ellenére a többi lymphomával összehasonlítva ebben a csoportban volt a túlélés a legrövidebb: 44% vs. 100%. A MALT csoportba tartozó lymphomák és a kissejtes lymphomák eseteiben egyértelműen teljes pajzsmirigy-eltávolítás történt, a IV. – előrehaladott – stádiumban alkalmaztak csak kombinált kemoterápiát, a 2 Hodgkin-kórban ugyancsak kemoterápiás kezelést folytattak sugárterápia nélkül. A MALT lymphoma eseteiben nem találtak olyan rutin klinikai vagy biológiai paramétert, amely alapján meg lehetett volna jósolni előre, hogy az előzetes Hashimoto-thyreoiditis MALT lymphomává alakul át.

A 26 különféle pajzsmirigylymphoma eset különböző klinikai megnyilvánulásokkal (láz, súlyvesztés, éjszakai izzadás) járt, és a prognózis is különböző volt. A cikk értékét a 44 irodalmi hivatkozás emeli.

Iványi János dr.

Képalkotó eljárások

A ductus venosus megjelenítése újszülöttekben. Vade, A. és mtsai (Department of Radiology, Loyola University Medical Center, 2160 S First Ave, Maywood, IL 60153, USA): J. Ultrasound Med., 2001, *20*, 681-687.

A magzati életben a ductus venosus a köldökvénát és a vena cava inferiort köti össze, lehetővé téve, hogy az oxigéndús vér a köldökvénából a portalis venás rendszert kikerülve a bal pitvarba jusson a vena cava inferioron és foramen ovalén át. A köldökvéna világrajövetel utáni záródásával a köldökvénában hirtelen csökken a véráramlás és vérnyomás, ami a vascularis összeköttetés (shunt) záródásához vezet. Ez a születés után néhány percen belül, de néha csak 37 nappal később következik be. A ductus venosus végleges záródása thrombussal történik, végül a vascularis összeköttetésből kötőszövetes átalakulással ligamentum venosum keletkezik.

A szerzők öt újszülöttet vizsgáltak, akik a 24–42. terhességi héten jöttek világra. Az átjárható ductus venosust a v. portae hepatis, a vena cava inferior vagy mindkettő hosszanti vetületében mutatták ki. A ductus venosus, a vena portae és cava inferior összeköttetését néha csak ferde vetületben tudták kimutatni.

Funkcionálisan zárt vagy obliterált ductus venosust azonosítottak, amikor ér nélküli képletet láttak, amelynek echogenitása a máj parenchymáénál nagyobb volt, a vena portae és a vena hepatica között. Az átjárható ductus venosust Doppler-szonográfiával a máj bal lebenyében lehet kimutatni, mint vascularis csöves szerkezetet, amely a köldökvéna folytatásában a vena portaet köti össze a vena cava inferiorral. Doppler-szonográfiával a ductus venosus záródása koraszülöttekben 37 és kihordott csecsemőkben 18 nappal a világrajövetel után mutatható ki. Elhúzódó átjárhatóság a koraszülötteken kívül veleszületett szívbetegségben (pitvari septumdefectus és tricuspidalis regurgitatio), pulmonalis hypertensio, magzati hydrops, multiplex koszorúérsipolyok, hypoplasiás jobb hepatoportalis rendszer és a máj zsíros infiltrációja esetén.

A ductus venosus funkcionális záródása a megszületés után az első percekben bekövetkezhet, amit a szisztémás keringés megváltozása okoz, amikor a véráramlás az érösszeköttetésben hirtelen csökken. A ductus venosus késői záródása koraszülöttekben a cardiovascularis és a tüdő éretlenségének tulajdonítható. A ductus venosus anatómiai záródása néhány nappal később a lumenen belüli kötőszövet-lerakódással kezdődik, ami 15–20 napos korban fejeződik be.

Doppler-szonográfiával látható, hogy a ductus venosus véráramlás hullámformái a szívciklust tükrözik. Az emberi magzatban a ductus venosus pulzatilis áramlása systolés és diastolés előrefelé áramlásból áll, diastole végi regurgitáció nélkül. A ductus venosus kétfázisos hullámformái kihordott és koraszülött újszülöttekben hasonlók. Idővel ezek kevésbé kétfázisúak, inkább monofázisosak a záródás kezdetét jelentve.

Jakobovits Antal dr.

A colorectalis tumorok májmetastasisainak PET- és intraoperatív UH-vizsgálata. Rydzewski, B. és mtsai (Edward Mallinckrodt Institute of Radiology Washington University School of Medicine USA): AJR, 2002, *178*, 353-358.

Kialakult májmetastasisok esetén a colorectalis tumoros betegek ötéves túlélési esélye minimális. A metastasisok sebészi eltávolítása lehetőséget ad a hosszabb túlélésre. De mindössze 10–20% azoknak a betegeknek a száma, akiknél a májmetastasisok operábilisak. Éppen ezért azok számának, nagyságának, elhelyezkedésének pontos preoperatív diagnózisa alapvetően

meghatározza a terápia lehetőségeit. A képalkotó vizsgálatok közül a CT-portográfia és az intraoperatív UH-vizsgálat tűnik a leghatékonyabbnak (85%), míg a CT-, MR-vizsgálatok csak 68% pontosságúak. Az elmúlt évtizedben a PET egyre jelentősebb szerephez jutott a tumordiagnosztikában.

A szerzők a colorectalis tumorok miatt kialakult májmetastasisok preoperatív PET- és ennek alapján kiválasztott betegek intraoperatív UH-vizsgálatait értékelik. 47 betegnél végeztek preoperatív CT- vagy MR-, PET- és intraoperatív UH-vizsgálatokat. A képalkotó módszerek eredményeit a sebészi és szövettani eredményekkel hasonlították össze. Összesen 87 malignus és 23 benignus gócos májelváltozást diagnosztizáltak a műtéteket követő szövettani vizsgálatok alapján. A képalkotó módszereket összehasonlítva a malignus elváltozások tekintetében a PET 93%, az intraoperatív UH 87% pontosságú volt, míg az egyéb módszerek eredményessége 78%-nak bizonyult. Az intraoperatív UH-vizsgálat mindössze 1 esetben módosította a terápiát. A felmérés viszonylag rövid (3 év) időszakában a PET-vizsgálatok alapján tervezett metastasisresectiók után a túlélés 77%, a tumormentesség 40% volt.

Puskás Tamás dr.

Nefrológia

Nephropathia 2. típusú diabetes mellitusban Remuzzi, G. és mtsai. (Dr. Schieppati at Mario Negri Institute, Via Gavazzeni 11, 24100) Bergamo, Olaszország), N. Engl. J. Med., Vol. 2002, *346*, 1145-1151

A cikk szokatlan módon egy rövid esetismertetéssel vezeti be a témát. A rövid bevezetés konklúziója egy kérdés: Mit tegyünk, hogy 2. típusú diabeteses betegünk vesekárosodása ne progrediáljon?

A 2. típusú diabetes mellitusszal (2 típ. DM) együtt járó nephropathia az Egyesült Államokban és Japánban a végstádiumú veseelégtelenség leggyakoribb oka. Az USA-ban évente másfélszer több diabeteses nephropathiás beteget fedeznek fel, mint 10 évvel ezelőtt. A helyzet Európában is hasonló. 1998-ban Észak-Amerikában a dialízis kezelésre került betegek 40%-a volt diabeteses nephropathiás.

A teendőket a szerzők az evidence based medicine oldaláról közelítik meg, így a cikk egy jól elfogadható vezérfonalnak is tekinthető.

A közlemény első felében összefoglalják a bizonyítottan hatékony lépéseket:

1. A microalbuminuria kimutatása és követése:

Minden frissen felfedezett 2. típ. DM betegnél tesztcsíkkal vizeletfehérje-vizsgálatot kell végezni.

Pozitív esetben 24 órás vizeletgyűjtésből kvantitatív fehérjemeghatározás történik. Amennyiben a 24 órás gyűjtés is kóros (tehát nem orthostaticus vagy terheléses proteinuriáról volt szó), ki kell zárni a proteinuria egyéb okait: vizeletfertőzés, fluor, cardialis dekompenzáció, kifejezett fehérjefogyasztás, súlyos stádiumú hypertonia betegség. Ezeket a tényezőket kizárva illetve kezelve újra megnézzük a 24 órás ürítést, és ha ez ismét fokozott, a szemészeti vizsgálat által feltárt retinopathtia megléte megerősíti a diabeteses nephropathia diagnózisát. Ekkor el kell kezdeni a kezelést. Normális szemfenéki kép kifejezett proteinuriával társulva inkább más, nem diabeteses eredetű nephropathiára irányítja a figyelmet.

Ha a tesztcsík nem mutat fehérjeürítést el kell végezni a mikroalbumin gyorsztesztet. Ennek pozitivitása esetén pedig gyűjtött vizeletből kvantitativ mikroalbuminürítést vagy albumin/kreatinin arány meghatározását kell kérni. Amennyiben ez is pozitív a fent részletezett okok kizárását és kezelését követően megismételjük a vizsgálatot, ha változatlanul magas az ürítés (20–300 mg/24 óra), kezdődő nephropathia áll fenn, és el kell kezdeni a kezelést. (A cikkben kitűnő folyamatábra segíti a teendők megértését.)

Negatív tesztek esetén évente ismételni kell a mikroalbumin kvalitativ vizsgálatát.

2. Terápiás lépések:

a) A szoros glykaemiás kontroll:

Az UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) bebizonyította, hogy akár szulfanilureával, akár inzulinnal jól beállított 2. típ. DM betegeknél a microvascularis szövődmények kialakulásának veszélye lényegesen csökkent. (A macroangiopathiás szövődményeké nem.) A tanulmány egy alcsoportjaként túlsúlyos betegeket is vizsgáltak, akiket metforminnal kezeltek. Itt is csökken a microangiopathiás szövődmények. Nefrológiai szempontból azonban vigyázni kell, mivel beszűkült vesefunkciók esetén a szer nem alkalmazható!

b) A vérnyomás beállítása:

Egyértelműen bizonyított, hogy az ACE inhibítorok (HOPE) és az AT-receptor blokkolók (Irbesartan Diabetetic Nephropathy Study, RENAAL losartannal) hatékonyan csökkentik a proteinuriát. Ez igaz önmagára a gyógyszercsoportokra (azaz placebóval összehasonlítva) és más antihypertensivumokhoz viszonyítva is.

A hyperkalaemia veszélye kicsi, a fenti tanulmányokban mindössze 1,5%-ban kellett emiatt megszakítani a kezelést, hyperkalaemiával kapcsolatos halálozás pedig nem fordult elő.

3. Nem bizonyított faktorok:

a) Egyéb antihypertensivumok hatása:

A Ca-csatorna-blokkolók közül a nem dihydropyridine csoportok előnyösen csökkenthetik a proteinuriát. A dihydropyridine csoport viszont ronthatja azt.

A béta-receptor-blokkolók az UKPDS szerint valószínűleg hasonlóan vesevédő hatásúak, mint az ACE-inhibítorok. Azonban még nem született olyan tanulmány, mely közvetlenül összehasonlította volna e téren a két gyógyszercsoportot.

b) Kombinációk: Elméletileg az ACE-inhibítorok és a diureticumok vagy nem dihydropyridine típusú Ca-csatorna-blokkolók kombinációja előnyös, nagy tanulmány még nem bizonyította ezt. Vizsgálták viszont a lisinopril és candesartan kombinációját. A tanulmány azt mutatta, hogy együtt alkalmazva jobban csökkent a porteinuria, mint akkor mikor a gyógyszereket külön alkalmazták.

c) Nem tisztázott egyértelműen a 2. típ. DM betegeknél elérendő célvérnyomás.

d) A dyslipidaemia kezelése:

13 kontrollált tanulmány metaanalízise azt mutatta, hogy a statinok alkalmazása csökkenti a proteinuriát. Ezt azonban nem biztos, hogy csak a lipidértékek mérséklése útján érték el.

e) A fehérjefogyasztás csökkentése:

1. típ. DM esetén bizonyították, hogy alacsony fehérjetartalmú diéta mérsékli a fehérjevizelést. 2. típ. DM-ban azonban nagy esetszámú tanulmány nem történt még.

f) A dohányzás elhagyása:

A dohányzás elhagyása 30%-kal csökkenti a nephropathiával szövődött 2. típ. DM esetén a betegség progresszióját.

Kérdéses az, hogy kimutatható proteinuria nélkül a 2. típ. DM-ban érdemes-e elkezdeni preventív céllal az ACE inhibitorok illetve a statinok adagolását.

A klinikai gyakorlat szemszögéből az Amerikai Diabetes Társaság és a Kanadai Diabetes Társaság a következőket javasolja:

– a 2. tip. DM diagnózisának felállításakor vizsgálni kell a mikroalbuminuriát

– szoros vérnyomáskontrollt kell alkalmazni (systolés vérnyomás 130

Hgmm, a diastolés 80 Hgmm alatt),

– szoros glykaemiás kontroll (glikozilált Hgb legyen 7% alatt),

– a fehérjefogyasztás ne legyen több, mint 0,8 g/nap/kg,

– az életmód-változtatás fontos: dohányzás elhagyása, súlycsökkentés, a sóbevitel és az alkoholfogyasztás csökkentése,

– ACE-inhibitorok és/vagy AT-receptor blokkolók (nem hypertoniás betegekben is),

– LDL-csökkentés 2,6 mm/l alá statinokkal.

A szerzők a fenti társaságok javaslatához az alábbi gondolatokat fűzik hozzá: ACE-inhibítor és/vagy AT-receptor-blokkoló bevezetését követően hét nappal ebben a betegcsoportban érdemes a vesefukciókat és a szérumkáliumszintet ellenőrizni. Ezt dózis emelés esetén is érdemes megtenni. Amennyiben ACE-inhibitort és AT-receptor blokkolót nem lehet alkalmazni, béta-receptor-blokkoló vagy nem dihydropyridine típusú Ca-antagonista alkalmazása jön szóba, további lehetőség alfa-receptor-blokkoló és nyújtott hatású dihydropyridine kombinálása.

Móczár Csaba dr.

Obezitológia

Tejtermékfogyasztás, obesitas és inzulinrezisztencia fiatal felnőttekben. A CARDIA tanulmány.
Pereira és mtsai (Dept. of Medicine, Children's Hospital, 300 Lougwood Ave, Boston, MA 02115, USA) JAMA, 2002, *287*, 2081-2089.

Mostanában fokozott figyelem irányul az inzulinrezisztencia szindrómának, ill. metabolikus szindrómának, vagy X szindrómának nevezett kockázati faktorokra.

Az inzulinrezisztencia szindróma (IRS) alkotórészei: az obesitás, glukózintolerancia, hypertensio és dyslipidaemia. Ezek a 2 típusú cukorbetegség és szívbetegség major kockázati faktorai. Manapság ezt a szindrómát fiatalokban is megfigyelik.

Feltételezik, hogy az obesitas, inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia glukózintoleranciát, dyslipidalmiát (alacsony szérum-HDL-koleszterin és magas triglicerid-koncentráció), hypertensiót eredményez és csökkenti a fibrinolitikus kapacitást.

Az IRS megszaporodását az elmúlt 3 évtizedben az USA összes rasszában, etnikumában, társadalmi csoportjában az obesitas és a 2. típusú cukorbetegség megemelkedett előfordulásával is összefüggésbe hozzák. Az IRS emelkedését részben magyarázhatja a cardiovascularis betegségek mostani – néhány évtizedes csökkenés utáni – tetőzése, sőt emelkedése.

Bár köztudott, hogy a diétának hatása van az IRS-re, nem vizsgálták még meg a tejtermékek (tt) fogyasztásának hatásait az IRS-szindróma kifejlődésére.

Tanulmányuk tárgya a tt-fogyasztás és IRS incidenciájának összefüggése volt, amelyeket az életmóddal és étkezési tényezőkkel összefüggésben vizsgáltak .

Az már közismert, hogy környezeti hatások, mint a dohányzás, a fizikai inaktivitás előmozdítják az inzulinrezisztenciát, de a diéta hatása az IRS-ra még kevéssé elfogadott. Az USA Mezőgazdasági Minisztériuma és az Amerikai Szív Egyesület az elmúlt 3 évtizedben alacsony zsírtartalmú diétát javasolt a cardiovascularis betegségek megelőzésére és kezelésére. Manapság néhányan megkérdőjelezik ezeket az ajánlásokat mert feltételezik, hogy a magas szénhidrátfogyasztás elősegítheti az IRS-t. Ezenkívül az egyszeresen és többszörösen telítetlen zsírsavak, a diétás rostok és a glikaemiás index azok a további diétás tényezők, amelyek az IRS előidézésében szerepelhetnek. A tejtermékek fogyasztása is hatással lehet az IRS kialakulására. Az elmúlt 3 évtizedben a tej fogyasztása szignifikánsan csökkent, bár epidemiológiai és experimentális tanulmányok szerint ezeknek kedvező hatásuk lehet gyermekben és felnőttben a testsúlyra. Továbbá a tejtermékek, vagy a kalcium csökkentheti a hypertensio, a coagulopathia, a coronariabetegség és a stroke kockázatát.

Az USA-ban 4 fővárosi körzet 18–30 éves 3157 fekete és fehér fiatal felnőttjét tanulmányozták. 1985–1986-tól 1995–1996-ig 10 éven át követték figyelemmel őket.

Standard kérdőívet használtak a korrekt összehasonlíthatóság érdekében. A kérdőíven a következő kérdések álltak: demográfiai állapot (kor, nem, rassz, képzettségi szint), viselkedési információk (fizikai aktivitás, pihenés, hivatalos, otthoni aktivitás hetente az elmúlt 12 hónapban, dohányzás.

A szokásos étkezési gyakorlatra kérdeztek az elmúlt 28 napról. 700 ételféleséget adtak meg abban a reményben, hogy egy olyan kérdőívet fejlesztenek ki, amely különböző populációk és etnikai csoportok számára használható eszközzé válik majd.

Tejterméknek vették, ha tejet fogyasztottak, vagy az étel fő alkotóeleme tej volt és nem fogadták el, ha csekély súly-, vagy kalória mennyiségben tartalmazott tejet. A leggyakrabban fogyasztott tt a tej vagy tejes ital volt, ezt követte a vaj, tejszín és a sajtok. A tej csökkentett zsírtartalmúnak számított, ha a zsírtartalma 2% volt és a sajt, ha 15% volt benne a tejzsír. Az adatokat komputerbe vitték. 5 kategóriát alakítottak ki a tt fogyasztása szerint.

Tekintetbe vettek más ételféleségeket is, amelyeknek az IRS kialakulásában szerepe lehet a tt mellett: gyümölcsöket, keményítőt tartalmazó és azt nem tartalmazó főzelékféléket, gyümölcsleveket alkoholmentes italokat és cukorral édesített italokat, teljes kiőrlésű és finomított gabonaféléket, húst és halat.

Egyéb befolyásoló faktorok: az energia bevitel, alkohol, rostok, koffein, szénhidrát, protein, össz-zsír, telített és telítetlen zsírsav a bevitt energia százalékában mikronutriensek kiegészítőkből és ételekből: kalcium, magnézium, nátrium, kálium és D vitamin.

Antropometriai (testsúly, -magasság, BMI, derék- és csípőkörfogat és -hányados) vérnyomás és éhezés utáni zsír (triglicerid, LDL-, HDL- koleszterinek) és cukoranyagcsere (éhomi vércukor, inzulin) vizsgálatokat végeztek, és az eredmények alapján sorolták az alanyokat az IRS csoportba (ha a 4-ből legalább két komponens kóros volt), vagy nem (ha 3 komponens negatív volt). Akiknek már az induláskor IRS-ük volt, azokat kizárták a vizsgálatból.

A tt fogyasztás a fehéreknél magasabb volt, mint a feketéknél a tt minden alcsoportjában is. A fehérek inkább fogyasztották a csökkentett zsírtartalmú termékeket. A magas BMI-jűek ritkábban fogyasztottak tejterméket, mint az alacsonyabb BMI-jüek, ez különösen feltűnő volt a feketéknél. A tt fogyasztás pozitívan kapcsolatban volt a teljes kiőrlésű gabona, gyümölcs-, zöldség-, telített zsírsav bevitellel és fordítottan a cukrozott alkoholmentes ital fogyasztással.

Feketékben az IRS összes alkotóeleme gyakoribb volt a dyslipidaemiát kivéve. Az IRS (amelynek 2, vagy több komponense a 10 éves követés alatt fejlődött ki) túlsúlyos feketékben közel 4 × és a túlsúlyos fehérekben közel 5 × volt magasabb a normális súlyúakhoz képest.

A tt-fogyasztás fordítottan függött össze az IRS-t alkotó összes betegséggel azokban, akik már kezdetben is túlsúlyosak voltak (BMI > 25) de azokban nem, akik soványak (BMI < 25). Az IRS 4 komponensének gyakorisága következetes csökkenést mutatott a 10 év alatt a túlsúlyosak-

nál ahogy a tt bevitel kategóriánként emelkedett. Ugyanez az összefüggés a normálsúlyúaknál gyengébb volt. A kedvező összefüggést nem figyelték meg a kezdetnél nem túlsúlyos egyedekben, talán ők védettek az IRS-val és obesitásszal szemben más életmódi vagy genetikus tényezők révén.

Bár az IRS szempontjából nem számít, de megjegyzik, hogy nem találtak összefüggést a tt-fogyasztás és a szívbetegség szempontjából lényeges magas LDL-C között.

Az IRS kifejlődésének valószínűsége (4 közül 2, v. több komponens) 72%-kal alacsonyabb volt túlsúlyosakban, ha a legmagasabb fogyasztói kategóriába tartoztak (35-nél többszöri fogyasztás/hét), szemben a legalacsonyabbal (10 alatt/hét). Ez az összefüggés érvényes mind a feketékre, mind a fehérekre és mind a két nemben.

A tt kívül a rostoknak és a proteinnek van szignifikáns összefüggése az IRS-val. Különösen a rostoknak erős a hatása: az IRS kifejlődésének valószínűsége 7-szeres azoknál, akik kevés rostot és tejterméket fogyasztottak a legmagasabb arányban fogyasztókhoz képest. A diétás proteinnek az IRS-val szintén pozitív az összefüggése, különösen az állati fehérjének.

Megvizsgálták, hogyan magyarázza a súlygyarapodás az IRS és tt fogyasztás összefüggését 10 év alatt. Az összefüggés fordított volt a tt-bevitel gyakorisága és az obesitas, a rendellenes cukorháztartás, emelkedett vérnyomás és diszlipidémia kifejlődése között fekete és fehér férfiak és nők körében. Lehetséges az is, hogy a tejcukor, protein és zsír a tt-ekben fokozza a jóllakottságot és csökkenti a túlsúly és obesitas kockázatát más magas szénhidráttartalmú ételekhez és italokhoz képest.

A diétás viselkedés vizsgálata a tt (különösen a tej) fogyasztásának csökkenését fedte fel az elmúlt néhány évtizedben, valamint a szódafogyasztás emelkedését és a nassolását gyerekek és adolescensek körében. *[Ref.: Magyarországon is probléma a gyermekek, serdülők tej- és tejtermék-fogyasztásának csökkenése, az „üdítők" fogyasztásának emelkedése az összes kedvezőtlen következményükkel.]* Az étrend megváltoztatásának fontos szerepe van az obesitas és a 2-es típusú cukorbetegség epidemiológiájában, de ugyanígy a szívbetegség tetőzésének vagy emelkedésének is, ami az USA-ban újabban észlelhető. Az az étrend, amelyet fokozott tt-fogyasztás jellemez, kifejezett fordított összefüggésben áll az IRS-val túlsúlyos felnőttekben és csökkentheti a 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség veszélyét.

Összegezve, tanulmányuk szerint az étrend, ha azt emelkedett tt-fogyasztás jellemzi megvédheti a túlsúlyos egyéneket az obesitas és IRS kifejlődésével szemben, amelyek a 2. típusú cukorbetegség és a szívbetegség döntő kockázati faktorai.

Rodé Magdolna dr.

Onkológia

Emlőaugmentatio után keletkezett angiosarcoma. Voigt, M. (Department of Plastic and Hand Surgery, Hugstetterstrasse 55, D-79106 Freiburg, Németország): Breast, 2001, *10*, 451-452.

A szerző 45 éves nőben kórismézett a bal emlőben angiosarcomát. A betegnél húsz évvel korábban kétoldali subglandularis kozmetikai emlőaugmentatio során szilikon gél implantátumot helyeztek be. A bal emlőben egy kis trauma következtében haematoma keletkezett. Ultrahanggal a bal emlőben az intakt implantátum körül részben szervült haematomát láttak. A vérömlenyt eltávolították, a tokot kimetszették és implantátumot helyeztek be. Három hónappal később a bal emlőben ismét haematoma keletkezett. A mágneses rezonanciavizsgálat az érintetlen kapszula alatt vérömlenyt talált, ezen kívül a nagy mellizom felett egy kis képletet. Az implantátumot eltávolították és a képletet excindálták. A szövettani vizsgálat malignitást mutatott, ezért egy héttel később módosított radikális mastectomiát végeztek. A végső diagnózis angiosarcoma volt. Két hónappal később 3 agyi és egy bal láb áttétet mutattak ki. Besugárzás után kemoterápiát alkalmaztak, de a kezdeti diagnózis után tíz hónappal a beteg meghalt. Az első vérzés az angiosarcomából származhatott kis trauma után, de a második esetben trauma nem történt. Az angiosarcomát mirigyes szövet vette körül, és csak a második vérömleny vizsgálatakor a mágneses rezonancia mutatta ki, denzitása hasonló volt a haematomához, ezért a daganat diagnózisát csak a biopsziás minta szövettani feldolgozása biztosította.

Jakobovits Antal dr.

Az emlőrák kezelését követő karmegbetegedés gyakorisága: Ausztrál Emlőrák Tanulmány. McCredie, M. R. E. és mtsai (Department of Preventive and Social Medicine, of Otago, PO Box 913, Dunedin, New Zealand Új Zéland): Breast, 2001, *10*, 515-522.

A szerzők 809 kezelt emlőrákost életkor szerint 3 csoportba soroltak: < 40, 40–49 és 50–59 évesekre. A kezelt betegek 80%-át 1996-ban vagy 1997-ben kórismézték és a felmérésig átlagosan 3,1 (1,7–4) év telt el. A betegek 60%-a emlőmegtartó műtéten, 95%-a hónalji nyirokcsomó-eltávolításon és 66% besugárzáson esett át. A 809 beteg közül 104 (13%) nem számolt be kar- vagy vállpanaszról 6 hónappal a diagnózis után. A többiek panaszai: karmerevség, duzzanat, zsibbadtság és fájdalom. Ezek közül csak egy panasza, illetve tünete volt 19%-nak, a kettő 28%-nak, három 24%-nak és mind a négy 16%-nak. A karduzzanatról panaszkodó 319 (39%) beteg többségének még más karbetegsége is volt (85%-nak zsibbadt, 75%-nak fájt a karja), 50%-nak merev volt a válla, míg sokan a másik két tünetről panaszkodtak. A karduzzadás foka nem volt az életkorral kapcsolatban. Akik rákját 4 vagy több évvel előbb kórismézték, közülük 75%-nak legalább egy panasza volt. A karduzzanat gyakoribb kövérekben és alacsonyabb iskolázottságúakban. A hónalji nyirokcsomó-eltávolítás megkétszerezi a karduzzadást azokkal szemben, akiknél ilyen beavatkozás nem volt. A lymphoedema fő kóroktani tényezője a hónalji beavatkozás és nem az emlőműtét (mastectomia, emlőmegtartó műtét) vagy a besugárzás.

A karvizenyő az emlőrák kezelése után más betegségekkel gyakran társul, de a napi tevékenységét csak kevés betegnek befolyásolja. A szerzők meggyőződése, hogy amíg a karmegbetegedések előfordulása lényegesen nem csökken, a betegeket a műtét előtt fel kell világosítani a mellékhatások valószínűségéről és természetéről.

Jakobovits Antal dr.

Az emlőrák konzervatív kezelése, mint választási lehetőség idős betegek számára. Vlastos, G. és mtsai (Singletary S. E.: Department of Surgical Ocology, 1515 Holcombe Boulevard, Box 444, Houston TX 77030, USA): Cancer, 2001, *92*, 1092-1100.

Az újonnan felfedezett emlőrákosok majdnem fele és az emlőrákban meghalt asszonyok $^2/_3$-a 65 éves vagy idősebb. Az 55 évesnél fiatalabb emlőrákos nők többsége (64–88%)

módosított radikális mastectomiában részesült, kivéve a 85 évesnél idősebbeket, akiknél inkább részleges mastectomiát végeztek. Az 1990-es évek közepétől már gyakrabban végeztek minimális sebészeti beavatkozásokat, gyakran a hónalji nyirokcsomók dissectiója nélkül, posztoperatív besugárzással vagy anélkül.

A Texasi Egyetemi Anderson Rákközpontban 1970-től 1994-ig 1325 nőnél végeztek emlőkonzerváló műtétet. Ezek közül 229 beteg kora 65 év volt a diagnózis megállapításakor, 45 beteget különböző okból kizárva, 184 beteg maradt. Az összes betegnél szegmentális mastectomiát végeztek és adjuváns besugárzást végeztek. A szövettanilag bizonyított nyirokcsomóáttét eseteiben doxorubicin alapú adjuváns kemoterápiát adtak. 1994 óta minden ösztrogén- és/vagy progeszteronreceptor pozitív betegnek tamoxifent adtak. A betegek kora 65 és 88 év között volt. A daganatok nagysága 0,5–6 cm között volt. A betegek 92%-a I. és II. stádiumban volt. 73%-nál szegmentális mastectomiát és hónalji dissectiót, a maradék 27%-nál pedig egyedül szegmentális mastectomiát végeztek. A betegek 69%-ának invazív ductalis rákja volt. 119 esetben ismert volt az ösztrogénreceptor-status: 81% pozitivitással és 101 esetben a progeszteronstátus 67%-os pozitivitással. Regionális recidíva 5%-ban következett be 1–11 év múlva: hét betegnek csak az emlőben, egynek mindkét emlőben és a hónalji nyirokcsomóban és egynek csak a hónaljban. A leggyakoribb távoli áttét a tüdőben fordult elő. A leggyakoribb társbetegségek: hypertensio, ischaemiás szívbetegség, arrhythmiák, arthritis, osteoporosis voltak.

A szegmentális mastectomia adja ugyan a szebb kozmetikai eredményt, mégis az idős betegek számára a standard mastectomia a gyakori kezelési mód. Az életminőség szempontjából a tájéki recidíváknak van jelentőségük.

A tamoxifen kezelést az idős betegek jól tűrik. A betegek több, mint felénél a daganat progrediált, ezért műtét vagy besugárzás vált szükségessé. Ezért a tamoxifen csak súlyos egyéb betegség esetén jön szóba, ami a műtét lehetőségét kizárja.

Végeredményben az emlő konzervatív sebészi kezelése kiváló túlélést biztosít, bár sok betegnél végeznek radikális mastectomiát vagy minimális beavatkozást besugárzás nélkül. Az idős betegeknek ugyanolyan joguk van a kezelési lehetőségek kiválasztásában, mint a fiatalabbaknak.

Jakobovits Antal dr.

Konzervatív módon kezelt, fiatalkori emlőrák lefolyása a BRCA 1/2 status függvényében. Haffy, B. G., Harrold, E., Khan, A. J. és mtsai (Dept. of Therap. Radiology, Surgery, Pathology and Genetics, Yale University School of Medicine, New Haven CT, USA): Lancet, 2002, *359*, 1471-1477.

A szerzők megfigyeléseiket 1975 és 1998 között operált, 127, 42 évnél fiatalabb, BRCA1 és BRCA2 meghatározásban részesült, emlőmegtartó műtéten átesett emlőrákos nő kezelése és ellenőrzése során tették.

Megállapították, hogy a BRCA1 és bRCA2 mutációval rendelkező betegek kórlefolyásának prognózisa rosszabb, mint a negatív esetekben. Ilyenkor lokális recidívák, ellenoldali emlőrákok gyakrabban fejlődnek ki.

BRCA1 és BRCA2 pozitív esetekben a kemoprofilaxisnak és az aktívabb posztoperatív kemoradioterápiának értéke mellett törnek lándzsát. Még annak a lehetőségét is felvetik, hogy ilyenkor a bilateralis mastectomia is indokolt lehet a visszamaradt emlőállományban jelentkező újabb tumorok kifejlődésének megakadályozására.

Besznyák István dr.

Orvosi technika

Szívritmuszavarok eszközös kezelése. Kusumoto, F. M., Goldshlager, N. (Electrophysiology and Pacing Service, Division of Cardiology, Dept. of Medicine, Lovelace Medical Center, 5400 Gibson Blvd SE, Albuquerque, NM 87108, USA): JAMA, 2002, *287*, 1848-1852.

A beültethető pacemakerek (1958.) és cardioverter defibrillátorok (ICD, 1980.) megjelenésük óta a bradycardia és a kamrai ritmuszavarok egyre gyakrabban alkalmazott kezelési eszközeivé váltak. Az első beültethető készülékek nagy méretűek voltak (200 cm^3), implantációjuk hosszú hospitalizációt és posztoperatív felépülési időszakot igényelt. Ezzel szemben a mai készülékek sokkal kisebbek (9–45 cm^3), beültetésük gyakran kórházi befekvéssel sem jár, programozhatóságuk pedig lényegesen szélesebb lehetőségeket kínál. Az elmúlt években a pacemakerek és ICD-k beültetésének indikációi számos nagy klinikai tanulmány eredményeinek következtében jelentősen szélesedtek. Az Egyesült Államokban 1997-ben már 153 000 pacemakert és 29 000 ICD-t ültettek be.

Pacemakerek

A modern pacemaker rendszer általában egy vagy két, a jobb pitvarba, ill. a jobb kamrába a v. subclavián, ill. a v. cephalicán bevezetett elektródából és a kulcscsont alatti régióban subcutan beültetett generátorból áll. A készülék nem csak áram leadására (2–4 mA) és ezáltal a szívizomzat ingerületbe hozására, de a saját szívműködés érzékelésére is képes.

Sinuscsomó-diszfunkció. A sinuscsomó-diszfunkcióban (sinuspauzák, sick sinus szindróma, bradycardia-tachycardia szindróma) többféle pacemakertípus alkalmazható. Az *együregű pitvari készülék* megakadályozza a bradycardia kialakulását megfelelő AV-átvezetés mellett, de nem alkalmas a bradycardia kezelésére AV-blokk fellépése esetén. Az együregű kamrai készülék mind sinuscsomó-diszfunkció, mind AV-blokk fennállása esetén megakadályozza bradycardia kialakulását, de az AV-szinkronitás megtartása nélkül. A kamrai ingerlés ugyanakkor az AV-csomón keresztül retrográd vezetést is eredményezhet a pitvarok felé. A zárt mitralis és tricuspidalis billentyűk mellett bekövetkező pitvari kontrakció miatt a pitvari nyomás emelkedése, a megfelelően időzített AV-kontrakció elmaradása klinikai tünetek, ún. pacemaker szindróma (syncope, praesyncope, gyengeség, hányinger) kialakulásához vezethet. A *kétüregű készülékek* alkalmazása az AV-szinkronitás megtartásával csökkenti a pacemaker szindróma incidenciáját. Az AV-szinkronitást megtartó ingerlés számos vizsgálat szerint csökkenti a krónikus pitvarfibrilláció és a thromboemboliás szövődmények kialakulásának valószínűségét, a szívelégtelenség progresszióját. A sinuscsomó-diszfunkciós betegek 50%-a munkavégzésre csökkent szívfrekvencia-növekedéssel reagál. A frekvenciaadaptált készülékek különböző szenzorok segítségével (mozgás, percventiláció) mérik a metabolikus igényt, és ehhez igazítják az ingerlés frekvenciáját.

AV-vezetési zavarok. Pacemakert kell beültetni az AV-blokkos szimptómás, ill. II. és III. fokú AV-blokkos aszimptómás betegek megfelelő eseteinél. Az AV-blokkos betegeket együregű kamrai, vagy kétüregű készülékkel lehet kezelni. Mivel retrográd vezetés ezen betegek 70–75%-ánál nem áll fenn, a pacemaker szindróma kialakulásának még együregű készülék beültetése esetén is kicsi a valószínűsége.

Cardiomyopathia. Előrehaladott szívelégtelenségben szenvedő dilatatív cardiomyopathiás (DCM) betegekben a pacemaker kezelés hasznos

adjuváns terápia lehet, nem csak az AV-kontrakció optimális időzítésével, de a kamrai kontrakció optimális mintázatának kialakításával is. A DCM-es betegek 5–15%-ának a kóros kamrai kontrakció következtében széles QRS-e van. A jobb kamrai ingerlés mellett a sinus coronariusba vezetett elektróda segítségével lehetővé válik a bal kamrai aktiváció meggyorsítása és koordináltabbá tétele. A tágult bal kamrájú, alacsony ejekciós frakciójú, széles QRS-komplexussal rendelkező betegeket vizsgáló MUSTIC és MIRACLE tanulmányok eredményei szerint a biventricularis ingerlés az életminőség javulásával, a NYHA stádium és a bal kamrai dimenziók javulásával jár. Ma a dilatált bal kamrájú, alacsony ejekciós frakciójú (< 35%), széles QRS-komplexussal (> 0,15 s) rendelkező, megfelelő gyógyszeres terápia mellett is tünetes betegek a biventricularis ingerlés optimális jelöltjei lehetnek.

Autonóm idegrendszeri rendellenességek. A vasovagalis syncopéban szenvedő betegek kisebb hányadában a gyógyszeres terápia mellett szükség lehet pacemaker beültetésére a bradycardia kialakulásának megakadályozása céljából. A pacemaker terápia hasznos kezelési mód szimptómás carotis sinus hypersensitivitásban szenvedő betegeknél, akinél a carotis sinus massage bradycardiát (> 3 s pausa), hypotensiót (> 50 Hgmm vérnyomáscsökkenés) vagy mindkettőt okoz. Idősebb betegek ismeretlen eredetű syncopéinak 25–40%-a mögött carotis sinus hypersensitivitás állhat.

Pitvarfibrilláció. A pacemaker terápia a pitvarfibrilláció hatásos adjuváns kezelése lehet. Korábbi adatok szerint a pitvari ingerlés csökkenti a pitvarfibrilláció incidenciáját. Újabb eredmények szerint a jobb pitvar két helyen történő ingerlése, ill. a bal pitvar sinus coronarius elektródán keresztül történő ingerlése további előnyökkel járhat a pitvarfibrilláció prevenciója tekintetében.

Defibrillátorok

A jobb kamrába helyezett elektródán keresztül az ICD folyamatosan monitorozza a szívfrekvenciát, s ha az egy beállított értéket meghalad, a készülék malignus kamrai ritmuszavart diagnosztizál és terápiában részesíti azt. A leadott terápia lehet overdrive stimuláció (5–10, 150–220/min frekvenciájú stimulus), cardioversio vagy defibrilláció. A készülék a sokkterápiát ma általában az elektróda és a készülék aktív háza között adja le. Az ICD-k beültetése ma primer vagy szekunder prevenció céljából történhet.

Primer prevenció. A MADIT és a MUSTT nagy klinikai vizsgálatok eredményei szerint alacsony ejekciós frakciójú, coronariabetegségben szenvedő betegeknél, akiknél nem tartós kamrai ritmuszavarok jelentkeznek, vagy elektrofiziológiai vizsgálattal kamrai tachyarrhythmia váltható ki, az ICD prevenciós célból történő beültetése a kétéves mortalitás 54%-os, az ötéves mortalitás 60%-os csökkenését eredményezte. A MADIT II vizsgálat postinfarctusos, alacsony ejekciós frakciójú (< 30%) betegekben 20 hónapos utánkövetés után a mortalitás 31%-os csökkenését találta az ICD-s betegcsoportban.

Szekunder prevenció. Az AVID és a CIDS vizsgálatok eredményei szerint az ICD terápia 20–31%-kal növeli a hároméves túlélést az antiarrhythmiás gyógyszeres kezelésben részesített kamrai tachyarrhythmiás betegcsoporthoz képest. A mai állásfoglalások szerint ICD beültetés indikációját képezi kamrafibrilláció és hemodinamikailag releváns tartós kamrai tachycardia, ha azt nem reverzíbilis kiváló ok idézi elő.

Kiss Orsolya dr.
Merkely Béla dr.

Patológia

A női emlő zsírnecrosisa. Pullyblank, A. M. és mtsai (General Surgery, Bristol Royal Infirmary, Anglia): Breast, 2001, *10,* 388-391.

A szerzők 8 év alatt, 1988–1995 között 41 beteg műtéti anyagát vizsgálták. A betegek életkora 24 és 85 év között volt. A képlet fennállása 1 és 56 hét között, a trauma óta eltelt idő pedig 3 hét és 4 év között váltakozott. A zsírnecrosis tapintható képletet alkotott, leggyakrabban (49%-ban) az emlő felső, belső negyedében. Fájdalmat a betegek 38%-ában okozott. Határozott traumáról csak 9 (21%) beteg számolt be. Utóbbi 9 beteg közül 6-nak közlekedési baleset alkalmával a biztonsági öv és 3-nak elesés okozta a zsírnecrosisát. A biztonsági öv okozta sérülés 8 héttel és 2 évvel, míg az elesés 3–8 héttel megelőzően volt. Tíz betegnél végeztek vastagtűbiopsziás vizsgálatot és 37-nél helyi kimetszést. A vastagtűbiopszia két esetben rákot fedezett fel. Öt beteg zsírnecrosisa periductalis mastitissel társult.

A zsírnecrosis a bőr alatti traumatizált zsír fájdalmatlan, steril autolysise vagy heterolysise. Szövettanilag jellegzetesek a mag nélküli zsírsejtek, amelyeket óriáshistiocyták vesznek körül. Az elhalt góc perifériáján fibrosus kötőszövetproliferáció van. A gócban üreg képződhet, melynek fala meszesedhet. A fibrosis a bőrhöz vagy a környező szövetekhez rögzítheti az elváltozást.

A szerzők traumát a zsírnecrosis eseteknek csak 1/5-ében találtak. A zsírnecrosis még besugárzás, warfarin vagy műtétes kezelés következménye lehet. Leggyakrabban a 4. és 5. évtizedben fordul elő. Gyakran kőkemény, a bőrhöz rögzült és a rákra hasonlít. A microcalcificatio még inkább a rák gyanúját kelti. A betegek egy részében nehéz lehet a zsírnecrosis kórisméje és szükség lehet a kimetszéses biopsziás vizsgálatra.

Jakobovits Antal dr.

Plasztikai sebészet

Galactocele: az emlőmegnagyobbodás ritka oka egy kisgyermekben. Saray, A. és mtsai (Konutkent-1, B2 Blok, No. 16, Cayolu, 06530 Ankara, Törökország): Plast. Reconstr. Surg., 2001, *108,* 972-975.

A 16 hónapos fiúnak 3 hónapos kora óta folyamatosan növekedett mindkét melle. A jobb mell 4 ± 5, a bal pedig 6±4 cm méretű volt. Mindkét emlő cystás tapintatú, a bimbók infantilisek voltak. A hormonális vizsgálatok eltérést nem mutattak, a prolactinszint normális volt. A szonográfiás vizsgálat során tömlős képletek ábrázolódtak mindkét mellben. A cystákból 35 és 50 ml fehér, tejszerű, átlátszatlan folyadékot szívtak le. A folyadék fehérje- és zsírtartalma a normális tejéhez volt hasonló, laktóztartalma kissé nagyobb. Az eltávolított tömlők többrekeszesek, faluk 2,5 mm vastag, külső és belső felszínük sima volt. Szövettanilag a belső felszín hengerhámmal bélelt.

A galactocele előfordul lányokban és nagyon ritkán fiúkban. Oka ismeretlen. Általában egyik oldalon jelentkezik, mint fájdalmatlan, folyamatosan növekvő duzzanat.

Jakobovits Antal dr.

A legnagyobb mítosz az emlőaugmentációban. Tebbetts, J. B. (Suite 300, 2801 Lemmon Avenue, West Dallas TX 75204, USA): Plast. Reconstr. Surg. 2001, *107,* 1895-1903.

A szövethatások perspektívájából nézve a nagyobb emlő nem jobb. A túlsá-

gosan nagy emlő következménye a ptosis, a szövetfeszülés, elégtelen lágyszövet az implantátum felett, az implantátum látható széle, trakciós hullámzás, parenchymás és subcután szövetsorvadás, a kilökődés veszélye és a további műtétek szükségességének nagy a valószínűsége, további költségekkel és kockázatokkal a jövőben.

Mi az, hogy túl nagy? Némelyik beteg és sebész számára a túl nagy nem létezik. Minden racionális „amit a beteg akar", plusz némi pszichés, fiziológiás vagy financiális józanság igazolja a beavatkozást. Amikor az implantátum meghaladja a 350 ml-t, előre láthatók a következmények, amelyet idővel az emlőszövetre kifejt. Ezt a beteggel közölni kell, és dokumentálni a kívánságát. A beteg választása nem mérvadó, mivel nem tudja mi a legjobb, a sebész viszont tudja. A beteg választását a sebész elkötelezettsége korlátozza, feltételezve a sebész ügyességét. A metszés megválasztása a következő kritériumokon alapul: 1. melyik incisio nyújtja a legjobb betekintést az adott emlő- és implantátumtípusba, 2. melyik incisio keresztezi és traumatizálja a legkevésbé a normális szövetet, 3. melyik incisiónak van a legkevesebb veszélye a szomszédos kritikus szerkezetekre vagy neurovasculaturára? 4. Az első három kritériumra fel kell a beteg figyelmét hívni.

Némelyik rendkívül karcsú betegnek, függetlenül a kívánságától és az anyagiaktól, valószínűleg jobban szolgálja az érdekét hosszú távon az augmentáció mellőzése. Bármelyik betegnek, akinek a bőr redőbe emelése kevesebb mint 2 cm-t (1 cm-es bőr és subcutan szövetet) tesz ki, gondosan mérlegelni kell az implantátum subpectoralis elhelyezését. A m. pectoralis major mediális eredését meg kell kímélni a legtöbb esetben még akkor is, ha a beteg az emlők közti távolságot (a sinus mammarium-ot) szűkíteni szeretné. Ily módon megelőzzük a javíthatatlan deformitásokat. A sebésznek azt a technikát és implantátumot kell választania, ami a legjobban megfelel. Az emlőszövet, a boríték és parenchyma rendkívül változékony.

Az elmúlt húsz évben az augmentáció művészete haladt. Van endoszkópiás lehetőség. Az implantátum behelyezése a köldökön keresztül is lehetséges. Néhány implantátumtípussal nagyobb a választék, mint 20 évvel ezelőtt. Bármelyik ügyes sebész bármilyen kívánt emlőalakot (természetest vagy olyant, amit a Baywatch televíziós sorozatban látunk) képes produkálni megfelelően választott kerek vagy alakított implantátummal. A szerző tíz éve kizárólag kerek implantátumot használ és a természetes eredményeket sorozatban publikálta. A végső emlőalakot több mint 50 lágyrész- és sebészeti tényező befolyásolja. Ha a sebész nem ismeri ezeket a tényezőket, nem valószínű, hogy érti az implantátum-lágyrész összetett dinamikáját, hogy határozott különbségek vannak a kerek és alakított implantátumok között a különböző emlőtípusokban.

A biztos, előre látható eredmény a legfontosabb. Ha a sebész és betege boldog az eredménnyel, az a megelégedettséget jelenti. A sebésznek nincs szüksége semmilyen sebészeti tapasztalatra, hogy megállapítsa, melyik technika vagy implantátum rossz, hogy melyik technika jó, vagy lehetséges. Ez a mítosz olyan, mint a buszsofőrt megkérni, írja le az űrhajózás technikáját. A sebészeti technika szabálya megkívánja, hogy amikor a sebész pozitív vagy negatív értelemben beszél a technikáról, kezelési módokról vagy az implantátumokról, legyen őszinte, pontos, amit saját tapasztalatai igazolnak. Felmerülhet a kérdés: a sóoldatos vagy a szilikonos implantátum a jobb. Ez attól függ, melyiket akarja a sebész elfogadtatni. Az emlőimplantátum komplikációi miatt több a szemrehányás, mint az összes egyéb, sebészek által előidézett probléma miatt. (Nyilván több a pereskedés is.)

A sebészek némely morbiditást elkerülhetetlenül előidéznek, egyszerűen az augmentáció elvégzésével, de a megbetegedés foka és a komplikációk gyakorisága rendszerint a műtét minőségét tükrözi. Míg a kapszula kontrahálódása biológiai reakció az implantátummal szemben, számos komplikáció a sebésszel kapcsolatos: a dissectiós technika, szöveti trauma, vérzés, fertőzés.

A beteg megelégedettsége gátolja az emlőaugmentáció haladását (nem ösztönöz a továbbhaladásra). Az emlőaugmentáció egyik legjutalmazóbb eljárás a plasztikai sebészetben mind a beteg, mind a sebész részére. A szerző megállapítja, hogy „tudjuk jobban csinálni, kell jobban csinálni és nekünk muszáj jobban csinálni". Itt az idő előremozdulni.

Jakobovits Antal dr.

Reumatológia

Bőrcsomók és ulcusok rheumatoid arthritises betegek végtagjain. Böcher, W., Gale, P. R., Mrker-Hermann, E. Prof. Dr. med. Elisabeth Mrker-Hermann. Zentrum Innere Medizin, Klinik Innere Medizin IV. (Schwerpunkt Rheumatologie, klinische Immunologie und Nephrologie der Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken GmbH, HSK-Aukammallee 39. 65191 Wiesbaden. Tel: 0611/9575 6445. Fax: 0611/9575 6464. E-mail: elisabeth.maerker-hermann@hsk-wiesbaden.de Németország) DMW, 2002, *127*, 735-738.

A közlemény szteroiddal és methotrexattal (MTX) kezelt rheumatoid arthoitises (RA) betegben jelentkező ritka szövődményt ismertet.

63 éves férfi beteg másfél éve fennálló, szeronegatív, erosív, kifejezett gyulladásos aktivitással rendelkező, II. stádiumban lévő polyarthritise miatt napi 10 mg prednisolon és heti 15 mg MTX terápiában részesült. 15 hónapos szteroid és MTX kezelés után jelentkezett a beteg combján és lábhátán az első kékesvörös csomó, melyet először erysipelasnak, ill. erythema nodosumnak tartottak, amely miatt a MTX-ot leállították, és a beteg penicillint kapott. Két hónappal később thrombophlebitis gyanúja miatt a beteget kórházba utalták, ahol alvadásgátló (cumarin) adását kezdték, amely mellett a lábháton spontán perforatio és vérzés lépett fel. A sebváladékból kórokozó nem tenyészett ki. Ezt követően a beteg bőrén multiplex papulosus, vörös-livid elváltozások jelentkeztek mindkét kéz, alkar, comb és a jobb Achilles-ín területén. Az ízületi panaszok és a gyulladásos paraméterek emelkedése alapján a bőrtüneteket vasculitisnek tartották és a szteroid dózisát napi 50 mg-ra emelték. Ezt követően a lábhát és a kézujjak bőrcsomói ulcerálódtak. A vasculitis igazolása ill. kizárása céljából végzett próbaexcisio a vasculitist kizárta. Egy ulcusból multirezisztens *Staph. aureust*, valamennyi bőrfekélyből azonban ismételten saválló pálcákat mutattak ki, melyek *Mycobacterium marinumnak* bizonyultak.

Tartós ciprofloxacin, ethambutol és clarithromycin terápia mellett a beteg 2 hétig vancomycin kezelésben is részesült. A beteg állapota az antimycobacterialis kezelés mellett, lokális hámosító kezeléssel kiegészítve, fokozatosan javult és a legtöbb bőrlaesio 8 hét alatt gyógyult. Az ethambutol és clarithromycin terápiát további negyedévig folytatták, az RA kezelésében a prednisolon 10 mg-os dózisát 7,5 mg-ra mérsékelték, emellett sulfasalazin terápiát vezettek be.

A *Mycobacterium marinum* kimutatása után feltett kérdések során kiderült, hogy a beteg otthonában akvári-

ummal rendelkezik és a felesége tisztítja az akváriumot, aki a beteg testi ápolásában részt vett.

A közlemény megállapítja, hogy a *Mycobacterium marinum* által kiváltott infekció rendkívül ritka. Az inoculatio sós vagy édes vizekből bőrsérüléseken át történik.

Az ismertetett beteg esetében a fertőzés a prednisolon és MTX együttes immunszuppresszív kezelése során következett be és disszeminált sporotrichoid bőrinfekcióhoz, mélybe terjedő ulceratióhoz vezetett. Ilyen lymphogen vagy szisztémás disszeminació, vagy necrotizáló ulceratió majdnem kizárólag immunkompromittált betegekbe található. A diagnózis a pontos anamnezis, a klinikai kép, a szövettani lelet és a tenyésztési eredmény alapján állítható fel.

A *Mycobacterium marinum* infekció kezelése doxycyclin, clarithromycin, cyprofloxacin, ethambutol, rifampicin, rifabutin adásából és ezek kombinációjából áll.

A bemutatott eset a rheumatoid arthritisek mellett észlelhető vasculitisek differenciáldiagnosztikájára hívja fel a figyelmet, egyúttal utal arra, hogy a MTX terápia mellett a cutan vagy szisztémás vasculitisek gyakrabban megfigyelhetők.

A szerzők hangsúlyozzák, hogy az ulcusokból származó kenet bakteriológiai leletének és a hemokulturák negativitása esetén gondolni kell a mycobacteriosis lehetőségére és célzott vizsgálatokat kell végezni.

Az atipusos mycobacteriosis bőrmanifesztációját gyakran félreismerik, különösen érvényes ez az immunszuppreszios kezelésben részesülő betegek esetében és a vasculitisek differenciáldiagnosztikájában.

[Ref. Másfél éve II. stádiumban lévő, közepes aktivitású (WE: 46 mm/ó, CRP: 32 mg/l) RA kezelésében nem indokolt a tartós, 15 hónapos szteroid kezelés, különösen nem, ha a beteg hatásos bázisterápiában részesül. Az MTX kezelés mellett észlelhető mellékhatások, szövődmények indokolják a bázisterápia egyéb lehetőségeinek mérlegelését.]

Bene Éva dr.

Ritka kórképek

Primer hypertrophiás osteoarthropathia (Touraine–Solente–Golé-szindróma). Toepfer, M. és mtsai (Med. Klinik Innenstadt und Inst. für Radiologische Diagnostik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Németország): Dtsch. Med. Wschr, 2002, *127*, 1013-1016.

A kórkép csak férfiakban fordul elő és dominánsan öröklődik. Periostealis hyperostosis következtében keletkező dobverőujjak és óraüvegkörmök jellemzik a kéz- és a lábujjakon pachydermiával és palmoplantaris hyperhidrosissal. Patogenezise ismeretlen, leggyakrabban a korai felnőttkorban kezdődik arthralgiákkal, valamint a kéz- és lábízületek intermittáló duzzanatával. Progresszív lefolyású, de kb. 10 év múlva a folyamat megnyugszik. A primer folyamatot idiopathiás pachydermo-periostosisnak, Touraine–Solente–Golé vagy Friedreich–Erb–Arnold-szindrómának is nevezik, és el kell különíteni a másodlagos formáktól, melyek leginkább cardiopulmonalis betegségekben és malignus tumorokban fordulnak elő. A típusos bőr- és csontelváltozások ellenére differenciáldiagnosztikája egyéb hasonló folyamatoktól nehéz.

A Koszovóból származó 29 éves férfi 15 éves korában figyelt fel dobverőujjaira és óraüvegkörmeire. Kb. 10 éve észlelte először kezeinek és lábainak aránytalan megnagyobbodását, valamint a kezek és talpak erős izzadását. Ízületi panaszai kb. 10 évesek, de mindezektől függetlenül munkaképessége változatlan, terhelési dyspnoeja nincs, rendszeresen sportol. Gyermeke egészséges, családtagjainál hasonló elváltozás nem fordult elő.

A beteg jó általános állapotban van. Aránytalanul nagy kezeitől és lábaitól eltekintve fizikális statusa normális. A kéz- és lábujjak elváltozásain kívül lábszárai oszlopszerűen megvastagodtak; a végtagok distalis részén és arcán a bőr megvastagodott, nagy pórusú comedókkal. Az ízületek szabadon mozgathatók, neurológiai statusa negatív.

A laboratóriumi paraméterek, ideszámítva az immunszerológiai vizsgálatokat, reumafaktort, antinukleáris antitesteket, kivétel nélkül normálisak, se. komplementtel és immunszerológiai tesztekkel együtt. A növekedési hormon bazális szintjét alig lehetett meghatározni, az inzulinszerű növekedési faktor 1 (IGF-1) korának megfelelő szinten volt, és hasonlóképpen nem találtak eltérést a többi hormon vizsgálata során sem (tesztoszteron, ösztradiol, gonadotropinok (LH/RH stimulálás után is), prolaktin, kortizol, ACTH, TSH és TRH).

Röntgenvizsgálatok alkalmával a metacarpusokon és az ujjperceken periostealis megvastagodás ábrázolódott, demineralisatio, acroosteolysis, usurák és corticalis megvastagodás nélkül. Hasonló 4 mm széles periostealis megvastagodás volt kimutatható a tibia- és fibulaszárak mentén, ami corticalis hyperostosisnak felel meg, normális spongiosastruktúrával.

Mivel másodlagos folyamatokat ki lehetett zárni, primer hypertrophiás osteoarhropathiát állapítottak meg. A kórképnek nincs oki terápiája, a kezelés fizio- és balneoterápiára szorítkozott. Jóllehet a kórképet 1868-ban először Friedreich ismertette, részletesen 1935-ben írták le, és önálló entitásként Touraine–Solente–Golé-szindrómának nevezték, aminek a tünetei a pubertásban kezdődnek és a klinikai kép 5–10 év múlva válik teljessé, utána viszont a folyamat megnyugszik vagy alig progrediál. Az esetek kétharmadában a családi anamnézis pozitív, feltehetően autozomális domináns öröklésmenettel. A szerzők 125 publikált eset alapján ismertetik a legfontosabb klinikai tüneteket, valamint ezek százalékos előfordulását.

A betegek harmadában az ízületi elváltozások izzadmánnyal együtt fordulnak elő, a synoviák szövettani képe nem igazol gyulladásos eredetet, ilyképpen csak szimmetrikus periostealis hyperostosisról van szó, a rövid és hosszú csöves csontokon alsó végtagi hangsúlyozottsággal. A bőrgyógyászati elváltozások két csoportra oszthatók: egyik a glandularis diszfunkció-hyperhidrosis, faggyúmirigy-hypertrophia, seborrhoea és akne; a másik a bőrnek és függelékeinek hypertrophiája (pachydermia) és cutis verticis gyrata.

Differenciáldiagnosztikájában ki kell zárni a cardiopulmonalis betegségekben, malignus tumorokban és májbetegségben előforduló hasonló elváltozásokat. Bronchuscarcinoma egyik korai tünete éppen a hypertrophiás osteoarthropathia, ami a pulmonalis tünetek kialakulása előtt már észlelhető.

A kórkép patogenezise ismeretlen; patogenetikai tényező lehet az epidermalis növekedési faktor (EGF) vagy transzformáló növekedési faktor (TGF). *In vitro* vizsgálatok szerint a fibroblastok proliferációja mutatható ki. Magas osteocalcinszint fokozott osteoblastaktivitás mellett szólna. Kapillármikroszkópos vizsgálatokkal csökkent perifériás áramlás, megvastagodott bazális membrán endothelhyperplasiával és perivascularis infiltrációval észlelhető.

Jóllehet minden rassznál előfordul, leginkább a déli országokban, sötét bőrűekben fordul elő, viszont a kivándorlások miatt Észak-Európában is egyre gyakoribb.

A betegségnek nincs oki terápiája, viszont fizio- és balneoterápiával a tünetek csökkenthetők. Sugárkezelés

vagy szteroid terápia eredménytelen, és colchicinnak sem volt effektusa. Nem szteroid antirheumaticumok hatása a legtöbb esetben kielégítő, a hyperhidrosis pedig propranolollal enyhíthető.

Bán András dr.

Sportorvostan

Anabolikus szteroidok. Áttekintés a klinikusok számára. Kutscher E.C. és mtsai (Western Missouri Mental Health Center, Kansas City USA): Sports Med., 2002, *32*, 285.

Noha sok szó esik az anabolikus szteroidok (as) sportbeli alkalmazásáról, ezek kivétel nélkül egy-egy készítményre vonatkoznak és nem a sportolók által használt „halmozó" (stacking) szerhasználatot vizsgálták, amikor is az injektált készítmények sokszorosan meghaladják a gyógyszerkönyvi maximális dózisokat. Így anekdotikus és a sportolók saját tapasztalataiból kialakult gyakorlat folyik, melyhez az orvos intő szavát kevéssé veszik figyelembe, hiszen az orvos alig tájékozott e kérdésekben.

Az USA-ban a rendszeres as-használók számát 1 és 3 millió közé teszik. A 12–17 évesek 31 százaléka élt ilyenekkel sportteljesítménye javítása érdekében (kreatininnel 57%), és a leányok 3%-a is használ ilyet. A súlyemelők és body builderek fele alkalmaz anabolikumokat. A sportszervezetek ugyan tiltják az as-okat, de vizelet- vagy poligráfiás kontrollt csak a sportoló kérésére végeznek térítés ellenében.

Az élettani hatások között lehet a satellita izomsejtek aktiválása. Az izom növekedése során a myoblastok egy része éretlen satellita sejt marad. E sejtek száma izomsérülést, erőedzést követően felszaporodik. Az as-ot szedők izmában nem több a satellita sejt, izmuk nem regenerálódik gyorsabban az edzésmegterhelés után. Másik remélt as-hatás az edzés nélküli izomnövekedés lenne, ám edzésinger nélkül nincs izomgyarapodás.

A fehérje bevitelnövelése edzéssel együtt indokolt a glukokortikoidok katabolikus hatásának ellensúlyozására, az as ezt tovább lendíti a fehérjebeépítés felé, s ennyiben igaz a sportolók tapasztalata, hogy minél többet edzenek és minél több fehérjét fogyasztanak az as-használat közben, annál inkább nő az izomtömegük. Az as nem csak ellensúlyozza a glukokortikoidok hatását, hanem kompetitív módon a kötőhelyeiket is elfoglalja, ezzel is fokozva a pozitív nitrogénegyensúly elérését.

Adagtól függ-e a hatás? Az egyes személyek egyes izmaiban az androgénreceptorok sűrűsége különbözik. A trapéz- és deltaizom ezért vastagodik nagyobb mértékben egyeseken. Az androgén-receptor egység bejut a sejtmaghoz, ott a DNS-hez kötődik, aktiválja a transzport-DNS-t messenger-DNS-képzésre, amely az enzimek és fehérjék kódját tartalmazza. A folyamat up- és down-regulációnak van kitéve. A nagy intenzitású terhelés után az izomrostok osztódnak, ez növeli az androgénreceptorok számát, további izomgyarapodást idézve elő. Az as növeli a nem innervált androgénreceptorok számát, de ez csak akkor realizálódik izom-fejlődésben, ha edzésinger is éri az izmot.

Elfeledett as-hatás az eritropoietinszintézis fokozása. Ezzel együtt nátrium- és folyadékretenció is fellép, testsúlygyarapodással.

A sportoló 7–14 hetes ciklusokban alkalmazzák az as-ot, a szájon át szedhető, C–17-alkilgyököt tartalmazó, májat károsító szteroidokat hosszú hatású injekciós készítményekkel kombinálják. Utóbbiak mennyisége a heti 600 mg/kg-ot is meghaladhatja. Az oralis metandienon napi 10–25 mg/kg-os adagja is hatásosabb edzésadjuváns, mint a placebo, de ennél sokkal nagyobb adagokat is szednek, melyek kapcsán 19,9 kg-os súlynövekedést és 47%-os padnyomóerő-fejlődést is tapasztaltak.

Nem mérték a szabad, a gyengén kötött és az össztesztoszteront sem e gyógyszerszedés gyakorlatok során. Ezek, valamint az adagok, a testtömeg, az izomtömeg, izomerő és izomteljesítmény kapcsolatát monitorozó vizsgálatokra lenne szükség.

A káros hatások a máj, a szív, a reproduktív és endokrin, a bőr és a psziché tekintetében jelentkeznek.

Noha maga a fizikai terhelés is kiválthat májenzimszint-emelkedést, a ciklikusan szedett szerek ritkán vezetnek tartós májkárosodáshoz. Kétöthónapos szedés már sárgaságot is okoz, főként a C17-alkilcsoporthoz kötötten. A tesztoszteron és norteszteszteron e tekintetben kevésbé veszélyes. Alkohol vagy egyéb májkárosító anyagok hatása hozzáadódik a szteroidokéhoz.

A szív és érhatás a vérlipidek kedvezőtlen változása (LDL-C nő, HDL-C csökken), amely 40–70 százaléknyi is lehet, de 3–5 as-tól mentes hét után normalizálódik. Az összkoleszterinszint nem alkalmas mutató e mellékhatás kimutatására. A vérnyomás feltehetően a vérvolumen emelkedés, miatt nő, a magasabb pulzussal együtt szívizom-hipertrófiához vezethet, ennek további következményeivel, melyek a szer elhagyása után is megmaradhatnak. Amfetamin származékok, testsúlycsökkentő szerek tovább ronthatnak az állapoton.

A luteinizáló és a folliculusstimuláló hormon termelését az as a hypophysisen át adagtól függően visszaszorítja, a következmény hypogonadismus: spermaszám- és mozgékonyság- csökkenés, változatlan libido mellett ez utóbbi a heti 500 mg tesztoszteron adag alatt remélhető. Az ellensúlyozásra injektált chorionalis gonadotropin (heti 2– 3 × 3000 E) csak az LH-t serkenti, az FSH-t nem, a sperma funkcióját nem állítja helyre. Fél-egy év as-mentes időszak kell a sperma termelés normalizálódására. Egyesekben gynaecomastia, hangváltozás léphet fel, azt tamoxifennel próbálják meg ellensúlyozni. A hajritkulás is reverzíbilis.

A nőkön acnek, hangmélyülés, clitorisnagyobbodás, menstruációs zavarok lépnek fel, ezek gyakran nem reverzibilisek. A bőr, a haj zsírossá válhat, alopecia, fokozott faggyútermelés alakulhat ki.

A viselkedés agresszívebbé válhat, mánia, hipománia és major depresszió léphet fel.

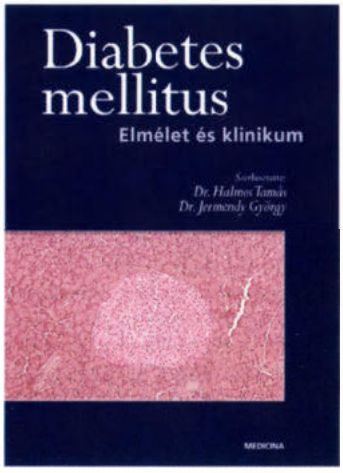
Ezek a heti 600 mg tesztoszteron dózis alatt ritkábbak a kísérletek szerint, de az as-ot önmaguktól használó, a teljesítményfokozás vágyától hajtott személyek eltérnek a kísérleti csoportok viselkedésétől.

Apor Péter dr.

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

Santayana

Dr. Halmos Tamás, Dr. Jermendy György: Diabetes mellitus – elmélet és klinikum
Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2002.



Régi igazság, hogy az, aki a diabetesben jártas, az egész orvostudományt ismeri. Jól példázza ezt a *Diabetes mellitus* szakkönyv, mely Halmos Tamás és Jermendy György szerkesztésében immár harmadszor, ezúttal jelentősen átdolgozva jelent meg mindnyájunk örömére, és a diabetesről szólva szinte az egész medicinát felöleli. Nem véletlen, hogy a 44 szerző között a diabetológusokon kívül találunk szemészt, szájsebészt, bőrgyógyászt, hematológust, kardiológust, infektológust stb., de elméleti szakemberek, fiziológus, farmakológus, genetikus, biokémikus is részt vettek a kitűnő könyv megírásában.

Felépítésében a könyv klinikai bevezetés után az elmélet felől halad a klinikum felé. A diabetes – mindig változó – klasszifikációjának igen tanulságos a történelmi áttekintése. A definíciók változásainak megfelelően a diagnosztika is folyamatosan változik a WHO-kritériumokra alapozva. A kék színnel kiemelt táblázatok igen didaktikusan segítik a gyakorló orvos diagnosztikus munkáját. A fejezetet a riasztó epidemiológia és az izgalmas patofiziológia leírása követi szép, színes ábrákkal.

A diabeteses anyagcsere-változások ismertetéséből kiemelem a nemrég megismert új endokrin szervünk, a zsírszövet szerepének, szabályozó rendszereinek (RAS, komplementek, TNF, leptin, PAI-1 stb.) szép összefoglaló leírását. Olvashatunk az inzulinreceptorokról és az inzulin hatásmechanizmusának elméletéről. Mi az inzulin rezisztencia patomechanizmusa? Milyen inzulin elleni antitestek léteznek? Hogyan jön létre a glukóztoxicitás? Mindezekre és más számos izgalmas kérdésre adnak választ ezek a fejezetek, melyek a gyakorló orvost könnyen meggyőzik arról, miért kell mindig normoglykaemiára törekednünk. A fehérjeglikáció és az oxidatív stressz részletes leírásával e fejezetben találkozunk először, de a témára több szerző visszatér a szövődmények patomechanizmusának tárgyalásakor.

Az érdekes, bár szövevényes genetika fejezetéből a háziorvosoknak kiemelten ajánlom a genetikai tanácsadás egyszerűsített összefoglalását. Az etiopatogenetikai részben a szerző részletesen foglalkozik korunk népbetegségével, a metabolikus szindrómával, színesen felsorakoztatva a kórkép, mint külön entitás létjogosultsága mellett és ellen szóló érveket.

A terápiás fejezet a diéta igen részletes és hasznos gyakorlati tanácsokat adó leírásával kezdődik. A per os kezelési lehetőségek javulnak és szaporodnak, a kombinációk útvesztőjében didaktikus táblázat segíti az eligazodást. Hasonlóan hasznos az intenzív inzulinkezelést és a funkcionális inzulinterápia elvét leíró fejezet, remek táblázatokkal, gyakorlatban hasznosítható ötletekkel. A terápiás fejezetek végén külön hangsúlyt kap a betegedukáció.

A diabeteses krízisállapotok (hypoglykaemia, ketoacidosis, hyperosmolaris coma és lactatacidosis) rövid ismertetését a legnagyobb fejezet követi, a szövődmények klinikus leírása. A microangiopatia patomechanizmusának ismertetését követően szervrendszerek szerint mehetünk végig a szövődményeken. A szemészeti szövődmények képanyaga lenyűgöző, és egyben meggyőző a lézerkezelés hatékonyságát illetően. A vese-szövődmények leírása következik szép szövettani ábrákkal és minden gyakorló orvos számára megszívlelendő terápiás útmutatóval. A neurológiai szövődmények patomechanizmusának ismertetését a szomatikus és autonom neuropathia diagnosztikájának és kezelési lehetőségeinek izgalmas összefoglalása követi. A macroangiopathia elméleti felvázolása jól megérteti a cardiovascularis szövődmények kialakulását. Képet kapunk a diabeteses lábról, majd elámulhatunk a diabeteshez kapcsolódó bőrbetegségek hihetetlen mennyiségén és tarkaságán. A kötőszövet érintettségét példázza az IMK (ízületi mozgáskorlátozottság) gyakorisága diabetesben. Gyönyörű röntgenfelvételekkel tarka a radiológus tollából származó csont- ízületi fejezet. Olvashatunk diabeteses fog- és szájbetegségekről, majd a lipidanyagcsere zavarairól, átfogó képet kapva az antilipaemiás kezelés lehetőségeiről.

A háziorvos számára talán egyik legfontosabb fejezet a diabeteses beteg hypertoniájának és a józan kezelésnek a leírása, hiszen ez „mindennapi kenyerünk". Kevésbé van tán a köztudatban, hogy a diabetes a haemostasist is jelentősen megzavarja. A kitűnő, sok elméleti ismeretet adó haemostaseologiai fejezet végén remek összefoglalás ismerteti az alapvető tudnivalókat. Az endokrin fejezetből kiderül, hogy csaknem minden endokrinológiai betegség érintheti a szénhidrátanyagcserét.

Ezt követően külön részt szántak a szerkesztők a gyermek- és serdülőkori diabetes porblémakörének, kiemelve a jellemző sajátosságokat. A generatív korú nők diabetesének speciális kérdéseivel (menses, fogamzásgátlás, stb.) foglalkozó leírás jól átvezet a terhesség és diabetes kapcsolatának témakörébe, kiemelve a prekoncepcionális gondozás fontosságát. Olvashatunk a gestatiós diabetesről is, majd külön fejezetben a diabeteses anyák újszülötteiről.

A könyv végére speciális kérdésekkel foglalkozó, nagy gyakorlati fontosságú fejezetek maradnak, mint pl. a diabeteses beteg műtéti ellátásának kérdései, az infekciókkal kapcsolatos speciális tudnivalók – jó, szemléletadó összefoglalóval – , a diabeteses beteg fizikai aktivitása, majd háziorvosoknak ajánlott jó összefoglalás a diabeteses beteg gondozásának speciális kérdéseiről. Külön entitás a pancreatogen diabetes, más kezelési elvekkel. Olvashatunk a „brittle" diabetesről, mely az ideálist közelítő inzulinkezelések óta eltűnőfélben van.

Igen fontos, háziorvosokat érintő téma a megelőzés kérdése, valamint a diabeteses betegek ellátásának minőségbiztosítása. A laboratóriumi fejezetben felhívom a figyelmet a táblázat formájában közölt félrevezető hibalehetőségekre a labordiagnosztikában. A könyvet a diabetessel kapcsolatos jelentősebb „evidence based medicine" vizsgálatok részletes leírása zárja, meggyőzve az olvasót arról is, hogy a könyvben minden leírás valós adatokra épült, tükrözve a tudomány mai állását a diabetes mellitusszal kapcsolatban.

A szerzők olvasmányosan, jó stílusban írnak, a táblázatok szépek és okosak, didaktikusak, az irodalomjegyzékek átfogóak és „up to date" adatokat ismertetnek. Jó volt a könyvet végigtanulmányozni, melegen ajánlom minden gyakorló orvosnak, kiváltképp a háziorvosoknak, hogy ezáltal is javuljon e szaporodó népbetegség ellátásának színvonala.

A könyv igen szép kivitele a Medicina Könyvkiadó munkáját dicséri.

Magyar Anna dr.

Thomas Dormandy: A fehér halál
Golden Book Kiadó, Budapest, 2002.

A könyv a tuberkulózis történetét írja le hatalmas ismeretanyag birtokában letehetetlenül érdekes stílusban. Magyarra kiválóan fordította prof. dr. Boros Mihály. Az angol kiadás dátuma 2001, a magyar kiadásé 2002. Dícséret illeti a magyar Golden Book kiadót a jelenleg ismét aktuálissá vált témáról szóló könyv magyar nyelvű kiadásáért.

A könyv a múlt egyik legszörnyűbb betegségéről, a tuberkulózisról szól. Szakmai szempontból tárgyszerű és számos új információt is közöl, amely talán nem általánosan ismert az orvosok között. Ugyan tudtam például a királyi érintés (royal touch) gyógyító erejéről, amely ősi terápiás beavatkozás, de arról nem volt ismeretem, hogy még Ferenc József is gyakorolta görvélykóros betegeken. A tuberkulózis népbetegség volt Európa és a világ népei között. Alig volt olyan család, amely ne szenvedett volna tőle. Nem kímélte a királyi családokat sem. Számos ismert zseni (írók, festők, zenészek, tudósok) műveire, munkásságára rányomta a maga bélyegét. E rettenetes betegség a műveiket is jellegzetessé tette.

A könyv első, nagyobb terjedelmű részében hivatásunk egykori tehetetlenségének és ostobaságainak történetét ismerteti a szerző. A tuberkulózis fertőzéses természetének felismerése, illetve elfogadása lassan haladt előre. A világos gyakorlati tapasztalatok e téren igen nehezen hódítottak tért az orvostudományban. Az orvosok többsége ma érthetetlen módszerekkel (vércsapolás, éheztetés, purgálás) próbálta a betegeket gyógyítani. Ebből világos, hogy a kuruzslóknak és a sarlatánoknak nagyszerű terepet szolgáltatott a hivatalos orvosi beavatkozás. Az úgy nevezett alternatív gyógymódok a betegek között népszerűségre tettek szert, mert legalább nem véreztették ki őket és éheztetéssel nem siettették a halálukat.

A betegség fertőző voltát ma már igen primitívnek tűnő állatkísérletekben 1865-ben a francia *Villemin* igazolta elsőnek. Ezért semmiféle elismerésben nem részesült, a hivatalos szakma nem hitt neki. Már azelőtt is látszott, hogy emberről emberre terjedhet e betegség, például ott, ahol összezárva éltek az emberek, gyorsabban aratott a halál. Ijesztő adat 1864–1889 között, hogy Poroszország 39 apácarendjében a noviciátusba felvételre került és egészségesnek talált fiatal apácák várható élettartama mindössze három év volt. Ezzel összehasonlítva 2002-ben közölt amerikai adatok szerint az apácák várható élettartama általában 86 év, míg az optimista lelkületűek között ez 92 év.

A kezelésben az első minimális hatást a szanatóriumrendszer mutatta. Ilyen körülmények között a tiszta levegő, a napfény, a pihenés volt hivatva gyógyeredményt elérni, például Davosban, Arosában, a francia Riviérán. Természetesen ezt nem minden beteg engedhette meg magának, de az oda kerültek sorsáról a szanatóriumok környékén kiterjedt temetők tanúskodnak.

A bovin tuberkulózis emberre terjedése szintén meglehetősen világos klinikai tapasztalat volt, de a hatóságok nem fordítottak erre semmiféle figyelmet. A lakosság a fertőzött tejet fogyasztotta. Koch felfedezése után már mikroszkóppal a bacilusokat ki lehetett mutatni a tejből is.

A huszadik század első felében az USA-ban a fertőzött szarvasmarha-állományt kiirtották. Európa számos országában, így Magyarországon is sokáig fertőzött maradt a tej.

A szanatóriumok mellett a tuberkulózissal megbirkózni akaró hősi orvosi vállalkozások kora a pneumothoraxkezeléssel, majd a mellkasplasztikával lépett sebészi területre. A szerző ezzel a korszakkal részletesen és hitelesen foglalkozik.

Koch Róbertnek 1882-ben sikerült igazolni és a tudományos közvéleménnyel elfogadtatni a tuberkulózis bacilus létezését és kórokozó voltát. Maga Koch előállította a tuberkulint, amelynek ma is nagy a diagnosztikai jelentősége. Ő maga terápiás (immunizáló) hatást szeretett volna ezzel elérni, ezt azonban jóval később, 1921-ben Calmette és Guerin volt képes a róluk BCG-nek nevezett védőoltással. Ez is göröngyös utakon érvényesült (lübecki szerencsétlenség), de végül is elfogadottá vált, és sikeresen volt képes megbirkózni a fertőzéssel. Megkezdődött a szisztémás oltások sorozata, amellyel a fehér halál jelentős mértékben tért vesztett.

A betegség gyógyszeres leküzdését a második világháború után Waksmann felfedezése, a streptomycin indította el. Ezt követően felgyorsult a hatásos szerek felfedezése (PAS, INH), és megkezdődött a tuberkulózisnak, mint népbetegségnek az eliminálása. Megszűnt a himlő, Európából kiszorult a polio és ritkává váltak a friss tuberkulózis esetei.

Néhány éve azonban váratlanul a fejlődő országokban ismét felütötte a fejét a tuberkulózis. Nem egészen egyedül jelentkezett, hanem gyakran a HIV-fertőzéssel és más betegségekkel együtt. Ugyanakkor a fejlett európai és amerikai államok negyedik világában (hajléktalanok, alkoholisták, drogosok, rosszul tápláltak) egyre szaporodott a tuberkulózisban megbetegedettek száma. Jelenleg Magyarországon is ezt látjuk. Mind a globalizált világ elmaradott részeiben mutatkozó gyors terjedésű járványok, mind a fejlett államok polgári lakosságának és a negyedik világnak egymás mellett élése felveti azt a fenyegető lehetőséget, hogy e járványok gyorsan szétterjednek. Hozzájárul ehhez a mindenhol jelen lévő fokozott környezetszennyeződés és az egészségügy túlterheltsége. A tuberkulózist tekintve tehát újabb fertőző gócok alakulhatnak ki. Megjelentek a minden eddigi ismert antituberculoticummal szemben rezisztens törzsek.

Eddig a könyv, amely figyelmeztet, de nem ad megoldást. Pedig a tuberkulózis történetének legnagyobb tanulsága a recenzens szerint az, hogy meg kell oldanunk a saját hajléktalanjaink, AIDS-eseink, túlzsúfolt börtöneink, munkanélkülijeink, a bevándorlók problémáit, hogy ne tegyük ki őket és magunkat, gyermekeinket a már ismert járványok feléledésével járó pusztító hatásoknak.

Újabb fenyegetésként jelentkeznek a terroristák potenciális biológiai fegyverei. Most került közlésre a poliovírus mesterséges előállításának tudományos felfedezése. Ezzel egy

időben közölte a WHO, hogy Európában már nincs polio fertőzés. Mivel az előállítás aránylag egyszerű, e felfedezés gonosz kezekben bármikor félelmetes biológiai fegyverré válhat, miként a polirezisztens tuberkulózis bacilus is.

A tuberkulózis további terjedését a negyedik világ problémáinak megoldásával, az állandó figyeléssel, a környezet tisztaságával, az élelmiszerek szigorú ellenőrzésével, az iskola egészségügy (zsúfolt hely, biztonságos tej) helyzetének rendezésével kell gátolni.

Jávor Tibor dr.

HÍREK

Meghívó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) és a **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) következő közös programját *2002. október 21-én* rendezi.

dr. Tihanyi József, dr. Rácz Levente (Testnevelési Egyetem): Izomerő-mérés lehetőségei a végtagokon

dr. Apor Péter (Testnevelési Egyetem): Mindennapi panaszaink: myofibrosis a sportolókon

dr. Bretz Károly (Testnevelési Egyetem): Izometrikus erőmérő eszköz

dr. Szinetár László ((Hexal): Diclac: Az erős klasszikus

Rendezvényünk a *Hexal Hungária Kft.* támogatásával valósul meg.

A tudományos ülések továbbra is 14^{30} órai kezdettel tartjuk a Lukács Klubban. Megjelenésére feltétlenül számítunk.

Magyar Belgyógyász Társaság 39. Nagygyűlése

Budapest, 2002. november 21–23.

Helyszín: Semmelweis Egyetem, Budapest Nagyvárad téri Elméleti Tömb

Program: *2002. november 21. csütörtök*

Infektológia *(Ludwig Endre)*

Onkológia *(Mayer Árpád)*

2002. november 22. péntek

Akut betegek ellátása *(Sonkody Sándor)*

Monoklonális antitestek a diagnosztikában és terápiában *(Udvardy Miklós, Losonczy Hajna)*

NASH (Nem-alkoholos steatohepatitis) *(Nemesánszky Elemér, Szalay Ferenc)*

A rezidensképzés aktuális kérdései *(de Châtel Rudolf)*

Esetbemutatások *(Csillag József)*

2002. november 23. szombat

Korszerű diagnosztika és terápia: Arterioszklerózis *(Karádi István)*, Angiogenesis-antiangiogenesis *(Jákó János)*, Pajzsmirigy betegek izotópkezelése *(Konrády András)*, Neuropathia *(Kempler Péter)*, Terhességi hipertónia *(Farsang Csaba)*, GERB extrahepatikus szövődményei *(Tulassay Zsolt)*, Krónikus betegségekhez társuló anaemia *(Rák Kálmán)*, Krónikus vesebetegségek progressziója *(Nagy Judit)*

Családorvosi fórum:

Elhízás és kezelése *(Pados Gyula)*

Allergia *(Nékám Kristóf)*

Tejcukor túlérzékenység *(Schnabel Róbert, Szalay Ferenc)*

Délutánonként: Csatlakozó és szabad előadások, poszterek

Szatellita szimpóziumok, Társasági programok

Cím: Magyar Belgyógyász Társaság, 1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A

Szervezés (regisztráció, kiállítás, szállás stb.): Felabor Hungary Kft., 1450 Budapest 9. Pf. 105. Telefon/fax: (1) 210-1007

Az **Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete,** a **Májkutatási Alapítvány** és a **Danubius Hotellánc** szervezésében kerül megrendezésre az *Életöröm és életmód 2002.* szimpózium *Bükfürdőn, 2002. november 29–30-án.*

2002. november 29.

I. Szekció

9.00–10.30 Megnyitó

Elnök: *Várszegi Asztrik, Fehér János*

Bevezetés: *Fehér János*

A keresztény boldogság és életminőség *Várszegi Asztrik*

Életöröm a zsidóság értékrendjében *Schweitzer József*

10.30–11.00 Kávészünet

II. Szekció

11.00–13.00

Elnök: *Hajba Ferenc, Lengyel Gabriella*

Az alkotás mint örömforrás *Madarász Iván*

A boldogság és a pánik *Gábor S. Pál*

A táplálkozás mint örömforrás *Halmy László*

Korszerű táplálék-kiegészítők a betegség megelőzésben *Sándor Edit*

13.00–15-00 Ebéd

III. Szekció

15.00–16.30

Elnök: *Berkes István, Hermann György*

A mozgáskultúra *Berkes István*

Csúcsélmény a mozgásban *Haraszti László*

Dopping a XXI. században *Pucsok József*

A dohányzás következményei *Veér András*

16.30–18.00

IV. Szekció

Elnök: *Alkony László, Pucsok József*

Alkohol: méreg vagy orvosság *Fehér János*

A bor helye korunk örömforrásai között *Alkony László*

A bor és a bor filozófiája. Életöröm francia módra, életöröm magyar módra *Kardos Gábor*

A játék mint örömforrás *Donáth Tibor*

20.00 Gálavacsora

A bor és a zene *Berczelly István*

2002. november 30.

V. Szekció

9.00–10.30

Elnök: *Gardó Sándor, Halmy László*

A szerelem, szexualitás és életminőség *Lipcsey Attila*

A szerelem és a szexualitás a nőorvos oldaláról *Gardó Sándor*

10.30–11.00 Kávészünet

VI. Szekció

11.00–13.00

Elnök: *Lipcsey Attila, Heimann Zoltán*

A fürdőkultúra *Gömör Béla*

A „szép táj" – önfeledt élvezet... *Drexler Dóra*

Az életörömök helye egy magyar manager gondolkodásában *Heimann Zoltán*

A bor és irodalom, Hamvas és Márai művei alapján *Farkasvölgyi Borbála*

Kiállítás:

A konferencia képei: *Assay H. Péter*

In vino veritas *Szél Ágnes*

Szervezőbizottság: *Hajba Ferenc, Hermann György, Lengyel Gabriella, Fehér János* (elnök)

Védnökök: *Szeremley Huba, Folláth György*

Tudományos információ: *Fehér János dr.* (Semmelweis Egyetem, II. Belklinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. Tel/fax: 317-4548.

Jelentkezés és szállásfoglalás: *Schäfer Lászlóné,* 1096 Budapest, Haller u. 32-40. Tel/fax: 215-8039 vagy 06-30-9846-954.

Orvosi Hetilap 2002, *143*, 2064. oldalán megjelent OH–QUIZ-re (CXXVI. sorozat) 3 helyes megfejtés érkezett, beküldőjük *dr. Gréczi Katalin* (Géderlak), *dr. Sturm József* (Budapest) és *dr. Szalóki Tibor* (Vác). Mindhármuknak szívből gratulálunk.
A szerencse ezúttal *dr. Szalóki Tibornak* kedvezett. Nyereményét – a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvutalványát – a kiadó postán küldi el.

Helyreigazítás

Ezúton közöljük tisztelt olvasóinkkal, hogy az Orvosi Hetilap 2002, *143*, 2063. oldalán az **OH–QUIZ CXXV.** sorozat **1. kérdés**ének megoldása (D) tévesen jelent meg.
A helyes megoldás: **C:** secundaer májtumorban *nem* jön szóba a májtranszplantáció. A hibáért megfejtőink és olvasóink szíves elnézését kérjük.

Az OH–QUIZ CXXV. sorozatának 3 helyes megfejtés érkezett, beküldőjük *dr. Gréczi Katalin* (Géderlak), *dr. Kopjár Gábor* (Pécs) és *dr. Tóth-Harsányi István* (Madaras). Mindhármuknak szívből gratulálunk.
A szerencse ezúttal *dr. Gréczi Katalinnak* kedvezett. Nyereményét – a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvutalványát – a kiadó postán küldi el.

Szerkesztőség

„Azért vagyunk itt, hogy adjunk az életnek, amit tudunk és nem azért, hogy kapjunk tőle. / We are here to add what we can to, no to get what we can from Life."

Wiliam Csler

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Idegsebészeti területre angolul jól beszélő, jogosítvánnyal rendelkező *orvos* munkatársat keresünk, beültethető gyógyszeradagoló pumpák forgalmazásához és szakmai asszisztenciájához.
Tel: (06-30) 921-3154; 390-3944

A **Budai Irgalmasrendi Kórház Allergológiai és Immunológiai Osztálya** *allergológus immunológus, reumatológus vagy belgyógyász* szakorvos vagy közvetlenül a fenti szakvizsgák megszerzése előtt álló munkatársat keres.

Pályázati feltételek:
MOK tagság, diploma és szakvizsga bizonyítvány másolata, erkölcsi bizonyítvány.

A pályázat benyújtásának határideje: a megjelenéstől számított 30 nap.
Részletes információ kapható: (06-1) 335-0915 telefonon.

A pályázatokat *prof. dr. Naszlady Attila* főigazgató főorvos címére kérjük benyújtani. (1023 Budapest, Frankel Leó út 54.)

A **Budai Irgalmasrendi Kórház Patológiai Osztálya** szakvizsgázott munkatársat keres.
Érdeklődni lehet *prof. dr. Béty Miklós* osztályvezetőnél, Budapest, II., Frankel Leó út 17–19.

Az **Országos Vérellátó Szolgálat Debreceni és Szolnoki Vérellátóiba** felvételre keres *orvos* munkatársakat donorkivizsgálási, klinikai és preparatív transzfúziológiai, vércsoport-szerológiai feladatok ellátására.
Előny a belgyógyászati és/vagy Intenzív Osztályos gyakorlat.

Bérezés a Kjt. szerint.

Érdeklődni *dr. Medgyessy Ildikó* régióigazgató főorvosnál lehet (06-52) 430-201.

Szentgál község Önkormányzatának Képviselőtestülete a Szentgál községben újonnan kialakított gyermekorvosi körzetben *gyermekorvos* álláshelyre, területi ellátási kötelezettséggel pályázat kiírását rendeli el az alábbi feltételekkel:

A gyermekorvosi szolgálat közalkalmazotti vagy vállalkozási formában is ellátható.

Szakmai feltételek a 4/2000/ II.25./ Eü.M. rendeletben előírtak alapján.

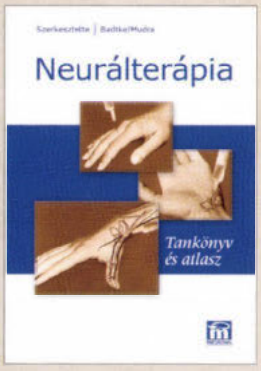
Csatolandó részletes önéletrajz, orvosi diploma, gyermekorvos szakvizsga és szakképesítést igazoló okiratok hitelesített másolata.

A gyermekorvosi álláshoz szolgálati lakás biztosított.
Az állás elbírálást követően tölthető be.

A pályázat benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 15 nap.

Cím: Szentgál község polgármestere (8444 Szentgál, Fő utca 11.)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Neurálterápia

Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálterápia iránti érdeklődése az utóbbi évtizedekben megnőtt, nem utolsósorban azért, mert a funkcionális szemlélet térhódítása, célszerű alkalmazása a medicinában bizonyos jelenségek új alapokon nyugvó magyarázatát tette lehetővé. A hagyományos kezelés mellett a reflexterápiás és természetes gyógymódokat maguk a betegek is egyre inkább ésszerű alternatívának tartják. Lehetőségei – mint minden más orvosi gyakorlatéi – csak akkor használhatók ki teljesen, ha a vele járó terápiás tevékenység elméletileg és gyakorlatilag egyaránt jól megalapozott.

A szerzők az orvostudomány különböző szakterületein évek óta aktív és sikeres neurálterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálterápiában már jártas kollégák ismereteinek elmélyítését. A szöveg megértését számos illusztráció segíti.

Az alternatív gyógymódok iránt érdeklődőknek, a módszert tanuló, illetve már alkalmazó orvosoknak egyaránt ajánljuk a könyvet.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 200 oldal *Bolti ár:* 3800 Ft

Lencz László

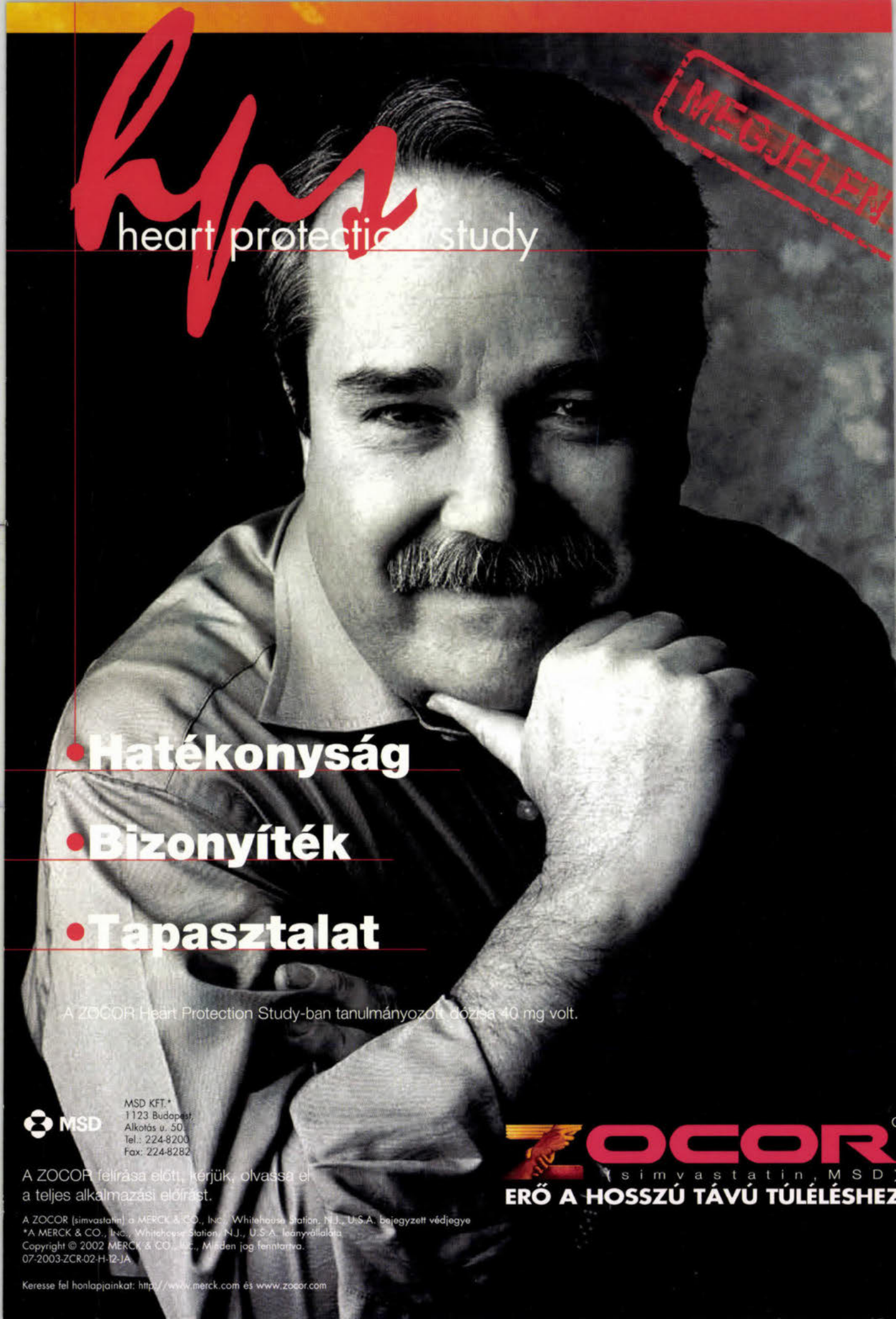
A hagyományos kínai orvoslás

A nem konvencionális orvoslás izgalmas, átfogó rendszere a 4000 éves múltra visszatekintő hagyományos kínai orvoslás. Ez a hiánypótló munka összefoglaló, rendszerező módon dolgozza fel a kínai orvoslás teljes körét, amely – a legismertebb akupunktúra mellett – a dietetikát, a mozgásterápiát és a fitoterápiát is magába foglalja. A téma tudományos áttekintése mellett a könyv értékét növelik a lebilincselően megírt, idézetekkel gazdagított történeti áttekintés és a szerző személyes gondolatai.

Ajánlott a nem konvencionális orvoslásban jártas, vagy azt éppen most elsajátítani kívánó szakembereknek, a hagyományos kínai orvoslás vizsgára készülőknek, a téma iránt érdeklődő orvosoknak és orvostanhallgatóknak, valamint bátran ajándékozható – közérthető stílusa miatt – a laikus olvasónak is.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 4900 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293


heart protection study
MEGJELENT
•Hatékonyság
•Bizonyíték
•Tapasztalat
A ZOCOR Heart Protection Study-ban tanulmányozott dózisa 40 mg volt.
MSD
MSD KFT.*
1123 Budapest,
Alkotás u. 50.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8282
A ZOCOR felírása előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.
ZOCOR
simvastatin, MSD
ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ
A ZOCOR (simvastatin) a MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
*A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © 2002 MERCK & CO., INC., Minden jog fenntartva.
07-2003-ZCR-02-H-12-JA
Keresse fel honlapjainkat: http://www.merck.com és www.zocor.com

ORVOSI HETILAP

A l a p î t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 42. szám 2002. október 20.

490 Ft

Heveny coronaria szindróma elkülönítő diagnosztikája 2371

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

Orvosok halállal és haldoklással kapcsolatos attitűdjei 2379

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Új lehetőség a krónikus myeloid leukaemia kezelésében: specifikus tirozinkináz-inhibitor (STI571) 2385

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációjának változása a tüdő akut ischaemia-reperfúziós károsodásaiban 2393

HORUS

Kordokumentum hajdani biztosítótársaságról Benczúr Gyula 120 évvel ezelőtti festménye 2401

IN MEMORIAM

Ihász Mihály dr. (1931–2002) 2403

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2405

HÍREK 2415

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

MEDICINA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 42 • 2369–2416 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Herceptin®

Trastuzumab

anti-HER2 monoclonal antibody

Roche

Célzott kezelés emlőrákban

Életet ad[1]

A túlélés növelésére HER2 pozitív emlőrákban[1].

Figyelmébe ajánljuk a mellékelt rövid alkalmazási előiratot. Kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előiratot a gyógyszer alkalmazása előtt, mely a Roche (Magyarország) Kft.-től beszerezhető!
Cím: 2040 Budaörs, Edison utca 1., tel.: 23-446-800

További információért keresse fel a www.her2status. com valamint a www.roche.hu weboldalakat!

1., N Engl J Med 2001; 344:783-92.

A Herceptin rövidített alkalmazási előirata.

Hatóanyag: trastuzumab
Javallatok: olyan metasztatikus emlőrákban szenvedő betegek kezelésére, akiknek daganata HER2 túlexpressziót mutat, monoterápiaként adva olyan betegeknek, akik metasztatikus betegségük kezelésére már legalább két kemoterápiás kúrában részesültek, vagy kombinálva paclitaxellel olyan betegek kezelésére, akik nem kaptak kemoterápiát metasztatikus betegségük kezelésére és nem kezelhetők anthracyclinnel. A Herceptin csak olyan betegeknek adható, akik tumora 3+ szintű HER2 túlexpressziót mutat, immunhisztokémiai módszerrel meghatározva.
Adagolás és beadás módja: A kezdő, telítő dózis 4mg/testsúlykilogram 90 perc alatt, ezután hetente 2 mg/ tskg 30 perc alatt, iv infúzióban adva. Nem adható mint intravénás bolus. A betegeket meg kell figyelni, az első infúzió után 6 óra hosszat, a további infúziók után 2 óra hosszat, hogy fellépe-e láz, hidegrázás, vagy más, az infúzióval kapcsolatos tünet. Az infúzió megszakításával ezek a tünetek csökkennek. A tünetek csökkenése után az infúzió tovább folytatható. A Herceptin addig adandó, amíg a betegség nem progrediál.
Ellenjavallatok: a trastuzumab vagy a készítmény más összetevői iránti túlérzékenység.
Mellékhatások (monoterápiaként): az infúzióval kapcsolatos tünetek, elsősorban láz és hidegrázás, főleg az első infúzió során. Izolált esetekben anafilaxiás reakció. Szívelégtelenség (NYHA osztály II-IV.). A hematológiai toxicitás nem gyakori.
Mellékhatások (paclitaxellel kombinálva): az infúzióval kapcsolatos tünetek, elsősorban láz és hidegrázás, főleg az első infúzió során. A hasmenés előfordulási gyakorisága nőtt. A hematológiai toxicitás növekedett a Herceptin és paclitaxel kombinációt adva, a paclitaxelt önmagában kapó betegekhez viszonyítva. Súlyos máj- és vesekárosodás ritka. Szívelégtelenség (NYHA osztály II-IV.)
Figyelmeztetés: a Herceptin kezelést csak olyan orvos kezdheti meg, aki járatos a citotoxikus kemoterápia alkalmazásában! Súlyos mellékhatásokat, mint pl. dyspnoe, hipotenzió, nehézlégzés, bronchospasmus, tachycardia, csökkent oxigén szaturáció és respirációs distress, a Herceptin infúzió ritkán váltott ki. Ritkán ezen reakciók klinikai lefolyása fatális kimenetelhez vezetett. Azon betegek, akiken előrehaladott rosszindulatú folyamatuk vagy kísérőbetegségük komplikációjaként nyugalmi dyspnoet észlelnek, a fatális kimenetű infúziós reakció veszélye nagyobb. Súlyos szívelégtelenség (NYHA osztály IV.) is előfordult, mely néhány esetben halállal végződött. A Herceptin-nel kezelni szándékozott betegeket, különösen az előzőleg anthracyclinnel és cyclophosphamiddal (AC) kezelt betegeket a kezelés megkezdése előtt kardiálisan értékelni kell, anamnézist kell felvenni, fizikális vizsgálatot, elektrokardiogrammot, echokardiogrammot és/vagy MUGA-scan-t kell végezni. Gondos előny-hátrány elemzést kell végezni, mielőtt a Herceptin terápia megkezdése mellett döntenek. A szívműködést tovább kell ellenőrizni a kezelés folyamán (pl. 3 havonta).
Terhesség: A Herceptint nem szabad terhességben adni, csak ha az anyára vonatkozó előny nagyobb, mint a magzatra vonatkozó kockázat.
Szoptatás: nem lehetséges a kezelés folyamán és még 6 hónapig az utolsó dózis Herceptin után.
Csomagolás: egy 150 mg trastuzumab-ot tartalmazó üvegcse.
Kiadhatóság: vényre kiadható, fekvőbeteg-gyógyintézeti háttérrel rendelkező szakambulancián alkalmazható gyógyszer.

Kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előiratot a gyógyszer alkalmazása előtt, mely a Roche (Magyarország) Kft.-től beszerezhető!T További információért forduljon a Roche (Magyarország) Kft.-hez!

Cím: 2040 Budaörs, Edison u. 1. Tel: 23/446-800, Fax: 23/446-860
Herceptin 12/08/2002.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 42. szám – 2002. október 20.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board
Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr., Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Kopper László 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), G. Ramadori dr. (Goettingen), 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 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

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 42. szám – 2002. október 20.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 20., 2002. Volume 143. No. 42.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Heveny coronaria szindróma elkülönítő diagnosztikája
Kárpáti Pál dr. 2371

TERÁPIÁS KÖZLEMÉNYEK

Új lehetőség a krónikus myeloid leukaemia kezelésében: specifikus tirozinkináz-inhibitor (STI571)
Molnár Lenke dr. és Losonczy Hajna dr. 2379

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Orvosok halállal és haldoklással kapcsolatos attitűdjei
Hegedűs Katalin dr., Pilling János dr., Kolosai Nedda, Bognár Tamás dr., Békés Vera 2385

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A kilégzett nitrogén-monoxid koncetrációjának változása a tüdő akut ischaemia-reperfúziós károsodásaiban
Kövesi Tamás dr., Royston David dr., Yacoub Magdi dr., Rőth Erzsébet dr., Marczin Nándor dr. 2393

HORUS

Kordokumentum hajdani biztosítótársaságról Benczúr Gyula 120 évvel ezelőtti festménye
Vértes László dr., Fehér János dr. 2401

IN MEMORIAM

Ihász Mihály dr. (1931–2002)
Regöly-Mérei János dr. 2403

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2405

HÍREK 2415

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2416

Differencial diagnosis of acute coronary syndrome
Kárpáti, P. 2371

THERAPEUTIC STUDIES

Tyrosine kinasse inhibitor (STI571): New possibility in the treatment of chronic myeloid leukemia
Molnár, L., Losonczy, H. 2379

CLINIKAL STUDIES

Attitude of physicians toward death and dying
Hegedűs, K., Pilling, J., Kolosai, N., Bognár, T., Békés, V. 2385

ORIGINAL ARTICLES

Phisiology and measurement of exhaled nitric oxide and it's changes in acute ischaemia-reperfusion lung injury
Kövesi, T., Royston, D., Yacoub, M., Rőth, E., Marczin, N. 2393

HORUS

Document about an earlier insurance company 120 year old picture of Gyula Benczúr
Vértes, L., Fehér, J. 2401

IN MEMORIAM

Mihály Ihász M.D. (1931–2002)
Regöly-Mérei, J. 2403

FROM THE LITERATURE 2405

NEWS 2415

Heveny coronaria szindróma elkülönítő diagnosztikája

Kárpáti Pál dr.

Fővárosi Szent István Kórház, Budapest, I. Belgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Kárpáti Pál dr.)

Az utóbbi években az akut coronaria szindróma komplex mechanizmusáról szóló ismereteink ugrásszerűen fejlődtek. A közlemény tárgyalja az instabil angina pectorist, az ST-eleváció nélküli és ST-elevációval járó myocardialis infarctust. A referátum összefoglalja a legfontosabb ismereteket és nemzetközi ajánlásokat, amelyek a jelenlegi és a jövőbeni ezirányú diagnosztikai és terápiás tevékenységet meghatározzák. Az akut coronaria szindróma kórismé je és differenciáldiagnosztikája a klinikai képen, a fizikális vizsgálaton, az elektrokardiogramon, echokardiogramon, coronarogramon és a biokémiai markereken alapszik. Ezen ismeretekből képezhető egy rizikóbesorolási algoritmus (alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoport), mely meghatározza a kezelés stratégiáját.

Kulcsszavak: akut coronaria szindróma, differenciáldiagnosztika

Differential diagnosis of acute coronary syndrome. In recent years there has been an explosion in the understanding of the complex basic mechanisms responsible for the development of acute coronary syndrome. This term is widely accepted and consistent with the common pathophysiological mechanism believed to be responsible for most cases of unstable angina and myocardial infarction, with and without ST-segment elevacions. This review summarizes important recent findings, recommendations that are likely to be introduced in our present and near future clinical work. The diagnosis and differential diagnosis of acute coronary syndrome are based on clinical history, physical examination, electrocardiogram, echocardiogram, coronarogram and new serum markers of the patients. According to these findings is necessarry to make risk stratification algorithm (high, intermediate and low risk patients) to integrate them into realistic management strategy.

Key words: acute coronary syndrome, differential diagnosis

A magyar szakirodalomban és ezen belül az Orvosi Hetilap hasábjain számos közlemény foglalkozott az akut coronaria szindróma (ACS) klinikumával, terápiájával (24, 33, 34, 43). A nemzetközi közlemények száma e témakörben szinte áttekinthetetlen, és talán ennek tudható be, hogy az Európai Kardiológus Társaság (ESC), valamint az Amerikai Kardiológus Kollégium és Szívgyógyász Társaság (ACC és AHA) szükségesnek tartotta összefoglaló útmutatók kiadását. A két összefoglaló közlemény főbb gondolataiban természetesen megegyezik, míg számos részletkérdésben eltér egymástól (10, 13, 26). Amíg az amerikai útmutató igen részletes ajánlásokat ad meg az instabil angina pectorisszal (IAP) és az ST-eleváció nélküli myocardialis infarctussal (NSTEMI) kapcsolatosan, addig az európai közlemény nagyobb teret enged egyéni megítéléseknek (4, 13, 19). Fontos lépést jelentett, hogy a diagnosztika fejlődésével a myocardialis ischaemia miatt kialakult kis szívizomelhalásokat is az infarctus kategóriájába sorolták (20, 22).

A jelen közlemény elsősorban a kórkép elkülönítő diagnosztikájával foglalkozik, és csak röviden tárgyalja a klinikum más vonatkozásait.

Magyar Imre professzor kiváló belgyógyászati, differenciáldiagnosztika könyvében az elkülönítő diagnosztikának két útját jelöli meg: fenomenológiai differenciáldiagnosztikát, melyben kiválasztjuk a legmegfelelőbb diagnózist, és a nozológiai differenciáldiagnosztikát melyben a feltételesen elfogadott diagnózissal szemben az egyéb lehetőségeket zárjuk ki. A döntés mindenkor intellektuális munka, melynek folyamatát Magyar professzor stratégiának nevezte.

A ma orvosa a diagnosztikai megállapításoknál a nemzetközi trendeknek megfelelően különböző súlyú bizonyítékokat vesz figyelembe. *A* típusú bizonyítékoknak tekinti, ha nagyszámú beteg több randomizált vizsgálata alapján történik bizonyítás. *B* típusú bizonyítékok, ha csekélyebb számú randomizált vizsgálat alapján lehet adatokat szolgáltatni és végül a leggyengébb bizonyíték az úgynevezett *C* típusú, mely kisszámú beteg megfigyelésén, illetve szakértői konszenzuson alapul (48).

Az ACS-val kapcsolatos megállapításoknál magunk is a különböző súlyú bizonyítékokat vesszük figyelembe. A diagnosztika és a differenciáldiagnosztika az alapja a betegek *rizikóbesorolásának* és az erre alapozható terápiás döntéseknek.

Az ischaemiás eredetű szívbetegség a stabil angina pectoris (AP), a silent ischaemia, az instabil angina pectoris (IAP), a nem Q myocardialis infarctus (non-Q AMI), a transmuralis myocardialis infarctus

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ACS = akut coronaria szindróma; ESC = Európai Kardiológus Társaság; ACC = Amerikai Kardiológus Kollégium; AHA = Amerikai Szívtársaság; IAP = instabil angina pectoris; NSTEMI = ST-eleváció nélküli myocardialis infarctus; STEMI = ST-elevációval járó myocardialis infarctus; AMI = acut myocardialis infarctus; non-Q AMI = Q-hullám nélküli myocardialis infarctus; cTnT = szívizom-specifikus troponin T; cTnI = szívizom-specifikus troponin I; CK-MB = szívizom-specifikus kreatin-kináz; CRP = C-reaktív protein

(AMI), az ischaemiás eredetű szívelégtelenség és a hirtelen halál összefoglalása. A kórfolyamat patofiziológiájának megismerése tette lehetővé, hogy az IAP-t és a non-Q AMI-t az AP-tól elkülönítve egységes nozológiai rendszerben tárgyaljuk, hisz mindkettőnek lényege, hogy az atherosclerotic plaque vagy ruptura felszínén erosiók jönnek létre, és rajta úgynevezett fibrinben szegény, fehér thrombus alakul ki, mely nem zárja teljesen el a koszorúér lumenét. A teljes érelzáródást fibrinben dús, vörös thrombus okozza, mely a szívizomzat elhalásához, transmuralis AMI-hoz vezet. Újabban az IAP-t és a non-Q AMI-t nevezzük ST-szakasz elevációja nélküli myocardialis infarctusnak, míg a transmuralis AMI-t ST-elevációval járó szívinfarctusnak (STEMI) (4, 20, 37).

Az egész kórfolyamat természetesen különböző súlyosságú állapotokat jelez, és fontos a mindenkor pontos diagnózis felállítása, az elkülönítő kórisme, illetve annak a rizikónak megítélése, ami a betegség további kimenetelét döntően befolyásolhatja. Az elkülönítő diagnosztika a beteg *folyamatos megítélését* kell hogy jelentse, mert hirtelen állapotromlások, illetve javulások megváltoztatják az általunk indított terápiát.

E közlemény az elkülönítő diagnosztika elemeit öt tényezőre építi fel: a klinikai képre, az *elektrokardiográfiás és echokardiográfiás vizsgálatokra*, valamint a *korszerű biokémiai paraméterek értékelésére és coronaria angiográfiára* (4, 13, 20, 21, 23).

Klinikai kép

Az ACS klinikai megítélésében és a diagnózis felállításában figyelembe kell vennünk az alábbiakat:

1. Az anginás tünetek klinikai megjelenése, a beteg panaszainak helyes értékelése.
2. A kórelőzményben szereplő, bizonyított koszorúér-betegség fennállása, vagy hiánya.
3. A beteg neme és életkora.
4. A hagyományos, vagy újabb rizikótényezők (diabetes mellitus, hyperlipidaemia, dohányzás, hypertonia betegség, véralvadási zavarok, gyulladások stb.).

Az anginás tünetek klinikuma:

Braunwald felosztása alapján az úgynevezett AP jellegének megváltozása alapján az ischaemiás eredetű mellkasi fájdalmakat több nagy csoportba lehet sorolni (7, 8, 9, 14, 18).

a) A stabil mellkasi fájdalom gyakoribbá, illetve kifejezettebbé (erősebbé, vagy tartósabbá) válása. Súlyosnak ítéljük meg a 20 percet meghaladó mellkasi fájdalmat.

b) Frissen fellépő, úgynevezett első AP, melynek kórismézése után nem tudható, milyen további ischaemiás tünetek alakulnak ki (III. típusú, de novo angina) (7).

c) Nyugalmi angina

d) A myocardialis infarctuson átesett beteg postinfarctusos anginája.

Irodalmi adatok alapján a nyugalomban jelentkező mellkasi fájdalom miatt kezelt beteg nagy kockázatú, így a fájdalom gondos megítélése elengedhetetlen. A típusos, ischaemiás eredetű angina legtöbbször rövid ideig tartó, intenzív fájdalom, mely jellegzetesen bal karba, vállba, állcsúcsba sugárzik, tachycardiával, esetleg ritmuszavarokkal, vérnyomásemelkedéssel és nehézlégzéssel jár. A beteg gyakran verejtékezik, halálfélelmet jelez. Az anginás eredetű mellkasi fájdalmat el kell különíteni egyéb klinikai kórképektől, mint a nyaki gerinc meszesedésének betudható övszerű fájdalomtól, pleurális fájdalmaktól, pulmonális embolisatiótól, az úgynevezett Tietze-szindrómától stb. Mellkasi fájdalmat okozhat még rekeszsérv, a nyelőcső gyulladása vagy motilitászavara, a mellkas bőrére lokalizált herpes zoster, valamint intercostalis neuralgia is. Az aorta aneursyma dissectiója mellkasi fájdalommal jár, mely legtöbbször mindkét vállba sugárzik és tudatzavar kísérheti. A hasi folyamatok (ulcus, pancreasbetegségek stb.) átsugárzó mellkasi fájdalommal járhatnak.

Segíti az AP diagnózis felállítását, ha a beteg anamnézisében bizonyítottan AMI szerepel, vagy esetleg invazív vizsgálatokkal bizonyított coronariabetegség áll fenn. Ilyenkor az orvos könnyebben hajlik az AP diagnózisának elfogadására.

Természetesen a beteg neme és életkora fontos tényező, bár ismeretes, hogy az ischaemiás szívbetegség életkori határai mindkét irányba kitolódtak, és különösen idősebb korban a betegség nőkben is gyakran fordul elő. Idősebb betegekben az IAP és a non-Q AMI gyakrabban progrediál és fejlődik ki belőle AMI.

A hagyományos rizikótényezők, illetve azok kombinációi változatlan jelentőségűek a kórisme felállításában. Az anamnézisben szereplő diabetes mellitus, a hyperlipidaemia, a dohányzás, az artériás hypertonia elősegítik az AP kórisméjének felállítását (37). Újabb szakirodalmi adatok szerint a homocisteinszint emelkedése ACS-ban független rizikófaktor, amely a kórkép kialakulásának kockázatát kb. 20%-kal növeli. A homocisztein a koszorúerek endotheljének dysfunctióját okozhatja, növelheti az oxidatív stresszt és fokozhatja a kiserek simaizomzatának hyperplasiaját (44, 46). Újabban az ACS rizikófaktorai közé a szervezetben zajló gyulladás, mint kórfolyamat. A gyulladást jellemző szöveti anyagok megbízható előrejelzői a cardiovascularis eseményeknek, valamint az esetleg fellépő szövődményeknek. A gyulladást kísérő biokémiai markerek vizsgálata az egyik legújabb diagnosztikus kihívás (36, 37).

Elektrocardiogram

A hagyományos EKG jelenleg is a legfontosabb eszköz az orvos kezében az ACS diagnózisának felállításában és a prognózis megítélésében. Ismeretes azon-

ban, hogy a nyugalomban vagy tünetmentes időszakban készített EKG negativítása nem zárja ki az ischaemiás szívbetegséget. A mellkasi fájdalom alatti negatív EKG viszont nagy valószínűséggel (de nem teljes biztonsággal) kizárja az anginás eredetet. Szükséges, hogy az AP-os rohamot követően minél hamarabb lehetőség szerint még a mellkasi fájdalom alatt, vagy a coronariaőrzőbe történő betegfelvételt követő első 10 percben történjék 12 elvezetéses EKG (27, 38, 40). ACS-ban az elkülönítés döntő láncszeme az ST-szakasz viselkedése. Az ST-szakasz depressziója, valamint mély negatív szimmetrikus T-hullámok több elvezetésben megerősítik az ACS NSTEMI formáját. Perzisztáló ST-szakasz eleváció és patológiás Q-hullám AMI diagnózisát erősíti meg (STEMI). Az amerikai, illetve európai ajánlások az EKG értékelésében részben eltérnek egymástól (4, 20, 50). Az európai ajánlás szerint az ST szakasz depressziójának, illetve a T-hullám negativitásának 0,10 mV-os fennállása szignifikáns ischaemiára utal, míg az amerikai ajánlás határértéke az ST-szakaszra vonatkozóan 0,05 mV és a T-hullám negativitására 0,2 mV. Fontos, hogy az EKG-t a beteg észlelése alatt folyamatosan értékeljük, monitorozva a V2-, V5- vagy a Frank-elvezetéseket. Hasznos módszer az úgynevezett Holter-monitorozás is, mely folyamatos, hosszú távú EKG-elemzésre nyújt lehetőséget. Az AHA ACC ajánlások (20) különválasztják a régebbi nomenklatúra szerinti non-Q AMI-t és az IAP-ot annak alapján, hogy bár mindkét állapot az NSTEMI csoportba tartozik (ESC ajánlás), az előbbiekben a fájdalmat követő biokémiai paraméterek pozitívak (4).

Az EKG elkülönítő kórismézésében igen hasznos, ha rendelkezünk megelőző EKG-felvételekkel, különösen azon betegeknél, akiknek régebben infarctusuk volt, vagy bal kamra hypertrophiájuk van. A már felvételkor észlelhető patológiás Q-hullám régebben lezajlott AMI-ra utal, és bár gyanújelként értékelő, de nem egyértelműsíti az aktuális mellkasi fájdalom anginás eredetét. Ha a jobb mellkasi elvezetésekben szimmetrikus negatív T-hullámokat találunk, melyek amplitudója angina alatt mérséklődik, ez gyakran a bal leszálló koszorúér, vagy első diagonális ág szűkületének jele lehet. Az AP-os mellkasi fájdalom alatt fellépő friss bal Tawara-szár-blokk ischaemiás eredetű szívizomkárosodásra utal. Átmeneti ST-szakasz-elevációt mellkasi fájdalom mellett gyakran látunk Prinzmetal-típusú AP-ban. Ez az úgynevezett vasospasticus AP, mely rövid ideig tart, a tünetek nitrátok hatására szűnnek, és az EKG-jelek regrediálnak. A betegség oka leggyakrabban az erek spasmusa, vagy ritkábban az ereken átívelő izomhidak leszorító hatása. Az utóbbi időben a vasospacticus AP kialakulásában fontos szerepet tulajdonítanak különböző vazoaktív anyagoknak, melyek az endotheliumból, illetve a thrombocytákból származnak. A V3–6 elvezetésekben fölfelé konkáv ST-elevációt, csúcsos pozitív T-hullámot és csomós QRS-t korai repolarizáció jeleként észlelhetjük, és nem tartjuk ischaemiás jelnek. A negatív T-hullámok izoelektromos ST-szakasz mellett fiatal betegekben is előfordulhatnak, akiknek coronarogrammja kanyargós érrendszerre utal szűkület nélkül. Az ST-szakasz folyamatosan elevált lehet lezajlott myocardialis infarctus után kialakuló szívaneurysma következtében, és különböző elektrolitzavarok kapcsán is megfigyelhető. Keskeny, mély Q-hullámot a septum hypertrophiájában lehet kimutatni. A QRS-komplexussal ellentétes ST-szakasz és negatív aszimmetrikus T-hullám bal kamra hypertrophiára utal. Ilyenkor a T-hullám ascendáló szára meredekebb, a J-pont és az ST-szakasz deprimált, a T-hullám mélyebb a V6, mint a V4 elvezetésekben. Mély, negatív, de szimmetrikus T-hullám alakulhat ki különböző agyállomány-sérülés következtében is. Régi, bal Tawara-szár-blokk mellett igen nehéz akut ischaemiát értékelni. Segítséget jelenthet, ha az ST-eltérés és a QRS vektora azonos.

Echokardiográfia

Az echokardiográfia rendkívül hasznos vizsgálómódszer az ACS diagnosztikájában. Gyakorlott vizsgáló korai, még az EKG-elváltozásokat megelőző időszakban is képes az ischaemiás falmozgászavarok bizonyítására. Az echokardiográfiát NSTEMI, valamint STEMI esetekben egyaránt alkalmazhatjuk (25, 30, 35, 39, 41, 42). A vizsgálat azon alapszik, hogy a szívizomzat systoléban történő vastagodása a kiindulási állapothoz képest kb. 40%, ischaemiában ez az érték csökken. A csökkenés mértéke nem azonos a szabad fal és a septum vonatkozásában, ez utóbbiban a csökkenés kisebb mértékű. Hypokinesisben a falvastagodás nem éri el a 30%-ot, akinesisben a 10%-ot.

Az Amer. Soc. Echocardiography kidolgozott egy, a myocardium 16 szegmensét külön vizsgáló score-rendszert (WMSI). A score normális körülmények között 1 (16/16), minél nagyobb a hányados, annál kiterjedtebb az ischaemia, vagy irreverzíbilis esetben az elhalás.

Az echokardiográfiás módszer több szubjektív elemet tartalmaz. Mégis megfelelő szenzitivitással képes a reverzíbilis vagy irreverzíbilis hypoxiát bizonyítani. A vizsgálat prediktív értéke 30%. Sorozatos vizsgálatok végzésénél alkalom nyílik arra, hogy az alkalmazott terápia eredményességét, illetve a kórfolyamat várható rizikóját echokardiográfiával tudjuk értékelni. Kórismézhetjük továbbá az AMI alatt kialakult szövődményeket (thrombus, a szív különböző részeinek rupturája, a papillaris izomzat diszfunkciója, pericardialis tamponád, stb.). Az echokardiográfia rendkívül hasznos információkkal szolgál, az ischaemia következtében kialakult systolés és diastolés funkciózavarokról is. Számos kísérlet történt a koszorúerek belfelületének vizualizálására transthoracalis, transoesophagaelis módszerekkel, valamint újabban intravascularis ultrahangvizsgálattal (15). Ez utóbbi lényege, hogy miniatürizált, magas frekvenciájú ultrahangot kibocsátó kristályt katéteren keresztül juttatunk a coronariába, és ily módon vizsgáljuk a szűkület lokalizációját és kiterjedését.

Biokémiai markerek

Az ischaemiás szívbetegségek megítélésében használt régebbi biokémiai markereket fokozatosan kiszorítják az ESC és az AHA ACC ajánlásában egyaránt szereplő új biokémiai markerek (1, 3, 22). Ezektől a kellő szenzitivitáson és specificitáson kívül azt várjuk el, hogy a tüneteket követően minél korábban legyenek kórjelzőek és kvantitatív módon kövessék az ischaemia nagyságát.

Troponinok

Az ACS NSTEMI és STEMI formájában ma már elengedhetetlen a szívizomspecifikus troponinok, a troponin T (cTn T) és a troponin I (cTn I) meghatározása. A meghatározás lehet kvalitatív és kvantitatív. Az előbbi előnye, hogy egyszerű, gyors módszer, és aránylag megbízható választ ad a mellkasi fájdalom anginás vagy más eredetének megítéléséhez (2, 12, 19, 23, 28). Az utóbbi bonyolultabb módszer, de a folyamat kvalitatív megítélésén túlmenően annak súlyosságát képes meghatározni. Fontos, hogy a vizsgálatot kellő gyakorisággal ismételjük, és a kvantitatív vizsgálatnál a helyi laboratórium legyen kellően megbízható az adatok interpretálására.

A troponin, mint fehérje a szívizomzat kontraktilis rendszerét képezi és specificitása alapját az adja, hogy a szívizomzatban, valamint a harántcsíkolt izomzatban található fehérje aminosav-szekvenciája eltérő. Így specifikus ellenanyagokkal – melyek nem reagálnak a harántcsíkolt izomzatból felszabaduló troponinokkal – kimutatható. A szívizomzat ischaemiája esetén a cTn T és a cTn I szintje különböző mértékben emelkedik. Jelentős az emelkedés AMI-ban, kisebb mértékben, de a normális határértéket meghaladóan mutatható ki NSTEMI-ben is.

Számos szerző (29) szerint a sorozatban végzett cTn T és cTn I meghatározások az ACS legszenzitívebb markerei, melyekkel a kórfolyamat rizikóbesorolását lehet és kell követni. A cTn T és a cTn I összehasonlítása alapján valószínű, hogy az előbbi specifikusabb az ACS diagnosztikájában, de az irodalmi adatok nem egységesek e fontos mérési rendszer standardizálásában. Így az adatok az egyes laboratóriumok által megadott normálértéktől való eltérés alapján értelmezendők. Sajnálatos, hogy Magyarországon a kvantitatív meghatározás még nem terjedt el, így számos kórházban az ACS rizikóbesorolása nem nyugszik megfelelő alapokon.

Kreatinkináz

Az utóbbi időkig az ACS egyik legfontosabb és legkorábban pozitivitást mutató markere a kreatinkináz és annak szívizomspecifikus izoformája a CK-MB volt. Használata széles körben elterjedt, szintjének meghatározása jelentős a friss AMI diagnosztizálásában. Kórosként értékeljük, ha a kapott érték a laboratórium által megadott normális határt 100%-kal haladja meg. A módszer hátránya, hogy IAP-ban és non-Q AMI-ban a normális tartományon belül mozog, és emelkedése nem kellően specifikus, pozitív lehet a vázizomzat sérüléseiben, balesetek után is (1, 49).

Mioglobin

A mioglobin kis molekulatömegű fehérje, mely nem szívspecifikus, a vázizomzatban és a szívizomban egyaránt megtalálható. Előnye, hogy az ischaemiát követően a leggyorsabban szabadul fel és vérszintemelkedés a tüneteket mintegy 60–120 perccel követi. Csak rövid ideig mutatható ki, a tünetek után 24 órával a plazmaszint normalizálódik (1, 3).

C-reaktív protein

A C-reaktív protein (CRP) egy gyulladást jelző marker, melyet újabban széles körben alkalmaznak az ASC diagnosztikájában. A módszer szorosan kapcsolódik azokhoz a patofiziológiai meggondolásokhoz, mely szerint az ACS kialakulásában a gyulladásnak kóroki szerepe van (5, 32, 36, 37).

Coronaria angiográfia

Az ACS NSTEMI, valamint STEMI formájában egyaránt megvan a coronaria angiográfia speciális indikációja. Ezen invazív vizsgálat célja kettős: a diagnózis pontosítása az invazív beavatkozások indikációja, vagy vitás, differenciáldiagnosztikai szempontból bonyolult esetek (például veszélyes foglalkozásokban bizonytalan mellkasi fájdalom) detektálása. Természetesen a coronaria angiográfia csupán a fő coronariaágak elváltozásaihoz nyújt bizonyítékot, a kiserek gyakran megfigyelhető szűkülete ezzel a módszerrel nem bizonyítható. Úgyszintén nem ad felvilágosítást a coronaria angiográfia a szív hemodinamikájáról sem, ezen adatokat szívkatéteres vizsgálattal tudjuk megismerni. IAP és non-Q AMI-ban egészen a legutóbbi évekig az invazív beavatkozások előnye a terápiában nem volt bizonyítható, és ennek megfelelően viszonylag kevés számú coronaria angiográfia történt (45, 6). A FRISC II (17) vizsgálat volt az első, amely bizonyította, hogy az invazív beavatkozások javítják a betegek életkilátásait. A halál és a myocardialis infarctus előfordulási gyakorisága a 6. hónap végére 22%-kal volt alacsonyabb, mint a kontrollcsoportban, ahol a betegek csupán a hagyományos heparint kapták és invazív beavatkozás nem történt. Ezt követte a számos nemzetközi vizsgálat, amely szintén a korai invazív stratégia előnyét igazolta a konzervatív kezeléssel szemben. Ezen vizsgálatok alapján úgy látszik, hogy bár a különböző európai országokban más-más arányban, de mindenhol előtérbe kerül a korai invazív beavatkozás, és az ehhez elengedhetetlen coronaria angiográfia (11, 16, 24).

Az ACS diagnosztikájában további módszereket használhatunk a kórfolyamat bizonyítására. Ilyenek a különböző terheléses vizsgálatok, a szívizom oxigénfelvételét jelző izotópvizsgálatok, stressz-echokardiográfia stb. (4, 33).

Az ACS diagnosztikája és rizikóbesorolása

Bertrand és *Braunwald* (20) összefoglaló közleménye szerint a diagnosztika menete az ACS új terminológiáját figyelembe véve az alábbiakban foglalható össze. A beteg nyugalmi, vagy minimális terhelésre jelentkező mellkasi fájdalommal keresi fel orvosát. Az orvos munkahipotézise, hogy ACS valamilyen formájával áll szemben. Elkészíti a beteg EKG-ját, ahol két lehetőség merül fel. Az EKG-n észlelt ST-elevációt, vagy nem. Az előbbi esetben – amennyiben emelkedett biokémiai paraméterek jelentkeznek és az ST-eleváció tartós – a diagnózis AMI. Ha nincs ST-elevációja, de típusos ST-depresszió és/vagy negatív T-hullámok vannak és a biokémiai markerek pozitívak, a diagnózis NSTEMI, mely az előbbi csoportnál kisebb kiterjedésű szívizomnecrosisra utal. Ha az ST-depresszió mellett a biokémiai markerek negatívak, a feltételezett diagnózis IAP (31, 47). Savonitto és mukatársai (40) szerint az EKG és a felvételkor észlelt kóros CK-MB-érték a halálozásra és az AMI-ra magas prediktív értékű. Az ACS NSTEMI rizikóját a következő európai ajánlás alapján foglalhatjuk össze (4).

Thrombosis markerei – heveny veszélyezettség:
– visszatérő mellkasi fájdalom,
– EKG-n észlelhető ST-szakasz depresszió és annak dinamikus változásai,
– magas szívspecifikus troponin értékek,
– esetleg az angiográfiával bizonyítható thrombus.

Az alapbetegség markerei, hosszú távú rizikó:
– klinikai markerek (életkor, diabetes mellitus, hypertonia, dohányzás, korábbi szívinfarctus stb.),
– biológiai markerek (protein-C-szint),
– angiográfiás markerek (bal kamrai funkciózavar).

Ezen megállapítások mindegyike A típusú evidencián alapul (nagyszámú, randomizált beteg vizsgálatából levont következtetés).

Az ESC ajánlása alapján *magas rizikójú* NSTEMI beteg, akinél várhatóan progresszió (AMI, vagy hirtelen halál) következik be:

a) A beteg észlelése alatt ismétlődő anginás tünetek nyugalomban, vagy kis terhelésre. A mellkasi fájdalmat dinamikus ST-depresszió vagy tranziens ST-eleváció kíséri.

b) Magas cTn T és/vagy cTn I érték.

c) Az észlelt periódusban haemodinamikai instabilitás.

d) Súlyos, életveszélyes ritmuszavarok (kamrai tachycardia, kamrafibrilláció).

e) Korai, postinfarctusos AP megjelenése.

Az ACC AHA a fentieket kiegészíti:

a) Pozitív terheléses vizsgálatok.

b) A tünetek előtt a kórelőzményben szereplő coronariaműtét vagy a koszorúerek invazív módon történő tágítása.

Az ESC ajánlása szerint alacsony rizikójú NSTEMI beteg, akinél nem várható progresszió:

a) Az észleléskor a beteg anginát nem jelez. A beteg kórelőzményében két hónapon belüli periódusban kis terhelésre anginák jelentkeznek, melyek újkeletűek.

b) A cTn T, cTn I és egyéb markerek nem emelkedettek.

c) ST-depresszió vagy eleváció az EKG-n nem észlelhető, esetleg negatív lapos T-hullám van, vagy az EKG szabályos.

Az ACC AHA a fentiekhez kiegészítésként egy *közepes – intermedier – rizikójú* csoportot is képez. Ide azok a betegek sorolhatók, akik rizikótényezői pozitívak (diabetes mellitusban szenvednek), életkoruk 65 év fölött van, az EKG-n dinamikus T negativitást találunk, anginájuk gyakran éjszaka jelentkezik, CCS III–IV. osztályú, szívspecifikus troponinjuk a határértéket meghaladja. E rizikócsoport az észlelés alatt mindkét irányba változhat.

Következtetések

A szerző összegzésül a referátum kapcsán az alábbi gondolatokat tartja kiemelendőnek:

Patofiziológiai ismereteink gyarapodásával az ACS diagnosztikája finomodik, ami kétségtelenül azt vonja maga után, hogy a jövőben több myocardialis infarctust fogunk diagnosztizálni. Ezen ajánlások megismerése rendkívül fontos az egységes diagnosztika és terápia, alkalmazásához, de szükséges mindig a helyi körülményeket figyelembe véve alkalmazni ezeket. A diagnosztikában régi és új módszerek egyaránt megjelennek. Régi diagnosztikus módszer reneszánsza a 12 elvezetéses EKG, mely alapvető módszer az ACS kórismézéséhez. A 12 elvezetés elegendő, nem szükséges sem bővíteni, sem új elvezetési rendszereket alkalmazni. Új diagnosztikus módszerek a szívspecifikus biokémiai markerek. A régebbiek alkalmazása elavult, korszerűtlen, az újak közül első helyen szerepel a szívspecifikus troponin kvalitatív és kvantitatív meghatározása. A CRP meghatározása az ACS esetleges gyulladásos mechanizmusára enged következtetni, és ennek elterjedése különösen az amerikai irodalomban figyelhető meg.

A rizikóbesorolások pontosítása nélkülözhetetlen a helyesen megválasztandó terápiához. Az NSTEMI betegek többsége az ESC és ACC AHA ajánlások szerint korai invazív beavatkozásra kell, hogy kerüljön.

Változatlanul igen fontos a betegek kórelőzményének pontos ismerete, a türelemmel felvett anamnézis, különösképpen a mellkasi fájdalom jellegére, vagy a kezdődő szívelégtelenségre vonatkozóan. Minden további diagnosztikus vizsgálat csak ezen alapvető tényezők után jön szóba, és az echokardiográfia, terheléses vizsgálatok stb. mintegy kiegészítői az előbbi diagnosztikus módszereknek.

IRODALOM: 1. *Adams, J. Abendschein, D., Jaffe, A.:* Biochemical markers of myocardial injury. Circulation 1993, *88*, 750. – 2. *Antman, E. M., Tanasijevic, M. J., Thompson, B. és mtsai:* Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 1996, *335*, 1342-

1349. – 3. *Apple, F. S., Christenson, R. H., Valdes, R. és mtsai:* Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panet for detection of myocardial infaction. Clin. Chem., 1999, *45,* 199-205. – 4. *Bertrand, M. E., Simoons, M. L., Fox, K. A. A. és mtsai:* Management of akute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevácián. Eur. Heart J., 2000, *21,* 1406-1432. – 5. *Biasucci, L. M., Liuzzo, G., Grillo, R. L. és mtsai:* Elevated levels of C-reactive protein at discharge predicts recurrent instability in patients with unstable angina. Circulation, 1999, *99,* 855-60. – 6. *Boden, W. E., O'Rourke, R. A., Crawford, M. H. és mtsai:* Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. N. Engl. J. Med., 1998, *338,* 1785-1792. – 7. *Braunwald, E.:* Unstable angina: an etiologic approach to management (editorial). Circulation, 1998, *98,* 2219-2122. – 8. *Braunwald E.:* Unstable angina. A classification. Circulation, 1989, *80,* 410-414. – 9. *Braunwald, E., Antman, E. M., Beasley. J. W. és mtsai:* ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina non-ST-segment elevácián myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, *36,* 971-1062. – 10. *Braunwald, E., Antman, E. M., Beasley, J. W. és mtsai:* ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina non-ST-segment elevácián myocardial infarction: executive summary and recommendations. Circulation, 2000, *102,* 1193-209. – 11. *Cannon, C. and the TACTICS-TMI 18 Investigators:* Treat angina with Aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservetive strategy. Presented on AHA, 2000 Nov, New Orleans, U. S. A. – 12. *Józan-Jilling, M., Kis, E., Zsigmond, Á. és mtsai:* A Troponin-T jelentősége az újkeletű angina pectoris differenciáldiagnosztikus és terápiás megítélésében. Card. Hung., 2001, *4,* 269-273. – 13. *Editorials: Boden, W. E., McKay, R. G.:* Optimal treatment of acute coronary syndromes – an evolving strategy. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 1939-1942. – 14. *Farkouh, M. E., Smars, P. A., Reeder, G. S. és mtsai:* A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. N. Engl. J. Med., 1998, *339,* 1882-1888. – 15. *Fernandes, F., Alam, M., Smith, S. és mtsai:* The role of transesophageal echocardiography in identifying anomalous coronary artesries. Circulation 1993, *88,* 2532-2540. – 16. *Fox, K. A. A.:* Current management of acute coronary syndromes in Europe: the design and preliminary results of the ENACT study. Eur. Heart. J. Suppl, 2000, *2,* C2-C9. – 17. *FRISC II. Investigators:* Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet, 1999, *354,* 708-15. – 18. *Hamm, C. W., Braunwald, E.:* A classification of unstable angina revisited. Circulation, 2000, *102,* 118-22. – 19. *Hamm, C. W., Heeschen, C., Goldman, B. U.:* For the CAPTURE Investigators: Value of troponin in predicting therapeutic efficacy of abciximab in patients with unstable angina. J Am Coll Cardiol 1998, *31, (Suppl A),* 185A. – 20. *Hamm, C. W., Bertrand, M., Braunwald E.:* Acute coronary syndrome without ST elevácion: implementation of new guidelines. Lancet, 2001, *358,* 1533-38. – 21. *Hamm, C. W., Goldmann, B. U. és mtsai:* Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N. Engl. J. Med., 1997, *337,* 1648-53. – 22. *Harris, B. M., Nageh, T., Marsden, J. T. és mtsai:* Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. Ann. Clin. Biochem., 2000, *37,* 764-769. – 23. *Holmvang, L., Luscher, M. S., Clemmensen, P. és mtsai:* and the TRIM Study Group: Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (a Thrombin Inhibition in Myocardial Ischaemia (TRIM) substudy). Circulation, 1998, *98,* 2004-2009. – 24. *Keltai, M., Márkus R., Sitkei, É. és mtsai:* Az akut coronariasyndromában alkalmazott invazív diagnosztika és terápia gyakorisága a magyar és nemzetközi gyakorlatban, Orv. Hetil. 2002, *143,* 117-122. – 25. *Kontos, M. C., Arrowood, J. A., Paulsen, W. H. és mtsai:* Early echocardiography can predict cardiac events in emergency department patients with chest pain. Ann. Emerg. Med., 1998, *31,* 550-557. – 26. *Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee:* Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology//American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur. Heart. J., 2000, *21,* 1502-1513. – 27. *Lloyd-Jones, D. M., Camargo, C. A. J., Lauperta, P.:* Electrodardiographic and clinical preditors of acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris. Am. J. Cardiol. 1998, *81,* 1182-6. – 28. *Lüscher, M. S., Thygesen, K., Ravkilde, J., és mtsai:* Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischaemia. Circulation., 1997, *96,* 2578-2585. – 29. *Lukács, I., Sebő, J., Fey, E. és mtsai:* Tapasztalataink a kardiális Troponin I és CK-MB tömeg-meghatározással akut coronaria-szindrómában. Orv. Hetil. 2001, *142,* 67-70. – 30. *Lundgren, C., Bourdillon, P. D., Dillon, J. C. és mtsai:* Comparison of contrast angiography and two-dimensional echocardiography for the evaluation of left ventricular regional wall motion abnormalities after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 1990, *65,* 1071-1077. – 31. *O'Hern, M., O'Rourke, R. A., Wade, M. J. és mtsai:* A risk stratification model to predict mortality in non-Q-wave myocardial infarction randomized to an early invasive or conservative management strategy (abstract). Circulation. 2000, *102,* II-753. Abstract 3638. – 32. *Oltrona, L., Ardissino, D., Merlini, P. A.:* A. C-reactive protein elevácián and early outcome patients with unstable angina pectoris. Am. J. Cardiol., 1997, *80,* 1002-1006. – 33. *Préda, I.:* Az instabil coronaria arteria betegség kezelése. Orv. Hetil., 2002, *143,* 757-765. – 34. *Préda I..:* Az instabil coronaria arteria betegség kóreredete és klinikuma. Orv. Hetil., 2002, *143,* 643-649. – 35. *Peels, C. H., Visser, C. A., Kupper, A. J. és mtsai:* Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischaemia in the emergency room. Am. J. Cardiol., 1990, *65,* 687-691. – 36. *Rader, D. J.:* Inflammatory markers of coronary risk. N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 1179. – 37. *Ross, R.:* Atherosclerosis – an inflammatory disease. N. Eng. J. Med., 1998, *340,* 115-126. – 38. *Rouan, G., Lee, T., Cook, E.:* Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with normal or nonspecific electrodiograms. Am. J. Cardiol., 1989, *64,* 1087-1092. – 39. *Sasaki, H., Charuzi, Y., Beeder, C. és mtsai:* Utility of echocardiography for the early assessment of patients with nondiagnostic chest pain. Am. Heart. J., 1986, *112,* 494-497. – 40. *Savonitto, S., Ardissino, D., Granger, C. B. és mtsai:* Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999, *281,* 707-13. – 41. *Sabia, P., Afrookteh, A., Touchstone, D. A. és mtsai:* Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction: a prospective study using two-dimensional echocardiography. Circulation., 1991, *84 (suppl),* 85-92. – 42. *Schiller, N. B., Shah, P. M., Crawford, M. és mtsai:* Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr., 1989, *2,* 358-367. – 43. *Simon, K.:* Az akut coronaria syndromák kezelése – 2000. Card. Hung. 2000, *4,* 209-214. – 44. *Stehouwer, C. D., Weijenberg, M. P., van den Berg, M.:* Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10-year follow-up. Arteriscler. Thromb. Vasc. Biol., 1998, *18,* 1895-1901. – 45. *TIMI IIIB Investigators:* Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of TIMI IIIB trial. Circulation., 1994, *89,* 1545-1556. – 46. *Wald, N. J., Watt, H. C., Law, M. R. és mtsai:* Homocysteine and ischaemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. Arch. Intern. Med., 1998, *158,* 862-867. – 47. *White, H. D., Wong, C. K.:* Risk stratification and treatment benefits in patients with non ST elevácián akut coronary syndromes. Eur. Heart. J., *2001, 23,* 187-191. (editoral) – 48. *Yusuf, S., Witte, J., Friedman, L.:* Overview of results of randomized trials in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with ASA and risk factor modifications. JAMA., 1988, *260,* 2259-2263. – 49. *Yusuf, S., Collins, R., Lin, L. és mtsai:* Significance of elevated MB izoenzyme with normal CK in acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 1987, *59,* 245. – 50. *Yusuf, S., Flather, M., Pogue, J. és mtsai:* Variations between countries in invasive and cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevácion. Lancet., 1998, *352,* 507-514.

(Kárpáti Pál dr., *Budapest,* Nagyvárad tér 1. 1096)

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.

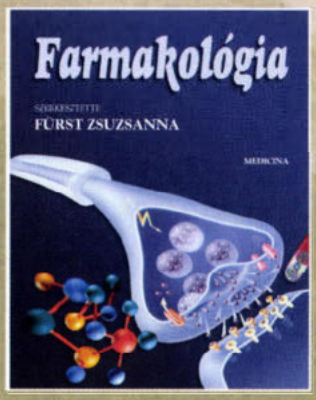
Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 100 oldal *Bolti ár:* 1980 Ft

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

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

www.glivec.com

Molekuláris célpont. Humán hatás.

Hematológiai/citogenetikai válasz a CML minden stádiumában.*

* 1. M.Taplaz, R. T. Silver, B. J. Druker et al.: Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloi leukemia: results of phase 2 study, Blood, 15 March, Volume 99, Number 6
2. H. Kantarjian, C. Sawyers, A. Hochhaus et al.: Hematolodic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia, N. Engl. J. Med Vol. 346, No.9, February 28, 2002

További információ a részletes 7840/41/2002.sz. alkalmazási előírásban.

NOVARTIS
ONKOLÓGIA

GLI09/02AUG

Novartis Hungária Kft. Pharma Szektor
1027 Budapest, Horvát utca 14-24.
Tel: 457-6500, Fax: 457-6600

glivec®
imatinib

Molekuláris célpont. Humán hatá

Új lehetőség a krónikus myeloid leukaemia kezelésében: specifikus tirozinkináz-inhibitor (STI571)

Molnár Lenke dr. és Losonczy Hajna dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)

A krónikus myeloid leukémiát jellemző Philadelphia kromoszóma a 9. és 22. kromoszóma közötti transzlokáció következménye, melynek során kialakuló bcr-abl fúziós gén által termelt onkoprotein a normálisnál lényegesen nagyobb tirozinkináz aktivitással rendelkezik. Ennek következménye a malignus transzformáció, amely a sejtproliferáció, adhézió, programozott sejthalál egyensúlyának felbomlása következtében jön létre. A malignus átalakulás molekuláris szintű megismerése vezette a kutatókat a molekuláris szinten célzott terápia kutatása felé. A BCR-ABL protein patogenetikai szerepe a CML kiváltásában bizonyítást nyert, ennek gátlása ígéretes célpontnak tűnt. *Druker és mtsai* fejlesztették ki az STI571 néven ismertté vált molekulát, ami a BCR-ABL tirozin kináz specifikus inhibitorának bizonyult. Az STI571 (Signal Transduction Inhibitor) hatását úgy fejti ki, hogy a BCR-ABL protein molekula kináz zsebében elfoglalja az ATP helyét, az ATP-kötés blokkolása révén megakadályozza a szubsztrát foszforilációját, így az enzim nem tudja hatását kifejteni. Az ígéretes preklinikai vizsgálatok után 1998-ban megkezdődtek a klinikai vizsgálatok is. Az interferonra nem reagáló vagy intoleráns, krónikus fázisú betegek több mint 90%-ánál volt hematológiai válasz 4–6 héten belül, citogenetikai választ a betegek felénél figyeltek meg. Az előrehaladott fázisú betegeknél is volt hematológiai válasz, de az kevésbé volt tartós. A második fázisú klinikai vizsgálatok tapasztalatai megerősítették a korábbi kiváló eredményeket. Az STI571 igen kedvező farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik, per os alkalmazható, nagyfokban specifikus, a normális szöveteket alig károsítja, jól tolerálható, a mellékhatások minimálisak. Az STI571 új korszakot nyitott a malignus betegségek gyógyításában, mint az első molekuláris szinten célzott terápia, amely szemben a hagyományos antineoplasticus szerekkel, nem károsítja a normális szöveteket.

Kulcsszavak: krónikus myeloid leukaemia, CML kezelése, STI571, Glivec

Tyrosine kinase inhibitor (STI571): New possibility in the treatment of chronic myeloid leukemia. Chronic myeloid leukemia shown to be associated with the Ph translocation, – characterised as a t(9;22) –, joins the bcr and abl genes and leads to expression of chimeric BCR-ABL protein with enhanced tyrosine kinase (TK) activity. This increased TK activity leads to malignant transformation by interference with the control of proliferation, cellular adherence and apoptosis. The presence of this protein in every CML cells is strong evidence of its pathogenetic role. Following this observations efforts were made to develop molecularly targeted therapies for CML. The specific inhibitor of BCR-ABL TK, STI571 was developed by Brian Druker and his co-workers in 1996. STI571 (Signal Transduction Inhibitor) occupies the kinase pocket of the BCR-ABL protein, and blocks ATP binding, thereby preventing phosphorilation of any substrate. Because of promising preclinical data STI571 entered clinical trials in 1998, using an oral formulation. The reports of this trials document excellent efficacy. Patients with chronic phase after failure with interferon therapy achieved more than 90% hematologic response, usually within 4-6 weeks, and 55% major cytogenetic response. Patients with advanced disease also responded, though less durably. In phase 2 studies the drug has continued to produce impressive results. STI571 has a very favourable pharmacologic feature, with high degree of specificity for its target, and therefore low toxicity for normal tissues, it is well tolerable, side effects were minimal. STI571 opens a new era in the treatment of malignancies, it is the first targeted molecular therapy which is able to target abnormal cells without damaging normal cells, compared with traditional antineoplastic drugs.

Key words: chronic myeloid leukemia, CML treatment, STI571, Glivec

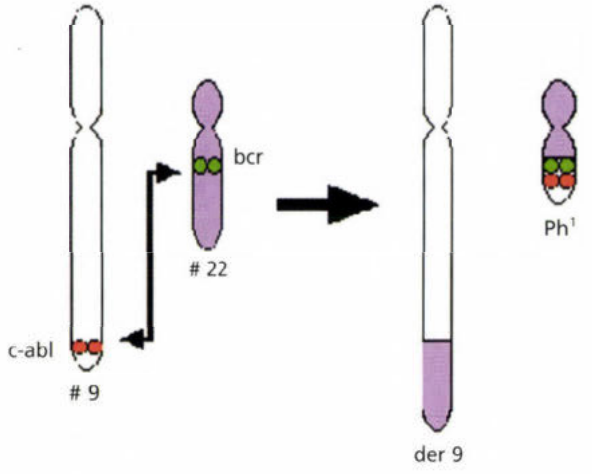
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: CML = krónikus myeloid leukaemia; STI = signal transduction inhibitor; TK = tirozin kináz; ATP = adenozin-trifoszfát; PDGF = thrombocyta eredetű növekedési faktor; IFN = interferon; Ph = Philadelphia; ASH = American Society of Hematology; ALL = akut lymphoid leukaemia; FDA = Food and Drug Administration; Ara-C = arabinozid-citozin; GIST = gastrointestinalis stromalis tumor

A krónikus myeloid leukaemia (CML) egyedülálló jelentőségű kórkép a malignus betegségek között. Az 1840-es években felismert betegségtől származik a leukaemia elnevezés. Az 1960-ban *Nowell* és *Hungerford* által felfedezett Philadelphia- (Ph-) chromosoma volt az első specifikus, szerzett kromoszóma-rendellenesség, amelyről később bebizonyosodott,

hogy a daganatkeletkezésért felelős genetikai károsodást okoz (25).

A citogenetikai módszerek fejlődését követően *Rowley* 1973-ban igazolta, hogy a Ph-kromoszóma kialakulása során a 9. és 22. kromoszómák közötti reciprok transzlokáció – t(9;22)(q34q11) – következik be (30). A 80-as években a technológia további fejlődése révén igazolták, hogy a transzlokáció során a 22. kromoszóma hosszú karján lévő bcr és a 9. kromoszóma hosszú karján lévő abl gének törése a kimerikus bcr-abl fúziós gén létrejöttéhez vezet (*1. ábra*). Az általa kódolt 210 kD onkoprotein tirozin kináz (TK) aktivitása felelős az onkogén hatásért (1, 21).



1. ábra: A Philadelphia-transzlokáció
A 22. és 9. kromoszómák hosszú karja között jön létre (q11; q32), a keletkezett bcr-abl fúziós gén terméke a p210 proteinkináz, amelynek tirozin kináz aktivitása a normális c-abl többszöröse, ami a malignus transzformációt eredményezi

Bár az elmúlt 2 évtized során nagy változások voltak a CML gyógyításában az allogén csontvelőtranszplantáció és az interferon-α (IFNα) terápia bevezetésével, azonban a betegek jelentős részénél ismert okok miatt ezek nem hoztak megoldást. A betegek kb. 30%-a rendelkezik megfelelő donorral, azonban ezek közel fele 55 év feletti (24). Ezért kevesebb, mint 20%-ban végezhető az egyedül kuratív allogen transzplantáció, amellett a kockázati tényezők és transzplantációs szövődmények sem elhanyagolhatók. Az egyéb terápiás lehetőségek nem gyógyítják ugyan meg a betegeket, de az élettartamukat meghosszabbítják. A ma leghatásosabbnak tartott interferon-α alkalmazásának határt szab a betegek jelentős részében fellépő mellékhatás és intolerancia. A betegek 25%-a nem tolerálja, és további 30–50%-ban dózisredukció válik szükségessé. Az IFNα előrehaladott esetben nem hatékony (19, 20, 27).

A daganatkutatók egyik fő célkitűzése az elmúlt években olyan gyógyszerek kifejlesztése volt, amelyek specifikus célpontja a malignus átalakulásért felelős onkogén mutáció. Ezen mutációk főleg a sejtciklus befolyásolása, az apoptosis blokkolása révén idézik elő a malignus transzformációt. A sejtproliferáció fiziológiás szabályozásában a növekedési faktorok, receptoraik és ligandjaik szerepelnek. A szabályozási folyamatok végrehajtásában alapvető mechanizmus a *jelátvitel (signal transduction)*, ami a sejtek különböző részei közti kommunikációt jelenti. Ebben különféle biokémiai mechanizmusok szerepelnek, melyek közül az egyik legfontosabb a foszforiláció, ami a szubsztrát protein aktivációját eredményezi. Ha a foszforilációban részt vevő aminosav tirozin, a serkentő enzimet tirozin kináznak nevezzük (TK). A tirozin kináz hatását úgy fejti ki, hogy a foszforiláció során az ATP-ről foszfátcsoportot visz át a szubsztrát tirozinreziduumára, ezáltal aktiválja azt, és lehetővé teszi az effektorra való hatás kifejtését. A növekedési faktorok és onkogének többsége kináz.

A TK onkogén prototípusa a CML-ben szereplő bcr-abl fúziós gén, melynek patogenetikai szerepe CML-ben ma már bizonyított. A CML krónikus fázisának csaknem valamennyi esetében jelen lévő Philadelphia-transzlokáció során keletkezett hibrid kromoszóma eredményezi a bcr-abl fúziós gént. A gén által kódolt 210 kD onkoprotein aktivitása a normális c-ABL TK aktivitásának többszöröse, jelátvivőként szerepel a proliferációban és az apoptosisban (1). Ez felelős a CML-hez vezető biológiai tényezőkért: a mitózis aktivációja révén a sejtciklus deregulációjáért, az antiapoptoticus utak serkentésével a sejtek fokozott viabilitásáért, valamint az adhéziós zavarért, és a progresszióhoz vezető genetikai instabilitásért.

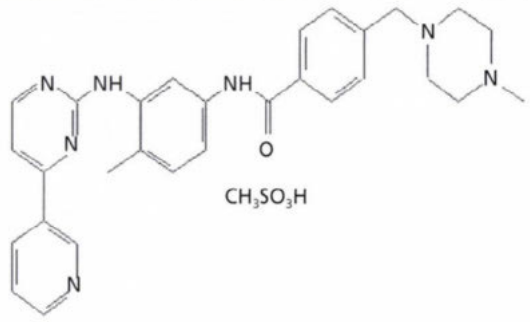
A bcr-abl eredetű TK felelős az onkogén malignus transzformációt előidéző hatásáért (20), syngen egérben a bcr-abl gén átvitelével CML-hez hasonló kórkép idézhető elő (3). *A bcr-abl onkogén és az általa termelt TK onkoprotein a CML kialakulásához vezető alapvető patogenetikai tényező,* melynek befolyásolása tehát a CML célzott kezelését jelentheti.

A kinázok befolyásolása ígéretes célpontnak tűnt a kutatók számára, és mivel a különböző kinázok szubsztrátspecifikusak, a befolyásoló gyógyszerektől is specifikus és szelektív hatás várható.

Az STI571

A TK befolyásolására tett próbálkozások már az 1980-as évek elején kezdődtek. Ezen TK-gátló hatással rendelkező vegyületek – többségükben természetes eredetű flavinoidok, az antibiotikum herbimycin A, erbstatin, tyrphostin – azonban nem bizonyultak szelektívnek és specifikusnak (2). A kutatások sikeréhez a proteinkináz struktúra megismerése vezetett. Az enzim aktív pontja a foszforilációs folyamatban kulcsszerepet játszó ATP-kötő hely, amelynek kompetetív blokkolásával a TK gátlása idézhető elő.

Druker és mtsai 1993 óta végeztek intenzív kutatásokat, melynek eredményeként született meg egy 2-phenylamino-pyrimidin-származék, amit először CGP57148B-nak neveztek el (*2. ábra*). Ez a később



2. ábra: STI571 kémiai szerkezete
2-phenylamino-pyrimidine (Imatinib mesylate): $C_{30}H_{35}N_7SO_4$, molekulasúlya: 589,7 kD

STI571-ként (Signal Transduction Inhibitor, imatinib mesylate) megismert kis molekula a bcr-abl proteinkináz zsebben elfoglalja az ATP helyét, blokkolja a szubsztrát foszforilációját, ezáltal szelektíven gátolja a TK funkcióját (9).

A preklinikai vizsgálatokat 1996–1998 között végezték, a CGP57148B *in vitro* szubmikromolekuláris koncentrációban valamennyi ABL-kinázt gátolta ($p210^{BCR\text{-}ABL}$, $p185^{BCR\text{-}ABL}$, v.ABL, c.ABL), nem gátolta viszont az egyéb szerin/treonin proteinkinázokat, a PDGF-receptor és a c-kit tirozin kináz kivételével. Hatása tehát nagyfokban specifikus, a többi nagyszámú tirozin kinázzal szemben inaktív (5, 6, 15). Az *in vitro* coloniaképződés vizsgálata során a CGP57148B gátolta a CML betegekből származó csontvelői és perifériás progenitor sejtek BCR-ABL pozitív colonia épződését, a normális colonianövekedés minimális gátlásával szemben (4, 5, 6, 7). A farmakokinetikai állatkísérletes vizsgálatok során jó orális felszívódást, a bioaktív koncentráció gyors elérését tapasztalták, a felezési idő 13–16 óra, ami elég hosszú a napi egyszeri orális alkalmazáshoz. Az in vitro hatásos koncentráció 1μM volt. A metabolizmus a májban történik, a citokrom P450 rendszeren keresztül. A toxicitási vizsgálatok enyhe toxicitást mutattak, főleg a magasabb dózisoknál (hányás, hasmenés, enyhe anaemia, neutropenia, hepatotoxicitás) az ekkor már STI571 néven szereplő vegyületnél. Az enyhe toxicitás oka egyrészt az, hogy a TK-gátlás parciális (50–99%), a megmaradó 1% aktivitás a normális funkcióhoz elegendőnek bizonyul, az egyéb (Kit, PDGFR) kinázok funkciója kevésbé fontos (15).

Az STI571 hatásmechanizmusa

A preklinikai, experimentális vizsgálatok tisztázták a hatásmechanizmusban szereplő lehetséges tényezőket, amelyek a kimerikus BCR-ABL onkoprotein hatását befolyásolják. A tirozin foszforiláció gátlását *in vitro* K562 sejtvonalon immunoblot módszerrel igazolták. *O'Dwyer és mtsai* bcr-abl + sejtvonalakon igazolták egyrészt a sejtciklus G_1-fázisban történő „arrestjét", valamint az apoptosis fokozódását, amit az emelkedett $subG_1$-fázisban lévő sejtpopuláció, a magasabb annexin expresszió és kaszpáz aktivitás mutatott (10, 26).

A kimerikus BCR-ABL onkoprotein expresszió további következménye a sejtek adhéziós defektusa. STI571 hatására *in vitro* sejtvonalon a CD62L adhéziós receptor mRNS-expresszió növekedését figyelték meg (12). Később a klinikai vizsgálatok során a kezelt beteg sejtjein végzett vizsgálatok megerősítették a bcr-abl-expresszió, a tirozinfoszforiláció és az intrinsic jelátvitel, valamint az antiapoptoticus hatású proteinek (bcl-xL) mennyiségének csökkenését STI571 kezelésre reagáló betegekben (32).

Klinikai vizsgálatok

1998 júniusában kezdődtek a dózismegállapító és toxicitást meghatározó első fázisú klinikai vizsgálatok, melyek eredményeiről 1999. decemberben számoltak be az amerikai hematológus kongresszuson, New Orleansban, ami világszerte nagy visszhangot váltott ki. Az első fázis vizsgálatok 2000. májusban zárultak, az eredményeket *Druker és mtsai* 2001. áprilisban közölték (6, 8). A második fázisú klinikai vizsgálatok eredményeiről 2000. decemberben, az ASH kongresszusán számoltak be (11, 18, 28, 31, 33).

STI571-kezelés CML krónikus fázisban

A dózismeghatározó vizsgálatokat 83 krónikus fázisú CML-es betegnél végezték, akiknél hematológiai vagy citogenetikai IFNα rezisztencia vagy refrakteritás, illetve IFNα-intolerancia állt fenn. Az STI571 dózisa napi 25–1000 mg közötti volt. A hatásos dózis 300 mg/nap felettinek bizonyult, az 54 beteg közül, akik ezen dózisú kezelésben részesültek, 53 esetben 4 héten belül komplett hematológiai válasz következett be, citogenetikai választ 54%-ban tapasztaltak, 7 esetben komplett citogenetikai remisszióval. A hatás kialakulása fokozatos volt, ami arra utal, hogy a bcr-abl TK-gátlás következtében a leukémiás klón növekedési sajátosságai normalizálódnak. A citogenetikai válasz később alakul ki a normális progenitorsejtek előtérbe kerülésével. Dózist limitáló toxicitást nem észleltek, a mellékhatások enyhék voltak (hányinger, myalgia, oedema, hasmenés, bőrkiütés). Myelosuppressio a betegek 26%-ban jelentkezett 300 mg/nap dózis felett, ami átmeneti gyógyszerkihagyás vagy dózisredukció után rendeződött, oka lehet az STI571 farmakológiai hatása a c-kit gátlása miatt, ill. a károsodott normális haemopoesis. A maximális tolerálható dózist nem határozták meg, a hatásos és javasolt 400 mg/nap dózis korrelált az *in vitro* hatásos gyógyszerszinttel, melyet bizonyított a bcr-abl foszforilációs aktivitásának csökkenése (8, 11).

A második fázisú nyílt, nem randomizált vizsgálatok során 28 centrumban 532 beteget kezeltek, közülük 454 beteg adatai voltak értékelhetők. Az eredmények igazolták, illetve felülmúlták a várakozásokat. Komplett hematológiai választ közel 90%-ban észleltek 4–6 héten belül. A betegek 49%-ában 6 hónap után major citogenetikai válasz következett be (35%-nál kevesebb Ph-pozitivitás *1. táblázat*) (11, 18).

A mellékhatások enyhék voltak, dózist limitáló toxicitás nem fordult elő, WHO gr. 3–4. fokú mellékhatást 2–3%-ban észleltek, a kezelést 1%-ban kellett abbahagyni (*2. táblázat*). Egy haláleset fordult

1. táblázat: STI571 kezelési eredmények összefoglalása (*Druker és mtsai,* Hematology 2001, ASH Education Book)

	Krónikus fázis n = 532 (%)	Akcelerált fázis n = 234 (%)	Blastos krízis n = 262 (%)
Hematológiai válasz	91	69	29
Komplett hemat. válasz	91	34	7
Második krónikus fázis:		19	
Citogenetikai válasz			
major	55	24	16
komplett	36	17	7
parciális	19	7	9

Major citogenetikai válasz: komplett és parciális
Komplett citogenetikai válasz: Ph kromoszóma: 0%
Parciális citogenetikai válasz: Ph+: 1–35%

2. táblázat: STI571 kezelés mellékhatásai: (A WHO 3–4. súlyossági fokozatú toxicitás gyakorisága kevesebb, mint 1%)

Mellékhatás	Előfordulási gyakoriság (%)
Myelosuppressio:	20
Neutropenia	15
Thrombocytopenia	20
Anaemia	17
Nem hematológiai toxicitás:	
Súlynövekedés	5
Arthralgia	3
Nausea	3
Bőrelváltozások, bőrpír	3
Folyadékretenció (periorbitalis oedema)	1
Izomgörcsök	1
Egyéb (nem jelentős gyakoriság):	
Hasmenés	
Dyspepsia	
Arthralgia	
Fejfájás	
Hepatotoxicitás	

elő, amelynél felmerült a kapcsolat a gyógyszerszedéssel. 11 nappal az STI-kezelés megkezdése után májelégtelenség következett be, a beteg tartósan szedett paracetamolt, emiatt felmerült a gyógyszer-interakció lehetősége.

Kedvezőtlenebb válasz várható jelentős splenomegalia, thrombocytosis, anaemia jelenléte, 100% Ph pozitivitás, 1 évnél hosszabb betegségtartam, illetve 20,0 G/l alatti fehérvérsejt szám esetében. Az idősebb betegek is jól tolerálták a kezelést, és ugyanúgy reagáltak (18).

Az eddigi tapasztalatok alapján a betegség benignus fázisában az STI571 kezelésre adott terápiás válasz tartósnak tűnik, ennek biztos megítélése azonban még korai.

STI571 kezelés akcelerált és blasztos fázisú CML-ben és Ph+ akut leukémiában

A bcr-abl TK-expresszió a CML lefolyásának minden fázisát jellemzi, emellett a felnőttkori akut lymphoid leukémiák 20%-ában is megfigyelhető. A krónikus fázis progressziója genetikai instabilitással, újabb molekuláris, illetve onkogén abnormalitásokkal jellemezhető. A CML blasztos krízis kezelése nehéz, a remissziós ráta 10% alatti, ugyancsak rossz prognózisú a Ph+ ALL is.

1999. április és 2000. május között 58 betegnél történt első fázisú STI571-kezelés, a diagnózis 38 esetben CML myeloblasztos krízis, 20 esetben lymphoblasztos krízis, illetve Ph+ ALL volt. Az STI571 dózisa 300–1000 mg/nap közötti volt. A betegek 79%-ában 50%-os vagy annál nagyobb arányú csökkenést figyeltek meg a perifériás vérben lévő blasztok arányában, a csontvelői blasztarány 12 betegnél (32%) csökkent 5% alá. Komplett hematológiai válasz myeloblastos krízis esetén 11%, lymphoblastos krízis esetében 20%-ban fordult elő. A kezelés tartama azonban a közléskor rövid (1–349 nap), 9 esetben relapszus következett be, a myeloblastos csoportban 7 beteg, a lymphoblastos csoportban 8 beteg volt remisszióban 101–349 nap után. A kezelés jól tolerálható, a mellékhatások közül a leggyakoribb a hányinger (55%), hányás (41%) valamint oedema, hasmenés, ezek többsége enyhe volt. A neutropenia és thrombocytopenia előfordulása azonban gyakoribb és súlyosabb (WHO 4. fokozatú, 40, illetve 33%), ami a magasabb gyógyszerdózisokkal és az eleve kóros csontvelő-funkcióval magyarázható (6, 11).

A fázis II vizsgálatok eredményeiről 2000 decemberében számoltak be először, különválasztva az akcelerált, blasztos fázisú betegeket és a Ph+ akut leukémiát (11).

234 akcelerált fázisú CML-es beteget kezeltek, akik közül 181 adata volt értékelhető, 30%-ban napi 400 mg, 70%-ban 600 mg dózissal. Hematológiai válasz 69%-ban fordult elő, 34%-ban komplett remisszió volt, krónikus fázisba került 19%. 24%-ban észleltek major citogenetikai választ, ami 17%-ban komplett válasz volt (10, 11, 33). 262 myeloid blastos krízisben lévő CML-es beteg kezelése során hematológiai válasz 29%-ban volt, 7%-ban komplett választ figyeltek meg, major citogenetikai válasz aránya 16%-os, ezen belül komplett válasz 7% (10, 31). Philadelphia-kromoszóma pozitív akut leukaemiás betegcsoportben 49 ALL, két Ph+ AML és 7 lymphoblastos krízisben lévő CML szerepelt. A két AML-es beteg közül egyiknél komplett válasz, a másiknál PR következett be 4 hét után. A lymphoblastos krízisben lévő betegek közül 2 esetben volt válasz, míg 32 Ph+ ALL beteg közül 4 hét után 19 reagált (59%) (11, 28).

Az előrehaladott fázisú CML-ben, valamint a Ph+ akut leukémiás betegekben az STI571 a betegek többségében hatékonynak bizonyult, a leukémiás klón nagyságát csökkentette, a hatás azonban nem volt tartós. A krónikus fázis átmeneti visszatérése, illetve a blasztok csökkenése alkalmassá teheti a betegek egy részét csontvelő-transzplantációra. A másik lehetőség a hatékonyság javítására az egyéb antileukémiás szerekkel való kombináció (7, 8). *In vitro* vizsgálatban bcr-abl-expressziót mutató sejtvonalon STI571 kezelés megszüntette a kemorezisztenciát, ill. additív, szinergista antiproliferatív hatást mutatott IFNα-val, daunorubicinnel, Ara-C-vel, valamint etoposiddal (10, 34).

STI571 rezisztencia

Az eddigi tapasztalatok alapján az STI571-kezelésre a BCR-ABL-expressziót mutató betegek többsége gyorsan és jól reagál, a hatás tartamára vonatkozóan ugyan még nehéz egyértelmű véleményt mondani, azonban tartós hatásúnak a krónikus fázisú betegek esetében mutatkozik. Az előrehaladott, akcelerált és blasztos fázisú betegeknél ugyan gyakran figyelhető meg válasz, ami azonban többségben nem tartós, a parciális vagy komplett válasz után a betegek többsége relapsusba kerül. Ezen betegeknél multiplex citogenetikai és molekuláris abnormalitások mutathatók ki. Az STI571-rezisztencia egyik oka az bcr-abl gén amplifikációja, amit a dupla Philadelphia-kromoszóma megjelenése is jelez (23). *Gorre és mtsai* 18 előrehaladott CML miatt kezelt betegnél a BCR-ABL-kináz aktivitást vizsgálták a kezelés alatt, kvantitatív immunoblot módszerrel. A kezelésre reagálás idején csökkent az aktivitás, a relapsus idején ismét emelkedett, a BCR-ABL-kináz reaktivációját jelezve. A sejtek *in vitro* még reagáltak STI571-re, de 5-ször magasabb dózisra, ami a BCR-ABL gén amplifikációját jelzi (16).

További mechanizmus a rezisztencia kialakulásában az *in vitro* vizsgálatok szerint STI571-inhibitor hatású AGP (α_1 acid glikoprotein) jelenléte, amit a leukémiás sejtek termelnek (13, 14).

Az STI571 kezelési eredmények összefoglalása

Az első, molekuláris genetikai szinten célzott daganatellenes vegyület, az STI571 gyógyszerré válásának útja impresszionálóan gyors volt. Az 1993-ban megkezdett laboratóriumi kutatások után három évvel megszületett a CGP57148B, újabb 2 év alatt elvégezték a preklinikai vizsgálatokat, majd 1998-ban megkezdődtek a klinikai vizsgálatok. 2001. februárban került a dokumentáció az FDA elé, és 2001. május 10-én, 32 hónappal az első humán alkalmazás után, törzskönyvezésre került az USA-ban, ami példa nélküli. A törzskönyvezés az Európai Unió országaiban 2001. novemberben, Magyarországon 2002. februárban megtörtént. A nemzetközi multicentrikus tanulmányok keretében ma 30 országban – Magyarországon is – közel 500 intézetben, több mint 8000 beteg szedi.

Az eddigi kezelési tapasztalatok minden várakozáson felüli eredményeket hoztak (22). A krónikus, benignus fázisban lévő, IFNα-ra nem reagáló betegek több mint 90%-a egy hónapon belül hematológiai remisszióba került, amit nagyarányú citogenetikai válasz követett. Mindez napi egyszeri orális gyógyszerszedés, az életminőség jelentős javulása, és minimális mellékhatás mellett következett be (*2. táblázat*). Kulcsfontosságú kérdés a terápiás válasz tartama, ami azonban jelenleg még nem ítélhető meg. Az optimális alkalmazás meghatározása is még folyamatban van a harmadik fázisú tanulmányok keretében. A kezelés időtartamára vonatkozóan még nincs végleges vélemény, valószínűleg hosszú, és nem ismertek a tartós szedéssel kapcsolatos mellékhatások sem. Eddig csak IFNα kezelést követően alkalmazták, a korai krónikus fázisban még jobb eredmények tételezhetők fel. Amennyiben a bcr-abl az egyetlen molekuláris genetikai esemény, az STI571 képes lehet eradikálni a malignus klónt. A hatás fokozódása, és az eredmények további javulása várható az egyéb szerekkel (IFNα, Ara-C) való kombinációval, ilyen randomizált tanulmányok már folyamatban vannak.

CML előrehaladott, akcelerált és blasztos fázisaiban, valamint a standard kezelésre nem reagáló Ph+ akut leukaemiában is meglepően gyakran fordult elő jelentős fokú hematológiai válasz STI571 kezelés hatására, amely azonban főleg a leukaemiás fázisú betegeknél nem volt tartós, ám a betegek egy része ezáltal transzplantációra alkalmassá válhat. További lehetőség a hatékonyság növelésére az egyéb antileukaemiás szerekkel történő kombináció (Ara-C, homoharringtonin, daunoblastin) lehet.

Újabb kutatások szerint a bcr-abl onkoprotein transzformáló hatásában részben szerepet játszik egy másik onkogén, a ras aktivációja, ebben szerepel a farneziltranszferáz enzim. Az utóbbi években sikerült szelektív farneziltranszferáz-inhibitorokat (FTI) előállítani, amelyekkel klinikai vizsgálatok is történtek, elsősorban szolid tumorokban, de vannak humán vizsgálatok az SCH66336 nevű szerrel humán bcr-abl pozitív CML sejtvonalakon is (29).

Az STI571 elsődleges támadáspontja az ABL-kináz, emellett gátolja a PDGF-R- és a c-kit-kinázt is, ami felveti egyéb kórképekben való alkalmazhatóságát is. A PDGF-R aktiváció patogenetikai szerepe krónikus myelomonocytás leukaemiában, glioblastomában jelentős, már történtek is *in vitro* vizsgálatok, klinikai tanulmányok is vannak (7). A c-kit patofiziológiai szerepe számos malignus tumorban felmerül, eddig egy ritka tumorban, a gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST), amelyben a c-kit aktiváció patogenetikai tényező, közöltek drámai hatást STI571 kezelés után (17). Kissejtes tüdőrákban a c-kit autokrin aktivációját figyelték meg, ennek patogenetikai szerepe még nem világos, az STI571 hatékonyságával kapcsolatban a vizsgálatok megkezdődtek (7).

Az STI571 – Glivec (Novartis) – új korszakot nyitott a daganatellenes terápiában, az első olyan gyógyszer, amit a daganatsejt funkciózavarának célzott kiküszöbölésére fejlesztettek ki, szelektíven, a normális funkciók gátlása nélkül fejti ki hatását, és minden eddiginél gyorsabban került a laboratóriumból a klinikai gyakorlatba, kiváló terápiás hatással és tolerálhatósággal. A gyógyszer iránti lelkesedést jól tükrözik *Talpaz* szavai: *„STI571 is a dramatically active cancer drug, perhaps the most impressive drug that I have seen in the 20 years as an Oncologist. It has fulfilled all of it's promises".*

Jelenleg ugyan a daganatos betegek egy kis részének nyújt reményt a gyógyulásra az STI571, sikertörténete azonban reményt ad arra, hogy további betegségekben is fognak hasonló hatásmechanizmusú gyógyszereket felfedezni.

IRODALOM: – 1. *Ben-Neriah, Y., Daley, G. Q., Mes-Masson, A. M., és mtsai:* The chronic myelogenous leukemia-specific p210 protein is the product of the *bcr/abl* hybrid gene. Science, 1986, *233,* 212-214. – 2. *Boutin, J. A.:* Tyrosine protein kinase inhibition and cancer. Int. J. Biochem., 1994, *26,* 1203. – 3. *Daley, G. Q., Van Etten, R. A., Baltimore, D.:* Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210 bcr/abl gene of Phildelphia chromosome. Science, 1990, *247,* 824-830. – 4. *Deininger, M. W. N., Goldman, J. M., Lydon, N. és mtsa:* The Tyrosine Kinase Inhibitor CGP57148B Selectively Inhibits the Growth of BCR-ABL -Positive Cells. Blood, 1997, *90,* 3691-3698. – 5. *Druker, B.:* Status of BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors in CML. ASH, Education Book, 1999, 169-171. old. – 6. *Druker, B. J., Sawyers, C. L., Kantarjian, H.,* és mtsai: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with Philadelphia chromosome. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 1038-1042. – 7. *Druker, B. J., Lydon, N. J.:* Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. J. Clin. Invest., 2000, *105,* 3-7. – 8. *Druker, B. J., Talpaz, M., Resta, D.,* és mtsai: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 1031-1037. – 9. *Druker, B. J., Tamura, S., Buchdunger, E., és mtsai:* Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat. Med., 1996, *2,* 561-566. – 10. *Druker, B. J., Sawyers, C. L., Capdeville, R., és mtsai:* Chronic myelogenous leukemia. Hematology 2001(1), 87-112, ASH, Education Program Book, – 11. *Fang, G., Kim, C. N., Perkins, C. L., és mtsai:* CGP57148B (STI-571) induces differentation and sensitizes Bcr-Abl positive leukemia cells to apoptosis due to antileukemic drugs. Blood, 2000, *96,* 2246-2253. – 12. *Fruehauf, S., Topaly, J., Paschka, P., és mtsai:* STI571 can restore expression of CD62L in chronic myelogenous leukemia cells. Blood, 2000, *96,* 343a. – 13. *Gambacorti-Passerini C., Zucchetti, M., Cleris L., és mtsai:* Alpha 1 acid glycoprotein (AGP) binds to STI571 and alters its tissue distribution and intracellular concentration. Blood, 2000, *96 (suppl. 1),* 98a, abstr. 421. – 14. *Gambacorti-Passerini, C., Barni, R., le Coutre, P., és mtsai:* Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. J. Natl. Cancer Inst. 2000, *92,* 1641-1650. – 15. *Goldman, J. M., Melo „J. V.:* Targeting the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 1084-1086. – 16. *Gorre, M. E., Banks K., Hsu, N. C.,* és mtsai: Relapse in Ph+ leukemia patient treated with an ABL-specific kinase inhibitor is associated with reactivation of BCR-ABL. Blood, 2000, *96 (suppl. 1),* 470a, abstr. 2024. – 17. *Joensu, H., Roberts, P. J., Sarlomo-Rikala, M., és mtsai:* Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. N. Engl. J. Med., 2001, *344,* 1052-1056. – 18. *Kantarjian, H., Sawyers, C., Hochhaus, A., és mtsai:* Phase II study of STI571, a tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with resistant or refractory Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+CML). Blood, 2000, *96 (suppl. 1),* 470a, abstr. 2022. – 19. *Kantarjian, H. M., O'Brien, S., Anderlini, P., és mtsa:* Treatment of chronic myelogenous leukemia: current status and investigational options. Blood, 1996, *87,* 3069-3081. – 20. *Kolibaba, K. S., Druker, B. J.:* Current Status of Treatment for Chronic Myelogenous Leukemia. Medsc. Onc., 2000, *3,* (www.medscap.com/medscape/oncology/journal/2000/v03.n02/). – 21. *Lugo, T. G. Pendergast, A. M., Muller, A. J. és mtsa:* Tyrosine kinase activity and transformation potency af bcr-abl oncogene products. Science, 1990, *247,* 1079-1082. – 22. *Mauro, M. J., Druker, B. J., STI571:* Targeting BCR-ABL as therapy for CML. Oncologist, 2001, *6,* 233-238. – 23. *Mohammed, M., Shin, S., Deng, S. és mtsai:* BCR/ABL gene amplification: A possibile mechanism of drug resistance in patients treated with an ABL specific kinase inhibitor. Blood, 2000, *96 (suppl. 1),* 344a, abstr. 1486. – 24. *Mughal, T. I., Goldman, J. M.:* Chronic myeloid leukaemia: STI 571 magnifies the therapeutic dilemma. Eur. J. Cancer, 2001, *37,* 561-568. – 25. *Nowell, P. C., Hungerford, D. A.:* A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia, Science, 1960, *132,* 1497-1501. – 26. *O'Dwyer, M. E., Rathbun, K., Druker, B. J. és mtsa:* STI571 induces apoptosis of BCR-ABL positive cells in vitro the role of caspase 3, 9 and trail. Blood, 2000. *96 (suppl. 1),* 343a. – 27. *O'Dwyer, M. E., Druker, B. J.:* Chronic myelogenous leukaemia – new therapeutic principles. J. Int. Med. 2001, *250,* 3-9. – 28. *Ottmann, O. G., Sawyers, C., Druker, B. J. és mtsai:* A phase II study to determine the safety and antileukemic effects of STI571 in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute leukemias. Blood, 2000, *96 (Suppl. 1),* abstr. 358a. – 29. *Peters, D. G., Hoover, R. R., Gerlach, M. J. és mtsai:* Activity of the farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 against BCR/ABL-induced murine leukemia, and primary cells from CML patients. Blood, 2001, *97,* 1404-1412. – 30. *Rowley, J. D.:* A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and giemsa staining. Nature, 1973, *243,* 290-293. – 31. *Sawyers, C., Hochhaus, A., Feldman, E. és mtsai:* A phase II study to determine the safety and antileukemic effects of STI571 in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. Blood, 2000, *96 (Suppl. 1),* 503a, abstr. 2165. – 32. *Talpaz, M., Donato, N. J., Wu, J. Y. és mtsa:* Characterisation of the clinical response to STI571: biochemical evaluation of responsive and resistant advanced stage chronic myelogenous leukemia patients. Blood, 2000, *96 (suppl. 1),* 735a. – 33. *Talpaz, M., Silver, R. T. és mtsa:* A phase II study of STI571 in adult patients with Philadeplhia chromosome positive chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood, 2000, *96 (Suppl. 1),* 469a, abstr. 2021. – 34. *Thiesing, J. T., Ohno-Jones, S., Kolibaba, K. S., Druker, B. J.:* Efficacy of an Abl tyrosine kinase inhibitor in conjunction with other anti-leukemic agents against Bcr-Abl positive cells. Blood, 2000, *96,* 3195-3199.

(Molnár Lenke dr., *Pécs,* Ifjúság u. 13. 7643)

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.

Orvosok halállal és haldoklással kapcsolatos attitűdjei

Hegedűs Katalin dr., Pilling János dr., Kolosai Nedda, Bognár Tamás dr. és Békés Vera

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

Bevezetés. A tanulmány az orvosok halállal és haldoklással kapcsolatos attitűdjeit vizsgálja. A vizsgálat során 124 orvossal (vidéki és budapesti háziorvosokkal, kórházi és klinikai orvosokkal) készült kérdőíves felmérés, a szerzők által kidolgozott kérdésekkel, valamint a Lester és Neirmeyer-féle halálfélelem skálák használatával. *Célkitűzés.* Annak felmérése volt a cél, hogy az orvosokat tanulmányaik során mennyire készítették fel a haldokló betegekkel és a halállal való szembesülésre, milyen szinten képesek a haldokló betegekkel kapcsolatot teremteni, illetve mennyire erős halálfélelem jellemzi őket. *Módszer.* A kérdőívek értékelése az SPSS statisztikai programcsomaggal történt. *Eredmények.* Magyarországon az orvosok általában kevés ismerettel rendelkeznek a halállal, haldoklással kapcsolatban. Ismereteik hiányosságai, a mulandósággal kapcsolatos saját félelmeik, elhárításaik negatív hatással lehetnek a haldoklókkal való kapcsolatukra is: a haldoklással kapcsolatos attitűdjeik általában negatívak, többen igyekeznek elkerülni a haldoklókat nyugtalanító kérdésekkel való foglalkozást, és ha a kommunikáció mégis létrejön, a nehezebb területeket sokan inkább elkerülik. *Következtetések.* A figyelem ráirányítása ezekre a problémákra elősegíti a halállal és haldoklással kapcsolatos kérdések graduális szinten való oktatását és a szemlélet formálását. A tanulmány néhány konkrét oktatási program javaslatával zárul.

Kulcsszavak: halál, haldoklás, terminális állapotú betegek ellátása, kommunikáció, halálfélelem, készségfejlesztés, szemléletformálás

Attitude of physicians toward death and dying. *Introduction.* In the study the physicians' knowledge and attitude was examined towards death and dying. During the study a questionnaire survey was executed, including 124 physicians (family doctors from Budapest and from the country, hospital and clinical doctors) in which there were questions edited by the authors and also used the Lester and Neirmeyer scales to assess the fear of death. *Aims.* The aim was to assess how much the physicians were prepared during their education to face with dying people and death, how much they are able to get in touch with dying patients, and how much they are afraid of death. *Methods.* The questionnaires evaluated by the SPSS statistical program. *Results.* According to results most physicians in Hungary have a very little knowledge with regard to death and dying. This lack of knowledge, their own fears and refusal in connection with the transitoriness can have a negative influence on their relationship with dying people: their attitudes towards dying are generally negative, many of them try to avoid dealing with the questions worrying the dying people and if after all there is a communication situation most of them avoid the more difficult fields instead. *Conclusions.* To draw attention to these problems, to point out the necessity of the gradual education of issues connected to death and dying and to stress how important is to mold attitudes towards dying people. The study is finished with some particular education program-proposals.

Key words: death, dying, care of terminal state patients, communication, fear of death, development of skills, changing of attitudes

Kutatócsoportunk 1999 óta foglalkozik az egészségügyi dolgozók halállal és haldoklással kapcsolatos attitűdjének vizsgálatával. Előző tanulmányainkban ápolókkal és medikusokkal folytatott kérdőíves felmérésünk, valamint orvosokkal készített mélyinterjúink eredményeit ismertettük (4,13.). Hipotéziseink szerint az egészségügyi szakképzés, illetve felsőoktatás során nem készítik fel az egészségügyi szakembereket a halállal való szembesülésre, a haldokló beteg megfelelő gondozására. Ennek következtében az egészségügyben dolgozók sokszor nem tudják a haldoklással kapcsolatos problémákat megfelelő módon kezelni, ennek egyik jeleként például elkerülik a haldokló betegekkel való kommunikációt. A felkészületlenség a halálfélelmet erősíti bennük, amely mind betegeik, mind hozzátartozóik, mind saját halálukkal kapcsolatban igen erősen megnyilvánul. Célunk a kutatással az, hogy ráirányítsuk a figyelmet ezekre a problémákra és elősegítsük a halállal és haldoklással kapcsolatos kérdések graduális szinten való oktatását. Mindehhez a fejlett országok tapasztalatait is igyekszünk áttekinteni, hogy konkrét javaslatokat tehessünk a hazai egészségügyi képzés vezetői számára.

Jelen tanulmányunk első részében 124 orvossal készített kérdőíves felmérésünk eredményét ismer-

tetjük. A kérdőívet 59 férfi és 65 nő orvos töltötte ki, átlagos életkoruk 40 év volt. A vizsgálatban vidéki és budapesti háziorvosok, kórházi és klinikai orvosok egyaránt részt vettek. A kérdések megegyeztek azokkal, amiket 1999-ben 182 ápoló és 288 medikus is megválaszolt, így a válaszok ismertetésekor esetenként összehasonlításképpen utalunk az előző felmérés eredményeire is. Meg kell jegyeznünk, hogy az orvosokkal kapcsolatos felmérés sokkal több nehézségbe ütközött, mint az előző, amelyet ápolókkal és medikusokkal folytattunk. Nagyon sok orvos visszautasította kérdőívünket azzal, hogy nem akar ezzel a témával foglalkozni. Ezt az erős hárítást hipotéziseink megerősítéseként értelmeztük. Bár nem bizonyítható, de logikailag feltételezhető, hogy a kérdőív kitöltését visszautasító orvosok attitűdjei a halállal és a haldoklókkal kapcsolatban sokkal negatívabbak azoknál, akik vállalkoztak a vizsgálatban való részvételre. Így felmérésünk eredményei – helyenként bármennyire megdöbbentőek is – vélhetőleg még mindig idealizáltabb képet mutatnak a valóságosnál.

Ebben a tanulmányban nem térünk ki a kérdőív összes kérdésére. A válaszokat az SPSS statisztikai programcsomag segítségével értékeltük.

A tanulmány második részében azokkal a képzésekkel kapcsolatos javaslatainkat fogalmazzuk meg, amelyek pozitív hatással lehetnek az orvosok haldokló betegekkel való kapcsolatára.

A felmérés eredményei

1. A kérdőívnek arra a kérdésére, hogy *tanulmányai során foglalkozott-e a haldokló betegek ellátásával?* az orvosok 18,7%-a válaszolta azt, hogy egyáltalán nem; 61%-uk válaszolta azt, hogy nagyon keveset; 18,7% ítélte úgy, hogy elegendő mértékben és 1,6% pedig úgy, hogy túl sokat. Összesen tehát az orvosok 79,7%-a ítélte úgy, hogy tanulmányai során nem vagy nagyon keveset foglalkozott a haldokló betegek ellátásával (ugyanez az arány az ápolók esetében 77%, a medikusok esetében 95,8% volt).

2. Saját megítélése szerint tanulmányai során körülbelül hány órát foglalkozott a halállal, a haldoklással és a gyásszal? A becsült értékek szerint a fájdalomcsillapításra 15,4 órát, a palliatív terápiára 11,8 órát, a haldokló pszichés gondozására 5,3 órát, az etikai kérdésekre 4,9 órát, a témával kapcsolatos kommunikációra 2,8 órát, a halál és gyász témakörére 4,6 órát – összesen tehát 44,8 órát – fordítottak a megkérdezettek.

A kérdőíves felmérést megelőzően áttekintettük az orvosképzés tematikáit abból a célból, hogy objektív eredményeket nyerjünk a fent említett témáknak a curriculumokban való szereplését illetően. Jelenleg a 7000 órás orvosi curriculum során 34 óra (az összóraszám 0,49%-a) jut ezekre a témákra. (Ez az adat minden olyan órát egyesít, amiben a fenti témakörök bármilyen jelleggel szóba kerültek – így beleszámítottuk például a fájdalom neuroanatómiai vonatkozásairól, a mellkasi fájdalom differenciáldiagnosztikájáról, az újraélesztés gyakorlatáról szóló órákat is.) A megkérdezett orvosok szubjektív megítélése szerint tehát valamivel többet foglalkoztak a fent említett témákkal, mint azt a tematikák áttekintése után nyert objektív eredmények bizonyították. Ebben valószínűleg a magasabb életkor, a szakmai tapasztalat is szerepet játszhatott. Mivel az átlagos életkor 40 év volt, ezért azt is tekintetbe kellett vennünk, hogy az orvosok nem emlékeznek már pontosan az egyetemi évek tematikáira. Vélhetőleg többen a különböző továbbképzéseket is beleszámították a becsült értékbe. (Az ápolók egyébként 26,7 órát, a medikusok 19,3 órát jelöltek meg ennél a kérdésnél, ők tehát inkább „alulértékelték" az óraszámokat.)

3. *Melyek azok a tantárgyak, amelyek keretében a legtöbbet foglalkoztak a fent említett témákkal?* Legtöbben a belgyógyászatot, a pszichológiát és az etikát, választották és utaltak különböző továbbképzésekre is. A ma már modernebb oktatási szemléletet jelzi, hogy a medikusokkal készített felmérésünk során az említett tantárgyak mellett a kommunikáció is igen gyakran szerepelt, amit csupán nyolc éve tanítanak az orvostudományi egyetemeken.

4. *Milyen egyéb forrásból szereztek leginkább máshonnan ismereteket a halállal kapcsolatban?* A megkérdezettek elsősorban különböző szakkönyvekből, munkahelyi tapasztalatuk révén, illetve hozzátartozóik elvesztése során szerezték ismereteiket. Összesen 24-en (19,5%) utaltak arra, hogy ezzel kapcsolatos képzésen vettek részt. Az egyéb említett ismeretszerzési lehetőségek között a teológia, művészet, olvasmányok, regressziós éberhipnózis, vallás, hit, egyház, szakmai megbeszélések szerepeltek.

5. *Beszéltek-e a halálról a családban gyermekkorában?* A mintánkban szereplők 10,3% választotta a „soha"; 78,6% a „csak haláleset kapcsán"; 10,3% az „éppen eleget" és 0,9% a „nyomasztóan sokat" válaszlehetőséget. A halál tabu jellegére utal, hogy nem csak a képzés során, de a családban sem beszélünk a halálról. A megkérdezett orvosok 88,9%-ának családja nem, illetve csak haláleset kapcsán beszélt a halálról gyermekkorában. (Ugyanez az arány az ápolók esetében 93%, a medikusoknál 81% volt.)

6. *Gyermekkorában milyen érzései, gondolatai voltak a halálról? (Több válasz is lehetséges volt.)* A válaszokból az derült ki, hogy 17,9%-uk rettegett a haláltól; 19,5%-uk természetesnek tartotta, 27,6%-uk gondolta azt, hogy aki meghal, az jó helyre kerül (például a mennyországba), 42,3%-uk nem gondolt rá gyermekkorában és 11,4%-uk egyéb válaszokat adott pl.: „Ez valami olyan dolog, ami csak az öregeket érinti – hittem akkor." „Kicsit féltem tőle." „Féltem a hozzátartozóim lehetséges elvesztésétől." „A misztikus dolgok közé tartozott."

7. *Tanúja volt-e szakmai, illetve magánélete során méltóságteljes, békés haldoklásnak?* Az orvosok 33,9%-a válaszolt nemmel, 66,1%-a igennel. Aki igennel válaszolt, annak 40,3%-a kórházban, 39,5%-a otthon, 3,2%-a szociális otthonban, 3,2%-a hospice-ban volt tanúja a méltóságteljes, békés haldoklásnak. Figyelemreméltó, hogy csaknem ugyanannyian az ott-

honi békés meghalást emelték ki, mint a kórházit. Ez arra a pozitív tendenciára utal, hogy újból egyre inkább lehetővé válik az otthoni elkísérés. Hiszen az orvosok nem csak a kórházban haldoklók mellett vannak jelen, hanem a hazabocsájtott gyógyíthatatlanok mellett is, így a legtöbb haldokló kapcsolatba kerül az orvosokkal – általában többel is. Egy másik oldalról megközelítve a kérdést, adataink azt is jelezhetik, hogy kórházi körülmények között az orvosok viszonylag ritkán látnak olyan halált, amelyet méltóságteljesnek, békésnek ítélnek – erre utalnak a hazai orvosokkal készült mélyinterjúk is. (4)

Vajon beszélgetnek-e az orvosok a haldokló betegekkel?

8. *Beszélgetett-e már haldoklóval szakmai és/vagy magánélete során az ápolási feladatokon kívül eső kérdésekről?* *Erre a kérdésre az orvosok 21,8%-a válaszolt nemmel,* tehát a megkérdezettek csaknem negyede soha nem beszélgetett még haldoklóval. (A nemmel válaszolók aránya az ápolók körében 45,2%, a medikusok esetében 55,6% volt).

Leggyakrabban érintett témák azok szerint, akik már beszélgettek haldokló betegekkel: a beteg testi panaszai, félelmei, szorongásai, valamint életútjának áttekintése voltak. Kevésbé választották a többi megadott válaszlehetőséget: a betegség történetét, a beteg családi kapcsolatait, aktuális kórházi ellátását illetve a betegség diagnózisát, prognózisát. Néhányan említettek egyéb témákat is, amelyek előkerültek a beszélgetések során: felkészülés a halálra, lelki nyugalom, pozitív gondolatok, „hogyan tovább?", „már nem érdemes élni", a beteg lelki üdvössége, Isten szeretete.

9. *Ki kezdeményezte a beszélgetést (beszélgetéseket)?* Inkább a betegek kezdeményezték a beszélgetést, mint az orvosok (14%-kal több esetben). (Hasonló volt az eredmény az ápolók és medikusok esetében). Többen kiemelték a hozzátartozók szerepét a beszélgetések kezdeményezésében, egy esetben említették a nővért mint kezdeményezőt.

10. *Hogyan érezte magát a beszélgetés(ek) során? (Több válasz is lehetséges volt.)* Leginkább választott lehetőségek: „együttéreztem a beteggel", „fontosnak tartottam a beszélgetést", „sajnáltam a beteget". Kevéssé választott lehetőségek: zavarban voltam, kínosan éreztem magam, szorongtam, természetesnek tartottam a beszélgetést, megnyugvást hozott számomra a beszélgetés. Több esetben megjegyezték, hogy a beszélgetés megnyugvást hozott a beteg számára is. „A betegnek próbáltam könnyíteni a helyzetét illetve a hozzátartozót tájékoztatni, felkészíteni praktikus tanácsokkal". „Jó érzés volt, ha úgy éreztem, segítettem – akár a pillanatnyi helyzetben is."

11. *Elhangzottak-e a beszélgetés során olyan kérdések, amelyekre ön nem tudott/nem akart válaszolni? (Több válasz is lehetséges volt)* Legtöbben a betegeknek a betegség prognózisára (39,3%), illetve az állapot rosszabbodására (38,5%) vonatkozó kérdéseire nem tudtak illetve nem akartak válaszolni, de említették még a betegség diagnózisát (22,2%), a halálfélelmet (17,9%) és a halál utáni létet (15,4%) is mint „kínos kérdéseket". Néhányan saját tapasztalatukból soroltak fel hasonló kérdéseket, illetve felvetéseket a betegek részéről: „Mikor fog bekövetkezni a halál?"; „Milyen körülmények között fog bekövetkezni (például szenvedés)"; „Az eddigi életében elkövetett hibák, tévedések"; „Százalékos esélyek."

Ketten megjegyezték a következőket: „Minden kérdésre tudni kell válaszolni az orvosnak, figyelembe véve az összes körülményt." „Mindenre próbáltam válaszolni, nem volt olyan téma, amelyet megkerültem."

Az Egészségügyi Törvény szerint a diagnózist csak a kezelőorvos közölheti a beteggel. A beteg joga megtudni betegségének diagnózisát, prognózisát, amennyiben írásban nem zárkózik el a felvilágosítástól. Az, hogy ez ilyen mértékben foglalkoztatja a továbbiakban is a betegeket, azt is jelezheti, hogy a felvilágosítás nem történt meg, illetve nem kielégítő módon zajlott. Természetesen jó tájékoztatás esetén is sokszor hat a beteg erős hárítása.

12. *Tudnia kell-e a betegnek, hogy gyógyíthatatlan betegségben szenved?* Az orvosok (ugyanúgy előző vizsgálatunkban a medikusok) 19,6%-a szerint az orvos joga eldönteni, hogy a beteg megtudhatja-e vagy nem a gyógyíthatatlan betegség tényét – annak ellenére, hogy a felvilágosítási kötelezettséget a törvény előírja. A válaszok 14%-a volt az, hogy „igen, mindenképpen" tudnia kell a betegnek és 0,9%-a az, hogy nem kell tudnia. A megkérdezett orvosok 65,4%-a szerint a beteg joga ezt eldönteni. (Egyik válaszadónk valószínűleg jellemzőnek tekinthető megjegyzése szerint azonban: „csak elméletileg, de léteznek más, figyelembe veendő szempontok is.") Feltételezhető, hogy a mérlegelés lehetőségét valamilyen formában fenntartja azoknak az orvosoknak egy része is, akik szerint ezt a beteg joga eldönteni. Kérdéses tehát, hogy ez a válasz mennyiben a törvénynek, az elvárásoknak való megfelelést tükrözi, az elméleti állásfoglalás milyen mértékben párosul ilyen irányú gyakorlattal – ezekre a kérdésekre azonban ez a vizsgálatunk nem tud mérhető válaszokat adni. A tendenciákat azonban sejtethetik a kérdőív más kérdéseire adott válaszok, amilyen például a következő is.

13. *Ön szerint mit szeretne a haldokló elsősorban? (Kérjük, hogy a három legfontosabbat jelölje meg!)* Az orvosok leginkább a szeretetteljes, megértő ápolást (75,8%), a fájdalomcsillapítást (75,8%) és az emberi méltóságának tiszteletben tartását (71 %) emelték ki. Kevéssé választották a többi lehetőséget: a haldokló életének meghosszabbítását megfelelő terápiával, az igazságot, illetve a reményt a halálig. Az igazság közlését az orvosok 15,3%-a választotta a három legfontosabbnak ítélt megállapítás közül, ami arra utal, hogy szerintük a beteg számára nem annyira fontos az igazság, mint ahogyan azt az előző kérdésben jelezték. Valaki meg is jegyezte: „a legtöbben igenis félnek meghalni a kórházi betegek közül!"

Reményteljesnek tűnik, hogy a gyakorló orvosok 75,8%-a ennyire fontosnak tartja a haldokló beteg fájdalmainak csillapítását, amelyről egyébként sajnos nem sokat tanultak tanulmányaik során (saját megítélésük szerint kb. 15 órát összesen). A továbbképzés igényét jelzik a következő kérdésre adott válaszok is.

14. *Igényli-e, hogy több ismeretet szerezzen a haldokló betegek humánus, hazugságoktól mentes ellátásáról?* A vizsgálatban részt vevő orvosok 92,6%-a szeretne

1. táblázat: Hívők és nem hívők halálfélelmének összehasonlítása

Választási lehetőség	Hívő az elmenőnek (%)	Hívő önmagának (%)	Nem hívő az elmenőnek (%)	Nem hívő önmagának (%)
Hirtelen gyors halált szeretne	51,5	53,6	72,5	58,1
Előre várható halált, amelyre fel lehet készülni	39,4	31,9	17,5	27,9
Mindegy, a halál csak rossz lehet/ erre gondolni sem szeretek	9,1	14,5	10	14

erről több ismeretet szerezni. (Összesen 4 fő válaszolta azt, hogy eleget tud a témáról, 1 fő azt, hogy más téma fontosabb, 3 fő pedig azt, hogy nem akar ezzel foglalkozni.) Akik igennel válaszoltak, azok közül 73,9% az alapképzés során, 50,5% szakmai továbbképzéseken, 46,4% esetmegbeszélő csoportban, 27% pedig egyéni szupervízió során tartja fontosnak a témával való foglalkozást. (Több választ is meg lehetett jelölni.)

A 124 megkérdezett orvos kb. háromnegyede szerint tehát a graduális képzés részévé kell tenni a haldokló betegek ellátásával kapcsolatos ismereteket.

15. *Szívesen venné-e, hogy a betegtájékoztatás terhét megossza más, segítő foglalkozású szakemberrel?* Az orvosok 13,9%-a nem osztaná meg, mivel szerintük ez elsősorban az orvos feladata illetve a „beteget és a betegséget a kezelőorvos ismeri a legjobban"; 53,5% megosztaná lelkésszel és pszichológussal, illetve 23,6%-uk a team tagjaival.

A halálfélelem egyik mutatója lehet az, hogy milyen halált szeretnénk a körülöttünk levő haldokló betegek, illetve önmagunk számára. Az orvosok halálfélelmével kapcsolatban számos felmérés született már, csak a magyar szerzőket kiemelve l. például *Nagy, Temesváry, Békés és Kolosai* tanulmányait (2, 15, 17, 23). Ezek a tanulmányok kitérnek arra, hogy egyes kutatások szerint az orvosi hivatás választásakor szerepet játszhat a magasabb halálfélelem (az orvos gyógyítja a betegeket, így bizonyos értelemben szembeszáll a halállal), de általánosságban a végzett orvosok körében is magasabb a halálfélelem, mint az egyéb foglalkozású személyekben. Ez is befolyásolja haldokló betegekkel való kapcsolataikat. Ezért különös érdeklődéssel vártuk az alábbi kérdésekre adott válaszokat.

16. *Mit tart jó halálnak az elmenő szempontjából? Ha választhatna, milyen halált biztosítana önmaga számára?* A válaszolók több mint 55%-a hirtelen, gyors halált szeretne mind önmagának (56,9%), mind a haldoklónak (59,6%), és csak 30%-uk szeretne mind önmagának (29,3%), mind a haldoklónak (31,2%) olyan halált, amelyre előre fel lehet készülni. Egy vélemény: „egyelőre semmilyen halált sem szeretnék, ha elég idős leszek – 80 felett – akkor hirtelen halált, egyébként olyat, amelyre felkészülhetek." 10% körüli volt azon válaszok aránya, amely szerint „mindegy, a halál csak rossz lehet; erre gondolni sem szeretek" (13,8% választotta ezt önmagával és 9,2% a haldoklóval kapcsolatban).

A köztudatban a halált fájdalommal, szenvedéssel teli időszak előzi meg, amit az emberek legtöbbje szeretne elkerülni, vagy legalább is minél előbb átesni ezen az időszakon. A gyors halál kívánása igen erős feldolgozatlan halálfélelemről is tanúskodik, amely összecseng hipotéziseinkkel és az említett tanulmányok eredményeivel is.

(Az ápolók és a medikusok válaszaiban is hasonló eredmények születtek: az ápolók 64,7%-a kívánna az elmenőnek, 50,8%-a önmagának a hirtelen gyors halált; a medikusoknál ez az arány 62,3%, illetve 50,6%.)

A megkérdezett orvosok 62%-a tartja magát hívőnek. Azt is megvizsgáltuk, hogy a hívő, illetve nem hívő orvosok milyen halált szeretnének a haldoklónak, illetve önmaguknak (*1. táblázat*). A katolikus vallás ugyanis évszázadok óta előírja a halálra (túlvilágra) való felkészülés erkölcsi kötelességét. A halállal való foglalkozás pedig a halálfélelmet csökkenti.

Az *1. táblázatban* látható, hogy a magukat hívőknek vallók esetében nagyobb az aránya azoknak, akik mind az elmenőnek, mind saját maguknak olyan halált szeretnének, amelyre előre felkészülhetnek. (Az elmenő esetében ez több, mint kétszerese, önmaguk esetében kb. 4% a különbség.) A nem hívők csaknem háromnegyede szeretne az elmenőnek hirtelen, gyors halált, míg a hívőknek csupán a fele. Ugyanakkor önmaguk számára a hívők 53,6%-a, nem hívőknek 58,1%-a szeretne hirtelen, gyors halált, itt csekély, csupán 4,5%-os a különbség. Ez utóbbi eredmény arra utalhat, hogy ezen a téren az elméleti meggyőződés nem mindenkinél mélyreható: amint a kérdés igazán személyessé válik, a meggyőződés hatása csökken.

17. Ön szerint mi jellemző a haldokló betegek hospice szellemű ellátására? A megkérdezett orvosok 82,9% tisztában van a Magyarországon immár tíz éve működő hospice lényegével („a haldokló életminőségének javítása"); 8,1% nem tudja, 3,4% modern elfekvőnek tartja és 0,9% szerint szükség esetén eutanáziát végeznek ott. Többen szimpátiájuknak vagy szkepticizmusuknak is hangot adnak: „Nem elég hozzáférhető. Az a jó, ha az ember az otthonában halhat meg, megfelelő körülmények között." „Jó gondolat, Magyarországon nem működik még." „Testi-lelki ápolás." „Otthonában vagy 1–2 ágyas kórtermekben történő elhelyezés." „Tudatosan készülnek fel a halálra, számukra is elfogadható körülmények között." „Szeretetteljes, gondos ápolás, lelki gondozás." „Az emberi méltóság tiszteletben tartása, fájdalomcsillapítás, hozzáértő ápolás." „Betegközpontú teammunka, mini mennyország".

(Az ápolóknak csupán 42,7%-a, a medikusoknak 51,9%-a választotta a megadott lehetőségek közül

azt, hogy „a haldoklók életminőségét javítják" – annak ellenére, hogy szinte tálcán kínáltuk fel a helyes választ).

Megbeszélés

A képzés szerepe a halállal és haldoklással kapcsolatos attitűdök megváltoztatásában

Napjaink nyugati kultúrájára jellemző a halállal kapcsolatos szocializáció hiánya. Számos vizsgálat bizonyítja, hogy a gyermekeket is foglalkoztatják a múlandósággal kapcsolatos kérdések – szüleik azonban manapság általában elkerülik az ezzel kapcsolatos beszélgetéseket (12, 19). Vizsgálatunk eredményei alátámasztják ezeket a tapasztalatokat: válaszadóink 90%-a úgy emlékezik vissza gyermekkorára, hogy a múlandósággal kapcsolatos kérdések soha, vagy csak haláleset kapcsán kerültek szóba a családban. (A gyermekek nap mint nap rengeteg halálesettel szembesülnek a televízióban – híradókban, filmekben, sőt a mesékben is –, valójában ezek lehetőséget adnának az őket is foglalkoztató kérdések megbeszélésére.) Sok felnőtt csak nagyszülei vagy szülei elvesztésekor szembesül a halállal. Az orvosi egyetemre jelentkezők azonban már a kezdeti években, általában 18–19 éves korukban konfrontálódnak a halál tényével: elsőéves koruktól anatómiai, később, harmadéves korukban patológiai-, majd ötödéves korukban igazságügyi orvostani boncolásokon vesznek részt. A hallgatók 40%-a ezeken a boncolásokon lát először holttestet (18). A halállal kapcsolatos félelmeket, elhárításokat általában a klinikai képzés sem csökkenti: egy előző vizsgálatunk eredményei szerint az orvostanhallgatók 67,7%-a még sohasem látott békés, méltóságteljes halált (13). Ezeken a területeken nem sok segítséget nyújt a jelenlegi képzés sem: mint láttuk, a vizsgálatunkban megkérdezett orvosok közel 80%-a úgy érezte, hogy képzése során egyáltalán nem, vagy nagyon keveset foglalkoztak ezekkel a kérdésekkel.

Mindezek a hatások természetesen alapvető szerepet játszanak a halállal és a haldoklással kapcsolatos attitűdök kialakításában. Jelen vizsgálatunk válaszadóinak kétharmada elutasítja annak a halálnak a gondolatát, amire készülni lehet. Többen igyekeznek elkerülni a haldoklókkal való pszichés kapcsolatot: válaszadóink több, mint 20%-a még sohasem beszélgetett haldoklóval a szomatikus ellátáson kívül eső kérdésekről (miközben a vizsgálatban résztvevők átlagos életkora 40 év volt, többségük tehát már több mint egy évtizede praktizál). Meglepő, hogy az orvosok egyötöde úgy véli: az orvos joga eldönteni, hogy közli-e betegével a diagnózist (sőt, olyanok is vannak, akik szerint a betegnek ezt egyáltalán nem kell tudnia), hiszen az egészségügyi törvény előírja a tájékoztatási kötelezettséget, s a diagnózis közlésével kapcsolatos mérlegelés jogát nem az orvosnak, hanem a betegnek biztosítja. Vizsgálatunknak ez az eredménye nem csupán a paternalisztikus magatartásminták továbbélését, hanem – a többi eredménnyel összevetve – a gyógyíthatatlan betegekkel kapcsolatos kommunikációtól való félelmeket is jelzi. Ha mégis kialakulnak olyan beszélgetések, amelyek a betegek kérdéseivel, érzelmi problémáival kapcsolatosak, ezeket nagyobb részben a betegek kezdeményezik. Ezekben a beszélgetésekben több nehéz terület is lehet az orvos számára: a betegség diagnózisával, prognózisával, az állapot rosszabbodásával, a halálfélelemmel kapcsolatos kérdésekre az orvosok egy jelentős része nem tudott, vagy nem akart válaszolni.

Válaszadóink maguk is érzik az élet végi kérdésekkel kapcsolatos ismeretek, a haldoklók gondozásával kapcsolatos készségek hiányának nehézségeit: 92,6%-uk szeretne ezekről a területekről több ismeretet szerezni, s többségük szerint már az alapképzésben nagyobb hangsúlyt kellene helyezni ennek oktatására.

Magyarországon – amint ezt vizsgálatunk eredményei is jelzik – az ilyen jellegű oktatás jelenleg még fejletlen. Vannak azonban olyan országok, ahol a halállal, haldoklással kapcsolatos ismeretek oktatása széles körben elterjedt, s hosszabb múltra tekint vissza. Az Egyesült Államokban a legtöbb intézményben a '70-es években kezdődött el az ilyen jellegű képzés (9). Bevezetését több tényező is elősegítette: a tanatológia fejlődésével megnövekedett a halál és a haldoklás témakörével kapcsolatos társadalmi érdeklődés; a médiában – főleg az eutanáziáról és az asszisztált öngyilkosságról – nagy publicitású viták zajlottak az élet végi kérdésekkel kapcsolatban; a hatvanas évektől megjelentek a haldoklók humánus gondozását végző hospice programok, majd ezek fokozatosan integrálódtak az egészségügybe; a fájdalomcsillapítás és a tüneti kezelés jelentősen fejlődött, ezzel egyidejűleg az orvoslásban (általánosságban is) a korábbiaknál nagyobb figyelem irányult a gondozásra, s az orvostanhallgatók döntő többsége is igényelte és fontosnak tartotta az ilyen jellegű képzéseket (3). Napjainkra az USA-ban az élet végi kérdések oktatása gyakorlatilag általánossá vált a segítő foglalkozásúak képzésében: egy felmérés szerint 113 egyesült államokbeli orvosegyetem között csupán kettő volt, ahol nem folyik ilyen képzés, s a legtöbb intézményben az életvégi kérdésekkel kapcsolatos oktatás átível a képzés évein, az első évektől egészen az egyetem befejezéséig (7, 10). Az USA vonatkozásában ugyanez mondható el a paramedikális – például ápolói – képzésről is: két, egymástól független vizsgálat (6, 22,) egyaránt 95%-osnak találta azoknak a paramedikális képzést folytató intézményeknek az arányát, amelyekben végeznek ilyen jellegű oktatást. Az elmúlt évtizedekben összegyűlt tapasztalatokat érdemes lenne figyelembe vennünk e képzési forma magyarországi kialakításakor is, ezért a főbb ajánlásokat az alábbiakban foglaljuk össze.

1999-ben az USA-ban egy konszenzuskonferenciát rendeztek az élet végi kérdések oktatásáról, amelyen megfogalmazták a képzéssel kapcsolatos ajánlásokat is (1). *Billings és Block* 350, a palliatív terápia oktatásáról szóló tanulmány elemzése alapján tettek

javaslatokat az ilyen jellegű képzésekre (3). A főbb ajánlások a következőképpen összegezhetők:

1. A haldoklók gondozásával kapcsolatos (megnövelt óraszámú) képzésnek át kell ívelnie a graduális képzés évein.

2. Az oktatás fókuszába a következő témaköröket érdemes állítani: a) pszichológiai, szociológiai, kulturális és spirituális kérdések; b) kommunikációs készségek; c) a leggyakoribb tünetek kezelése; d) etikai kérdések; e) önismeret és önreflexió.

3. A kommunikációs képzésnek ezen a területen a következő szempontokra érdemes összpontosítania: a fájdalom kommunikatív vonatkozásai, a rossz hírek közlése, a kezelés lehetőségeiről való beszélgetés (beleértve az előző kezelések értékelését is), az érzelmi reakciók felismerése és kezelése, támogató magatartás azokban az esetekben is, amikor az élet meghosszabbítása nem lehetséges, a veszteségekkel kapcsolatos reakciók felismerése és kezelése, a családtagokkal való együttműködés és együttműködés az interdiszciplináris team tagjai között.

4. Az oktatásban előnyben részesítendő a kiscsoportos képzés, a tapasztalatokon alapuló oktatás (páciensekkel vagy szerepgyakorlatokkal), a problémaorientált oktatás, fontos a művészetek használata a képzésben, s az érzések megbeszélése.

5. Az oktatás tartalmát és jellegét érdemes a hallgatók „fejlődési szakaszaihoz" igazítani. Így például a harmadéves időszak, amikor az orvostanhallgatók leginkább az iránt érdeklődnek, hogy hogyan lehet a betegségeket diagnosztizálni és elkülöníteni egymástól, alkalmas lehet a fájdalommal és az egyéb tünetekkel kapcsolatos ismeretek oktatására, a negyed- és ötödéves hallgatók, akik már szembesülnek a mindennapi orvos-beteg kapcsolat nehézségeivel, szívesen fogadják az élet végi kérdésekkel kapcsolatos kommunikációs, pszichológiai és etikai ismereteket stb.

6. A hallgatók akkor szerezhetnek átfogó ismereteket, ha a különböző tudományágak képviselői az oktatás terén is együttműködnek (ez azt jelenti, hogy az élet végi kérdések oktatásában az orvosok mellett szükség van például pszichológusokra, lelkészekre, antropológusokra stb.).

7. Az életvégi kérdések oktatásához az intézményeknek szükséges elemezniük a képzés jelenlegi helyzetét, terveket készíteniük, új módszereket alkalmazniuk, s a képzést rendszeresen értékelniük.

Ideális esetben az élet végi kérdések oktatása nem ér véget a graduális képzéssel, hiszen az orvosok mindennapi munkájukban gyakran találkozhatnak gyógyíthatatlan betegekkel, s ez számos további, gyakorlati kérdést vet fel számukra, s természetesen e terület ismeretei is fejlődnek. Mindezek indokolttá teszik, hogy az ilyen jellegű oktatás részévé váljon a posztgraduális képzéseknek is. Ezzel kapcsolatban a *Razavi* és *Delvaux* által kidolgozott tréningprogramot ismertetjük részletesebben (20).

Pszichológiai tréningprogramjuk során kognitív (például elméleti ismeretek átadása) tapasztalatokon alapuló (például esettanulmányok megbeszélése), viselkedéses (például szerepjáték-gyakorlatok) és támogató (például stresszorok azonosítása, szakmai és személyes célok tisztázása) képzési technikákat alkalmaznak. Készségfejlesztő gyakorlataik elsősorban a meghallgatást, az empátiát, a kulcskérdésekre adott válaszokat, valamint a bátorítás megfelelő módjait foglalják magukban. A képzés segíthet az orvosoknak abban, hogy fejlesszék képességüket a páciensek által tapasztalt problémák természetének pontos meghatározására, és a páciens érzelmi reakcióinak átérzésére, illetve felismerésére. Lehetővé teszik a beteg céljainak és igényeinek azonosítását, az érzelmi elesettség észlelését, és annak megítélését, hogy az átadott információt a páciens mennyire értette meg. Mindezeknek a kommunikációs készségek javítása mellett még számos egyéb hatása van: a hozzáállásra, a gondozás minőségére, a stresszel való megküzdésre, a szakmai fejlődésre; a betegek szempontjából pedig az ellátással való megelégedettségre, az igények felismerésére, a kezelésekben való együttműködésre, az életminőségre.

Több vizsgálat is készült arról, hogy milyen hatásai vannak az élet végi kérdések graduális vagy posztgraduális oktatásának. A legtöbb vizsgálat megerősíti, hogy az ilyen típusú képzések nyomán jelentősen növekednek a halállal, haldoklással, gyásszal kapcsolatos tárgyi ismeretek, javulnak a résztvevők haldoklókkal, valamint azok hozzátartozóival kapcsolatos attitűdjei, eredményesebben ismerik fel és hatékonyabban kezelik a betegek pszichés reakcióit, a képzés jelentősen javítja kommunikációs készségeiket (3, 8, 11, 14, 16).

Többen vizsgálták azt is, hogy mennyire tartósak ezek a hatások. Ezek a vizsgálatok részben eltérő eredményekre vezettek. *Delvaux* és *Razavi* (5) egy három hónapon át havonta egy hetet, 35 órát igénybe vevő tréning hatását vizsgálták az első 35 órás hét alapján. Az eredmények 8 és 17 hét után is szignifikáns hatást mutattak a hozzáállás változásaiban. Ugyanezen szerzők azonban más eredményre jutottak, amikor egy daganatos betegekkel foglalkozó szakemberek számára kialakított továbbképzés hatékonyságát vizsgálták. Kontrollált tanulmányukban egy 12 órás pszichológiai tréningprogram hatását vizsgálták meg szemantikus differenciál-attitűdskálával. Az adatokat közvetlenül a tréninget követően, illetve egy év elteltével rögzítették. Az eredmények alapján a tréning utáni változások különösen azoknál voltak jelentősek, akik a tréning előtt negatív hozzáállást mutattak. Egy év elteltével azonban a közvetlenül a tréninget követő változások már nem voltak kimutathatóak (21). Egy másik, négy éven keresztül folyó, évente ismételt vizsgálat szerint azonban a hallállal kapcsolatos képzés attitűdökre gyakorolt pozitív hatása tartós, az orvosegyetemi képzés egésze alatt szignifikáns mértékben fennmarad az ilyen képzésben nem részesült kontrollcsoporthoz képest (14). *Durand* és munkatársai még az 50 éves vagy annál idősebb korú orvosok között is szignifikánsan pozitívabbnak találták a haldoklókkal kapcsolatos attitűdöket azoknál, akik egyetemi éveik alatt (tehát évtizedekkel korábban!) részesültek halállal kapcsolatos oktatásban (11).

A hatás tartósságának mérésére irányuló vizsgálatok eredményeiben tapasztalható eltérések okai sokrétűek. A vizsgált esetekben általában eltérő a kép-

zések hossza (a néhány órás képzésektől az éveken áthúzódóig), különbözik ezek időbeli eloszlása (a blokkosított képzéstől a rendszeres időközönként tartottig), eltérhet a képzések jellege (a kizárólag kognitív megközelítéstől a kiscsoportos foglalkozásokat, szituációs gyakorlatokat stb. használókig), különbözhet a képzésen végzettek munkahelyi környezete (amely befolyással lehet a képzésen tanultak megszilárdítására vagy ellenkezőleg: elhalványítására) stb. A hatékonyság méréséhez tehát standardizált körülmények lennének szükségesek, hiszen ezek hiányában a különböző vizsgálatok eredményei nem, vagy csak korlátozottan vethetők össze.

Összegzésként megállapíthatjuk, hogy vizsgálatunk eredményei szerint Magyarországon az orvosok általában kevés ismerettel rendelkeznek a halállal, haldoklással kapcsolatban. Ismereteik hiányosságai, a mulandósággal kapcsolatos saját félelmeik, elhárításaik negatív hatással lehetnek a haldoklókkal való kapcsolatukra is: a haldoklással kapcsolatos attitűdjeik általában negatívak, többen igyekeznek elkerülni a haldoklókat nyugtalanító kérdésekkel való foglalkozást, ha a kommunikáció mégis létrejön, a nehezebb területeket sokan inkább elkerülik. Az orvosok maguk is igénylik az élet végi kérdésekkel kapcsolatos képzéseket. Ennek magyarországi bevezetése rendkívül fontos lenne, jelentősen hozzájárulhatna a haldokló betegek ellátásának javulásához és az orvosok e területen jelentkező nehézségeinek csökkentéséhez.

A tanulmány az OTKA T-029065 számú kutatás keretében készült.

IRODALOM: 1. *Barnard, D., Quill, T., Hafferty, F. W. és mtsai*: Preparing the ground: contributions of the preclinical years to medical education for care near the end of life. Working Group on the Pre-clinical Years of the National Consensus Conference on Medical Education for Care Near the End of Life. Academic Medicine, 1999, *74*, 499-505. – 2. *Békés, V.*: Ki fél a haláltól? A halálfélelem és korrelátumai. Kharón, 2000, *4*, 5-65 – 3. *Billings, J. A., Block, S.*: Palliative care in undergraduate medical education: status report and future directions. JAMA, 1997, *278*, 733-738. – 4. *Bognár T., Kolosai N., Hegedűs K. és mtsa*: „Kellene, aki megfogná a haldokló kezét!" Orvosokkal készült mélyinterjúk elemzése a haldoklógondozás nehézségeiről. LAM, 2001, *11*, 154-162. – 5. *Delvaux, N., Razavi, D.*: Psychological training for health care professionals in oncology: a way to improve communication skills. In Communication with the Cancer Patient. Szerk.: Academic Press, New York, 1997, 336-349. old. – 6. *Dickinson, G. E.*: Death education in baccalaureate nursing programs. Journal of Nursing Education, 1986, *25*, 36-37. – 7. *Dickinson, G. E., Mermann, A. C.*: Death education in U. S. medical schools, 1975-1995. Academic Medicine, 1996, *71*, *1348-1349*. – 8. *Dickinson, G. E., Pearson, A. A.*: Death education in selected medical schools as related to physicians' attitudes and reactions toward dying patients. Annual Conference on Research in Medical Education, 1977, *16*, 31-36. – 9. *Dickinson, G. E., Sumner, E. D., Durand, R. P.*: Death education in U. S. professional colleges: medical, nursing, and pharmacy. Death Studies, 1987, *11*, 57-61. – 10. *Downe-Wamboldt, B. – Tamlyn, D.*: An international survey of death education trends in faculties of nursing and medicine. Death Studies, 1997, *21*, 177-188. 11. *Durand, R. P., Dickinson, G. E., Sumner E. D. és mtsa*: Family physicians' attitudes toward death and the terminally-ill patient. Family Practice Research Journal, 1990, *9*, 123-129. – 12. *Fodor-Szlovencsák, K.*: A gyermek halálképének fejlődése. Kharón, 2000, *4*, 89-135. – 13. *Hegedűs, K., Pilling, J., Kolosai, N. és mtsa*: Ápolók és medikusok halállal és haldoklással kapcsolatos attitűdje (Egy kérdőíves felmérés eredményei). LAM, 2001, *11*, 492-499. – 14. *Kaye, J. M., Loscalzo, G.*: Learning to care for dying patients: a controlled longitudinal study of a death education course. J. Cancer Education, 1998, *13*, 52-57. – 15. *Kolosai, N., Bognár, T.*: Az élettől búcsúzó kérdéseinek súlya az ittmaradottakon. Hospice-ban és az egészségügy más területein dolgozó segítő foglalkozásúak halálattitűdjének különbségei. Kharón, 2000-2001, *5*, 18-36. – 16. *Maguire, P., Booth, K., Elliot C. és mtsa:* Helping health professionals involved in cancer care acquire key interviewing skills. The impact of workshops. Eur. J. Cancer, 1996, *32A*, 1486-1489. – 17. *Nagy, Zs. A.*: A terminális állapot diagnózisának közlése és a saját halálhoz való viszony. LAM, 1994, *4*, 694-699. – 18. *Nnodim, J. O.*: Preclinical student reactions to dissection, death, and dying. Clinical Anatomy, 1996, *9*, 175-182. – 19. *Polcz, A.*: Meghalok én is? A halál és a gyermek. Századvég Kiadó, Budapest, 1993. – 20. *Razavi, D., Delvaux, N.*: Kommunikációs készségfejlesztés és pszichológiai képzés az onkológiában. Kharón, 2001, *5*, 140-162. – 21. *Razavi, D., Delvaux, N., Farvacques, C. és mtsa*: Brief psychological training for health professionals dealing cancer patients: a one-year assessment. Gen. Hosp. Psychiatry 1991, *13*, 253-260. – 22. *Smith, T. L., Walz, B. J.*: Death education in paramedic programs: a nationwide assessment. Death Studies, 1995, *19*, 257-267. – 23. *Temesváry, B.*: A halálfélelem néhány sajátos aspektusa. Orv. Hetil. 1996, *137*, 1419-1425.

(Hegedűs Katalin dr., *Budapest*, Nagyvárad tér 4. 1089
e-mail: hegkati@net.sote.hu)

Tisztelt Előfizetőnk!

Köszönjük, hogy 2002-ben figyelemmel kísérte az Orvosi Hetilap hasábjain megjelent dolgozatokat, referátumokat. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink táborában tudhatjuk, ezért felhívjuk szíves figyelmét, hogy előfizetése hamarosan lejár. Megrendelését folyamatosnak tekintjük 2003-ra is, így külön „Megrendelő"-t nem kell küldenie, csak új megrendelés esetén és példányszámváltozásnál.
A csekket **2002. november 15-ig** *postázzuk. Kérjük,* **2002. december 1-ig** *fizesse be, hogy a lap folyamatos küldését biztosíthassuk!*

Fekhívjuk figyelmét, hogy az Orvosi Hetilap 143. évfolyam 39. számában tévesen jelent meg a befizetésre vonatkozó dátum, az itt közölt *2002. december 1.* a helyes.

Megköszöni bizalmát

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

KYTRIL®
granisetron HCl

A Roche hányáscsillapítója a kemoterápia támogatására

Üdvözöljük a Roche termékek között!

KYTRIL® 1 mg filmtabletta
Rövidített alkalmazási előirat:
Összetétel: 1,0 mg granisetronum (hidroklorid só formájában) filmtablettánként. **Javallatok:** cytostatikus kemoterápia és radioterápia okozta akut és késleltetett hányinger, hányás megelőzése, ill. kezelése. Postoperativ hányinger, hányás megelőzése, ill. kezelése. **Ellenjavallatok:** granisetronnal vagy rokon vegyületeivel szembeni túlérzékenység. **Adagolás** *(cytostatikus kemoterápia és radioterápia):* Szokásos adagja felnőtteknek napi 2-szer 1 tabletta maximum egy hétig a cytostatikus kezelést követően. Az első adagot a cytostatikus kezelés megkezdése előtt egy órán belül kell beadni. A maximális napi adag 9 mg. A granisetron hatékonysága iv. kortikoszteroid egyidejű adásával növelhető, pl. 8-20 mg dexametazon a cytostatikus kezelés megkezdése előtt vagy 250 mg metilprednizolon a kemoterápia megkezdése előtt és közvetlenül utána. A tabletta gyermekkorban, 12 éves ko alatt történő biztonságos alklamazásával kapcsolatban nincs megfelelő tapasztalat. **Mellékhatások:** Gyakrabban hasi fájda lom, székrekedés vagy hasmenés, fejfájás, szokatlan fáradtság kevésbé gyakran láz, agitatio, szédülés, álmatlanság, ritkán arrhythmia, mellkasi fájdalom, túlérzékenységi reakciók, eseten ként súlyos anaphylaxiás shock előfordulhat. Egyéb allergiás re akció (bőrkiütés, viszketés), átmeneti, enyhe SGOT–, SGPT-szin emelkedés. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Emetogén hatású cytos tatikus kemoterápiás szerekkel nem tapasztaltak gyógyszerinte rakciót. **Figyelmeztetés:** A granisetron csökkentheti a bélmotili tást, ezért a szubakut bélelzáródás jeleit mutató betegeket kezelést követően is folyamatosan ellenőrizni kell. **Eltartása:** szo bahőmérsékleten, 30 °C alatt, nedvességtől védve. **OGYI-T:** 5021 Részletesen ld. alkalmazási előirat!

További információval rendelkezésre áll:

Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

Roche

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációjának változása a tüdő akut ischaemia-reperfuziós károsodásaiban

Kövesi Tamás dr.[1, 2], Royston David dr.[2], Yacoub Magdi dr.[3], Rőth Erzsébet dr.[4] és Marczin Nándor dr.[2]

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)[1]
Royal Brompton & Harefield NHS Trust Harefield Hospital Department of Anaesthesia (igazgató: Royston David dr.)[2]
Royal Brompton Harefield NHS Trust Harefield Hospital Department of Cardiothoracic Surgery (igazgató: Yacoub Magdi dr.)[3]
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kísérletes Sebészeti Intézet (igazgató: Rőth Erzsébet dr.)[4]

Bevezetés: A nitrogén-monoxid (NO) fontos szerepet játszik a pulmonalis erek élettani szabályzásában és több tüdőbetegség kialakulásának kórélettanában. Bár a nitrogén-monoxiddal kapcsolatban egyre szélesebb ismeretanyaggal rendelkezünk, több kérdés továbbra is vita tárgyát képezi. A technikai háttér fejlődésével megvalósult a kilégzett levegőben lévő NO közvetlen mérésének lehetősége, így mód nyílhatott a NO-termelődés és -felhasználódás tanulmányozására klinikai körülmények között. A légúti NO-mérés napjainkban akut és krónikus tüdőbetegségek diagnosztikájának és követésének értékes eszközévé vált. *Célkitűzés: A* tanulmány célja az akut ischaemia-reperfúziós tüdőkárosodások NO-termelésre gyakorolt következményének vizsgálata volt a légúti NO mérésével. A szerzők szív- és mellkassebészeti műtétek során végzett méréseik adatainak ismertetése után rövid áttekintést nyújtanak a kilégzett NO fiziológiájáról és a légúti NO mérésének technikai alapjairól. *Módszer:* Két betegcsoport – nyitott szívműtéten, illetve tüdőtranszplantáción átesett betegek – mérési adatainak összehasonlításával vizsgálták a különböző fokú akut tüdőischaemia és az azt követő reperfúzió hatását a bazális és nitroglicerin által indukált kilégzett NO koncentrációra. *Eredmények:* A rutin coronariaműtétek során alkalmazott cardiopulmonalis bypass alatt fennálló részleges tüdőischaemia a légúti epithel és a pulmonalis endothel működésében nem okozott jelentős károsodást. Ezzel szemben a hosszabb, teljes ischaemiával járó tüdőtranszplantációk után végzett légúti NO-méréseikkel az endogén és indukált NO-termelés súlyos zavarát mutatták ki.

Kulcsszavak: kilégzett nitrogén-monoxid, cardiopulmonalis bypass, tüdőtranszplantáció

Physiology and measurement of exhaled nitric oxide and it's changes in acute ischaemia-reperfusion lung injury. *Introduction.* Nitric oxide (NO) plays an important role in both the physiological control of the pulmonary vascular bed and in the patophysiology of several lung diseases. Though our knowledge regarding NO has became wider several aspects are still a matter of debate. The technical developments allowing direct measurements of NO in the expired air have provided an opportunity to evaluate NO production and consumption in the clinical setting and exhaled NO has become a diagnostic and monitorig tool in acut and chronic lung diseases. *Aims.* The aim of our study was to evaluate the severity of different levels of ischaemia-reperfusion related lung injury by measuring nitric oxide in the exhaled air. After presenting our data regarding exhaled NO in ischaemia-reperfusion related acut lung injury associated with cardiothoracic surgery we discuss the physiology of exhaled NO and the technical aspects of measuring NO in the expired breath. *Methods.* Comparing basal and GTN-induced exhaled NO data after two types of heart and lung surgery – routine open-heart surgery utilizing CPB and lung transplantation – we studied the effects of different levels of lung ischaemia on NO production. *Results.* Following transient and incomplete lung ischaemia in the clinical setting of routine cardiac surgery utilizing cardiopulmonary bypass (CPB) both the airway epithelial and the vascular endothelial function remained preserved. However, prolonged and complete lung ischaemia during lung transplantation was associated with severe dysfunction resulted in a marked reduction of both the endogen and the induced levels of exhaled NO.

Key words: exhaled nitric oxide, cardiopulmonary bypass, lung transplantation

Rövidítések: cGMP = ciklikus guanil monofoszfát; CO_2 = széndioxid; CPB = cardio pulmonalis bypass; GTN = glicerin trinitrát, nitroglicerin; LTX = tüdő transzplantáció; NO = nitrogén-monoxid; NOS = nitrogén-monoxid szintáz; PEEP = pozitív kilégzésvégi nyomás, ppb = pars per billion (részecske/1 milliárd); sGC = szolubilis guanil-cikláz

A nitrogén-monoxid (NO) fontos élettani szerepet játszik a pulmonalis keringés szabályozásában (3, 32). A tüdőerek endothel sejtjeiben és a légúti epithel sejtekben található NO-synthase enzimek folyamatosan szintetizálják a NO-t az L-arginin termináa-

lis guadinin csoportjából (5, 8, 22, 23, 26). A tüdőben az NO vascularis és légúti funkciókat szabályzó tevékenysége – protektiv szerepe a pulmonalis vasoconstrictio és a légúti túlérzékenység ellen – részben direkt hatással, részben pedig a vascularis és légúti simaizomsejtekben lévő szolubilis guanilátcikláz (sGC) által szintetizált ciklikus guanilát-monofoszfáton (cGMP) keresztül érvényesül (30). A tüdőerek és a légutak sejtjeiben az NO meghatározó jelentőségű a sejtek fenotípusa, kinetikája, proliferációja vagy apoptosisa szempontjából (13). A tüdő különböző eredetű, az ereket és/vagy a légutakat érintő kórfolyamataiban az NO termelése, valamint a képződött NO hatékonysága is jelentősen változhat.

Az NO közvetlen mérését jelentősen megnehezítette a molekula folyadékfázisban tapasztalható instabilitása. A tudományágban áttörést hozott annak felismerése, hogy a szervezetben termelődött NO egy része a tüdő légterében, stabil gáz formájában megjelenik, lehetővé téve az NO-keletkezés és -felhasználódás dinamikájának tanulmányozását.

Noha a kilégzett NO szintézisének pontos anatómiai helye kétséget kizáróan máig nem bizonyított, mind több megfigyelés támasztja alá NO pulmonalis eredetét. A kutatások eredményei szerint a légutakban detektálható NO folyamatos termelését elsősorban a bronchiolaris epithelsejtek végzik, a vascularis endothelben szintén kimutatott NO-szintézis mértéke nagyságrendekkel kisebb. Ebből következően a kilégzett NO mérése során az epithelialis NO-termelődés elfedi a vascularis NO-szintézis és -metabolizmus történéseit. Az endothelben végbemenő NO-termelés kívülről a szervezetbe juttatott NO-donorok segítségével felerősíthető. Nitroglicerin (glicerin-trinitrát; GTN) parenteralis adása után az a vascularis endotheliumban metabolizálódik, az így képződött NO egy része a kapillárisokból a tüdő légterébe diffundál és a kilégzett levegőben mérhetővé válik (21). Ezt az elméletet állatkísérletes modellek eredményei után munkacsoportunknak humán beteganyagon, műtői körülmények között is sikerült igazolnia (20).

Tanulmányunkban az akut tüdőischaemia és az azt követő reperfúzió kilégzett NO koncentrációra való hatását vizsgáltuk szív- és tüdősebészeti műtétek kapcsán, két betegcsoport – a nyitott szívműtéten, illetve tüdő transzplantáción átesett betegek – mérési adatainak összehasonlításával. Eredményeink ismertetése után összefoglaljuk a kilégzett NO keletkezésének molekuláris és celluláris alapjait, valamint az intubált, lélegeztetett betegekben történő légúti NO mérésének technikáját.

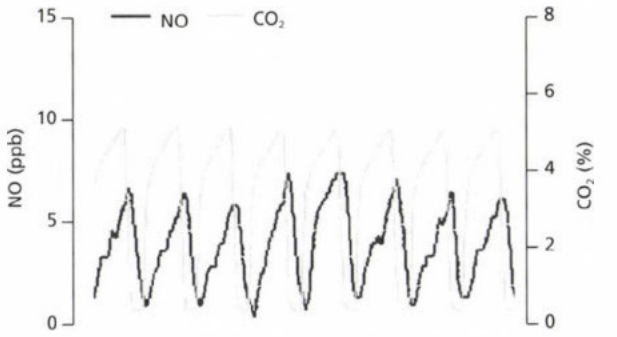
Betegek és módszer

Az angliai Harefield Kórházban végzett kutatásaink alkalmával az akut tüdőkárosodás NO-termelésre kifejtett hatását vizsgáltuk tüdőischaemia és az azt követő reperfúzió során. Légúti NO-méréseinknél a bronchiolaris epithelfunkció megítélésére az alap (endogén) NO-szintet, míg a vascularis endothel és alveolaris metabolikus aktivitás jellemzésére a parenteralisan adott nitroglicerin által kiváltott NO-választ használtuk.

Méréseink során két betegcsoport adatait hasonlítottuk össze. A rövid, részleges tüdőischaemia klinikai modelljét rutin coronaria bypass műtétre kerülő betegek (n = 8) szolgáltatták. A műtét során a coronariaszűkületet vagy teljes érelzáródást áthidaló vena saphena vagy arteria radialis graftot megállított szíven egyesítik a felszálló aortával és az ép coronariaerekkel, a beteg vérkeringését a műtét alatt szív-tüdő pumpa (cardiopulmonalis bypass, CPB) segítségével tartják fenn. Ennek során a vér a vénás kanülön keresztül a szív-tüdő pumpába jut, ahonnan az oxigenizált („artériás") vért az aortába juttatják vissza. A bypass során így a szívet és a kisvérkört a keringésből kirekesztik, a tüdő vérellátását mindössze az aorta kezdeti szakaszából eredő bronchialis artériák szolgáltatják.

A másik betegcsoportot a tüdőtranszplantáción átesett betegek (n = 10) alkották. Miután az átültetett tüdő a donorból történő kivételtől a beültetésig 1–2 órás teljes ischaemiának van kitéve, e betegekben végzett méréseinkkel a hosszabb ideig tartó, teljes vértelenség NO-termelésre gyakorolt hatását tanulmányozhattuk.

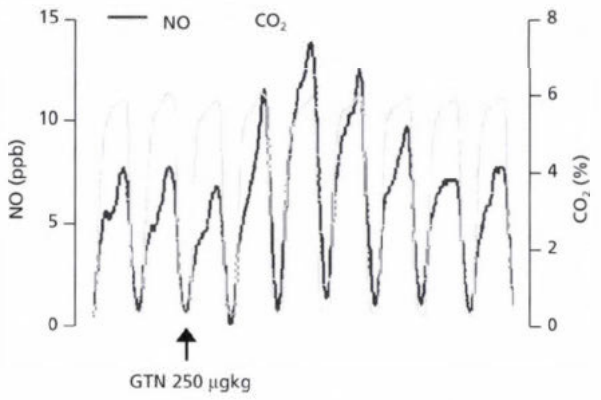
Intubált, lélegeztetett betegekben végzett légúti NO-méréseinket LR 2500 Mobile Multi-gas Analyser (Logan Research Ltd, Rochester, U. K.) műszerrel végeztük. Az endotrachealis tubus belsejébe vezetett, annak distalis végéig érő vékony teflon mintavevő cső biztosította, hogy a vett gázminta elsősorban az alsó légutakból származzon. A légúti NO-koncentráció folyamatos mérése a légzési ciklussal összefüggő ingadozást mutat, amit az egyidejűleg regisztrált légúti nyomásgörbe és a kilégzett CO_2 hasonló jellegű változása is alátámaszt (*1. ábra*).



1. ábra: Jellemző légúti NO- és CO_2-görbe intubált, lélegeztetett betegben (CPB előtt végzett mérés)
CPB = cardiopulmonalis bypass

A betegeknek 250 µg/kg nitroglicerin iv. bolus adását a légúti NO-koncentráció rapid, néhány légzésciklus hosszáig tartó emelkedése követi (*2. ábra*). A GTN által kiváltott kilégzett NO-válasz mértéke arányos a vascularis endothel és az alveolo-kapilláris egység funkciójával.

Mint arról már előző közleményeinkben beszámoltunk, az intubált-lélegeztetett betegek légúti NO koncentrációját számos, a lélegeztetéssel kapcsolatos paraméter befolyásolja (19, 21). A belélegeztetett gáz összetétele, a légköri levegőben található NO változó koncentrációja mellett a mesterséges lélegeztetés beállított értékei (légzésszám, tidalvolumen, percvolumen, a belégzés-kilégzés aránya, pozitív kilégzésvégi nyomás) döntően befolyásolhatják a kapott eredményeket. Az adatok értékelhetősége céljából a légúti NO-koncentráció mérésének idejére standardizált ventilációs paramétereket használtunk: a betegeket 100% oxigénnel, 10/min légzésszámmal, 5 ml/kg tidal-volumennel, 0 Hgmm pozitív kilégzésvégi nyomással (PEEP) lélegeztettük.



2. ábra: A légúti NO átmeneti emelkedése 250 µg/kg nitroglicerin (GTN) iv. bolus adását követően (CPB előtt végzett mérés)
CPB = cardiopulmonalis bypass

A tüdőischaemia légúti NO termelésre kifejtett hatásának vizsgálatához a viszonyítási alapértékeket a coronariaműtétek során az altatott, lélegeztetett betegekben a műtét megkezdése előtt végzett mérésekkel kaptuk. Az endogén NO-koncentráció regisztrálása után a narkózis kezdetekor behelyezett centrális vénás kanülön keresztül a betegeknek 250 µg/kg nitroglicerin bolus injekciót adtunk, és mértük a szer által kiváltott légúti NO- és hemodinamikai változásokat. A méréseket a CPB vége, vagyis a tüdő ismételt perfúziója után 15–30 perccel hasonló módon megismételtük.

A tüdőtranszplantációk során a donoroknál végzett, a szervkivétel előtt történő alapmérésekre technikai okokból nem nyílt módunk, mivel a műszer elszállítása a szervdonort ápoló kórházakba, a tüdőkivétel helyére nem volt megoldható. Ezért viszonyítási alapként e betegcsoportban is a szívműtétre kerülő betegek preoperatív eredményeit vettük. A kórházunkban történő beültetés során azonban a coronariabetegekhez hasonló módon, 15–30 perccel a tüdő reperfúziója után a recipiensekben is sor került a fent említett mérésekre.

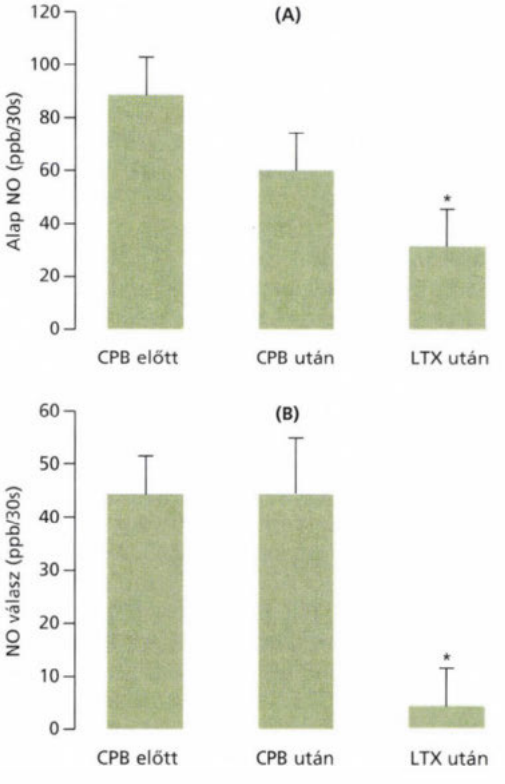
Tanulmányunk a kórház etikai bizottságának engedélyével készült (HHA.DEC/725/Riedel). Mind a coronariaműtétre kerülő betegek, mind pedig a tüdőtranszplantáció recipiensei a tervezett mérésről részletes felvilágosításban részesültek, beleegyezésüket a tájékoztató nyomtatvány aláírásával hitelesítették.

Eredmények

A CPB előtt végzett légúti NO-mérések 6,3 ± 0,7 molekula/milliárd (pars per billion; ppb) maximális endogén NO-szintet és 89,6 ± 11,1 ppb/30 sec totál endogén NO-értéket mutattak. Intravénás GTN 250 µg/kg bolus adását követően a kilégzett NO értékek néhány légzésciklus ideje alatti emelkedése volt megfigyelhető (*2. ábra*), ami a légúti NO csúcskoncentrációját 4,3 ± 0,6 ppb értékkel, a 30 sec alatt kilégzett NO-összértéket 43,3 ± 6,5 ppb-vel növelte.

A coronaria bypass műtéten átesett betegekben a CPB után mért légúti endogén NO-szintek kismértékben csökkentek ugyan az alapértékekhez viszonyítva (6,1 ± 0,8 ppb csúcs-koncentráció és 72,6 ± 12,4 ppb/-/30 s össz NO), ám a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Ugyanígy, a 250 µg/kg nitroglicerin iv. bólus adását kísérő NO-emelkedés sem mutatott szignifikáns eltérést az alapértékekhez képest (3,3 ± 0,8 ppb emelkedés a kilégzett NO csúcskoncetrációjában, 43,7 ± 9,2 ppb/30 s össz-NO-érték-növekedés).

A tüdőtranszplantáción átesett betegcsoportban ezzel szemben a műtétet követően a légúti NO-értékek jelentős változását tapasztaltuk. Mind a kilégzett NO csúcskoncentrációja (2,1 ± 0,5 ppb), mind pedig a 30 s alatt kilégzett össz-NO (26,3 ± 8,8 ppb) szignifikánsan alacsonyabb volt a szívműtétre került betegcsoport CPB előtti értékeinél ($p < 0,05$). Hasonlóan az endogén NO-szintekhez, a tüdőtranszplantáción átesett betegekben a GTN 250 µg/kg iv. bólus által kiváltott légúti NO-válasz jelentős csökkenése vagy teljes hiánya volt megfigyelhető (0,3 ± 0,2 ppb maximális, illetve 2,2 ± 4,0 ppb/30 s össz-NO, $p < 0,05$). Mérési eredményeink összegzése a *3. ábrán* látható.



3. ábra: Alap légúti NO (**A**) és 250 µg/kg nitroglicerin által indukált légúti NO-válasz (**B**) coronariaműtétnél CPB előtt és után (n = 8), illetve tüdőtranszplantáció után (n = 10)
*$p < 0,05$
CPB = cardiopulmonalis bypass; LTX = tüdőtranszplantáció

Megbeszélés

A nitrogén-monoxid folyadékfázisban tapasztalható rendkívül rövid féléletideje miatt az NO közvetlen mérése hosszú időn keresztül komoly nehézségekbe ütközött. Az alkalmazott technika fejlődésével az utóbbi években azonban lehetőség nyílt az NO direkt mérésére a betegek által kilégzett levegőből (3).

Ezáltal az NO-keletkezés és -felhasználódás dinamikája pontosan mérhetővé vált, és napjainkban spontán légző, együttműködő betegeknél a krónikus tüdőfolyamatok diagnosztizálásának és nyomon követésének egyik fontos eszköze lett (1, 2, 15, 28, 29). A tudományág egy újabb fejezetét az intubált, lélegeztetett betegekben történő NO-mérés megoldása jelentette, amely akut tüdőbetegségek esetén nyújt értékes információkat az NO kinetikájáról (6, 19).

A klinikai gyakorlatban is használható NO-analizátorok működése a gázfázisban lévő NO mérésére a kemilumineszcencia elvén alapul. Ennek lényege, hogy az NO ózonnal reagálva NO_2-t hoz létre, ami a jelen lévő NO mennyiségével arányos infravörös sugárzást (hv) indít:

$$NO + O_3 \rightarrow O_2 + NO_2^*$$
$$NO_2^* \rightarrow NO_2 + hv$$

A fotonemisszió arra alkalmas detektorcső segítségével mérhető, és megfelelő (600 nm hullámhossz feletti) fényszűrőt használva a kapott érték az NO-ra specifikus. A gyors reakcióidejű, érzékeny analizátorok kifejlesztésével a kilégzett NO szintjének légvételről légvételre történő folyamatos meghatározása vált lehetővé. A legújabb mérőműszerek érzékenysége 1 ppb alatt van, 50–100 ms-os reakcióidővel. A kilégzett NO mérésére kifejlesztett és sorozatban gyártott műszerek általában beépített áramlás- és nyomásmérővel rendelkeznek, a NO mellett CO_2 regisztrálására is képesek, szoftverük pedig alkalmas a mért adatok tárolására és feldolgozására.

Spontán légző betegekben a mérési adatokat számos tényező befolyásolhatja, mint a légzés dinamikája, valamint a mért NO kontaminálódása a felső légutakból és a levegőből származó NO-al (27). Az egységes és így egymással összevethető eredmények érdekében a European Respiratory Society (ERS) illetve az American Respiratory Society (ARS) közös ajánlást dolgozott ki a spontán légző, együttműködő betegek kilégzett NO koncentrációjának mérését illetően. Az intubált, lélegeztetett betegek légúti NO koncentrációjának mérésére ezzel szemben nincsenek kidolgozott, egységesített módszerek. A mérés technikájával, valamint a mért adatokat befolyásoló tényezőkkel kapcsolatban kevés ismerettel rendelkezünk.

Bár a kilégzett NO direkt mérésének lehetőségével értékes közvetlen információkat nyerhetünk a légutakban található NO koncentrációjáról, annak összetevői (a képződés üteme és helye, az autooxidáció és egyéb folyadékfázisú reakciók, valamint a keletkezett NO interakciója különböző fehérjékkel és hemoglobinnal) nem tisztázottak (24). Az NO tüdőn belüli szintézisét több megfigyelés támasztja alá. Állatkísérletekben kimutatták, hogy a pulmonalis keringés megszűnése a kilégzett CO_2 koncentrációjával ellentétben nem vonja maga után a légúti NO-szint csökkenését, bizonyítva ezzel a kilégzett NO pulmonalis eredetét (7, 11). Munkacsoportunk a fenti megfigyelést klinikai körülmények között, humán vonatkozásban is igazolta. Mind részleges, átmeneti tüdőischaemiánál (szívműtéteknél, a cardiopulmonalis bypass alkalmazásánál), mind pedig a pulmonalis keringés teljes hiánya esetén (tüdőtranszplantáció során, a beültetés fázisában) mérhető NO a kilégzett levegőben (19, 20). Számos megfigyelés utal arra, hogy a légutakban mérhető NO folyamatos termeléséért elsősorban a bronchiolaris epithelsejtek II. típusú NOS enzime felelős (10, 16, 29). A vascularis endothelben működő eNOS által termelt jóval alacsonyabb, mindössze pikomoláris nagyságrendű NO-ot a vérben lévő oxihemoglobin megköti és elszállítja. Ezt igazolja az a megfigyelés is, hogy a CPB kezdetekor a pulmonalis keringés megszűnése a kilégzett CO_2 gyors csökkenésével ellentétben a légúti NO-értékek emelkedésével jár (20).

A különböző NOS-izoenzimek által termelt NO fent említett nagyságrendbeli különbségéből következik, hogy az alveolaris és microvascularis diszfunkcióval jellemezhető akut tüdőkárosodás során a kilégzett NO döntően az epithelialis NO-képződés-felhasználás dinamikáját tükrözi, elfedve a vascularis NO-szintézis és metabolizmus történéseit. Az endothelben végbemenő NO-termelés azonban felerősíthető exogén NO-donor nitroglicerin parenteralis adásával. Az állatkísérletes modellek eredményeit humán körülményekre átültetve igazoltuk, hogy a GTN vascularis endotheliumban történő metabolizmusa során keletkező NO egy része a kapillárisokból a tüdőalveolusokba diffundálva a kilégzett levegőben megjelenik és detektálhatóvá válik (21), mértéke függ a beadott GTN mennyiségétől, valamint a vascularis endothel és az alveolokapilláris egység funkciójától.

Az akut tüdőkárosodás során az adott betegség patológiájára jellemző elváltozások a kilégzett levegőben mérhető NO szintjét pozitív és negatív irányban egyaránt befolyásolhatják. A gyulladásos folyamatokat a proinflammatorikus citokin rendszer aktivációja kíséri, amely képes az indukálható gének és enzimek, így a II. típusú NOS aktivitásának növelésére is (4). Ezzel magyarázhatók az aszthmás betegekben mérhető magasabb légúti NO-értékek (14). Ugyanez a jelenség egy másik gyulladásos tüdőfolyamat, a tüdőtranszplantáció egyik szövődményeként fellépő obliteratív bronchiditisben is megfigyelhető (9, 18).

Néhány adat arra enged következtetni, hogy az asthmás betegek emelkedett NO szintjében egy további mechanizmus, az endogén nitritek savas közegben történő lebomlása is szerepet játszik az alábbi kémiai reakcióval (12):

$$NO_2^- + H^+ \rightarrow HNO_2;\ 2\ HNO_2 \rightarrow$$
$$H_2O + N_2O_3;\ N_2O_3 \leftrightarrow NO_2 + NO$$

Ezzel szemben a légúti NO szintjének csökkenését okozhatják az NO termelődése ellen ható tényezők: a folyamatos NOS-aktivitás gátlása, a II. típusú NOS aktivitásfokozódásának hiánya, a képződött NO hemoglobin által történő fokozott felvétele, valamint a keletkezett NO alveolusokba jutásának nehezítettsége. Emellett a proinflammatorikus citokinek a mRNS destabilizálásával gátolják a III. típusú (endothelialis) NOS aktivitását (17, 31). Látható tehát, hogy a gyulladásos citokinek NO-termelésre kifejtett hatását a II. típusú NOS indukciójának és a III. típusú NOS gátlásának bonyolult egyensúlya határozza meg.

A keletkezett NO biológiai aktivitását és inaktiválódását a folyadékfázisban számos kémiai folyamat befolyásolhatja. Ezek közül a legfontosabb, az akut tüdőkárosodásoknál is fokozott jelentőségű az a reakció, mely során a termelődött szabad gyökök NO-al reakcióba lépve peroxinitritet képeznek (25). Ezáltal csökken a termelődött NO bioaktivitása, a keletkezett végtermék pedig az eredeti szabad gyöknél is potensebb oxidáns lesz.

Közleményünk a tüdőischaemia következtében fellépő légúti epithel és a vascularis endothel funkcionális károsodását a bazális és nitroglicerin által indukált kilégzett nitogén-monoxid-koncentráció mérésén keresztül közelíti meg. A két betegcsoport adataival a tüdő ischaemia-reperfúziós károsodásának két humán klinikai modellje – a rövid ideig tartó, részleges és a hosszabb ideig fennálló teljes ischaemia – hasonlítható össze.

A szívműtétek során alkalmazott cardiopulmonalis bypass egyik ismert és sokat vizsgált káros következménye a műtét után eltérő mértékben jelentkező, vérgázvizsgálatokkal is nyomon követhető pulmonalis diszfunkció. Légúti NO-méréseinkkel azonban sem a pulmonalis epithel, sem a vascularis endothel és az alveolo-kapilláris egység komoly károsodását nem tudtuk kimutatni. Ennek hátterében minden bizonnyal a tüdő-ischaemia részleges volta és viszonylag rövid időtartama állhat, ellentétben a transzplantált tüdő hosszabb ideig tartó teljes ischaemiájával. Mérési adataink *Brett* és *Evans* eredményeivel (9) összhangban azt támasztják alá, hogy a pulmonalis epithelsejtek funkciója és NO-termelése a nyitott szívműtétek során nem szenved számottevő károsodást. Ezzel ellentétben a tüdőtranszplantációk után a hosszabb ideig fennálló teljes tüdőischaemia a kilégzett bazális NO-koncentráció jelentős csökkenését kiváltó súlyos fokú epitheldiszfunkciót okoz.

Megfigyeltük továbbá, hogy nyitott szívműtét során a cardiopulmonalis bypass által okozott ischaemia-reperfúzió nem olyan mértékű, ami a nitrátvegyületek metabolizmusát végző vascularis endothel számottevő diszfunkciójához vezetne. A rutin szívműtéttel ellentétben azonban a tüdőtranszplantációt követően a GTN által kiváltott légúti NO-válasz is szinte teljesen eltűnik. Ez újabb bizonyíték arra, hogy az endothel és az alveolokapilláris egység még a klinikailag szövődménymentes tüdőtranszplantációk során is jelentős károsodást szenved. A GTN-metabolizmus hiányának fő oka valószínűleg a GTN-t konvertáló enzim aktivitásának elvesztése, de a kilégzett NO mennyiségének csökkenésében a képződött NO fokozott inaktiválása, lebomlása is szerepet játszhat.

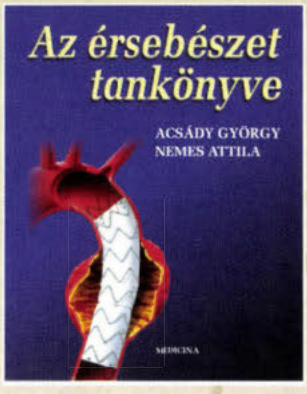
Közleményünkben áttekintettük a jelentős biológiai szerepet játszó endogén nitrogén-monoxidnak a légúti NO mérésén keresztül történő megközelítését. A közelmúlt kutatómunkájának eredményei számos új adatot szolgáltattak a kilégzett NO anatómiai, celluláris, illetve molekuláris szintű megértéséhez. A témával foglalkozó kutatók egyetértenek abban, hogy a kilégzett levegőben mérhető NO pontosan tükrözi a tüdő epithelsejtjeiben zajló NO-termelés és a lebomlás-felhasználódás dinamikáját, a vascularis endothel szerepe a légúti NO-koncentráció befolyásolásában továbbra is vitatott. Humán betegekben végzett méréseinkkel bizonyítottuk, hogy a vascularis endothel saját NO-termelését exogén NO-donor nitroglicerinnel felerősítve az endothel által termelt NO a légutakban detektálhatóvá válik. Bízunk abban, hogy az átmeneti, inkomplett és a hosszabb ideig fennálló, teljes tüdőischaemia és az azt követő reperfúzió következményes tüdőkárosodásának összehasonlításával nyert eredményeink újabb adalékul szolgálhatnak az elváltozás kórélettanának megértésében és kezelési szemléletében.

IRODALOM: 1. *Alving, K., Weitzberg, E. és Lundberg, J. M.:* Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur. Respir. J. 1993, *6*, 1368-1370. – 2. *Barnes, P. J. és Kharitonov, S. A.*: Exhaled nitric oxide: a new lung function test [editorial]. Thorax 1996, *51*, 233-237. – 3. *Barnes, P. J.:* Nitric oxide and airway disease. Ann. Med. 1995, *27*, 389-393. – 4. *Belvisi, M., Barnes, P. J., Larkin, S. és mtsai*: Nitric oxide synthase activity is elevated in inflammatory lung disease in humans. Eur. J. Pharm., 1995, *283*, 255-258. – 5. *Bredt, D. S., Snyder, S. H.*: Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.: 1990, *87*, 682-685. – 6. *Brett, S. J. és Evans, T. W.:* Measurement of endogenous nitric oxide in the lungs of patients with the acute respiratory distress syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, *157*, 993-997. – 7. *Cremona, G., Higenbottam, T., Takao, M. és mtsai*: Exhaled nitric oxide in isolated pig lungs. Journal of Applied Physiology. 1995, *78*, 59-63. – 8. *Dweik, R. A., Laskowski, D., Abu-Soud, H. M. és mtsai*: Nitric oxide synthesis in the lung. Regulation by oxygen through a kinetic mechanism. J. Clin. Invest. 1998, *101*, 660-666. – 9. *Gabbay, E., Haydn, W. E., Orsida, B. és mtsai*: In stable lung transplant recipients, exhaled nitric oxide levels positively correlate with airway neutrophilia and bronchial epithelial iNOS. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999, *160*, 2093-2099. – 10. *Guo, F. H., De Raeve, H. R., Rice, T. W. és mtsai*: Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, *92*, 7809-7813. – 11. *Gustafsson, L. E., Leone, A. M., Persson, M. G. és mtsai*: Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1991, *181*, 852-857. – 12. *Hunt, J. F., Fang, K., Malik, R. és mtsai*: Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, *161*, 694-699. – 13. *Jeremy, J. Y., Rowe, D., Emsley, A. M. és mtsa*: Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells. Cardiovasc. Res., 1999, *43*, 580-594. – 14. *Kharitonov, S. A., Barnes, P. J.*: Nitric oxide in exhaled air is a new marker of airway inflammation, Monaldi. Arch. Chest Dis., 1996, *51*, 533-537. – 15. *Kharitonov, S. A., Yates, D., Robbins, R. A. és mtsai:* Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. Lancet, 1994, *343*, 133-135. – 16. *Kobzik, L., Bredt, D. S., Lowenstein, C. J. és mtsai*: Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 1993, *9*, 371-377. – 17. *Marczin, N., Antonov, A., Papapetropoulos, A. és mtsai*: Monocyte-induced downregulation of nitric oxide synthase in cultured aortic endothelial cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1996, *16*, 1095-1103. – 18. *Marczin, N., Cziraki, A., Mason, N. A. és mtsai*: Intraoperative exhaled nitric oxide and epithelial iNOS in lung transplant recipients with postoperative complications. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1998, *157*, A759. – 19. *Marczin, N., Riedel, B., Gal, J és mtsai:* Exhaled nitric oxide during lung transplantation [letter]. Lancet. 1997, *350*, 1681-1682. – 20. *Marczin, N., Riedel, B., Royston D. és mtsa*: Intravenous nitrate vasodilators and exhaled nitric oxide . Lancet 1997, *349*, 1742-1742. – 21. *Marczin, N., Riedel, B., Royston, D. és mtsai*: Exhaled nitric oxide in patients undergoing cardiothoracic surgery: A new diagnostic tool? In Acute Respiratory Distress Syndrome: Cellular and Molecular Mechanisms and Clinical Management. Szerk: Matalon, S. S. Plenum Press, New York, 1998, 365-374 old. – 22. *Marletta, M. A.*: Mammalian synthesis of nitrite, nitrate, nitric oxide, and N-nitrosating agents. Chem. Res. Toxicol. [Review] 1988, *1*, 249-257. – 23. *Palmer, R. M., Rees, D. D., Ashton, D. S, és mtsai*: L-

arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1988, *153*, 1251-1256. – 24. *Pietropaoli, A. P., Perkins, P. T., Perillo I. B. és mtsa*: Exhaled nitric oxide does not provide a marker of vascular endothelial function in healthy humans [letter; comment]. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, *161*, 2113-2114. – 25. *Radi, R., Beckman, J. S., Bush K. M. és mtsa*: Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. Arch. Biochem. Biophys., 1991, *288*, 481-487. – 26. *Schmidt, H. H., Nau, H., Wittfoht, W. és mtsai*: Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. Eur. J. Pharmacol., 1988, *154*, 213-216. – 27. *Silkoff, P. E., McClean, P. A., Slutsky, A. S. és mtsai*: Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. Am. J. Resp. Crit. Care. Med., 1997, *155*, 260-267. – 28. *Silkoff, P. E., Robbins, R. A., Gaston, B. és mtsai*: Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. J. Allergy Clin. Immunol., 2000, *105*, 438-448. – 29. *Watkins, D. N., Peroni, D. J., Basclain, K. A. és mtsai*: Expression and activity of nitric oxide synthases in human airway epithelium. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 1997, *16*, 629-639. – 30. *Weinberger, B., Heck, D. E., Laskin, D. L. és mtsa*: Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action. Pharmacol. Ther., 1999, *84*, 401-411. – 31. *Yoshizumi, M., Perrella, M. A., Burnett, J. C. J. és mtsa*: Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. Circ. Res., 1993, *73*, 205-209. – 32. *Zapol, W. M., Rimar, S., Gillis, N. és mtsai*: Nitric oxide and the lung. Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1994, *149*, 1375-1380.

(Kövesi Tamás dr., *Pécs*, József A. u. 7. 7623)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

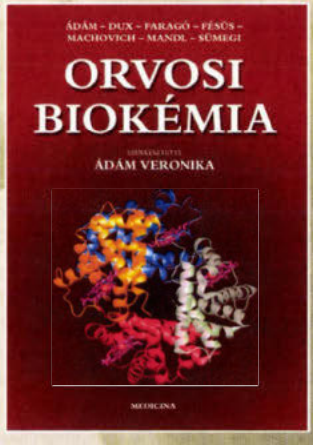


Acsády György • Nemes Attila
Az érsebészet tankönyve

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

MEDICINA

sanofi~synthelabo
Az egészség a legfontosabb

Pályázati felhívás a 2002. évi Sanofi-Synthélabo-díjra

A Szakmai díj

melyről független bírálóbizottság dönt. összege: nettó 500 000–500 000 Ft.
(45 évnél fiatalabb szerzők munkáit várjuk!)

Tudományos dolgozatokat (fél évnél nem régebben megjelent, vagy megjelenés előtt álló publikációt, illetve erre a célra készült dolgozatot) várunk az alábbi témakörökben:

- **atherotrombosis,**
- **angiotenzin II receptor blokkolók helye a szövődményes hypertonia kezelésében, különös tekintettel az irbesartanra.**

Egészségügyi kezdeményezés, aktivitás körében:
A benignus prostata hypertrófia felderítése, szűrése és kezelése területén.

Az Életmű-díj

összege: nettó 1 000 000 Ft.

A Sanofi-Synthélabo Rt. vezetősége dönt az életmű-díjról, amelyet egy egészségügyben dolgozó közösség javaslata alapján olyan személy nyerhet el, akinek iskolateremtő szerepe, a konkrét terület átalakulását eredményező széles körű szervező és tudományos aktivitása, országos elismertsége kiemelkedő.

Kérjük a pályázatokat – szakmai önéletrajz kíséretében – két példányban elküldeni 2002. december 16-ig.
A pályázat eredményéről mindenki levélben kap tájékoztatást 2003 első negyedében, a nyertesek nevét pedig szakmai lapokban egy későbbi időpontban hozzuk nyilvánosságra.

Cím: Sanofi-Synthélabo Rt. Kommunikáció
1045 Budapest, Tó u. 1-5.
Telefon/fax: (1) 369-22-16

AKTIL®

DUO

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.

Kordokumentum hajdani biztosítótársaságról Benczúr Gyula 120 évvel ezelőtti festménye

A közelmúltban, 2001-ben jelent meg Bellák Gábor monographiája *Benczúr Gyuláról* (1). Szívesen vettük kézbe az igen szép kötetet és nagy örömmel bukkantunk a következő részletre:

„1883-ban kiállított nagy csoportképe, Az Első Magyar Általános Biztosító Társaság alakuló ülése 1857-ben egy csapásra nyilvánvalóvá tette az itthoni közönség előtt, hogy Benczúr a történeti kompozíciók mellett a portréban is új hangot, új minőséget képvisel. A kép (1945-ben elpusztult) 28 alakos kompozíciója a 19. századi magyar csoportportré korszakos főműve volt. Egy új nemzedék, egy vállalkozó, önállóan szerveződő új polgári közösség reprezentatív önarcképe. Benczúr ezzel a művel tért haza Budapestre, s lett rövid időn belül Magyarország első számú portretistája."

Természetesen a festmény sorsa miatt elszomorodtunk. Igyekeztünk felkutatni, rendelkezésre áll-e fénykép. A II. világháború előtti kiadványt kerestünk – ilyen például Tolnai Új Világlexikona. Előbb a Benczúr Gyula cikkszót kerestük. A festményről képet nem mutat, csupán szöveget: „1883-ban a budapesti mesteriskola vezetője lett. Ekkor készült hatalmas portrait csoportképe, mely az Első Magyar Biztosító Társaság alakuló ülését ábrázolja" (2). Eszünkbe jutott: keressük fel a biztosítással foglalkozó cikkszót. Kellemes meglepetésünkre fényképpel kezdődik (*1. ábra*), aláírása: „Az Első Magyar Általános Biztosító Társaság alakuló ülése. Benczúr Gyula festménye" (3). Csatoljuk a dokumentum másolatát.

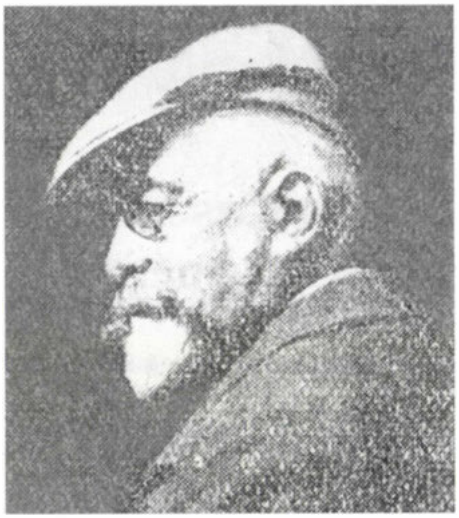
Az egykori szervezetről Horváth Imre könyvfejezetéből idézünk (4):

„A magyarországi biztosításügy fejlődésében is az életbiztosítással együtt már a múlt században helyet kapott az orvosi szakvélemények figyelembevétele, majd európai viszonylatban egyedülálló tudományos szintre került. Az 1857-ben, Deák Ferenc és báró Eötvös József résztvételével megalakult Első Magyar Általános Biztosító Társaság már 1860-ban az életbiztosítást is felvette működésének körébe. Főorvosuk, Dr. Halász Géza 1864-ben tartott akadémiai székfoglaló értekezése volt az első korszerű magyar életbiztosítási orvostani összefoglaló tanulmány s egyben kockázatelbírálási útmutató."

Benczúr Gyula festménye valóban rendkívüli alkotás, tökéletes életkép, az igazi kreatív tehetség műve. A közép mellett ül Deák Ferenc, mögötte áll báró Eötvös József.

(Megjegyezzük, hogy az előbbiekben idézett lexikon cikkszók közül az elsőben nyilván kimaradt a Biztosító Társaság nevéből az „Általános" szó.)

1. ábra: Az Első Magyar Általános Biztosító Társaság alakuló ülése. *Benczúr Gyula festménye*



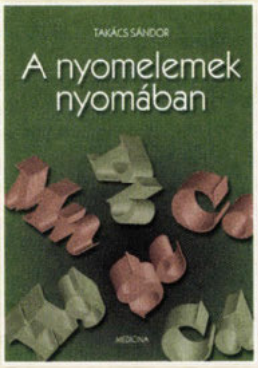
2. ábra: Benczúr Gyula

Végül néhány adat Benczúr Gyuláról (*2. ábra*). Nyíregyházán született 1844. január 28-án, Dolányban halt meg 1920. július 16-án. Kassán tanult, majd Münchenbe ment, onnan 1883-ban települt haza Budapestre, a Terézvárosban lakott. Az első, itthon befejezett képe a munkánkban szóban forgó festmény, 1857-ben. Az egyetemes művészettörténelem egyik legnagyobb alkotója, történelmi képeket, portrékat alkotott, számos kitüntetést nyert el.

IRODALOM: 1. *Bellák, G.:* Benczúr. Corvina, Budapest, 2001, *10.* old. – 2. *Benczúr, Gy.:* In Tolnai Új Világlexikona, II. Budapest, 1926, *114.* old. – 3. Biztosítás. In Tolnai Új Világlexikona, második kötet. Budapest, 1926, *188.* old. – 4. *Horváth, I.:* Történeti áttekintés a közel másfél száz éves hazai életbiztosítási orvostan dokumentumainak a hitelességével. In Életbiztosítási orvostan. (szerk.): Fehér János, Horváth Imre, Lengyel Gabriella, Fogarasi István Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1995, *37.* old.

Vértes László dr., Fehér János dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ
ajánlata



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 szerepéről.

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

Ihász Mihály dr. (1931–2002)

1. ábra: Ihász Mihály dr.

Nagy veszteség érte szerkesztőségünket. *Dr. Ihász Mihály* egyetemi tanár, a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagja, szerkesztőbizottságunk tagja, aki közleményeivel, lektori véleményeivel, tanácsaival évtizedek óta segítette lapunk sikeres fejlődést, szívroham következtében váratlanul elhunyt. Az Orvosi Hetilap érdekében tett fáradhatatlan munkásságát korábban Markusovszky díjjal ismertük el.

Alig egy éve köszöntöttük 70. születésnapja alkalmából, s most a gyász és a fájdalom megrendítő érzésével búcsúzunk Tőle Jékely Zoltán soraival:

„Tűnődöm keserűn e vak sorscsapáson,
elkésve is nehéz részvét-szólalásom,
tele még a lelkem a friss döbbenettel:
Halál-hóhér BENNE óriást veszejtett el!"

1931. szeptember 29-én született Vaszaron. Szülőfalúját egész életében mély szeretettel emlegette, oda rendszeresen visszajárt, adományokkal támogatta, és végső nyughelyét is itt választotta. Hamvait 2002. június 22-én a vaszari plébániatemplom falában helyezték el örök nyugalomra. Névtáblája fölé Nyáry Éva Szent Mihály arkangyal legyőzi a Sátánt című festményét helyezték el, mely életében az ágya felett mint jelkép függött.

Ő valóban legyőzte a sátánt. Mint falusi gyermek indult, megjárta a pápai Református gimnáziumot, ahol 1951-ben érettségizett, majd néhány évig kényszerű kitérőt kellett tennie amíg 1954-ben bejuthatott a Budapesti Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karára. Tanulmányait 1960-ban fejezte be. Ezt követően pályája egyenesen és fényesen ívelt, mindent elért, amit magyar orvos megkaphatott.

1964-ben sebész szakorvosi, 1992-ben gasztroenterológiai szakvizsgát szerzett.

Tanulmányai befejezése után előbb az egyetem Sebészeti Műtéttani Intézetében dolgozott, majd 1961 decemberétől a II. sz. Sebészeti Klinikára került át. 1966–1969 között ösztöndíjas aspiráns volt, 1969-ben védte meg kandidátusi, 1976-ban pedig doktori értekezését. 1977-ben nevezték ki egyetemi tanárnak, 1978–1987-ig a Semmelweis Egyetem Sebészeti Tanszékét, 1987-től 1996-ig pedig a III. sz. Sebészeti Klinikát vezette. 1990-ben a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja lett, majd 1995-ben rendes tagnak választották.

Kiemelkedő szerepet töltött be a korszerű hazai sebészet kialakításában, elsősorban a funkcionális szemlélet megvalósításában, a proximalis szelektív vagotomia hazai kidolgozásában, a minimalinvasiv sebészet oktatásában és hazai elismertetésében is. Klinikáján 1989-ben bevezette a laparoscopos cholecystectomiát, a pécsi egyetemi klinika munkacsoportjával két nap eltéréssel végezték el a hazai két első beavatkozást. Foglakozott a májsebészet és az onkológiai sebészet alapvető kérdéseivel is.

Ihász professzor kiváló sebészeti adottságai mellett, kiemelkedő oktató is volt, aki mind a medikusképzésben, mind a szakorvos-képzésben négy évtizeden át hallgatók ezreit és szakorvosjelöltek százait avatta be a sebészet tudományába. Tanítványai közül 7 munkatársa nyert osztályvezető főorvosi kinevezést, két tanítványa egyetemi tanár, egyik tanszékvezető. A Semmelweis Egyetem, 2001-ben 70. születésnapján Professzor Emeritus cím adományozásával ismerte el több mint 40 éves egyetemi gyógyító és oktató munkásságát.

Tudományos közleményeinek száma 207, hazai és külföldi kongresszusokon 245 előadást tartott. Három könyvet írt, illetve szerkesztett, melyek közül a „Vagotomia" 1985-ben, „A máj gócos betegségeinek diagnosztikus problémái" 1997-ben Akadémiai Nívódíjat kapott, s nagy sikert aratott az általa írt és szerkesztett „Nyombélfekély" című monográfia is. További 6 könyvrészlet szerzője, melyek az alábbi kiadványokban jelentek meg.: „Daganatok sebészete"-Medicina Kiadó, 1986, „Treatise of General Techniques" – Palermo, 1989, „Lézerek a gyógyításban" – 1993, „Twenty five years of peptic ulcer research in Hungary" – Akadémiai Kiadó, 1997, Hepatológia –

Medicina, 2001, „Onkoterápia irányelvei" – B+V Könyvkiadó, 2001.)

Elnöke volt a MOTESZ-nek és az MTA Doktori Tanácsának, tagja volt az OTKA Bizottságnak, az ETT-nek, az Egészségügyi Szakképzési és Továbbképzési Tanács Szakmapolitikai és Minőségbiztosítási Bizottságnak, az MTA Klinikai II. (műtéti) Tudományos Bizottságának. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a Magyar Crohn Társaság és a Magyar Orvosi Laser és Optikai Egyesület vezetőségi tagja volt. Tagja volt az alábbi tudományos társaságoknak: Worldwide Hungarian Medical Academy, International College of Surgeons, International Society for Digestive Surgery (CICD), International Association of Surgeons and Gastroeneterologists (IGSC), International Association of Hepato-pancraeto-biliary Surgery Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons (SAGES). Négy hazai (köztük az Orvosi Hetilap) és külföldi szakmai folyóirat szerkesztőbizottsági tagja volt, éveken át az Acta Chirurgica Hungarica főszerkesztője.

Tudományos és klinikai munkásságát számos díjjal és kitüntetéssel ismerték el. 1969-ben és 1971-ben a Magyar Gasztroenterológia Társaság évi díját nyerte el, 1982-ben Madzsar díjat, 1992-ben Hetényi díjat, 1993-ban Markusovszky díjat, 1994-ben Balassa-díjat, 1996-ban Markuszovszky emlékérmet kapott. 1982-ben a Kiváló Orvos, 2000-ben pedig életműve elismeréseként a Magyar Köztársaság Érdemrend Középkeresztje kitüntetést vehette át.

E gazdag életút csúcsán váratlanul, és elháríthatatlanul rabolta el közülünk egy szívroham. Két nappal korábban még operált, a megelőző délutánt évtizedes hagyomány szerint barátaival töltötte, tervezett, alkotott. Szülőfalujában, Vaszaron akarta utolsó éveit leélni, a ház felépült, már csak a kerítés hiányzott, de ő már nem élvezhette ennek örömét. Hamvait a vaszari plébániatemplom falában helyezték el. Visszatért ahonnan indult.

Regöly-Mérei János dr.

Bioetika

Nemes indulatoktól fűtött megállapítások a modern egészségügyi ellátásról és a betegellátásnak az orvosok és az orvosi hivatás egésze részéről történő megvédéséről. (Szerkesztőségi közlemény.) Horton, R. Lancet, 2002, *359*, 458.

Horton írása bevezetéseként felidézi *T. Marmor* „Divathóbortok/rögeszmék az egészségügyi ellátás gyakorlatában és az egészségpolitikában: a menedzserializmus retorikája és realitásai" című előadást. Ebben az előadásban olyan kitételek szerepelnek, hogy az elmúlt évtizedben az orvosi ellátás átszervezéseit a „nyelvi ködösítések", „fogalmi zűrzavarok" jellemezték. Az egészségügybe behatolt az üzleti ideológia, és mint egy fertőzés szétterjedt az egészségügy szinte teljes egészére. A költségek emelkedtek, és a kormányzatok átértékelték a jóléti államért eddig hosszú időn át vállalt felelősségüket. A magasan kvalifikált szakmai vezetőket felváltották a hivatalnokok, az „emberi erőforrás" zsargon szólamai elfedték a felelős és hozzáértő gondolkodás hiányát. Ettől a középszerűség vált az egészségügyi ellátás színvonalának meghatározójává. Megváltoztak a prioritások is. A minőség szempontját kikezdte a mennyiség szempontja, a hatásosságot (effectiveness) felváltotta a költséghatékonyság (efficiency) szemlélete és a hivatásbeliséget, a szakmaiságot alárendelték a küldetésnyilatkozatoknak.

Az orvoslást azonban az ethos irányítja, nem pedig a számla egyenlege. Az orvosok ma egyre fokozottabban újra megerősítik azokat az értékeket, amelyeket a politikusok, a menedzserek, a könyvelők és az ügyvédek önös érdekeik alapján vagy semmibevesznek, vagy manipulálnak.

Horton felhívja a figyelmet az Orvosi Hivatásbeliség Projektre (Medical Professionalism Project), és ezen projekt tagjai által kidolgozott, Az Orvosi Hivatásbeliség Chartája (Charter of Medical Professionalism) c. dokumentumra, amely a folyóirat ugyanezen számának 520. oldalán található. A Charta jelenőségét világosan bizonyítja, hogy két vezető szakmai folyóiratban, a *The Lancet*-ben és az *Annals of Internal Medicine*-ben egyidőben jelent meg.

A Charta érdemét a szerző és a *The Lancet* szerkesztősége abban látja, hogy mostantól kezdve az orvosok nem hallgathatnak tovább tevékenységükkel kapcsolatban, és nem bízhatják tovább betegeik és orvosi tevékenységük védelmében történő fellépést az orvosi politikusok kicsiny csoportjára. Az orvosok nem várhatják el, hogy élvezhetik a közösség bizalmát vagy a kormányok támogatását, ha nem hajlandók részt venni abban a nyilvános vitában, hogy milyen társadalmat képzelnek el a betegek és az elszegényedettek/leromlottak számára. Több orvosnak kell a viták nyilvános küzdőterén szerepet vállalnia, tekintet nélkül szakterületükre, beosztásukra, életkorukra. A Chartában ez úgy jelenik meg, mint a társadalmi igazságosság alapelve, az egészségügyi ellátás minőségének, elérhetőségének javítása, a forrásoknak a leginkább rászorulók számára történő újraelosztása és az orvostudományi kutatások megerősítése iránti elkötelezettséggel együtt.

Lehet, hogy vannak orvosok, akik úgy vélik, hogy az orvosi hivatásbeliség védelmezését elég néhány személyre hagyni, ahelyett, hogy sokan foglalkoznának ezzel. Az orvos feladata – vélekednek ők – a gondoskodás és nem a vitatkozás. A hivatás védelme azonban olyan kis dolgokban is megnyilvánulhat, mint egy levél megírása egy újság számára, egy megjegyzés felhelyezése az internetre, vagy egy kérdés feltevése egy összejövetelen. A hivatás érdekében történő fellépés a legtöbb esetben annyit jelent csupán, hogy azokat a problémákat, amelyekkel nap mint nap szembesülünk, a felbukkanásuk szokásos helyén kívüli fórumokon is megjelenítjük. Ha minden orvos, aki elolvassa az Orvosi Hivatásbeliség Chartáját, és ír egy levelet, elhelyez egy megjegyzést az interneten, vagy feltesz egy kérdést, akkor az orvosi hivatás hangja nem lesz olyan könnyen semmibevehető vagy manipulálható, mint manapság.

Ferencz Antal dr.

Gerontológia és geriátria

Átmeneti otthoni ápolásban részesülő idősek rehabilitáló és hagyományos ellátásának összehasonlítása. Tinetti, M. E., Baker, D., Gallo, W. T. és mtsai (Depts. Med., Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, 333 Cedar St, PO Box 208025, New Haven CT 06520, USA, e-mail: mary.tinetti@yale.edu): JAMA, 2002, *287*, 2098.

Korábbi megfigyelések alapján ismeretes, hogy akut megbetegedést és/vagy kórházi ápolást követően az idősek 25–50 százaléka veszít függetlenségéből és önállóságából, és csak mintegy egyharmaduk kerül vissza három hónap elteltével korábbi aktivitási/funkcionális szintjére. Jelen tanulmány egy speciálisan kialakított, a funkciócsökkenés elkerülésére, kivédésére kiképzett connecticuti gondozóközpont otthonápolási tevékenységének mutatóit hasonlítja össze öt, hagyományos otthoni ápolást nyújtó közeli központéval. Az összehasonlítás során a speciális, geriátriai szemléletű központ 691, 65 éves és idősebb gondozottjának sorsát alapvetően páros t-próbával vetették egybe a többi központból válogatott megfelelő 691 egyedével. A másféléves megfigyelési időszak alatt a speciálisan gondozottak közül csak 18% került (újra) kórházba, 29%-kal szemben; sürgősségi ellátásra csupán 10% szorult, 20%-kal szemben. A speciális központ gondozottjai szignifikánsan rövidebb ideig igényeltek házi ápolást, melynek során önállóságuk és aktivitási szintjük szignifikánsan nagyobb, függőségük (dependenciájuk) szignifikánsan kisebb lett, mint statisztikai párjaiké. A közlemény következtetése mindezek alapján az, hogy érdemes újragondolni és újraszervezni a házi betegápolás szerkezetét, mert ez megfelelő előkészítéssel az idősek egészségi állapotának javulásához vezethet anélkül, hogy az egészségügyi szolgáltatások fokozottabb igénybevételével járna.

Gergely István dr.

Hematológia

Paraparesis és szenzoros harántlaesio NK-sejtes-lymphoma következtében. Seifart, C., Seifart, U., Neubauer, A. (Innere Med. Klinik für Pneumologie, Innere Med. Klinik für Hämatologie): Onkologie, Philipps-Universität Marburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 1072-1074.

Az NK-sejtes-lymphomák (természetes ölősejtes lymphomák) ritka agresszív tumorok, többnyire lokális tünetekkel – nehezített orrlégzés, epistaxis, az orr és az arcközép duzzanata. Ritkán a központi idegrendszerben is előfordul, mint primer folyamat.

Egy 42 éves férfi mintegy hat hete volt lázas, éjszaka izzadt, testsúlya csökkent. Fizikális belgyógyászati vizsgálata során eltérést nem találtak, akárcsak a laboratóriumi paraméterek egy részében sem. A liquorban 74 mononuclearis sejtet találtak, és a vér-, valamint a liquorsejtek FACS-elemzéséből kiderült, hogy ezeknek 63%-a NK-sejt atípusos expresszióval (CD3-/CD16+/CD56-). A vérben kromoszómaelemzéssel 46XY ad/1//P3?2/, ad/3//P25/DEL/14/Q22/Q24/RG/5/RG/ derült ki. A szerológiai vizsgálatok sem vírus-, sem gombás infekciót nem igazoltak. Koch-bacilust sem a köpetben, sem a vizeletben és a gyomornedvben nem találtak.

Negatívnak bizonyult a gasztroduodenoszkopia, az EEG, UKG, mellkas-CT, gerinccsatorna-MR, a csontbiopszia és a csontvelő FACS analízise. A perif. vérben a megszaporodott aktivált lymphocyták CD2 és HLA/DR pozitívak, de CD3 negatívak voltak.

A koponya-MR során bitemporalis lefolyási zavar derült ki, amit meningealis infiltrációval magyaráztak, emellett az orrmelléküregek fedettek voltak és az ottani biopszia NK-sejtes lymphoma gyanúját vetette fel, jóllehet vírusfertőzést sem tudtak biztosan kizárni. Neuronellenes antitesteket sem találtak. Az immunglobulin nehéz lánc gén és génfragment-analízis (IGH-Rearrangement) a vérben poliklonális sávokat mutatott ki.

Lázas állapotában sem magas interleukin-, sem TNF–tükröt nem találtak.

Neurofiziológiai vizsgálattal szimmetrikus, megnyúlt centrális-motorikus vezetés idő derült ki. Az izomideg biopszia előrehaladott neurogén izomatrophiára utalt, de polyneuropathiára utaló jelek nélkül.

Két nappal klinikai felvétele után akután a húgyhólyag és a vastagbél funkcionális zavara lépett fel, mindkét láb paraparesisével. Továbbiakban a Th9. szegment magasságában szenzoros harántlaesio keletkezett. Ezután a saját izomreflexek hyperreflexiája (MER) jött létre, ami később kialudt. Babinski mko. jelzett. Az izomerő mindkét oldalon beszűkült és a Th9-től distalisan hypaesthesia jött létre.

Az eredmények alapján a terápiát hetenként 3100 mg prednisolonnal indították el, aminek hatására neurológiai tünetei javultak. Mivel 2 nap múlva kiderült az NK-sejtes lymphoma, polikemoterápiát kezdtek cyclophosphamid, adriamycin, vincristin és prednisolon adásával, de állapota ezután sem javult, ezért 14 napon át intrathecalisan folytatták methotexat, cytarabin és dexamethason adásával, ami ugyancsak eredménytelennek bizonyult, sőt láza emelkedett és komplett harántlaesio alakult ki. Mivel infekciós eseményt nem tudtak biztosan kizárni, széles spektrumú antibiotikummal és antivirális terápiával folytatták a kezelést, ami ugyancsak eredménytelennek bizonyult. Megismételt, de nagy adag dexamethason hatására rövid ideig ugyan, de már reagált, újból járóképes lett. A megismételt glucocorticoid terápia a következőkben már hatástalan volt, ezért immunglobulin és Ara-C terápia volt a következő lépés, sikertelenül. Plasmapheresis hatására viszont minden tünete lényegesen javult, vagyis mozgásképességét visszanyerte és érzészavarai is megszűntek. Ilyen állapotban engedték otthonába. Csontvelő-transzplantációba nem egyezett bele. Per os etoposid fenntartó kezelés következtében kb. fél évig panaszmentes maradt, de azután újabb nyirokcsomókat észlelt a hónaljban, ami szövettanilag nagy malignitású B-sejtes lymphomának bizonyult.

Mivel a folyamat progrediált, CHOEP (CHOP + etoposid) séma szerint kemoterápiában részesült eredmény nélkül. Ezután sugárkezelésre került sor a bal arcüregre célozva, de ismétlődő láz és általános állapotának rosszabbodása miatt ezt megszakították. Az alsó lábszáron manifesztálódott lymphoma kifekélyesedett, és a beteg állapota tovább rosszabbodott. Disszeminált intravascularis alvadászavar és szeptikus állapot következtében meghalt.

Extranodalis T- és NK-sejtes lymphomák ritkán fordulnak elő, és az összes T-sejtes formának kb. 15%-át képezik. A CD56 marker NK-sejtrendszeri rokonságra utal, gyakran a nasopharynxban, vagy az orrban fordulnak elő, elsősorban férfiakban. A folyamat prognózisa rossz, az átlagos élettartam kb. egy év. A klinikai lefolyást agresszív növekedés jellemzi. Jelenleg anthracyclin tartalmú kemoterápia 6–8 ciklusa és célzott radioterápia vezethet hosszabb remisszióhoz az esetek felében. Autolog- vagy syngen csontvelő-transzplantációval a remisszió hosszabb.

Az ismertetett esetben plasma pheresis hatására következett be átmeneti javulás. A folyamat ritkán érinti a központi és a perifériás idegrendszert, recidíva mintegy 25%-ban fordul elő. Ismertetik a differenciáldiagnosztikai nehézségeket, mivel a folyamatot Guillan–Barré-szindrómától és CD56 pozitív neuroectodermalis tumoroktól kellett elkülöníteni (PNET). A kemoterápiával szembeni rezisztencia feltehetően *multidrug-rezisztenciára* vezethető vissza. Mivel a lymphoma gyakran EBV-infekciókkal asszociált, felvetődik immunterápia, pl. autológ vakcina alkalmazása citotoxikus T-sejtekkel.

Bán András dr.

Intenzív betegellátás

Albumin és hypovolaemia: hogyan tovább? Robert, I. (Public Health Intervention Research Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine 49-51 Bedford Square, London WC1B 3DP, Anglia): Lancet, 2002, *359*, 72-73.

A szerző a tanulmány tárgya körül dúló viták hátterében a gyártókat sejteti: kísérlet történik az 1,5 millió dolláros világpiac újraélesztésére. Álláspontja szerint a Cochrane study ha csupán néhány %-kal is, de a mortalitás növekedését állapította meg, mely az albuminkezelésben részesülők nagy számát tekintve évi több ezer elkerülhető halálozást jelent. Ezt figyelmen kívül hagyni nem lehet. Véleménye szerint is azonban az állóháborúnak véget kell vetni. Remélhetőleg a jelenleg Ausztráliában és Új-Zélandon kormánytámogatással zajló, 7000 kritikus állapotú betegre kiterjedő tanulmány új bizonyítékokat fog szolgálni.

Ökrös Ilona dr.

Albumin és hypovolaemia: valósak-e a Cochrane-tanulmány következtetései? Horsey, P: (The Old Manor, Ashley. Stockbridge 5020, 6RH, Anglia) Lancet, 2002; *359*, 70-72.

[Ref.: A Cochrane study 1998-ban jelent meg (BMJ 1998; 317, 235-40). 13 randomizált vizsgálat adatai alapján megállapította, hogy az albumin hypovolaemiás, égett és hypalbuminaemiás betegekben nem csökkenti a mortalitást, sőt növelheti is. Még ugyanazon lapszámban Offriga kimondta, hogy az albumint volumenterápia céljaira nem indokolt és nem célszerű alkalmazni. Következményként az albumin alkalmazása számos országban és jelentősen visszaesett.

Jelen referált első cikk a Lancet „Nézőpont" rovatában jelent meg, a második reflexió egy, a tanulmányban részt vett szakembertől. Mindkettő pedig része az albumin körül folyó részben szakmai, részben indusztriális vitának.]

A szerző részletesen elemzi a Cochrane-tanulmány egyes pontjait: a betegcsoportok különbözőségét, a besorolási és kizárási kritériumokat, a nem egységes albumin-dózisokat és adagolási időpontokat. Különösen nem ért egyet azzal, hogy a halálozások az albumin adagolásával összefüggésbe hozhatók. Felhozza a Committee on Safety of Medicine állásfoglalását (hivatkozás nélkül), mely szerint az adatok nem rendelkeztek kellő evidenciával az albumin piacról történő kivonására. Javasolja, hogy a tanulmányokat kellően képzett szakemberek végezzék, és felhívja az ajánlást tevőket arra, hogy vonják vissza állításukat.

Ökrös Ilona dr.

A válaszreakciók sokfélesége sepsisben. Esmon,Ch. T. Cardiovascular Biology Research Program, 825 NE 13th Street, Oklahoma City, OK 73104 USA) Lancet Suppl. 2001, *358*, s61.

Súlyos sepsist általában bakteriális infekció okoz, melyre a szervezet reakciók sokaságával válaszol – citokinek felszabadulása, leukocytaadhézió, vascularis permeabilitas növekedése, koagulációs faktorok aktiválódása. Ez utóbbi súlyos esetekben DIC-hez vezethet. A súlyos sepsisben meghaltak többségénél a DIC klinikai tünetei nélkül is a protein C és az antitrombin III csökkenését észlelték.

A protein C-t (PC) az endothel felszínére kötődő trombin-trombomodulin komplex aktiválja (aPC), mely az Va és VIIa faktorok inaktiválásával megakadályozza a trombin képződését.

Az aPC nem csak a koagulációs kaszkádon hat, hanem csökkenti számos gyulladásos mediátor szintjét, mérsékli a vérnyomásesést, állatkísérletekben letalis dózisú endotoxin előtt adva megelőzte a súlyos sepsis kialakulását.

A feltehető sejtszintű mechanizmus *Hancock* laboratóriumi adatai alapján: az aPC a monocyták felszínén található speciális receptorhoz kötődik. A komplexum blokkolja az endotoxin által kiváltott kálciuminfluxot, megelőzi a CD14 down regulációját, csökkenti a leukocytaadheziós molekulák expresszióját. Az endothelsejtek szintén rendelkeznek PC receptorral, mely a sejtszignál fontos eleme. A receptor a sejt felszínéről a sejtmagba szállítja az aPC-t, ahol feltehetően mérsékli az apoptózishoz vezető intracellularis anyagok génexpresszióját.

[Ref.: Az aPC megismerése minden bizonnyal új lehetőséget ad a súlyos szepszis kezeléséhez, nem elfeledve, hogy a PC-aPC út csak egyike a sokirányú válaszreakcióknak.]

Ökrös Ilona dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A himlő diagnózisa és kezelése. Breman, J. G., Henderson, D. A. (Natl. Inst. of Health, Bethesda, MD., USA): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 1300-1308.

A himlő utolsó esetét 1977-ben észlelték Szomáliában, és a WHO 1980-ban jelentette be a himlő sikeres eradikálását, bár 1978-ban volt még Angliában egy laboratóriumi fertőzés. Ez utóbbi miatt a WHO kérte a laboratóriumokat a vírus megsemmisítésére, hivatalosan 1984-re csak a CDC-ben (Atlanta, USA) és Oroszországban, a novosibirski Vektor intézetben tartják fenn a törzseket. Megvan azonban annak a veszélye, hogy nem mindenütt semmisítették meg, és a törzs terroristák kezébe kerül. Miután világszerte 1980 körül felhagytak a himlő elleni vakcinálással, az emberi populáció fogékony a fertőzésre.

Virologia. A himlővírus a poxviridae családba tartozik, az orthopox genusba. Lineáris, kettős fonalú DNS-vírusok, 130–375 kilobázispár nagysággal. A cytoplasmában szaporodó vírus 200–300 nm átmérőjű.

Patogenezis. A nem human orthopox vírusok tanulmányozása révén ismert, hogy a vírus a légutakba kerül, kapcsolódik a nyálkahártya receptoraihoz, majd gyorsan behatolva eléri a nyirokcsomókat. Ezután létrejön a viraemia és egy 4–14 napos latencia alatt a vírus felszaporodik a RES-ben. Egy újabb viraemia vezeti be a prodromalis stádiumot, melynek során a vírus a száj és pharynx nyálkahártyájában szaporodik, majd a bőr dermalis rétegének capillaris epitheliumában. Ebben a stádiumban nagy vírustömeg jön létre, és kialakulnak az oropharyngealis és bőrlaesiók. A nyirokcsomók, lép, máj, vese, csontvelő és más szervek is bőségesen tartalmazzák a vírust, így ürül a vizelettel, vagy a conjunctiva váladékával is.

A vírushordozó macrophagok révén már a kezdeti szakban kiváltódik a cellularis és humoralis immunválasz, neutralizáló antitestek már az első héten megjelennek. Haemagglutinatiót gátló antitestek a 16., komplementkötők a 18 napon mutathatók ki. Ezen utóbbiak titere 1 év után fokozatosan csökken, míg a neutralizáló antitestek sok évig kimutathatók.

Klinikai manifesztáció. Az inkubációs periódus 7–17 nap, a prodromális tünetek hirtelen kezdődnek: fej-, hátfájás, láz. A hőmérséklet néha 40 °C fölé emelkedik és 2–3 napig tart. Az enanthemák és exanthemák pírral kezdődnek, majd 1–2 nap alatt papulákká, további 1–2 nap múlva vesiculákká alakulnak. Először az arcon, majd a végtagokon, végül testszerte alakulnak ki a laesiók. 8 napos átlagos fennállás után a hólyagok beszáradnak. Gyakori, hogy másodlagos bakteriális fertőzés következtében a hólyagbennék elgennyesedik. Gyakori a bevérzés is. A laesiók a legtovább a tenyéren és talpon mutathatók ki. A túlélők 65–80%-ánál a gyógyulás hegesedéssel jár. Egy járvány során az esetek 90%-a súlyos (variola maior), 30%-os letalitással. A variola minor (alastrim) esetekben ritka a fatális végződés.

Sürgősség. Az esetleges nagy hazai és nemzetközi veszélyre tekintettel azonnali jelentés szükséges. A laboratóriumi diagnózis 4. fokozatú biológiai biztonsági laboratóriumokban végezhető. A gyanús eseteket természetesen szigorúan izolálni kell, és fel kell deríteni valamennyi kontaktust, akiket 2 napon belül vakcinálni kell. Korai stádiumban a betegeket is ajánlatos védőoltásban részesíteni.

Kezelés. Nincs lehetőség specifikus kezelésre. Ajánlható antibiotikum a másodlagos fertőzések kezelésére, megfelelő táplálás, folyadékbevitel elengedhetetlen. Cornealaesiók kezelésére ajánlható idoxiuridin.

Prevenció. A vacciniavírussal végzett vakcináció 5–10 évre 95%-os védettséget nyújt.

[Ref.: Az elvi lehetőség ugyan fennáll, a valószínűség azonban igen kicsi a himlővírus vonatkozásban, hogy a bioterrorizmus eszköze legyen. A vírus tömeges, vagy kevéssé tömeges előállítása is 4. fokozatú biztonsági laboratóriumot igényel, hasonló gond a szállítás és terjesztés is. Valójában nem tudjuk, mindenütt meg-

semmisítették-e a himlővírust a WHO felhívására, de azóta több, mint 20 év telt el és a fenntartás is kényes. Az idén tavasszal kapott halasztást a CDC és a Vector intézet a biztonságos megoldásra – a további fenntartás génfragmentek klónozása révén oldják meg, ún. „genomtár" (genomic library) formájában maradjon fenn a himlővírus esetleges kutatási célokra.]

Kétyi Iván dr.

A kanyaró eliminálásának első öt éve (1996–2000) Afrika déli országaiban. Biellik, R. és mtsai (WHO, PO Box 5160, Harare, Zimbabwe): Lancet, 2002, *359*, 1564-1568.

A kanyaró a legfőbb halálok a védőoltással megelőzhető fertőzések közül Afrikában. Regionális felszámolása lehetséges a jelenlegi vakcinával és a WHO javasolta stratégia alkalmazásával. Ezt határozták el 7 Afrika déli részén elterülő országban (Zimbabwe, Botswana, Lesotho, Malawi, Namíbia, Dél-Afrika és Swaziland), 1966-ban. E 7 országnak 70 millió lakosa van.

A rutinszerűen az élet 9. hónapjában végzett vakcinálás mellett programok során vakcináltak 9 hónapostól 14 éves korig, majd 3–4 évenként terveznek 9 és 59 hónaposok között vakcinációs programokat. Létrehoztak továbbá egy surveillance programot az eredményesség szerológiai alapon történő ellenőrzésére.

A program során közel 24 millió, 9 hónapostól 14 éves korú gyermeket vakcináltak, átlagosan 91%-os fedéssel. Az értékelés azt mutatta, hogy az 1966-ban regisztrált kanyaróesetek száma 2000-re 117 laboratóriumilag megerősített esetre redukálódott, és az 1966-ban jegyzett 166 halálozás 2000-re 0-ra alakult. Mellékhatásokat nem észleltek.

Konklúziójuk, hogy alacsony jövedelmi szintű országokban is jelentéktelenre redukálható megfelelő vakcina birtokában egy fertőző betegség, ha jól szerveznek egy vakcinációs kampányt és ezt fenn is tartják. Mindez sikerrel járt Afrika déli részén, annak ellenére, hogy igen magas a HIV/AIDS prevalencia.

[Ref.: Nagyon szép eredmények, csak fenn kell tartani. Sajnos azt látjuk Európa legfejlettebb nyugati részén, hogy a kanyaró hiánya és nem kevés általudományos behatás révén jelentősen csökkent az oltási lefedettség.]

Kétyi Iván dr.

Közösségi eredetű methicillinrezisztens Staphylococcus aureus (MRSA) magas virulenciájának determinánsai és genomja. Hiramatsu, K. és mtsai (Dept. Bacteriol., Juntendo Univ., 2-1-1 Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo, Japán): Lancet, 2002, *359*, 1819-1827.

A methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) új típusát figyelték meg, mely mind gyakrabban fordul elő, és egyébként egészségesekben is gyakran okoz fatális kórképet. Ezt, elkülönítésül a nosocomialis eredetű MRSA törzsektől, közösségi (community) eredetűnek jelölték. Ezek a törzsek azonban fogékonyabbak nem béta-lactam antibiotikumokkal szemben.

A szerzők néhány törzs genomját klónozták és szekvenálták annak érdekében, hogy meghatározhassák a magasabb virulencia determinánsait.

A közösségi eredetű MRSA törzsek rizikófaktoroktól mentes egyéneket, elsősorban gyermekeket és fiatal felnőtteket betegítenek meg.

A nosocomialis eredetű két és egy közösségi eredetű MRSA törzs genomjainak összevetése első lépésben azt eredményezte, hogy míg a két nosocomialis MRSA között a DNS homologitás 99,7%-os, addig velük szemben a közösségi törzsé 94,7%-osnak bizonyult. Továbbá a methicillinrezisztencia gén más rezisztencia gének nélkül, egymagában állott. Ezenfelül 19 addicomális virulencia gént találtak a közösségi törzsben, és kettő kivételével ezek a gének a genom 7 patogenitási szigete közül négyben voltak lokalizálhatók.

A virulencia gének fenotípusos expressziója további vizsgálatokat igényel, kétségtelen azonban, hogy a vizsgált közösségi MRSA törzs lényegesen gyorsabban szaporodik. E mellett 18 toxin kódolását sikerült demonstrálni. Fontosnak vélik ezek közül a Panton-Valentine leukocidint, melynek szerepét necroticus pneumoniában már igazolták. Fontos lehet a patogenitás szempontjából az enterotoxin H, mely szuperantigén jellegű. Egyébként még további 15 szuperantigén jellegű toxint – exo- és enterotoxinokat – mutattak ki. Ismert, hogy a szuperantigének kimerítik a T-sejtes immunválaszt.

Mindezek alapján a szerzők ajánlják a patogenitási szigetek allotípusának vizsgálatát.

Kétyi Iván dr.

Onkológia

Az emlőbimbó szokatlan kiterjedésű Paget-kórja. Taylor, K. E. és mtsai (William Buckland Radiotherapy Centre, Alfred Hospital, Commercial Road, Prahron 3181, Victoria, Ausztrália): Breast, 2001, *10*, 442-446.

A szerzők az 52 éves beteget 1996 októberében látták először a bal emlő bőrének kiterjedt betegségével, ami ráterjedt a szomszédos jobb emlőre és a hasfal felső részére. Az asszony betegségét 13 éven át titkolta, közben a bal emlőbimbón kezdődő elváltozás lassan terjedt, de az utóbbi időben fokozódó problémát okozott a nedvszivárgás és vérzés. Vizsgálatkor a kiterjedt élénk bőrpír, az egész bal emlő bőrét elborító proliferatív elváltozás elérte a bal hátsó hónaljvonalat és a jobb emlő külső felét. Felfelé a kulcscsontig, lefelé pedig a hasfal felső részének bőréig terjedt. Egyes helyek véreztek és fertőzöttek voltak. Az elváltozás alatt élőszövet nem volt. Szövettanilag a bőrt a rákos sejtek infiltrálták. A rák Paget-kórnak felelt meg. Napi 20 mg tamoxifen adását kezdték. Három héttel később az elváltozás szárazabb és laposabb lett. Újabb 3 hét múlva centrálisan intakt bőr volt látható. A kezdetben tapintható hónalji nyirokcsomók tapinthatósága megszűnt. A következő 11 hónap alatt a kórkép regressziója folytatódott, az új intakt bőrtakaró növekedett. A tamoxifen adását folytatták. Egy év múlva látszott, hogy a betegség tovább nem húzódik vissza. 1997 novemberében centrálisan új kóros bőrfolt volt látható. Besugárzást kezdtek, amelynek befejeztével a periférián körbe és a jobb emlőn jelentős gyógyulás volt látható. A besugárzás befejezése után 8 hónappal a bal emlő centrális részén a felszínes fekélyesedés folytatódott, de a maradék bőr intakt maradt. Újabb röntgenbesugárzást végeztek. A legutóbbi vizsgálat során, 2000 júliusában, az első tünetek kifejlődése után 17 évvel, a besugárzás után 30 hónappal és a besugárzás ismétlése után 9 hónappal a beteg jól van és tünetmentes. A bal emlő centrális részén felszínes fekély maradt, ami lehet besugárzás utáni necrosis, vagy indolens recidíva. A beteg a biopsziás vizsgálatot folyamatosan elutasította. A tamoxifen kezelést folytatják.

A bimbó és bimbóudvar komplexumának dermatosisa ritka. A leggyakoribb dermatosis a Paget-kór, ami nőkben gyakoribb, mint a férfiakban. A leggyakoribb elváltozás a jól elhatárolt erythemás, elszarusodott, hólyagcsás folt. Bimbóbehúzódás előfordulhat az alatta levő emlőrák adhéziója miatt. Minden erythemás, keratosisos bimbóelváltozást Paget-kórnak kell tekinteni, amíg más nem

bizonyítható. A bimbó Paget-kórja minden esetben az alatta lévő rákkal társul. A tapintható daganat nagy valószínűséggel invazív rák, amely 45–57%-ban hónalji nyirokcsomóáttétekkel társul.

Jakobovits Antal dr.

Az emlő Paget-kórja: klinikai perspektíva. Sakorafas, G. H. és mtsai (Department of Surgery, 251 Hellenic Air Force Hospital, Athén, Görögország): Lagenbeck's Arch. Surg., 2001, *386*, 444-450.

A Paget-kór az emlő ritka betegsége, az emlőrákok 1,5%-át teszi ki. Jellegzetes a bimbó erythemája és eczemaszerű elváltozása, amit Velpeau írt le először 1856-ban, de a bimbó és udvarának elváltozását és az alatta levő rákkal való kapcsolatot Paget írta le először 1874-ben. A betegség leggyakrabban az élet 6. és 7. évtizedében fordul elő. A legtöbb beteg a bimbó és udvarának viszketéséről és égő érzéséről számol be. A felszínes elváltozások lassan progrediálnak, gyakran erythemával és bimbó nedvezéssel társulnak. Ezek az elváltozások spontán vagy helyi kortikoszteroid kezeléssel gyógyulnak, ezért a betegség alapját képező ráknak a kórismése késlekedhet. A későbbi stádiumban kifekélyesedés és a bimbónak, valamint udvarának torzulása jöhet létre. A bimbó gyakran lelapul, vagy behúzódik. A leggyakoribb klinikai tünetek: a bimbó és udvarának kifekélyesedése, valamint a hónalji nyirokcsomók megnagyobbodása. A diagnózis megállapításának idején a betegek 90%-ának már invazív rákja és 60%-ának hónalji nyirokcsomó áttéte van. A részlegesen vagy teljesen gyógyult bimbó és udvara eczemája, hólyagcsás kiütése, pörkösödés nem zárja ki a Paget-kór jelenlétét. Mindkét emlőt és a hónaljat gondosan meg kell vizsgálni, kétoldali mammogramot kell készíteni. A betegség prognózisa függ: 1. a tapintható daganattól, 2. az inváziótól és 3. a hónalji nyirokcsomók állapotától. Tapintható daganat nélkül az 5–10 éves túlélés 85%-os, tapintható tumor esetén 32%-os. Adjuváns kezeléssel a túlélés 95%-os vs. 40%-os. A hónalji nyirokcsomók áttéte tapintható daganat esetén 50–65%-os, tapinthatóság nélkül 0–15%-os. Nem ritka a kórisme 12 hónapos késése. A nagyobb óvatosság a beteg és orvos részéről korábbi diagnózishoz vezet, és az emlőmegtartó, konzerváló kezelést teszi lehetővé. A sebészi beavatkozásoknak széles skálája van: a bimbó és udvarának részleges vagy teljes kimetszése, centrális szegmentectomiával vagy anélkül és teljes emlő adjuváns besugárzás, vagy elsődleges teljes emlőbesugárzás rezekció nélkül. Az invazív rák javallat a hónalji dissectióra. Az adjuváns kezelés abban a reményben adandó, hogy meghosszabbítja a betegségmentességet és az abszolút túlélést.

Jakobovits Antal dr.

Emlő rendellenességek serdülőkorú lányokban. Simmons, P. S. (Mayo Clinic, 200 First Street, SW, Rochester, MN 55905, USA): Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 2001, *13*, 459-461.

Két gén a BRCA1 és BRCA2 a felelős az emlőrákok 7–9%-áért. E mutációk rizikója 30 éves korban 3,2%-os és 70 éves korban 85%-os. A 10–14 éves korban elkezdett cigarettázás mérsékelten növeli az emlőrák kockázatát.

A tizenéves lányok 3,5%-ában mutattak ki képleteket az emlőben, ami leggyakrabban fibroadenoma. Húsz éves kor előtt a rák gyakorisága csak 0,2% és 18 éves kor előtt 1 millió lányra egy emlőrák sem jut. Ebben a populatióban a malignus elváltozás nem valószínű, hogy rák, inkább rhabdomyosarcoma, lymphoma, neuroblastoma vagy leukaemia. Sebészi beavatkozásra kerülhet a sor juvenilis vagy óriási fibroadenoma miatt.

Egy másik ritka daganat a cystosarcoma phylloides, amely hasonlíthat az óriási fibroadenomára. Ez a daganat hajlamos a gyors növekedésre. El kell távolítani nemcsak azért mert torzítja az emlőt, hanem mert potenciálisan malignus.

Jakobovits Antal dr.

Konzervatív módon kezelt, fiatalkori emlőrák lefolyása a BRCA1/2 status függvényében. Haffy, B. G., Harrold, E., Khan, A. J. és mtsai (Dept. of Therap. Radiology, Surgery, Pathology and Genetics, Yale University School of Medicine, New Haven CT, USA): Lancet, 2002, *359*, 1471-1477.

A szerzők megfigyeléseiket 1975 és 1998 között operált, 127, 42 évnél fiatalabb BRCA1 és BRCA2 meghatározásban részesült, emlőmegtartó műtéten átesett emlőrákos nő kezelése és ellenőrzése során tették.

Megállapították, hogy a BRCA1 és bRCA2 mutációval rendelkező betegek kórlefolyásának prognózisa roszszabb, mint a negatív esetekben. Ilyenkor lokális recidívák, ellenoldali emlőrákok gyakrabban fejlődnek ki.

BRCA1 és BRCA2 pozitív esetekben a kemoprofilaxisnak és az aktívabb postoperatív kemoradioterápia mellett törnek lándzsát. Még annak a lehetőségét is felvetik, hogy ilyenkor a bilateralis mastectomia is indokolt lehet a visszamaradt emlőállományban jelentkező újabb tumorok kifejlődésének megakadályozására.

Besznyák István dr.

Ortopédia

Végtag elvesztése heparin használata után. Lam, F., Hussain, S., Li, P. (Dept. of Trauma and Orthopaed, Surgery, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, Anglia): J. Bone Joint Surg. [Br.], 2001, *83-B*, 588-589.

A nagyobb sebészeti beavatkozások, így az ortopédiai műtétekkel kapcsolatos vénás thrombosisok profilaxisaként lassan polgárjogot nyer a heparin kezelés. Ennek kivitelezéséről még folynak a viták, de egyre inkább a kis molekulatömegű heparint használják a perioperatív szakban és még utána is rövidebb-hosszabb ideig. Bebizonyosodott, hogy a kis molekulatömegű heparin alkalmazása lényegesen kevesebb szövődménnyel jár, mint a hagyományos formáé, de elvétve heparin által indukált thrombocytopenia és thrombosis szindróma kialakulásával számolni kell.

A londoni szerzők egy olyan beteg kórtörténetét ismertetik, akit csípőpótlás műtétre szabályosan készítettek elő és mégis a végtag elvesztése volt a drámai kifejlet. A 62 éves asszony előrehaladott osteoarthritis miatt került csípőizületpótló műtétre, s mivel igen elhízott volt (BMI-33), a műtét napján 2500 E nem frakcionált heparin alkalmazását kezdték thromboemboliát „kivédő" harisnyával. A 6. műtéti napon hagyták abba a heparin adását, és a beteget hazabocsátották minden különösebb panasz nélkül. 2 héttel később a lába fájdalmasan megduzzadt és ultrahangvizsgálattal az *ileofemoralis vénában thrombosist* tudtak kimutatni. Ekkor enoxaparin terápiát kezdtek. A műtét során 262 000 thrombocytaszám az enoxaparin terápia kezdetekor 125 000 volt. 6 nap múlva a beteget hevenyen kialakult ischaemiás lábbal visszavették a műtétet végző intézetbe, az elvégzett *arteriográfia többszörös elzáródást mutatott a közös combverőérben és a poplitealis artériákban.* Innen kezdve intravénásan adták a heparint, a

thrombocytaszám 32 000-re csökkent. Ekkor merült fel a heparin által indukált thrombocytopenia és thrombosis szindróma és a heparin helyett danaparoid nátriumot adtak. Embolectomia történt, de ez nem védte ki a további thrombosisokat, ezért a következő nap a vena cava inferior filterezése után *amputációt* kellett végezni. Posztoperatív kezelés warfarinnal történt. 5 nap múlva a thrombocytaszám normalizálódott, a beteg állapota jelentősen javult, de methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus* sebinfekció lépett fel, ami többszöri kisebb sebészeti beavatkozásokat tett szükségessé. Prolongált antibiotikus terápiával végül is a beteget gyógyultan, de a láb elvesztésével bocsátották haza.

Az eset tanulságaként a szerzők eszmefuttatásukban kitérnek arra, megfelelő módon végezték-e a heparinprofilaxist, s elkerülhető lett volna-e a súlyos thrombocytopenia és a thrombosis szindróma kialakulása, amely végül is a beteg végtagjának csonkolásához vezetett. Másrészt arra is utalnak, hogy nem kellene-e a műtét után hosszabb ideig adni heparint, s így elkerüli a beteg intézetből való távozása után fellépő thrombosis lehetőségét. Talán kis molekulatömegű heparinnal kellett volna végezni a profilaxist, és 1 hétnél hosszabb ideig folytatni. Ezzel esetleg elkerülhető lett volna a végtag elvesztése.

Iványi János dr.

Perinatalis kérdések

Magzati hydronephrosis – természetes lefolyás és postnatalis kimenetel. Sohn, Y. K. és mtsai Ultrasound Obstet. Gynecol., 2001, *18*, Suppl. 1, 28.

A szerzők 10 év alatt 70 magzati hydronephrosist mutattak ki. A vizsgált magzatokban a terhesség 33. hete előtt 4 mm-es vagy nagyobb volt a vesemedence antero-posterior átmérője, az után pedig 7 mm vagy nagyobb. Világrajövetel után 30 (43,4%) esetben hydronephrosist találtak határozott kóros veseelváltozás nélkül. Anatómiai eltérést 31 (44,9%) esetben találtak: a leggyakrabban az ureteropelvicus összeköttetés obstructióját (18 eset; 31,58%). Nyolc (11,5%) esetben a hydronephrosis visszafejlődött a világrajövetel előtt. Egy eset a követés számára eltűnt. Húsz (28,9%) esetben műtétet végeztek, 32 (46,3%) esetben gyógyszeres kezelést és 17 (24,6%) esetben nem volt szükséges a beavatkozás. A világrajövetel után gyógyszeres vagy sebészi beavatkozás volt szükséges minden olyan esetben, ahol az antero-posterior átmérő 15 mm vagy nagyobb volt.

A szerzők tapasztalatai szerint a magzati hydronephrosis súlyossága befolyásolhatja a postnatalis kezelési stratégiát, a gyógyszeres vagy sebészi beavatkozást.

Jakobovits Antal dr.

A praenatalis kórisme. Langford, K. (Fetal Medicine Unit, 15th Floor Guy's Tower, Guy's Hospital London SE1 9RT, Anglia): Curr. Obstet. Gynaecol., 2001, *11*, 313-314.

A praenatalis kórismézés olyan terület, ahol a gyorsan haladó technológia képessé teszi a szülészt, hogy növekvő mértékben informálja az érdeklődő anyát magzata egészsége felől. Az asszonyok többségének a praenatalis diagnózis a 21-es triszómia (Down-kór) szűrését jelenti.

Az egészségügyi gondozónak a szűrés felajánlásakor meg kell értetnie a terhessel, hogy mi a szűrés, különben nem érdekelt abban. Jó gyakorlatnak bizonyult az írásos felvilágosítás, amit a Down-szindróma Társaság terjeszt. A terhesnek tudnia kell, hogy az alacsony kockázatú teszt nem szavatolja a magzat épségét, csupán bátorít, hogy nem valószínű a megbetegedés. Veszélyeztetettség esetén az invazív diagnosztikus teszt ajánlható, mint az amniocentesis vagy a magzatboholy-mintavétel. Beteg magzat esetén a terhes választhatja az interruptiót, vagy a terhesség folytatását. Aki számára a megszakítás elfogadhatatlan, választhatja a szűrés mellőzését, de csak akkor választhat, ha megfelelő felvilágosítást kap a szűrés előtt.

Az invazív teszt felajánlása előtt meg kell magyarázni annak előnyét és hátrányát. A terhessel történő megbeszélést időben kell megtartani, hogy meg tudja azt gondolni és határozzon. Az invazív beavatkozásról fel kell világosítani. Nem valószínű, hogy a terhes, aki hallott már az amniocentesisről, tudja is, hogy az a tű hasba szúrását jelenti. A terhesnek tudnia kell minden veszélyről, ami a javasolt teszt végzése során előfordulhat, mint a vetélés és koraszülés. Ha a teszt következtében a terhes normális magzatot veszíthet el, azt némelyek elviselhetetlennek találják és inkább a teszt mellőzését választják.

A terhesnek tudnia kell a teszt teljesítőképességét. Például a normális eredményű citogenetikai vizsgálat nem jelenti, hogy „minden rendben van", mert a magzatnak még lehet genetikai rendellenessége, mint cystás fibrosis, vagy szervi betegsége, mint congenitalis szívbetegség. A megbeszélés során a rossz eredményt mindig meg kell említeni. Sok terhes a megszakítást választja, némelyek azonban a nem beavatkozás mellett döntenek, tudva például, hogy a 18-as triszómia halálos abnormalitás és a magzat úgyis meghal a méhben, vagy szülés közben, vagy röviddel a világrajövetel után.

A terhesnek a megfelelő felvilágosítást időben meg kell adni, hogy legyen ideje dönteni arról, szeretné-e igénybe venni a felajánlott szűrő- vagy diagnosztikus vizsgálatot. Minden egészségügyi gondozó felkészült kell legyen arra, hogy a felkínált vizsgálatról megfelelő információt tudjon adni.

Jakobovits Antal dr.

Quo vadis – medicina perinatalis. (Szerkesztőségi közlemény.) Queenan, J. T. (Institute for Reproductive Health, Georgetown Univ., Washington, DC, USA): Obstet. Gynecol., 2002, *99*, 175-176.

Az orvostudomány jól elhatárolt része foglalkozik a veszélyeztetett anya-, magzat- és újszülöttgondozással, amit perinatalis orvostannak nevezünk. Nem tisztázott azonban pontosan, ez mikor kezdődött. A II. világháború óta a szülészek végzik a terhesgondozást és vezetik a szüléseket. A gyermekgyógyászok felelősek az újszülöttért a szülőszobában és az újszülöttosztályon.

Az 1960-as években az orvosok azonosították a veszélyeztetett terhességeket, és gyökeret vert a perinatalis medicina szak. A szerző felteszi a kérdést, ki vagy mi vezetett a légkör változásához? Talán a skót *Ian Donald*, aki szonográfiával láthatóvá tette a magzatot 1958-ban, vagy az amerikai *Edward Hon*, aki az elektronikus magzati felügyeletet fejlesztette ki 1958-ban. Esetleg a német *Erik Saling*, aki a magzati fejbőrvérvételt vezette be 1962-ben, vagy az új-zélandi *William Liley*, aki először végzett magzati transzfúziót Rh-inkompatibilitás miatt haemolyticus betegségben 1963-ban. Bizonyos, hogy az inkubátorok és az asszisztált ventiláció haladása nagy szerepet játszottak.

Nagyon nehéz azonban a perinatalis medicina kezdetét egyetlen egyénhez vagy eseményhez kötni, mivel sok jelentős haladás történt gyors egymásutánban. Azt mondhatnánk, hogy történések sorozata koordinálódott a veszélyeztetett anyák, magzatok és újszülöttek gondozására egy évtized alatt, ami előmozdította ezt a diszcipli-

nát, amit mi perinatális medicinának nevezünk.

E tudományos haladást követően sok országban nyilvánvalóvá vált az oktatás és gyakorlat szükségessége a perinatalis orvostanban a gondozást és kutatást végző orvosok számára. Az Egyesült Államokban modellként kifejlesztettek egy szülészeti szubspecialitást, amit anya-magzat orvostannak neveznek. Ez magában foglalja azokat az orvosokat, akik a veszélyeztetett terhesekkel foglalkoznak. Az első bizonyítványt 1972-ben adták ki. Hasonlóképpen egy gyermekgyógyász szubspecialitás is kifejlődött azok számára, akik a veszélyeztetett újszülöttekkel foglalkoznak a neonatalis intenzív osztályokon. Neonatológiai bizonyítványt 1975-ben kezdtek adni. Röviddel ez után országszerte intenzív osztályok alakultak az orvosi centrumokban.

A veszélyeztetett terhesek kezelésében sok specialista és szubspecialista dolgozik össze az optimális ellátás érdekében. Az akadémiai orvosi centrumokban a legfinomabb gondozás érhető el. A tercier szintű gondozócentrumokban régiók szerint látják el a veszélyeztetett terheseket tapasztalt szakemberek.

Az Egyesült Államokban a szubspecialitások gyakorlása és képesítése világos. Az Amerikai Szülész-Nőgyógyász Kollégium fellelős az oktatási és gyakorlati standardért. A perinatalis gyakorlati helyek sohasem meghatározottak, de az ösztöndíjas helyek igen. Jelenleg a szülészek közel 4%-a az anya-magzat orvostanban, a gyermekgyógyászoknak pedig 5%-a a neonatológiában szubspecializált. Az USA-ban van Anya-Magzat Orvostani Társaság a specialisták számára és az Amerikai Gyermekgyógyász Akadémiának van Perinatalis Pediátriai Szekciója a neonatológusok számára.

A Perinatális Medicina Világszövetsége (World Association of Perinatal Medicine = WAPM) 28 helyi és nemzeti perinatalis szervezetet ölel fel különböző országokban. A WAPM nagy erővel törekszik javítani a perinatális gondozáson a folyamatosan zsugorodó világban.

A WAPM kétévenként rendez világkongresszust. Az utolsó 2001-ben Barcelonában volt 3500 résztvevővel. A 6. Világkongresszus Osakában 2003-ban, a 7. Tuzlában 2005-ben, a 8. pedig Firenzében lesz.

A fejlett országok élvezik a perinatalis orvostan haladásából származó előnyöket. Itt az idő ezt az ismeretanyagot és technológiát lehetőség szerint a legtöbb nép számára elérhetővé tenni szerte a világban.

Jakobovits Antal dr.

A tüdőhypoplasia praenatalis előrejelzése: a klinikai, biometriai és Doppler-véráramlás-sebesség adatainak összefüggései. Laudy, J. A. M. és mtsai ([Wladimiroff, J. W.] Department of Obstetrics and Gynecology, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD, Rotterdam, Hollandia): Pediatrics, 2002, *109*, 250-258.

A szerzők 42 tüdőhypoplasiás magzatot tanulmányoztak, közülük 18 (43%) meghalt: 9 a 31 korai burokrepedés és 9 a 11 vesefejlődési rendellenesség csoportból származott. A 20. terhességi hét előtti burokrepedés, a 8 hétnél hosszabb ideig fennálló oligohydramnion és az 1 cm-es vagy kisebb szabad magzatvíz tasak klinikailag a legnagyobb valószínűséggel halálos lefolyást jelent. A legjobb előrejelzést a klinikai biometriai és a Doppler-paraméterek kombinációja jelenti.

A magzatot körülvevő magzatvíz fontos a tüdő fejlődéséhez. Az oligohydramniont okozhatja a magzati vizeletprodukció hiánya, súlyos retardált növekedés és elhúzódó burokrepedés. A tüdőhypoplasia az oligohydramnion fokától és fennállásának tartamától, valamint ezek fellépésének idején az elért tüdőfejlettség stádiumától függ. Különös jelentősége van a prolongált és kifejezett oligohydramnionnak a tüdőfejlődés canalicularis fázisában a 18.-tól a 26-28. terhességi hétig, ami a tüdő vascularis fejlődésének késlekedését vagy leállását okozhatja. Ez csökkent tüdőtérfogatot és fokozott pulmonalis érellenállást eredményez. A tüdőhypoplasia legjobb előrejelzését a burokrepedés adatai adják, amikor a klinikai, biometriai és Doppler-paraméterekkel együtt értékelik.

Jakobovits Antal dr.

A resuscitatio kérdései

Amiodaron versus lidocain elektromos kezelésre rezisztens kamrafibrillációban. Dorian, P.; Cass, D., Schwartz, B. és msai (St. Michel's Hospital – 30 Bond St., Toronto ON M5B 1W8 - Canada): NEJM, 2002, *346*, 884-890.

A kórházon kívüli keringésmegállás hátterében a leggyakrabban kamrafibrilláció áll. Az ILCOR (International Liaison Committee of Resuscitation) által elfogadott „Guidelines 2000" IIb. evidencia szinten jelöli – kamrafibrilláció esetén, gyógyszeres antiarrhytmiás kezelésként – a cordaron használatát, alternatívaként jelölve a tradicionális lidocaint. A jelzett ajánlás shockra elektromos rezisztens kamrafibrilláció esetén javasolja a gyógyszeres kezelés megkezdését.

Az ALIVE (Amiodarone versus Lidocaine in Prehospital Ventricular Fibrillation Evaluation) tanulmányt 1995 és 2001 áprilisa között végezték Torontóban. A prospektív, kettős-vak kontrollált tanulmányban kórházon kívüli keringésmegállások, kamrafibrilláció esetében vizsgálták a cordaron és a lidocain hatását. Beválasztási kritérium a nem traumával összefüggő keringésmegállás, melynél EKG-val igazolt, dokumentált kamrafibrillációt találtak. A kiterjesztett újraélesztést (ACLS) a jelzett guideline szerint a Torontói Mentőszolgálat végezte. A vizsgált gyógyszerek, illetve párhuzamos placebo beadására három sikertelen, majd 1 mg epinephrin beadása és újbóli kompressziót követően ismételten sikertelen defibrillációs kísérlet, illetve visszatérő kamrafibrilláció kapcsán került sor. A betegek randomizáltan kaptak 5 mg/kg amiodaront és placebót, illetve 1,5 mg/kg lidocaint és placebót. Perzisztáló kamrafibrilláció esetén az ismétlő dózis 2,5 mg/kg, illetve megtartott 1,5 mg/kg volt. A vizsgálatot az Utstein-formula szerint dokumentálták. Elsődleges végpontnak a kórházi intenzív – sürgősségit követő – felvételt jelölték, míg a másodlagos végpont a kórház elhagyását jelölte. Követték és a gyógyszerelés mellékhatásaként értékelték atropin vagy dopamin adásának igényét.

A tanulmányba 347 beteg beválogatása történt. A két csoport (amiodaron – 180; lidocain – 167) epidemiológiai mutatói, a keringésmegállás körülményei, valamint a reanimációs kísérletben mért beavatkozási idők és gyakoriságok között nem volt szignifikáns különbség, így alkalmasak voltak az összehasonlításra.

Az eredmények meggyőzőek és egyértelműen az amiodaron kedvezőbb hatását támasztják alá, mind a spontán keringés visszatérte (RoSC), mind a végpontok vonatkozásában.

[Ref.: Külön kiemelendő – és a Torontói Mentőszolgálat munkáját, szervezettségét dicséri – az Utstein-formula által rögzített beavatkozási idők szintje. A magas dependenciájú beavatkozó egység érkezési ideje (szívmegállás–beavatkozás idő) 73 perc, a gyógyszer beadása (szívmegállás – antiarrhytmiás gyógyszeres kezelés idő) 258 perc volt. A tanulmány szempontjából látszólag irreleváns adat az elsősegélynyújtás (BLS) helyszíni megkezdésének 27%-os volta – ez hazai gyakorlatban 2–3%.]

Számos „evidenciát" jellemez, hogy a kor elvárásainak megfelelő tanulmányban vizsgálva egyes bevált, évtizedes szer vagy módszer hatását, kiderül ismereteink, napi gyakorlatunk finoman fogalmazva is hiányos volta. Ez történik a lidocain reanimációban való alkalmazásával is. Az a lassan 9 éves tanulmány, mely a lidocain és a tonogen hatását hasonlította össze már megállapította, hogy kamrafibrilláció esetén nem volt szignifikáns különbség túlélés vonatkozásában. A lidocain csoportban azonban lényegesen magasabb volt az asystoliás végállapot aránya. Ezt követő állatkísérletekben a lidocain proarrhythmogen hatását vizsgálták; a nátriumcsatornára kifejtett domináns hatása miatt itt is észlelték asystoliás effektusát. Mégis, a Guidelines 2000 még alternatívaként jelölte – alacsonyabb dependenciaszinttel – a lidocain használatát. Az amiodaron hatását 1999-ben vizsgáló ARREST (Amiodarone in Out-of-Hospital Resuscitation of Refractory Sustained Venricular Tachycardia) tanulmány placebóval szemben igazolta a szer effektivitását – innen ered a IIb evidenciaszint.

Jelen ALIVE tanulmány egy gondolati sor egyik záró eleme mely hatékonyabb szer kapcsán annak alkalmazását javasolja kórházon kívüli elektromos kezelése rezisztens kamrafibrilláció esetén. Amiodaron korai adásának hatékonyságát további vizsgálatoknak kell majd igazolnia.

Berényi Tamás dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A gát magassága és a hüvelyi laceratiók szülésnél. Deering, S. H. (Georgetown University Hospital, Washigton, DC, USA): Obstet. Gynecol., 2002, *99*, 858.

A szerzők 131 szülőnő tágulási szakában mérték a gát magasságát, ami átlagosan 3,940,63 cm volt. A 3 cm-nél kisebb gátmagasság eseteiben szignifikánsan gyakoribb (40%) volt a harmad- és negyedfokú repedés (4%). A műtétes hüvelyi szülések jelentősen gyakrabban (28%) fordultak elő 4 cm-nél kisebb gátmagasság esetén, mint ennél nagyobbnál (9%).

Jakobovits Antal dr.

Az iker-iker transzfúziós szindróma kóroktana: a renin-angiotenzin rendszer hipotézise. Mahieu-Caputo, D. és mtsai (Mesternité, Hopital Necker, 149 rue de Sevres, F-75015 Paris, Franciaország): Fetal Diagn. Ther., 2001, *16*, 241-244.

Az iker-iker transzfúziós szindróma súlyos betegség, amely a monochorialis ikerterhességek mintegy 10%-át komplikálja. Az aktív perinatalis kezelés ellenére az újszülöttháláloz és -morbiditás jelentős tényezője. Az iker-iker transzfúziós szindróma a donorban oliguriához és oligohydramnionhoz, a recipiensben pedig polyuriához, esetenként szisztémás hypertoniához, szívelégtelenséghez és hydrops foetalishoz vezet. A kórkép az egyenlőtlen vérátáramlásból ered, de a kórélettan tisztázatlan.

A kezelhetetlen polyhydramnion ismételt amniocentesiseket tesz szükségessé. A recipiens vizeletkiválasztása meghaladhatja a donor teljes vértérfogatát, ami arra utal, hogy a recipiens hypervoleamiája nem csupán a másik iker véradásából származik. A hypervolaemia nem egyedüli oka a recipiens myocardialis hypertrophiájának vagy a vascularis zavarnak, mint pl. a szisztémás hypertensionnak.

Az iker-iker transzfúziós szindróma a cardiovascularis és renalis zavar kombinálódása. A szerzők feltételezik, hogy a hiányzó láncszem a renin-angiotenzin rendszer. Feltételezik, hogy a renin-angiotenzin rendszerből származó túlszabályozás végül mindkét ikerre nézve ártalmas. A donorban az ATII által indukált vasoconstrictio a vesében csökkenti a véráramlást és a diuresist, súlyosbítja az oligohydramniont. A recipiensben aktiválódik a natriuretikus faktor, ami a megnövekedett diuresist és az általa kiváltott polyhydramniont magyarázza. A recipiens polyhydramnionja nyomja a köldökzsinórt, nyomást gyakorolva az ikrek közti sövényre, és tovább csökkenti a donorban a véráramlást. Így súlyosbodik a hypoperfusio, stimulálódik a reninangiotenzin rendszer és fokozódik az oligohydramnion.

Az extrarenalis renin-angiotenzin rendszer aktivizálódása magyarázhatja a magzati hypertensiót és cardiomyopathiát, ami gyakori szövődménye a transzfúziós szindrómának. A magzatvíz-lebocsátás csökkenti a nyomást, javul a placentaperfusio és a donornak megindulhat a diuresise. A veseperfusio javulásával a renin-angiotenzin rendszer normalizálja a recipiens cardiovascularis elváltozásait.

Jakobovits Antal dr.

Juvenilis granulosasejt-daganat. Fink, D. és mtsai (Kubik-Huch R. A. Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecology, Ramistrasse 100, CH-8091 Zürich, Svájc): Abdom. Imaging, 2001, *26*, 550-552.

Egy 17 éves lánynak 2 hónapja duzzadt és fájdalmas volt a hasa. Szonográfiával a jobb adnextájon 18 × 9 cm-es daganatot mutattak ki. A komputertomográfia cystás szerkezetet ábrázolt, viszonylag vékony falu rekeszekkel. Hasmetszés alkalmával a sima, tokos jobb petefészek-daganatot eltávolították. A méh és a másik oldali adnexum ép volt. Szövettanilag túlnyomórészt szolidsejtes daganat volt, gócos follicularis elrendeződéssel. A FIGO szerinti beosztás alapján IA stádium. A 3–6 hónaponként végzett ultrahang- és nőgyógyászati vizsgálat negatív.

A juvenilis granulosasejt-daganatok az összes granulosasejt-daganat 5%-át teszik ki. Rendszerint a menarche előtti lányok és fiatal nők betegsége. Gyakran nagy mitosisos aktivitást mutatnak. A FIGO IA juvenilis granulosasejt-daganatok prognózis jó, ezért elegendő a daganatos petefészek eltávolítása.

Jakobovits Antal dr.

A méhnyak hossza 37–40 hetes terhességben: előre jelezhető-e a szülés módja? Tolaymat, L. L., O'Sullivan, M. (University of Miami, Miami, FL, USA): Obstet. Gynecol., 2002, *99*, 100S.

A szerzők 206 szülőnőnél digitális és hüvelyi ultrahangvizsgálatot végeztek. Digitálisan nézték a méhnyak tágasságát és kifejtettségét, szonográfiával pedig a cervix hosszát és a tölcséresedés jelenlétét. A nem szültek cervixhossza rövidebb (23,4 mm) és a tölcséresedés kisebb (7,1 mm) volt, mint a szülteknél (31,9 és 30,8 mm). A spontán megindult szülések (71,4%) 1,8-szer gyakrabban fejeződtek be hüvelyen át. A 37. hét utáni méhnyak-dilatáció pozitív kapcsoltban volt a hüvelyi szüléssel. Előző császármetszés után, 37 hetes terhességben a zárt cervix nem valószínűsíti a hüvelyi szülést.

Jakobovits Antal dr.

A serdüléskori emlőbetegségek tünetei és kórisméje. Foxcroft, L. M. és mtsai (The Wesley Breast Clinic, PO Box 499, Toowong 4006, Queensland, Ausztrália): Breast, 2001, *10*, 399-404.

A szerzők az 1999-es évben 634 húszévesnél fiatalabb nőt vizsgáltak.

A betegek kora 9 és 19 év között volt, 397 (62,6%) 18 vagy 19 éves. A leggyakoribb tünet a tapintható daganat: 554, a fájdalom: 207 eset volt. Kisebb számban: 24 esetben észleltek bimbóváladékozást vagy más bimbóabnormalitást: 7, az emlő alakjának változását 18, nagyságbeli aszimmetriát 3 esetben. A leggyakoribb ultrahanggal észlelt abnormalitás a valószínű fibroadenoma: 162 és típusos vagy atípusos cysta: 56 lányban fordult elő. 24 kimetszést végeztek, de egyben sem volt malignus elváltozás. Fibroadenoma volt 17, fibrocystás elváltozás 1, benignus papilloma 1 és jóindulatú phylloid tumor 3. 11 lánynak többes fibroadenomája volt. Két phylloid daganat 3 és 4, egy pedig 1915 cm méretű volt. Klinikailag és szonográfiával nem voltak elkülöníthetők a fibroadenomától, csak vékonytű-biopsziás vizsgálattal. 56 lányban fordult elő cysta: 9 lobos, 48 subareolaris, 36 egyes és 12 többes. A 9 lobos cystán kívül 2 tályog, 2 fistula és 10 periductalis mastitis volt. Az összes gyulladást konzervatív módon kezelték. Az egyik tályog a bimbóba helyezett testékszer következménye volt. Négy lánynak bimbóekzemája volt.

A 619 esetben elvégzett szonográfiás vizsgálat közül 364 normális szövetet állapított meg. A szerzők szerint a mammográfia nem értékelhető serdülőkörben. Különálló képlet esetén szonográfiás vizsgálatot kell végezni. Vékonytű-biopsziára ritkán van szükség.

Jakobovits Antal dr.

Sublingualis nitroglycerin sikeres alkalmazása és az összeakadt ikrek manuális repositiója után hüvelyi szülés. Johansson, B. G. A. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Danderyd Hospital, S-182 88 Danderyd, Svédország): Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2001, *80*, 275-276.

A 34 éves asszony ikerterhessége in vitro fertilisatióból származott. A diamnialis dichorialis terhességet az első trimeszterben állapították meg. A 39. héten megrepedt a burok. Az első medencevégű magzat teste megszületett, a fej világrajövetelét azonban gátolta a második fejvégű magzat medencébe jutott feje. Ekkor 0,4 mg nitroglycerint adtak spray-vel sublingualisan. Egy perccel később a méh ellazult, és a második magzat fejét kézzel fel tudták nyomni, és világra jött az első magzat feje is, majd bradycardia miatt üregi fogóműtéttel a második magzat is megszületett.

Ismeretes, hogy a nitroglycerin intravenásan adva gyors méhrelaxációt vált ki 30–95 másodpercen belül, ami kb. 1 percig tart. A nitroglycerinnek klinikailag lényeges mellékhatása sem a magzatra, sem az anyára nincs.

Jakobovits Antal dr.

Urológia

Radicalis prostateclomiát követő gyógyulási változatok. Begg és mtsai. N. England, J. Med, 2002. 346, 1138-1144. Dept. of Epidemology and Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Ave., Box 44, New York, NY 10021, or at beggc@mskcc.org.

Jelen tanulmányban a szerzők azt vizsgálják, hogy milyen eredményességgel jártak az USA különböző centrumaiban különböző sebészteamek által végzett radikális prostatectomiák. Hasonló felmérések már történtek pancreatectomiát, oesophagectomiát, colectomiát, emlő- és tüdőműtéteket követően.

A korai stádiumban lévő prostatarák radikális eltávolítása már begyakorlott műtéti megoldás, mely csak 0,5% halálozással jár *[Ref.: Hazánkban más országokkal összehasonlítva, nagyon alacsony a műtétek száma; pl. a Belgiumban – kb. hasonló számú populáció – végzett szám 10%-a].*

A cikkben feldolgozott anyag az USA lakosságának 14%-a, 5 államban 6 nagy klinikai központból a SEER-Medicare (Surveillance, Epidemology and End Results) 65 év feletti betegcsoportját foglalja magában.

1992–1996 között 77 796 beteget involvál a study. Ebből 11 522 betegben történt radikális prostatectomia a diagnózist követő 6 hónapon belül. További szelekció következett: 10 737 műtétben a sebészteamek összetétele sem változott.

Posztoperatív komplikációk: posztoperatív halál, közvetlen posztoperatív és késői szövődmények: strictura, incontinentia. Az egy éven belüli szövődményeket a műtétet megelőző egy év rizikó faktóraival vetették össze [kor, stage, embertípus (fehér, néger, indián, egyéb] a korai diagnózis eredményei tükrében (módosított Romano–Charlson-index).

A betegek állapotát, műtétet és a kort (65 év felett) jelző Spearman-féle rank-korrelációs koefficiens 0,91–0,96 között mozgott. Ez a különböző centrumok forgalmát és a műtéti teamek gyakorlottságát jelzi.

Az eredményeket a Prostate Cancer Outcome Study (PCOS) egységes elvei alapján elemzik. Megállapítják, hogy sem a centrumok, sem az operáló teamek különbözősége nem növelte a halálozást.

A posztoperatív morbiditás (késői szövődmények) alacsonyabb volt a nagy centrumokban (27%, p = 0,03) mint a kisebbekben (32%); valamint a nagy gyakorlattal rendelkező operatív teameknél (26%, p < 0,001) és a kevesebb gyakorlattal rendelkező teamek esetén (32%).

Késői szövődmények taglalása felöleli az összes operatőr (159) munkájának elemzését.

Megállapíthatjuk, hogy a nagyforgalmú centrumokban nagy gyakorlattal rendelkező sebészteamek műtétei után kevesebb volt a szövődmény.

Verebélyi András dr.

Véralvadás, thrombosis

Állásfoglalás az alacsony molekulasúlyú heparin alkalmazásáról akut coronaria szindrómában. Carlsson, J., Tebbe, K. (Medizinische Klinik II Klinikum Lippe-Dermold GmbH. Röntgenstr. 18. 32756 Dermold, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, *127*, 859-865.

Az akut coronaria szindróma (ACS), vagyis az instabil angina és az akut szívinfarctus gyógyszeres kezelési lehetősége az újabb thrombocytagátló szerekkel (clopidogrel, glykoprotein IIb/IIIa antagonisták) bővült. A troponinmeghatározásnak köszönhetően könnyebb lett a gyógyszeres, vagy invazív terápia közötti választás. A direkt trombininhibitor nem frakcionált heparin (NFH) helyét az alacsony molekulasúlyú heparinok (LMWH) vették át.

A coronariakeringés hirtelen csökkenésével járó ACS-t öt tényező okozhatja: 1. thrombosis egy rupturált arteriosclerotic plaque területén, 2. súlyos, gyorsan progrediáló coronariaobstructio, 3. vasospasmus és vasoconstrictio, 4. arteriosclerotic plaque gyulladása, 5. a szívizom megnövekedett oxigénszükséglete. A felsoroltak közül az 1. a leggyakoribb kiváltó tényező. A thrombosis kialakulásáért helyi és szisztémás thrombogeneticus faktorok felelősek. Az akut teendőket a thrombusképződés megakadályozása szabja meg.

A heparin 1916-ban történt előállítását követően széles körben nyert polgárjogot az általános és kardiológiai terápiában. Egy korai metaanalízis szerint a heparin csökkenti az instabil

angina és az infarctus okozta halálozás kockázatát. A hatás acetilszalicilsavval (ASS) kombinálva kifejezettebb, mint NFH vagy ASS monoterápiában. Az NFH kezelés hátránya a rendszeres laboratóriumi ellenőrzés és dózisváltoztatás szükségessége, a gyakori thrombocytopenia. A huzamos NFH kezelés növeli a recidiváló ischaemiás epizódok kockázatát, mivel több hét után gyakori az alvadási rendszer kiújuló aktiválódása, a kezelés abbahagyása után pedig a rebound jelenség. A felsorolt hátrányokkal szemben a LMWH egyenletesebb anticoagulatiót biztosít, a szer biológiai hasznosulása és jobb, laboratóriumi monitorozás nem szükséges, thrombocytopenia ritkábban fordul elő.

A szerzők három, molekulasúlyuk és biológiai aktivitásuk alapján különböző LMWH szerepét vizsgálták az ACS kezelésében.

211 beteget randomszerűen három csoportba soroltak. Az 1. csoport nadroparint és ASS-t kapott, a 2. NFH és ASS terápiában részesült, a 3. csak ASS-t szedett. Az 1. csoport kezelési eredményei az anginarecidiva, myocardialis infarctus és vérzéses szövődmények előfordulása, valamint az invazív beavatkozások szükségessége szempontjából szignifikánsan jobbak voltak, mint a másik két csoporté.

Egy másik, 3500 beteget felölelő tanulmányban nem észleltek különbséget a nadroparin, ill. NFH kezelés korai eredménye között, csupán a súlyos vérzés kockázata növekedett a NFH kezelés során.

A nadroparinnal, dalteparinnal szerzett ellentmondásos tapasztalatokkal szemben 3171 beteg non-Q coronariaeseményében 2–8 napos enoxaparin kezeléssel a recidiv angina, infarctus és halálozási mutatók 16%-kal csökkentek a hagyományos heparinnal szemben. Kevesebb volt az akut revascularisatiós beavatkozások száma, a vérzéses események gyakorisága nem különbözött.

3000 beteg hatnapos dalteparin kezelésével szintén szignifikáns különbség mutatkozott az instabil anginában szenvedők 40 napos követése során. Egy további vizsgálatban 2457 beteg sorsát 6 hónapig követték, szembeállítva placebóval, ill. invazív eljárással kezelt betegekével. A műtéten átesett betegek körében az infarctus előfordulását és a halálozást a dalteparin jobban csökkentette, mint a placebóval kezelt operált csoportét.

Egy résztanulmány összefüggést tárt fel a von-Willebrand-faktor emelkedése szintjének és az ACS, ill. ST-szakasz-süllyedés között. A von-Willebrand-faktor az ACS kimenetelének független prediktív tényezője, s enoxaparin hatására szignifikánsan kisebb mértékben növekszik, mint NFH terápia mellett.

A „Thrombolysis myocardialis infarctusban" vizsgálat szerint a kezdeti, bolusban adott enoxaparint követően 3–8 napig 1 mg/kg adagban alkalmazott enoxaparin az első 35 nap kórjóslatát szignifikánsan javította a placebo kontrollal szemben. Az adag növelése, a kezelés tartamának meghosszabbítása nem eredményezett további javulást, a vérzéses szövődmények számát viszont növelte.

Prospektív tanulmány szerint az enoxaparin hatása az infarctus kimenetelére 20%-kal jobb, mint az NFH kezelésé. Az akut szakban percutan invazív beavatkozáson átesett betegek kórjóslatát az enoxaparin 40%-kal javította, s a vérzéses szövődmények száma sem haladta meg a csak konzervatív kezelésben részesülők szövődményeinek gyakoriságát.

Az enoxaparin terápia gazdaságossága is kedvező: megrövidíti a kórházi kezelés tartamát, kevesebb vizsgálatra és revascularisatiós beavatkozásra van szükség. A készítmény kétszer költségesebb, mint az NFH.

Amerikai és európai szerzők az instabil angina és ST-szakasz-emelkedéssel nem kísért infarctus kezelésében a NFH és LMWH készítményeket azonos értékűnek tartják, különbség csak az enoxaparin mortalitásra gyakorolt hatásában mutatkozott. A magas kockázatú: troponin pozitív, ST-depresszióval kísért ICS akut szakában enoxaparint ajánlanak NFH helyett. ST-emelkedéssel járó infarctusban LMWH önmagában alkalmazható, ha a thrombolyticus kezelés ellenjavallt.

A FRAMI vizsgálat 776 betegének 92%-a a kezdeti streptokináz kezelés után 10 napig randomizáltan dalteparint, ill. placebót kapott, ASS-sel kiegészítve. A dalteparinnal kezelt esetekben szignifikánsan ritkábban alakult ki bal kamrai thrombus. Az artériás embolia, reinfarctus és halálozás gyakorisága a két csoportban nem különbözött.

Egy másik, enoxaparinnal kezelt betegcsoportban csökkent a reinfarctus gyakorisága. Egy további megfigyelés szerint enoxaparinnal kezelt betegeken gyakrabban következik be coronaria recanalisatio, mint NFH kezelés során.

A modern thrombolyticumok közül az alteplase és tenecteplase kombinálása hagyományos heparinnal vagy enoxaparinnal javítja a kezelés eredményét. A tenecteplase és enoxaparin nem csupán a reinfarctus és halálozás alakulását befolyásolta kedvezően, hanem az artériás recanalisatiót is.

Holländer Erzsébet dr.

WHO-tájékoztató

Az erőszak: hatalmas de megelőzhető globális egészségügyi probléma. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) sajtóközleménye Website: www.whg.int, Note for ther Press WHA 54/6 2001, május 18.

A sajtóközlemény, mint egy pergő dob sorolja a legmegdöbbentőbb adatokat és következtetéseket:

„Az erőszak, akár a kiváltójával szemben irányuló, személyek között vagy kollektív jellegű, óriási dimenziójú, de megelőzhető globális egészségügyi probléma" hangzott el azon a szakmai tájékoztatón, amely a 43. Egészségügyi Gyűlés egyik meghallgatását és az azt követő vitát követte.

Közel 1,7 millió ember lett gyilkosság vagy öngyilkosság áldozata 1999-ben, állítja a World Health Report 2000 (893 000 öngyilkosság, 527 000 gyilkosság és erőszakos halál, 269 000 hadi halott). A fatális erőszak áldozataink nagy része fiatal férfi. Világszerte a gyermekbántalmazások áldozatainak éves száma közel 40 millió. Minden harmadik asszony élete folyamán, erőszakos cselekmény áldozatává válik, állítja az 1999-es Johns Hopkins School Közegészségügyi Riportja.

„Az emberölésekben kimutatható regionális differenciák és a tűzfegyverekkel okozott elhalálozások mutatói arra utalnak, hogy az erőszak jelentős része megelőzhető" mondta dr. Etienne Krug, a WHO Sérülés és Erőszak Megelőzés részlegének igazgatója. Japán, az USA és Brazília emberöléses mutatói 100 000 lakosonként 1,6, 7, illetve 25. Ázsiában a tűzfegyverekkel okozott halálozás majdnem 100-szor alacsonyabb, mint Amerikában! „Nekünk tanulnunk kell ezekből a nemzeteken átívelő differenciákból. Az ilyen belátás elősegítheti a megelőzést, de megadhatja a szükséges választ is" tette hozzá dr. Krug.

Az erőszak egy sokarcú és komplex probléma. Nincs olyan egyedi faktor, amely önmagában megmagyarázná, miért fordulnak egyesek erőszakkal másokhoz, vagy miért van erőszak éppen az érintett közösségben és nem a másikban. Inkább az erőszakot előrejelző, számos szinten kimutatható faktorkombinációk játszanak szerepet. Egyéni szinten például, a heves vérmérséklet és az alko-

holfüggőség azok a rizikófaktorok, amelyek mindenfajta erőszakért felelőssé tehetők. Családi szinten a szülői készségek hiánya a felelős a gyermekbántalmazásokért. Közösségi szinten az asszonyok izolálódása és a negatív párkapcsolat azok a rizikófaktorok, amelyek felelősek az erőszakért. A nemek közötti egyenlőtlenségek, a gazdagok és szegények közötti nagy szakadék, a tűzfegyverekhez való könnyű hozzáférhetőség és az erőszak társadalmi elfogadottsága termékeny talajt biztosíthat az erőszak számára társadalmi szinten. Az erőszak megelőzéséhez tehát minden szinten történő beavatkozásra van szükség, hangzik az okos, de megvalósítható (?) következtetés.

Az Erőszak és Egészség nevezetű szakmai tájékoztatón, amelyet május 17-én tartottak, egy brazíliai tanulmányt ismertettek. A bemutatott adatok azt támasztották alá, hogy a gyilkosság diszproporcionálisan városi jelenség! San Paulóban a gyilkosságok a város legszegényebb kerületeiben fordulnak elő a leggyakrabban, és elsődlegesen a fiatal férfiakat érintik (16–24 év). E csoportban a vezető halálok éppen a megöletés! Az elmúlt évtizedekben a gyilkosságok száma San Paulóban minden tíz évben megduplázódott. A legérintettebb kerületekben egy idő után a jelenség szokásosan stabilizálódott, de onnan átugrott a kialakuló új, nagyon szegény kerületekre.

A 22-es csapdája szituáció jellemző az oktatásra is. Ha az erőszak az iskola körül, vagy magában az iskolában történik, szenved a képzés színvonala is. A képzés azonban egészen mást igényelne, mint az erőszak első helyen történő megelőzését, mondta dr. Nancy Cardia, a San Paulói Egyetem Erőszaktanulmányozási Centrumának kutatási igazgatója. Hozzáadódóan, az erőszak különösen a szegény régiókban, további megterhelést jelent a nyilvános egészségügyi szolgáltatások számára, beleértve az egészségügyi munkásokat is. Az erőszak áldozatainak ápolása ugyanis a humán és financiális források jelentős részét igénybe veszi!

A sérüléstől függetlenül, az erőszak áldozatai elszenvedői lehetnek egy egész sor egészségügyi problémának, mondta dr. Krug. Ezek magukban foglalják a depressziót, a szociális viselkedést, az étkezési zavarokat, a dohányzást, az alkohol- és kábítószer-problémákat. A szexuális erőszak áldozatai szenvedhetnek a nemi úton átvitt betegségekben, vagy a nemkívánt terhesség miatti problémákban. A politikai erőszaknak és konfliktusoknak kitett közösségek gyakran szenvednek az alultápláltság és a ragályos betegségek miatt.

Az erőszakprobléma abszolút nagysága, annak szétágazó és messze ható ereje miatt a WHO tervezi az Első Erőszak és Egészség Világjelentés kiadását 2002 tavaszán. A jelentés elsődleges célkitűzései közé az erőszak, mint globális egészségügyi probléma elleni éberség fokozása, valamint a nyilvános szociális egészségügyi közösségek részéről történő megelőzés fokozása tartoznak.

[Ref.: A WHO sajtóközleménye olyan megdöbbentő adatokat tartalmaz, hogy a referáló rovat vezetője szükségét érezte annak, hogy az adatok felkért közleményként kerüljenek ismertetésre. Engem is mellbeütöttek a számadatok: háromszor több az öngyilkos, kétszer több a meggyilkoltak száma, mint ahány ember esik áldozatául napjaink kisebb, nagyobb háborúinak! Egyértelművé vált, hogy globális jelenséggel állunk szemben, de az, hogy az erőszak megelőzhető, mégpedig minden szinten, az szinte hihetetlen állítás! Pedig minden bizonnyal így van. Ha felismertük az okot és annak forrását, akkor már csak arra van szükség, hogy ha kell, a legnagyobb társadalmi összefogással orvosoljuk azt. Erre kér bennünket a WHO, és ez a jövő egyik legnagyobb feladata is!]

Sándor László dr.

HÍREK

Meghívó

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) és a **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) következő közös programja:

2002. október 28-án „Fizioterápia rheumatoid arthritisben" címmel tartja.

Moderátor:

Désvári Sándorné vezető gyógytornász

Program:

1. *Sólyom Istvánné:* Kezelési lehetőségek a függesztőrácsban: RA-s betegeknél csipő, térd esetében (biomechanika)
2. *Ritz Barbara:* Betegfelvilágosítás, tanácsok RA-s betegek hétköznapi életviteléhez; izületvédelem
3. *Lipovszkyné Nagypál Éva dr.:* Hőre lágyuló műanyagsinek indikációja és alkalmazása
4. *Bálintné Mecseki Márta dr.:* Krioterápia és/vagy hidroterápia az RA-s kéz kezelésében
5. *Tallián Zsuzsanna:* JCA-s gyerekek fizioterápiája, egy-egy ízület kezelése

A tudományos üléseket továbbra is 14^{30} órai kezdettel tartjuk a Lukács Klubban.

Megjelenésére feltétlenül számítunk.

A **Bajcsy-Zsilinszky Kórház Tudományos Bizottsága** tudományos ülést tart az I. Belgyógyászat-Gasztroenterológiai Osztály szervezésében *2002. október 29-én, 14 órakor* a Bajcsy-Zsilinszky Kórház ebédlőjében, mely a Családorvosi Tanszék által támogatott és továbbképzésnek minősül.

A tudományos ülés témái:

Jermendy György dr.: A diabetes mellitus gasztroenterológiai vonatkozása

Zámolyi Károly dr.: A szívbetegség és a máj kapcsolata

Csepreghy Magdolna dr.: A colorectalis tumorok kezelési lehetőségei

Szilvás Ágnes dr.: Gastrointestinalis tumorok és rákmegelőző állapotok újabb diagnosztikai lehetőségei

A **gyermekendokrinológiai munkacsoportok** következő **továbbképző konferenciájára** *2002. november 12-én* kedden 10 és 16 óra között kerül sor a **Budai Gyermekkórházban**.

Program: *Sólyom J. prof.* (II. Gyermekklinika) valamint *Kovács J. dr.* (Szeged): Intersex állapotok, *Soltész Gy. prof.* (Pécsi Gyermekklinika) valamint *Blatniczky L. prof.* (Budai Gyermekkórház): Szénhidrát-anyagcsere endokrin kórképekben, *Micskey É. dr.* (Budai Gyermekkórház) valamint *Sólyom E. dr.* (Miskolc GYEK): Gastrointestinalis hormonok, *Ilyés I. prof.* valamint *Muzsnai Á. dr.* (Budai Gyermekkórház): Pajzsmirigyhormon-háztartás perinatális vonatkozásai, *Péter F. prof.* (Budai Gyermekkórház) valamint *Szécsényi-Nagy I. dr.* (Budai Gyermekkórház): Struma, *Halász Z. dr.* (II. Gyermekklinika): Polyendocrinopathiák

Jelenkezni: *prof. Péter Ferencnél* lehet a Budai Gyermekkórházban.
(1025 Budapest, Bólyai u. 5–7., Fax: 06-1 345-0619)

Továbbképzési pont: 12.
Részvételi díj: 6000 Ft.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályra 2 belgyógyász szakorvos* részére.

Pályázati feltételek: orvosi diploma, magyar állampolgárság, MOK tagság igazolása, közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.
Az állás azonnal betölthető.
Kiemelt bérezés.
Lakás biztosított.
Házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.

Csatolandó: szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány, diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.

Az állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Elek Attila dr.* igazgató főorvostól (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel/Fax: 06-53 351-761)

A **Baranya Megyei Önkormányzat Harkányi Gyógyfürdőkórháza** pályázatot hirdet *röntgen-főorvosi* állás betöltésére. Előnyben részesülnek, akik korábban mozgásszervi betegek diagnosztikájával és egyéb, e téren képalkotó eljárásokkal foglalkoztak. A pályázathoz szakmai önéletrajzot, publikációs jegyzéket kell csatolni, valamint vázolni kell a szakmai és tudományos elképzeléseket.
Az illetményt közös megegyezés alapján határozzuk meg.

A pályázatot a Harkányi Gyógyfürdőkórház igazgatójához (7815 Harkány, Zsigmondy sétány 1.) kell benyújtani, a pályázat megjelenésétől számított két héten belül.

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi állásshelyek betöltésére:

Pszichiátriai Osztály osztályvezető főorvos

A pályázathoz csatolandó:
szakmai önéletrajz; iskolai végzettséget, szakképzettséget igazoló okiratok másolata; tudományos publikációk és egyéb prezentációk jegyzéke; OONY és MOK tagság igazolása; működési nyilvántartásba vétel igazolása; 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány; nyilatkozat, melyben hozzájárul ahhoz, hogy a pályázat elbírálásában résztvevők megismerhetik pályázati anyagát.

Szakorvosi álláshelyek:
belgyógyász, kardiológus, neurológus, pszichiáter, traumatológus, reumatológus, pulmonológus, csecsemő- és gyermekgyógyász és szülész-nőgyógyász.

A pályázatok benyújtásának határideje: az Egyészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül.

Bérezés megegyezés szerint, az állások az elbírálás után azonnal betölthetőek.

Érdeklődni lehet *Vargha Péter dr.* főigazgató főorvosnál. (9400 Sopron, Győri u. 15., 06-99 311-340)

Az **ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete** *tisztiorvosi feladatok* ellátására keres gyakorlattal és klinikai vagy közegészségtan szakvizsgával rendelkező munkatársakat.

A pályázatot *Tasáry Ilona dr.* fővárosi tisztifőorvosnak címezve, a megjelenéstől számított 15 napon belül az alábbi címre várjuk:
ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete
Humánpolitikai Osztály
(1138 Budapest, Váci út 174.).

Az **Országos Onkológiai Intézet** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályra aneszteziológus orvosi* állás betöltésére.

Feltételek:
– szakirányú képesítés vagy szakvizsga előtti állapot,
– angol és/vagy német nyelvtudás.

Bérezés megegyezés szerint.

A pályázathoz csatolandó:
szakmai önéletrajz; végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló iratok másolatai; hozzájárulás ahhoz, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

A pályázat benyújtásának határideje az Egészségügyi Közlönyben történő közzétételt követő 15 nap.

A pályázatokat az Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának kell benyújtani (1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.).

A **Jávorszky Ödön Városi Kórház** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet az alábbi munkahelyek és munkakörök betöltésére:

– *Pszichiátriai Osztály: 2 szakorvos*

– *Neurológiai Osztály: szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló orvos

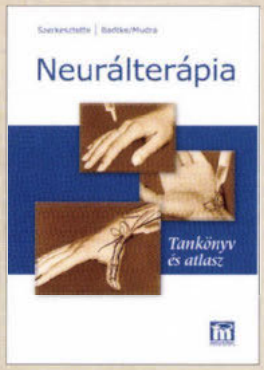
Mindkét esetben szakorvosi ügyeletre jelentkezők pályázatát is várjuk.

Pályázati feltételek: egyetemi diploma másolata, szakvizsgabizonyítvány másolata, részletes szakmai önéletrajz, pályázatai kérelem, OONY, MOK tagsági igazolvány másolata és 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés megegyezés szerint, az állás a pályázatok elbírálása után azonnal betölthető.

Információ és pályázatok benyújtása: *Bodnár Attila dr.* főigazgató főorvos (2600 Vác, Argenti Döme tér 1–3., tel: 06-27 314-496)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Neurálterápia

Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálterápia iránti érdeklődése az utóbbi évtizedekben megnőtt, nem utolsósorban azért, mert a funkcionális szemlélet térhódítása, célszerű alkalmazása a medicinában bizonyos jelenségek új alapokon nyugvó magyarázatát tette lehetővé. A hagyományos kezelés mellett a reflexterápiás és természetes gyógymódokat maguk a betegek is egyre inkább ésszerű alternatívának tartják. Lehetőségei – mint minden más orvosi gyakorlatéi – csak akkor használhatók ki teljesen, ha a vele járó terápiás tevékenység elméletileg és gyakorlatilag egyaránt jól megalapozott.

A szerzők az orvostudomány különböző szakterületein évek óta aktív és sikeres neurálterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálterápiában már jártas kollégák ismereteinek elmélyítését. A szöveg megértését számos illusztráció segíti.

Az alternatív gyógymódok iránt érdeklődőknek, a módszert tanuló, illetve már alkalmazó orvosoknak egyaránt ajánljuk a könyvet.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 200 oldal *Bolti ár:* 3800 Ft

Lencz László

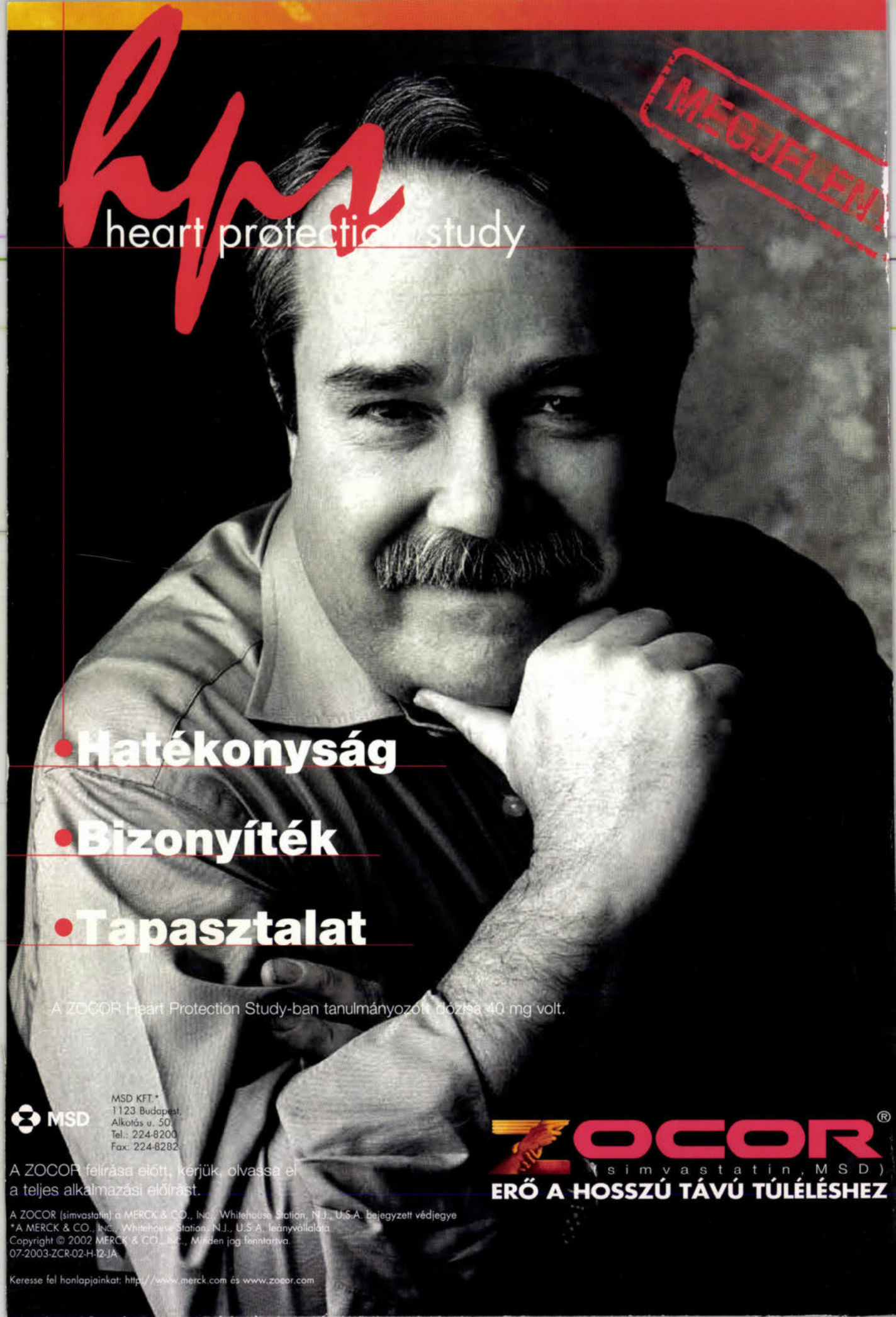
A hagyományos kínai orvoslás

A nem konvencionális orvoslás izgalmas, átfogó rendszere a 4000 éves múltra visszatekintő hagyományos kínai orvoslás. Ez a hiánypótló munka összefoglaló, rendszerező módon dolgozza fel a kínai orvoslás teljes körét, amely – a legismertebb akupunktúra mellett – a dietetikát, a mozgásterápiát és a fitoterápiát is magába foglalja. A téma tudományos áttekintése mellett a könyv értékét növelik a lebilincselően megírt, idézetekkel gazdagított történeti áttekintés és a szerző személyes gondolatai.

Ajánlott a nem konvencionális orvoslásban jártas, vagy azt éppen most elsajátítani kívánó szakembereknek, a hagyományos kínai orvoslás vizsgára készülőknek, a téma iránt érdeklődő orvosoknak és orvostanhallgatóknak, valamint bátran ajándékozható – közérthető stílusa miatt – a laikus olvasónak is.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 4900 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293


MEGJELENT
heart protection study
•Hatékonyság
•Bizonyíték
•Tapasztalat
A ZOCOR Heart Protection Study-ban tanulmányozott dózisa 40 mg volt.
MSD
MSD KFT.*
1123 Budapest,
Alkotás u. 50.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8282
A ZOCOR felírása előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.
ZOCOR®
(simvastatin, MSD)
ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ
A ZOCOR (simvastatin) a MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
*A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © 2002 MERCK & CO., Inc., Minden jog fenntartva.
07-2003-ZCR-02-H-12-JA
Keresse fel honlapjainkat: http://www.merck.com és www.zocor.com

121

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 43. szám 2002. október 27.

490 Ft

A magyarországi cigány lakosság egészségi állapota 2419

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK
A Doppler-ultrahangvizsgálat helye a magzati hypoxia igazolásában 2427

IDŐSZERŰ KÉRDÉSEK
A daganatos megbetegedés kockázatának és a malignus transzformáció jelenségének néhány kérdése a hematológiai gyakorlatban 2435

A GYAKORLAT KÉRDÉSEI
Primeren kombinált orális antidiabetikus terápia 2-es típusú diabetes mellitusban 2441

EGÉSZSÉGÜGY A NAGYVILÁGBAN
Elöregedés, elkedvetlenedés és megváltozott életfelfogás tizedeli a német orvosokat 2449

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2453

HÍREK 2464

ELMELEK TOMÁ KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 43 • 2417–2464 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Vissza a természetbe!

ttka
gia
en

virágpollen allergia ellen

állatszőr allergia ellen

élelmiszer allergia ellen

Erolin®

loratadin

filmtabletta 10x

filmtabletta 30x

szirup 120ml

30-szoros kiszerelésben, 37%-kal olcsóbban!

bbi információ:

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 43. szám – 2002. október 27.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board
Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr., Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Kopper László 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), G. Ramadori dr. (Goettingen), 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 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

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 KÖZOS
KÖNYVTÁRA

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 43. szám – 2002. október 27.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

October 27., 2002. Volume 143. No. 43.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A magyarországi cigány lakosság egészségi állapota
Kósa Karolina dr., Lénárt Beáta dr., Ádány Róza dr. 2419

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A Doppler-ultrahangvizsgálat helye a magzati hypoxia igazolásában
Aranyosi János dr., Zatik János dr., Juhász A. Gábor dr., Fülesdi Béla dr., Major Tamás dr. 2427

IDŐSZERŰ KÉRDÉSEK

A daganatos megbetegedés kockázatának és a malignus transzformáció jelenségének néhány kérdése a hematológiai gyakorlatban
Várkonyi Judit dr. 2435

A GYAKORLAT KÉRDÉSEI

Primeren kombinált orális antidiabetikus terápia 2-es típusú diabetes mellitusban
Winkler Gábor dr., Baranyi Éva dr. 2441

EGÉSZSÉGÜGY A NAGYVILÁGBAN

Elöregedés, elkedvetlenedés és megváltozott életfelfogás tizedeli a német orvosokat
Gaál Csaba dr. 2449

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2453

HÍREK 2464

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2464

Health status of the roma population in Hungary
Kósa, K., Lénárt, B., Ádány, R. 2419

REVIEW ARTICLES

The value of Doppler sonography in the detection of fetal hypoxia
Aranyosi, J., Zatik, J., Juhász, A. G., Fülesdi, B., Major, T. 2427

ACTUAL QUESTIONS

Questions of cancer risk and the malignant transformation in the haematological practice
Várkonyi, J. 2435

QUESTIONS OF PRACTICE

Primary combined oral antidiabetic therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus
Winkler, G., Baranyi, É. 2441

HEALTH IN THE WORLD

German physicians and surgeons are decimated by ageing, low spirit and changing attitude to life
Gaál, Cs. 2449

FROM THE LITERATURE 2453

NEWS 2464

A magyarországi cigány lakosság egészségi állapota

Kósa Karolina dr., Lénárt Beáta és Ádány Róza dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Népegészségügyi Iskola, Debrecen (igazgató: Ádány Róza dr.)

A roma (cigány) népesség helyzete és problémái az érdeklődés előterében állnak Magyarországon, helyzetük javítására számos erőfeszítés történik. Ezek az erőfeszítések, a cigányság helyzetének, egészségi állapotának javítására irányuló programok tervezése és kivitelezése azonban akkor lehet sikeres, ha az a helyzetnek és a problémák okainak alapos ismeretén alapul. A szerzők az egészségügyi szakirodalomban 1980 és 2001 között megjelent, a cigányság egészségi állapotára vonatkozó kutatásokat összegzik. Tárgyalják a cigányságra vonatkozó demográfiai adatokat, áttekintik a terhességgel, szüléssel, csecsemőhalálozással kapcsolatos közleményeket, a roma népesség megbetegedési és halálozási viszonyaira vonatkozó publikációkat, a körükben végzett genetikai vizsgálatokat, az egészségmagatartásukra és az egészségügyi ellátórendszerrel való kapcsolatukra vonatkozó közleményeket, valamint a cigányság társadalmi-gazdasági helyzetét. Elemzik a cigányságra vonatkozó kutatások módszertani nehézségeit, megfogalmazzák a tárgyban megjelent tudományos igényű közleményekkel kapcsolatos legfontosabb aggályaikat, és állást foglalnak a cigányságra vonatkozó kutatások jövőbeni irányára vonatkozóan.

Kulcsszavak: roma (cigány) népesség, kutatás, egészségi állapot, demográfia

Health status of the roma population in Hungary. The status and problems of the roma (gipsy) population have been in the forefront in Hungary and have called for numerous benevolent interventions. Successful planning and implementation of programs aimed at the improvement of their health status must be based on solid facts regarding their problems and the causes behind. The authors give a literature review on research papers discussing the health (disease) status of the Hungarian roma population published between 1980 and 2001. They give a summary on the demography of gipsies, an overview of publications on pregnancy, delivery and infant mortality, on adult morbidity and mortality, on genetic investigations among roma people, as well as on their health behaviour and relations with the health care system, and finally, they give a brief overview of their socio-economic status. The authors sum up the major difficulties of research aimed at roma people, express their concern regarding health research papers published on gipsies; and outline their recommendation on the future direction of research on the health of the roma population.

Key words: roma (gipsy) population, research, demography, health status

A cigányság (roma népesség) helyzete és problémái az elmúlt időszakban több okból is a figyelem előterébe kerültek Magyarországon. Hazánk tervezett csatlakozása az Európai Unióhoz szükségszerűvé teszi a Koppenhágai Kritériumok teljesítését, melyek egyike a kisebbségek tiszteletben tartását és védelmét garantáló intézmények stabilitásának biztosítását írja elő (52). Ennek érdekében született a cigányság helyzetének javítását célzó kormányprogram (2), melynek külön fejezete foglalkozik a cigányság egészségi állapotának javításával, a prevenciót szolgáló szűrő-gondozó szolgáltatások bővítésével. A 2001 augusztusában meghirdetett „Egészséges nemzetért" népegészségügyi programnak külön alfejezete foglalkozik a leginkább a cigányságot sújtó egészségi egyenlőtlenségek csökkentésével (23).

Az Egészségügyi Világszervezet (EVSZ) Európai Régiója által készített Egészség 21 elnevezésű stratégiai dokumentum (az Egészséget Mindenkinek 2000-re elnevezésű korábbi stratégiának a 21. századra átdolgozott változata) is első két célkitűzéseként az európai régió tagállamai közötti egészségi állapot-különbségek csökkentését, illetve az egyes országokon belüli társadalmi-gazdasági csoportok közötti egészségkülönbségek csökkentését jelöli meg, melyet az EVSZ a hátrányos helyzetű csoportok egészségének jelentős javítása révén javasol elérni (36).

A cigányság egészségi állapotát javító intézkedések tervezéséhez alapos helyzetelemzés szükséges, mely lehetőséget teremt a problémák konkrét azonosítására, rangsorolására, a teendők meghatározására, az egészségi állapot javítását célzó intézkedések tervezésére és foganatosítására. Ennek érdekében az alábbiakban a Magyarországon élő roma népesség demográfiai helyzetére, genetikai sajátosságaira, megbetegedési és halálozási viszonyaira, valamint egészségmagatartására vonatkozó, szakmai folyóiratokban és kiadványokban 1980 és 2001 decembere között megjelent vizsgálatok és tanulmányok adatait, eredményeit és következtetéseit összegezzük. A dolgozat megírására serkentett bennünket az is, hogy a cigányság iránti fokozott érdeklődés tanúbizonyságaként az elmúlt időszakban több, a cigányság egészségi állapotával foglalkozó tanulmány jelent meg (63, 64), amelyek azonban nem törekedtek teljességre, és nem tértek ki a hivatkozott szakirodalom kritikus értékelésére.

A cigányság lélekszáma

A roma népesség egészségi állapotának leírását megelőzően fontos meghatározni, hogy pontosan milyen lélekszámú népcsoportról van szó; az elmúlt évtizedek népszámlálásai során nyert adatok azonban a magukat cigány anyanyelvűnek, illetve cigány nemzetiségűnek vallókra vonatkozóan nem nyújtanak egzakt támpontot, hiszen az ingadozás a cigány nemzetiségűek számát illetően messze meghaladja azt a mértéket, amit demográfiai okokkal magyarázni lehetne. Az *1. táblázatban* a cigányság létszámára vonatkozó adatsor jellemzi a szociológusok által jól ismert, az egészségügyben azonban kevéssé hangsúlyozott definíciós problémát (35, 47, 54, 55), melynek lényege, hogy a cigánysághoz való tartozás különféle meghatározások alapján lehetséges. Az egyik meghatározás cigányként csak a cigány anyanyelvűeket tekinti; egy másik definíció szerint cigány az, aki annak vallja magát.

1. táblázat: A magukat cigány anyanyelvűnek és a magukat cigány nemzetiségűeknek vallók száma 1941 és 1990 között

A népszámlálás éve	Cigány	
	anyanyelvű	nemzetiségű
1941	18 640	27 033
1949	21 387	37 598
1960	25 633	56 121
1970*	34 957	–
1980	27 915	6 404
1990	48 072	142 684

* A jelzett évben a választható nemzetiségek között a cigány nemzetiség nem szerepelt.
Forrás: Magyar Statisztikai Évkönyv, Központi Statisztikai Hivatal 2000, 40–42. old.

A hazai roma népesség létszámának meghatározása ezen (önbevalláson alapuló) definíciók alapján, amint azt az *1. táblázatban* közölt népszámlálási adatok mutatják, több szempontból is problematikus. Egyrészt, a kisebbségi hovatartozás vállalását az elmúlt évtizedek változó politikai körülményei nagymértékben befolyásolták (ez nemcsak a cigányság, hanem más kisebbségek esetében is így van). Másrészt, mivel a nemzetiségre vonatkozó kérdés az 1990-es népszámlálásig kizárólagos jelentésű volt (az ezen kérdésre adott válasz egyben választást is jelentett: aki cigány nemzetiségűnek vallotta magát, az azt is deklarálta, hogy nem magyar nemzetiségű); így a romák jelentős része által érzett kettős (cigány és magyar) identitás megjelenítése nem volt lehetséges (74).

A harmadik lehetséges meghatározás szerint azokat kell cigánynak tekinteni, akiket nem cigány környezetük cigánynak tekint. Ez a meghatározás *Kemény és munkatársai* szerint „bizonyosan nem zárja ki azokat, akik öntudatosan vállalják a cigányságukat, de azokat sem, akik erőteljesen megindultak az asszimiláció útján, mert ... a nem cigány környezet a sikeresen asszimilálódókról is még nagyon sokáig számon tartja cigány származásukat" (35). A cigányság egymástól nyelvükben és életformájukban elkülönülő rétegekre, szubkultúrákra tagozódik, azonban valamennyi nyelvi és életformacsoportot egységesen érinti és következésképpen értékítélettel homogenizálja a többségi társadalom nagy részéről megnyilvánuló hátrányos megkülönböztetés, elutasítás és kirekesztés. Ezért a társadalomkutatók jelentős része szerint a fenti, harmadik definíció alkalmazása a szociálpolitikai szempontból problematikus cigány népesség pontosabb meghatározását eredményezheti (54).

1990 után két olyan, országos reprezentatív mintavétellel készült vizsgálat történt az országban, amely a cigány népesség számának, körülményeinek megismerését tűzte ki fő kutatási célként. Az MTA Szociológiai Intézete Kemény István vezetésével 1993–1994-ben folytatott felmérése azokat tekintette cigánynak, akiket nem cigány környezete annak tartott; a kiválasztott körzetekben lakó családokat a helyi közigazgatás, a szociális, egészségügyi és oktatási intézmények szakemberei (mint nem cigány környezet) minősítették cigánynak vagy nem cigánynak (48). A Központi Statisztikai Hivatal 1993-as vizsgálata „jó helyismerettel rendelkező" kérdezőbiztosok megítélése alapján sorolta be a megkérdezetteket „cigány életvitelű", „nem cigány életvitelű", illetve „átmeneti (bizonytalan)" kategóriába (50). A cigányság lélekszámára vonatkozó becslések közül e két felmérés eredményeit elfogadva a magyarországi cigányság lélekszáma a vizsgált időszakban legalább 394 000, legfeljebb 470 000 főre volt tehető *(2. táblázat)*. Az MTA Szociológiai Intézete 1993-as, fent említett vizsgálata szerint az általuk végzett közvetett és közvetlen népességbecslés egybevetésével a legvalószínűbb érték a cigány népesség lélekszámára 455 000 fő (48).

2. táblázat: A magyarországi cigány népesség arányának becslései a Magyar Tudományos Akadémia (MTA) Szociológiai Intézete és a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) vizsgálatai alapján az összlakosság százalékában (%) 1993-ban

	MTA Szociológiai Int.	KSH
Cigány	4,7	3,9
Nem tudja eldönteni	–	0,8
Nem cigány	95,3	95,3

A cigányság területi elhelyezkedése Magyarországon

Az MTA Szociológiai Intézete, illetve a KSH 1993-as vizsgálatainak adatai szerint a romák az ország területén egyenetlenül szétszóródva élnek; több mint 50%-uk az ország északkeleti (Borsod-Abaúj-Zemplén, Szabolcs-Szatmár-Bereg, Hajdú-Bihar, Nógrád, Heves) megyéiben. Ennél alacsonyabb, de jelentős a roma népesség száma a Dél-Dunántúlon (Zala, Somogy, Baranya) és Budapesten is. A területi eloszlási adatok a cigányok urbanizálódására utalnak; érdemes azonban megjegyezni, hogy ez nem csupán a romák városba költözéséből adódik, hanem abból is, hogy a vizsgált időszakban (1971–1994 között) számos község kapott városi rangot. 1993-ban a romák több mint 60%-a községekben, aprófalvakban, és mintegy 14%-a még telepeken, gyakran igen kedvezőtlen körülmények közt élt (37, 43, 56).

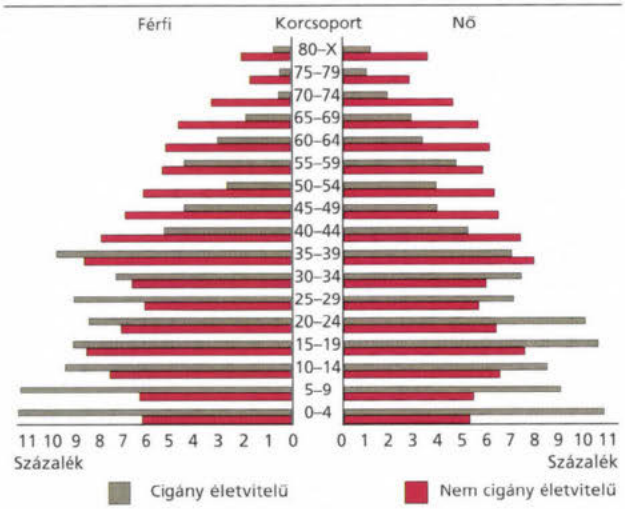
A cigány népesség demográfiai sajátosságai

A cigány népesség nemi és korösszetétele különbözik az ország népességének összetételétől. A KSH 1993-as felmérése szerint a férfi-nő arány a cigányok körében kiegyenlítettebb, mint a lakosság többi részében (cigányok: 1000 férfi/1002 nő, országos arány: 1000 férfi/1101 nő) (50). A cigányság körében az elmúlt évtizedekben bekövetkezett csökkenés ellenére is magasabb a születések aránya, mint az országos átlag (45) *(3. táblázat)*; ennek megfelelően a romák körében a 15 éven aluliak aránya másfélszerese e korosztálynak az ország teljes népességére vonatkoztatott arányához képest. Ugyanakkor a romák körében magasabb a halálozás, emiatt a 60 éven felüli cigányok aránya a cigány lakossághoz viszonyítva csak fele-harmada ugyanezen korosztálynak a teljes népességhez viszonyított arányának (51, 56) *(1. ábra)*. Szórványos adatok alapján feltételezhető, hogy a cigányság körében kisebb a születéskor várható átlagos élettartam is: a meghaltak átlagos kora 12–20 évvel alacsonyabb a nem cigányokhoz képest (20, 62).

Ha az eddigi élveszületési és halálozási trendek a cigány, illetve a teljes népesség körében folytatódnak, akkor *Kemény és mtsai* mértékadónak tekinthető becslése szerint 2016-ban a roma népesség létszáma 650–700 000 körül lesz Magyarországon (43, 45).

3. táblázat: Élveszületési arányszámok 1000 főre a Magyar Tudományos Akadémia Szociológiai Intézete 1970-ben és 1993-ban végzett kutatási adatai alapján

	1970	1993
Magyarországi cigányok	32	28,7
Országos átlag	15	11,3



1. ábra: A cigány és nem cigány életvitelű népesség nemek és korcsoportok szerint
Forrás: Központi Statisztikai Hivatal: A cigányság helyzete, körülményei. Budapest, 1994

Terhesség, szülés, csecsemőhalálozás

Az elmúlt évtizedekben számos publikáció elemezte a terhesség, szülés és csecsemőhalálozás kérdéskörét az ország bizonyos megyéiben (elsősorban Szabolcs-Szatmár és Baranya megyékben), illetve településein élő roma népesség körében; rámutatva arra, hogy körükben az országos átlagnál magasabb a születési arányszám (7, 41) és a csecsemőhalálozás (9, 10, 38, 40, 65, 71). A cigány magzatok súlynövekedése a terhesség 36. hete után szignifikánsan kisebb, mint a nem cigány magzatoké (61). A cigány csecsemők emelkedett perinatalis mortalitása összefügg az átlagnál gyakoribb intrauterin retardációval (16, 18, 73), mely az esetek jelentős részében terminusra született kis súlyú újszülötteket jelent, s csak kisebb részben terminus előtti születéseket (7, 15, 49, 65, 73). A késői csecsemőhalálozás okai között a légző- és az emésztőrendszer betegségei lényegesen gyakrabban szerepelnek, mint a nem cigány csecsemőknél (9, 40). A szuboptimális intrauterin fejlődés, illetve a magas csecsemőhalálozás hátterében számos ok áll, melyek egy része a cigány anyák életmódjával és a családok társadalmi-gazdasági tényezőivel, más része a cigányság kulturális hagyományaival hozható összefüggésbe. A kedvezőtlen életkörülmények (19), az anya igen fiatal kora (7, 11), a terhesgondozás mellőzése (8, 68), a család kedvezőtlen szociális helyzete (12), az anya alacsony iskolázottsága (21) mind növelik kis súlyú csecsemő világra jövetelének és a csecsemőhalálozásnak a valószínűségét, és feltehetően közrejátszanak a cigány anyák viszonylag magas halálozásában is (14). Az életmóddal kapcsolatos tényezők közül kiemelendő, hogy a cigány anyák körében igen magas, 50% körüli a dohányosok aránya (8, 19, 49), és viszonylag magas az alkoholt rendszeresen fogyasztók aránya is (49).

Az újszülött egészségére nézve kedvezőtlen kulturális hagyományok körébe tartozik a korai életkorban történő gyermekszülés: a 18 éves kor előtt gyermeket szülő cigány nők aránya 2,5–4-szerese a nem cigány fiatalkorú anyákénak (11, 39, 49). A gyermek egészsége szempontjából szintén kedvezőtlen a vérrokonok közötti házasságkötés (endogámia) tradíciója, amely fokozhatja a fejlődési rendellenességek bíró újszülöttek világra jövetelének kialakulásának kockázatát (5, 57, 76).

Megbetegedés és halálozás

A cigányság megbetegedési és halálozási viszonyait jellemző, a szakirodalomban fellelhető kisszámú közlemény jelentős része az 1990 előtti időszakból származik. A megbetegedési gyakoriságra vonatkozóan némileg ellentmondó adatok láttak napvilágot: az Ormánság kilenc községében az orvos által ismert betegségek gyakoriságát a cigány lakosság esetében magasabbnak találták, mint a nem cigány lakosság-

nál; a leggyakoribbak a légző- és emésztőrendszer megbetegedései, valamint a fertőző és élősdiek okozta betegségek voltak (51). Szabolcs-Szatmár megyei cigánytelepeken élők közel 70%-át találták parazitával fertőzöttnek (26). *Szirtesi* Kiskundorozsma 400 fős cigánysága körében igen magasnak találta a 30–49 évesek halálozását, a vezető halálok szívinfarktus volt. Ezenkívül gyakoribbnak írta le a vese, a légző- és emésztőszervek, valamint a szem, fül és bőr betegségeit (67). Szabolcs-Szatmár megye három járásának cigány lakosait vizsgálva az 59 év alattiak halálozása magasabb volt mind a megyei, mind az országos átlagnál (20); a vezető halálokot, csakúgy, mint a megyében, a keringési rendszer betegségei adták, második helyen azonban – a megyei átlaggal szemben – nem a daganatok, hanem a légzőrendszer betegségei álltak; cigányok körében a daganatok csak az ötödik leggyakoribb halálokot adták (17). *Czeizel* vizsgálatai szerint a romák körében gyakoribb a laktózintolerancia (22). Északkelet-Magyarországon a gyermekkori agydaganatok (78), Heves megyében a portiocarcinoma (79) előfordulási gyakorisága viszont alacsonyabbnak bizonyult, mint a nem cigány népességben. Egy nem definiált mintában alacsonyabbnak találták a sclerosis multiplex előfordulását cigányok körében nem cigányokhoz képest (42, 70). 309 szabolcs-szatmári sorköteles férfi körében végzett felmérés szerint a cigány fiatalok testmagassága és testsúlya is kisebb volt, mint a nem cigány fiataloké, s több mint háromszor magasabb arányban találták őket katonai szolgálatra alkalmatlannak, mint a nem cigány fiatalokat, döntően szellemi elmaradottság, sajátos fejlődési elmaradottság, illetve alkalmasságot korlátozó korábbi sérülés miatt (13). Az egri kórház pszichiátriai osztályán a cigányok körében magasabbnak találták a pszichiátriai betegségek okozta morbiditást, mint a nem cigányok között (59). Az ország egyik északi megyéjében az 1970 és 1980 közötti időszak adatait feldolgozó tanulmány szerint az öngyilkossági kísérletek nagyobb, a befejezett öngyilkosságok pedig kisebb gyakorisággal fordultak elő cigányok körében a nem cigány populációhoz képest (80). *Gyukits és munkatársai* jelentősen magasabbnak találták a depresszió előfordulását 15–24 éves roma nők körében hasonló korú nem roma nőkhöz képest (31). Ugyancsak *Gyukits* egy borsodi településen viszont nem talált különbséget a roma és nem roma lakosok között a krónikus betegségek gyakoriságát illetően (megjegyzendő, hogy a kutatás nem tért ki az esetleges rejtett morbiditás vizsgálatára) (33).

Genetikai vizsgálatok a hazai cigányság körében

A cigányság a történelem elmúlt századai során többnyire zárt etnikai közösségekben élt szerte Európában (34), amely közösségek nemcsak társadalmi/kulturális, de genetikai értelemben is izolátumoknak minősíthetők. 1074 egy- vagy többgyermekes, házasságban élő magyar cigány nő önkéntes részvételével végzett vizsgálat nagyfokú endogámiát igazolt a magyar cigányság körében is. A vizsgálati populációt alkotó nők 90%-a cigány férfival élt házasságban, s a rokonházasságok aránya 20,9% volt, melyek közel egynegyede (az összes házasság 4,9%-a) első unokatestvérek között jött létre (3). Az eddig ismert vizsgálatok tanúsága szerint az STR-lokuszok allélfrekvencia-mintázata (24), a HLA-antigén, a komplementallélek (53) és az immunglobulin-allotípusok (77) eloszlása a magyarországi cigány lakosság körében eltér az átlagos magyar populációban észlelttől. A vérrokonság ilyen mértéke azonban nemcsak a génkészlet konzerválását, hanem a géndefektusok bedúsulását is elősegíti. A zárt etnikai közösségek esetében indokolt olyan genetikai epidemiológiai vizsgálatok elvégzése, melyek feltárják a különböző betegségekkel, elsősorban a magas prevalenciájú népbetegségekkel szembeni genetikai fogékonyság mértékét. Ezek a vizsgálatok hazánkban nemcsak a cigány, de a magyar közösségekre vonatkozóan is igen hiányosak, így a ma rendelkezésre álló szórványos adatok csak komoly fenntartással értékelhetők.

A cigány lakosság szív- és érrendszeri betegségekkel szembeni fokozott genetikai fogékonyságára utalhatnak azok a vizsgálati eredmények, melyek a thrombosisra, valamint az atherosclerosisra hajlamosító génmutációknak, illetve előnytelen allélvariánsoknak az átlagos magyar populációhoz viszonyított nagyobb gyakoriságát valószínűsítik a roma lakosság körében. A véralvadás V. faktorát kódoló gén ún. Leiden mutációját, mint thrombosisra hajlamosító géndefektust a kelet-magyarországi romák 12,2%-a hordozza homo- vagy heterozigótaként (szemben a magyar populációban észlelt 9,8%-kal) (4). A lipid-anyagcsere (ezen belül is a koleszterin- és triglicerid-metabolizmus) egyes lépéseiben eltérő hatékonysággal közreműködő apolipoprotein E (apo E) fehérje különböző izotípusai közül a magyar gyermekek esetében a hypercholesterinaemiára hajlamosító apo E4 allél 9,8%-os gyakorisággal fordul elő, míg ez cigány gyermekek körében 17,3%-os gyakoriságot mutat, s a protektív allélvariáns (E2) hatásának kifejeződése sem észlelhető (66).

Egészségmagatartás, egészségügyi ellátás

Az iskolás gyermekek egészségmagatartásának feltérképezését és nyomon követését célzó, rendszeresen ismételt nemzetközi vizsgálat [HBSC (Health Behaviour in School-aged Children): az Egészségügyi Világszervezet Európai Irodája koordinálásával számos európai országban végzett, négyévente ismételt vizsgálat tizenévesek egészségmagatartásának követésére] legutóbbi, 1998-ban végzett felmérése szerint Magyarországon a nem cigány iskolásokhoz képest a cigány iskolások körében nagyobb arányban voltak alkoholt napi rendszerességgel fogyasztók, illetve olyanok, akik voltak már részegek. A mintában szignifikánsan magasabb volt a cigány fiúk alkoholfogyasztása a cigány lányokhoz képest; a nem cigány gyermekek esetében hasonló különbséget nem tudtak kimutatni. A tizenéves cigány gyermekek – mind a fiúk, mind a lányok – körében magasabb volt

a napi rendszerességgel dohányzók aránya (27). A cigány gyermekek nagyobb arányban számoltak be kábítószerek (elsősorban marihuána, extasy, speed és szipu) kipróbálásáról, mint a nem cigány gyermekek, és közöttük, a nem cigány gyermekekhez hasonlóan, nagyobb volt a fiúk aránya, mint a lányoké. A cigány diákok 21, a nem cigány diákok 11%-a vélte magát nem egészségesnek (28).

Gyukits és *Ürmös* 15–24 éves nők körében vizsgálta roma és nem roma nők egészségi állapotát és egészségügyi ellátását önmegítélés alapján. Eredményeik szerint a roma és nem roma nők egészségi állapota között nem volt lényeges különbség önmegítélés alapján, de a Beck-féle depressziós skála alkalmazásával nyert eredmények alapján a megkérdezett roma nők körében szignifikánsan gyakoribb volt a depresszió. A roma nők nagyobb gyakorisággal említettek egy éven belüli kórházi kezelést, viszont lényegesen ritkábban vettek részt szűrővizsgálatokon (szérumkoleszterin-, vérnyomásmérés, tüdőszűrés, emlővizsgálat, nőgyógyászati, illetve fogászati szűrés) a nem roma nőkhöz képest (30).

Neményi a cigány anyák és ellátásukra szakosodott intézmények szereplőinek kapcsolatrendszerét vizsgálta többek közt arra keresve a választ, hogy a cigányság nem javuló morbiditási és mortalitási mutatóit magyarázhatja-e legalább részben az egészségügy szereplői és a roma kliensek közti nem megfelelő kommunikáció. A kutatás célja az volt, hogy a különböző roma közösségekhez tartozó fiatal nők saját, valamint gyermekük egészségével, betegségével kapcsolatos felfogását összevesse az ellátásukra szakosodott intézmények képviselőinek ugyanezen témákra vonatkozó felfogásával. A vizsgálat eredményei szerint a roma anyák és az egészségügyi dolgozók két külön világot képviselnek, amelyekben ugyanazon események értelmezése annyira különbözik, mintha eltérő történéseket írnának le.

Az egészségügyi dolgozókkal folytatott interjúkban megjelent az előítéletesség, a romákat tájékozatlansággal, tudatlansággal, korszerű családtervezésre való képtelenséggel vádolva. A kutatás eredményei szerint azonban a cigány anyák ezekben az ismérvekben nem különböztek a velük hasonló korú, iskolázottságú, családi állapotú nőktől. A többségitől eltérő családminták, termékenységi szokások pedig nem a tudatlanság, hanem a cigány közösségekben őrzött tradíciók követésének eredményei (60). A nem cigány szolgáltató és a cigány páciens közt nem ritka a diszkrimináció (32); de ennek híján is az interakciók és kommunikációk a másik félre vonatkozóan hamis interpretációkat eredményezhetnek, melyek következtében tovább mélyülhet a két fél egymás iránti bizalmatlansága, csökkentve az egészségügyi ellátás igénybevételét és hatékonyságát (34).

A cigányság társadalmi-gazdasági helyzete

Az utóbbi évek kutatási eredményei egyre több bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy az egészségi állapotot a genetikai és biológiai faktorok mellett az egyén autonóm döntésének hatókörébe tartozó életmódi elemek (dohányzás, alkoholfogyasztás, táplálkozás, testmozgás stb.), illetve az inkább társadalmi szinten befolyásolható környezet, kultúra, valamint az egészségi állapottal nagyon jelentős összefüggést mutató társadalmi-gazdasági tényezők (iskolázottság, jövedelem, foglalkozás) (6, 25, 69, 72) igen jelentős mértékben befolyásolják (6, 69, 72). Ebből következően bármilyen közösség egészségi állapotának leírásakor érdemes vizsgálni ugyanezen közösség iskolázottságát és foglalkoztatási helyzetét is (amely a jövedelmi viszonyokat determinálja).

A romák iskolázottsági mutatói erősen eltérnek az egész népességre vonatkozó értékektől; a cigányok és nem cigányok iskolázottsági szintje közti távolság, bár a korábbihoz képest kisebb mértékben, de az 1970–1980-as években is növekedett (45). Az általános iskolát elvégzők aránya ugyan nőtt , de a nem cigány népességhez képest a romák körében még mindig magasabb a 8 osztályt be nem fejezettek, vagy csak 8 általánost végzettek aránya, és alacsonyabb az érettségizettek és felsőfokú végzettségűek aránya (44, 51, 56, 58) *(4. táblázat)*. Az alacsony iskolai végzettség hosszú távú következményekkel jár a cigányság körében is, hiszen az iskolázottság döntően befolyásolja az egyén munkaerő-piaci lehetőségeit és jövedelemszerző képességét (46, 75).

Az alacsony iskolázottságú rétegeket a magasabb iskolai végzettségűeknél hátrányosabban érintik a gazdasági helyzet változásai és a munkaerő-piaci viszonyok átalakulása. Az 1980-as évek közepétől a cigányok nagy része kiszorult a munkaerőpiacról; foglalkoztatottságuk csökkenésével együtt járt a munkanélküliek és inaktív keresők számának növekedése. Az aktív keresők körében a fizikai foglalkozásúak, azon belül a segéd- és betanított munkások közé sorolt foglalkozásúak vannak túlsúlyban; az országos átlagnál alacsonyabb a szellemi tevékenységet folytatók és a szakképzett munkavállalók aránya (50, 58). A romák munkanélküliségében az iskolázottságban való elmaradás mellett a lakóhely is szerepet játszik: a munkanélküliség elsősorban azokat sújtja, akik az ország keleti, északkeleti részében, valamint községekben élnek, ahol a városokhoz képest általában is magasabb a munkanélküliek aránya (45).

4. táblázat: A cigány, átmeneti és nem cigány életvitelű lakosság százalékos megoszlása iskolai végzettség szerint 1993-ban a Központi Statisztikai Hivatal vizsgálata alapján

Iskolai végzettség	Cigány életvitelű (%)	Átmeneti életvitelű (%)	Nem cigány életvitelű (%)
< 8 általános iskola	9,8	4,5	1,1
Befejezett 8 általános iskola	44,8	44,5	24,1
Középfokú végzettség	25,7	35,0	29,2
Középfokú végzettség + érettségi	13,6	9,2	31,0
Felsőfokú végzettség	6,2	6,8	14,6
Összesen	100	100	100

A cigányság egészségi állapotával kapcsolatos kutatások kritikája

A cigányság egészségi állapotának jellemzését nemcsak az nehezíti, hogy az arra vonatkozó eredeti kutatások és publikációk száma igen alacsony, és azok jelentős része egy-két évtizeddel ezelőtti állapotot tükröz, hanem az is, hogy csaknem mindegyikük esetében kutatásmódszertani aggályok vethetők fel, amelyek miatt az eredmények kivetíthetősége a magyarországi roma népesség egészére megkérdőjelezhető. Általános módszertani probléma, hogy nem derül ki, milyen definíció alapján történt a vizsgálatok alanyainak („cigányok") kiválasztása, s azt kik végezték; a cigányság összlétszámára vonatkozóan (mely az arányszámmutatók kiszámításához nélkülözhetetlen) nincs megjelölve adatforrás; a statisztikai elemzések felületesek, sőt nemritkán hibásak. A publikációk többsége egy kisebb közösség (falu vagy megye) valamilyen szempontból a többségtől eltérő, kedvezőtlen helyzetű cigány lakosait tette vizsgálat tárgyává; ezen közlemények eredményei későbbi összefoglaló cikkekben már mint a magyarországi cigány népesség egészére jellemző adatok kerülnek idézésre. Mindezen túlmenően az általunk idézett eredeti kutatások gyakorlatilag mindegyike keresztmetszeti vizsgálat, amely pillanatfelvételt nyújt a vizsgált népességről, így a feltárt helyzet magyarázatára szolgáló oksági következtetések levonására egyáltalán nem alkalmas. Az irodalomkeresés során nem találtunk a cigányság egészségi állapotát és társadalmi-gazdasági helyzetét együttesen vizsgáló tanulmányokat.

Mindazonáltal a fenti módszertani kritikát figyelembe véve is megállapítható, hogy a szakirodalmi adatok nem cáfolják azt az egészségügy számos szereplője által fenntartott vélekedést, hogy a cigányság – legalábbis annak kedvezőtlen körülmények között élő része – egészségi állapota számos tekintetben elmarad az európai viszonylatban szintén kedvezőtlen országos átlagtól, és nincs okunk feltételezni azt, hogy ez a helyzet az utóbbi években drámaian változott (javult) volna.

Következtetés: szükséges-e a cigányság egészségi állapotát vizsgálni

Mindenképpen szükséges elemezni azokat a háttértényezőket, amelyek a magyarországi cigányság egészségi állapotának a nem cigány népességhez képest egyértelműen kedvezőtlen helyzetét döntően befolyásolják. Mivel azonban a hazai és nemzetközi kutatások eddigi eredményei alapján nem azonosíthatók olyan genetikai vagy biológiai tényezők, amelyek a roma népességnek az átlaghoz képest kedvezőtlenebb egészségmutatóit átfogóan megmagyaráznák, ezért véleményünk szerint a cigány lakosság körében csak olyan genetikai tényezők vizsgálata indokolt és szükséges (csakúgy, mint a nem cigány lakosság esetében), amelyek az életminőséget jelentősen befolyásoló örökletes betegségek, valamint a népbetegségek kialakulásának kockázatát növelik. Ezen genetikai faktorok vizsgálata révén a magas kockázattal rendelkezők azonosíthatók, a szűrővizsgálatok és a megelőzés hatékonysága pedig fokozható. A cigányság egészségi állapotára irányuló további, *leíró* jellegű epidemiológiai vizsgálatok végzése csak azért, hogy a nem cigány lakossággal összehasonlítva különbségeket találjunk, nem indokolt; a leíró jellegű epidemiológiai vizsgálatok ugyanis nem adnak támpontot a hátrányok *okainak* feltárásához. A cigányság kedvezőtlen egészségmutatóinak hátterében a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok szerint igen kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzetük áll; a kettő közti összefüggésben az etnikai hovatartozás mindössze mint – epidemiológiai értelemben – zavaró tényező (confounder) szerepel. A kedvezőtlen társadalmi-gazdasági helyzet és az egészségi állapot összefüggését magyar példák is megerősítik: *Gyukits* vizsgálata a krónikus betegségek gyakoriságát roma és nem roma lakosok között nem találta különbözőnek egy olyan borsodi faluban, ahol szinte mindenki munkanélküli volt (33); *Neményi* a gyermeknevelléssel és családtervezéssel kapcsolatos magatartás tekintetében nem talált különbséget roma nők és hozzájuk hasonló korú, iskolázottságú és családi állapotú nem roma nők között (60).

Az egészségi állapotnak az etnikai hovatartozás függvényében történő vizsgálata esetén figyelembe kell venni az országgyűlés által 1992-ben elfogadott adatvédelmi törvényt , amely a faji eredetre, a nemzeti, nemzetiségi és etnikai hovatartozásra, valamint az egészségi állapotra vonatkozó adatot „különleges adat"-nak minősíti, s kezelését az érintett írásbeli hozzájárulásához vagy törvényi felhatalmazáshoz köti. E törvény hatályba lépése a roma népesség bizonyos egészségi állapotmutatóinak gyűjtésére irányuló korábbi intézményes gyakorlatot megszüntette, a roma népesség egészségi állapotát vizsgáló kutatásokat pedig jelentősen megnehezítette. Ez azonban nem feltétlenül sajnálatos, hiszen a törvény célja a személyes adatok fölötti, mindenkit megillető önrendelkezés biztosítása volt.

Abból következően, hogy az eddigi széleskörű kutatási adatok mind azt támasztják alá, hogy az egészségi állapotot döntően életmódi és társadalmi tényezők befolyásolják, nem pedig az etnikai hovatartozás, a cigányság egészségi állapotát a továbbiakban olyan *elemző* (analitikai) jellegű epidemiológiai vizsgálatokkal célszerű górcső alá venni, melyek egyúttal a cigányság társadalmi-gazdasági helyzetét is feltárják. A jövőbeni vizsgálatoknak meg kell válaszolniuk azt a kérdést, hogy az iskolázottság, a foglalkoztatás, a jövedelem, az életmód és az egészség összefüggését feltáró nemzetközi megfigyelések érvényesek-e Magyarországon is. Ha igen, aminek ellenkezőjét feltételezni nincs okunk különösen az Országos Lakossági Egészségfelmérés (OLEF) 2000 most közölt eredményit ismerve, akkor kijelölhető az intervenciók azon köre, amely az iskolai végzett-

ség, a munkavállalás és a jövedelemszerző képesség pozitív irányú megváltoztatása révén várhatóan nemcsak a cigányság, hanem minden, a jelenlegi magyar átlaghoz képest hátrányos helyzetű társadalmi réteg és csoport egészségi állapotának lényeges javulását eredményezheti.

IRODALOM: 1. 1992. évi LXIII. törvény a személyes adatok védelméről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról. – 2. A Kormány 1093/1997 (VII.29.) határozata a cigányság élethelyzetének javítására vonatkozó középtávú intézkedéscsomagról. – 3. *Assal, S., Susánszky, É., Czeizel, E.:* High consanguinity rate in Hungarian gipsy communities. Acta Paediatr. Hung., 1991, *31*, 299-304. – 4. *Balogh, I., Póka, R., Losonczy, G. és mtsa:* High Frequency of Factor V Leiden Mutation and Prothrombin 20210A Variant in Romanies of Eastern Hungary. Thromb. Haemost., 1999, *82*, 1555-1556. – 5. *Bellyei, A., Czeizel, E.:* A higher incidence of congenital structural talipes equinovarus in gypsies. Hum. Genet., 1983, *33*, 58-59. – 6. *Blane, D., Brunner, R., Wilkinson, R. (szerk.):* Health and social organization. Routledge, London, 1996. – 7. *Bodnár L.:* A cigány szülőnők (újszülöttek) demográfiai jellemzőinek változása Szabolcs-Szatmár megyében. Orv. Hetil., 1980, *121*, 1571-1576. – 8. *Bodnár L.:* A cigány terhesek magatartása és egészségügyi ellátása. Orv. Hetil., 1980, *121*, 3107-3111. – 9. *Bodnár L.:* A cigány csecsemők halálozása és a haláloki megoszlás alakulása Szabolcs-Szatmár megyében 1959–1978 között. Népegészségügy, 1981, *62*, 362-366. – 10. *Bodnár L.:* A cigány csecsemők halálozása 1958–1978 között Szabolcs-Szatmár megyében az egészségügy fejlődésének függvényében. Orv. Hetil., 1981, *122*, 1903-1911. – 11. *Bodnár L.:* A cigány nők terhességeinek társadalmi, demográfiai jellemzői Szabolcs-Szatmár megyében. II. Biológiai tényezők. Az anyai életkor és a szülési sorrend. Népegészségügy, 1981, *62*, 35-39. – 12. *Bodnár L.:* A cigány nők terhességeinek társadalmi, demográfiai jellemzői Szabolcs-Szatmár megyében. IV. A szociális-gazdasági tényezők szerepe. Népegészségügy, 1981, *62*, 308-314. – 13. *Bodnár L.:* Sorköteles cigány fiatalok egészségi állapota és szociális jellemzői. Honvédorvos, 1982, *34*, 17-31. – 14. *Bodnár L.:* Cigány nők gesztációs eseményei: I. Anyai halálozás. Magyar Nőorv. Lapja, 1983, *46*, 136-139. – 15. *Bodnár L.:* Intrauterin retardáció gyakorisága cigányokban. Orv. Hetil., 1983, *124*, 1381-1384. – 16. *Bodnár L.:* Házasságon kívüli születések cigányokban. Orv. Hetil., 1984, *125*, 1387-1390. – 17. *Bodnár, L.:* Vezető halálokok cigányoknál. Népegészségügy, 1984, *65*, 279-283. – 18. *Bodnár L., Babosi Gyné, Batári Fné:* Fokozott gondozást igénylő terhes cigány nők: II. A magzatok méhen belüli fejlődése. Magyar Nőorv. Lapja, 1985, *48*, 165-168. – 19. *Bodnár L., Bodnár Iné:* Telepi viszonyok és a „koraszülés". Egészségtud., 1982, *26*, 53-61. – 20. *Bodnár L., Hagymási J.:* A cigányok halálozása Szabolcs-Szatmár megye három járásában. Demográfia, 1980, *23*, 97-111. – 21. *Boóczné Sáfár Gy.:* A csecsemőhalálozás társadalmi vonatkozásai. Esély, 1991, *3*, 40-49. – 22. *Czeizel, E., Flatz, G., Flatz, S. D.:* Prevalence of primary adult lactose malabsorption in Hungary. Hum. Genet.,1983, *64*, 398-401. – 23. Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 7. alfejezet. Eü. Közlöny, 2001, *51*, 2272-2276. – 24. *Egyed, B., Füredi, S., Angyal, M. és mtsai:* Analysis of eight STR loci in two Hungarian populations. Int. J. Legal. Med., 2000, *113*, 272-275. – 25. *Evans, R. G., Barrer, M., Marmor T. R.:* Why are some people healthy and others not? The determinants of health of populations. Aldine de Gruyter, New York, 1994. – 26. *Gaál L., Márton M., Simon Sné és mtsai:* Szabolcs-Szatmár megyei cigánytelepek parazitológiai helyzete a településegészségügyi viszonyok tükrében. Népegészségügy, 1981, *62*, 107-109. – 27. *Gordos, Á.:* Káros szenvedélyek az általános iskolás cigány és magyar gyermekek körében. Med. Univ., 2000, *33*, 201-203. – 28. *Gordos Á., Aszmann A.:* Káros szenvedélyek az általános iskolás cigány és nem cigány gyermekek körében. Népegészségügy, 2000, *81*, 11-19. – 29. *Gyódi, E., Benczur, M., Petrányi, G. és mtsai:* The HLA antigen distribution in the Gipsy population in Hungary. Tissue Antigens, 1981, *18*, 1-12. – 30. *Gyukits Gy., Ürmös, A.:* A roma nők véleménye egészségi állapotukról és egészségügyi ellátásukról. Mentálhigiéne és pszichoszomatika, 1999, *10*, 54-60. – 31. *Gyukits, Gy., Ürmös, A., Csoboth, Cs. és mtsa:* A depressziós tünetegyüttes előfordulása a fiatal roma nők körében. LAM, 2000, *10*, 911-915. – 32. *Gyukits Gy.:* Az egészségügy vesztesei. Beszélő, 2000, 98-106. – 33. *Gyukits, Gy.:* A krónikus betegségek gyakorisága a roma lakosság körében. LAM, 2001, *11*, 237-239. – 34. *Hajioff, S., McKee, M.:* The health of the Roma people: a review of the published literature. J. Epid. Commun. Health, 2000, *54*, 864-869. – 35. *Havas G., Kemény I., Kertesi G.:* A relatív cigány a klasszifikációs küzdőtéren. Kritika, 1998, *3*, 31-33. – 36. Health 21 (Egészség 21.) European Health for All Series No. 6 World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen 1999. – 37. *Hoóz I.:* A társadalmi folyamatok és a cigánynépesség. In Cigánylét. Szerk.: Utasi, Á., Mészáros, Á. Budapest, MTA Politikai Tudományok Intézete, 1991, 54-78. – 38. *Horváth M.:* Cigánycsecsemők halálozása Baranya megyében 1973–1977 között, városok és járások szerint. Demográfia, 1978, *2-3*, 366-370. – 39. *Horváth M.:* A szülések alakulása Dél-Baranyában életkor és cigány származás alapján. Demográfia, 1979, *4*, 371-374. – 40. *Horváth M.:* Cigánycsecsemők halálozásának sajátosságai Baranya megyében. Demográfia, 1979, *22*, 110-120. – 41. *Horváth M.:* Adatok a cigány szülések számának alakulásához Baranya megyei tapasztalatok alapján (1963–1980). Demográfia, 1982, *25*, 520-524. – 42. *Kálmán, B., Takács, K., Gyódi, I. és mtsai:* Sclerosis multiplex in gypsies. Acta Neurol. Scand., 1991, *84*, 181-185. – 43. *Kemény I.:* A magyarországi roma (cigány) népességről. Magyar Tudomány, 1997, *6*, 644-655. – 44. *Kemény I.:* A romák és az iskola. Beszélő, 2001, *1*, 62-68. – 45. *Kemény I., Havas, G.:* Cigánynak lenni. In Társadalmi Riport. Szerk.: Andorka, R., Kolosi, T., Vukovich, Gy. TÁRKI, Budapest, 1996. – 46. *Kertesi, G.:* Cigány gyerekek az iskolában, cigány felnőttek a munkaerőpiacon. Közgazd. Szemle, 1995, *XLII*, 30-65. – 47. *Kertesi G.:* Az empirikus cigánykutatások lehetőségéről. Replika, 1998, *29*, 201-222. – 48. *Kertesi G., Kézdi G.:* A cigány népesség Magyarországon. Socio-typo, Budapest, 1998. – 49. *Kóbor J., Horváth M., Pejtsik B. és mtsai:* Alacsony születési súly gyakorisága és halmozottan hátrányos helyzet, különös tekintettel a cigány lakosságra. Demográfia, 1988, *31*, 251-257. – 50. *Központi Statisztikai Hivatal:* A cigányság helyzete, életkörülményei 1993. KSH, Budapest, 1994. – 51. *Komlósi M., Knáb E., Szikszay E. és mtsa:* A cigány lakosság egészségi állapota (Általános morbiditási vizsgálat a Baranyában élő cigány lakosság körében) I. Népegészségügy, 1985, *66*, 305-307. – 52. Koppenhágai Kritériumok. European Council, 1993. http://europa.eu.int/comm/enlargement/pas/ phare/wip/copenhagen.htm Lekérve 2001. jan. – 53. *Kramer, J., Kassai, T., Tauszik, T. és mtsa:* Complement C2, C3, C4 and factor B allele distribution in the Gipsy population in Hungary. Immunol. Lett., 1990, *24*, 11-12. – 54. *Ladányi J., Szelényi I.:* Ki a cigány? Kritika, 1997, 12, 3-6. – 55. *Ladányi, J., Szelényi, I.:* Az etnikai besorolás objektivitásáról. Kritika, 1998, *3*, 33-35. – 56. *Mészáros Á., Fóti J.:* A cigány népesség jellemzői Magyarországon. Stat. Szemle, 1996, *74*, 908-929. – 57. *Martinez-Frias, M. L,. Bermejo, E.:* Prevalence of congenital anomaly syndromes in a Spanish gypsy population. J. Med. Genet., 1992, *29*, 483-486. – 58. *Molnár L., Skultéty L.:* Egy vita margójára, avagy mit is tudunk a romákról? Szociológiai Szemle, 1999, *2*, 101-122. – 59. *Moretti, M., Kurimay, T., Molnár, Zs. és mtsa:* Az asszimiláció ára (Cigány betegek és családjuk körében végzett vizsgálatok). Psychiatria Hungarica, 1997, *12*, 5-18. – 60. *Neményi M.:* Terhesség, szülés, gyermekgondozás. Esély, 1998, *2*, 20-56. – 61. *Papp Cs., Szabó Gyné, Tóth-Pál E. és mtsa:* A magzati súlynövekedés üteme és variációi 1988/89-ben. Orv. Hetil., 1991, *132*, 1865-1870. – 62. *Pik K.*. A munkavégzés és az egészségi állapot összefüggése. In Cigánylét. Szerk.: Utasi, Á., Mészáros, Á. MTA Politikai Tudományok Intézete, Budapest, 1991, 161-178. old. – 63. *Prónai Cs.:* A magyarországi cigányok egészségi állapota a XX. század utolsó évtizedében. Kisebbségkutatás, 2000, *9*, 631-637. – 64. *Puporka L., Zádori Zs.:* A magyarországi romák egészségi állapota. 1999. Világbank-Magyarországi Regionális Képviselet. NGO tanulmányok. 2. szám. – 65. *Szabó R., Raffay B., Rex-Kis B.:* A ráckevei járás cigány lakosságának születési és csecsemőhalálozási adatai az 1966–1982. évekből. Népegészségügy, 1984, *65*, 23-28. – 66. *Szalai, Cs., Czinner, A., Császár, A.:* Influence of apolipoprotein E genotypes on serum lipid parameters in a biracial sample of children. Eur. J. Pediatr., 2000, *159*, 257-260. – 67. *Szirtesi Z.:* A cigányság egészségügyi helyzete. Agroinform, Budapest, 1998. – 68. *Szombati Zs., Bobkó P., Szabó B.:* A cigány terhesek életkörülményeinek hatása az élveszületésre és a perinatális mortalitásra. Népegészségügy, 1985, *66*, 28-31. – 69. *Tahin T., Jeges S., Lampek K.:* Iskolai végzettség és egészségi állapot. Demográfia, 2000, *43*, 70-92. – 70. *Takács, K., Kálmán, B., Gyódi, E. és mtsai:* Association between the lack of HLA-DQw6 and the

low incidence of multiple sclerosis in Hungarian Gypsies. Immunogenetics, 1990, *31*, 383-385. – 71. *Tóth-Pál, E.:* Quality and quantity ratios of obstretic care in the gypsy and non-gypsy population in Hungary. Int J. Gynaecol. Obstet., 1994, *46*, 63-64. – 72. *Tóth I., Pauka, T.:* Az egészségi állapot egyenlőtlenségei a különböző demográfiai és társadalmi csoportokban II. Népegészségügy, 1989, *70*, 360-364. – 73. *Tóth P.:* A dysmaturitás ismétlődése. Orv. Hetil., 1983, *124*, 3155-3158. – 74. *Tuza T.:* Romológiai ismeretek. Kölcsey Ferenc Református Tanítóképző Főiskola, Debrecen, 1998. – 75. *Utasi Á., Mészáros Á.:* Cigánylét. MTA Politkai Tudományok Intézete, Budapest, 1991. – 76. *Váradi, V., Szabó, L., Papp, Z.:* Syndrome of polydactyly, cleft lip/palate or lingual lump, and psychomotor retardation in endogamic Gypsies. J. Med. Genet., 1980, *17*, 119-122. – 77. *van Longhem, E., Tauszik, T., Hollán, S. R. és mtsa:* Immunoglobulin allotypes in Hungarian Gypsies. Relationship to populations from India. J. Immunogenet., 1985, *12*, 131-137. – 78. *Velkey I., Nagy K., Dobai, J.:* A gyermekkori agydaganatok gyakoriságának változása Északkelet-Magyarországon. Orv. Hetil., 1995, *136*, 2217-2219. – 79. *Vörös Z., Wernigg R., Farkas M.:* A porcio karcinoma morbiditása cigány nők között. Eü. Munka, 1990, *37*, 81-85. – 80. *Zonda, T., Lester, D.:* Suicide among Hungarian gypsies. Acta Psychiatr. Scand., 1990, *82*, 381-382.

(Kósa Karolina dr., *Debrecen*, Pf. 2. 4012
e-mail: k.kosa@sph.dote.hu)

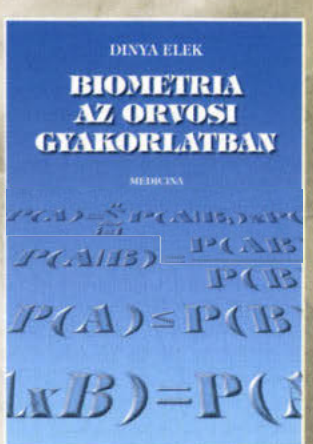
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ
ajánlata

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 szervződést, 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

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

MEDICINA

A Doppler-ultrahangvizsgálat helye a magzati hypoxia igazolásában

Aranyosi János dr.[1], Zatik János dr.[1], Juhász A. Gábor dr.[1], Fülesdi Béla dr.[2] és Major Tamás dr.[1]

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr.)[1]
Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Tanszék (igazgató: Fülesdi Béla dr.)[2]

A Doppler-ultrahang az elmúlt két évtizedben a szülészeti diagnosztika rutin módszerévé vált. A terhesség kezdetétől betekintést nyújt az uteroplacentaris és a magzati artériás, vénás vérkeringésbe. Meghatározó szerepű az oxigénhiány miatti veszélyállapot korai felismerésében, mert a véráramlás szabálytalan formái a terhességi kórkép tüneteinek megjelenése előtt igazolhatók. A magzati keringés ultrahangvizsgálata segíti a klinikai diagnózis tisztázását, a magzat terhesség és vajúdás alatti állapotának észlelését, a funkcionális tesztek megfelelő ütemezését és a szülés optimális időpontjának meghatározását. A szerzők az akut és krónikus hypoxia magzati vérkeringésre gyakorolt hatásait tekintik át. Az irodalmi adatok és a gyakorlati tapasztalat alapján ismertetik a Doppler-ultrahangvizsgálat klinikai alkalmazásának jelentőségét a terhesség és a szülés során fellépő magzati oxigénhiány korai felismerésében.

Kulcsszavak: hypoxia, magzati keringés, Doppler-ultrahang

The value of Doppler sonography in the detection of fetal hypoxia. Doppler ultrasound has become a part of routine antenatal fetal surveillance during the past two decades. It provides insight into the uteroplacental and fetal arterial, venous circulation noninvasively. Doppler examination has a key role in the detection of hypoxic risk since abnormal blood flow patterns can be demonstrated before the clinical manifestation of fetal disorder. Doppler velocimetry facilitates judgment in the diagnosis, monitoring fetal well-being during pregnancy and labor, scheduling antenatal tests and timing delivery. Authors review the effects of chronic and acute hypoxia on fetal hemodynamics. On the basis of the present knowledge and experience a brief summary is given about the role of Doppler velocimetry in the early detection of hypoxic fetal jeopardy during pregnancy and labor.

Key words: hypoxia, fetal hemodynamics, Doppler velocimetry

A magzat életjelenségei közül évezredekig csupán a magzatmozgásokat ismerték, a szívműködést először egy francia belgyógyász azonosította hallgatózással 1821-ben. A külső elektrokardiográfiát 1909-től kezdték alkalmazni, 1959-ben alkották meg az első folyamatos, és 1966-ban a szakaszos hullámkibocsátású Doppler-készüléket, amelyeket a szülészetben eleinte a magzati szívműködés kimutatására, később a szívfrekvencia folyamatos ellenőrzésére használtak (16). Az arteria umbilicalis véráramlását ultrahang alkalmazásával elsőként *Fitzgerald* és *Drumm* mutatta ki 1977-ben, a magzati aorta Doppler-vizsgálatáról *Eik-Nes* munkacsoportja számolt be 1980-ban (14, 15). A színkódolt működésű készülékekkel 1986 után az arteria carotis interna és a Willis-kör ágainak gyors és reprodukálható mérése is lehetővé vált (29, 43). A Doppler-ultrahangvizsgálatot a legtöbb magzati szerv és az uteroplacentaris erek véráramlásának jellemzésére hasznosították, miközben a korszerű szülészeti gyakorlat elengedhetetlen módszerévé vált és javallatainak köre kibővült (28, 41).

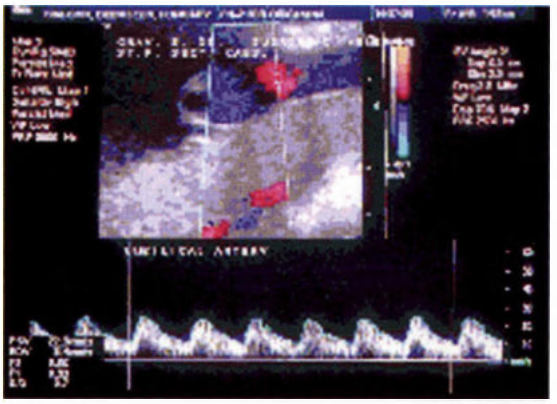
Hazánkban a terhesgondozás során a magzati állapot észlelése többlépcsős monitorozáson nyugszik. Napjainkban a magzatmozgások számolása, a szívműködés regisztrálása: a non-stress teszt, a fizikális és oxytocinterheléses teszt, valamint ezeken túl a lepény érettségéről és a magzatvíz mennyiségéről is tájékoztató biofizikai profil jelenti a magzati keringés Doppler-ultrahangvizsgálatát megelőző diagnosztikus lehetőségeket (24). A non-stress teszt a magzati szívfrekvencia szülés előtti elektronikus regisztrálása. A 120–160/min tartományú alapfrekvencia, a >10 oszcilláció és a magzatmozgásokat követő frekvenciaemelkedés megfelelő magzati oxigenizációt és lepényi respirációs teljesítményt igazol, de csak a pillanatnyi állapotot tükrözi. A technológiai fejlődés ellenére a magzati hypoxia korai felismerésére önmagában egyik módszer sem alkalmazható teljes biztonsággal. A diagnosztikus eszköztár gazdagsága mellett a magzati perinatalis morbiditás és mortali-

Rövidítések: NST = non-stress teszt; BFP = biofizikai profil; AREDV = végdiastolés áramlás hiánya vagy megfordult iránya; (absent or reversed end-diastolic velocity); ACM = arteria cerebri media; M = statisztikai átlagérték; SD = standard deviáció; SLE = szisztémás lupus erythematosus; RI = rezisztenciaindex: (S–D)/S (S = legnagyobb systolés sebesség, D = végdiastolés sebesség); PI = pulzatilitási index: (S–D)/M (S = legnagyobb systolés sebesség, D = végdiastolés sebesség, M = S és D átlaga)

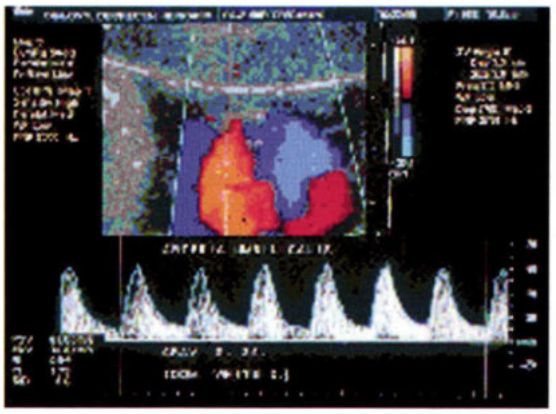
tás, a gyermekkori neurológiai és mentális fejlődési zavar, továbbá a felnőttkori ischaemiás szívbetegség, diabetes hátterében gyakran a méhen belül elszenvedett oxigénhiányos károsodás áll (8, 30). Tovább fokozza a hatékony vizsgálómódszer iránti igényt, hogy a hypoxiás ártalmak negyede a szülés megindulása előtt alakul ki (42). A terhesség során végzett Doppler-ultrahangvizsgálat elsődleges célja az uteroplacentaris és a magzati hemodinamika változásainak korai felismerése.

Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a magzati keringés vizsgálata meghatározó szerepű a csökkent oxigénellátás okozta veszélyállapotok felismerésében (2). Az artériás és vénás véráramlás eltérései Doppler-vizsgálattal pontosan mérhetők, és a hypoxia okozta védekezési reflexek a fokozott agyi és csökkent perifériás vérellátás megjelenését igazolják (22, 35). A metaanalízisek tanúsága alapján a Doppler-ultrahangvizsgálat megfelelő alkalmazásával a veszélyeztetett terhességek perinatalis eredményeinek javulása várható (3). A magzati keringés ultrahangvizsgálata egyaránt segíti a klinikai diagnózis tisztázását, a magzat terhesség és vajúdás alatti állapotának észlelését, a funkcionális tesztek megfelelő ütemezését és a szülés optimális időpontjának meghatározását.

Munkánk célja az akut és krónikus hypoxia magzati vérkeringésre gyakorolt hatásainak áttekintése. Az irodalmi adatok és gyakorlati tapasztalataink összegzése alapján ismertetjük a Doppler-ultrahangvizsgálat klinikai alkalmazásának jelentőségét a terhesség és a szülés során fellépő magzati oxigénhiány korai felismerésében.



1. ábra: Az arteria umbilicalis áramlási képe élettani terhesség második felében. A gyors systolés és diastolés sebesség alacsony placentaris vascularis ellenállásra utal

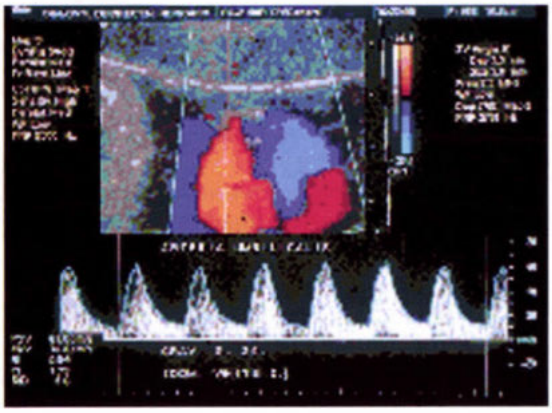


2. ábra: Fokozott áramlási ellenállás az arteria umbilicalisban, a diastolés sebesség jelentős csökkenésével

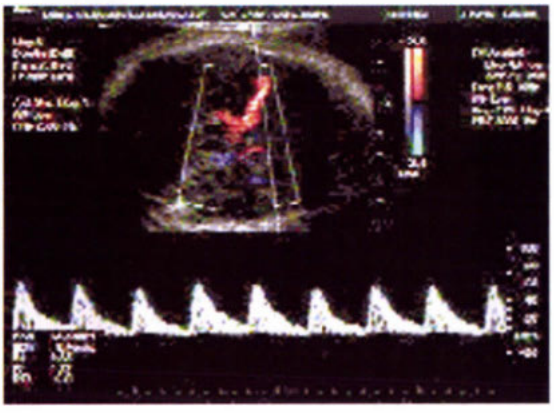
A csökkent lepényi teljesítmény hemodinamikai következményei

A lepény nutritív és respirációs funkciójának beszűkülését a magzat tápanyag- és oxigénellátásának tartós csökkenése kíséri. A magzat a védekező mechanizmusainak aktiválásával hosszú ideig képes a hiányállapot kompenzálására. Az alkalmazkodás sikerét a lepényi elégtelenség kialakulásának gyorsasága, fennállásának időtartama, súlyossága, valamint a magzat kora, állapota és egyéni érzékenysége befolyásolja (18). A hosszabb ideig tartó nélkülözés szükségessé teszi az adaptációs tartalék teljes kihasználását.

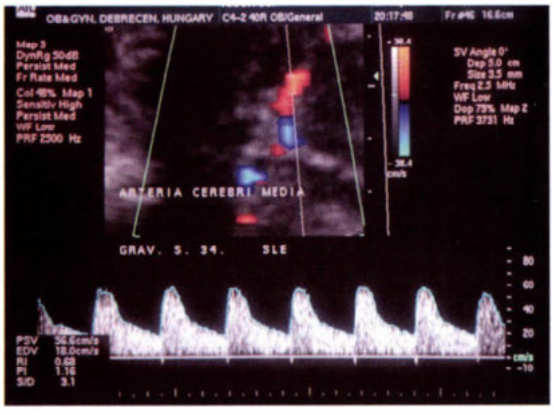
Az alkalmazkodás lényege és célja az oxigénellátás fenntartása, a felhasználás csökkentése és az életfontos szervek védelme. Az intervillosus vér alacsonyabb oxigéntartalma esetén a megfelelő magzati oxigenizáció céljából egyrészt az extractio, másrészt a lepényi perfúzió fokozódik (21). A lepényi teljesítmény tartós, 30–40%-os csökkenése a magzat krónikus éhezéséhez és oxigénhiányához vezet, amely valamennyi szerv vérkeringését megváltoztatja. A lepényi vascularis ellenállás emelkedése az arteria umbilicalis csökkent diastolés áramlási sebességében tükröződik *(1. és 2. ábra)*. A magzat védekezési reakciója fokozatos. Az elégtelen lepényi keringés és funkció krónikus stresszt okoz. A katecholaminkiáramlás perifériás vasoconstrictióhoz, így az aortában mérhető áramlási ellenállás emelkedéséhez vezet *(3. ábra)*. Az elégtelen tápanyagellátás, a tartós éhezés az elsődleges adaptáció révén a növekedés lassulását, végül a magzat retardációját okozza (12). Az oxigénkínálat tartós beszűkülése további kompenzációs rendszert aktivál, amely az energiaigényes életfunkciók redukcióját eredményezi. Csökken a magzat fizikai aktivitása, később a szövetek és sejtek oxigénfelhasználása, az alapanyagcsere is. Az oxigénhiány az artériás keringés fokozatos átrendeződését okozza, amely az életfontos szervek védelmét teszi lehetővé a perifériás szervek kielégítő vérellátásának rovására (1). A perifériás vasoconstrictio fokozódása következtében az aorta és az arteria umbilicalis rezisztenciája is tovább emelkedik, és a magzat agyi perfúziós volumene is növekszik, kialakul a „brain sparing" effektus *(4. és 5. ábra)*. A sympathicotonia miatt a szívműködés jellege kórossá válik, mert kimerül a szív reaktivitása és mérséklődik élettani irregularitása. A tartós lepényi elégtelenség a magzati vér oxigénszállító kapacitását is növeli, mert polycythaemiát okoz. Közben a veseperfúzió



3. ábra: Az aorta descendens kóros véráramlására jellemző kép emelkedett RI- és PI-értékekkel. A magas systolés sebességhez lelassult diastolés áramlás társul



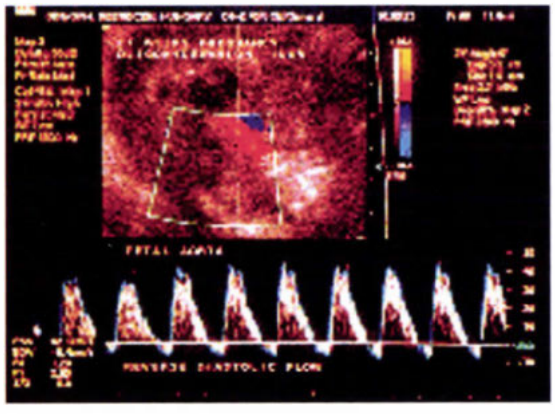
4. ábra: Az arteria cerebri media vérkeringése élettani terhesség során magas systolés és alacsony diastolés sebességgel jellemezhető



5. ábra: Az arteria cerebri media kóros áramlási mintája. A brain sparing effektus kapcsán magas systolés és diastolés áramlási sebesség mérhető, amely fokozott agyi perfúzióra utal

fokozatos csökkenése miatt oligohydramnion alakul ki, a mesenterialis artériák vasoconstrictiója meconiumürítéshez vezet. A zsigerek vérkeringésének részletes tanulmányozása igazolta, hogy a krónikus lepényi elégtelenség során az arteria renalis rezisztenciája magasabb, mint az arteria mesenterica superioré (28). Feltételezhető, hogy a belek vérellátása preferenciát élvez a vese perfúziójával szemben, amely arra enged következtetni, hogy az oligohydramnion a magzati adaptáció korábbi jele, míg a meconiumürítés ennél későbbi reakció.

A további lepényi elégtelenség a védekező mechanizmusok kimerüléséhez, dekompenzációhoz vezet, amelyet már kiszámíthatatlanul rövid idő múlva asphyxia és distressz követ. A perifériás keringés hypoxia miatti beszűkülése egyrészt a respirációs acidosist követő metabolikus acidosis kialakulását, másrészt az aorta áramlási ellenállásának további emelkedését eredményezi. A keringés centralizációja és az elhúzódó hypoxia egyrészt a szívteljesítmény fokozatos romlásához, szívdilatációhoz („cor placentale"), másrészt az aortában és az arteria umbilicalisban a diastolés véráramlás megszűnéséhez vagy retrográd irányú áramlás (AREDV) kialakulásához vezet *(6. ábra)* (37). Az asphyxia a magzatmozgások teljes megszűnését és kóros szívműködést, pozitív NST-t: beszűkült oszcillációt, lassulásokat eredményez. Terminális állapotban a centrális és perifériás vénás keringés kóros hullámformái a szív dekompenzációjának legutolsó jelei. Az asphyxia és a szívelégtelenség a magzat elhalásához vezet.



6. ábra: Az aorta descendens véráramlásának legkedvezőtlenebb formája: megfordult irányú végdiastolés áramlás (REDV)

Az akut magzati hypoxia hemodinamikai jelei

A keringés átrendeződése krónikus lepényi elégtelenség és akut hypoxia esetén hasonló módon, hasonló mechanizmus szerint, de különböző intenzitással és eltérő gyorsasággal alakul ki (22). Akut hypoxia során legelőször az életfontos szervek megfelelő vérellátását biztosító reflexek aktiválódnak. A

„brain sparing", „heart sparing" és „adrenal gland sparing" effektus Doppler-vizsgálattal felismerhető. Az agy-, a szív- és a mellékvese-arteriák diastolés áramlási sebessége fokozódik, amely a szívciklus során nagyobb vérvolumen átfolyását eredményezi. A lép perfúziójának növekedése is a kompenzációs fázis eredményességét célozza a vörösvérsejtek mobilizálása (és az oxigéntranszport javítása) útján. A brain sparing effektus a hypoxiára adott korai reflex, amely az agy védelmét szolgálja, és az arteria cerebri media Doppler-vizsgálatával detektálható (32). Az ACM diastolés sebessége fokozódik *(5. ábra)*, a rezisztencia a terhességi kor átlagánál alacsonyabb (< M–2 SD), de a többi ér keringési paramétereiben nem észlelhető eltérés. Az izolált brain sparing effektus a hypoxiás agyi károsodás kivédését szolgálja, és nem hozható összefüggésbe neonatális, vagy későbbi neurológiai károsodással (36).

Gyakorlati tapasztalat és irodalmi adatok alapján is igazolt, hogy a napokig, sőt hetekig is észlelhető brain sparing effektus esetén nem feltétlenül látunk kóros jeleket az NST során, és a mérhető perinatalis eredmények sem szignifikánsan kedvezőtlenebbek (13). E megfigyelés a korai védekezési folyamat hatékonyságát példázza. A hosszú ideig tartó agyi vasodilatatio esetén azonban nem biztos, hogy a károsodás elkerülhető. Amennyiben a hypoxia tartóssá válik vagy mélyül, az életfontos szervek kielégítő oxigénellátása továbbra is biztosított, de a perifériás szervek keringése jelentősen beszűkül a zsigerek, a vázizmok, a bőr vérellátásának terhére. A nem életfontos szervekben kialakuló artériás vasoconstrictio az aorta descendens áramlási ellenállásának emelkedéséhez vezet *(3. ábra)*. A perifériás vasoconstrictio további bizonyítéka az arteria mesenterica superior emelkedett áramlási impedanciája, amely az intestinalis hypoxia okozta motilitás miatt a meconiumürítést magyarázza.

Az aorta véreloszlását elsősorban kemoreceptorok szabályozzák, ezért a keringés redisztribúciójának igazolása céljából a rutin klinikai gyakorlatban az aorta descendens Doppler-vizsgálata elengedhetetlen (9). A centralizált artériás keringés definíciója nem egységes. Mivel az ACM vérellátása hypoxia hatására fokozódik, valamint az aortában mérhető magas áramlási ellenállás szintén a hypoxia vagy az acidosis következménye, kézenfekvő a különböző magzati érterületek áramlási ellenállásának összehasonlítása, amely a centrális artériás vér eloszlását kifejezőbben tükrözi (7). Az aorto-cerebralis arány emelkedése egyszerre jelzi az agyi vérátáramlás fokozódását és a perifériás véráramlás csökkenését, mielőtt az aortában vagy ACM-ban az RI- és PI-érték kóros tartományba kerülne.

A centralizált arteriás keringés későbbi stádiumában a perifériás ellenállás és vérnyomás növekedése és a szívteljesítmény fokozatos gyengülése miatt az aortában és/vagy az arteria umbilicalisban a diastolés áramlás megszűnése, majd reverz áramlása látható *(6. ábra)*. Ebben a fázisban a hypoxia és az acidosis mindig igazolható. Az AREDV ritkán fordul elő, de minden közlemény közvetlen magzati veszélyállapotra utaló olyan fenyegető jelnek minősíti, amelyhez magas perinatalis mobiditás és mortalitás társul (20, 23).

Az artériás keringés átrendeződése után a vénás keringés is megváltozik. A vena umbilicalis ductus venosus felé irányuló véráramlása 50-ről 90%-ra emelkedik, amely a szív és az agy preferált oxigénellátását tartja fenn. A keringés redisztribúciója során a jobb kamra kiáramlási terhelése fokozódik, a bal kamrai csökken. A szívműködés kezdetben kompenzált, később az együttes kamrai teljesítmény fokozatosan hanyatlik. A perifériás vasoconstrictio által okozott vérnyomásemelkedés a jobb kamra kiáramlási terhelésének további fokozódásához és a végdiastolés nyomás, majd a jobb pitvari nyomás kóros növekedéséhez vezet. Ennek következtében a centrális vénás vér jobb kamrába történő visszafolyása akadályozott.

Doppler-vizsgálattal egyre kifejezettebb negatív hullámok láthatók kezdetben a vena cava inferiorban, később a ductus venosusban, végül a szív dekompenzációjának utolsó fázisában a vena umbilicalis keringése is lüktető jellegűvé válik. A kóros jobb pitvari nyomásviszonyok perifériás vénákra terjedése a magzat hypoxiás, asphyxiás állapotában észlelhető, amely a distresszre utal.

A keringés összeomlásának két fő oka van. Egyrészt a centralizáció miatt a perifériás szervek vérellátása elégtelenné válik és generalizált metabolikus acidosis alakul ki. Másrészt a hypertoniás túlterhelés és a progresszív hypoxia miatt a szívteljesítmény jelentősen gyengül, amelyre közvetlenül a nagyfokú dilatatio és a papillaris izmok kimerülése miatti atrioventricularis regurgitatio felismerése után számíthatunk.

A terminális fázisban a myocardium kimerül. Perifériás vasoparalysis alakul ki, a vérnyomás hirtelen lecsökken, és az agyi keringés szinte megszűnik a hypoxiás-hyperperfusiós eredetű szöveti ödéma miatt. A halál cardiovascularis elégtelenség miatt következik be.

1. táblázat: A magzati keringés Doppler-ultrahangvizsgálatának javallatai

Belgyógyászati (általános)	Szülészeti (speciális)
Fiatal vagy idős gravida	Terhelő szülészeti előzmény
Hypertonia essentialis	Subchorialis haematoma (I. trimester)
Nephropathia	Perzisztáló a. uterina notch (II. trimester)
Diabetes mellitus	Terhességi hypertonia, prae-eclampsia
Autoimmun kórképek	Oligohydramnion (II. trimestertől)
Thrombophyliák	Lepényi infarctusok (II. trimestertől)
Asszisztált reprodukció	Polyhydramnion
	Lassult magzati növekedési ütem
	Rh-isoimmun anaemia
Dohányzás	Ikerterhesség, többes ikerterhesség
	Terminustúllépés
	Bizonytalan terminus (BPD > 75 mm)
	NST-eltérés
	Magzatmozgás csökkenés

A magzati állapot komplex megítéléséhez az arteria umbilicalis, az aorta descendens, az arteria cerebri media együttes vizsgálata elengedhetetlen. AREDV esetén szükségszerű a vena umbilicalis (és lehetőség szerint a vena cava inferior, ductus venosus) áramlásának vizsgálata is (6). A Doppler-ultrahangvizsgálat klinikai alkalmazásának lehetőségeit az *1. táblázatban* foglaljuk össze és az alábbiakban ismertetjük.

A Doppler-vizsgálat gyakorlati alkalmazása a csökkent lepényi teljesítmény miatt veszélyeztetett terhességekben

Az uteroplacentaris és a magzati keringés ultrahangvizsgálatának szerepe felértékelődik az anya belgyógyászati betegségei, terhelő szülészeti előzménye vagy kóros magzati biofizikai profil esetén.

Az essentialis hypertonia, a vesebetegség, az inzulindependens diabetes mellitus, az autoimmun kórképek (SLE, antikardiolipin, antifoszfolipid antitestek), a thrombophyliák (protein S-, C-hiány) a terhesség során az anyai állapot romlására hajlamosítanak, amelyhez gyakran társul a lepényi működés zavara is. A terhelő szülészeti előzmény (kettőnél több spontán vetélés, magzati elhalás, perinatalisan károsodott újszülött és asszisztált reprodukciós technikával fogant terhesség), valamint a magas vagy alacsony anyai életkor, az első trimester során észlelt subchorialis haematoma, továbbá a 20. hét után perzisztáló arteria uterina notch alapján ugyancsak a lepényi teljesítmény elégtelensége feltételezhető (40). A terminustúllépés, a szövődménymentes ikerterhesség és többes ikerterhesség szintén a lepényi funkciók relatív elégtelenségét valószínűsíthetik.

A beszűkült placentaris keringés igazolása és a terhesség prognózisa szempontjából valamennyi felsorolt esetben hasznos információt kínál az arteria uterina keringésének 20. hét körüli vizsgálata. A kétoldali arteria uterina perzisztáló korai diastolés kimélyülése (notch) az implantáció zavarára utal, ezért a harmadik trimester során a klinikai képtől függően a magzati keringés rendszeres, 1–4 hetenkénti vizsgálata indokolt (5). Amennyiben az arteria uterina keringése szabályos, a magzati keringés Doppler-vizsgálatát az anyai betegség progressziója miatt, vagy a csökkent BFP- és/vagy kedvezőtlen NST-leletek tisztázása céljából kell elvégezni. A lepény nutritív és respirációs működésének csökkenése feltételezhető magzati retardáció, a 36. terhességi hét előtti multiplex lepényi infarctusok, oligohydramnion, továbbá terminustúllépés esetén is. Megfelelő magzati növekedési ütem mellett a 36. hét előtt detektált Grannum I-III. fokozatú lepényi érettség esetén a magzati keringés vizsgálata havonta egy alkalommal javasolható. A magzati növekedés retardációjának gyanúja több irányú és gyakoribb észlelést tesz szükségessé (12, 34).

Az oligohydramnion a terhesség egésze során komoly klinikai jelentőségű (33). Ha a magzatvízmennyiség csökkenésének minden egyéb oka kizárható (malformatio, burokrepedés), akkor a lepény respirációs működésének beszűkülésével és a magzati vese perfúziójának következményes csökkenésével, oliguriával magyarázható. A magzati keringés Doppler-vizsgálata lehetővé teszi az oligohydramnion okának tisztázását és a magzati állapot követését. Éretlenség esetén az oligohydramnion a növekedési ütem és a BFP kontrollja mellett a magzat hemodinamikai állapotának hetenkénti, rendszeres ellenőrzését indokolja. A magzat kielégítő állapota lehetővé teszi az oligohydramnion korrekcióját is. A Doppler-vizsgálat segítségével ellenőrizhető a tüdőhypoplasia elkerülését célzó amnioninfúziók magzati keringésre gyakorolt hatása is (38). A terhességi kor gyakori bizonytalansága miatt az oligohydramnion a szülés becsült időpontjának közelében teszi indokolttá a magzati keringés Doppler-vizsgálatát. A terminus túllépése már önmagában a perinatalis mortalitás emelkedésével jár, ezért a 40. hét után észlelt oligohydramnion a naponkénti NST-ellenőrzés mellett a Doppler-vizsgálatot is elengedhetetlenné teszi (26).

Kedvezőtlen méhszájstatus a terhesség rövid ideig történő továbbviselése mellett szól, amely csak akkor engedhető meg, ha a magzati keringés paraméterei élettani tartományban vannak. Hypoxiára utaló magzati jelek esetén a szülésindukció nem halasztható. A harmadik trimester időszakában kialakuló biofizikai eltérések okának tisztázása és a magzat aktuális állapotának megítélése céljából a Doppler-vizsgálat meghatározó jelentőségű és „karmester" szerepe van az észlelési terv kialakításában.

A Doppler-vizsgálat klinikai alkalmazása a magzati állapot észlelésében

A 36. hét előtt igazolt kóros BFP esetén a magzati állapot változásának tendenciája leginkább Doppler-vizsgálattal ítélhető meg biztonságosan, amely lehetővé teszi az invazív és terheléses tesztek mellőzését. A cordocentesis – a súlyos fokú, második trimesterben kezdődő magzati retardáció genetikai hátterének igazolásán túl – invazív jellege és veszélyei miatt nem elfogadott módszere a rutin állapotdiagnosztikának (10). A fizikai vagy oxytocinterheléses teszt az uteroplacentaris perfúzió intermittáló beszűkítése révén az esetleges magzati distressz következményeit súlyosbíthatja (40).

A 36. hét betöltése után a magzatmozgások számának csökkenése és a nonreaktív, vagy pozitív NST a magzat aktuális állapotának gyakori észlelését indokolja. E célból az NST- és a Doppler-vizsgálat felváltva alkalmazható. Élettani tartományban lévő Doppler-indexek esetén az észlelés szokványos módon, heti egy alkalommal végzett NST-vizsgálattal folytatható.

A mai szülészeti gyakorlatban a magzati keringés vizsgálata megkönnyíti a további funkcionális tesztek időpontjának és gyakoriságának megtervezését. A terhességi kornak megfelelő, átlagos értékű rezisztenciaértékek a köldökartériában és a főverőérben a magzati prognózis szempontjából megnyugtató jelek. Ezzel szemben, a diastolés áramlási sebesség csökkenése a vérkeringést fenntartó két fontos tényező egyensúlyának eltolódására utal. Egyrészt a perifériás vascularis impedancia kóros emelkedését, másrészt az áramlást biztosító vérnyomás, vagyis a szív kontraktilitásának csökkenését igazolja. Az aorta descendens, az arteria umbilicalis és az arteria cerebri media Doppler-rezisztencia és pulzatilitási index standard értékei dokumentáltak (4, 34). A Doppler-vizsgálat során az artériás keringés minősítésére szolgáló numerikus indexekben (RI, PI) észlelt enyhe, középsúlyos és súlyos eltérések (M ± 1,2 SD) esetén javasolható észlelési tervet az alábbiakban részletezzük:

1. Ha a három rutinszerűen vizsgált magzati artéria közül csak az egyikben látható az átlagértéktől való enyhe eltérés (1 és 2 SD közötti érték), akkor a Doppler-vizsgálat hetenként ismétlendő.

2. Ha az aktuális Doppler-index egyetlen magzati artériában a terhességi kor átlagától jelentősen eltér (több, mint 2 SD), akkor a Doppler-vizsgálattal hetenként két alkalommal indokolt, és felváltva NST-vizsgálattal is kiegészítendő.

2/a. Abban az esetben, ha egyszerre két artériában is 1 SD-t meghaladó – enyhe fokú – eltérés észlelhető, szintén heti két alkalommal indokolt a magzat felügyelete. Ugyanakkor célszerű a Doppler-index hányadosok – placento-cerebralis és aorto-cerebralis index – meghatározása, amelyek alapján pontosabb kép nyerhető arról, hogy lepényi elégtelenség miatti tartós magzati stresszállapotról, vagy az arteriás keringés hypoxia miatt kezdődő redisztribúciójáról van szó (34). A Doppler-index hányadosok a különböző érterületekben létrejövő, ellentétes irányú, kisfokú hemodinamikai változások korábbi felismerésére és pontosabb megítélésére hasznosíthatók (7).

3. Amennyiben az arteria umbilicalis, az aorta descendens és az ACM közül két érben a keringési paraméterek a normáltartomány legszélső határára (M ± 2 SD), vagy azon kívülre esnek, de még diastolés stop nem igazolódik, a magzat közvetlen veszélyállapota feltételezhető, ezért a magzati érettség elérése előtt a naponként végzett Doppler-vizsgálat eredményeinek változása alapján válik szükségessé a terhesség prolongálásának, vagy terminálásának eldöntése, a szívműködés gyakori (6–12 óránkénti) ellenőrzése mellett.

4. Az aorta descendensben vagy az arteria umbilicalisban detektálható diastolés stop vagy retrográd áramlás, illetve mindhárom érben egyszerre igazolható súlyos (2 SD-t meghaladó) hemodinamikai eltérés esetén a magzat állapotának folyamatos észlelése indokolt, és a klinikai összkép áttekintése után megfontolandó a terhesség 24 órán belüli befejezése. A döntésben és a szülés időpontjának megválasztásában jelentős szerepet játszik a magzat (24–32. terhességi hét közötti) éretlensége (17). Az aortában és/vagy arteria umbilicalisban megjelenő reverz áramlás a magzat elhalásának veszélyére figyelmeztet (20). Szabályos vénás hullámformák esetén a várakozás a magzati állapot gyakori ellenőrzése mellett megengedhető, ilyenkor azonban a szív dekompenzációja és az asphyxia hirtelen elhaláshoz vezethet, továbbá a kóros vénás hullámformák a terhesség császármetszéssel történő befejezésének szükségességére hívják fel a figyelmet (6, 19). Az aorta descendens és az arteria umbilicalis AREDV áramlása önmagában is a magzati elhalás veszélyének igazolt előjele, amely mindig megelőzi a kóros vénás hullámformákat. A kóros centrális vénás keringés a magzat hypoxiás állapotának késői fázisát jelzi (6). A szülés megindításáról vagy a további várakozásról magas szintű szülész-neonatológus konzílium dönt.

A magzat szülés alatti állapotának észlelése Doppler-ultrahangvizsgálat segítségével

A szülés alatti észlelés célja a magzati hypoxia korai felismerése. A szívműködés folyamatos regisztrálása mellett a fejbőrvér pH-értékének meghatározása és a pulzoximetria nyújt információt a magzat állapotáról. A méh összehúzódásainak megfelelően a magzati vér oxigenizációja változik, de kielégítő lepényi funkciók és egészséges magzat esetén a szülés során nem alakul ki magzati hypoxia.

A közelmúltban részletesen elemezték a magzat hemodinamikai paramétereit élettani szülés során. Dokumentálták az arteria umbilicalis, az aorta descendens és az ACM vérkeringésére jellemző rezisztencia és pulzatilitási indexek normál értékeit (11, 25). Igazolódott, hogy az élettani terhesség referenciaértékeihez képest a szülés során nem módosul számottevően a köldökzsinór-artéria és a főverőér vérkeringése. A méhkontrakciók során jelentkező fokozott mechanikus nyomás jelentősen beszűkítheti, míg az oxigénsaturatio átmeneti csökkenése szignifikánsan fokozhatja az agy szöveti perfúzióját (31, 35). *Kurjak és munkatársai* 105 élettani szülés során az arteria cerebri media RI- és PI-értékeit is regisztrálta, amelyekben kismértékű, nem szignifikáns emelkedést tapasztalt (25). *Yagel* munkacsoportja 35 terhes követésével az agyi artériákban mérhető áramlási ellenállás mintegy 40%-os, szignifikáns csökkenését dokumentálta, amely a szülés során a magzati agy preferált vérellátásának lehet következménye (44).

Egyelőre nem tisztázott pontosan, hogyan alakul a szülés során az egészséges magzatok agyi artériás keringése. Bizonyos azonban, hogy a vajúdás alatt az ACM PI értéke változatlan maradt, a kontrakciók kezdetén, csúcspontján és azok szünetében is, amely azt jelzi, hogy megfelelő lepényi teljesítmény és oxigénkínálat esetén normális szülés során a cerebralis verőerek áramlási ellenállása is változatlan marad

(27). *Sutterlin* a szülés alatt kialakuló magzati hypoxia esetén a brain sparing effektus megjelenését igazolta (39). Kóros magzati szívműködés esetén egyidejű pulzoximetriát is használt. A 30%-nál alacsonyabb oxigénsaturatio az ACM vérkeringésének fokozódásához vezet. A szívfrekvencia gyorsulásai és a fokozott agyi perfúzió a magzat agyi működésének szülés alatti aktivitására is utalhatna, de éppen a pulzoximetria alkalmazásával bizonyosodott be, hogy a brain sparing az artériás vér csökkent oxigéntartalmának következménye.

Az oxigénsaturatio és az agyi áramlási ellenállás egyidejű csökkenése a magzat szülés alatti hypoxiás állapotának bizonyítéka. A vajúdás során a magzati keringés, különösen az arteria cerebri media Doppler-vizsgálata a fenyegető intrauterin asphyxia korai felismerésének és bizonyításának noninvazív lehetőségét kínálja, de a szülés során alkalmazott diagnosztikus módszerek közötti optimális helyének meghatározásához további klinikai tanulmányok szükségesek.

IRODALOM: 1. *Akalin-Sel, T., Campbell, S.:* Understanding the pathophysiology of intra-uterine growth retardation: the role of the 'lower limb reflex' in redistribution of blood flow. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1992, *46,* 79-86. – 2. *Alfirevic, Z., Neilson, J. P.:* The current status of Doppler sonography in obstetrics. Curr Opin. Obstet. Gynecol. 1996, *8,* 114-118. – 3. *Alfirevic, Z., Neilson, J. P.:* Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1995, *172,* 1379-1387. – 4. *Aranyosi J., Bettembuk P., Zatik J. és mtsai:* A magzat artériás vérkeringésének ultrahang vizsgálata: A rezisztenciaindex és a pulzatilitási index referencia értékei a terhesség 28 és 41. hete között. Orv. Hetil., 2001, *142,* 1847-1850. – 5. *Aranyosi J., Zatik J., Kerényi D. T. és mtsai:* Az artéria uterina és az artéria umbilicalis Doppler ultrahang vizsgálatának szerepe a kóros terhesség korai felismerésében. Orv. Hetil., 2001, *42,* 727-731. – 6. *Aranyosi J., Zatik J., Kerényi D. T. és mtsai:* A magzat vénás vérkeringésének Doppler-ultrahang vizsgálata. Magyar Nőorvosok Lapja, 2001, *64,* 359-364. – 7. *Aranyosi J., Zatik J., Major T. és mtsai:* A magzati aorta descendens és arteria cerebri média rezisztencia index hányadosának értékei az élettani terhesség harmadik trimeszterében. Magyar Nőorvosok Lapja, 2001, *64,* 99-102. – 8. *Barker, D. J. P., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M. és mtsai:* Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet, 1993, *341,* 938-941. – 9. *Bilardo, C. M., Campbell, S., Nicolaides, K. H.:* Mean blood velocities and flow impedance in the fetal descending thoracic aorta and common carotid arteries in normal pregnancies. Early. Hum. Dev., 1988, *18,* 213-221. – 10. *Bilardo, C. M., Nicolaides, K. H., Campbell, S.:* Doppler measurement of fetal and uteroplacental circulations: Relationship with umbilical venous gases measured at cordocentesis. Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, *162,* 115-120. – 11. *Cynober, E., Cabrol, D., Uzan, M.:* Fetal cerebral blood flow velocity during labour. Preliminary report. Fetal. Diagn. Ther., 1992, *7,* 93-10. – 12. *Doszpod J.:* A magzat kóros méhen belüli növekedése. In Az intrauterin magzat. Szerk.: Doszpod J. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2000, 58-75. old. – 13. *Dubiel, M., Gudmundsson, S., Gunnarsson, G. és mtsa:* Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. Early. Hum. Dev., 1997, *47,* 177-184. – 14. *Eik-Nes, S. H., Brubakk, A. O., Ulstein, M. K.:* Measurement of human fetal blood flow BMJ, 1980, *28,* 283. – 15. *FitzGerald, D. E., Drumm, J. E.:* Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. BMJ, 1977, *2,* 1450-1451. – 16. *Goodlin, R. C.:* History of fetal monitoring. Am. J. Obstet. Gynecol., 1979, *133,* 323-352. – 17. *The GRIT Study Group:* When do obstetricians recommend delivery for a high-risk preterm growth-retarded fetus? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1996, *67,* 121-126. – 18. *Hanson, M. A.:* Do we now understand the control of fetal circulation? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1997, *75,* 55-61. – 19. *Hecher, K., Campbell, S., Doyle, P. és mtsai:* Assessment of Fetal Compromise by Doppler Ultrasound Investigation of the Fetal Circulation Arterial, Intracardiac, and Venous Blood Flow Velocity Studies. Circulation, 1995, *91,* 129-138. – 20. *Illyes, M., Gati, I.:* Reverse Flow in the Humen Fetal Descending Aorta as a Sign of Severe Fetal Asphyxia Preceding Intrauterine Death. J. Clin. Ultrasound. 1988, *16,* 403-407. – 21. *Iskovitz, J., LaGamma, E. F., Rudolph, A. M.:* The effect of reducing umbilical blood flow on fetal oxygenation. Am. J. Obstet. Gynecol., 1983, *145,* 813-818. – 22. *Jensen, A., Garnier, Y., Berger, R.:* Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1999, *84,* 155-172. – 23. *Karsdorp, V. H., van Vugt, J. M., van Geijn, H. P. és mtsai:* Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet, 1994, *344,* 1664-1668. – 24. *Kis Csitári I., Márkus L.:* Magzati biofizikális profil (BFP): pontosabb módszer a magzat antepartum állapotának megítélésében. Magyar Nőorvosok Lapja, 1999, *62,* 345-348. – 25. *Kurjak, A., Dudenhausen, J. W., Kos, M. és mtsai:* Doppler information pertaining to the intrapartum period. J. Perinat. Med., 1996, *24,* 271-276. – 26. *Lampe, L. G.:* Indications for induction of labour. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1996, *65,* 71-73. – 27. *Maesel, A., Lingman, G., Marsal, K.:* Cerebral blood flow during labor in the human fetus. Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 1990, *69,* 493-495. – 28. *Mari, G., Abuhamad, A. Z., Uerpairojkit, B. és mtsai:* Blood flow velocity waveforms of the abdominal arteries in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. Ultrasound. Obstet. Gynecol., 1995, *6,* 15-18. – 29. *Marsal, K., Lingman, G., Giles, W.:* Evaluation of the carotid, aortic and umbilical blood velocity. (Abstract) Proceedings from Society for the Study of Fetal Physiology, 11th Annual Conference, Oxford, UK, 1984. – 30. *Marsal, K.:* Role of Doppler sonography in fetal/maternal medicine. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., 1994, *6,* 36-44. – 31. *O'Brien, W. F., Davis, S. E., Grissom, M. P. és mtsai:* Effect of cephalic pressure on fetal cerebral blood flow. Am. J. Perinatol., 1984, *1,* 223-226. – 32. *Pal, A., Ulrich, G., Manfred, H.:* Prognostic value of the study of the blood flow in the fetal median cerebral artery. Orv. Hetil., 1991, *132,* 1815-1817. – 33. *Papp Z. (szerk.):* Klinikai genetika. Golden Book Kiadó Kft., Budapest, 1995. – 34. *Paulin F.:* Színkódolt Doppler-vizsgálatok szerepe az újszülöttek méhen belüli sorvadásának diagnosztikájában és a neonatális eredmények javításában. MTA doktori értekezés. 1993. – 35. *Peeters, L. L., Sheldon, R. E., Jones, M. D. Jr. és mtsai:* Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. Am. J. Obstet. Gynecol., 1979, *135,* 637-646. – 36. *Scherjon, S. A., Smolders-DeHaas, H., Kok, J. H. és mtsa:* The „brain-sparing" effect: antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, *169,* 169-175. – 37. *Sebire, N. J., Talbert, D. G.:* The dynamic placenta: a closer look at the pathophysiology of placental hemodynamicsin uteroplacental compromise. Ultrasound. Obstet. Gynecol., 2001, *18,* 557-561. – 38. *Szabó, I., Szilagyi, A., Gacs, E. és mtsa:* Amnioinfusion for management of preterm prelabour rupture of membranes. Lancet, 1993, *341,* 443-444. – 39. *Sutterlin, M. W., Seelbach-Gobel, B., Oehler, M. K. és mtsai:* Doppler ultrasonographic evidence of intrapartum brain-sparing effect in fetuses with low oxygen saturation according to pulse oximetry. Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, *181,* 216-220. – 40. *Tóth Z., Papp Z. (szerk.):* Szülészet-nőgyógyászati ultrahang diagnosztika. White Golden Book Kft. Budapest. 2001. – 41. *Trudinger, B. J., Giles, W. B., Cook, C. M.:* Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, *152,* 155-163. – 42. *Westgate, J. A., Gunn, A. J., Gunn, T. R.:* Antecendents of neonatal encephalopathy with fetal acidemia at term. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1999, *106,* 774-782. – 43. *Wladimiroff, J. W., Tonge, H. N., Stewart, P. A.:* Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1986, *93,* 471-475. – 44. *Yagel, S., Anteby, E., Lavy, Y. és mtsai:* Fetal middle cerebral artery blood flow during normal active labour and in labour with variable decelerations. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1992, *99,* 483-485.

(Aranyosi János dr., *Debrecen,* Pf. 37. 4012
e-mail: aranyosij@yahoo.com)

Ebewe

ÚJ, MOST FORGALOMBA HOZOTT ONKOLÓGIAI TERMÉKE

Epirubicin

koncentrátum infúzióhoz (RTU)

10 mg / 5 ml

50 mg / 25 ml

100 mg / 50 ml

Forgalmazza: MEDICO UNO

A daganatos megbetegedés kockázatának és a malignus transzformáció jelenségének néhány kérdése a hematológiai gyakorlatban

Várkonyi Judit dr.

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

Az évről évre növekvő daganatos morbiditás kérdése világszerte a kutatás középpontjában áll. Az öröklet es tényezőkön túlmenően a környezet szennyeződése révén az embert mindennapi életében folyamatosan érő ártalmak játszanak ebben döntő szerepet. A jelen dolgozat foglalkozik az orvosi gyógyító tevékenység során alkalmazott citosztatikus terápia karcinogenitásának kérdésével, mely paradox módon részesévé válhat a vázolt folyamatnak. Szignifikáns összefüggést tártunk fel a haemochromatosis gén mutációja és a myelodysplasiás szindróma között. Ez új távlatokat nyithat a betegség patomechanizmusának megismerésében. Az oxidatív potenciállal rendelkező vas lerakódásának gátlásával reményeink szerint csökkenthetővé válik a transzfúziós igény és a leukaemiás transzformáció késleltethető. A dolgozatban a szerző felhívja a figyelmet figyelmet a myeloma multiplexben szenvedő betegek és családjuk körében észlelt fokozott daganatos kockázatra hangsúlyozva szűrővizsgálatuk jelentőségét.

Kulcsszavak: citosztatikus kezelés, szekunder leukaemia, myelodysplasia, hemochromatosis gén mutációja, myeloma multiplex, fokozott daganatos kockázat

Questions of cancer risk and the malignant transfromation in the haematological practice. The cancer-morbidity growing year by year is in the focus of investigations all over the world. Beyond inherited factors this could be related to the environmental harm posed to men day by day. In this study questions will be discussed especially concerning carcinogenicity of cytostatic therapy being paradoxically a part of this process. The newly recognised relation between the hemochromatosis gene mutation and myelodysplasia opens new avenues in the understanding process of the pathomechanism of myelodysplastic syndromes. Deliberation tissues from iron of oxidative potential may reduce transfusion need and postpone blastic transformation.The aim of the study is to call for attention on the group of multiple myeloma patients and their first degree relatives having high risk for cancer emphasizing the importance of their follow up.

Key words: cytostatic therapy, secondary leukaemia, myelodysplasia, mutation of the hemochromatosis gene, multiple myeloma, high risk for cancer

A daganatos betegség a leggyakoribb megbetegedés a nyugati világban és a második leggyakoribb halálok. Az USA-ban évente 500 000 életet követel. A KSH adatai szerint Magyarországon a daganatos halálozás 1990-ben az összmortalitás 21,43%-a volt, ez a szám tíz évvel később 24,84%-nak bizonyult. Hazánkban számos, a daganatos morbiditás és mortalitás problematikájával foglalkozó figyelemre méltó összefoglaló tanulmány készült (4, 12, 15). A genom instabilitása az egyént ért környezeti ártalommal együtt vezetnek egy többlépcsős folyamat révén a daganatos betegség kialakulásához.

A környezeti faktorok közül közismertek az ionizációs sugárzás, a benzol és származékai, valamint egyéb mutagén vegyületek expozícióját követően jelentkező daganatos megbetegedések, és egyre több daganatkeltő vírusról van tudomásunk. A környezeti ártalmak eliminálásában, valószínűleg örökletesen fennálló interindividuális különbségek eredményezik a kölönféle daganatok családon belüli gyakori előfordulását.

A gén- és noxaspecifikus onkogenezisről, különös tekintettel a myelodysplasiás szindrómára

Az ép p53 szuppresszor gén bizonyos DNS-károsodás esetén aktiválódik, s olyan folyamatok indulnak be hatására, melyek végül is a károsodott DNS-t hordozó sejt apoptosisához vezetnek. *Hollstein és mtsai*

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: KSH = Központi Statisztikai Hivatal; DNS = dezoxiribonukleinsav; NF1 = neurofibromatosis tumor szupresszor gén; LOH = heterozygota állapot elvesztése; MDS = myelodysplasiás szindróma; FAB = Francia-Amerikai-Brit; M1-M2-M4 = myeloid 1, 2 és 4; SCE = sister chromatid exchange; HFE = hemochromatosis familiaris; MM = myeloma multiplex; PHA = Phytohaemaglutinin

1991-ben azt találták, hogy az evolúcióban konzerválódott p53 szuppresszor génben bekövetkező mutációk eltérőek a különböző tumorokban, és ezek a különbözőségek feltételezésük szerint az egyént ért exogén noxákkal és endogén tényezőkkel egyaránt összefüggésben állnak (8). Bizonyos genetikai konstelláció tehát meghatározott tumor kialakulására hajlamosít, például az 1-es típusú neurofibromatosis tumorszupresszor gén (NF1) inaktiválódása, a heterozigóta állapot elvesztése (LOH) vagy a gén mutációja esetén speciálisan az ionizációs sugárzással kapcsolatos szolid tumorok és myeloid malignitások kialakulása gyakoribb (2, 11). *Ben-Yehuda és mtsai* számos, a p53-as gént érintő mutációt írtak le szekunder myelodyplasiás szindrómában (MDS) és leukaemiában (1). A kémiai karcinogének ártalmatlanításában szerepet játszó gének polimorfizmusa ismert. Például a glutationtranszferáz-théta(θ)-1 (GSTT1) MDS kialakulására fokozottan hajlamosít (3). A DNS-károsodások reparációjának defektusa esetén ugyancsak fokozódik a MDS kialakulásának és leukaemiába történő transzformációjának lehetősége (9).

Egy 2001-ben megjelent közlemény szerint 500 leukaemiát túlélő gyermek esetében tízszer több volt a daganatok előfordulási aránya az átlagpopulációhoz képest (10). A közlemény szerzői azt a következtetést vonták le ebből, hogy olyan citosztatikus vegyületek kifejlesztésére volna szükség, melyek alkalmazásával nem kellene számolni ezzel a rettegett késői szövődménnyel.

A citosztatikumok karcinogenitására vonatkozó tanulmány

Az a fájdalmas felismerés, amely szerint az orvosi tényked és következményeként úgynevezett másodlagos daganatok jöhetnek létre, arra vezetett bennünket *Raposa Tibor* kollégámmal, hogy elemezzük a másodlagos leukaemiák jellemzőit a megelőzően alkalmazott citosztatikumokkal összefüggésben. Így készült el az a tanulmány (16), mely a következő megállapításokat tartalmazza: a másodlagos leukaemiák citológiai, citogenetikai és klinikai jellemzőiket tekintve eltérnek az ún. de novo leukaemiáktól. Jellemzőjük ugyanis a terápiás rezisztencia, a karyotypusukra a –5/5q-,-7/7q- eltérések, és több közöttük a FAB szerint éretlenebbnek minősített M1 és M2 forma. Tekintettel arra, hogy alkiláló szerek előzetes alkalmazását követően jelentkezett a legtöbb M4 típusú leukaemia, míg chlorambucil és irradiáció monoterápiában történő alkalmazását követően inkább M1 és M2, bennünk is felmerült már akkor a mutagének esetleges sejt-, illetve szövetspecificitásának gondolata.

Bár iatrogen okok a daganatok kialakulásában alacsony százalékban játszanak szerepet, mégis az összes daganatos megbetegedés kiváltásában mintegy 1%-ban külső tényezők tehetők felelőssé (6). A citosztatikus kezelést követően kialakult malignitások közül leggyakoribb az akut leukaemia (18). A továbbiakban arra a kérdésre kerestük a választ, van-e különbség a különböző típusú citosztatikumok sejtre gyakorolt hatásmechanizmusa és szekunder leukaemogen tulajdonsága között.

Tekintettel arra, hogy a legtöbb vegyület sokkal alacsonyabb adagban képes a sister chromatid exchange (SCE) frekvenciájának emelkedését előidézni, mint ami elegendő lehet kromoszómaaberráció kialakulásához, az SCE-módszer hatásos eszköznek bizonyult a vegyületek karcinogenitásának megítélésére (17). A klinikai gyakorlatban gyakran alkalmazott citosztatikumok SCE-indukáló hatását vizsgáltuk. Tanulmányunkban SCE-frekvenciát erősen emelő és azt nem emelő citosztatikumokat különítettünk el, mely tulajdonságukat összevetettük a vizsgált citosztatikumok leukaemiát indukáló képességével *(1. táblázat)*. Azt találtuk, hogy a másodlagos leukaemiák több mint 80%-ának kialakulását olyan citosztatikumokból álló kezelés előzte meg, amelyek e frekvencia emelőjeként viselkednek az SCE-tesztben.

1. táblázat: A különböző citosztatikumok SCE frekvenciát emelő hatása emberben PHA-stimulált lymphocytákon in vivo

SCE indukciót nem okozó szerek	SCE indukciót okozó szerek
Aclacinomycin	Adriamycin
Actinomycin-D*	Busulfan
Acyclovir	Chlorambucil
Azathioprine*	Cyclophosphamide
Bleomycin*	Melphalan
Cytosine arabinoside	Mitomycin-C
Dacarbazine	Nitrosoureak
5-Fluorouracil	Platina complexek és
Hydroxyurea	az I. csoport szerekkel való
Metothrexate*	kombinációjuk (pl. COPP =
Tamoxifen	cyclophosphamide + vin-
6-Thioguanine	cristine + procarbazide +
Vincristin	prednisolon)
Vinblastine és a II. csoport szereinek kombinációban történő alkalmazását követően 2–3 hónappal	

* Néhány adat szerint enyhe sister chromatid exchange (SCE) emelkedés előfordulhat alkalmazásukat követően (Raposa T., Várkonyi J.: Leukemogenic risk prediction of the cytostatic treatment. Prog. Clin. Biol. Res., 340, *53*, 1990). PHA = Phytoheamaglutinin.

Összefüggés a haemochromatosis gén mutációja és a myelodysplásiás szindróma között

A szekunder leukaemiákat a korábban említetteken kívül klinikailag az is megkülönbözteti az ún. de novo leukaemiáktól, hogy azokat egy myelodysplasiás szindrómának megfelelő fázis előzi meg.

A myelodysplasia (MDS) ineffektív vérképzéssel járó csontvelői megbetegedés, melyre a sejtdús

csontvelő ellenére, a kimutathatóan magas csontvelői apoptosis miatt a periférián észlelhető cytopenia jellemző, s mintegy 25–30% az akut leukaemiába történő transzformálódás aránya. A betegség az idősebb korcsoportban, átlagosan a 60. életév felett jelentkezik. Ötven myelodysplasiás beteg adatainak tanulmányozása alapján azt találtuk, hogy míg az ún. refrakter anemiájuk miatt transzfúzióval kezelt betegek transzfúziót megelőzően észlelt szérum vas és transzferrin szaturáció értéke is magasabb az átlagosnál, a betegség folyamán törvényszerűen megjelennek a vastúlterhelés tünetei. Az az észlelés, miszerint az MDS betegek körében a haemochromatosis gén mutációja 52%-os gyakorisággal van jelen, mindenképpen meglepő fordulatot jelent a betegség patomechanizmusának értelmezésében és a betegek kezelése tekintetében *(2. táblázat)* (23).

2. táblázat: Az MDS betegekben nyert HFE – mutáció adatok összehasonlítása az egészséges, első alkalommal vért adók csoportjával

	MDS-betegek n = 50	Egészséges véradók n = 80	p-értékek*
A C282Y allél hordozók száma (%)	5 (10)	4 (5)	0,7325
A H63D allél hordozók száma (%)	22 (44)	21 (26,3)	0,0547
Bármelyik allélt hordozók száma (%)	26 (52)	25 (31,2)	0,0264

* Fisher-féle exact teszt
MDS = myelodysplasiás syndroma; HFE = haemochromatosis familiaris

A vasanyagcsere regulációjában a haemochromatosis génnek (HFE) központi szerep jut (7). Irodalmi ismereteink szerint az öregedéssel a mitochondriumokban lerakódó vas sideroblastképződéshez vezet, mely az MDS egyik jellemzője (14).

Ez az információ is adalékul szolgálhat ahhoz a munkahipotézisünkhöz, mely szerint az MDS-ban kialakult vasfelhalmozódás sok összetevős folyamat (ineffektív erythropoiesis, sorozatos transzfúziók), s ebben a HFE gén mutációnak is fontos szerepe lehet. Tekintettel arra, hogy akárcsak 1–2 transzfúzió után is kialakulhat vastúlterhelés, javasoljuk az MDS betegek desferoxamine kezelésének bevezetését akkor, ha a kezelés megkezdése előtti szérumvas- és transzferrinszaturáció-értékek a transzfúzió adását megelőzően már emelkedettek, illetve transzfúzós egységenként minimálisan 1 g adagban. A vas oxidatív potenciállal rendelkezve rákkeltő hatása révén nem kizárt, hogy a betegség leukaemiás transzformációjában is szerepet játszik. Mivel a desferoxamin ismerten antiapoptotikus hatású, MDS-ben nemcsak tüneti, de oki terápiaként történő bevezetése részben a transzfúziós igény csökkenését, részben a malignus transzformáció elodázását is eredményezheti, javítva ezáltal a betegek életkilátását (19, 20 ,21). Feltételezésünk igazolására további prospektív tanulmány elvégzésére van szükség.

A daganatos megbetegedések kockázatának kérdése myeloma multiplexben szenvedő betegek és családjuk körében

Százhuszonöt MM-ben szenvedő beteg adatainak elemzésekor azt észleltük, hogy a betegek és családjuk körében a daganatos megbetegedések száma negyvenszer több az átlagpopulációhoz képest (22). A tumorfajták eloszlási aránya tekintetében nem volt különbség az átlagpopulációhoz képest. Tekintettel arra, hogy egy esetben sem találtunk mutációt a p53 szuppresszor gén 4–8. exonjaiban, ezért a fokozott daganatos hajlam egyéb okainak további kutatását látjuk szükségesnek.

A myeloma multiplex és egyéb daganatos betegségek családi előfordulásáról csak ritkán olvashatunk a szakirodalomban (5). Az MDS megbetegedésekben észleltekhez hasonlóan a detoxifikáló enzimek-polimorfizmusa állhat a jelenség hátterében (3). A fokozott daganatkockázat ismeretében nagyobb hangsúlyt kell fektetni a betegségek korai felismerésére, melynek keretében indokolt a myeloma multiplexben szenvedő betegek első fokú rokonainak rendszeres rákszűrő vizsgálata.

Összegezés

A daganatos hajlam, a malignus transzformáció tanulmányozásának terén szerzett tapasztalataink a következőkben összegezhetők.

1. A különböző citosztatikumok daganatot okozó hatásának szempontjából megdöbbentő összefüggést mutattunk ki SCE-indukáló képességük és leukaemogenitásuk között.

A másodlagos leukaemiák zömmel olyan citosztatikumok alkalmazását követően alakultak ki, melyek frekvenciaemelő módon viselkedtek az SCE-tesztben. Ennek a jelenségnek a felsimerése a klinikai gyakorlatban hasznosulhat azzal, hogy általa tervezhetők olyan új citosztatikus kombinációk, melyek kevésbé jelentenek karcinogén veszélyt az emberre nézve.

2. Kapcsolatot fedeztünk fel a haemochromatosis gén és a myelodysplasia között, mely új távlatokat nyit a betegség patomechanizmusának megértésében. Ugyanakkor a felismerést a betegek javára fordítva, desferoxamin alkalmazásával akadályt gördíthetünk a blastos transzformáció folyamatába, és csökkenthetjük a transzfúziós igényt, ezáltal növelve az MDS betegek életkilátását és javíthatjuk a betegek életminőségét.

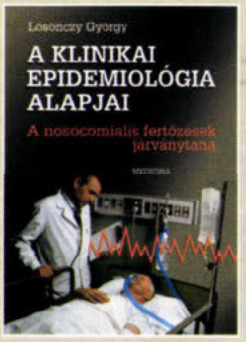
3. Myeloma multiplexes betegek és első fokú rokonaik között 40-szer több daganat előfordulását észleltük, mint ahogy az az átlag magyar lakosság daganatos mortalitási adatai alapján várható lett volna. A fokozott daganatkockázat ismeretében nagyobb

hangsúlyt kell fektetni a prevencióra, melynek keretében indokolt a myeloma multiplexben szenvedő betegek első fokú rokonainak rendszeres rákszűrővizsgálata.

IRODALOM: 1. *Ben-Yehuda, D., Krichevsky, S., Caspi, O. és mtsai:* Microsatellite instability and p53 mutations in therapy-related leukemia suggest mutator phenotype. Blood, 1996, *88,* 4296-4303. – 2. *Chao, R. C., Teel, L., Kogan, S. C. és mtsa:* Radiation induces a spectrum of myeloid malignancies in NF1 mutant mice. Blood, 2001, *98,* 1481. – 3. *Chen, H., Sandler, D. P., Tylor, J. A. és mtsai:* Increased risk for MDS in individuals with gluthation transferase theta 1 (GSTT1) gene defect. Lancet, 1996, *347,* 295-297. – 4. *Csáki Cs., Borsi J.:* Daganatos betegségek epidemiológiája és epidemiológiai meghatározóinak vizsgálata. Medicus Universalis, 1999, XXXII/1 Suppl. – 5. *Eriksson, M., Hallberg, B.:* Familial occurence of hematological malignancies and other diseases in multiple myeloma: a case – control study. Cancer Causes and Control, 1992, *3,* 3-67. – 6. *Farber, E.:* Chemical carcinogenesis. N. Engl. J. Med., 1981, *305,* 1379-1389. – 7. *Feder, J. N., Grinke, A., Thomas, W. és mtsai:* A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nature Genetics, 1996, 399-408. – 8. *Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B. és mtsai:* p53 mutations in human cancers. Science, 1991, *253,* 49-53. – 9. *Karp, J. E.:* Molecular pathogenesis and targets for therapy in myelodysplastic syndrome (MDS) and MDS-related leukemias. Current Opinion in Oncology. 1998, *10,* 3-9. – 10. *Leung, W., Ribero, R. C., Hudson, M. és mtsai:* Second malignancy after treatment of childhood acute myeloid leukemia. Leukemia, 2001, *15,* 41-45. – 11. *Maris, J. M., Wiersma, S. R., Mahgoub, N. és mtsai:* Monosomy 7 myelodysplastic syndrome and other second malignant neoplasms in children with neurofibromatosis type 1. Cancer, 1997, *79,* 1438. – 12. *Oláh E.:* Örökletes daganatos megbetegedések (öröklött rákhajlam és rákszindrómák). Orv. Hetil., 1999, *140,* 451-466. – 13. *Perry, P., Evans, H. J.:* Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange. Nature, 1975, *258,* 121-125. – 14. *Ponka, P.:* Pathogenesis of sideroblast formation. Leuk. Res., 1999, *23,* 124. – 15. *Tompa A., Farkas I.:* Új „morbus hungaricus"? Magyar Tudomány, 1992, *11,* 1310-1324. – 16. *Raposa, T., Várkonyi, J., Gráf, F.:* Characteristics of the secondary acute nonlymphocytic leukaemia. Cytological aspects. (A review). Folia Haematol. Leipzig, 1984, *111,* 180-185. – 17. *Raposa, T., Várkonyi, J.:* The relationship between Sister Chromatid Echange induction and leukemogenicity of different cytostatics. Cancer Detection and Prevention, 1987, *10,* 141-151. – 18. *Rosner, F., Grunwald, H. W.:* Acute leukemia associated with chemotherapy. Arch. Intern. Med. , 1983, *143,* 1322-1323. – 19. *Várkonyi, J., Tarkovács, G., Benedek, Sz. és mtsai:* HFE gene mutations and the effect of deferoxamine therapy in myelodysplastic syndrome. Blood, 98 (11) Abstr. No. 4844, 2001. – 20. *Várkonyi, J., Tarkovács, G., Demeter, J. és mtsai:* Haemochromatosis gene mutation is a frequent finding in myelodysplasia. Leuk. Res., 2001, 25(1), Abstr . P2. – 21. *Várkonyi J., Tarkovács G., Demeter J. és mtsai:* A HFE génmutáció gyakori előfordulása myelodysplasiás szindrómában. MBA., 2001 (S1) Abstract p. 48. – 22. *Várkonyi J., Demeter J., Kovalszky I. és mtsai:* Daganatos megbetegedések gyakori előfordulása myeloma multiplexben szenvedő betegek családjában. LAM., 2000, *10,* 126-129. – 23. *Várkonyi, J., Tarkovács, G., Karádi, J. és mtsai:* High incidence of hemochromatosis gene mutations in the myelodysplastic syndrome: the Budapest Study on 50 patients. Acta Haematol., 2002, *317,* (in press).

(Várkonyi Judit dr., *Budapest,* Kútvölgyi út 4. 1125)

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

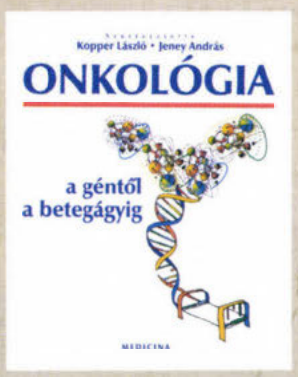
Klinikai mikrobiológiai esetismertetések
Szerkesztette: Nagy Erzsébet

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.

MEDICINA

Formátum: 226 × 202 mm *Terjedelem:* 348 oldal *Bolti ár:* 4500 Ft

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

A daganatos betegségek ellen akkor vehetjük fel az eddigieknél sikeresebben a küzdelmet, ha minél jobban megismerjük létrejöttük okait, kialakulásuk körülményeit, növekedésük és terjedésük jellegzetességeit. Ezekre a bővülő ismeretekre és változó szemléletmódra alapozódhat a korszerű megelőzés, a diagnosztika és a terápia stratégiája.

A könyv az onkológia elméleti és gyakorlati kérdéseinek fontos és új adatait foglalja össze, valóban a géntől a betegágyig, a molekuláris szintű szabályozási zavaroktól a daganat és a szervezet kapcsolatán keresztül a rehabilitáció lehetőségéig. Foglalkozik a diagnosztika és a terápia kulcskérdéseivel, nem titkolva a még megválaszolandó problémákat, a gyakorló orvosra váró kihívásokat.

Elsősorban orvostanhallgatóknak és rezidenseknek ajánljuk, hogy eligazodjanak e szerteágazó multidiszciplináris területen, de minden, az onkológia iránt érdeklődő szakember haszonnal forgathatja.

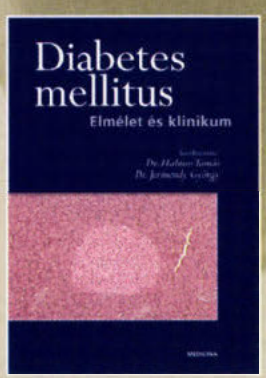
Formátum: 200 × 253 mm *Terjedelem:* 432 oldal *Bolti ár:* 4650 Ft

Diabetes mellitus

Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás



A könyv első kiadása 1997-ben jelent meg. Sikerét bizonyította, hogy hamarosan változatlan utánnyomás követte. Az ezredfordulóra felhalmozódott új ismeretek szükségessé tették a könyv harmadik, bővített és átdolgozott kiadásának megjelentetését.

A kézikönyv szerkesztői új szerzőket is felkértek, és jelentősen bővítették az elméleti vonatkozások tárgyalását. A klinikai rész elsősorban az elmúlt öt év új terápiás lehetőségeinek ismertetésével bővült, de több új fejezet is számot tarthat a klinikusok érdeklődésére. Az új kiadásban fellelhető változásokat a kézikönyv alcíme is tükrözi.

A diabetes mellitus a medicina számos szakterületét érinti, így a kézikönyv nem csak a diabetológia iránt érdeklődő belgyógyászok számára ajánlható; az egyes fejezetek szemészek, neurológusok, nefrológusok, bőrgyógyászok, sürgősségi betegellátással foglalkozó orvosok, endokrinológusok és háziorvosok érdeklődésére is számot tarthatnak.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 848 oldal *Bolti ár:* 6400 Ft

MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Egyben a kettő

Aventis

- FIZIOLÓGIÁS INZULINSZEKRÉCIÓ[1]
- CSÖKKENT INZULINREZISZTENCIA[2]

glimepirid

Amaryl®

NAPONTA 1X

1. Sonnenberg GE, Garg DC, Weidler DJ, Dixon RM, Jaber LA, Bowen AJ, DeChemey GS, Mullican WS, Stonesifer LD. Short-term comparison of once- versus twice-daily administration of glimepiride in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 1997 Jun;31(6):671-6. 2. Volk A, Maerker E, Rett K, Haring HU, Overkamp D. Glimepiride – effects on peripheral insulin sensitivity. 36th Ann Mtg EUR Assoc Study Diabetes (EASD), Jerusalem (Sept 2000) *Diabetologia* 2000;43(suppl 1): A39, abs 154.

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást. (3178/41/2000)

Aventis Pharma Kft. • 1036 Budapest, Lajos u. 48-66. • Tel: 4545 400 • Fax: 4545 401
E-mail: hungary@aventis.com • Web: www.aventis.hu

Primeren kombinált oralis antidiabetikus terápia 2-es típusú diabetes mellitusban

Winkler Gábor dr.[1] és Baranyi Éva dr.[2]

Fővárosi Szent János Kórház, Budapest, II. Belgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Winkler Gábor dr.)[1]
Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest, Diabetes Szakrendelés (vezető: Baranyi Éva dr.)[2]

A 2-es típusú diabetes megítélésében, és ennek kapcsán az anyagcserekontroll célértékeiben, valamint a kezelési irányelvekben az utóbbi időben jelentős változások történtek. A dolgozat e változásokat tekinti át. Felhívja a figyelmet az élettani mértéket meghaladó, akár csak rövid tartamú, elsősorban étkezéseket követő vércukor-emelkedés atherogen hatására. Kiemeli a prandialis inzulinszekréció korai fázisának jelentőségét az anyagcserehelyzet alakulásában, és tárgyalja az ezzel kapcsolatos új terápiás lehetőségeket. Gyakorlati útmutatást ad az oralis antidiabetikus kezelés bevezetésének stratégiáját illetően, és állást foglal a korai, intenzív, több támadáspontú, normoglykaemiára törekvő kezelés szükségessége mellett.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes, cardiovascularis kockázat, anyagcserekontroll, postprandialis glykaemia, prandialis inzulinszekréció, primer kombinált oralis antidiabetikus kezelés

Primary combined oral antidiabetic therapy in the treatment of type 2 diabetes mellitus. New target values of the metabolic control and recent directions in the therapeutic strategies of type 2 diabetes mellitus are overviewed. Attention is called to the atherogenic effect of blood glucose elevations exceeding physiological level, even when only post-prandial and with short duration. The significance of early phase prandial insulin secretion in the metabolic state is underlined, and the related new therapeutic possibilities are discussed. Practical guidelines are given to the introduction of oral antidiabetic therapy, and the importance of the early, aggressive, combined treatment with a complex mechanism of action is emphasized.

Key words: type 2 diabetes, cardiovascular risk, glycaemic control, postprandial glycaemia, early phase prandial insulin secretion, primary combined oral antidiabetic therapy

A 2-es típusú diabetes mellitus (2DM) természetével, népegészségügyi jelentőségével és a kimenetelét meghatározó patogenetikai történésekkel kapcsolatos ismereteink az utóbbi időben számottevően bővültek (19, 46). Ennek nyomán terápiás szemléletünk és kezelési aktivitásunk is jelentősen módosult (3, 10). E szemléletváltozás lényegi elemei a kórismézéstől kezdve folytatott, a normoglykaemia lehető legteljesebb elérését célul kitűző „agresszív" kezelési stratégia és az állapot teljes keringési kockázati spektrumára – túlsúly, magas vérnyomás, zsíranyagcsere-zavar, haemovascularis eltérések stb. – kiterjedő komplex kezelés. A jelen dolgozat a szénhidrátanyagcsere-kontroll célértékeivel kapcsolatos változásokat és a kezelési irányelvek ezt követő módosulásait tekinti át.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: AGE = végglikációs termék; ARIC (Study) = az atherosclerosis kockázatot elemző tanulmány; BMI = testtömegindex; DCCT = az USA-ban 1-es típusú cukorbetegeken folytatott prospektív vizsgálat; DECODE (Study) = a diabetes mellitus Amerikai Diabetes Társaság által ajánlott diagnosztikus kritériumait és a WHO által javasolt értékeket összevető prospektív vizsgálat; 1-, 2DM = 1-es, illetve 2-es típusú diabetes mellitus; DPP: Diabetes Prevention Program (tanulmány); HGP = hepatikus glukózkibocsátás; IFG = emelkedett éhomi vércukorszint; IGT = csökkent glukóztolerancia; GLUT-4 = 4-es számú glukóztranszporter molekula; KIR = a sulfanylurea receptor belső alegysége; MAGE = glykaemiás ingadozások amplitúdójának átlaga; pp. = postprandialis; PPAR = a nuclearis receptorok közé tartozó peroxisoma proliferátor által aktivált receptor; SUR = a sulfanylurea receptor külső alegysége; UKPDS = az Egyesült Királyságban 2-es típusú cukorbetegeken folytatott követéses vizsgálat

2-es típusú diabetes, macrovascularis kockázat, postprandialis glykaemia

Több nagy vizsgálat 1-es típusú diabetesben (1DM) a Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (12), 2DM-ben a United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (42) és a Kumamoto tanulmány (36) igazolta, hogy míg a microvascularis szövődmények megjelenése döntően anyagcserefüggő, a macroangiopathiás szövődmények patogenezise összetett mechanizmusú. Ez utóbbiak megelőzésére az anyagcsere stabil egyensúlya önmagában nem elegendő, de az eredményes prevenció elengedhetetlen feltételei (1, 5, 43).

Jól ismert, hogy 2DM-ben a teljes cardiovascularis kockázat 2–4-szerese az azonos korú nem cukorbeteg populációénak (20). Felmérések szerint e veszélyeztetettség részben az ún. „klasszikus rizikófaktorokkal" (atherogen dyslipidaemia, hypertonia, centrális típusú elhízás) és azok érvényesülését fokozó hatásokkal (például dohányzás, mozgásszegény életmód, túlhajtott életmód okozta stressz) hozható összefüggésbe, részben azonban más, korábban csak kevéssé elemzett tényezők következménye. Ezek sorában kiemelt jelentőségű a postprandialis (pp.) (hyper)glykaemia (8, 10, 29, 34, 35, 49), de nem hagyható figyelmen kívül – amint azt néhány tanulmány, például az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) (17), a Hoorn (11) és a DECODE (Diabetes Edidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) (9) vizsgálat is megerősítette – az éhomi vércukorszint alakulása sem.

E vizsgálatok kapcsán újra előtérbe került az anyagcsereállapot hosszú távú jellemzésére használt mutatók (például a HbA_{1c} meghatározás) értelmezésének kérdése. Nevezetesen, hogy túl értékelésük néhány ismert technikai problémáján (a meghatározás standardizálása, a HbA_{1c} esetében az összhaemoglobin-[Hb-] tartalom alakulása, esetleges Hb-pathiák jelenléte stb.), mennyire alkalmasak az anyagcsere kívánt állapota, azaz a megfelelő glykaemiás kontroll jelzésére. A HbA_{1c} esetében például tisztázódott, hogy elsősorban a pp., kevésbé az éhomi vércukorszinttel szoros az összefüggése. Ez nem meglepő, hiszen a nap 24 órájából annak $^2/_3$-át post- vagy interprandialis állapotban töltjük, s csak egy viszonylag rövid idő esik a ténylegesen éhomi időszakra. Nem kétséges ugyanakkor, hogy a vércukorszint-ingadozások jellemzésére e mutató nem alkalmas (40), miként a glikált fehérjék más típusa, például a fruktózamin sem. A tényleges oszcillációk vagy folyamatos vércukormérésből számított mutató elemzésével [ilyen volt a korábban Biostator vizsgálatokból ismert MAGE-érték, ami a glykaemiás ingadozások amplitúdójának átlagát jelezte (mean amplitude of glycemic excursions)], vagy új biokémiai markerek kidolgozásával (ilyen lehet az 1,5-anhidro-D-glucitol, egy szacharóz analóg) (26) követhetők csak. Jó megközelítést jelenthet a nagyszámú napszakos vércukormérés alapján kalkulált érték is (erre lehetőséget ad a széleskörűen még nem alkalmazott, de már hazánkban is kipróbált, glukózszenzorral történő „vértelen" vércukormeghatározási technika). E módszerek napjainkban sajnos még nem képezik a klinikai diabetológia rutin eszköztárát, de nem kétséges, hogy már a közeljövő gyakorlatát jelenthetik. (A mérési technika fejlődése egy új problémát is felszínre hozott, hogy ti. az eltérő vérellátású területek, például az ujjbegyek capillarishálózata, vagy az alkar, illetve a törzs subcutan területei azonos módon alkalmasak-e a vércukorszint-változások időbeli viszonyainak követésére. Úgy tűnik, hogy e tekintetben is differenciálás lesz szükséges (14).

Az akár csak rövid tartamú, de az élettani mértéket meghaladó vércukorszint-emelkedés, így a pp. hyperglykaemia atherogen hatása is több támadáspontú. Szerepet játszik abban a glukózoxidáció fokozódása, az érfali sejtek ozmotikus millieujének megváltozása, a fehérjék nemenzimatikus glikációjának felgyorsulása – ún. végglikációs termékek (advanced glycation endproducts, AGE) felszaporodása –, a prostaglandin anyagcsere megváltozása, a proteinkináz C aktivitásának fokozódása, a coagulatiós viszonyok procoagulans irányú eltolódása, a fibrinolysis csökkenése. Ezek a folyamatok endothel dysfunctióhoz, intima oedemához, a nitrogén-monoxid-képződés csökkenéséhez, adhéziós molekulák és proinflammatoricus citokinek fokozott termelődéséhez vezetnek, elősegítve az oxidatív stressz és más atherogen hatások érvényesülését (7, 22, 23, 24, 35, 39). Megfigyelték az akut hyperglykaemia kedvezőtlen hemodinamikai következményeit is (29, 38).

Az akut és az anyagcsere tartós egyensúlyzavaráról eredő krónikus hyperglykaemia mellett az – esetek többségében hosszabb időn át fennálló – endogen hyperinsulinaemia a diabetest kísérő fokozott atherogenesis másik tényezője. Ez az állapot a 2DM-t kísérő inzulinrezisztencia – diabetesben már elégtelen – kompenzációjaként alakul ki. Eredményeként fokozódik a sympathicus idegrendszer aktivitása, megnő az extracellularis folyadéktér, fokozódik az érfalak feszülése, a vasculatura simaizomsejtjei fokozottan proliferálnak. Megfigyelték a nagy affinitású inzulinreceptorok számának csökkenését is (receptor down-reguláció), ami az inzulinhatás további károsodását eredményezi.

A prandialis inzulinszekréció korai fázisának jelentősége

Az élettani inzulinelválasztást az ún. bazális (interprandialis) –, és a táplálkozást kísérő étkezési többletinzulin (prandialis) szekréció váltakozása jellemzi. A 2DM természetes lefolyása során – az esetek túlnyomó többségében – először a prandialis inzulintermelés korai fázisa károsodik, amit az étkezést követő vércukorszint-emelkedés jelez (34). Minthogy az éhomi vércukorszint a bazális inzulinelválasztás [és az általa szabályozott hepaticus glukóztermelés (hepatic glucose production, HGP)] függvénye, ami hosszabb időn át megtartott (és ezáltal a HGP kellően visszaszorított) maradhat, az éhomi vércukorszint általában csak a betegség előrehaladtával emelkedik.

A prandialis inzulinszekréción belül több szakasz különíthető el, amelyek száma az alkalmazott secretagog ingertől – étkezés, oralis vagy iv. glukózterhelés, clamp vizsgálat stb. – függően változik. Az ún. cephalicus vagy preabsorptiv fázis (30–90 másodperc) csak étkezések kapcsán detektálható, míg a magas csúcskoncentrációt eredményező korai vagy első (15–20 perc), valamint a secretiós hullám elhúzódó és laposabb szakaszát képező késői vagy reaktív fázis (20–120 perc) étkezések, oralis glukózterhelés és hyperglykaemiás clamp vizsgálat során egyaránt megfigyelhető (1, 33).

A pp. glykaemia jelentőségének felismerése kapcsán terelődött a figyelem a prandialis inzulinszekréció korai fázisának tanulmányozására. Tisztázódott, hogy ennek élettani feladata a HGP gyors visszaszorítása, a glukagonelválasztás szuppressziója, a lipolysis gátlása és a célszervek glukózzal való feltöltése (2, 31, 34). A glukózkibocsátás gátlása közvetlen és közvetett úton egyaránt érvényesül. A közvetett úton történő hatás a glukagonelválasztás szupprimálásá-

val, és ezen keresztül a hepaticus glikogenolízis és glikoneogenezis mérséklésével valósul meg. E korai szekréciós csúcs elmaradása, késése, vagy a kívántnál alacsonyabb volta a lipolysis fokozódását és a HGP elégtelen szupprimálódását eredményezi, de a szubsztrátkínálat megnövelésével szerepe van a 2DM-et kísérő dyslipidaemia előídézésében is.

Újabb adatok meggyőzően bizonyítják, hogy a prandialis inzulinszekréció korai fázisa már a 2DM manifesztálódását megelőzően, a csökkent glukóztolerancia stádiumában (impaired glucose tolerance, IGT) (2, 30), sőt, kimutatható szénhidrátanyagcserezavarral még nem járó elhízásban is károsodik. Kísérletes megfigyelések szerint glukózterhelést követően csúcsa késik az egészségesekben mérthez képest (33, 34). *Mitrakou és mtsai* a korai fázis jelentőségét még inkább megerősítő, érdekes összefüggést írtak le IGT-s személyeken. Azt találták, hogy a korai – vizsgálatukban az első 30 percben mért – inzulinválasz fordítottan korrelált a kétórás vércukorszinttel, azaz minél inkább megtartott maradt, annál alacsonyabb volt a kétórás vércukor-koncentráció. Ugyanakkor a két órás plazmainzulin- és a kétórás vércukorszint között lineáris pozitív összefüggés volt kimutatható (azaz minél magasabb volt a két órás inzulinszint, annál magasabb volt a vércukor-koncentráció). A korai szekréciós fázis károsodása – a HGP ezzel összefüggő magasabb értéke – és a késői hyperinsulinaemia az esetek többségét jellemezte (30). A 2DM-t (és előállapotát, az IGT-t) tehát – tekintet nélkül az inzulinrezisztencia aktuális mértékére – a β-sejt-szekréció működés progresszív károsodása kíséri, amelynek legkorábbi jele a prandialis inzulinszekréció korai fázisának az élettanitól elmaradó volta (2, 33).

A prandialis inzulinelválasztás korai fázisának alakulását genetikai és környezeti hatások (például a méhen belüli környezet, az anyai szénhidrát-anyagcsere, a vércukorszint esetleges emelkedése) egyaránt befolyásolják. Pima indián vizsgálatokban megfigyelték például, hogy aktuálisan normális glukóztoleranciájú, de diabeteses anyától született utód korai inzulinválasza csökkent a nemdiabeteses anyától származó társakhoz képest (34). Kimutatták azt is, hogy az inzulinhatást befolyásoló tényezők (például a tápláltsági állapot változása) is hatnak a prandialis inzulinkibocsátásra. Egy ötéves követés során azt találták ui., hogy a testtömegindex (body mass index, BMI) növekedése károsította, a normális tápláltsági állapot helyreállása viszont javította a korai szekréciós választ.

Az oralis antidiabetikus eszköztár bővülése

Az oralis antidiabeticumok választéka napjainkban örvendetesen bővül. Mind az inzulinrezisztenciára, mind az inzulinelválasztásra ható szerek köre egyre gyarapszik. Az inzulinrezisztenciát csökkentő szerek között a biguanidszármazék metformin (Merckformin®, Adimet®, Maformin®, Metfogamma®) tartja meghatározó helyét a 2DM kezelésében, mind több figyelem fordul azonban az inzulinsensitizer csoportba tartozó tiazolidin-dionok felé. E hatástani csoportok közös jellemzője, hogy az inzulinelválasztást nem serkentik, azaz monoterápiában nem hypoglykaemizálnak. Az inzulinhatást más-más mechanizmussal javítják: a biguanidok összetett támadásponttal, a HGP direkt csökkentésével, a zsír- és izomszöveti lipolysis gátlásával, a GLUT-4 glukóztranszporter molekula aktivitásának fokozásával fejtik ki hatásukat. A tiazolidin-dionok egy nuclearis receptorstruktúra, a peroxisoma proliferátor által aktivált receptor- (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) gamma (γ2) stimulálásával mérséklik az inzulinrezisztenciát. Ennek nyomán csökken az inzulinreceptor jelátvitelét gátló egyes citokinek (például a tumornecrosis faktor-, leptin) expressziója, míg más tényezőké (például a jelátviteli cascade szereplői stb.) fokozódik.

Az egyes készítménycsoportok részletes bemutatása, alkalmazásuk javallatainak és korlátainak, a használatukkal kapcsolatos biztonsági előírásoknak összefoglalása meghaladja e közlemény terjedelmi lehetőségeit. E tekintetben hazai összefoglaló munkákra utalunk (32, 46, 47). A tiazolidin-dionok (nemzetközi nevük közös utótagja alapján glitazonoknak is nevezett csoport) rendelésével kapcsolatban fontos azonban tudni, hogy az amerikai és az európai gyakorlat jelenleg eltér egymástól. A hazai törzskönyvezési előírás az európai gyakorlathoz igazodik, azaz a rosiglitazon (Avandia®) és a nálunk még nem törzskönyvezett, de törzskönyvezés előtt álló pioglitazon (Actos®) egyaránt csak második szerként, sulfanylurea vagy metformin kiegészítéseként, azzal folytatott monoterápia nem kielégítő eredménye esetén adható. Az óvatosság valószínű oka a csoport elsőként alkalmazott (és időközben visszavont) tagjának, a troglitazonnak szedését kísérő nagyszámú, esetenként fatális kimenetelű májkárosodás. Az említett újabb készítmények használatakor hasonló mellékhatásokat eddig nem tapasztaltak, megfelelő időnek kell azonban eltelnie és megfelelő esetszámon szerzett tapasztalatnak felgyülemlenie ahhoz, hogy a kérdésben megnyugtatóan állást lehessen foglalni. A jelenlegi adatok alapján várható, hogy az európai gyakorlat is engedményeket tesz majd e készítmények rendelésében. (Az inzulinnal való együtt adásuk problematikáit munkánk nem tárgyalja.)

Az inzulinelválasztást serkentő szereket valamivel részletesebben kell érintenünk. Ennek több oka van. Az egyik a korai prandialis szekréciós fázis jelentőségének felismerése (ezt az előzőekben részletesen összefoglaltuk). A másik egy új hatástani csoport, a prandialis glukózregulátorok forgalomba kerülése. Egy további indokként említhető a differenciált sulfanylurea kezelés elméleti hátterének pontosabb megismerése és ennek nyomán e készítmények individualizált alkalmazásának mind teljesebb körvonalazódása. Végül meg kell határoznunk a két ma használt inzulinsecretagog gyógyszercsoport terápiában betöltött helyét.

A prandialis glukózregulátorok [repaglinid (Novonorm®), nateglidin (Starlix®)] az inzulinelválasztás első fázisát serkentik (az angol nyelvű szakirodalom a hatás lényegét pontosabban kifejező „mealtime insulin secretion" kifejezést használja) (25). Hatásuk specifikus sejtfelszíni receptoron keresztül valósul meg, gyors (a bevételtől számított 5–15 percen belül jelentkezik) és rövid (a hatástartam 90–120

perc). Hatásmechanizmusukból adódik, hogy közvetlenül főétkezések előtt kell bevenni (az alkalmazásukkal kapcsolatban elterjedt szlogen: „veszem, ha eszem"). A prandialis szekréció késői fázisát alig, a bazális inzulintermelést nem befolyásolják. A hypoglykaemia kockázata ezért alacsony, idős korban és – a metabolisálódás sajátosságaiból eredően enyhe fokban beszűkült vese-, illetve kismértékben károsult májműködés mellett – is biztonságosan alkalmazhatók (21, 28, 33, 37). Nem kell számolni alkalmazásuk során érdemi súlygyarapodással sem (28). Több megfigyelés támasztja alá, hogy hatásuk időbeli viszonyaiban az egyes képviselőik között is kis különbség mutatkozik – a nateglinidé valamivel gyorsabb és rövidebb tartamú (25) –, ennek a klinikai gyakorlat szempontjából pillanatnyilag még nincs érdemi jelentősége.

Noha a sulfanylurea vegyületek alapvető hatásmechanizmusa azonos, az egyes készítmények eltérő tulajdonságai (például hatástartam, felezési idő, aktív metabolitok képződése vagy hiánya, eliminációs stb.) régóta ismertek. Hatásuk a sejtfelszíni K_{ATP} csatornán keresztül, annak zárása útján érvényesül. Ez a receptorstruktúra a szervezet legtöbb szövetében megtalálható. A közelmúltban *Aschroft és munkacsoportja* ismerte fel e receptorok közelebbi szerkezetét, s mutatta ki, hogy a különböző szövetekben részben eltérő alegységekből épül fel (5, 27, 48).

A sulfanylurea receptor egy heterooctamer struktúra, négy külső sulfanylurea- (sulfanylurea receptor subunit, SUR) és négy belső, a káliumion-áramot szabályozó (kalium inwardly rectifying subunit, KIR) alegységgel. A receptoron belül a SUR-alegység három (SUR1, 2A, 2B), a KIR két variációban (6.1, 6.2) fordulhat elő. Mind a SUR-, mind a KIR-alegységnek azonban – más szerkezetekben – további variációi is ismeretesek. A pancreas β-sejtjének sulfanylurea receptora SUR1/KIR6.2 szerkezetű, míg a cardiomyocytákban SUR2A/KIR6.2, a vasculatura simaizomsejtjeiben SUR2B/KIR6.1 található. A sulfanylureák a SUR-alegységekhez két kötőhelyen kapcsolódhatnak annak függvényében, hogy tartalmaznak-e sulfanyl-, illetve benzamidocsoportot, illetve, hogy a kérdéses SUR-alegység csak egy vagy mindkét kötőhellyel rendelkezik-e.

Tisztázódott, hogy az ide sorolt vegyületek egy része – a benzamidocsoporttal nem rendelkező gliclazid (Diaprel®, Gluctam®), glipizid (Minidiab®), és feltehetően az e szempontból kevésbé tanulmányozott gliquidon (Glurenorm®) is – nagy fokban pancreasspecifikus természetű, míg a benzamido- és sulfanylcsoportot is tartalmazók [mint a glibenclamid (például a Glucobene®, Gilemal®) és a glimepirid (Amaryl®)] SUR2A, illetve SUR2B kötődésük folytán hatnak a cardiomyocyták és a vasculatura simaizomsejtjeinek receptoraira is. Ugyancsak a receptorkötés következménye, hogy a két kötőhellyel kapcsolódó vegyületek nem annyira a korai, inkább a prandialis inzulinszekréció késői fázisára hatnak, szemben a csak egy (sulfanyl) kötőhellyel rendelkező szerekkel (44). Vagyis választható olyan szer, amelyik rövidebb hatástartamú, pancreas specifikus tulajdonságú és első fázist serkentő, de olyan is, amelyik kifejezettebben a második fázist serkenti ugyan, de cardialis hatásai révén előnyös ischaemiás szívbetegségben, vagy reperfúziós ritmuszavarok veszélye esetén. Mindez e készítménycsoport adott tagjának rendelésekor széleskörű mérlegelési lehetőséget biztosít.

Ha mind a prandialis glukózregulátorok, mind a sulfanylureák egy csoportja hatékony első fázis serkentő, milyen szempontok dönthetnek egyikük vagy másikuk alkalmazása mellett? E szerek végső soron az érintett szövetek káliumion-áramának szabályozásán keresztül hatnak, ezt szabályozó receptoralegységük – mai ismereteink szerint a már említett KIR-struktúra – közös. Ez a magyarázata együttes adásuk ellenjavallatának is (egymás hatását ui. kiolthatják). A sulfanylureák inzulinsecretagog hatása, feltehetően a receptorstruktúrához (receptoralegységhez?) való nagyobb affinitásuk folytán erősebb. Ez azt jelenti, hogy β-cytotrop szert korábban nem szedő betegen – ha az inzulinelválasztás serkentése szükséges – érdemes előbb prandialis glukózregulátorral próbálkozni, s csak ennek nem kellő effektivitása esetén áttérni sulfanylurea adására. Ugyanígy, ez utóbbi szerek valamelyikét hosszabb ideje alkalmazókon nem várható eredmény prandialis glukózregulátorok rendelésétől. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a kérdésben még nem alakult ki egységes gyakorlat.

E rövid áttekintés során nem említettük az oralis antidiabetikumok egy további jól bevált, a nem hypoglykaemizáló szerek közé tartozó, a szénhidrátok felszívódásának csökkentése útján ható csoportját, az alfa-glukozidáz-gátlókat [hazai gyakorlatunkban ilyen az acarbose (Glucobay®)]. Alkalmazásuknak természetesen továbbra is helye van – az első fázisú inzulinszekréciót serkentő készítmények alternatívájaként –, amikor döntően a pp. vércukorszint emelkedik. Tartós szedésük során – a prandialis glukózregulátorokéhoz hasonlóan – csökkenhet az éhomi vércukorszint is. Ez feltehetően a hyperinsulinaemia mérséklődését kísérő inzulinreceptor upregulatio következménye (az acarbose esetében a leptinszintet csökkentő tulajdonságát is felvetik).

Terápiás megfontolások: monoterápia vagy primer kombinált kezelés

Az oralis antidiabetikus kezelésben gyógyszerválasztásunkat korábban az határozta meg, hogy milyen a beteg tápláltsági állapota (BMI), s hogy a pp. vagy az éhomi vércukorszint emelkedett-e elsősorban, vagy mindkettő. Ezen túlmenően az inzulinrezisztencia és a következményes hyperinsulinaemia csökkentésére helyeztük a hangsúlyt (6, 15, 16). Az előző fejezetekben összefoglaltak azonban felvetik terápiás koncepciónk részbeni újragondolását.

Nem kétséges, hogy a korábbinál szorosabb glykaemiás kontroll és ezt biztosító agresszívebb kezelés szükséges a betegség kórismézésétől kezdve a macroangiopathiás (és microvascularis) szövődmények

1. táblázat: A 2-es típusú diabetes mellitus kezelésében követendő célértékek (1. oszlop), illetve a macro- (2. oszlop) és microvascularis kockázatot (3. oszlop) jelző határérékek (az IDF ajánlása nyomán)

Vizsgált mutató	A kockázat mértéke		
	alacsony	artériás	microvascularis
Szénhidrát-anyagcsere			
éhomi/praeprandialis vércukorszint* (mmol/l)	≤ 6,0	> 6,0 < 7,0	≥ 7,0
pp. vércukorszint*	≤ 7,5	≥ 7,5 < 9,0	≥ 9,0
HbA_{1c} (%)	≤ 6,5	> 6,5 < 7,5	< 7,5
önkontrollal mért éhomi vércukor (mmol/l)	≤ 5,5	> 5,5 < 6,0	≥ 6,0
önkontrollal mért pp. vércukor	< 7,5	≥ 7,5 < 9,0	≥ 9,0
Vérzsírértékek	alacsony	határérték	magas
szérumkoleszterin (mmol/l)	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
szérum-LDL-koleszterin**	< 3,0	3,0–4,0	> 4,0
szérum-HDL-koleszterin***	> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
szérumtriglicerid	< 1,7	1,7–2,2	> 2,0
Vérnyomás (Hgmm)****	< 130/80	> 130/80	

Kiemelve a dolgozat közvetlen tárgya szempontjából kiemelt jelentőségű glykaemiás „célértékek"
* vénás plazmából laboratóriumi módszerrel mérve; ** újabb ajánlások a 2,6 mmol/l-es vélértéket tüntetik fel; *** nőkben 0,1–0,2 mmol/l-rel magasabb értéke a kívánatos, **** az eredeti ajánlásban a < 140/85 Hgmm-es érték szerepelt

minél teljesebb megelőzése érdekében. Felmerül a jelenlegi, monoterápiás lépésekre épülő terápiás stratégia felülvizsgálatának szükségessége is, és indokolt esetben primer kombinált oralis antidiabetikus kezelés alkalmazása, ezen belül a prandialis inzulinszekréció korai erősítése.

Az éhomi, a pp. vércukorértékekre és a hosszú távú anyagcserehelyzetet jellemző mutatóra egyaránt kiterjedő terápiás célértékeket az *1. táblázat* foglalja össze. Bár dolgozatunk a glykaemiás helyzet megítélésében bekövetkezett szemléletváltozással foglalkozik, a teljesség kedvéért feltüntettük a követendő vérzsír- és vérnyomásértékeket is. A változást jól jelzi, hogy míg a korábbi hasonló összeállítások „jó", „elfogadható" és „rossz" anyagcsereértékeket szerepeltettek, ma az „alacsony", „artériás", illetve „microvascularis „kockázat" kategóriák olvashatók (16). Magától értetődik, hogy a microvascularis kockázat határértékeit elérő, vagy meghaladó mutatók egyben jelentős macrovascularis kockázatot is jeleznek.

Mikor kell elkezdeni a szénhidrát-anyagcsere normálistól való eltérésének kezelését? Azonnal, amikor az eltérés kórismézésre kerül, lehetőség szerint már az IGT állapotában [vonatkozik ez az emelkedett éhomi vércukorszinttel (impaired fasting glycaemia, IFG) jellemezhető esetekre is (45)]. A manifeszt 2DM enyhébb formáiban (HbA_{1c} < 80%, éhomi vércukor < 11,0 mmol/l, a vizeletben nincs aceton) kvantált étrendet és rendszeres, az edzettségi állapothoz és a teherbíróképességhez igazodó fizikai tevékenységet magában foglaló „életmódváltoztatást" kell alkalmazni. (Ugyanez a követendő IGT-ben is, különös figyelmet fordítva a BMI normalizálására. A kvantált étrend részletezésétől ehelyütt terjedelmi okok folytán el kell tekintenünk. Az étrendi irányelvek legrészletesebben az Amerikai Diabetes Társaság ajánlásában kerültek összefoglalásra (4, 18). Ez a kezelés ellenőrzés mellett 6–8 héten át folytatható.

A 2DM intenzív kezelése magában foglalja, hogy a terápiás stratégia megtervezésekor – és a további gondozás során is, ha az addigi kezelés módosítására kerül sor – a beteget gyakran ellenőrizzük. Ez az említett 6–8 hetes intervallumban 1–3 kontroll szükségességét jelenti.

Ha az anyagcsere állapota rosszabb (HbA_{1c} > 8,5% és/vagy az éhomi vércukor > 11,0 mmol/ l), vagy a fenti életmódváltozás 6–8 hét elteltével sem hoz érdemi javulást (azaz a HbA_{1c} 6,5%, az éhomi vércukorszint – vénás plazmából, laboratóriumi módszerrel mérve – 6,0 mmol/l fölött marad), gyógyszeres kezelés *kiegészítő alkalmazása* szükséges. Tápláltsági állapottól függetlenül metformin lehet az első választandó készítmény, ha adásának ellenjavallata nem áll fenn. Ha a pp. vércukorszint is kifejezetten emelkedik, prandialis glukózregulátorral, vagy első fázisú inzulinelválasztást serkentő sulfanylureával való kombinálása, akár primer kombinált kezelés jöhet szóba.

A fenti anyagcseremutatók acetonürítéssel való társulása esetén metformin típusú készítmény adása nem tanácsos. Ilyenkor prandialis glukózregulátor, vagy erélyesebb inzulin secretagog tulajdonságú sulfanylurea készítmény megfelelő választás lehet, indokolt lehet azonban inzulin adása is. (Az anyagcsere megnyugtató rendeződésével újra mérlegelhető oralis kezelés alkalmazása.) Az alfa-glukozidáz gátló, prandialis glukózregulátor, sulfanylurea és/vagy inzulinrezisztenciát csökkentő szer megválasztásában, illetve ezek kombinálásában tehát az anyagcseretükör az elsődleges meghatározó (6, 16, 46), mérlegelési tényezőt képez azonban a tápláltsági állapot, kísérő- és társbetegségek fennállása és a beteg életkora is. A primer kombináció terén prandialis glukózregulátor-metformin együttes adása látszik a legracionálisabb választásnak, de Európában is törzskönyvezték már a glibenclamid és a metformin gyári kombinációját is (a várhatóan nálunk is forgalomba kerülő Glucovance®-t).

Kezelési stratégiánkat korábban az addigi terápia sikeres vagy sikertelen volta határozta meg. Akkor változtattunk, ha az alkalmazott kezelés biztosan eredménytelenné vált. Az újabb keletű irodalom e terápiás koncepciót „kudarcon alapuló stratégiának" nevezi, s szembeállítja a kívánt, „célorientált kezelésvezetéssel". Ez nemcsak a terápiaváltás gyorsabb elrendelését, az elméleti megfontolásokat követve akár kezdettől alkalmazott kombinált gyógyszeres kezelést, hanem a 2DM-es betegek eddiginél gyakoribb ellenőrzését, másként fogalmazva a diabetes kezelésének intenzívebb voltát is jelenti.

Több érv szólhat a gyógyszeres kezelésnek már az IGT stádiumban történő elkezdése mellett. Acarbose-zal folytatott vizsgálatok például igazolták az IGT 2DM-be történő konverziójának csökkenését. A forgalomból már kivont troglitazonnal IGT-s személyeken ugyancsak kedvező tapasztalatokat szereztek. A Diabetes Prevention Program (DPP) vizsgálat azonban nem a metformin előnyét bizonyította a „csak" életmód változtatást folytatókkal szemben a 2DM manifesztálódásának késleltetésében (13). Az intenzív életmód-változtatás eredményességét más tanulmány is megerősítette (41). A prandialis inzulinelválasztás korai fázisának IGT-ben kimutatott károsodása elvben lehetőséget adna prandialis glukózregulátorok már itt történő alkalmazására, akár a terápiásan használthoz képest kisebb egyszeri adagokban, illetve napi dózisban. Ezzel kapcsolatos tapasztalatok ez idő szerint még nem ismeretesek.

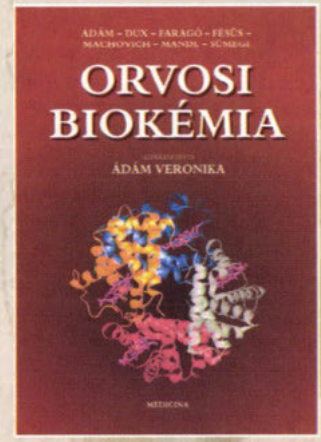
IRODALOM: 1. *Ahrén, B., Holst, J. J.:* The cephalic insulin response to meal ingestion in humans is dependent on both cholinergic and noncholinergic mechanisms and is important for postprandial glycemia. Diabetes, 2001, *50,* 1030-1038. – 2. *Ahrén, B., Larsson, H.:* Impaired glucose tolerance (IGT) is associated with reduced insulin-induced suppression of glucagon concentrations. Diabetologia 2001, *44,* 1998-2003. – 3. *American Diabetes Association:* Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2002, *25 (Suppl. 1),* S33-S49. – 4. *American Diabetes Association:* Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care 2002, *25,* 202-212. – 5. *Aschroft, F. M., Gribble, F. M.:* Tissue-specific effects of sulfonylureas. Lessons from studies of cloned K_{ATP} channels. J Diab Compl 2000, *14,* 192-196. – 6. *A Belgyógyászati Szakmai Kollégium Munkabizottsága:* A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegek kezelése és gondozása a felnőttkorban. Diabetol Hung 2002, *10,* 49-70. – 7. *Brownlee, M.:* Negative consequences of glycation. Metabolism 2000, *49 (Suppl. 2.),* 9-13. – 8. *Coutinho, M., Gerstein, H. C., Wang, Y. és mtsa:* The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. Diabetes Care 1999, *22,* 233-240. – 9. *The DECODE Study Group:* Glucose tolerance and mortality: comparision of WHO and American Diabetes Associa-tion diagnostic criteria. Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe. Lancet, 1999, *354,* 617-621. – 10. *Del Prato, S.:* Post-prandial hyperglycaemia – the necessity for better control. Intern. J. Clin. Pract. 2000, *112 (Suppl.),* 3-8. – 11. *de Vegt, F., Dekker, J. M., Ruhe, H. G. és mtsai:* Hyperglycaemia is associated with allcause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabeto-logia 1999, *42,* 926-931. – 12. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes. N. Eng. J. Med. 1993, *329,* 977-986. – 13. *Diabetes Prevention Program Research Group:* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 2002, *346,* 393-403. – 14. *Ellison, J. M., Stegmann, J. M., Colner, S. L. és mtsai:* Rapid changes in postprandial blood glucose produce concentration differences at finger, forearm and thigh sampling sites. Diabetes Care 2002, *25,* 961-964. –15. *Erkelens, W. D.:* Insulin resistance syndrome and Type 2 diabetes mellitus. Am. J. Cardiol., 2001, *88 (Suppl),* 38J-42J. – 16. *European Diabetes Policy Group:* A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus (1998 -1999.). IDF European Region, Brussels, 1999. – 17. *Folsom, A. R., Szklo, M., Stevens, J. és mtsai:* A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes Care 1997, *20,* 935-942. – 18. *Franz, M. J., Bantle, J. P., Beebe, C. A. és mtsai:* Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care, 2002, *25,* 148-198. – 19. *Goldberg, R. B., Florez, H.:* Prevention and treatment of cardiovascular disease in diabetics. Curr. Op. Endocrinol. Diab., 2001, *8,* 101-110. magyar kiadás (2001, *1.* 10-18.) – 20. *Heine, R. J., Dekker, J. M.:* Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. Diabetologia., 2002, *45,* 461-475. – 21. *Hollander, P. A., Schwartz, S. I., Gatlin, M. R. és mtsai:* Importance of early insulin secretion. Comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2001, *24,* 983-988. – 22. *Huszka, M., Kaplár, M., Rejtő, I. és mtsai:* The association of reduced endothelium-derived relaxing factor (NO) production with endothelial damage and increased in vivo platelet activation in patients with diabetes mellitus. Thromb. Res., 1997, *86,* 173-180. – 23. *Idris, I., Gray, S., Donnelly, R.:* Protein kinase C activation: isoenzyme-specific effects on metabolism and cardiovascular complications in diabetes. Diabetologia, 2001, *44,* 659-673. – 24. *Jarvi, A. E., Karlstrom, B. E., Granfeldst, Y. E. és mtsai:* Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrinolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 1999, *22,* 10-18. – 25. *Kalbag, J. B., Walter, Y. H., Nedelman, J. R. és mtsa:* Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers. Diabetes Care, 2001, *24,* 73-77. – 26. *Kishimoto, M., Yamasaki, Y., Kubota, M. és mtsai:* 1,5-anhydro-D glucitol evaluates daily glycemic excursions in wellcontrolled NIDDM patients. Diabetes Care, 1995, *18,* 1156-1159. – 27. *Lawrence, C. L., Proks, P., Rodrigo, G. C. és mtsai:* Gliclazide produces high-affinity block of K_{ATP} channels in mouse isolated pancreatic beta cells but not rat heart or arterial smooth muscle cells. Diabetologia, 2001, *44,* 1019-1025. – 28. *Lebovitz , H. E.:* Insulin secretagogues: old and new. Diab. Rev., 1999, *7,* 139-153. – 29. *Marfella, R., Nappo, F., De Angelis, L. és mtsai:* Haemodynamic effects of acute hyperglycaemia in Type 2 diabetic patients, Diabetes Care, 2000, *23,* 658-663. – 30. *Mitrakou, A., Kelley, D., Mokan, M. és mtsai:* Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N. Engl. J. Med., 1992, *326,* 22-29. – 31. *Petersen, K. F., Sullivan, J. T.:* Effects of a novel glucagon receptor antagonist (Bay 27-9955) on glucagon-stimulated glucose production in humans. Diabetologia ,2001, *44,* 2018-2024. – 32. *Pogátsa, G.:* Oralis antidiabeticumok Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum. Szerk.: Halmos, T., Jermendy, Gy. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2002. 273-301. old. –33. *Pratley, R. E., Foley, J., Dunning, B.:* Rapid acting insulinotropic agents: restoration of early insulin secretion as a physiologic approach to improve glucose control. Curr. Pharmaceut. Des., 2001, *7,* 955-961. – 34. *Pratley, R. E., Weyer, C.:* The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of Type II diabetes mellitus. Diabetologia, 2001, *44,* 929-945. – 35. *Sampson, M. J., Gopaul, N., Davies, I. R. és mtsai:* Plasma F_2 isoprostanes. Direct evidence of increased free radical damage during acute hyperglycemia in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002, *25,* 537-541. – 36. *Schichiri, M., Kishikawa, H., Okhubo, Y. és mtsa:* Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 2000, *23 (Suppl. 2),* B21-B29. – 37. *Schmitz, O., Lund, S., Andersen, P. H. és mtsai:* Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes. A randomized double -blind study with repaglinide. Diabetes Care, 2002, *25,* 342-346. – 38. *Steinberg, H.O., Baron, A. D.:* Vascular function, insulin resistance and fatty acids. Diabetologia 2002, *45,* 623-634. – 39. *Tan, K. C. B., Chow, W-S., Ai, V. H. G. és mtsai:* Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in Type 2 diabetes. Diabetes Care, 2002, *25,* 1055-1059. – 40. *Temelkova-Kurtschiev, T. S., Koechler, C., Henkel, E. és mtsai:* Post-challenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA_{1c} level. Diabetes Care, 2000, *23,* 1830-1834. – 41. *Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J.*

G. és mtsai: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle a-mong subjects with impaired glucose tolerance. N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1343-1350. – 42. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:* Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of comp-ications in patients with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 33.). Lancet 1998, *352*, 837-853. – 43. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group:* Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 38.) Brit. Med. J., 1998, *317*, 703-717. – 44. *van der Wal, P. S., Draeger, K. E., van Iperen, A. M . és mtsai:* Beta cell responses to oral glimepiride administration during and following a hyperglycaemic clamp in NIDDM patients. Diabetic Med., 1997, *14*, 556-563. – 45. *WHO:* Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1.: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. – 46. *Winkler, G., Cseh, K.:* Új készítmények és új stratégiák az oralis antidiabetikus kezelésben: individualizált kezelésvezetés Válogatott fejezetek a klinikai diabetológiából. Szerk.: Baranyi, É., Winkler, G. Medicina, Budapest, 2000, 75-124. old. – 47. *Winkler, G., Kerényi, Zs., Tamás, Gy.:* A tiazolidin-dionok helye az oralis antidiabetikus kezelésben. Diabetol Hung 2000, *8*, 221-228. – 48. *Winkler, G., Pogátsa, G., Speer, G., Cseh, K.:* A sulfanylurea receptorstruktúrák és szerepük a differenciált sulfanylurea kezelésben. Diabetol Hung 2000, *8*, 157-166. – 49. *Winkler, G., Baranyi, É.:* A postprandialis glykaemia alakulása és a diabetes cardiovascularis kockázata: miért most került ez a kérdés érdeklődésünk középpontjába? Diabetol. Hung., 2002, *10*, 25-32.

(Winkler Gábor dr., *Budapest*, Diósárok 1–3. 1125)

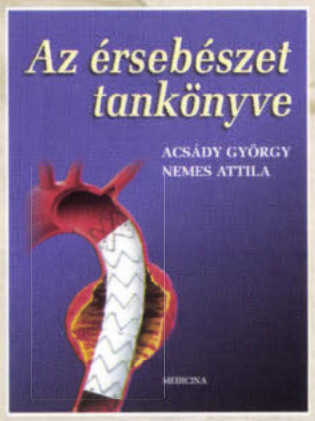
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ
ajánlata

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

MEDICINA

NOVONORM®
(repaglinid / Novo Nordisk)

Prandiális vércukorszabályozás az élettani inzulinválasz visszaállításával

5,8 mmol/l
posztprandiális vércukorszint csökkenés

3,0 mmol/l
éhomi vércukorszint csökkenés

1,9 %
HbA1c-szint csökkenés

Már kapható!

További információért hívja a 06/80 200–970-es zöld számot, munkanapokon 9–12-ig!

novo nordisk®

Rövidített alkalmazási előirat: **NovoNorm® (repaglinid / Novo Nordisk)**

Terápiás javallatok: A repaglinid olyan 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésére javasolt, akikben a hyperglycaemia diétával, súlycsökkenéssel és életmód változtatásokkal már nem befolyásolható kielégítően.

Adagolás: A javasolt kezdő adag 0,5 mg minden főétkezés előtt. A repaglinid kezelésére átállított betegekben a javasolt, maximális kezdő adag 1 mg közvetlenül a főétkezések előtt. A legnagyobb ajánlott egyszeri adag 4 mg, amelyet a főétkezésekkel kell bevenni. A maximális napi adag nem haladhatja meg a 16 mg-ot.

Ellenjavallatok: Ismert túlérzékenység a repaglinidde, vagy a NovoNorm® egyéb összetevőivel szemben, terhesség és szoptatás, 1-es típusú diabetes, diabeteses ketoacidózis. Súlyos vese- és májfunkciós zavarok.

Figyelmeztetés: A NovoNorm® együttadása más orális inzulin elválasztást fokozó gyógy-

Nem kívánatos hatások: Hypoglycaemia, átmeneti látászavar, gastrointestinális panaszok, átmeneti és enyhe szérum májenzim-érték emelkedés, allergia.

Kiszerelés: 0,5; 1 és 2 mg-os tabletta

Csomagolás: 30 tabletta

További információk a teljes Alkalmazási előiratban találhatók.

Novo Nordisk Hungária Kft.
1025 Budapest, Felsőzöldmáli út 35.
Telefon: 225-01-61, 225-01-62, Fax: 225-01-60

Elöregedés, elkedvetlenedés és megváltozott életfelfogás tizedeli a német orvosokat

Gaál Csaba dr.

A klinikák és laboratóriumok fiatal kutatói évtizedekkel korábban először a tudományokkal kötöttek „házasságot", és csak bizonyos eredmények, vagy fokozat elérése után alapítottak családot. Ezzel szemben manapság sok egyetemista vagy már asszisztens házas. Délután 5-kor a laboratóriumokban a fények kialszanak, a klinikákon csak az ügyeletesek maradnak.

Dominique Rivier

Mintegy 10 évvel ezelőtt a német egészségpolitikai megfigyelők abból indultak ki, hogy az egyre több, pályára kerülő orvos legkésőbb 2000 körül, túlkínálathoz vezet, és ekkor kb. 60 000 ezer munkanélkülivel kell számolni. A jelenlegi tendencia azonban éppen ellenkező előjelű. Ha a hirdetéseket tartalmazó szakfolyóiratokat kézbe vesszük, feltűnik, menynyire megszaporodtak a munkatársakat kereső intézmények, az állásajánlatok. Statisztikailag a munkanélküli orvosok száma ezidőtájt 2,4%, ez azonban a nők magas arányát tekintve elenyésző (közülük sokan évekre csak a gyereknevelésnek élnek). Jelenleg mintegy 3600 be nem töltött státus ismert; ezzel magyarázható a külföldi orvosok kissé növekvő aránya, főleg a volt Szovjetunióból (német származásúak) és a volt Jugoszláviából, ami azonban nem számottevő.

A biztosítókkal szerződéses viszonyban álló orvosok átlagos életkora jelenleg 49,5 év, de a kórházi orvosok sem sokkal maradnak el ettől. Ezzel az elöregedési jelenséggel párhuzamosan *csökken* a fiatal *pályakezdők aránya*. Bár az orvostanhallgatók száma az utóbbi 8 évben állandó maradt, a *diplomázók száma* azonban *gyérül*. Az évi 12 000 medikusból kb. 9500-an végzik el az egyetemet, vagyis egy ötödük megszakítja a tanulmányait, illetve pályamódosítást hajt végre. Már most mintegy 75 000 orvos nem a közvetlen betegellátásban dolgozik (kórházak, rendelők), hanem felülvizsgálóként, a biztosítók alkalmazásában, a gyógyszeriparban vagy különböző gazdasági intézményeknél (2).

Németország nyugati felében (még) nem fenyeget orvoshiány, annál inkább a keleti országrészben. Számítások szerint a következő 10 évben ugyanis a családi orvosok 35–40%-a nyugdíjba megy, ami kellő utánpótlás nélkül már az alapellátást veszélyezteti.

A fiatal végzősök majdnem 40%-a (!) nem a klasszikus orvosi pályán helyezkedik el: második diploma megszerzésébe kezdenek, tanácsadóként működnek, nem közvetlenül a betegellátásban vesznek részt (lásd előbb), külföldre távoznak. Jelenleg 3500 német orvos dolgozik Angliában, Norvégiában, Svédországban.

Az üres állások betöltetlensége elsősorban a kórházakban figyelhető meg, ami nyilván az ottani viszonyokra vezethető vissza: heti 50–60 órás munkaidő sok (részben meg nem fizetett) túlórával, 6–8 ügyelet havonta, korlátozott idejű munkaszerződések megkötése, mind kevésbé vonzó szakmai karrier.

Okkeresés

Milyen körülmények vezetnek az – úgy tűnik – tendenciaként fellépő jelenségre? Az okokat talán három csoportba oszthatjuk.

Megnövekedett munkaidő, túlzott igénybevétel. Ismert az a sokhelyütt bevett gyakorlat, hogy az éjszakai *ügyeletet* átdolgozott sebész másnap a műtőasztalnál önállóan operál. Virtuális laparoszkópos vizsgálatokkal kimutatták, hogy ezek a kollegák 20%-kal több hibát vétettek, és a beavatkozás lényegesen tovább tartott. A kórházi vezetés – már csak a betegek védelmének érdekében is! – megfelelő szervezéssel köteles arról gondoskodni, hogy fáradt orvos ne operáljon. A leghelyesebb az lenne, ha az éjszakai munka után az orvos hazamehetne.

Spanyol orvosok beadványára az Európai Bíróság 2000. október 3-án hozott ítélete szerint az ügyelet is teljes munkaidőnek számít (1). Az átlagos heti munkaidő 48 órát tesz ki, beleértve a túlórát is. Bár a német törvények eddig is szabályozták a maximális igénybevételt, ezt azonban nem tartják be, a túlórákat sokszor nem fizetik ki, illetve szabad idő formájában sem vehetik ki. Nem ritka az sem, hogy 2–3 fiatal orvos osztozik egy álláson (és fizetésen), azonban teljes munkaidőben foglalkoztatják őket. Mindezt azért vállalják az orvosok, hogy a *szakvizsgához* szükséges előírásokat *teljesítsék* – vagyis önként vállalják a többletmunkát. A sok osztályos munka és

adminisztráció is gátolja a követelmények teljesítését, mint például ultrahangos vagy endoszkópos vizsgálatokat, melyeket végül is effektív munkaidejükön túl teljesítenek. Ha valaki nem alkalmazkodik a leírt viszonyokhoz (korlátozott idejű szerződés!), azt az elbocsátás fenyegeti. Az idősebb elöljárók, akik maguk is túlórákkal „nőttek fel", ugyanezt a mentalitást követelik meg a kezdőktől. A különbség az, hogy nekik jobb előmeneteli kilátásaik voltak, számolhattak azzal, hogy előbb-utóbb osztályvezetők lehetnek valahol.

Az orvosok számához viszonyítva ma kevesebb a vezető pozíció. Ahhoz azonban, hogy eséllyel induljanak, tudományos munkát kell végezniük, sok kitartással, nemkevés alkalmazkodás árán el kell jutni a ranglétra bizonyos fokáig. Minthogy éles a konkurenciaharc, közel sem biztos, hogy célhoz érnek. Ha ehhez hozzávesszük a korábbitól eltérő mentalitást (lásd később), akkor talán nem is kell annyira csodálkoznunk, hogy sokan válnak pályaelhagyókká.

Főként – nekem legalábbis úgy tűnik – *a megváltozott életfelfogás* játszik döntő szerepet a kialakult állapotokban. Hogy korjelenséggel állunk szembe, azt az is alátámasztja, hogy az USA-ban hasonló tendencia figyelhető meg. Miről is van szó?

A mai fiatalok életvitelüket, céljaikat más egyensúlyi helyzetben látják és ítélik meg, mint elődeik. Az orvosi tevékenységben egyik oldalon a hivatás, a másikon a család és a szabadidő áll. Úgy látszik azonban, hogy az utóbbiak javára megváltozott a két tényező egymáshoz való viszonya, vagyis nagyban csökkent a szakmai becsvágy, a hivatás szeretetének életüket meghatározó szerepe. Elfoglaltságukat egyébként is inkább „job"-ként művelik. A közvéleménykutatás tanúsága szerint a fiatalok inkább kevesebb pénzt akarnak és annak fejében több szabad időt (ezt ők életminőségnek nevezik). A mai orvosgeneráció olyan szakot preferál, amely ún. „ellenőrizhető" életstílust biztosít. Már a medikusok is inkább a szemészetet, dermatológiát, ortopédiát szemelik ki jövendő szaknak, mintsem a sebészetet, belgyógyászatot vagy a családi orvoslást. Úgy tűnik, hogy az ún. *„svájci szindrómával"* találjuk szemben magunkat: inkább számít a jobb életminőség, mint a hivatásbeli kiteljesedés.

Jellemző példaként szolgál saját tapasztalatom is. Még évekkel ezelőtt próbáltam egynapos sebészeti klinikámra a szabadságos időszakra fiatal szakorvosokat megnyerni. A három környező kórház és az egyetemi klinika vezetőjét kértem segítségül, hogy osztályos orvosaik talán érdekeltek lennének, hiszen nem minden sebészből lehet osztályvezető főorvos, egyetemi tanár! Bizonyára jól jönne egy kis tapasztalatszerzés az egynapos intézményben, ez ugyanis teljesen más profilt nyújt, és egyikük-másikuk talán szívesen választaná életcéljául ezt a formát. Mind a négy elöljáró udvariasan válaszolt és sajnálattal közölte, hogy a körkérdéseikre adott válaszok alapján beosztottjaik inkább mennek szabadságra, mintsem igénybe vennék a jól fizetett kisegítést.

A közismert „Die Zeit" című hetilapban megjelent cikk egy pályakezdő orvos tapasztalatait ismerteti. Eszerint a nagyon jó eredménnyel államvizsgázott fiatal kollega gyakornokként kapott helyet ismert müncheni kardiológiai osztályon. Hamarosan rájött, hogy kutatásra csak a munkaidő után jut idő és a családjára pedig alig. Az sem ösztönözte, hogy a szakvizsga letétele után átvehetné apja jólmenő praxisát, mivel az csak rengeteg munkával járna és a biztosítók egyre kevesebbet fizetnek. A most 29 éves orvos egy éve orvosi vonatkozású cég tanácsadójaként dolgozik, és saját bevallása szerint egy percre sem bánta meg a cserét: „Ahelyett, hogy kórházi mindenes orvosként, adminisztratív teendőkben fuldokolva és éjszakai ügyeletektől kimerülten dolgoznék, érdekes munkakört látok el, valamint sokkal jobban keresek". És még egy fontos körülmény. Ugyanez a kolléga hozzáfűzi: „Tudatosult bennem, hogy elöljáróim számomra nem példaképek!" Vizsgálatokkal alátámasztott tény, hogy a medikusok későbbi karrierjét nagyfokban befolyásolja egy eszménykép, ideál – már ha előfordul ilyen a környezetükben. Az az elöljáró, aki az előadásaiban és a betegágynál mintamódon viselkedik, nagyban meghatározza a jelölt szakmai választását.

Egy sor *egyéb tényező* befolyásolja az orvosok közérzetét, egzisztenciális helyzetét, illetve negatívan hat a pályakezdők döntéseire: az egészségügyben uralkodó káosz, a „reformok" koncepciótlansága, a kiszámíthatatlanság, a gazdasághoz képest sokkal rosszabb fizetés, a rendszertelen munkaidő-beosztás, csökkenő perspektíva vezető állás vagy önálló praxis eléréséhez. Igaz, hogy mindez részben a korábbi generációt is érintette, de ők nagyobb lehetőségeket láttak maguk előtt, és hajlandók voltak az áldozathozatalra.

Következmények

A csökkenő utánpótlás, a szigorított munkaidő-előírások betartása, az orvosokra háruló egyre nagyobb feladatok (adminisztratív, újabb és bonyolultabb műtéti eljárások, jogi felelősségrevonástól való félelem), a megváltozott életfelfogás mind-mind azt eredményezi, hogy az egyik oldalon az orvosokra egyre nagyobb fizikai és lelki megterhelés hárul, melyet nem hajlandók akceptálni, a másik oldalon pedig egyre kevesebb idő marad a medikusok oktatására, a fiatal szakorvosok képzésére.

Sebész lévén a saját szakterületemről hozok példákat, de ez részben vonatkoztatható bármely más diszciplinára is, különösen a hiányszakmákra. Az *1. táblázatban* feltüntetett következményeken kívül a műtőben a gazdaságos kihasználás okán a beavatkozások időtartamának csökkentésére való törekvés a kezdők műtéteire szánt idő rovására megy akkor, amikor köztudott, hogy a megnövekedett követelmények miatt épp az ellenkezőjére volna szükség! Az optimális helyett mind a csökkent orvoslétszám (gazdasági kényszerűség; a tapasztaltak nem „bíbelődnek" kezdők oktatásával), mind a több orvos beállítása (munkaidő betartásának következménye; romlik az egy sebészre eső műtétek számának relá-

ciója) azt eredményezi, hogy alacsonyabb lesz a képzés színvonala, frusztráltnak érzi magát a készülő szakorvos, nagyobb a pályaelhagyás és létrejön a circulus vitiosus. Ha a jelölt teljesíteni akarja az előírt követelményeket, meg kell hosszabbítani a képzési időt. Másik lehetőség, hogy hazug statisztika alapján kerül sor a szakvizsgára, amely rosszul kiképzett orvosokat eredményez. És belőlük is főorvos lesz, aki majd bennünket, akkor már nyugdíjasokat kezel, ők lennének azok, akik példaként szolgálnának és tanítanák a következő nemzedéket. Elgondolni is rossz!

1. táblázat: Az új uniós munkaidő-szabályozás hatása a sebészképzésre

Rövidebb kórházi benntartózkodás
Újabb asszisztensorvosok beállítása (Németország: 27 000)
Kevesebb beteg, illetve műtét jut egy orvosra
Meghosszabodik a képzési idő, vagy
Csökken a klinikai és a műtéti gyakorlat
A törvény merevsége miatt alig van alkalmazkodási lehetőség (szabadság, betegség, továbbképzés, több akut eset stb.)
Gátolja a kutatást (ezek időben nem szoríthatók korlátok közé)
Az orvos-beteg kapcsolatot nem lehet törvényileg szabályozni, illetve az hátrányt szenved
Az orvosi hivatás fogalma nehezen egyeztethető össze a merev szabályozással

A felvetett kérdések nemcsak töprengésre késztetnek, de megoldás után kiáltanak. A probléma – mivel korjelenség is – olyan komplex és körülményes, hogy a kivezető út keresésére itt nem vállalkozhatom. Annyi bizonyos, hogy az orvostanhallgató és a kezdő orvos *motiváltságát* kell elérni, mert ez a megoldás kulcsa.

IRODALOM: 1. *Debong, B.:* Bereitschaftsdienst ist Arbeitszeit. Chirurg. BDC 2001, *40,* 101. – 2. *Kopetsch, Th.:* Überaltert und zu wenig Nachwuchs. Dtsch. Ärztebl., 2002, *99,* A544. – 3. *Sanfey, H.:* General surgery training crisis in America. Br. J. Surg., 2002, *89,* 132. – 4. *Zylka-Menhorn, V.:* Nachwuchssorgen. Dtsch. Ärztebl., 2002, *99,* A1341

Szerkesztőségi megjegyzés: Dr. Gaál Csaba kollégánk, aki Németországban dolgozik, de közismert nálunk is, hiszen a Medicina jelentette meg értékes sebészeti könyveit, izgalmas témát vet fel, mégpedig a pályaelhagyás, a pályakiürülés, az orvoshiány problémáját. Olvastunk arról a magyar szakirodalomban, hogy egyre több helyről érkezik megkeresés a magyar hatóságok felé, hogy magyar orvosokat alkalmaznának Skandináviában, Svédországban, Németországban. Már most számos kollégánk dolgozik külföldön, kedvező véleményt alakítva ki a magyar orvosképzésről és tudásról, s ez a tendencia mostanában felerősödött. Vajon miért? Erre a kérdésre is válaszol Gaál Csaba cikke. Jó lesz foglalkozni vele, mert a csábítás egyre erősebb lesz (Németország keleti felében máris veszélyes orvoshiány van a háziorvosi rendszerben éppúgy, mint kórházi vonatkozásban). Érdemes lenne kollégáink (főleg a megoldás felé vivő) véleményét is megismernünk.

(Gaál Csaba dr., *Ehingen,* Sternplatz 1. D-89584
e-mail: DrGaal@aol.com)

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.

Vivát!

Opel. Jó ötletek – jobb autók.

A klasszikus Opel sikerszéria folytatódik! Opel Viva Család: új választási lehetőség elérhető áron a családok számára!

Agila Viva 1.0 ..... 1 990 000 Ft-tól
Corsa Viva 1.0 (3 ajtós) ..... 1 999 900 Ft-tól
Astra Viva 1.2 (3 ajtós)..... 2 399 000 Ft-tól

Agila Viva 6,5l/100km, CO_2 156 g/km • Corsa Viva 5,6-6,3 l/100km, CO_2 135-151 g/km • Astra Viva 6,2-7,2 l/100km, CO_2 149-173 g/km

Opel Viva Család. Új autót mindenkinek!

Az Ön Opel-partnere:

Opel Danubia

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

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.

Alternatív medicina

Életveszélyes, B_{12}-vitamin-hiányos vérszegénység tízhónapos csecsemőben vegetáriánus táplálkozás következtében. Reich, A., Schneider, A., Kies, W., és mtsai (Prof. Th. Richter, Uni-Klinik, Ost-strasse 21-25, 04317 Lepizig, Német-ország): Kinder- und Jugendmedizin, 2002, *2*, 110-113.

A szerzők egy olyan tízhónapos csecsemő esetét ismertetik, akit szoptatás mellett kizárólag a saját maga által készített zöldségfőzelékkel táplált az évek óta szigorúan veg(etari)án(us) módon táplálkozó anya, ami során *mindenféle* állati eredetű táplálékot mellőzött (sem tejet, sem tojást nem adott!!).

A dystrophiás, microcephal és pszichésen nagyfokban retardált csecsemőnél súlyos megaloblastos anaemiát találtak. A CT kifejezett és generalizált agyi atrophiát mutatott. Úgy az anyánál, mint a csecsemőnél B_{12}-vitamin-hiány és megnyúlt ideg-ingerületvezetés volt megállapítható. Szubsztitúciós kezelésre látható javulás volt elérhető.

Kb. ez lenne a rezümé, de érdemes beleolvasni tovább.

A kobalttartalmú B_{12}-vitamin a DNS-szintézis nélkülözhetetlen kofaktora. Az emberi szervezet bevitelére szorul, ami a gyomor savanyú közegében apoenzimjéről leválva a nyál R-faktorához kapcsolódik, amit a pancreas hidroláz szabaddá téve a gyomornyálkahártyában termelt intrinsic faktorhoz kötődik, és végül a terminalis ileumban felszívódik. Fő raktározó helye a máj (kb. 2 mg) és más szövetek, további 2 mg-nyi tartalékkal. Ez a tartalék – napi 5 µg szükségletet és 450–750 nap felezési időt véve alapul – kb. 3 évre elegendő.

A B_{12}-vitamin-hiányállapot fő oka az intrinsic faktor hiánya, a terminális ileum betegsége, az exocrin pancreasfunkció elégtelensége, vak-bélkacs-szindrómához kapcsolódó dysbacteriosis, *Diphyllobotrium* latum-infectio okozta fokozott szükséglet, valamint a szigorú *vegán* koszton élés, amikor valamennyi állati eredetű táplálék (tejtermékek és tojás is) elhagyása miatt a hiányállapot elkerülhetetlen.

A tünetek három fő csoportja: hematológiai, gastrointestinalis és neurológia.

A leírt tízhónapos csecsemő sápadt, apathiás és feltűnően retardált. Anyja szerint kezdetben normálisan fejlődött, hathónapos korában kezdett ülni és mászni; az utóbbi időben egyre inaktivabb lett. Anya, apa és még 3 további gyermek, valamennyien szigorúan vegán koszton élnek. A 3000 g születési súlyú csecsemő nem részesült D-vitamin profilaxisban; szopik, amit sárgarépa, paradicsom, krumpli és dinnye felhasználásával az anya által készített pépes koszttal egészítenek ki. Dystrophiás, pszichésen retardált, feltűnően sápadt, bozontos hajú, apathiás csecsemő, 5800 g, 63 cm testhossz és 42 cm fejkörmérettel: 3 percentil alatt; *[Ref.: Hathónapos kornak megfelelő értékek]*. Izomhypotonia és areflexia; Hb: 3,395 mmol/l (n: 7,5–10), Ht: 0,17 (0,30–0,40), MCV: 109 fl (77–91), MCH: 2,49 (1,74–2), fvs: 3,2 G/l (6–17).

B_{12}-vitamin nem volt sem az anya, sem a csecsemő vérében kimutatható.

CT: kifejezett subcorticalis és corticalis atrophia, lényegesen tágult liquorüreg-rendszer.

Mosott vvt transzfúziója és 1 mg parenteralis B_{12}-vitamin adagolása után folsav és B_{12}-vitamin adását per os folytatták. Gyors javulás jelei mutatkoztak, de a szülők 1 hét múlva erőszakkal hazavitték gyermeküket.

A szülők tántoríthatatlanul hangoztatták szilárd meggyőződésüket, hogy gyermekük betegségéért olyan környezeti tényezők felelősek, mint az ózonlyuk, a túlzott motorizálás stb.

A szerzők röviden érintik a hiányállapot kérdését irodalmi adatok alapján, majd azzal fejezik be, hogy türelmes munkával meg kell értetni az anyával, hogy felnőtteknél az egyoldalú táplálkozás nem jár olyan feltűnő tünetekkel és következményekkel, mint a csecsemő- és kisgyermekkorban.

Irodalom: 13 angol, 2 német nyelvű.

***

[Ref.: Ha valaki még csak félig-meddig is emlékszik a klasszikus gyermekgyógyászat alapvető tanaira, nos, érdekes lenne tudni, mire gondol az ismertetett esettel kapcsolatosan, amely, mint közlemény – in sensu restricto – igen sok kívánnivalót hagy maga után.

Íme, az ún. „természetes életmód, természetes táplálkozás, természetes gyógyászkodás", hogy korunk varázsigéiből csak hármat említsek, amelyek terebélyesednek nemcsak a köztudatban, hanem magában a medicina berkeiben is. Mindenek felett azonban a médiában, ami által véghezvitték a laikus tömegeknél azt a szellemi tarvágást – nem volt sűrű vágnivaló! – amit bizony jóvátenni nem lehetséges.

Egyenesen meglepő, ahogyan a szerzők hisznek abban, hogy türelmes felvilágosítással meg lehetne az anyával értetni azt, amit megérteni minden jel szerint képtelen. A referáló pontosan 15 évvel ezelőtt, ügyeletesként 23 órakor vizsgált egy kétéves gyermeket, akinek apja-anyja tanító volt, és mindkettő zöldpárti politikai hovatartozására az éjszakás nővérek azonnal figyelmeztettek. A kétéves fiúcska ült az anya karján, és annak dohányzacskószerű mellein rágódott, ill. úgy tett, mintha szopta volna; súlya 9,5 kg, sápadt, nagykutacsa távolról láthatóan féldiónyira besüppedt, foga összesen 6, holott, kétéves korban 20 szokott lenni. Mikor összegeztem: dystrophia, anaemia, rachitis, megkésett fogzás és javasoltam kivizsgálását, a továbbiakban a táplálás kornak megfelelő bővítését az anyatej elhagyása mellett, akkor szükségesnek tartották megjegyezni, miszerint „a vélemények ebben az ügyben eltérőek" (így!) és egyébként elég furcsa volna, ha nem minden orvos tudná, hogy „az anyatej a legjobb – mert legtermészetesebb – tápszer"; ők pedig ezt tudják. Pont!

Következő napon telefonon beszéltem háziorvosával, beszámolva a látottakról és hallottakról, amire a következő messzemenő kijózanításban volt részem, így: „kedves kollégám, mindennel, amit Ön mondott, tökéletesen tisztában vagyok én is, de, ha a szülőknek ellentmondok, el fognak menni a másik kollégához, aki mindent ráhagy a szülőkre. A végeredmény: minden marad a régiben, de én elveszítek egy pacienst. Márpedig abból élünk." Ehhez a referáló szívesen meghallgatna okos szavakat, vagy akár beszédet, ha... egyáltalán még léteznének!

Azt demonstrálandó, <Uramisten! hová jutottunk> – riport a betegágy mellől, egy jeles egyetemi klinikán, ahogyan az megtörtént: Anatóliai, dystrophiás, 14 hónapos körüli gyermek esetében diagnosztikai nehézségek voltak, mígnem valakinek eszébe nem jutott, a csontkort röntgenfelvételen meghatározni: 2,5 évnek felelt meg. Összefutott hát a klinika aprajanagyja, s az ágy körül repdestek a levegőben szebbnél szebb, ritkábbnál ritkább lehetőségek, szindrómák; és ahogy ilyenkor lenni szokott, kezdett zsugorodni a rangsor alsó létrafokán álló fiatal orvosok mellbősége. Majd megszólalt egy olyan kolleganő, aki a Duna-parton biztosan nem állta volna ki azon bizonyos „Maros – Mekong" összehasonlítást, s mondá: meg kellene még egyszer kérdezni a gyermek pontos születési dátumát. Megkérdezték: két és fél éves volt. Egy csapásra mindenki lezuhant a magasból a hétköznapi, józan ésszel való munkálkodás reguláinak dimenziójába.

A szülők felvilágosíthatóságának kilátástalanságával kapcsolatosan szabadjon rámutatni arra, hogy... „valaminek a nem tudása kevesebb bajt okoz, mint valamiről téves ismeretekkel rendelkezni" – ezt már így írta le Th. Hobbes (Leviathan, I. rész, 5. fejezet); továbbá: ...a babonák és tévhitek elleni harc reménytelen szélmalomharc, mert a malom kerekeit a tudatlanság (szele) hajtja – ez az Orv. Het. valamelyik, kb. 1968 körüli számában volt olvasható, Farkas Károly prof. levelében (idézet emlékezetből!).

A referált esetben nem hallgatható el a meglehetősen szűkös kivizsgálás, hiszen hiányolhatók a szérum-elfo, alkalikus foszfatáz, májfunkciók, de a fizikális státusból is hiányzott a D-vitamin igen valószínű hiányát feltételezve a kutacs, bordaív, csuklóízület stb. leírása, valamennyi olyan támpont, amelyek egyikének is elhagyásáért gyermekgyógyászkari hallgatót ... el szokás marasztalni.

Egy ilyen eset parádés leírást érdemelt volna!

A referens emlékszik egy olyan falusi temetésre, amikor a köztiszteletben állottat a pap nem prédikálta el az elvárásoknak megfelelően, amit a falu így összegezett: elgazolta a drága halottat.

Érti, aki érti.]

Szőcs Károly dr.

Bizonyítékokon (tényeken) alapuló orvoslás

A cardiovascularis rizikófaktorok és ezek hatása a hypertonia kezelési tervére: tényeken alapuló szemle. Padwal, R., Straus, S. E., Mc Alister, A (Division of General Internal Medicine, University of Alberta, Edmonton, Kanada). BMJ, 2001, *322*, 977-980.

Számos kohort és randomizált klinikai vizsgálat kimutatta, hogy a magas vérnyomás okozta rizikó részben visszafordítható. Két kérdés azonban tisztázatlan maradt: mennyire kell csökkenteni a vérnyomást ahhoz, hogy maximálisan csökkentsük a cardiovascularis megbetegedések rizikóját, és a kezelés hatásai a vérnyomáscsökkentés mértékével függnek-e össze.

Mivel a hypertonia csak egy a sok rizikófaktor közül, a beteg életkilátásait többnyire inkább valamennyi rizikófaktor együttese határozza meg, mint egyedül a vérnyomás. Számos módszer vált ismertté egy-egy beteg abszolút kockázatának megbecslésére. Ezek közül kettő a legismertebb és a leggyakrabban alkalmazott eljárás.

A Framingham-rizikóegyenlet a coronariamegbetegedés, a szívelégtelenség és a stroke tízéves előfordulási kockázatát jósolja meg előre, azonos nemű és korú kontrollokkal összehasonlítva. Jóllehet a vizsgálók óvakodtak attól, hogy messzemenő következtetéseket vonjanak le a középosztálybeli, fehér betegcsoportjukban nyert adatokból, a Framingham-egyenlet mégis használhatónak bizonyult Észak-Európában és az Egyesült Államokban. A módszert azonban számos kritika érte, mivel nem vett tekintetbe több arteriosclerosist okozó rizikófaktort, mint pl. a családi anamnézist, az ülő életmódot vagy az elhízást.

A cardiovascularis megbetegedések okozta életkilátás-modell adatait a Lipid Research Clinics Follow-up Cohort, Canadian Heart Health Survey vizsgálatokból és a kanadai életkori adatokból állították össze. Két óriási előnye van a Framingham-rizikóegyenlettel szemben. Először is egy-egy személyre vonatkozóan becslést ad minden egyes fatális vagy nem fatális coronariaesemény vagy stroke bekövetkezésére. A másik nagy előnye, hogy ezt a modellt olyan vizsgált személyek és betegek adatai alapján fejlesztették ki, akik között ismert coronariabetegek és coronariabetegségben nem szenvedő személyek voltak. Ezért alkalmas a módszer arra, hogy felmérhessük a rizikófaktorok módosításának kedvező hatását a coronariamegbetegedés előtt és a betegség kialakulása után. Fontos hangsúlyoznunk, hogy a Framingham-egyenlet adatait kizárólag egészséges személyek szolgáltatták. A modell nagy hátránya azonban, hogy az eljárás csak az eredeti formulában használható, és nem ismertes az egyszerűsített formája.

Igen erős összefüggés mutatható ki a coronariamegbetegedés és az emelkedett szérumkoleszterin-értékek között. Hasonló összefüggést tapasztalható a coronaria megbetegedés és az elszívott cigaretták száma között. A kockázat nőkben nagyobb, mint férfiakban. A diabetes a leginkább módosítható rizikófaktor, és figyelembe kell venni, hogy gyakran társul elhízással, hyperlipidaemiával, hyperurikaemiával és hypertoniával. A fizikai fittség független prediktora a cardiovascularis mortalitásnak. A bal kamra hyperthrophia a hypertonia nagyon gyakori következménye, és igen nyomatékos előre jelzője a későbbi cardiovascularis eseményeknek.

Az elmondottak alapján a hypertonia kezelése az abszolút cardiovascularis rizikó mérlegelésén alapul. A döntés során a felsorolt modelleket kell figyelembe venni. A nem említett, számos rizikófaktor klinikai jelentősége még további bizonyításra szorul.

Hoffmann Artúr dr.

Diabetológia

A glykaemiás index (GI). Ludwig, D. S. (Dept. of Medicine, Children's Hospital, 300 Longwood Ave, Boston, MA 02115, USA): JAMA, 2002, *287*, 2414-2423.

A glykaemiás index (GI) bevezetését a szénhidrát (CH) tartalmú ételek osztályozására 1981-ben mint alternatív módszert javasolták. Mégis mindmáig viták tárgya.

A GI egy adott étel vércukorszintet emelő hatásának aránya a szőlőcukor vércukorszint-emelő hatásához képest. Valamely étel GI-ét elsősorban a benne lévő CH természete, vagy egyéb olyan diétás tényezők határozzák meg, amelyek a tápanyag emészthetőségére, vagy az inzulinelválasztásra hatással vannak. A mindennapokban fogyasztott ételek GI-értékei több, mint 5-szörösen is eltérhetnek egymástól. A legtöbb finomított keményítőt tartalmazó ételnek magas a GI-e, míg a keményítőt nem tartalmazó főzelékeké, zöldségeké, gyümölcsöké alacsony. Az egyidejűleg fogyasztott zsír vagy fehérje az egyes ételek GI-ét csökkenti, de nem változtatja meg a GI hierarchiában elfoglalt helyüket. Meglehetős pontossággal meg lehet mondani a kevert ételek fogyasztásakor az alkotórészek

GI-ének segítségével a glykaemiás választ (vércukor-emelkedés). Magas GI-ű ételek rendszeres fogyasztása, összevetve izoenergiás alacsony GI-ű ételekével, magasabb átlagos 24 órás glukóz- és inzulinszintet, magasabb C-peptid-szekréciót és magasabb glikozilált Hb-koncentrációt eredményez mind nem diabeteses, mind diabeteses egyedekben.

Minden diétás CH-nak van egy közös tulajdonsága, legyen az bár keményítő vagy asztali cukor, hogy az emésztés, vagy átalakulás során glukózzá válik. Egy időben úgy vélték, hogy az emésztési hányadost, így a vér glukózválaszát a szénlánc hossza határozza meg, ennek alapján komplex CH-okról és egyszerű cukrokról beszélünk. Ebben az időszakban ajánlották, hogy együnk több keményítő tartalmú és kevesebb cukros ételt. Az elmúlt 25 évben a szénlánc hossza elméletét megkérdőjelezték. *Wahlquist és mtsai* kimutatták, hogy a vérben hasonló a glukóz-, inzulin- és zsírsavválasz, akár mono-, akár divagy oligo-, akár poliszacharidot (keményítő) fogyasztunk. *Bantle és mtsai* szerint az is egyforma eredménnyel jár, ha 25%-os szőlőcukrot, vagy ezzel energiában egyenértékű burgonya-, vagy búzakeményítőt ettünk. A CH-ok élettani hatása azonban lényegesen változhat aszerint például, hogy fehér kenyeret vagy tésztát fogyasztottunk.

Jenkins és mások ezért azt javasolták, hogy a glykaemiás válasz szerint osztályozzuk a szénhidrátot tartalmazó ételeket. Ez az áttekintés azokkal a hormonális és metabolikus reakciókkal foglalkozik, amelyek különböző GI-ű ételek fogyasztása után jelentkeznek, valamint azzal is, hogy milyen hatással lehetnek ezek a jelenségek az obesitas, diabetes és a cardiovascularis betegségek (CVD) kockázatára és kezelésére.

A szervezet glukózigénye meghatározott, leginkább az agy metabolikus igénye szerint. A vér cukorszintjét homeosztatikus szabályozó rendszer tartja állandó szinten. Hyperglykaemia inzulinelválasztásra, az izom- és zsírszövet glukózfelvételére serkent, hypoglykaemia pedig glukagon-, erpinefrin-, kortizol- és növekedési hormon elválasztásra, amik mint ellenregulációs hormonok, antagonizálják az inzulin hatását és biztosítják a normoglykaemiát.

A glukóz gyors felszívódása a magas GI-ű táplálékból elindítja ezeket a homeosztatikus mechanizmusokat a postprandialisból a postabsorptiós állapotba való átmenet folyamán. A magas GI-ű étel fogyasztása utáni első 2 órában (korai postprandialis periódus) a vércukor legalább kétszerese lehet annak, amit tápanyagban és energiában azonos, de alacsony GI-ű táplálék fogyasztása után tapasztalhatunk. Ez a relatív hyperglykaemia stimulálja az inzulin felszabadulását a pancreas béta-, és gátolja a glukagon kiáramlását annak alfa-sejtjeiből. Ez a helyzet hajlamosítja a szervezetet az evésre adandó normális anabolikus válasz helyett túlzó válaszra, beleértve az inzulinérzékeny szövetek tápanyagfelvételét, a glukogenesis és lipogenesis stimulációját és a glukoneogenesis és lipolysis szuppresszióját.

A magas GI-ű étel fogyasztása utáni 2–4 órában (közepes postprandialis fázis) csökken a tápanyagok felszívódása a gastrointestinalis traktusban, a magas inzulin- és alacsony glukagonszint biológiai hatásai azonban továbbra is fennmaradnak. Következésképpen a vércukor gyorsan esik, gyakran a hypoglykaemiás sávba.

Kb. 4–6 órával a magas GI-ű táplálék fogyasztását követően (késői postprandialis periódus) a keringő metabolikus energiaforrás (glukóz) alacsony szintje elindítja az ellenregulációs hormonok válaszát, amik a szabad zsírsavak szintjét jóval magasabbra emelik, mint egy alacsony GI-ű étel fogyasztása után. Ez hasonlít arra az állapotra, amit normálisan éhezésben látunk az utolsó evés után órákkal. Egy alacsony GI-ű étel után a hypoglykaemia és hormonális következményei nem fordulnak elő a postprandialis periódusban. Tehát: energiában és tápanyagban azonos táplálék fogyasztása jelentősen különböző fiziológiás válaszokat produkálhat egy határos periódus folyamán.

Láttuk, hogy a keringő metabolikus energiaforrás csökkent koncentrációja a középső postprandialis periódusban fokozott étvágyat és táplálékfelvételt eredményez, mivel a szervezet igyekszik homeosztázisát megőrizni. Az inzulin okozta hypoglykaemia elnyújtott hyperphagiát provokál még a normális vércukorszint visszaállításán túl is. Továbbá a hyperinsulinaemia és a hypoglykaemia inkább a magas GI-ű ételek felvételére sarkall, és ez hypoglykaemia-hyperphagia ciklushoz vezet. A súlycsökkentő erőfeszítések súlyosbítják ezt a jelenséget, amint azt a viszonylag súlyos postprandialis hypoglykaemia mutatja, amely akkor lép fel, ha túlsúlyos betegek igen alacsony energiabevitel mellett magas GI-ű CH-ot fogyasztanak.

A magas GI-ű ételek fokozottabb inzulinelválasztásra serkentenek, mint az alacsony GI-űek, ez a primer hyperinsulinaemia pedig inzulinrezisztenciát okozhat. Már a vércukor mérsékelt emelkedése is okozhat inzulinrezisztenciát emberben, az inzulinrezisztencia pedig azután általában kompenzatorikus hyperinsulinaemiához vezet. A magas GI-ű étel mindennapos fogyasztása beindíthatja a hyperglykaemia-inzulinrezisztencia körét, amely a béta-sejteket hosszú távú fokozott igénynek teszik ki.

A magas diétás GI az emelkedett vércukorszint és szabad zsírsav szint direkt hatásánál fogva károsíthatja a béta-sejt-funkciót. A hyperglykaemia ismerten okozhat béta-sejt-diszfunkciót ezt glukotoxicitásnak nevezik. Hosszú távú oxidatív stressz ezt a glukotoxikus hatást komplikálhatja. A fokozott szabad zsírsav szint a késői postprandialis periódusban magas GI-ű étel után szintén károsíthatja a béta-sejtek funkcióját, ezt lipotoxicitásnak nevezzük.

Bár elméletben az alacsony GI-ű diéta javítja a diabetest a korai postprandialis hyperglykaemia mérséklésével és a postabsorptiv hypoglykaemia kockázatának csökkentésével, az Amerikai Diabetes Társaság arra a véleményre jutott, hogy nincs elégséges adat GI használatának hosszú távú előnyös hatásáról, ami alátámasztaná annak ajánlását a diabetes vezetésében.

A magasabb postprandialis cukor- és inzulinszint, amely a magas GI-ű étkezés után bekövetkezik, befolyásolhatja a cardiovascularis betegségek (CVD) kockázatát. A postprandialis hyperglykaemia a CVD lényeges kockázati faktora nemcsak a diabeteses, hanem a normál populációban is. Ez az oxidatív stresszt előidéző hatásának is tulajdonítható. A glukóz a membránlipidek, proteinek, lipoproteinek, a DNS oxidációját okozza és aktiválja a gyulladásos folyamatokat. A hyperglykaemia emeli a reaktív oxigéngyököket és csökkenti az antioxidánsok koncentrációját, kedvezőtlen változásokat okozva a vérnyomásban, véralvadásban, az endothelfunkcióban. Antioxidánsok adása megelőzheti vagy visszafordíthatja ezeket a káros hatásokat.

A magas GI-ű diéta a magas inzulinszintek miatt hatással lehet a CVD kockázatára az inzulinrezisztencia szindrómával való vonatkozásban is (X-szindróma vagy metabolikus szindróma), a vérnyomásra, szérumlipidekre, gyulladásos mediátorokra és az endothelfunkcióra való hatása révén.

A GI jelentőségét az elmúlt években élénken vitatták. Néhányan azt mondják, hogy kevésbé jelentős inzulinrezisztencia és a társult CVD kockázati faktorok létrejöttében alacsony CH-tartalmú diéta mellett. Má-

sok szerint a gyakorlat számára túl bonyolult.

Velük szemben a következő érveket hozzák fel:

– több tucat intervenciós tanulmány leírta, hogy a végpontokat (obesitas, diabetes, CFD) illetően statisztikailag és klinikailag szignifikáns a javulás, ha az egyén alacsony GI-ű diétán volt, szemben a magas GI-ű diétával;

– számos tanulmány szerint az alacsony GI-ű diéta előnyös hatásai függetlenek, vagy együtt hatnak az egyéb diétás manipulációkkal, mint a CH-tartalom vagy az energiabevitel számolása;

– az alacsony GI-ű diétának nem ismeretes káros hatása, szemben az alacsony zsírtartalmú diétáéval, amely csökkenti a szérumbeli HDL-koleszterin- és emelheti a triglicerid-koncentrációt;

– a GI teóriának táplálkozástudományi-népegészségügyi perspektívája is van, ugyanis a gyümölcs-, főzelék-, zöldség-, gabonafogyasztás növelése, a cukor fogyasztásának korlátozása előnyös. Ez az ajánlás egyúttal gazdag rostokban, mikronutriensekben és antioxidánsokban is, és alacsony energiatartalmú.

Sok megoldatlan kérdés marad még, pl. hogyan hat a GI együtt a genetikai és életmódi tényezőkkel a betegség elkezdődésében és további fejlődésében. További tanulmányok szükségesek a jövőben még ezek megválaszolásához.

Összefoglalva: A GI-nek van hatása a postprandialis hormonális és metabolikus válaszokra. A magas GI-ű ételek kezdetben magas vércukor- és inzulinszintet okoznak, ezt sok egyénnel reaktív hypoglykaemia, ellenregulációs hormonkiválasztás és emelkedett szérum szabad zsírsav koncentráció követi. Ezek excesszív táplálékfelvételre sarkallhatnak, béta-sejtdiszfunkciót, dyslipidaemiát és endotheldiszfunkciót eredményezhetnek. A szokványos magas GI-ű táplálkozás emelheti az obesitas, a 2-es típusú diabetes mellitus és a cardiovascularis betegségek kockázatát, ezt a hipotézist laboratóriumi vizsgálatok, klinikai tanulmányok és epidemiológiai elemzések támasztják alá. A viták ellenére a GI használata a táplálékok kiválasztásában ésszerűnek látszik.

A The Journal-ban már több, mint 75 éve *Seale Harris, Banting* egyik kollégája latolgatta, hogy a hyperinsulinismus (és a hypoglykaemia) egyik oka a glukózt képző ételek excesszív fogyasztása, és ennek, mint a túlevés okozta túlzott aktivitásnak az eredménye, hogy a Langerhans-szigetek kimerülnek és diabetes következik be.

Rodé Magdolna dr.

Két rossz kontrollú diabeteses beteg ujjsepsise ismételt lándzsahasználat során. Monami, M., Mannucci E., Masotti, G. (Dept. of Critical Care Med. and Surg., Unit of Gerontology and Geriatrics, Univ. of Florence and Azienda Ospedaliera Careggi, Via delle Oblate 4, 50139 Florence, Olaszország): Diabetes Care, 2002, *25*, 1103.

Az ujjszúrásából kiinduló sepsis azon betegekben fordul elő elsősorban, akik otthonukban gyakran saját maguk ellenőrzik vércukorszintjüket. A vérvételre szolgáló automata lándzsák használata elméletileg nem jár fertőzés veszélyével. A firenzei szerzők 2 olyan idősebb és nem jó szénhidrát-egyensúlyú beteg esetét közlik, akikben az ujjak szúrásából származó sepsis alakult ki.

Az *első* beteg 61 éves elhízott és 21 éve fennálló 2-es típusú diabeteses beteg volt, akit utóbb már napi 82 E inzulinnal, továbbá napi 2550 mg metforminnal kezeltek, ennek ellenére a HbA_{1c}-szintje 14%-os volt. A microangiopathiás szövődmények közül nephro- és neuropathia ismeretes volt, utóbbi a bal láb paramalleolaris régiójában fekéllyel is járt. Retinopathiát vagy macrovascularis szövődményeket nem találtak. Mindezeken túl még hypertonia és addig kezeletlen hyperlipidaemia is súlyosbította az egyébként is előrehaladott depressziót. A beteg a jobb kéz harmadik ujjbegyén kialakult tályog miatt jelentkezett lázas állapotban, a tályogból *Staphylococcus*-törzsek és *E. faecalis* nőtt ki, és az antibiotikumérzékenységnek megfelelő kezelés ellenére a folyamat súlyosbodott, az ujjhegy necrotizált és osteomyelitis is kialakult, végül is 2 hét múlva a harmadik ujjperc amputációját kellett elvégezni.

A *második* 57 éves nőbetegnek egyéves időtartamú 2-es típusú diabetese volt, ő napi 20 E inzulin mellett glybenclamidot és metformint is kapott, ennek ellenére a HbA_{1c} értéke 11,7%-os volt. Szövődményként neuropathiát észleltek, e mellett hypertoniát is, melyre a beteg nem sok gondot fordított. Az első beteghez hasonlóan ugyancsak mérsékelt depressziót figyeltek meg nála. Ugyancsak a jobb kéz maradik ujjának hegyén észleltek kiterjedt necrosist, melynek bakteriológiai vizsgálata Staphylococcust, Candidát és nem identifikált anaerob baktériumokat mutatott. Az első beteghez hasonlóan széles spektrumú antibiotikus terápiát vezettek be, de gyógyulás nem következett be, és 3 héttel később az ujj distalis percét el kellett távolítani.

Mindkét beteg automata lándzsát használt ujjbegyszúrásra hetente átlagosan 6 alkalommal. Az otthoni sterilitási viszonyokról pontosabb adatok nem voltak, de a szerzők feltételezik, hogy a mindkét esetben ujjperc-eltávolításhoz vezető ujjbegysepsis kialakulásában a rossz szénhidrát-anyagcsere is szerepet játszhatott.

Iványi János dr.

A szérum húgysavszintje szelektíven növekszik 2-es típusú diabetesesek stroke-jában. Seghieri, G. és mtsai (Via Monte Sabotino 96/A, 51100 Pistoia, Olaszország): Diabetes Care, 2002, *25*, 1093.

Egy 1998-as finn tanulmány bizonyította azt, hogy 2-es típusú diabetesesek stroke-jának komoly előrejelzője a húgysavszint viselkedése *(Lehto S. és mtsai:* Stroke, 1998, *29*, 635-639.). Ezt a közleményt vették alapul az olasz szerzők, akik megvizsgálták, hogy a stroke-nak melyik formájára jellemző az emelkedett szérumhúgysavszint.

835 beteget vizsgáltak (közülük 220 volt 2-es típusú diabeteses), akiket kórházaikból TIA (386 eset) vagy stroke (449 eset) diagnózisokkal bocsátottak el 1998–1999 között. A szérum-kreatinin-szintet tekintve a diabetes nem jelentett különbséget, úgyszintén a szedett gyógyszerek sem befolyásolták a húgysavszinteket; ez utóbbiak sem a diabetesesek, sem a nem diabetesesek között nem mutattak különbséget. Viszont a *diabeteses* csoportban a *stroke-betegekben* a húgysavszint *szignifikánsan magasabb volt, mint a TIA-esetekben* (354,5 ± 118,4 ìmol/l vs. 318,8 ± 88 ìmol/l). Ilyen különbséget a nem diabetesesek stroke-, illetve TIA-csoportjaiban nem tudtak megfigyelni. A stroke-esetek közül a haemorrhagiás formát kivették (86 eset – 19%).

Mindezek alapján ajánlható a magasabb húgysavszint csökkentése és ezzel a heveny cerebrovascularis események (esetleg) megelőzhetőek.

Iványi János dr.

Dietétika

Halfogyasztás, omega-3-típusú zsírsavbevitel és a koszorúér-betegség kockázata nőkben. Hu, F. B., Bronner, L., Willet W. C. és mtsai (Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, 665 Huntington Ave, Boston, MA 02115, USA): JAMA, 2002, *287*, 1915-1921.

A jól ismert szerzőcsoport 1976-ban kezdte meg a Nurses' Health Study-t,

amikor több, mint 121 000 nővérnek először küldtek orvosi anamnézisre és életmódra vonatkozó kérdőívet, ezen belül a táplálkozásról 61 élelmiszer fogyasztási gyakoriságát vizsgáló szemikvantitatív kérdőív (food frequency questionnaire) segítségével gyűjtöttek adatokat. A táplálkozási adatfelvételt 1980-ban, 1984-ben, 1986-ban, 1990-ben és 1994-ben megismételték. A jelenleg referált közleményben 84 688 nővér táplálkozási kérdőívét elemezték és vetették össze korrekt statisztikai matematikai módszerek igénybevételével az 1980 és 1996 között bekövetkezett halálos és nem halálos kimenetelű akut myocardialis infarktusok előfordulási gyakoriságával.

A szóban forgó 16 év alatt 1513 koszorúér-esemény történt, ebből 484 esetben halálos, 1029 esetben nem halálos kimenetelű infarktusról volt szó. A halfogyasztás gyakorisága szerint 5 csoportra (havonta 1 alkalomnál kevesebb gyakoriságtól a naponta több, mint ötszöriig) osztották az infarktust szenvedett nőket. Az ötödik kvintilisbe kerültek esetén a halfogyasztás és a koszorúér-esemény szignifikáns fordított összefüggésben volt az infarktus-előfordulással, az inverz összefüggés valamivel erősebb volt a halálos kimenetelű, mint a nem halállal végződő infarktusokkal kapcsolatban. Ennek megfelelően az omega-3 zsírsavak bevitele szignifikáns fordított összefüggést mutatott a kisebb infarktuskockázattal, és itt is szorosabb volt az összefüggés a halállal végződő, mint a nem halálos eseményekkel. Nem befolyásolta ezt az eredményt az a tény, hogy a több halat fogyasztó nők valamivel idősebbek voltak, kisebb volt köztük a dohányozók, de nagyobb volt a túlsúlyosak és hypertoniások, továbbá a komoly fizikai aktivitást végzők és az aszpirint, valamint multivitaminkészítményt rendszeresen szedők aránya. Emellett a halfogyasztás pozitív korrelációban volt a csirke-, zöldség- és gyümölcs-, valamint a tej- és negatív korrelációban a vöröshús-fogyasztással.

A halfogyasztás és az ω-3 zsírsavbevitel, valamint az infarktus előfordulása közötti fordított összefüggés erősebb volt az aszpirint nem szedő nők között. A halfogyasztás és az ω-3 zsírsavbevitel, valamint az infarktusos halálozás legkisebb gyakorisága közti összefüggés szignifikáns volt, mind az aszpirint rendszeresen, mind az aszpirint nem szedők között, de a nem halállal végződő infarktusok csoportjában csak az aszpirint nem szedők esetében volt az összefüggés szignifikáns.

A 16 éves időszakban a halfogyasztás és az ω-3 zsírsavbevitel az összes halálozás (4121) kisebb kockázatával is összefüggést mutatott.

A szerzők eredményeiket összevetették korábbi vizsgálatok adataival, amelyekből kiderült, hogy naponta 30 g, illetve 35 g tengeri halat fogyasztók között 50, illetve 40%-kal kisebb volt a halállal végződő infarktusok aránya (Seven Country Study, Western Electric Study). A másodlagos prevencióban is hatásosnak bizonyult a rendszeres halfogyasztás. A DART-vizsgálatban 29%-kal csökkent az összes halálozás az infarktust követő 2 év során, a GISSI-Prevenzione tanulmányban a napi 1 g ω-3-típusú zsírsav fogyasztása a főbb szív- és érrendszeri végpontok (halálos és nem halálos kimenetelű AMI, stroke) előfordulásának 20, a szív- és érrendszeri halálozás gyakoriságának (koszorúér-betegség okozta, valamint szívhalál, hirtelen halál) 30%-os csökkenését eredményezte ugyancsak 2 év alatt. A szerzők megállapították, hogy saját eredményeik egybevágnak az előzményekkel.

A szerzők szerint a tengeri hal fogyasztásának és az ω-3-típusú zsírsavbevitel szérumtriglicerid-szint csökkentő, thrombocytaaggregációt gátló, antiarrhythmiás, valamint az endotheldiszfunkcióra gyakorolt kedvező hatásával magyarázhatók az eredmények. A prospektív kohorszvizsgálatukban talált eredményeket – a halfogyasztás és az ω-3-típusú zsírsavbevitel és a szív- és érrendszeri halálozás közti inverz összefüggés – nem befolyásolták egyéb táplálkozási tényezők. Az észlelt kedvező hatás független volt az élelmi rost- és transzzsírsav-beviteltől, valamint a fogyasztott táplálék PUFA/SFA arányától. Hasonlóképpen nem találtak összefüggést eredményeik és a vöröshús-, zöldség-főzelék- és gyümölcsfogyasztás között.

Összefoglalásként megállapítják, hogy eredményeik megerősítik az eddigi bizonyítékokat a rendszeres halfogyasztás és az ω-3-típusú zsírsavbevitel szív- és érrendszeri, elsősorban koszorúér-betegség okozta halálozás kockázatát csökkentő hatását illetően. Egyidejűleg további alátámasztást adnak ahhoz, hogy a lakosságnak szóló táplálkozás ajánlások hangsúlyozzák a hetenként legalább kétszeri halfogyasztás fontosságát.

[Ref.: A közelmúltban megjelent „Táplálkozási ajánlások a magyarországi felnőtt lakosság számára" című kiadvány kiemelten hangsúlyozza a tengeri hal rendszeres fogyasztásának jelentőségét.]

Zajkás Gábor dr.

Gasztroenterológia

Gastrooesophagealis reflux, Barrett- oesophagus és oesophagealis rák. Shaheen, N. és mtsa (Division Dig. Dis. and Nutr., Centr. Esoph. Dis., Univ. North Carolina, Chapel Hill, NC 27599-7080, USA): JAMA, 2002, *287*, 1982-1983.

A gastrooesophagealis reflux igen elterjedt betegségnek tekinthető, mely leggyakrabban gyomorégéssel jelentkezik, de más, igen változatos tüneteket is produkál.

Néhány eset ismertetésével tesz javaslatot az egyes betegek kivizsgálási protokolljára, ill. az esetleges utánkövetés szükségességére.

Az ismertetett esetek egyike 36 éves, ázsiai nő, kb. 8 hónapja fennálló panaszokkal. Kis dózisú H_2-receptor-blokkoló panaszait mérsékelte, így mivel adott esetben és az enyhe panaszok mellett a szövődmény valószínűsége csekély, empirikus terápiát javasoltak, minden vizsgálat nélkül [H_2-receptor-blokkolót vagy protonpumpagátlót (PPI-t)].

A 2. eset 65 éves férfi, akinél évek óta állnak fenn refluxos panaszok, 3 éve volt endoszkóp-vizsgálata, akkor dysplasia nélkül, Barrett-oesophagust véleményeztek. 6 éve szed folyamatosan PPI-t, fél a gyógyszer mellékhatásától. Jelen esetben a szerző indokoltnak tartja az endoszkópos utánkövetést, mivel az esetleges adenocc. rizikója nagyobb, mint az endoszkópos vizsgálaté.

A 3. beteg 36 éves, 2 éves anamnézissel, PPI-szedés mellett panaszmentes, de nem szeretne élete végéig gyógyszert szedni, így műtéti beavatkozást kért.

A tapasztalatok szerint a műtéti beavatkozás nem csökkenti az oesophaguscarcinoma egyébként is alacsony kockázatát GERD esetén. Önmagában a rákmegelőzés nem teszi indokolttá az antirefluxműtét elvégzését.

A szerzők által közölt diagnosztikus és terápiás algoritmus alapján egyszerű, klasszikus tünetek (gyomorégés, regurgitatio) esetén vizsgálatot nem tartanak szükségesnek, csak azonnali kezelés beállítását, valamint diétás és életmódbeli szabályokat. Endoszkópos vizsgálatot csak szövődményes esetekben javasolnak (dysphagia, anaemia, fogyás, haematemesis), mivel a GERD talaján kialakuló adenocc. rizikója igen alacsony. A szűrésként végzett endoszkópia nem mutatkozott hatékonynak sem a rákgyakoriság csökkentésében, sem a várható élettartam javításában. A tartósan alkalmazott protonpumpa-inhibitor kezelés biz-

tonságos, és a betegek által jól tolerálható, az esetek többségében a panaszokat teljesen megszünteti. A sebészi beavatkozás megfelelően választott betegeknél hatékonynak bizonyult, de nem a nyelőcsőrák kialakulásának megelőzésében van szerepe.

[Ref.: Mivel Magyarországon a refluxbetegség kezelésére írható gyógyszerek támogatottsági foka elsősorban a GERD stádiumától függ, hazai viszonylatokban sokkal gyakrabban végzünk endoszkópiát, így a fentebbi cikk által szövődménymentesnek és csak empirikusan kezelendőnek véleményezett esetekben is.]

Sebők Andrea dr.

Genetika

A génkezelés nehézségei. Mc Cray, P. B. (Program in Gene Therapy, Dept. of Pediatriacs, University of Iowa College of Medicine, Iowa City, IA 52242, USA): Lancet, Suppl., 2001, *358*, s19.

A fenti közlemény szerzője kutató gyermekgyógyász professzor az iowai orvosegyetemen, s rövid összefoglalóban, szinte kulcsszavakban villantja fel a cystás fibrosisban folyó génkezeléssel kapcsolatos vizsgálatok fő irányait és azok legfőbb nehézségeit. A cystás fibrosisban szenvedők nagyobb része légzészavarban hal meg (progresszív tüdődestrukció).

A genetikai alapokat a cystás fibrosis transmembran conductance regulator gén (CFTR) klónozásával ismerték fel; azonosították a kórképpel asszociált mutációkat is.

A CFTR az epithelialis kloridcsatorna só- és víztransport szabályozásában játszik döntő szerepet.

Korán felfedezték, hogy az epithelialis sejtek 6–10%-ának korrekciójával a károsodás genetikai defektusa megoldható (cDNS-kópiát vittek be). A szerző beszámol arról, hogy annak ellenére, hogy 12 év óta kutatják, mégsem sikerült klinikailag releváns és állandó korrekciót megvalósítani.

A normális kópiát (CFTR DNS) az epithelre a „vektor" szállítja. A legtöbb vektor napjainkban befecskendezéssel vagy beporlasztással viszik be. Az anyag így a sejtek apicalis felszínére jut. A légutak állandó kapcsolatban állnak a külvilággal, ezért számos mechanizmusuk létezik a mikrobák és más környezeti behatoló anyagok – így a géntranszfer vektorok – „támadásának" kivédésére is.

A vektorokkal kapcsolatos nehézségek egyike az, hogy a célsejten állandóan expresszálódnia kellene a génnek. Érdekes ismeret, egyúttal kutatási nehézség az is, hogy a CFTR gén deléciós vagy CFTR mutációs egérben nem alakul ki emberhez hasonló tüdőbetegség.

Vírusvektorral dolgoznak manapság, ezért a jelenlegi a vizsgáltok a virológia/sejtbiológia/immunológia mezsgyéjén folynak. Ott tart a kutatás, hogy a befogadó sejt és a vektor közötti kapcsolatot tartják ma kulcskérdésnek. A legtöbb vírusvektor-receptor a légúti epithel basolateralis membránján polarizált. A kutatáshoz ezért megfelelően polarizált epithelsejtek kellenek, ezek utánozzák a barriert, melynek átlépésére új stratégiát alakítottak ki, a vírusreceptorok polaritásának áthágására kalciumkelátort alkalmaznak, mely átmenetileg áttöri az epithelialis felszín szoros zárását, így a bevitt anyag eljut a basolateralis részhez.

Új vektorok az apicalis felszínről hatolnak be, ezért új ligandokkal is próbálkoznak. Meg kell még találni azt a progenitorsejtet, mely hosszú idejű expresszióra alkalmas.

Sok alapvető dolgot megértettek és a felsorolásszerű problémák fokozatos megoldásával a szerző a terápiát ígéretesnek tartja cystás fibrózisban.

Mezei Györgyi dr.

Infektológia

Patogén gombák antifungalis szerekkel szembeni rezisztenciája. Kontoyiannis, D. P. és mtsa (Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Huston, TX 77030, USA): Lancet, 2002, *359*, 1135.

Az antifungalis szerekre mutatott rezisztenciát – más mikrobák gyógyszerrezisztenciájához hasonlóan – három csoportra lehet osztani: primer (intrinsic) rezisztencia, mely már a gyógyszerrel való találkozás előtt is fennállt, szekunder rezisztencia, mely az antifungalis szerekkel való találkozás után kialakuló átmeneti vagy tartós genotípusváltozások következménye, „klinikai rezisztencia", mely az antifungalis szerre érzékenynek határozott gombafertőzés progressziójáját jelenti.

Jelenleg még nem egészen tisztázott a különböző rezisztenciavizsgálatok (macrodilutio, microdilutio, agardiffúzió, korongdiffúzió és E-teszt) eredménye alapján elkezdett kezelés és a szisztémás gombafertőzés kimenetele közötti összefüggés. Eddig csak Candida-fajok érzékenységének vizsgálatára fejlesztettek ki standardizált módszereket. Csak a fluconazolra, az itraconazolra és a flucytosinra dolgoztak ki breakpoint értékeket. Csökkent immunitású betegekben gyakoribbak az azolrezisztens Candida-fajok, aminek oka nem csak az ilyen esetekben gyakrabban alkalmazott antifungalis szerek szelektív nyomása, hanem a rezisztens gombák erősebb nyálkahártya-kolonizáló képessége és a gazdaszervezet immunitáshiánya. Az amphotericin elleni rezisztenciáért a sejtmembrán ergoszterolszintézisének megváltozása felelős.

A Candidák azolrezisztenciájának három mechanizmusa van: 1. aktív efflux, 2. az azolkötő hely szokásosnál nagyobb mértékű megjelenése, 3. az ergoszterolszintézis megváltozása. A három mechanizmus egyszerre is megjelenhet.

A flucytosinrezisztenciát egyrészt a gyógyszer sejtbe való bejutásának akadályozottsága, másrészt a flucytosinmetabolizmus megváltozása okozza. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer nem bomlik a gomba számára toxikus metabolitokra.

Az antifungalis szerek elleni rezisztencia kiküszöbölésének lehetőségei: 1. A gyógyszerdózis emelése, mely a fluconazol esetében a mérsékelten emelkedet MIC-értékű Candida-törzsek ellen hatékony lehet. 2. Az amphotericin toxicitása miatt csak a beadás módjának megváltoztatásával (lipid formuláció) lehetséges magasabb dózis elérése. 3. Gyógyszer-kombinációk alkalmazása elméletileg lassítja a rezisztencia kialakulását, de a gombaellenes terápia területén ezzel kapcsolatos nagyobb tapasztalat csak a Cryptococcus-meningitis amphotericin + flucytosin kezelésével van. 4. Immunmodulátorok, elsősorban citokinek alkalmazásával kapcsolatban vannak bíztató adatok, de a bizonyítékok még hiányoznak. 5. Új gombaellenes szerek megjelenése két gyógyszercsoportban van folyamatban, egyrészt az azolok közül a voriconazil és a posaconazol, másrészt az echinocandinok új csoportján belül a caspofungin és a micafungin, melyek a gombasejtfal-szintézist gátolják. 6. Az infekciókontroll megakadályozhatja a rezisztens törzsek kialakulását és átvitelét.

Almási István dr.

Katasztrófamedicina

Jelentősebb sugárexpozíció – mi várható, milyen választ adjunk. Mettler, F. A., Jr. and Volez, G. (Dept.

of Radiology, Univ. of New Mexico Health Sciences Center, 915 Camino de Salud, Albuquerque, NM 8731, USA): N. Engl. J. Med., 2002, *346*, 1554-1561.

Ellenőrizetlen, nagy kiterjedésű sugárexpozíciót a Japánra ledobott atombombák, atombomba-kísérletek radioaktív csapadéka, reaktorbalesetek és sugárterápiás berendezések szennyező anyagai okoztak eddig. A 2001. szeptemberi, terrortámadás óta azonban meg kell ismernünk a nagyobb sugárexpozíciók lehetséges forgatókönyvét, a sugárhatás alapelveit, valamint azt, miként tudunk ellene védekezni.

Lehetséges forgatókönyvek. Napjainkban abból a feltételezésből kell kiindulnunk, hogy a terroristák egyidőben csak egyfajta anyagot használnak. Elméletileg lehetséges különböző anyagok együttes alkalmazása, azonban a sugárzás és más anyagok között nincs szinergizmus. A kémiai anyagok nagy része azonnali hatást fejt ki, az így okozott sérüléseket a később fellépő sugárhatás előtt kell ellátni. Atomfegyveren kívül más sugárforrásokból származó sugárhatás viszonylag könnyen kezelhető, mert igen nehéz sok embert nagy dózissal besugározni, a kis dózisok hatása pedig évekig lappanghat.

Sugársérülés lehetősége robbanószerkezet nélkül. Kis radioaktív források félelmet és pánikot okozhatnak, de nincs hosszú távú hatásuk, és a hosszú távú hatás valószínűsége is bizonytalan. Erősebb radioaktív anyagok (^{60}Co, ^{137}Cs, ^{192}Ir) is hozzáférhetők, de éppen a jelentős mennyiségű és nagy áthatolóképességű sugárzás miatt, szállításuk az ellenőrzőpontokon felfedezhető. Az erősen radioaktív sugárforráshoz nagyon közel állók, vagy akik kézzel hozzányúlnak, helyi bőrsérüléseket szenvedhetnek, de az akut sugársérülés veszélyének is ki vannak téve. Ez esetben orvosi vizsgálat és kórházi ellátás szükséges.

Sugársérülés konvencionális robbanóanyagokkal. A sugársérülés veszélye ez esetben nagyobb, mert a robbanószerkezet a sugárzó anyagot nagy területre szórhatja szét, több embert érint és a sugárhatás mellett traumás sérüléseket is okozhat. A cél ilyenkor éppen az, hogy a sugárzás a robbanással együtt félelmet és pánikot keltsen a lakosságban. A sugárzó anyagot ez esetben szilárd vagy por halmazállapotban juttatják a levegőbe. A szóródás kiterjedése a sugárforrás fizikai formájától, a robbanószerkezettől és légköri viszonyoktól függ. Nagyobb egészségkárosodás valószínűleg néhány háztömbre, vagy utcára korlátozódik. A védekezés elsődleges célja a fertőzött terület kiterjedésének felmérése és dekontaminálása.

Atomerőművek elleni támadás. Az Egyesült Államok nukleáris erőműveiben a betonépületben elhelyezett reaktormagot vastag, rozsdamentes acélcsövekben helyezik el. Baleset bekövetkezésekor a reaktor lelassul, majd leállítja a radioaktív reakciót. A reaktor hűtőrendszere tartalmazhat sugárzó anyagokat, ezek a hűtőrendszer sérülésekor a környezetbe juthatnak. Ha a reaktormag sérül, a levegőbe jutott radioaktív anyagok azonnali, illetve a nagyobb mennyiségű radioaktív jód hosszabb távon is okozhat károsodást (gyerekek pajzsmirigyrákja). Számos egyetem rendelkezik kisebb kutatóreaktorokkal sűrűn lakott területeken, ezek védelme nem mindig biztonságos. Kisebb mennyiségű radioaktív anyagot tartalmaznak, de terrortámadásnak célpontjai lehetnek.

Nukleáris fegyverek robbanása. Atomfegyverek előállítása nagyobb technikai felszerelést és több pénzt igényel, mint akár a vegyi, akár a biológiai fegyvereké, ennek ellenére nem kizárt, hogy kezdetleges formában terroristák kezébe kerülhetnek. Kisebb mint 10 kilotonnás nukleáris szerkezeteket elő lehet állítani. Összehasonlításként, a Hirosimára ledobott atombomba mintegy 13 kilotonnájú volt, azonban még 0,01 kilotonnájú nukleáris fegyver is robbanást és szennyeződést okoz. Az ionizáló sugárzás a robbanás pillanatában erőteljes hullámban szabadul fel (elsődleges sugárzás), majd az első perc után hasadásos anyagok jönnek létre (maradék sugárzás). A földi robbanás nagy mennyiségű szennyezett földet és más radioaktív anyagot enged a légkörbe, amely később radioaktív fallout formájában több száz mérföldön okozhat radioaktív szennyeződést. Amennyiben ilyen területen az embereket előzetesen nem telepítették ki, a radioaktív csapadék nagyobb halálozást okozhat mint maga a tűzgolyó.

A sugárhatás csökkentésének három alapvető eleme: az *idő*, a *távolság* és a *védelem*. Mivel az elnyelt dózis az idővel egyenesen arányos, közvetlen közelben csak az elkerülhetetlenül legrövidebb ideig szabad tartózkodni. Az elnyelt (abszorbeált) dózis a távolság négyzetével csökken. Így pl. ha a távolságot háromszorosára növeljük, a dózis kilencedére csökken.

A sugárhatás formái. Sugárbaleset helyi és egésztesthatást, belső vagy külső kontaminációt okozhat.

Helyi expozíció. Lokalizált, mélyre ható expozíciót általában az erősen radioaktív sugárforrás okoz. A beteg a sugárhatást még ilyen magas dózisokban is általában túléli. Mivel a dózis a sugárforrástól történő távolodással gyorsan csökken, az általános tünetek a helyieknél kevésbé súlyosak. A sugárzás okozta égés tünetei a hőhatáséhoz hasonlóak, erythema, hámlás vagy hólyagképződés, de a tünetek néhány napos lappangás után jelennek meg. Akut, lokalizált sugárhatás után a bőrtünetek fellépését az *1. táblázat* mutatja.

1. táblázat: Bőrtünetek akut, lokalizált sugárhatás után

Dózis (Gy)	Hatás
3–4	Epiláció 2–3 hét múlva
10–15	Az erythema megjelenésének küszöbértéke; kisebb dózisoknál 18–20 nappal az expozíció után lép fel, nagyobb dózisoknál néhány óra múlva
20	Nedves hámlás, esetleg fekélyképződés
25	Lassan gyógyuló fekély
30–35	Hólyagképződés, 3 hét múlva necrosis
100	Hólyagképződés, 1–2 hét múlva necrosis

Vascularis elégtelenség hónapokkal vagy évekkel később alakul ki. A helyi sugársérülés kezelését a fertőzés megelőzése, fájdalomcsillapítás és értágítás jelenti, egyes esetekben plasztikai műtét, szövetátültetés, esetleg amputatio jöhet szóba. A helyi sérülések kialakulását jelentősen befolyásolja a sugárzás minősége. Jelentős radioaktív falloutnál a β-sugárzás felszínes égést okoz, különösen a ruhával nem fedett testrészeken.

Egésztest-besugárzás. Az egész testet érő sugárhatás tünetei a különösen sugárérzékeny szövetekben már az első napokban vagy hetekben észlelhetők. Klinikai tünetek: nagy dózisú, egyszeri sugárhatás az akut sugárkárosodás különböző formáit mutatja. A sugárhatás utáni első 12 óra a prodromális fázis, ekkor émelygés, hányás lép fel, amely 48 óráig tart.

A *2. táblázat* az egésztest γ- vagy röntgensugárzás dózis-hatás összefüggéseit mutatja.

Kiterjedt bőrsérülések esetén a bőr károsodott funkciói következtében más, belső szervek sérülése is létrejöhet. Egyes szerzők ezt a folyamatot „bőrszindrómának" nevezik.

Számos, a sugárhatást kivédő gyógyszert javasoltak terrortámadás esetére. E szerek egyik hátránya, hogy az expozíció előtt kellene őket alkalmazni. Az FDA (Food and Drug Admi-

2. táblázat: A γ- vagy röntgensugárzás dózis-hatás összefüggése

Dózis (Gy)	Hatás
0,05	Nincsenek tünetek
0,15	Klinikai tünetek nincsenek, de a perifériás lymphocytákban tenyésztéssel kromoszómaaberrációk mutathatók ki
0,5	Tünetek nélkül (egyes esetekben kisfokú fehérvérsejt- és thrombocytaszám-csökkenés)
1	A sugárhatás után 48 órával a betegek mintegy 10%-ában hányinger, hányás lép fel
2	A betegek kb. 50%-ában 24 órán belül hányinger, hányás, kifejezett fehérvérsejt- és thrombocytaszám-csökkenés
4	Hányinger, hányás 12 órán belül a betegek 9%-ában, diarrhoe 8 órán belül 10%-ukban; kezelés nélkül 50%-os mortalitás
6	Kezelés nélkül csontvelő-károsodás miatt 100%-os mortalitás 30 napon belül
10	Megközelítőleg az a dózis, amely a legjobb kezelés mellett túlélhető
10–30	Minden betegnél hányinger, hányás 5 percen belül, súlyos gastrointestinalis sérülés; kezelés nélkül 2–3 héten belül halálos kimenetel
30	A keringés összeomlása, központi idegrendszeri károsodás, halál 24–72 órán belül

3. táblázat: Belső contaminatio kezelése

Radionuklid	Kezelés
Trícium	Hígítás (folyadék bevitele)
Jód 125-ös vagy 131-es izotóp	Blokád SSKI = kálium-jodid telített oldata vagy kálium-jodid
Cézium 134-es vagy 137-es izotóp	A felszívódás gátlása a gyomor-bél traktusban (berlini kék)
Stroncium 89-es vagy 90-es izotóp	A felszívódás csökkentése (alumínium-foszfát gél savkötő), blokád (stroncium-laktát), mobilizáció (ammónium-klorid vagy mellékpajzsmirigy-)
Plutónium vagy más transzurán elemek	Kelátképzés cink vagy kalcium-diethiléntrianin-pentaecetsavval, (vizsgálat alatt álló anyagok)
Ismeretlen	A felszívódás csökkentése [hánytatók, öblítés, faszén vagy laxativumok (ingestio esetén)]

nistration) sugárkezelésben részesülő betegek részére az amifostint ajánlotta, azonban számos mellékhatás miatt (pl. hypotensio) használatát csak vészhelyzetben dolgozó, erős fizikai megterhelésnek kitett személyzet részére teszi lehetővé. Profilaxis céljára ajánlották újabban az androstendiolt, de hatását egyelőre csak állatokon próbálták ki. A csontvelőátültetés, amelyet néhány, 12 Gy felett egésztest-besugárzásban részesült betegnél végeztek, nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, mert bár a vérképzőrendszer tüneteit eredményesen befolyásolja, a halál pneumonitis, súlyos gyomor-, bélkárosodás, máj- és veseelégtelenség miatt következik be.

Belső contaminatio. Létrejöhet por alakú, folyékony, vagy gázhalmazállapotú radioaktív anyag szétszórásával. Az anyag a testbe belégzés vagy lenyelés útján ép, vagy sérült (sebek, égés) bőrön át kerülhet. Eredményes kezeléséhez ismerni kell magát a radioaktív anyagot, és annak kémiai formáját.

A belső contaminatio kezelési lehetőségeit a *3. táblázat* foglalja össze.

Külső contaminatio. A ruha és a bőr radioaktív szennyeződése általában nem igényel sürgősségi ellátást, elegendő a ruha eltávolítása, ezzel a szennyeződés általában 90%-ban eltávolítható. Még kiterjedt, felszínes fertőzés sem jelent jelentősebb sugárterhelést az egészségügyi személyzet részére. Csernobilban, a nukleáris baleesetben sérültek dekontaminációjakor az egészségügyi személyzet 10 mGy-nél kisebb dózisú sugárzást kapott. Az egészségügyi személyzet védőruhát és kesztyűt viseljen. Ha a betegnek felszíni contaminatiója mellett nincsenek fizikai sérülései, a decontaminatio céljára elegendő víz és detergens használata. Ha azonban a beteg jelentős fizikai traumát is elszenvedett, vagy a felszínes fertőzés mellett életveszélyt jelentő sérülései is vannak, először fizikális állapotát kell stabilizálni, ez után következzék a decontaminatio. Mivel a bőr igen fontos barriert jelent, a decontaminatio során nem szabad ledörzsölni.

Fertőzött égési sérülések és sebek. A radioaktív szennyezés ellátása három fázisra osztható: felkészülés, a kritikus állapot kezelése, végül a sérülés következményeinek lehetséges elhárítása.

Az előkészítő fázisban meg kell szervezni a vészhelyzet elhárítására szükséges ténykedéseket: a vezető és ellenőrző személy kijelölése, kommunikációs rendszerek kialakítása, a szükséges felszerelés mennyiségének és típusának megállapítása. A szerzők megállapítják, hogy a legtöbb nagyváros kórházai nincsenek kellőképpen felszerelve!

Terrortámadás esetén az Egyesült Államokban az FBI illetékes a vészhelyzet elhárításának irányítására. Más országokban is meg kell jelölni az illetékes hatóságokat. A vészhelyzet elhárításához tartozik annak megállapítása is, hogy várható-e további fenyegetettség, a helyszínt bűntett elkövetési helynek kell nyilvánítani. A következményes elhárításért a Federal Emergency Management Agency felelős, de természetesen más szövetségi és helyi intézmények (hadsereg, rendőrség, polgári védelem, mentőalakulatok stb.) is részt vesznek az elhárításban. Nemzetközi ajánlások alapján a lakosságot fertőzött területen élőket, ha kapcsolatba kerültek az izotópokkal, fel kell szólítani a fertőzött ruházat eltávolítására, kálium-jodid tabletták szedésére, bizonyos élelmiszerek fogyasztásának mellőzésére és környezetük decontaminalására. A lakosság legalább két napig tartózkodjon otthon, míg a valószínű dózis 5 rem vagy magasabb. Átmeneti lakóhelyelhagyás is javasolt az első hónapban 3 rem, a következő hónapban 1 rem dózis esetén. Káliumtabletták adagolása ajánlott, ha a pajzsmirigyet ért adag 100 mGy vagy magasabb.

A mentést végző személyzet sugárterhelésére vonatkozóan, az „Environmental Protection Agency" előírása szerint nem életmentő ténykedésnél esetenként 5 rem, életmentő egészségügyi beavatkozásnál 25 rem/eset lehet a közreműködőket érő sugárzás. A NATO-előírások szerint atomkatasztrófa esetén a mentésben részt vevők maximálisan megengedhető dózisa 150 rem. A kumulatív dózis meghatározása a mentést végző személyzetnél nehézkes, ezért általában a dózisszolgáltatás kritériumait

használják. Ha a dózis 0,1 mGy/óra, a mentést végzők olyan területre lépnek, ahol kritikus, jelentősen időérzékeny munkát kell végezni, ha pedig a dózis 0,1 Gy/óra, a személyzet térjen vissza kiindulási helyére és várja meg a sugárvédelmi szakértők utasításait a továbblépés lehetőségeiről.

Első ellátás. A helyszíni ellátás elsősorban a sérültek állapotának felmérését és kezelőhelyiségekbe történő szállítását jelenti. Életveszélyes sérüléseket szenvedetteket sugárszennyezettnek kell tekinteni és a helyi kórházba szállítani. Azokat, akik nem, vagy kevésbé sérültek, a helyszínről el kell szállítani, lehetőleg a széliránnyal ellentétes irányban *[Ref.: a szél a levegő sugárszennyeződését az ellátás irányába hozhatja]*, majd az esetleges contaminatiót kell vizsgálni. Ha sok beteget kell ellátni, a helyszíni decontaminálás nem megfelelő eljárás.

A kórházakat előre értesíteni kell, hogy hamarosan súlyosan sérült, esetleg sugárszennyezett betegeket szállítanak az intézménybe. Contaminált, de nem, vagy csak kismértékben sérült betegeket a kijelölt központba kell szállítani nyilvántartásba vétel és decontaminatio elvégzésére (ruhák eltávolítása és zuhanyozás). Émelygés, hányás vagy hasmenés jelentkezésekor a beteg az egésztestdózis megállapítására kórházba szállítandó.

Pszichoszociális hatások. Radioaktív anyagok szétszórásával járó terrortámadáskor a pszichoszociális tényezők szerepe igen jelentős. A sugárexpozíció lehetősége olyan ismeretlen veszélytől való félelmet vált ki, amely rejtélyes és irreverzíbilis sérüléseket okozhat. Gyakoriak az általános stresszjelenségek: álmatlanság, csökkent figyelemösszpontosítás, adott esetben társadalmi elzárkózás. Mivel néhány pszichológiai jelenség utánozhatja a sugárkárosodás tüneteit (hányinger, hányás, bőrkiütések), nagyon fontos a helyben elvégzett „triage" tevékenység, a tünetek és jelenségek elkülönítése és súlyosságának megállapítása. Számítások szerint egy nukleáris fegyver robbanása után az emberek 75%-ában jelentkeznek pszichológiai tünetek.

A sugárexpozíció után a következményektől való félelem állandó poszttraumás stresszállapotot tarthat fenn. Különösen jelentős pszichológiai hatásnak vannak kitéve a gyerekek, terhes asszonyok, kisgyermekes nők, a veszélyhelyzet elhárításában dolgozók, takarító munkások, valamint mentális megbetegedésben szenvedők. A pszichoszociális hatások kezelésének alapelve a megelőzés. A cél megtartani vagy visszaállítani a bizalmat nyíltsággal, kommunikációval és empátiával.

[Ref.: A szokatlanul hosszú ismertetést véleményem szerint magyarázhatja és mentheti az a szomorú tény, hogy a téma talán időszerűbb ma, mint valaha. A terrorizmus eddig sem csekély arzenáljába a nukleáris támadások legkülönfélébb helyű, időpontú, módú, mértékű, gyakorlatilag kivédhetetlen és előre megjósolhatatlan fenyegetése is bevonult. Az elmúlt napokban ismerkedhetett meg a világ a „piszkos bomba" elnevezéssel, a „szegény ember atombombájának" nevezett fegyverrel, amely nem egymással hadban álló, hanem teljesen békés és magukat biztonságban érző embereket öl meg, és olyan természeti katasztrófát okoz, amely évszázadok alatt is nehezen hozható helyre. Nyilván nem véletlen, hogy a világ egyik legismertebb orvosi újságja éppen most tartotta szükségesnek a dolgozat közlését.

A második világháború küszöbén, 1938-ban Thomas Mann tanulmánykötetet írt: „Európa vigyázz!" címmel, amely az Európán eluralkodó iszonyú eszmék és ideológiák veszélyére hívta fel a figyelmet – sajnos hiába. Ha élne, talán önmaga parafrazeálásával írhatná: „Emberiség vigyázz!" Mennyire tudunk vigyázni?]

Gyenes György dr.

Lipidológia

Koleszterinfelszívódás a táplálékból. Patel, S. (Division of Endocrinology, Diabetes and Genetics, Medical University of South Carolina, SC, USA): Lancet, Suppl., *358*, 63.

A hetvenes évek elején *Bhattachryya* és *Connor* az autoszomális dominánsan öröklődő familiáris hypercholesterinaemiára jellegzetes eltérések – ízületi fájdalmak, haemolyticus anaemia, inakat érintő xanthomák – miatt vizsgált egy leány testvérpárt, azonban esetükben normális koleszterinszintet találtak. 1974-ben megjelent közleményükben ezen elváltozások okaként a fő növényi szterin, a sitosterin emelkedett vérszintjét jelölték meg, így sitosterinaemiának nevezték el a betegséget. A szülők panaszmentessége alapján autoszomális recesszív öröklésmenetet tételeztek fel.

Az orvostársadalom által is kevéssé ismert betegség prevalenciája ismeretlen, bár több, mint 50 esetleírás található az irodalomban. A hagyományos koleszterinszint-mérési eljárások a koleszterin, illetve nem koleszterin szterinek közt nem tudnak különbséget tenni; a diagnózis felállításához különleges módszerre van szükség (pl. gáz, folyadék- vagy magas nyomású folyadékkromatográfiás analízis).

A sitosterinaemia egyben jelentős cardiovascularis kockázati tényező is, a szerzők vizsgálatai szerint az érintett betegek 50 százalékánál fordul elő dokumentált atheroscleroticus betegség.

A sitosterinaemia leírása a szterinek felszívódására terelte a figyelmet. Normális körülmények között a táplálékban körülbelül egyenlő mennyiségben található koleszterin, illetve növényi szterinek közül csak a koleszterin szívódik fel, kb. 55%-ban. A növényi szterinek távoltartásáért két gén (ABCG5 és ABCG8), valamint az általuk kódolt fehérjék, a szterolin-1 és -2 tehetők felelőssé. Mindkettő az ATP-kötő kazettával rendelkező ABC-fehérjék családjába tartozik, mint például a sulphonylureareceptor, a multidrugrezisztencia-fehérjék vagy a cystás fibrosis transconductantia regulátor fehérje. Az ABCG5 és -8 gének bármelyikének mutációja sitosterinaemia kialakulásához vezet. A bélben és a májban található fehérjék részben közvetlenül akadályozzák a felszívódást, részben a vérbe került kevés növényi szterin epével történő kiválasztásáért felelősek. Genetikai kutatások szerint mutációik adott esetben több száz, akár 1800 éve jöttek létre.

A már szintetizált vagy felszívódott koleszterin kiürülése a szervezetből közvetlenül az epével, illetve epesavakká történő bomlással lehetséges. A statinok hatékonyan csökkentik a koleszterin szintézisét. A koleszterinszint-csökkentés hatékonyabb módszere a koleszterin bomlását, ürülését is befolyásolhatná. Nem bizonyított, de a májban lévő szterolinok felelősek lehetnek a koleszterin epébe történő direkt excretiójáért.

Az embrionális fejlődésben fontos szerepet játszó koleszterin a későbbiekben jelentős cardiovascularis rizikótényező. A metabolizmusában részt vevő mechanizmusok jobb megismerése nemcsak a sitosterinaemia terápiájának lehetőségét eredményezné, hanem a koleszterin absorptiójának és excretiójának jobb megértését is lehetővé tenné.

Pozsonyi Zoltán dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Himlő–áttekintés. Enders, M. és mtsai (Inst. Virol. Infektologie, Epidemiol., Rosenbergstrasse 85, 70193 Stuttgart, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, *127*, 1195-1198.

A himlő akut lefolyású, magas lázzal járó, exanthemás vírusbetegség, magas kontagiozitással. 1980-ban jelentette be a WHO eradikálását.

Epidemiologiája. Már 3000 évvel ezelőtt ismeretesek voltak himlőjárványok Kínában, Indiában és Egyiptomban, és a 6. évszázad óta Európában is, majd valamennyi kontinensen. Epidemiológiai módszerek és szigorúan végrehajtott vakcinálási program vezetett eradikálásához. A variola maior letalitása oltottak között 3%, nem oltottak között 30–40%-os volt. Az enyhébb forma, variola minor (alastrim) általában nem végződött letalisan. Ma, miután a világ populációja oltatlan, magas letalitás volna várható. A himlő kontagiozitása volt az ismert legmagasabb.

A *vírus* igen nagy, 150–220 × 260–300 nm-es téglalap alakú, a legnagyobb ismert vírusok egyike. Genomja lineáris, kettős fonalú DNS, mely számos strukturális fehérjét és enzimet kódol. A variolavírus az orthopox genusba tartozik a vaccinia, a monkey-pox és a tehénpox vírusokkal együtt, és erős keresztantigenitás áll fenn köztük.

Himlővírus, mint biológiai fegyver. Feltehetően már szerepelt Észak-Amerikában az indián háborúkban. 1980-ban három, majd két laboratórium kivételével a WHO kötelezett minden laboratóriumot a variolavírus megsemmisítésére. Hogy ez mindenütt megtörtént-e, nem tudjuk.

Klinikum. A vírus behatolási kapuja többnyire a felső légutak nyálkahártyája, 12–14 napos latencia után levertség, magas láz, fej- és hátfájás jelentkezik, ezt követően 3–4 nappal alakulnak ki a maculopapulosus exanthemák és enanthemák, először az arcon, majd a karon, végül a törzsön, lábakon is, gyakorlatilag egyidejűleg. Kb. 5 nap múlva ebből vesiculák képződnek, gyakran bevérezve, esetleg elgennyesedve. A 8–12. napok között indul meg a hólyagok beszáradása, majd hámlása. A hólyagok heggel gyógyulnak, a nemritka keratitis vaksághoz vezet. Ezekben másodlagos bakterialis fertőzéseknek is szerepe van. Nem ritka komplikáció az encephalitis.

Laboratóriumi diagnózis. A gyors diagnózis alapvető, de csak 4-es fokozatú biztonsági laboratóriumban végezhető, védőoltott személyzettel. Ha a vizsgálandó anyag már vesicula, vagy annak tartalma, az elektronmikroszkópos vizsgálat gyors információt adhat. Végleges diagnózist sejtkultúra vagy csirkeembrió chorioallantois membránján történt tenyésztés adhat. A törzs identifikálása PCR-rel, szekvenciameghatározással történhet.

Védőoltás. Mintegy 200 éve E. Jenner vacciniavírusával végzik, intracután. A hatékonyság ellenőrzése a lokális reakción alapul, 2–5 nap múlva papula képződik az oltás helyén, majd vesicula alakul ki, mely legnagyobb mérettét 8–10 nap múlva éri el, és 14–21 nap múlva szárad le. Enyhe oltási mellékhatás gyakori, 70%-ban fordul elő. Súlyos mellékhatások 1:1 millióhoz, újraoltásnál 1:4 millióhoz fordultak elő. Ilyen a postvaccinatiós encephalitis 25%-os letalitással. A védettség biztos 3 évre.

Terápia. Az első 4 napon indokolt a védőoltás, esetleg enyhébb lefolyást eredményez. Vitatott a vacciniavírussal szembeni immunglobulin terápiás használhatósága. Specifikus terápia nincs.

Rendkívül fontos az elsődleges és másodlagos kontaktusok felkutatása, izolálása, vakcinálása stb.

Kétyi Iván dr.

Neurológia

Az agyi dopamintranszporter képi megjelenítése annak becslésére, hogy a pramipexol vagy a levodopa milyen hatással van a Parkinson-kór progressziójára. Parkinson Study Group. (Kenneth Marek MD., The Institute for Neurodegenerative Disorders, CO Temple St, Suite 8B, New Hewen, CT 06510, USA): JAMA, 2002, *287*, 1653-1661.

Jól ismert, hogy a Parkinson-kór lassú, de feltartóztathatatlanul progrediáló neurodegeneratív betegség. Szomatomotoros fő tünetei (bradykinesis, rigor, nyugalmi tremor, járászavar) mögött a folyamatosan zajló nigrostriatalis dopaminerg degeneráció, sejtpusztulás áll. A dopaminhatást helyreállító/„pótló" terápia vagy a lokálisan dopaminná alakított prekurzor levodopa vagy dopaminagonista adásával stimulálja a dopaminerg receptorokat. Ezek a szerek képesek a betegség korai szakaszában a tünetek lényeges gyengítésére, végül a folyamat mégis csak súlyos motoros, kognitív és funkcionális károsodásba torkollik.

Laboratóriumi és állatkísérletes modellekben elég adat gyűlt össze, amely szerint a tüneti hatás mellett magát a degenerációt lassítja, vagy éppen gyorsíthatja mindkét említett gyógyszertípus. Az elmúlt tíz évben kifejlesztettek olyan anyagokat, amelyek intravénás beadásával képalkotó módszerek segítségével követhető a progresszív dopaminerg sejtpusztulás. Így derült ki, hogy a motoros tünet megjelenéskor a dopaminerg markerek 40–60%-a már elpusztult. Vizsgálati lehetőségek: dopamin metabolizmus követése [^{17}fluoro]-L-DOPA PET, membrán dopamin transzporter mérése tropánanalógokkal: [^{123}I]béta-CIT-SPECT, valamint [^{18}F]CFT-SPECT: ezek a striatalis izotópfelvétel életkorhoz kötött csökkenését mutatták. A betegekben ez 6–13%-ot elér, míg az egészséges személyekben 0–2,5% volt. A kórbonctani eredmények és az *in vivo* izotópvizsgálatok jól egyeznek, hiszen kórszövettani vizsgálatok szerint a nigralis degeneratio mértéke 8–10-szerese volt az egészségesekben észleltekhez képest.

A szerzők a CALM-PD (pramipexol/carbidopa-levodopa, multicentrikus, kettős vak, párhuzamos kezelési csoportban szervezett) tanulmány résztvevőit vizsgálták béta-CIT-SPECT segítségével kezdeti betegségi és kezelési szakaszban a pramipexol, illetve L-DOPA kezelés elindítása után. A kétéves követési időpontban kiderült, hogy a pramipexol késleltette a motoros komplikációk megjelenését, az L-DOPA viszont hatékonyabban javította a parkinsonos tüneteket. Azonos készüléken vizsgálták meg a vizsgálatba bevett 82 beteget a kezelés indulásakor, 22, 34, 46 hónappal később, közülük 13-at az első gyógyszerszint titrálás végén, 10 hét elteltével is. Ez alatt a tíz hét alatt állították be a dózisszinteket (pramipexol/vagy L-DOPA I.: 1,5 mg/375 mg; II.: 3 mg/562,5 mg; III.: 4,5/750 mg). Utána 24 hónapig stabilan próbálták tartani a beállított dózist. 22 és 36 hét között ismét lehetett állítani, emelni a gyógyszerdózist. A képalkotó mérések 12 órás gyógyszermentesség után klinikai vizsgálat elvégzését követően történtek. Az occipitalis lebenyt használták referenciaértéknek, a nucl. caudatust és a putament specifikus kötési helyként. A denzitásértékekből hányadosokat képeztek, és ezeket hasonlították össze. Kilenc pramipexolt és 8 L-DOPA-t szedő beteg lépett ki a vizsgálatból a 46 hónap alatt. 4 agonistát és két L-DOPA-t szedő beteget vesztettek el a vizsgálat során, nem a gyógyszerszedéssel összefüggő okból.

Az összes beteg adatát tekintve, az egymás utáni vizsgálatok alapján a kötéscsökkenés kb. 5,2% volt évente, kifejezettebb volt a putamen területén; mint a nucl. caudatusban. kezdetben volt oldalkülönbség is, azaz a tünetekkel ellenkező agyféltekében alacsonyabb kötést találtak, későbbiekben az eltűnt. Szignifikánsan ke-

vésbé csökkent specifikus izotópkötést észleltek a pramipexolt szedőkön a másik csoporthoz képest, és nem találtak különbséget a putamen és a nucl. caudatus kötése között. Huszonkét hónapos kezelés után összehasonlítva a csökkenés mértékét a csak egyik gyógyszerrel kezelt csoportok között, a különbség még kifejezettebb volt: pramipexol/L-DOPA csoport 6,9/12% átlagban. Ha ezen időpontban már volt a betegnek „kiegészítő L-DOPA szükséglete", akkor mindkét csoportban kifejezettebb volt a specifikus izotópkötés-csökkenés. Viszont az első tízhónapos kezelés után még nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Fontos statisztikai információ, hogy a világszerte alkalmazott UPDRS-skála egyes értékei a mesterséges „off" állapotokban jó korrelációt mutattak a kötésváltozással.

A szerzők szerint a vizsgálat a 46 hónapos méréssel a mellett szól, hogy a vizsgált dopaminagonista rendelkezik neuroprotektív hatással is.

Dibó György dr.

Orvosi technika

Frekvenciafüggő ingerküszöbemelkedés DDD-R ingerlés során. Klinikai következmények. Bienstein, B., Grosse-Heitmeyer, W. (Medizinische Klinik, Kardiologie, St. Bonifatius – Hospital Lingen/Ems, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 72-75.

65 éves nőbetegnek sick sinus szindróma, sinusbradycardia és intermittáló pitvarfibrilláció miatt pacemakert ültettek be. 13 évvel később a készülék revíziójára került sor. A korábbi elektródákat eltávolították, és új bipoláris elektródákat ültettek be a jobb pitvarba. Egyidejűleg a generátort is kicserélték egy frekvenciafüggő kétkamrás készülékre. A korábbi karai elektródát meghagyták, és egy adapterrel látták el. Ez lehetővé tette, hogy terhelés esetén a pacemaker növelje a szív frekvenciáját.

A beteg hosszabb ideig panaszmentes volt, de később terheléskor ismét jelentkezett nehézlégzés és időszakos szédülés. A rutin klinikai vizsgálat nem derített fényt a panaszok hátterére. Az EKG normális pacemakerműködést mutatott. A terheléses EKG-vizsgálat során azonban kiderült, hogy a frekvencia nem emelkedett a terhelési szinteknek megfelelően, jóllehet a beültetett pacemaker 120/min-ig tartó növekedést tett lehetővé.

A készülék végig jól működött, ritmuszavar nem volt megállapítható, és a terhelés során panaszok sem jelentkeztek. A 24 órás EKG-vizsgálat mindkét kamra ingerlését mutatta, és a frekvencia is a terhelési szinteknek megfelelően változott. Csak a magasabb frekvenciatartományokban mutatkozott időnként hatástalan pacemakerimpulzus.

Az újabb pacemakerrevízió arra derített fényt, hogy 70/min kamrai ingerlés esetén 0,2 ms impulzus mellett az impulzusamplitúdó 3,0 voltnak mutatkozott. Ez arra utalt, hogy az ingerküszöb viszonylag magas volt, ami a megfelelő hatás kiváltásához nagyobb energiát igényelt.

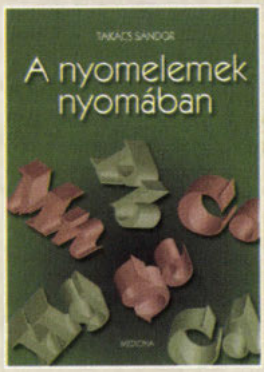
A pacemaker hatékony ingerléséhez szükséges minimális energiaigényt számos tényező befolyásolja. Az utóbbi időben nem csak ab-pacemaker tokja lett kisebb, hanem az energiaszükséglete is csökkent, sőt az elektródák is lényegesen kevesebb energiát igényeltek. Mindemellett az ingerküszöböt számos más tényező is befolyásolhatja; a sympathicus aktivitás, az elektrolit-háztartásban mutatkozó zavarok, az oxigén- és a szén-dioxid-telítettség változása a vérben stb.

A frekvenciafüggő ingerküszöbemelkedés gyakori, de előre nem látható jelenség. A magasabb frekvenciatartományban mutatkozó hatástalan pacemakeringerlés jelentősége egyénenként változó. A csak szórványosan fellépő hatástalan ingerek a betegnek nem okoznak tüneteket, és csak 24 órás Holter-monitorozás során deríthetők ki.

Bonyolultabb a helyzet azoknál a betegeknél, akik hivatásuknál fogva vagy szabadidő-tevékenységük során fokozott veszélynek vannak kitéve. Ezen betegekben nagyon ajánlatos a pacemakerrevízió során részletes ingerküszöbméréseket végezni különböző frekvenciatartományokban. Ez vonatkozik mind az antibradycardia-, mind az antitachycardiaingerlésre. Ennek a problémának a kiküszöbölésére fejlesztették ki a legújabb pacemakerrendszereket, amelyek a szükséges ingerküszöbméréseket már maguk végzik el.

Hoffmann Artúr dr.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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 szerepéről.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 266 oldal *Bolti ár:* 1580 Ft

MEDICINA

HÍREK

Meghívó

A **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) és az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) közös tudományos ülését a *Magyar Tudomány Napja* alkalmából *2002. november 4-én* tartja a Lukács Klubban.

Program:
11 óra:
1. Bevezető: *Prof. Dr. Naszlady Attila*
Prof. Dr. Poór Gyula
2. A Budai Irgalmasrendi Kórház 5 kijelölt tudományos előadása
14 óra:
3. Az orvostanhallgatók részére kiírt 2002. évi reumatológiai pályázat díjainak átadása
4. A Tudomány Napja alkalmából az ORFI és a Farkas Károly Alapítvány által kiírt pályázat 5 díjnyertes előadása
(Kívánságra részletes programot küldünk!)

Meghívó

Az **Uzsoki utcai Kórház Neurológiai Osztályának** *tudományos ülésére*

Időpont: *2002. november 13-án 14 óra*
Helyszín: Budapest, XIV., Uzsoki utca 29. C (új) épület előadóterme

Program (8 perces előadások)

Angyal György: Az MRI vizsgálat szerepe a lumbalis porckorongsérvek kórismézésében

Gyulai Ádám: A tremorok differenciáldiagnosztikája és kezelése

Balogh András: Az alvászavarok korszerű megközelítése és terápiája

Juhász Melinda: Az epilepszia hétköznapi problémái (terhesség, fogamzásgátlás, jogosítvány)

Oláh Rita: „Egyedül nem megy" Csoportos pszichoterápia sclerosis multiplexes betegekkel

Baán Edina: A stroke gyógyszeres és műtéti megelőzése

Katona Gabriella: Újdonságok a Parkinson-kór differenciáldiagnosztikájában és kezelésében

Mayer Ibolya: A demencia kezelésével szerzett tapasztalataink

Jakab Gábor: A sclerosis multiplex immunmoduláns kezelésének távlatai és korlátai

Vida Zsuzsanna (Pharmacia): A szorongás korszerű terápiája
Szponzor: Pharmacia

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Zirc Városi Erzsébet Kórház** pályázatot hirdet *belgyógyász* orvosi állásra.

Belgyógyász szakorvosok jelentkezését várjuk.
Előnyt jelent a rehabilitációs szakvizsga.

A pályázatot a kórház orvos-igazgatójához kell benyújtani.
(8420 Zirc, József A. u. 17.)

Az **ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete** *tisztiorvosi feladatok* ellátására keres gyakorlattal és klinikai vagy közegészségtan szakvizsgával rendelkező munkatársakat.

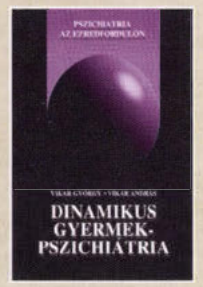
A pályázatot *Tasáry Ilona dr.* fővárosi tisztifőorvosnak címezve, a megjelenéstől számított 15 napon belül az alábbi címre várjuk:
ÁNTSZ Budapest Fővárosi Intézete Humánpolitikai Osztály
(1138 Budapest, Váci út 174.)

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályra 2 belgyógyász szakorvos* részére.
Pályázati feltételek: orvosi diploma, magyar állampolgárság, MOK tagság igazolása, közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.
Az állás azonnal betölthető.
Kiemelt bérezés.
Lakás biztosított.
Házastársnak lehetőség szerint állás biztosítása.
Csatolandó: szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány, diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.
Az állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon *Elek Attila dr.* igazgató főorvostól (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel/Fax: 06-53 351-761)

A **Zirc Városi Erzsébet Kórház** pályázatot hirdet *Nőgyógyászati Szakrendelőjében* megüresedett *orvosi* állás betöltésére.
Szakorvosok jelentkezését várjuk.
Bér megegyezés tárgyát képezi.
A pályázatot a kórház orvos-igazgatójához kell benyújtani.
(8420 Zirc, József A. u. 17.)

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház Rendelőintézet** pályázatot hirdet *radiológus szakorvos* részére a kórház Radiológiai osztályára.
Pályázati feltétel:
– CT és MRI értékelésben való jártasság,
– hozzájárulás ahhoz, hogy az elbírálásban résztvevők a pályázatot megismerhetik.
Az állást kiemelt bérezéssel és lakbértámogatással hirdetjük.
A meghirdetett álláshellyel, pályázati feltételekkel kapcsolatban részletes információt *dr. Kőszegi Gábor* orvos-igazgatótól lehet kérni, a (06-36) 410-313 telefonszámon.
A pályázatok benyújtását a kórház főigazgatója, *dr. Kovács József* címére (3301 Eger 1 Pf. 15., Széchenyi út 27.) kérjük.

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.

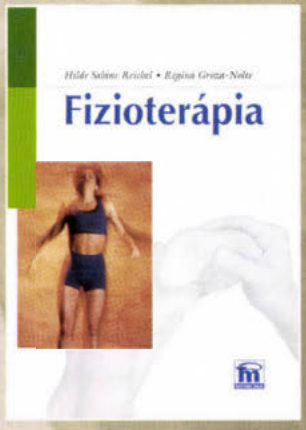
Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft

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 Jandaféle 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

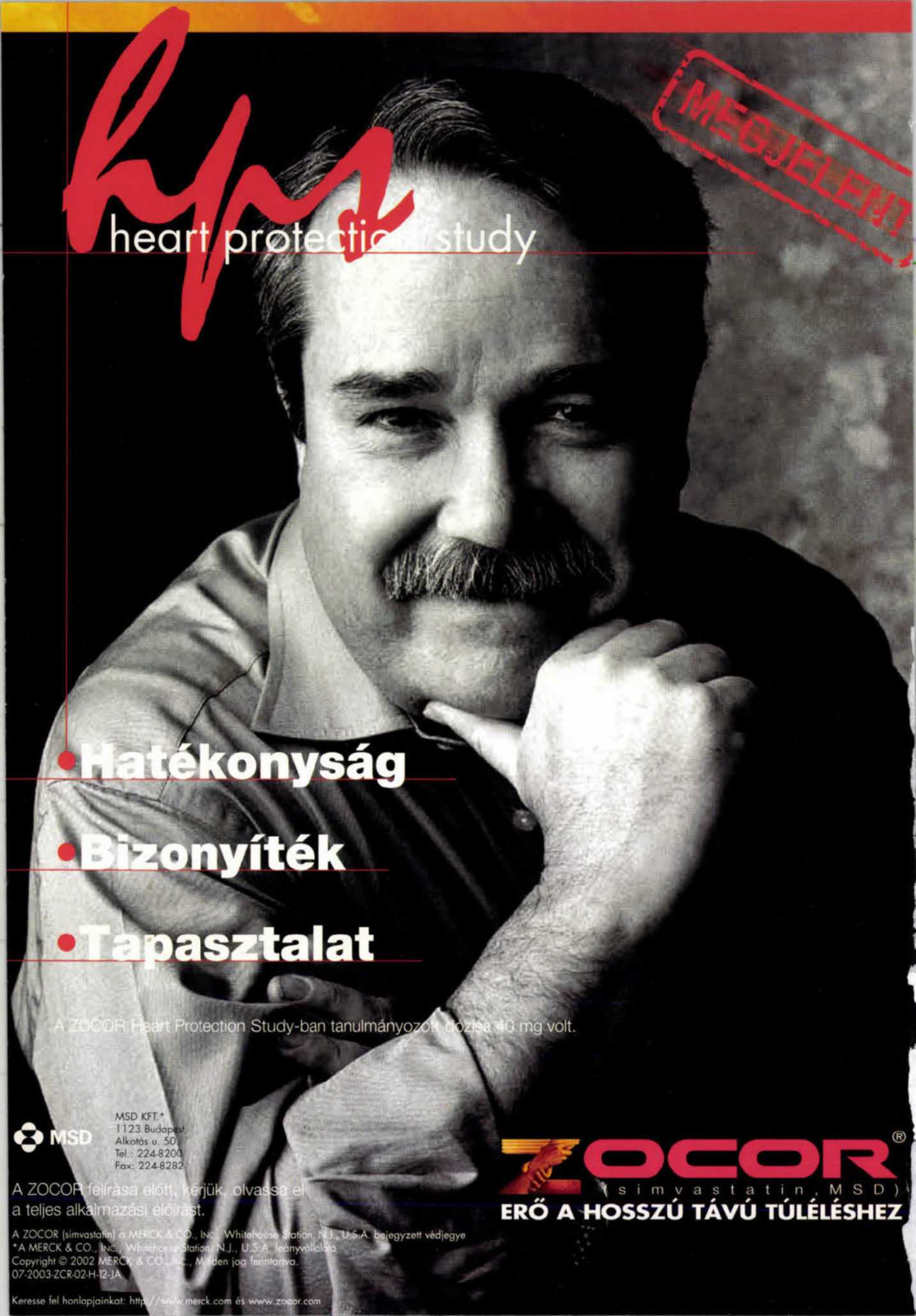
Védőoltások

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 KÖNYVKIADÓ RT.
1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293


heart protection study
MEGJELENT
•Hatékonyság
•Bizonyíték
•Tapasztalat
A ZOCOR Heart Protection Study-ban tanulmányozott dózisa 40 mg volt.
MSD
MSD KFT.*
1123 Budapest,
Alkotás u. 50.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8282
A ZOCOR felírása előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.
ZOCOR®
(simvastatin, MSD)
ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ
A ZOCOR (simvastatin) a MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
*A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © 2002 MERCK & CO., Inc., Minden jog fenntartva.
07-2003-ZCR-02-H-12-JA
Keresse fel honlapjainkat: http://www.merck.com és www.zocor.com