ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 9. szám 2002. március 3.

490 Ft

Emlőrákos betegek axillaris őrszem nyirokcsomó biopsiájának gyakorlata a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházában 437

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A Leiden-mutáció prevalenciája a különböző gastrointestinalis kórképekben 447

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Gyermekkori agytumorok incidenciájának alakulása Magyarországon 1989 és 1998 között 451

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Interleukin-4, interferon-gamma és limfocita sejtfelszíni markerek vizsgálata gabonaallergiás felnőttek vékonybél-nyálkahártyájában 455

HORUS

Hölbling Miksa emlékezete 461

Láng Eduard (1841–1916) 463

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 465

BESZÁMOLÓK 478

KÖNYVISMERTETÉSEK 479

HÍREK 484

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

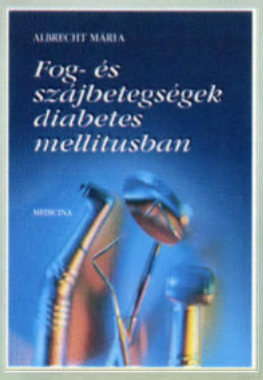


A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 9 • 433–488 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Albrecht Mária

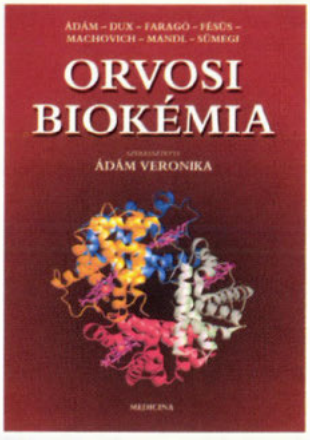
Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

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

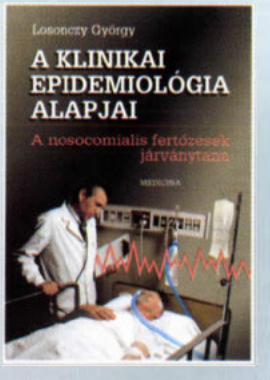
Orvosi biokémia

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



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

MEDICINA

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 9. szám – 2002. március 3.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

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

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

Subscription with postage and handling:
EUR 199 per vol.
INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 9. szám – 2002. március 3.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 3., 2002. Volume 143. No. 9.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Emlőrákos betegek axillaris őrszem nyirokcsomó biopsiájának gyakolata a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházában
Cserni Gábor dr., Rajtár Mária dr., Boross Gábor dr., Sinkó Mária dr., Svébis Mihály dr., Baltás Béla dr., Ambrózay Éva dr., Szűcs Miklós dr. 437

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A Leiden-mutáció prevalenciája a különböző gastrointestinalis kórképekben
Mózsik Gyula dr., Figler Mária dr., Gasztonyi Beáta dr., Karádi Oszkár dr., Losonczy Hajna dr., Nagy Ágnes dr., Nagy Zsuzsanna dr., Pár Alajos dr., Rumi György jr. dr., Sütő Gábor dr. Vincze Áron dr. 447

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Gyermekkori agytumorok incidenciájának alakulása Magyarországon 1989 és 1998 között
Láng Orsolya, Kondás Orsolya, Török Szabolcs dr., Hauser Péter dr., Bognár László dr., Schuler Dezső dr. 451

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Interleukin-4, interferon-gamma és limfocita sejtfelszíni markerek vizsgálata gabonaallergiás felnőttek vékonybél-nyálkahártyájában
Veres Gábor dr., Helin Timo dr., Kantele Anu dr., Färkkilä Martti dr., Suomalainen Hanna dr., Savilahti Erkki dr., Arató András dr. 455

HORUS

Hölbling Miksa emlékezete
Süle Tamás dr. 461

Láng Eduard (1841–1916)
Emed Alexander dr. 463

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 465

BESZÁMOLÓK 478

KÖNYVISMERTETÉSEK 479

HÍREK 484

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 485

OH-QUIZ 486

Sentinel node biopsy for breast cancer patients at the Bács-Kiskun County Teaching Hospital
Cserni, G., Rajtár, M., Boross, G., Sinkó, M., Svébis, M., Baltás, B., Ambrózay, É., Szűcs, M. 437

REVIEW ARTICLES

Prevalence of Leiden mutation in different gastrointestinal disorders
Mózsik, Gy., Figler, M., Gasztonyi, B., Karádi, O., Losonczy, H., Nagy, Á., Nagy, Zs., Pár, A., Rumi, Gy. jr., Sütő, G., Vincze, Á. 447

CLINICAL STUDIES

The incidence of pediatric cerebral tumors in Hungary in 1989–1998
Láng, O., Kondás, O., Török, Sz., Hauser, P., Bognár, L., Schuler, D. 451

ORIGINAL ARTICLES

Expression of interleukin-4, interferon-gamma and lymphocyte markers in small intestinal mucosa of adult patients with cereal allergy
Veres, G., Helin, T., Kantele, A., Färkkilä, M., Suomalainen, H., Savilahti, E., Arató, A. 455

HORUS

Memory of Miksa Hölbling
Süle, T. 461

Eduard Láng (1841–1916)
Emed, A. 463

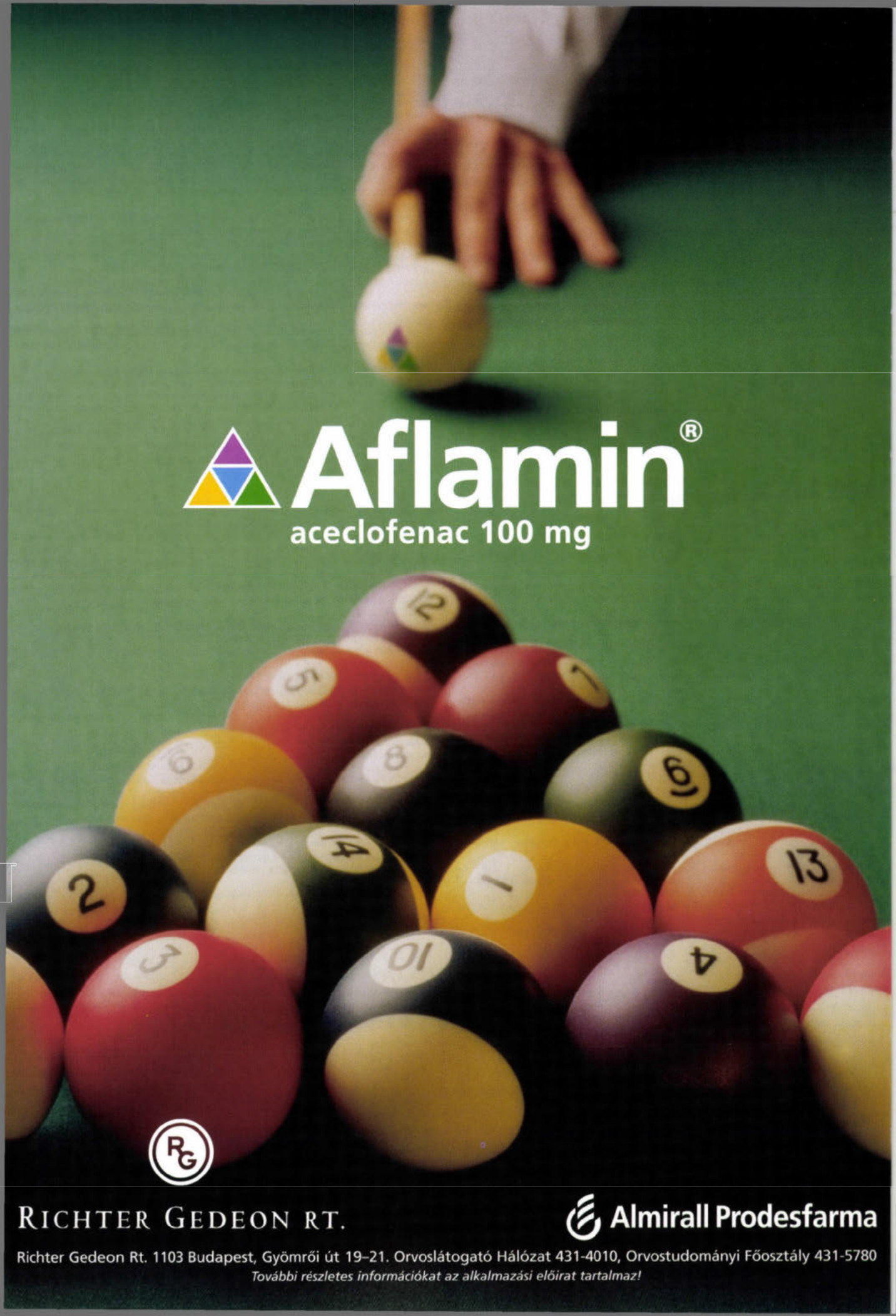
FROM THE LITERATURE 465

CONGRESS REPORTS 478

BOOK REVIEWS 479

NEWS 484

OH-QUIZ 486


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!

Aflamin® filmtabletta

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

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

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

Felnőtteknek ajánlott adagolás

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

A következő mellékhatások fordulhatnak elő

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

Terhesség, szoptatás

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

Járművezetés, illetve gépkezelés

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

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

Referencia:

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

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

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

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

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

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

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

Emlőrákos betegek axillaris őrszem nyirokcsomó biopsiájának gyakorlata a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházában

Cserni Gábor dr.[1], Rajtár Mária dr.[2], Boross Gábor dr.[3], Sinkó Mária dr.[2], Svébis Mihály dr.[3], Baltás Béla dr.[3], Ambrózay Éva dr.[4] és Szűcs Miklós dr.[5]

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Oktató Kórháza, Kecskemét, Patológiai osztály (osztályvezető főorvos: Lesznyák József dr.)[1]
Izotópdiagnosztikai Osztály (osztályvezető főorvos: Rajtár Mária dr.)[2]
Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Svébis Mihály dr.)[3]
Központi Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Szelei Béla dr.)[4]
Onkoradiológiai Központ (osztályvezető főorvos: Szűcs Miklós dr.)[5]

Bevezetés: Az őrszem nyirokcsomó biopsia (SNB) optimális technikája még most is vita tárgyát képezi. *Célkitűzés:* A szerzők munkájukban beszámolnak a SNB-val szerzett tapasztalataikról: két SNB metodikát hasonlítanak össze, leírják intézményük tanulási fázisát, a metodika validációját és beszámolnak a SNB válogatott betegek esetén rutin diagnosztikus eljárásként való bevezetését követő első eredményeikről. *Betegek, módszerek:* Peritumoralis vagy intratumoralis Patent kék beadását követően 127 beteg 129 T1-T2 és N0 emlőrákjánál történt SNB (A csoport); később a módszert radiokolloid adását követő lymphoscintigraphia és gamma-szondás detektálás egészítette ki 72 emlőrákos beteg tumoránál (B csoport). Mindkét csoport betegeinél rutinszerű axillaris blockdissectio is történt. A C csoport jelenleg 50 betegből áll, náluk az axillaris blockdissectióra a SNB eredményétől függően került sor. Az őrszem nyirokcsomókból (SN) lenyomati citológiai vizsgálat történt, és ennek pozitív eredményekor az axillaris dissectióra azonnal sor került, míg negatív citológiai lelet és áttétet igazoló végleges szövettan esetén a blockdissectio második műtétként történt meg. A SN-k szövettani vizsgálata sorozatmetszést és immunhisztokémiát is magában foglalt. *Eredmények:* Átlagosan 1,4, illetve 1,3 SN-t azonosítottak az A és B csoportokban. A nem SN-k átlagos száma a vizsgálat egészében 14,7 (tartomány: 5–42) volt. Az első 53 SNB képezte az intézmény tanulási fázisát, amely során 30 egymást követő SNB kísérlet során 90%-os azonosítási arányt értek el. Ezt követően az A csoport SN azonosítási aránya 92% volt. A SNB pontosságát az axillaris nyirokcsomóstatus vonatkozásában (a tanulási fázist követően) 93%-osnak találták az A csoportban, 10% hamis negatív SNB arány mellett. A B csoportban mind a 72 betegnél sikerült legalább egy SN-t eltávolítani, és csak egy hamis negatív SNB fordult elő, ami alapján a metodika pontossága és hamis negatív aránya 99%-nak, illetve 3%-nak bizonyult. A C csoportban a SN azonosítási arány 98% volt. Axillaris blockdissectio 25 betegnél nem történt, 15 betegnél a SNB-val egyidejűleg, 10-nél pedig második lépésben került elvégzésre. Ez ideig nem észleltek recidívát a C csoport betegeinél, bár a követés ideje még rövid. *Következtetések:* Eredményeik szerint a vitális festéses és a gamma-szondás módszer komplementer, kombinációjuk javítja a SNB megbízhatóságát, és alapja lehet az axillaris block-

Sentinel node biopsy for breast cancer patients at the Bács-Kiskun County Teaching Hospital. *Introduction:* The optimal technique of sentinel node biopsy (SNB) is still debated. *Aims:* To compare two methods of SNB, describe the learning phase, the validation of the methods and the first results after implementing SNB as standard of care in selected breast cancer patients. *Patients and methods:* SNB with peritumoral or intratumoral injection of Patent blue dye only was performed in 129 clinically T1-T2 and N0 breast cancers in 127 patients (Group A); it was later replaced by combined dye and radiocolloid-guided SNB preceded by lymphoscintigraphy in 72 breast cancer patients (Group B). All patients underwent completion axillary dissection. Group C, to date, comprises 50 patients, in whom axillary dissection was performed on the basis of the SNB. Intraoperative imprint cytology was performed, and whenever positive, the axillary dissection was completed in the same step, whereas in cases of negative cytology findings but positive final histology, the dissection was done as a second operation. Histopathological assessment of SNs involved step sectioning and immunohistochemistry. *Results:* Means of 1.4 and 1.3 SNs were identified in Groups A and B, respectively. The mean number of non-SNs for the whole series was 14.7 (range 5-42). The first 53 cases of lymphatic mapping with patent blue dye comprised the institutional learning period, during which the identification rate of at least 1 SN in 30 consecutive attempts reached 90%. The identification rate for the subsequent 76 Group A patients was 92%. The accuracy of SNB for overall axillary nodal status prediction and the false-negative rate for Group A patients (after exclusion of the learning-phase cases) were 93% and 10%, respectively. All 72 Group B cases had at least 1 SN identified, and only 1 false-negative case occurred in this group, i.e. the accuracy and false-negative rate were 99% and 3%, respectively. The identification rate in Group C was 98%; axillary dissection could be avoided in 25 patients, it was performed at the same time as the SNB in 15 and as a second operation in 10. Till now, no axillary recurrence was detected in Group C patients, although the follow-up period is short for the moment. *Conclusions:* The dye only and the radioguided SNB methods are complementary, their combination improves the performance, and can be the basis of

dissectio SNB alapján való elhagyásának, illetve elvégzésének. Miután az adott intézmény axillaris blockdissectiók ellenőrzése mellett validálta saját technikáját, szelektált betegek esetén a SNB rutin eljárás lehet, bár a betegek szoros követését igényli.

Kulcsszavak: őrszem nyirokcsomó, emlőrák, vitális kék festék, radioaktivitás vezérelte sebészet

performing axillary dissection on the basis of SNB results. After the technique of SNB has been validated in a given institution, it can become standard of care in a well selected group of patients, but requires a close follow up.

Key words: sentinel node, breast cancer, vital blue dye, radioguided surgery

Az emlőrákos betegek egyik legfontosabb prognosztikai paramétere és egyben a kezelést is alapvetően befolyásoló klinikopatológiai jellemzője az axillaris nyirokcsomók áttétes vagy áttétmentes volta (34). Az őrszem vagy sentinel nyirokcsomó (SN) biopsia (SNB) ideális módszernek tűnik az emlőrák nyirokcsomóstatusának meghatározására. Ez ideig alapvetően két metodikát írtak le a biopsia kivitelezésére, egy vitális festésen alapuló nyirokút-térképezéses módszert, valamint egy radiokolloid által vezérelt SNB technikát, amelynek alapvető eszköze a kézi gamma-szonda. Mindkét módszernek vannak előnyei és hátrányai, és úgy tűnik, hogy az őrszem nyirokcsomók legnagyobb arányú felismerését a két módszer kombinációja teszi lehetővé, és ugyancsak a kombinált metodika mellett észlelhető a legalacsonyabb hamis negatív arány, amely klinikailag talán a legfontosabb jellemzője a SNB-nak (1).

Miután a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházának bőrgyógyászati osztályán sikeresen alkalmazták a SNB-t cutan melanoma malignumos betegeknél (72), 1997 augusztusában a szerzők is elkezdték a Patent kék vitális festésen alapuló nyirokút-térképezést emlőrákos betegeknél (8, 26). A későbbiekben a módszert lymphoscintigraphia egészítette ki; a vitális kék festék mellett ^{99m}Tc-mal jelölt humán kolloidális albumint és kézi gamma-szondás detektálást is alkalmazó kettős jelöléses módszer 1999 szeptemberében került bevezetésre. Több, mint 200 emlőrákos beteg eredményeinek elemzését követően (29), a nemzetközi tendenciákat figyelembe véve és a Sebész Szakmai Kollégium írásos véleményének kikérését követően, 2000 októberében áttértünk a SNB eredménye alapján szelektíven végzett axillaris blockdissectio gyakorlatára. Azóta, szelektált betegcsoportnál, negatív SNB-s eredmény mellett nem történik axillaris blockdissectio, amely az emlőrák sebészi kezelésének és stádiummeghatározásának napjainkig és napjainkban is egyik alapvető, és csak kivételesen elhagyható része (48).

Jelen közleményben eddigi tapasztalatainkat és a jövő perspektíváit foglaljuk össze.

Anyag és módszer

A Patent kékkel végzett SNB metodikáját korábban már ismertettük (8, 26, 27). Röviden összefoglalva, 1–2 ml eredeti vagy 1:1 arányban hígított Patent kék festék (Patentblau V2.5%, Byk Gulden, Konstanz, Németország) peritumoralis vagy intratumoralis (2 excisiós biopsiát követő esetben pericavitalis) injekciója után 5-10 perccel, a kékre festődő nyirokerek elülső axillaris metszésből, kíméletes sebészi technikával kerülnek azonosításra. A következő lépésben a nyirokerek követésével a SN(k) is eltávolításra kerül(nek), lehetőleg egy rövid nyirokérkocsánnyal együtt. SN-ként értékelünk minden kék vagy kék nyirokér végén található nyirokcsomót. Az SN-k azonosításakor külön figyelmet igényel az, hogy az incisio helyétől medialisan eső esetleges SN(k) se maradjanak a betegben.

A kombinált technikánál, kevés kivételtől eltekintve, a lymphoscintigraphia az SNB-t megelőző napon történt. A betegek 50–60 MBq összdózisú ^{99m}Tc-mal jelölt humán kolloidális albumint (Sentiscint vagy Nanoalbumon, OSSKI, Budapest) kaptak peritumoralisan vagy ultrahangvezérléssel intratumoralisan, 4 depóban eloszlatva, 0,4 ml összvolumenben. Az utóbbi időszakban azon betegek, akiknél 2–3 óra múlva nem ábrázolódott nyirokcsomónak megfelelő képlet a szcintigramon, egy második, kisebb dózisú (15–20 MBq) injekciót is kaptak subareolarisan a tumor irányának megfelelően. Minden esetben legalább az egyik jelölő anyagot peri- vagy intratumoralisan adtunk. A szcintigram alapján a radioaktív nyirokcsomók várható elhelyezkedésének vetületét – a műtéti helyzetet imitálva – megjelöltük a bőrön. A SNB ezek után ugyanúgy történt, mint a csak vitális festékkel végzett eseteknél, annyi különbséggel, hogy az incisio helyét előzetesen a gamma-szonda segítségével optimalizálták. Először a kék nyirokcsomó(k) eltávolítására történt kísérlet, és ezek radioaktivitását *ex vivo* mérés során határoztuk meg, majd a radioaktív nyirokcsomók kerültek eltávolításra. A radioaktív nyirokcsomók azonosítása lényegében megegyezett a máshol leírtakkal (59, 60). A SN-k definíciója a kombinált technika esetén úgy egészült ki, hogy minden radioaktív (háttérértéknél 10-szer nagyobb *ex vivo* beütésszám) nyirokcsomót is SN-ként értékeltünk. Néhány esetben a parasternalis radioaktív nyirokcsomók eltávolítására is történt kísérlet, de ezen arteria mammaria interna melletti nyirokcsomók biopsiájának elemzése nem képezi jelen közlemény tárgyát.

Meg kell jegyezni, hogy a gamma-szondával vezérelt módszer a 126. esetnél került bevezetésre, de 3 ezt követő esetben (130., 156. és 187. eset) a betegek nem kaptak radiokolloidot, és ezért SN-juk csupán kék festék segítségével került eltávolításra; ennek megfelelően ezek a betegek az A csoportban kerültek elemzésre (lásd később) a módszerek összevetésekor. További két beteg Patent kék festéket nem kapott, náluk 1-1 negatív radioaktív csomót távolítottak el, és az axillaris dissectio anyaga sem tartalmazott áttétet. Mivel ezek a betegek egyik csoportba sem illettek bele, a további elemzéskor nem vettük figyelembe őket.

A SNB-t, néhány in situ ductuscarcinomás (DCIS) és egy 1 mm-es pT1a invasiv cribriform carcinomás eset kivételével, minden esetben I-II. szintű (9) vagy klinikailag gyanús nyirokcsomók esetén teljes axillaris blockdissectio követte a később részletezett A és B csoportokban.

Az intézményben alkalmazott két módszer, a csak vitális festékkel történő SNB (A csoport), valamint a festékkel, radiokolloiddal és gamma-szondával végzett SNB (B csoport)

Rövidítések: SN = őrszem nyirokcsomó (sentinel nyirokcsomó); SNB = őrszem nyirokcsomó (sentinel nyirokcsomó) biopsia

a tanulási fázis kizárása után került összehasonlításra. Az adatok összehasonlítása kategorikus adatok esetében χ^2-próbával, folytonos változók esetében pedig kétmintás t-próbával történt. Szignifikancia-szintnek $p < 0,05$ értéket alkalmaztunk. Az elemzésből kizártunk minden olyan esetet, amelynek a végleges szövettani diagnózisa nem igazolt malignus folyamatot (téves preoperatív diagnózis), amelynél nem történt axillaris blockdissectio és amelyek klinikailag nyirokcsomó pozitívak voltak. Az utóbbi esetek a tanulási fázis lezárását nem sokkal követően kerültek műtétre, amikor még nem született döntés arról, hogy ilyen esetek ne kerüljenek be a protokollba. Ezen esetek egyikénél sem fordult elő hamis negatív SNB, ugyanakkor mindegyiküknél több áttétes nyirokcsomót találtunk; azaz kizárásukkal kis mértékben még rontottuk is a módszer megbízhatóságát jellemző statisztikai paramétereket. Az a néhány DCIS-es beteg, akiknél a preoperatív diagnózis csupán a malignitás mellett foglalt állást és nem a DCIS mellett, és akiknél emiatt axillaris blockdissectio is történt, nem került kizárásra, mert osztjuk azt a véleményt, mely szerint a SNB egyes DCIS tumoroknál (például rosszul differenciált DCIS-ek) segíthet a microinvasio indirekt kimutatásában (45, 58).

A vizsgálatok kapcsán a közismert szenzitivitáson, specificitáson, pozitív, illetve negatív vizsgálat prediktív értékén kívül használt jellemzőket a következő definíciók szerint határoztuk meg:

– a SNB *pontossága:* a valódi pozitív és valódi negatív eredményt adó teszt (SNB)/az összes vizsgált eset;

– *hamis negativitás* aránya: negatív SN(k) mellett áttétes nyirokcsomójú esetek (azaz hamis negatív SNB-k száma) /összes nyirokcsomó-áttétes eset.

Az összehasonlított, két eltérő metodikát tükröző csoport mellett (A és B csoport) jellemezzük a betegek azon csoportját is, akiknél a SNB alapján végzett szelektív axillaris blockdissectio gyakorlatát alkalmaztuk (C csoport). Ezeknél a betegeknél a SNB kombinált technikával történt, és korábbi tapasztalatainkat figyelembe véve, a SN-k intraoperatív lenyomati citológiai vizsgálatát is elvégeztük (25), hogy még a műtét során próbáljunk döntést hozni az axillaris blockdissectio kérdésében. A lenyomati citológiai vizsgálat 3 féle eredménye (pozitív, bizonytalan/gyanús, negatív) közül az utóbbi kettőt sebészi szempontból negatívnak minősítettük; ezeknél a betegeknél az axillaris blockdissectiora, ha szükséges volt, második lépésben került sor. Megjegyzendő még, hogy a C csoport 30 betegénél a beadott radiokolloid dózisa nagyobb volt (átlag ± S.D. = 260 ± 27 MBq), mivel a magasabb dózis hatását vizsgáltuk a parasternalis SN-k azonosítási arányára.

A C csoportba, melynek vizsgálatát jelenleg is folyamatosan végezzük, olyan betegek kerülhetnek, akiknek:

– primer emlőrákját képalkotó eljárással és patológiai módszerrel (aspirációs citológia, hengerbiopsia, ezek bizonytalansága és a tumor tapinthatósága esetén fagyasztásos szövettani vizsgálat vagy excisiós biopsia) igazolták;

– primer tumoruk a fenti kivizsgálás alapján nem multifokális vagy multicentrikus;

– primer tumoruk klinikai (és képalkotó) vizsgálat alapján a TNM rendszerben T1 vagy T2 (klinikailag legfeljebb 3 cm, patológiai vizsgálattal legfeljebb 4 cm);

– klinikailag nyirokcsomó negatívak (N0), vagy klinikailag észlelt lymphadenomegalia esetén a nyirokcsomók nem egyértelműen daganatosak és képalkotó eljárással sem tűnnek annak, aspirációs citológiai vizsgálatuk sem igazol malignitást (utóbbi esetben a megnagyobbodott nyirokcsomó is elkülönítve eltávolítandó a SNB során, függetlenül attól, hogy SN-nek minősül vagy sem);

– részletes felvilágosítás után írásos beleegyezésüket adták a műtéthez, vállalják a követéses vizsgálatban való részvételt.

Azon betegek nem kerülhetnek a C csoportba, akik:

– korábbi axillaris sebészi vagy sugárkezelésben részesültek azonos oldalon;

– több, mint 1 hónapja azonos oldali emlőműtéten vagy sugárkezelésen estek át;

– neoadjuváns kezelésben részesültek;

– tumorukat excisiós biopsiával igazolták, és az excisio 5 cm-nél nagyobb átmérőjű emlőállományt távolított el;

– terhesek;

– nem felelnek meg a beválasztási kritériumok bármelyikének.

A C csoportba beválasztott betegeknél axillaris blockdissectio a következő esetekben és módozatokban történik:

A tumor eltávolításával egy ülésben ha:

– sikertelen a SN azonosítása;

– intraoperatív patológiai vizsgálattal pozitív a SN vagy a SN-k egyike;

– a daganat patológiai mérete 4 cm-nél nagyobb, és ez egyértelműen megállapítható intraoperatíve vagy ha a daganat többgócú a műtét alatti, megítélés alapján;

Második műtéttel ha:

– csak műtétet követően állapítható meg az áttét a SN-k bármelyikében;

– a daganat patológiai mérete 4 cm-nél nagyobb, és ez csak a szövettani feldolgozás során derül ki;

– a daganat többgócúsága tisztázódik a szövettani vizsgálattal;

– a primer tumorban extenzív vascularis invasio áll fenn, ez ugyanis a hamis negatív sentinel nyirokcsomók egyik forrása lehet;

– technikai okok miatt a sentinel nyirokcsomó feldolgozása sikertelen.

A SN-k szövettani vizsgálata minden csoportban 50–100 µ-ként vagy 250 µ-onként végzett lépcsőzetes metszéssel és hematoxilin-eozin festéssel történt, valamint ezek negativitása esetén hámmarkerek kimutatására irányuló immunhisztokémiai vizsgálatot is végeztünk (citokeratin és néhány esetben epithelialis membránantigén is a tanulmány elején) több szinten (22). Ebben a vizsgálatban minden tumorsejtet tartalmazó nyirokcsomót pozitívnak ítéltünk.

Eredmények

Korábban már beszámoltunk a SNB intézményünkben tapasztalt tanulási fázisáról (8, 26, 27). Az első hetven betegnél nyert tapasztalatok alapján (27) a SN azonosítási arány az első hat tízes betegcsoportban 50, 80, 90, 80, 90, illetve 100% volt. Az azonosítási arány az 53. esetnél érte el a 90%-ot 30 egymást követő SNB-re vonatkozóan; ezt tekintettük a tanulási fázis lezárásának *(1. ábra).*

A vizsgált betegekre és tumoraikra vonatkozó adatokat, valamint a metodikai összehasonlításban szereplő tanulási fázis nélküli A és B csoportok összevetését az *1. táblázat* mutatja.

A két SNB-s módszer összehasonlítását a *2. táblázat* tükrözi. Az A és B csoportok betegeire vonatkozó SN azonosítási arányt és a SNB-k pontosságát a *2. ábra,* az azonosítási sikertelenségek, valamint hamis negatív SNB-k előfordulását pedig a *3. ábra* mutatja; kitűnik, hogy ezen események a vizsgálat elején voltak gyakoribbak. (Hamis negatívnak tekintettük a

1. táblázat: A vizsgált betegek és tumoraik adatai. A statisztikai összehasonlítások a tanulási fázis nélküli *A* csoport és a *B* csoport eseteire vonatkoznak [a]

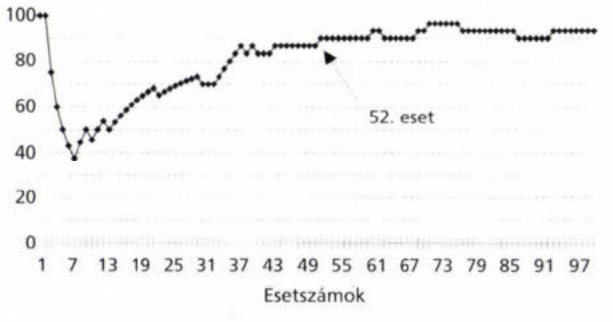
	Minden beteg	*A* csoport tanulási fázissal	*A* csoport tanulási fázis nélkül	*B* csoport	p-értékek [e]	*C* csoport
Általános						
Vizsgált betegek (SNB-k) száma	249 (251)[d]	127 (129)[d]	76 (76)	72 (72)		50 (50)
Sikeres SNB-s betegek (SNB-k) száma	231 (233)[d]	110 (112)[d]	70 (70)	72 (72)		49 (49)
Betegek átlagos (medián) életkora (év)	59,1 (59)	58,2 (57)	57,4 (59)	61,5 (62)	NS	57,1 (58)
SN-k átlagos (medián) száma	1,5 (1)	1,4 (1)	1,4 (1)	1,3 (1)	NS	1,9 (2)
Nem SN-k átlagos (medián) száma	14,7 (13)	16,9 (16)	14,7 (14)	11,8 (11)	$p < 0,001$	12,9 (12)[f]
Átlagos (medián) tumorméret (cm)	2,1 (2)	2,36 (2,3)	2,25 (2,1)	1,97 (1,65)	NS	1,83 (1,7)
pT kategóriák (UICC)						
pTis	8	1	0	6	NS	1
pT1	115	46	34	37		32
pT2	108	64	35	29		15
pT3	2	1	1	0		1
Nyirokcsomóstatus						
Nyirokcsomó pozitív esetek	128	76	48	30	$p < 0,005$	22
Nyirokcsomó negatív esetek	105	36	22	42		27
Szövettani típus [b]						
IDC NST	171	88	53	46	NS	37
Speciális típusok	54	23	17	20		11
Szövettani grade (Elston) [c]						
Grade I	66	38	20	18	NS	10
Grade II	87	40	25	29		18
Grade III	72	32	24	19		20

[a] A táblázat 2. adatsorától csak a sikeres SNB-s esetek adataival
[b] Csak az invazív daganatokra vonatkozóan. A kevert típusú rákok a speciális típus alatt szerepelnek. IDC NST = invasiv ductuscarcinoma, nem speciális típus
[c] Csak grade megállapítására alkalmas tumorokra vonatkozóan
[d] Két betegnél bilateralis tumor állt fenn, kétoldali SNB történt
[e] NS = nem szignifikáns
[f] csak axillaris blockdissectión átesett betegekre vonatkoztatva

2. táblázat: Az őrszem nyirokcsomó biopsiák összehasonlítása az *A* és *B* csoportban

	A csoport tanulási fázissal	*A* csoport tanulási fázis nélkül	*B* csoport	*A* és *B* csoport
Azonosítási arány	112/129 (86,8%)	70/76 (92,1%)	72/72 (100%)	184/201 (91,6%)
SN pozitív esetek	69	43	29	98
SN pozitív esetek egyéb nyirokcsomók érintettsége nélkül	38 (55%)	25 (58%)	21 (72%)	59 (60%)
Hamis negatív arány	7/76 (9,2%)	5/48 (10,4%)	1/30 (3,3%)	8/106 (7,5%)
Szenzitivitás	69/76 (90,8%)	43/48 (89,6%)	29/30 (96,7%)	98/106 (92,5%)
Negatív prediktív érték	36/43 (83,7%)	22/27 (81,5%)	42/43 (97,7%)	78/86 (90,7%)
Pontosság	105/112 (93,8%)	65/70 (92,9%)	71/72 (98,6%)	176/184 (95,7%)

SN = őrszem nyirokcsomó



1. ábra: A vitális festéses őrszem nyirokcsomó biopsia tanulási folyamata
Azonosítási arányok (%) maximum 30 egymást követő esetenként az első 100 biopsia kapcsán

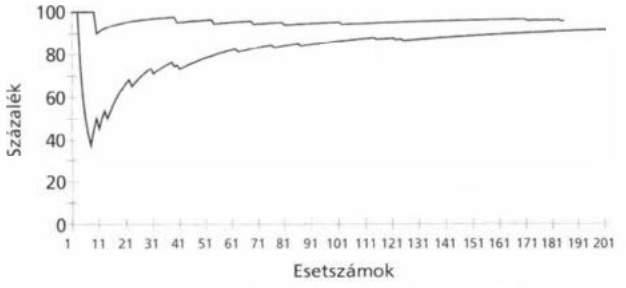
SNB-t, ha a SN végleges szövettani feldolgozása nem igazolt metastasist, míg az egyéb axillaris nyirokcsomók valamelyikében áttét volt.) A 187. sorszámú eset hamis negatív SNB-t képvisel, de amint erre a metodikai leírásnál is utalás történt, kizárólag vitális kék festékkel történt a biopsiája.

A C csoport SNB-inak eredményeit a *3. táblázatban* adjuk közzé. Említésre méltó, hogy a lenyomati citológiát előzetes felmérésünk során alkalmas módszernek találtuk az őrszem nyirokcsomók intraoperatív vizsgálatára (25). Míg az A és B csoportok esetén a specificitása, szenzitivitása, pozitív és negatív prediktív értéke 100%, 59%, 100%, illetve 73% volt, addig a C csoport első 50 invasiv carcinomás beteg sikeres SNB-ja kapcsán ezek az értékek csak 93%, 50%, 85%, illetve 70% voltak.

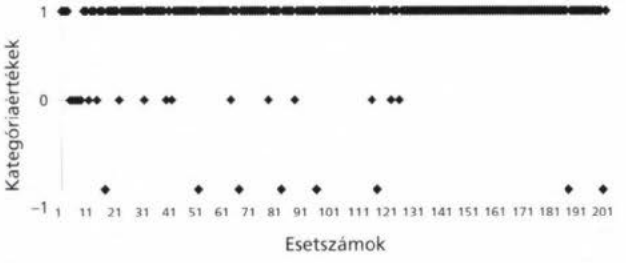
3. táblázat: Az őrszem nyirokcsomók és axillaris blockdissectiók jellemzése a C csoportban (n = 50)

Beavatkozás	Esetszám	pN kategória	Esetszám	Megjegyzés
Csak SNB	25	pN(sn)0	23	
		pN(sn)0(i+)[a]	2	A két beteg nem óhajtott axillaris blockdissectiót, az axillaris régió sugárkezelésébe beleegyeztek
Axillaris blockdissectio az SNB-vel egy időben	15	pN0	4	1 sikertelen SNB; 1 nagy peritumoralis haematoma miatt bizonytalannak vélt SNB; 2 fals pozitív lenyomati citológia
		pN1b	11	1 esetben az SN csak micrometastasist tartalmazott
Axillaris blockdissectio 2. műtétként	10	pN0	1	Extensiv (lympho)vascularis invasio miatt
		pN0(i+)	1	
		pN1a	1	
		pN1b	7	

SNB = őrszem nyirokcsomó biopsia
[a] pN(sn)0(i+) a pTNM-rendszerben a SN alapján meghatározott N kategórián belül a speciális technikával (sorozatmetszés vagy immunhisztokémia) kimutatott izolált tumorsejtek jelenlétére utal (42)



2. ábra: A SNB pontosságának (felső görbe) és a SN-k azonosítási arányának (alsó görbe) alakulása az A és B csoportokban. A vízszintes tengely „esetszámai" az egymást követő SNB-s kísérletek sorszámára utalnak az azonosítási arány görbéjénél, és az egymást követő sikeres biopsiák sorszámára a pontossági görbénél. Az első azonosítási sikertelenséget, illetve hamis negatív SNB-t követően az értékek 90–97,4%, illetve 37,5–91,5% között mozognak a felső és az alsó görbének megfelelően



3. ábra: Sikeres SNB-k (1-es kategória) és az azonosítási sikertelenségek (0 kategória), valamint hamis negatív SNB-k (–1-es kategória) előfordulása az A és B csoport egymást követő biopsiáinál

A kettős jelölésű metodika során azonosított SN-k jelölődését és áttétes vagy áttétmentes voltát a *4. táblázat* tünteti fel. Az áttétes SN-k közül 88,1%, 8,5% és 3,4% volt kék és radioaktív, csak radioaktív, illetve csak kék. A kék és radioaktív, a csak radioaktív és a csak kék SN-k közül 39,1%, 9,8%, illetve 18,2% volt áttétes. A *4. táblázat* egyben az radiokolloid injekciójának tükrében is mutatja az SN-k jelölődését. Összesen 26 beteg kapott subareolarisan radiokolloidot a peri(intra)tumoralis beadást követően, és náluk mindössze 11 kék és radioaktív SN tartalmazott metastasist; a fennmaradó betegeknél a SN negatív volt, és vagy mindkét anyaggal jelölődött (77%), vagy csak az egyikkel (17% csak radioaktív, 6% csak kék).

4. táblázat: Az őrszem nyirokcsomók jelölődése a B és C csoportoknál [a]

SN-k jelölődése	Csoport	Pozitív SN-k	Negatív SN-k	Összes
Radioaktív + kék	B	30 (21 + 9)	40 (29 + 11)	70 (50 + 20)
	C	22 (20 + 2)	41 (36 + 5)	63 (56 + 7)
Csak radioaktív	B	2 (2 + 0)	20 (14 + 6)	22 (16 + 6)
	C	3 (3 + 0)	26 (26 + 0)	29 (29 + 0)
Csak kék	B	2 (2 + 0)[e]	4 (3 + 1)	6 (5 + 1)
	C	0	5 (4 + 1)	5 (4 + 1)
Összes	B	34 (25 + 9)	64 (46 + 18)	98 (71 + 27)
	C	25 (23 + 2)	72 (66 + 6)	97 (89 + 8)

SN = őrszem nyirokcsomó
[e] Az a két metastasist tartalmazó kék nyirokcsomó, amely a 200. SNB során nem került azonosításra, de az axillaris dissectio anyagában jelen volt, csak ebben a táblázatban szerepel. A zárójelben szereplő első számok a peritumoralisan adott radiokolloid segítségével azonosított SN-kra utalnak, míg a második számok a peritumoralisan és subareolarisan adott radiokolloiddal azonosítottakra

A B és C csoportokban alkalmazott SNB-s metodika azonos volt. Az utóbbi csoportban mégis nagyobb számú nyirokcsomó került SN-ként eltávolításra, aminek oka a metodikánál részletezett nagyobb aktivitású radiokolloid dózisban keresendő. A többlet nyirokcsomók révén nem várható, hogy az A és B csoportban validált technika csorbát szenvedjen.

Megbeszélés

Számos nagyobb tanulmány szerint a SNB közel ideális módszer lehet a korai emlőrákos betegek stádiumának meghatározására, annak ellenére, hogy az alkalmazott metodikák számos vonatkozásban (például a betegek kiválasztása, a jelölőanyagok jellege, minősége, volumene, beviteli módja, az izotóp radioaktivitása, a radioaktivitás kimutatására szolgáló gammaszonda, a befejezésként alkalmazott axillaris dissectio teljessége, a nyirokcsomók szövettani feldolgozásának részletessége) eltérnek egymástól (14, 17, 49, 78).

Amint azt a téma egyik legkorábbi közleménye is jelezte (40), a SNB-nak tanulási fázisa van, amelyet mi is tapasztaltunk. A téma szakértői széles körben

megegyeznek abban, hogy a vitális festésen alapuló eljárások esetében a tanulási fázis hosszabb, de a gamma-szondás metodikánál is létezik ilyen periódus. Úgy véljük, hogy a gamma-szondához kapcsolódó tanulási folyamat intézményünkben mégis elmosódott, elsősorban azért, mert a biopsiás technika egyes alapjait már a vitális kék festéses eljárás során sikerült elsajátítani, és ezt a metodikát hosszú ideig alkalmaztuk önmagában; a gamma-szondás SNB-át ugyanis csak 2 évvel a festéses eljárás bevezetése után állt módunkban bevezetni. Másrészt interdiszciplináris és intézmények közötti kommunikációs folyamat révén sikerült mind az amsterdami egyetemi munkacsoport (Vrije Universiteit), mind pedig az Országos Onkológiai Intézet (59, 60) tapasztalatait is átvennünk, ami a kollektív tapasztalatszerzés és tapasztalatcsere fontosságára hívja fel a figyelmet.

A nemzetközi irodalomban van arra utalás, hogy a hamis negatív arány magasabb lehet a tanulási folyamat alatt (15, 53). Ezt saját adataink, összességükben, nem támasztják alá, hiszen a hamis negatív esetek nem mutattak halmozódást a tanulási folyamat alatt *(3. ábra)*. Ugyanakkor kézenfekvőnek tűnik, hogy egy munkacsoport korlátozott tapasztalata mégis hajlamosíthat a téves negatív SNB-ra; erre utal az, hogy az utolsó hamis negatív SNB-t olyan valaki végezte a metodikában legnagyobb tapasztalatokra szert tett munkatárs felügyelte alatt, aki először próbálkozott a műtéttel. Természetesen nem zárható ki az sem, hogy csupán véletlen egybeesésről volt szó ebben az esetben. Tekintettel arra, hogy a hamis negatív esetek lényegesen ritkábbak voltak a B csoportban, úgy tartjuk, hogy a csökkenés hátterében inkább a kettős jelöléses metodika előnyei játszottak szerepet, mint a tanulási folyamat, amelyet az adott periódusra vonatkozóan már lényegében befejezettnek kell tekintenünk.

Morrow és mtsai randomizált prospektív vizsgálat során hasonlították össze a vitális festésen alapuló SNB-t (n = 50) a kombinált, vitális festést és radiolokalizálást egyaránt alkalmazó SNB-val (n = 42) (54). Mindkét technikát ekkor sajátították el, és egyik technikát sem találták jobbnak a másiknál. Ugyanakkor egy másik tanulmányban, amelyben az először bevezetett vitális festéses SNB-t vetették össze a kettős jelöléses módszerrel (10), az esetek korlátozott száma miatt a szerzők nem tudták kizárni a tanulási folyamat szerepét az első metodika gyengébb teljesítményének hátterében, de az itt bemutatott eredményekkel összhangban, a kombinált festéses és gamma-szondás SNB eredményei minden vonatkozásban kedvezőbbek voltak, mint a kizárólag kék festéket alkalmazó SNB eredményei.

Különböző intézmények összehasonlításakor is kisebb hamis negativitási arányt találtak a kombinált SNB technika mellett, mint a csak vitális kék festéses eljárás mellett (52). Nem gondoljuk, hogy a B csoport betegeinek kisebb tumormérete (amely nem bizonyult szignifikáns különbségnek) komolyabb szerepet játszott volna ezen csoport alacsonyabb hamis negativitási arányában, tekintettel arra, hogy a SNB-t biztonságos eljárásnak tartják 3–4 cm-es daganatok esetén is (38, 75).

Annak ellenére, hogy ellenkező értelmű közlemények is napvilágot láttak, több tényezőről úgy tartják, hogy a SNB hamis negativitás arányát növelheti; ezek közé tartozik az axilla vagy az emlő korábbi műtéte vagy sugárkezelése, kivéve a friss excisiós biopsiát; a nagy tumorméret (4, 65) vagy a nagy megelőző kimetszés (17, 33); a tumor multifokalitása (75, 76); az extenzív lymphovascularis invasio (76); a preoperatív kemoterápia (33, 65) és paradox módon a masszív nyirokcsomó-érintettség (7, 60). Bár néhány hamis negatív SNB esetünk ezen faktorokkal összefüggésbe hozható, más esetek megmagyarázhatatlanok maradnak.

Korábban beszámoltunk arról, hogy a kizárólagosan vitális kék festésen alapuló SNB során kék nyirokcsomók maradhatnak az axillában, különösen akkor, ha a sebész már elégedett az eltávolított SN-k számával (28), de ezen kék nyirokcsomóknak csak egy része lehet valódi SN; a többi festéktúlfolyás miatt jelölődő második vonalbeli nyirokcsomónak felel meg. Ez a fajta metodikai hiba a kettős jelöléses módszerrel csökkenthető (59). Hátrahagyott kék nyirokcsomókat a B csoport egyik betegénél is észleltünk, és ez a B csoport egyetlen hamis negatív SNB-ja kapcsán fordult elő: egy kék és radioaktív nyirokcsomó eltávolításra került a biopsia során, de az axillaris block anyagában talált 3 áttétes nyirokcsomó közül kettő kék volt, emiatt a hamis negatív SNB-t technikai hibának tulajdonítjuk.

Az A és B csoport együttes eredményei arra mutatnak rá, hogy a sikertelen SN azonosítások és a hamis negatív biopsiák száma csökkenthető a vitális festéses és az izotópos gamma-szondás módszer kombinációjával, de a probléma teljesen nem küzdhető le. A betegek szelekciója ugyancsak lényeges lehet a hamis negatív arány alacsony szinten tartásában, ezért határoztunk meg viszonylag szigorú feltételeket a C csoport beválasztási kritériumai között. A tanulási fázis kizárása lehetőséget adott a két SNB technika összehasonlítására, és a kombinált metodika előnyösebb voltára mutat rá, annak ellenére, hogy mindkét technikával, kombináció nélkül is írtak le nagyon jó eredményeket *(5. táblázat)*. A SNB egyik legfontosabb jellemzője a hamis negatív arány. Az *5. táblázat* tükrözi, hogy a legjobb eredményeket a kombinált metodikával érték el, amint arra a kettős jelöléses módszer első leírása is utalt már (1). Ugyanakkor az is látható, hogy jó eredményeket dokumentáltak csak vitális festéses és csak radiokolloidot alkalmazó SNB kapcsán is, és viszonylag magas hamis negativitási arány (12,5%) előfordulhat kettős jelölés mellett is (11).

A legtöbb SN kék és radioaktív volt, bár a magasabb aktivitás beadása esetén, a C csoportnál a csak radioaktív SN-ként eltávolított nyirokcsomók száma kismértékben (8%) megemelkedett. Emellett a legtöbb pozitív nyirokcsomó a kettősen jelölt nyirokcsomók között fordult elő, míg az áttétek legritkábban a csak radioaktív nyirokcsomók csoportjában fordultak elő. Ez a megfigyelés hasonlít egy intratumoralis jelölőanyag-bevitelt favorizáló holland munkacsoport eredményeire; náluk a kettősen jelölődő SN-k 37%-a, a kékre festődő SN-k 49%-a és

5. táblázat: Axillaris blockdissectioval kiegészített, 100 vagy annál nagyobb esetszámú SNB tanulmányok áttekintése. i

Irodalom	Módszer	Átlagos SN szám	SNB	Sikeres SNB	VN SN	P SN	HN SN	Pontosság
5	F	3,0	100	83 (83)	44	37	2 (5,1)	81 (98)
39	F	1,8	107	100 (93)	58	42	0	100 (100)
64	F	1,5	128	98 (77)	50	43	5 (10,4)	93 (95)
41	F	ni	145	103 (71)	72	28	3 (9,7)	100 (97)
40	F	1,8	174	114 (65)	72	37	5 (11,9)	109 (96)
7[a]	RK	1,2	130	122 (94)	59	44	1 (2,2)	103 (84)
4	RK	ni	146	118 (81)	ni	ni	ni	110 (93)
75	RK	1,3	376	371 (99)	191	168	12 (6,7)	359 (97)
49	RK	2,6	443	405 (91)	291	101	13 (11,4)	392 (97)
11	F + RK	1,3	100	96 (96)	63	28	5 (15,2)	91 (95)
3	F + RK	2,1	104	103 (99)	43	58	2 (3,3)	101 (98)
47	F + RK	1,4	117	95 (81)	64	29	2 (6,5)	93 (98)
55	F + RK	1,8	119	96 (81)	69	26	1 (3,7)	95 (99)
31	F + RK	1,7	136	126 (93)	70	56	3 (5,1)	123 (98)
2	F + RK	ni	186	173 (93)	120	53	1 (1,9)	172 (99)
69	F + RK	2,2	535	466 (87)	326	122	18 (12,9)	448 (96)
53	F + RK vagy RK	2,0	806	ni (88)	ni	ni	ni (7,2)	ni (98)

SN = őrszem nyirokcsomó; SNB = őrszem nyirokcsomó biopsia; F = vitális festés; RK = radiokolloid; VN = valódi negatív; P = pozitív; HN = hamis-negatív; ni = nincs információ
[a] Csak 104 beteg egyezett bele az axillaris blockdissectióba

a csak radioaktív SN-knak csupán 18%-a tartalmazott metastasist (31). Megemlítendő azonban, hogy a két tanulmányban a kettős jelölődési arány jelentős különbséget mutat, intézményünkben ez magasabb volt (88% szemben 53%-kal). A kék és radioaktív nyirokcsomók az egyik ez ideig legnagyobb általunk ismert szériában is ritkábbak voltak (53%) (17). A különbséget részben a SN-ként eltávolított nyirokcsomók számának különbsége magyarázhatja [átlagosan 2,2 (17), illetve 1,8 (31) szemben az itt leírt 1,6-del, illetve a B csoportban leírt 1,3-del], valamint a radioaktív nyirokcsomók alacsonyabb száma. Az általunk a B csoportban közölt SN-szám leginkább a *Veronesi és munkatársai* által leírt számhoz áll közel (75), bár az utóbbi szerzők csak radiokolloidot és gamma-szondát alkalmaznak az intraoperatív SN detektáláshoz *(5. táblázat)*. Az eltérő jelölődési arányok hátterében egy további tényező lehet az általunk bevezetett és egyes esetekben alkalmazott peritumoralis és subareolaris radiokolloidbeviteli módszer is. Ezt a metodikát azért választottuk a lymphoscintigraphiás vizualizáció fokozására, mert az irodalomban többen kedvező eredményekről számoltak be a subareolaris/periareolaris kolloidinjekciókkal kapcsolatban (6, 44, 46). Ugyanakkor, mivel a nem peritumoralis vagy nem intratumoralis jelölő anyagbevitelt többen vitatják (18, 31), többek között az a. mammaria interna felé történő elvezetés szinte teljes hiánya miatt, igyekeztünk legalább az egyik jelölőanyagot csak peritumoralisan adni.

A SN-k vizualizálásának másik, alternatív lehetősége lehet a radioaktivitás dózisának emelése (74). Amint azt a C csoport esetei is tükrözik, a 30 magasabb dózist kapó beteg miatt a SN-k átlagos száma magasabb lett ebben a csoportban, tehát a dózis fokozása nem csak a vizualizálást fokozhatja, hanem a másodlagos nyirokcsomók [és egyes tanulmányok szerint (73) az a. mammaria interna melletti SN-k] jelölődését is. A radiokolloidot subareolaris módon is kapó betegek száma azonban kicsi ahhoz, hogy a technika adekvát értékelését lehetővé tegye. Ennek ellenére, az itt bemutatott adatok is támogatják azt a feltételezést, mely szerint a subareolaris/periareolaris injekciós technika alkalmazható eljárás emlőrákos betegek axillaris SN-inak azonosítására. Ugyanakkor, mivel intézményünkben jó eredményeket értünk el a jelölőanyagok peri- vagy intratumoralis beadásával, a módszert ennek alapján validáltuk, nem áll szándékunkban ettől a módszertől az itt ismertetettnél nagyobb mértékben eltérni.

A két SNB technika összehasonlítása alapján megállapíthatjuk, hogy mind a vitális kék festéses, mind pedig az ezt ^{99m}Tc-mal jelölt radiokolloid lymphoscintigraphiás és gamma-szondás kimutatással kombináló módszer alkalmas emlőrák SN-inak jelölésére/eltávolítására, de a kombinált technika eredményei jobbak *(2. táblázat)*. A jobb eredmények hátterében elsősorban a két metodika komplementer volta és a kombináció magasabb teljesítőképessége áll, mivel a tanulási fázis esetleges hibáit szinte teljesen ki tudtuk zárni az összehasonlítás során. Mindezek indokolttá tehetik a viszonylag drága gamma-szonda beszerzését és alkalmazását.

Ezen következtetések levonása után elérkezettnek láttuk az időt a SNB eredményétől függően végzett vagy elhagyott axillaris blockdissectio bevezetésére. Az A és B csoportok esetén ugyanis csak a staging javításának lehetőségét használtuk ki (22, 37), és a feleslegesnek tartott axillaris blockdissectiók elkerülése csak potenciális lehetőségként lebegett a szemünk előtt. Az áttérést etikai dilemmák is megelőzték, mivel több közlemény úgy foglalt állást, hogy a SN negatív emlőrákos betegeknél az axillaris blockdissectiót elhagyni csak klinikai vizsgálatok keretében lehet. Ezzel szemben áll több hollandiai munkacsoport gyakorlata; Hollandiában – több helyen – a SNB alapján szelektíven végzett axillaris blockdissectio gyakorlatát rutin eljárásként alkalmazzák kellő intézeten belüli validációs vizsgálatok után (61). A Sebész Szakmai Kollégium esetünkben az utóbbi lehetőséget favorizálta, így került sor a C csoport kialakítására. Ez a betegcsoport folyamato-

san gyarapodik, jelen értékelése csak a kezdeti tapasztalatok összegzésének felelhet meg. A betegkövetési idő rendkívül kicsi, a módszer kellő értékelésére csak hosszabb idő elteltével lesz mód, mind saját anyagunk, mind pedig más intézmények hasonló vizsgálatainak eredményei tükrében (38, 66, 78).

Az eddig közölt adatok értelmében hasonló stratégiával elhagyott axillaris blockdissectiós beteganyagban, valamivel hosszabb követési idő mellett, amely a tumorbiológia szempontjából még mindig nem tekinthető kellően hosszúnak, recidívát nem észleltek az axillában (38, 66, 78). Ezek az eredmények reményt keltőek a jövőre vonatkozóan, és azt sugallják, hogy a SNB beválthatja a hozzá fűzött reményeket. Ugyanakkor meg kell jegyeznünk, hogy osztályunk gyakorlatában ez ideig két esetben fordult elő axillaris recidíva a A csoport betegei között. Az egyik betegnél 1,9 cm-es rosszul differenciált invasiv ductuscarcinoma került eltávolításra szervmegtartó műtéttel; a SN tokot áttörő metastasist tartalmazott, míg a fennmaradó további 24 axillaris nyirokcsomó negatív volt. A recidíva esetleg az extracapsularis terjedéssel hozható összefüggésbe. Axillaris recidívákat elemző tanulmányunkban a nyirokcsomó tokjának áttörése gyakoribb volt a recidív tumorok csoportjában, mint az átlagos emlőrákos populációban (30), bár más szerzők szerint ez a szövettani jel nem jelent fokozott kockázatot a regionális recidívahajlam vonatkozásában (36). A másik betegnél egy 2 cm-es, közepesen differenciált, invasiv ductuscarcinoma került eltávolításra quadrantectomiával, és sem a 2 részletesen megvizsgált SN, sem pedig a további 13 axillaris nyirokcsomó nem tartalmazott áttétet; az axillaris recidíva után viszonylag nagyméretű lokális recidíva is igazolódott, és ez szóba jön mint az axillaris recidíva forrása (19). Bár mindkét esetben felmerülhet a SNB technikai hibájának lehetősége az axillaris recidíva kialakulásának hátterében mind a sebészi, mind a patológiai oldalon, az esetek mégis inkább arra mutatnak rá, hogy még olyan pontos regionális stagingvizsgálat esetén sem lehet teljes recidívamentességre számítani, mint az axillaris blockdissectióval kiegészített SNB. Hasonló a helyzet a SNB morbiditásával is: bár kétségtelen, hogy a beavatkozás morbiditása kisebb, mint az I-II. szintű vagy a teljes axillaris blockdissectióé (38, 66, 68), és a féléves követéses vizsgálaton megjelent betegeinknél sem mutatkozott lényeges szövődmény, a SNB sem lehet teljesen morbiditásmentes.

Mint arra már több helyen történt utalás, a SN-k a lymphogen metastasisok legvalószínűbb helyei. Mivel elkülöníthetők a többi axillaris nyirokcsomóktól, részletes feldolgozásukra is lehetőség nyílik. Az egyébként (magas költsége és időigényes volta miatt) alkalmazhatatlan sorozatmetszéses technika, illetve a nyirokcsomók szövetétől idegen hámmarkerek immunhisztokémiai kimutatása (nem is beszélve a molekuláris biológiai módszerekről) érzékenyebb regionális stagingre teremt lehetőséget (20, 37). Ennek értelmében a nyirokcsomó pozitív esetek aránya a SN-k részletesebb feldolgozása révén emelkedik. A daganatsejtek kimutatása a nyirokcsomókban egy technikai forradalmon esett át, és eredményeinek értelmezésével kapcsolatban számos probléma merül fel. A túlélésre vonatkozó adatok jelentős részét hagyományos, többnyire csak egy metszéslap szövettani vizsgálatán alapuló nyirokcsomóstatus alapján határozták meg. Mind a mai napig tisztázatlan, hogy a csak speciális technikákkal történő daganatos érintettség milyen fokú prognosztikai hátrányt jelent a betegek túlélése szempontjából. Bár úgy tűnik, hogy a nagyobb esetszámú tanulmányok (16, 32, 43), az occult metastasisok kedvezőtlenebb prognózisa mellett szólnak, a londoni Guy's Hospital hosszú követést felmutató többváltozós elemzése ismét megkérdőjelezheti az occult metastasisok jelentőségét (Andrew, H. Lee, Nottingham City Hospital, korábban London, Guy' s Hospital, személyes közlés). A TNM-rendszer szakértői szintén a mértéktartás hívei (42, 57): elegendő bizonyíték hiányában a sorozatmetszettel vagy immunhisztokémiai vizsgálattal feltárt nyirokcsomó-érintettséget izolált tumorsejt kategóriába javasolják sorolni, még több sejt csoportosulása esetén is, és a kategóriák között a pN0(i+) jellel javasolják feltüntetni. Ebből is kitűnik, hogy nem tartják valódi metastasisnak az ilyen fokú érintettséget. Ennek értelmében az adjuváns kemoterápia indikációjában is kérdéses, hogy szerepet kell-e kapjon az izolált tumorsejtek jelenléte. A kérdés nem eldöntött. Egyes közlések szerint a SNB révén javuló staging befolyásolja a kemoterápiás kezeléseket (51, 56). Saját anyagunkban történő felmérés szerint megállapítható, hogy a primer tumor sajátságait is figyelembe vevő Nottingham Prognostic Index alapján indikált adjuváns kemoterápia sokkal kevesebb ingadozást mutathat, mint ha csak a nyirokcsomóstatus alapján határozzák meg a kemoterápia indikációját (24), így a SN izolált tumorsejtes érintettsége is kevesbé befolyásolja a szisztémás kezelést. A C csoport retrospektív elemzése azt is feltárta, hogy negatív eredményű SNB után a kemoterápia indikációjában a tumor differenciálatlansága (grade 3) képezi a legfontosabb tényezőt, hiszen a daganatok általában kicsik, és nyirokcsomóáttétük nincsen (nem közölt adatok).

Felmerülhet tehát a kérdés, hogy van-e értelme az általunk is használt részletes szövettani feldolgozásnak. A kutatások mindenképpen szükségessé teszik ezt, de a részletes feldolgozás más oldalról is alátámasztható. Az axillaris regionális kontroll legoptimálisabbnak tartott módja az axillaris blockdissectio (35), mely legalább az axilla I-II. szintjére kiterjed. Bár felépíthetők prediktív modellek, melyek szerint az axilla további nyirokcsomóinak érintettsége leginkább a SN metastasis méretétől és másodsorban a primer tumor méretétől függ (12, 13, 23, 50, 63), ezek a prediktív modellek – akárcsak az axillaris statusra vonatkozó, a primer tumor tulajdonságain és a beteg jellemzőin alapuló modellek (20, 35) – nem tökéletesek, és akár 11%-ban is előfordulhat az SN-n kívüli áttét az axillában a SN citokeratin immunhisztokémiával kimutatott occult „metastasisai" esetén (23, 62, 70), illetve kis, T1a kategóriájú tumoroknál is 14%-os lehet a gyakoriságuk (77). Ezért ezekben az esetekben is indokolt lehet az axilla se-

bészi vagy sugárterápiás kezelése. Sorozatunkban két esetben a betegek a SN pN0(i+) érintettsége miatt az utóbbi opciót választották.

Az SN-k patológiai vizsgálata kapcsán röviden szót kell még ejteni az intraoperatív vizsgálatokról is. Figyelembe véve a magyarországi adottságokat, a fagyasztásos és lenyomati citológiai vizsgálatok közül az utóbbit favorizáltuk (71). Bár a módszer elég megbízhatónak tűnt az A és B csoportokban történt felmérés szerint, a C csoportban valamelyest alulteljesített, aminek okai között szerepelhet a vizsgálat komolyabb következménye (nagyobb mértéktartás), vagy a metodika több vizsgálóra való kiterjesztése (tanulási fázis). A módszer fő korlátainak a kis volumenű és jól differenciált metastasisokat tartjuk (20, 21); ilyenkor gyakran második műtétként kerül sor axillaris blockdissectióra. Az imprint citológia nálunk tapasztalt hamis negatív aránya (50%), bár összevethető az irodalmi adatok 5-54%-os értékével (20), mégis magas. Az eseteknek csak 80%-ában sikerült egy műtéttel befejezni az axillaris sebészi beavatkozásokat. Bár ez nagyobb arány, mint ha nem történt volna lenyomati citológiai vizsgálat, mégis szükségesnek érezzük az intraoperatív vizsgálat pontosságának javítását.

Az előzetesen negatív SNB-s betegek követéses vizsgálata során az axillaris dissectio szelektív elhagyásának morbiditását, hosszú távú regionális kontrollját óhajtjuk tisztázni. Emellett, figyelembe véve azt, hogy a kis volumenű metastasisok intraoperatív megítélése gyakran hamis negatív eredményt ad, elsősorban a metastasisok térbeli eloszlása miatt (25), a vizsgált felszín növelésének az imprint citológia pontosságára gyakorolt hatását igyekszünk tisztázni.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy emlőrákok esetében az axillaris SNB elsajátítható sebészi stagingeljárás, melynek begyakorlása axillaris blockdissectio mellett szükséges. Bár a vitális kék festéses eljárás is elég megbízható nyirokcsomóstatus-meghatározást tesz lehetővé, mégis előnyösebb azt radiokolloidos jelöléssel, lymphoscintigraphiával és intraoperatív gamma-szondás detektálással kombinálni a módszerek komplementer volta miatt. Kellő gyakorlat után a kombinált SNB módszert alkalmasnak tartjuk szigorú feltételek mellett, szelektált korai emlőrákos betegek sebészi stagingvizsgálatára, de hangsúlyozni szeretnénk, hogy ezekben az esetekben a betegek szigorú követése, az irodalmi adatok idevonatkozó újdonságainak figyelemmel kísérése elengedhetetlen része az onkológiai kezelésnek, gondozásnak.

Köszönetnyilvánítás: Jelen összefoglaló munka egy része, pontosabban az A és B csoportok összehasonlításának egy része (beleértve a táblázatok idevonatkozó részeit és a *2.* valamint *3. ábrát*) korábban angol nyelven közlésre került (29), és ezeket a részeket a Springer Verlag Kiadó engedélyével reprodukáltuk anyanyelvünkön, amiért a kiadónak köszönetet mondunk. Köszönet illeti továbbá a patológiai osztály azon dolgozóit, akik részt vettek a SN-k feldolgozásában és értékelésében, valamint intézményünk orvosi könyvtárának dolgozóit, akik a szakirodalom beszerzésében nyújtottak segítséget.

IRODALOM: 1. *Albertini, J. J., Lyman, G. H., Cox, C. és mtsai:* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA, 1996, *276,* 1818-1822. – 2. *Bass, S. S., Dauway, E., Mahatme, A. és mtsai:* Lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancers <1 centimeter (T1a-T1b). Am. Surg., 1999, 65, 857-861. – 3. *Bedrosian, I., Reynolds, C., Mick, R. és mtsai:* Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. Cancer, 2000, 88, 2540-2545. – 4. *Bembenek, A., Reuhl, T., Markwardt, J. és mtsai:* Sentinel lymph node dissection in breast cancer. Swiss Surg., 1999, *5,* 217-221. – 5. *Bobin, J-Y., Zinzindohoue, C., Isaac, S. és mtsai:* Tagging sentinel lymph nodes: a study of 100 patients with breast cancer. Eur. J. Cancer, 1999, *35,* 569-573. – 6. *Borgstein, P. J., Meijer, S., Pijpers, R. J. és mtsa:* Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. Ann. Surg., 2000, *232,* 81-89. – 7. *Borgstein, P. J., Pijpers, R., Comans, E. F. és mtsai:* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. J. Am. Coll. Surg., 1998, *186,* 275-283. – 8. *Boross G., Cserni G., Baltás B.:* A sentinel nyirokcsomó sebészeti vonatkozásai emlőrákban. Első tapasztalataink. Magy. Seb., 1999, *52,* 4-6. – 9. *Cady, B.:* Total mastectomy and partial axillary dissection. Surg. Clin. North. Am., 1973, *53,* 313-318. – 10. *Cavanese, G., Gipponi, M., Catturich, A. és mtsai:* Sentinel lymph node mapping in early-stage breast cancer: technical issues and results with vital blue dye mapping and radioguided surgery. J. Surg. Oncol., 2000, *74,* 61-68. – 11. *Cavanese, G., Gipponi, M., Catturich, A. és mtsai:* Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: a combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. Semin. Surg. Oncol., 1998, *15,* 272-277. – 12. *Chu, K. U., Turner, R. R., Hansen, N. M. és mtsai:* Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? Ann. Surg., 1999, *229,* 536-541. – 13. *Chu, K. U., Turner, R. R., Hansen, N. M. és mtsai:* Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. Ann. Surg. Oncol., 1999, *6,* 756-761. – 14. *Cody, H. S. III., Borgen, P. I.:* State-of-the-art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer: study design, patient selection, technique, and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Surg. Oncol., 1999, *8,* 85-91. – 15. *Cody, H. S. III., Hill, A. D. K., Tran, K.N. és mtsai:* Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? Ann. Surg., 1999, *229,* 723-728. – 16. *Cote, R. J., Peterson, H. F., Chaiwun, B. és mtsai:* Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. Lancet, 1999, *354,* 896-900. – 17. *Cox, C. E., Bass, S. S., McCann, C. R. és mtsai:* Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. Annu. Rev. Med., 2000, *51,* 525-542. – 18. *Cox, C. E., Bass, S. S., Reintgen, D. S.:* Techniques for lymphatic mapping in breast carcinoma. Surg. Oncol. Clin. North. Am., 1999, *8,* 447-468. – 19. *Cserni, G.:* Axillary recurrence of breast cancer following negative sentinel lymph node biopsy and axillary clearance. Eur. J. Surg. Oncol., 2000, *26,* 629. – 20. *Cserni, G.:* Axillary staging of breast cancer and the sentinel node. J. Clin. Pathol., 2000, *53,* 733-741. – 21. *Cserni, G.:* Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. Br. J. Surg., 2000, *87,* 1596. – 22. *Cserni, G.:* Metastases in axillary sentinel lymph nodes in breast cancer as detected by intensive histopathological work-up. J. Clin. Pathol., 1999, *52,* 922-924. – 23. *Cserni, G.:* Sentinel lymph node biopsy-based prediction of further breast cancer metastases in the axilla. Eur. J. Surg. Oncol., 2001, *27,* 532-538. – 24. *Cserni, G.:* The effect of sentinel lymph node biopsy on the Nottingham prognostic index in breast cancer patients. J. Roy. Coll. Surg. Edin., 2001, *46,* 208-212. – 25. *Cserni, G.:* The potential value of intraoperative imprint cytology of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. Am. Surg., 2001, *67,* 86-91. – 26. *Cserni G., Boross G., Baltás B.:* Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó szövettani vizsgálatának jelentősége emlőrákban. Első tapasztalatok. Orv. Hetil., 1998, *139,* 1899-1903. – 27. *Cserni, G., Boross, G., Baltás, B.:* The value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. World J. Surg., 2000, 24, 341-344. – 28. *Cserni, G., Rajtár, M., Boross, G.:* Blue nodes left behind after vital blue dye-guided axillary sentinel node biopsy in breast cancer patients. Jpn. J. Clin. Oncol., 2000, *30,* 263-266. – 29. *Cserni, G., Rajtár, M., Boross, G. és mtsai:* Comparison of vital dye-guided lymphatic mapping and

dye plus gamma probe-guided sentinel node biopsy in breast cancer. World J. Surg., in press. – 30. *Cserni G., Szűcs M., Svébis M.:* Axillarisan recidíváló emlőrákok klinikopathológiai elemzése. Orv. Hetil., 2000, *141,* 2711-2715. – 31. *Doting, M. H. E., Jansen, L., Nieweg, O. E. és mtsai:* Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. Cancer, 2000, *88,* 2546-2552. – 32. *Dowlatshahi, K., Fan, M., Snider, H. C. és mtsai:* Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. Cancer, 1997, *80,* 1188-1197. – 33. *Eary, J. F., Mankoff, D. A., Dunnwald, L. K. és mtsai:* Sentinel lymph node mapping for breast cancer: analysis in a diverse patient group. Radiology, 1999, *213,* 526-529. – 34. *Fitzgibbons, P. L., Page, D. L., Weaver, D. és mtsai:* Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. Arch. Pathol. Lab. Med., 2000, *124,* 966-978. – 35. *Fodor J., Polgár Cs., Péley G. és mtsa:* Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések. Orv. Hetil., 2001, *142,* 1941-1950. – 36. *Fodor, J., Tóth, J., Major, T. és mtsai:* Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1999, *44,* 281-287. – 37. *Giuliano, A. E., Dale, P. S., Turner, R. R. és mtsai:* Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. Ann. Surg., 1995, *180,* 700-704. – 38. *Giuliano, A. E., Haigh, P. I., Brennan, M. B. és mtsai:* Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. J. Clin. Oncol., 2000, *18,* 2553-2559. – 39. *Giuliano, A. E., Jones, R. C., Brennan, M. és mtsa:* Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. J. Clin. Oncol., 1997, *15,* 2345-2350. – 40. *Giuliano, A. E., Kirgan, D. M., Guenther, J. M. és mtsa:* Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann. Surg., 1994, *220,* 391-398. – 41. *Guenther, J. M., Krishnamoorthy, M., Tan, L. R.:* Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. Cancer J. Sci. Am., 1997, *3,* 336-340. – 42. *Hermanek, P., Hutter, R. V. P., Sobin, L. H. és mtsa:* Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer, 1999, *86,* 2668-2673. – 43. *International Breast Cancer Study Group:* Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. Lancet, 1990, *335,* 1565-1568. – 44. *Kern, K. A.:* Sentinel lymph node mapping in breast cancer using subareolar injection of blue dye. J. Am. Coll. Surg., 1999, *189,* 539-545. – 45. *Klauber DeMore, N., Tan, L. K., Liberman, L. és mtsai:* Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? Ann. Surg. Oncol., 2000, *7,* 636-642. – 46. *Klimberg, V. S., Rubio, I. T., Henry, R. és mtsai:* Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. Ann. Surg., 1999, *229,* 860-864. – 47. *Kollias, J., Gill, P. G., Chatterton, B. E. és mtsai:* Reliability of sentinel node status in predicting axillary lymph node involvement in breast cancer. Med. J. Aust., 1999, *171,* 461-465. – 48. *Köves I., Balogh Á., Baltás B. és mtsai:* Az emlőrák sebészi kezelése. Magyar Onkológia, 2000, *44,* 17-23. – 49. *Krag, D., Weaver, D., Ashikaga, T. és mtsai:* The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. N. Engl. J. Med., 1998, *339,* 941-946. – 50. *Mazzarol, G., Orvieto, E., Citelli, G. és mtsai:* Micrometastases of breast carcinoma in axillary sentinel nodes and the nonsentinel node status. Eur. J. Nucl. Med., 1999, *26 (Suppl.),* S96. – 51. *McIntosh, S. A., Going, J. J., Soukop, M. és mtsai:* Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. Lancet, 1999, *354,* 570. – 52. *McMasters, K. M., Tuttle, T. M., Carlson, D. J. és mtsai:* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. J. Clin. Oncol., 2000, *18,* 2560-2566. – 53. *McMasters, K. M., Wong, S. L., Chao, C. és mtsai:* Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. Ann. Surg., 2001, *234,* 292-300. – 54. *Morrow, M., Rademaker, A. W., Bethke, K. P. és mtsai:* Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. Surgery, 1999, *126,* 714-720. – 55. *Nwariaku, F. E., Euhus, D. M., Beitsch, P. D. és mtsai:* Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. Am. J. Surg., 1998, *176,* 529-531. – 56. *Ollila, D. W., Brennan, M. B., Giuliano, A. E.:* Therapeutic effect of sentinel lymphadenectomy in T1 breast cancer. Arch. Surg., 1998, *133,* 647-651. – 57. *Page, D. L., Anderson, T. J., Carter, B. A.:* Minimal solid tumor involvement of regional and distant sites. When is a metastasis not a metastasis? Cancer, 1999, *86,* 2589-2592. – 58. *Pendas, S., Dauway, E., Giuliano, R. és mtsai:* Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. Ann. Surg. Oncol., 2000, *7,* 15-20. – 59. *Péley G., Cserni G., Sinkovics I.:* Az őrszemnyirokcsomó-biopsia jelentősége az emlőrák kezelésében. In Az emlőrák aktuális kérdései. Szerk.: Tóth J., Péter I. Springer Tudományos Kiadó Kft., Budapest; in press. – 60. *Péley G., Sinkovics I., Liszkay G., és mtsai:* Az intraoperatív gamma-próba által vezérelt őrszem nyirokcsomó-biopsia jelentősége a melanoma malignum és az emlőrák kezelésében. Orv. Hetil., 1999, *140,* 2331-2338. – 61. *Rahusen, F. D., Pijpers, R., van Diest, P. J. és mtsai:* The implementation of the sentinel node biopsy as a routine procedure for patients with breast cancer. Surgery, 2000, *128,* 6-12. – 62. *Rahusen, F. D., van Diest, P. J., Meijer, S.:* Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary dissection? Ann. Surg., 2000, *231,* 615-616. – 63. *Reynolds, C., Mick, R., Donohue, J. H. és mtsai:* Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer. J. Clin. Oncol., 1999, *17,* 1720-1726. – 64. *Rodier, J. F., Routiot, T., Mignotte, H. és mtsai:* Individualisation du ganglion axillaire sentinelle par colorant lymphotrope dans les cancers du sein. Étude de faisabilité a propos de 128 cas. Chirurgie, 1998, *123,* 239-246. – 65. *Salmon, R. J., Fried, D.:* Mise en évidence du ganglion sentinelle dans le curage axillaire pour le cancer du sein. Presse Med., 1998, *27,* 509-512. – 66. *Schrenk, P., Hatzl-Griesenhofer, M., Shamiyeh, A. és mtsa:* Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. J. Surg. Oncol., 2001, *77,* 165-170. – 67. *Schrenk, P., Rieger, R., Shamiyeh, A. és mtsa:* Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. Cancer, 2000, *88,* 608-614. – 68. *Sener, S. F., Winchester, D. J., Martz, C. H. és mtsai:* Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. Cancer, 2001, *92,* 748-752. – 69. *Tafra, L., Lannin, D. R., Swanson, M. S. és mtsai:* Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. Ann. Surg., 2001, *233,* 51-59. – 70. *Teng, S., Dupont, E., McCann, C. és mtsai:* Do cytokeratin-positive-only sentinel lymph nodes warrant complete axillary lymph node dissection in patients with invasive breast cancer? Am. Surg., 2000, *66,* 574-578. – 71. *Tóth J., Cserni G., Kálmán E. és mtsai:* Az emlőrák patológiai feldolgozása és kórszövettani leletezése. Magyar Onkológia, 2000, *44,* 14-16. – 72. *Török L., Mari B., Fórizs A. és mtsai:* A szentinel nyirokcsomó vizsgálatának jelentősége melanoma malignumban. Első tapasztalatok. Orv. Hetil., 1998, *139,* 1339-1341. – 73. *van der Ent, F. W. C., Kengen, R. A. M., van der Pol, H. A. G. és mtsai:* Halsted revisited: Internal mammary sentinel node biopsy in breast cancer. Ann. Surg., 2001, *234,* 79-84. – 74. *van der Ent, F. W. C., Kengen, R. A. M., van der Pol, H. A. G. és mtsa:* Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer: increased feasibility by using 10mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. Eur. J. Surg. Oncol., 1999, *25,* 24-29. – 75. *Veronesi, U., Paganelli, G., Viale, G. és mtsai:* Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. J. Natl. Cancer Inst., 1999, *91,* 368-373. – 76. *Veronesi, U., Zurrida, S., Galimberti, V.:* Consequences of sentinel node in clinical decision making in breast cancer and prospects for future studies. Eur. J. Surg. Oncol., 1998, *24,* 93-95. – 77. *Wong, S. L., Edwards, M. J., Chao, C. és mtsai:* Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study. Arch. Surg., 2001, *136,* 563-568. – 78. *Zurrida, S., Galimberti, V., Orvieto, E. és mtsai:* Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. Ann. Surg. Oncol., 2000, *7,* 28-31.

(Cserni Gábor dr., *Kecskemét,* Nyíri út 38. 6000
e-mail: cserni@freemail.hu)

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

Luis Pasteur

A Leiden-mutáció prevalenciája a különböző gastrointestinalis kórképekben

Mózsik Gyula dr., Figler Mária dr., Gasztonyi Beáta dr., Karádi Oszkár dr., Losonzy Hajna dr., Nagy Ágnes dr., Nagy Zsuzsanna dr., Pár Alajos dr., Rumi György jr. dr., Sütő Gábor dr. és Vincze Áron dr.

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)

A szerzők 1995-től végeznek a haemostasis zavarának fennállása esetén molekulárbiológiai vizsgálatokat, melyeket az utóbbi években kiterjesztettek a különböző gastrointestinalis (Helicobacter pylori okozta gastritis, hepatitis C, ileitis terminalis, colitis ulcerosa, colonpolyposis és adenocarcinomás polypus) kórképekben szenvedő betegekre is. *Célkitűzés, betegek:* A szerzők egészséges egyének (n = 87), véradó (n = 600), vénás thrombosison átesett betegek (n = 300); familiáris thrombophiliás betegek (n = 116), Helicobacter pylori-infekció (n = 24), hepatitis C-infekció (n = 75), ileitis terminalis (n = 49), colitis ulcerosa (n = 35), colonpolyposis (n = 59), adenocarcinomás polypus (n = 9), összességében 1354 egészséges vagy beteg egyén esetében végeztek Leiden-mutáció vizsgálatot. *Módszer:* A Leiden-mutáció jelenlétét a szerzők polimeráz láncreakció módszerével határozták meg. A különböző gastrointestinalis kórképekben kapott Leiden-mutáció prevalenciaértékeket a vénás thrombophlebitises és a familiáris thrombophiliában szenvedő betegekben kapott Leiden-mutációs prevalenciaértékekkel hasonlították össze. *Következtetés:* Megállapították, hogy az egészséges kontrollokban és véradókban a Leiden-mutációk száma 5,9% Helicobacter pylori-fertőzés fennállásakor 0%, a hepatitis C betegcsoportban 8%, a vénás thrombosison átesett betegek esetében a heterozigóta Leiden-mutáció prevalenciája 27% ($p < 0,001$), familiáris thrombophiliában 38% ($p < 0,001$), az ileitis terminalisban szenvedők esetében 14,28% ($p < 0,01$), a colitis ulcerosás betegekben 27,5% ($p < 0,001$), colonpolyposisos betegcsoportban 44% ($p < 0,001$) és in situ adenocarcinomák esetében 55% ($p < 0,001$) volt. A szerzők feltételezik, hogy a Leiden-mutáció a gastrointestinalis krónikus gyulladásos bélbetegségek, valamint a gyulladásos kórképek talaján kialakuló colonpolyposis egyik genetikai faktora.

Kulcsszavak: Leiden-mutáció, egészséges egyének, egészséges véradók, vénás thrombosison átesett betegek, familiáris thrombophilia, Helicobacter pylori-infectio, hepatitis C-infectio, ileitis terminalis, colitis ulcerosa, colonpolyposis, adenocarcinoma polypusban

Prevalence of Leiden mutation in different gastrointestinal disorders. Molecular biological examinations have been carried out by the authors from 1995 in patients with different haemostasis, very recently these types of the studies were done in patients with different gastrointestinal (Helicobacter pylori-induced gastritis, hepatitis C infection, ileitis terminalis, ulcerative colitis, colon polyposis and adenocarcinom in polyps) disorders. *Aim, Patients, Method:* The Leiden mutation was detected by polymerase chain reaction (PCR) in 1354 healthy persons and patients with different GI disorders. *Results:* The results of Leiden prevalence in patients with different gastrointestinal disorders were compared to those obtained in patients with venous thrombosis and familiar thrombophilia. The authors indicated that the prevalence of heterozygous Leiden positive persons was 5.9% in healthy (n=87) and blood donors (n=600). The prevalence of heterozygous Leiden mutation was 27% in patents who under went venous thrombosis (n=300; $P<0,001$), 38% in patients with familial thrombophilia (n=116; $P<0,001$). The prevalence of Leiden mutation was 0 in patients with Helicobacter pylori- induced gastritis (n=24), 8% in hepatitis C infections (n=75), 14,28% in Crohn's disease, (n=49; $P<0,01$), 27,5% in ulcerative colitis (n=35; $P<0,001$), 44% in colon polyposis (n=59; $P<0,001$) and 55% in situ adenocarcinomes (in polyposis) (n=9; $P<0,001$). *Conclusion:* The presented results suggest that the Leiden mutation is involved in patients with different inflammatory bowel disease, colon polyposis, as one of the suggested genetic factors.

Key words: Leiden mutation, healthy persons, blood donors, patients with venous thrombosis, familiar thrombophilia, Helicobacter pylori-induced gastritis, hepatitis C infection, ileitis terminalis, colitis ulcerosa, polyposis, adenocarcinoma in polyps

Szöveti károsodásokat különböző fizikai, kémiai, bakteriális, vírusos – amelyek lehetnek endogen és exogen eredetűek – ágensek hozhatnak létre. A szöveti károsodások legáltalánosabb megjelenési formája a gyulladás, amely lefolyását tekintve lehet akut, szubakut és krónikus (5). A gyulladásos folyamatot Celsus több mint ezer éve a következőkkel jellemezte patológiai szempontból: tumor (duzzanat), calor

(melegség), rubor (pirosság) és dolor (fájdalom). *Virchow* (1821–1902) ismert patológus kiegészítette az előző definíciót a funkció károsodásával (functio laesa).

A gyulladásos folyamatokat különböző módszerekkel igazolhatjuk, például egyszerű fizikális vizsgálattal, képalkotó, hisztológiai, biokémiai stb. módszerekkel. A farmakológiai kutatásokban a szöveti permeabilitás növekedését a gyulladás szinonímájaként használják (5).

A gyulladás létrejöttét, fennállását és gyógyulását a kiváltó ok által létrehozott folyamatok, és a védekezés egyes (különböző) mechanizmusainak egyensúlya vagy annak megbomlása határozza meg. A gyulladásos folyamatokban fontos szerepet tölt be a keringési rendszer, amely egyaránt magában foglalja az artériás és a vénás rendszert is.

Az utóbbi években *Dahlbäck és mtsai* bizonyították (3, 4), hogy a korábban ismeretlen eredetű familiáris thrombophilia hátterében aktivált protein C (APC) rezisztencia szerepel, amelynek jelenlétében a normális plazma aktivált parciális tromboplasztinidő [activated partial thromboplastin time (APTT)] megnyúlik. Az APC inaktiválja az Va és VIIIa alvadási faktorokat, s ezzel megakadályozza a trombinképződést (tehát az alvadási idő megnyúlik).

Ezzel szemben vénás thromboemboliás betegek és azok családtagjai esetében APC jelenlétében az alvadási idő kevésbé vagy alig nyúlik meg.

Hazai tapasztalatok

Az utóbbi években bizonyították, hogy az aktivált protein C rezisztencia (APCR) oka az V. alvadási faktor pontmutációja (FVR506Q, Leiden), amely az V. alvadási faktor molekula APC által történő lebontását akadályozza meg (1). Hazánkban Pécsett végzett molekuláris biológiai vizsgálatok mutatták, hogy egészséges véradók (600 önkéntes véradó) körében a Leiden-pontmutáció prevalenciája 5,9% (23). *Stankovics és mtsai* (23) meghatározták a Leiden-pontmutáció prevalenciáját (14, 15) egészségesekben, vénás thrombophlebitisen átesett (16) és familiáris thrombophiliás (18) betegeken. A vénás thrombophlebitisen átesett betegek esetében a Leiden-pontmutáció prevalenciája 27% ($n = 300$; $p < 0,001$) (16), a familiáris thrombophiliás betegekben 38 % ($n = 116$; $p < 0,001$) volt.

Az elmúlt években a hazai és a nemzetközi kutatás (6, 7, 9, 22) figyelme az APC (aktivált protein C rezisztencia) felé irányult, mely gyakran igazolható gyulladásos bél-betegségek fennállása esetén.

A hazai irodalomban figyelemre méltóak az *Udvardy és mtsai* (24) által közölt eredmények a gyulladásos bélbetegségek hematológiai vonatkozásait illetően, valamint *Jákó és mtsai* (8) által közölt thrombophilia jelensége colitis ulcerosa betegségben.

Klinikánkon végzett hematológiai kutatások eredményei kialakították a klinikai molekuláris biológia haemostasis értelmezésének, kimutatásának módszertanát (2, 14–17). A thrombophilia vizsgálatában rendszeresített, molekuláris biológiai módszereket alkalmaztunk különböző gastrointestinalis gyulladásos eredetű betegségekben az egyes kórképek kialakulásának jobb megismerése, kezelésének tökéletesítése céljából.

Munkánk során különböző etiológiájú és lefolyású gastrointestinalis betegségekben vizsgáltuk a Leiden-pontmutáció jelenlétét. A Helicobacter pylori (mint baktérium), a hepatitis C (mint vírus) okozta gyomor-, illetve májgyulladásos betegségek akut gyulladásnak tekinthetők. A Crohn-betegség, valamint a colitis ulcerosa krónikus gyulladásos betegségek, amelyek kialakulásában nem ismerjük a pontos kiváltó okot (okokat). Ez utóbbi gyulladásos bélbetegségekben (megfelelő lappangási idő után) malignus átalakulás jöhet létre.

Közleményünk megírásának célja: 1. Rámutatni a thrombophilia és a különböző akut, szubakut és krónikus gyulladásos kórképek közötti kapcsolatra; 2. összefoglalni az előbb jelzett területen végzett hazai kutatások eredményeit; 3. felvázolni a Leiden-pontmutáció, mint lehetséges genetikai faktor etiológiai szerepét.

A Helicobacter pylori okozta gastritis és a hepatitis C-infekció akut gyulladások, míg az ileitis terminalis, a colitis ulcerosa krónikus gyulladásos folyamatok a gastrointestinalis tractusban. Ezen gyulladásos folyamatok megfelelnek a gyulladás „klasszikus" definíciójának (tumor, calor, dolor, rubor, functio laesa). Feltételeztük, hogy kialakulásukban, fennállásukban és gyógyulásukban különböző öröklött és szerzett agresszív és defenzív faktorok jelenléte meghatározó.

Nagy és mtsai 1999-ben közölték, hogy 30 Crohn-betegségben szenvedő közül 17,6%-ban a Leiden-mutáció (heterozigóta) mutatható ki (21). 2000-ben közöltük vizsgálataink eredményeit, amelynek értelmében 49 Crohn-betegségben szenvedőben a Leiden-mutáció aránya 14,28% (19).

Több kutatócsoport vizsgálta a Leiden-mutáció prevalenciáját Crohn-betegekben, amely vizsgálatok eredményei nem tértek el az egészséges egyénekben kapott Leiden-mutáció prevalenciájától, míg *Liebmann* a Leiden-mutáció prevalenciája ennél nagyobbnak (kb. 10%) találta (9). *Udvardy és mtsai* (24) kis beteganyagon hazánkban ugyancsak nagyobb értéket talált a Leiden-mutációt illetően (az eredmények nem részletezettek). Saját vizsgálataink is azt tételezik fel, hogy a Crohn-betegekben a Leiden-mutáció prevalenciája nagyobb Közép-Európában, mint Dél- és Észak-Európában vagy Amerikában (19). A Crohn-betegség aktivitási mutatója (Crohn Disease Activity Index, CDAI) és a heterozigóta Leiden-mutáció prevalenciája között feltételezhetően van összefüggés, azonban vizsgálatainkban a 163 14 vs. 217 62 CDAI és a Leiden-mutáció prevalenciája között nem kaptunk matematikailag szignifikáns különbséget (20).

Jákó és mtsai (8) áttekintették a colitis ulcerosa és a protein C anomáliája közötti összefüggést egy beteg kórtörténetének részletezése során. Saját vizsgálatainkban a Leiden-mutáció létét tételeztük fel a thrombophilia meghatározó okaként (10–13): a Lei-

1. táblázat: A Leiden-mutáció prevalenciája egészséges (véradó és nem véradó) és különböző betegcsoportokban, úgymint vénás thrombosison átesett betegekben, familiáris thrombophiliás és gastrointestinális betegségekben szenvedőkben

Vizsgált csoportok	Alanyok száma	Heterozigóta %	p-érték	Referenciák
Egészséges alanyok	87	5,26	–	10–13, 23
Véradók	600	6,00	–	15
Vénás thrombosison átesett betegek	300	27,00	***	16
Familiáris thrombophilia	116	38,00	***	18
Helicobacter pylori okozta gastritis	24	0,00	NS	12
Hepatitis C-fertőzés	75	8,00	NS	12
Ileitis terminalis	49	14,28	**	19, 20
Colitis ulcerosa	35	27,50	***	19
Colonpolyposis	59	44,00	***	12
Adenocarcinoma polypusokban	9	55,00	***	12
Mindösszesen	1354			

A matematikai szignifikanciát az X^2-próbával számoltuk ki az egészséges egyének (és a véradók) valamint a különböző csoportok között
NS = nem szignifikáns; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$

den-mutáció prevalenciája 27,5% volt 35 colitis ulcerosában szenvedő betegben (12). Colitis ulcerosában nem észleltünk a colitis ulcerosa Truelova–Witts szerinti súlyossága és a Leiden-mutáció kimutathatósága között kimutatható összefüggést (20). Eddig nem volt alkalmunk elemezni a Leiden-mutáció megléte és az alapbetegség (betegségek) késői prognózisa közötti kapcsolatot, azonban a colonpolyposisos betegekben kapott eredmények összefüggést sejtetnek a malignusan transzformálódó (polyposisos) betegekben a Leiden-mutációval. Külön problémakört jelent, hogy van-e különbség a Leiden-mutáció prevalenciája és a gyulladásos vékony- és vastagbélbetegségek klinikai megjelenése és gyógyulása között. A feltett kérdésre a nemzetközi irodalomban sincs azonos kutatócsoport munkája alapján válasz. Klinikánk vizsgálatai alapján a Leiden-mutáció gyakrabban fordul elő colitis ulcerosás betegekben (12).

Vizsgáltuk a Leiden-mutáció jelenlétét colorectalis gyulladásos folyamatokban (dominánsan colitis ulcerosában) szenvedő betegekben, különböző praecancerosus (vagy daganatos) polyposisban (enyhe, középsúlyos, súlyos polyposisban), valamint in situ polypuscarcinomában. Valamennyi betegcsoportban a Leiden-mutáció aránya jelentősen növekedett pozitivitás (10–13). Ezen eredmények alapján feltételezhető, hogy a Leiden-mutáció jelenléte lehet egy genetikai marker azon gastrointestinalis gyulladásos betegségekben, amelyek később malignusan elfajulhatnak *(1. táblázat)*.

Következtetés

Gyulladásos bélbetegekben a thrombophilia bizonyított megléte esetén a betegek gyógyszeres kezelésének módosítása (anticoagulanskezelés) is jogosan felmerülhet. Érdemes megemlíteni, hogy a Crohn-betegségben és colitis ulcerosában alkalmazott hagyományos gyógyszeres kezelés (ASA) anticoagulans hatású. Így a klinikai gyakorlat is felveti annak szükségességét, hogy a betegség létrejöttéről kialakított szemléletünket átértékeljük.

Ismereteink jelenleg hiányosak a thrombophilia etiológiai szerepéről a gastrointestinum akut és krónikus gyulladásos folyamataiban. Az *1. táblázatban* közölt eredmények megerősítenek bennünket abban, hogy a Helicobacter pylori okozta akut gastritisben, illetve a hepatitis C-vírus okozta hepatitisben a Leiden-mutáció nem tűnik jelentős tényezőnek. Arra a kérdésre, hogy az akut gyulladás krónikussá válásának folyamatában van-e szerepe a thrombophilia különböző molekulárbiológiai faktorainak, ma nem tudunk válaszolni (ilyen vizsgálatok folyamatban vannak). Eredményeink szerint az ismeretlen etiológiájú Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, valamint a krónikus gyulladásos folyamatok talaján kialakuló colonpolyposisban a Leiden-mutáció prevalenciája (mint a thrombophilia egyik markáns, genetikailag determinált, molekuláris biológiai princípiuma) megegyezik a vénás thrombophlebitisen átesett betegekben vagy a familiáris thrombophiliában észlelt Leiden-mutáció prevalenciájával. Ezen eredmények lehetőséget adnak számunkra, hogy elemezzük a thrombophilia és a különböző gasztroenterológiai kórképek lehetséges kapcsolatát.

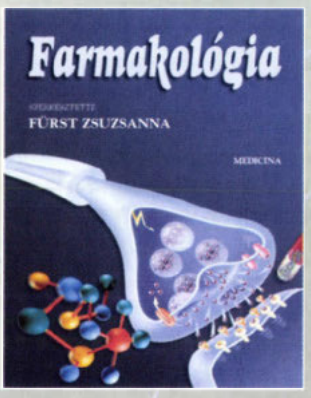
A tanulmány elkészítését az ETT 34/2000 grant támogatta.

IRODALOM: 1. *Bertina, R. M., Koeleman, B. P., Koster, T. és mtsai:* Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature, 1994, *369*, 64-67. – 2. *Bock, I., Melegh, B., Nagy, Á. és mtsai:* A VIII faktor génjének molekuláris biológiai vizsgálata haemophilia megbetegedésben. Orv. Hetil., 1996, *137*, 2573-2577. – 3. *Dahlbäck, B., Carlsson, M., Svenson, P. J.:* Familial thrombophilia due to a previously unrecognised mechanism characterised by poor anticoagulant response to activated protein C. Proc. Nat. Acad. Sci. 1993, *90*, 1004-1008. – 4. *Dahlbäck, B.:* New molecular insights into genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg506 to Glu mutation of factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. Thromb. Haemost. 1995, *74*, 139-148. – 5. *Gábor, M.:* Mouse Ear Inflammation Models and their Pharmacological Applications. Akadémiai Kiadó, Budapest. (2000). – 6. *Heliö, T., Wartiovaara, U., Halme, L. és mtsai:* Arg506Gln factor V mutation and Val34Leu factor XIII polymorphism in patients with inflammatory bowel disease. Scand J. Gastroenterol., 1999, *34*, 170-174. – 7. *Heneghen, M. A., Cleary, B., Murray, M. és mtsai:* Activated protein C resistance, thrombophilia, and inflammatory bowel disease. Dig. Dis. Sci. 1998, *43*, 1356-1361. – 8. *Jákó Z., Fenyvesi A., Bonai J. és mtsa:* Thrombophilia jelensége colitis ulcerosában. Orv. Hetil., 2000, *141*, 2139-2145. – 9. *Liebman, H. A., Kashani, N., Sutherland, D. és mtsai:* The factor V Leiden mutation in crisis the risk factor of ve-

nous thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 1998, *115*, 830-834. – 10. *Mózsik, Gy., Bódis, B., Czimmer, J. és mtsai:* Prevalence of Leiden mutation in the Hungarian healthy subjects and in patients with ileitis terminalis, ulcerative colitis and gastrointestinal polyposis. Z. Gastroenterol., 2000, *38*, 417. – 11. *Mózsik, Gy., Hunyady, B., Karádi, O. és mtsai:* Sequences in order to changes of Leiden mutation and of carotenoids in patiens with Helicobacter pylori, hepatitis C, ileitis terminalis, ulcerative colitis, colon polyposis and adenocarcinoma in polyps. Z. Gastroenterol., 2001, *39*, 113. – 12. *Mózsik, Gy., Nagy, Zs., Nagy, Á. és mtsai:* Leiden mutation (as genetic) and environmental (retinoids) sequences in the acute and chronic inflammatory and premalignant colon diseases in human gastrointestinal tract. J. Physiol. Paris. 2001, *95*, 489-494. – 13. *Mózsik, Gy., Nagy, Zs., Karádi, O. és mtsai:* Genetic and environmental sequences in the inflammatory diseases and polyposis of human gastrointestinal tract. Gastroenterology, 2001, *120 Suppl. 1*, 2285A. – 14. *Nagy Á., Bock I., Stankovich J.:* Egyszerű új módszer a thrombophilia vizsgálatában. Aktivált protein C rezisztenciát okozó V faktor Leiden (G 1691A) mutáció kimutatása beszárított vércseppből. Klin. Kísér. Lab. Med. 1996, *23*, 185-187. – 15. *Nagy Á.:* Genetikai vizsgálatok szerepe a haemostasisokban. Ph.D. disszertáció, Pécs, 2001. 16. *Nagy, Á., Losonczy, H., Dávid, M. és mtsai:* Prevalence of Faktor V (G1.69 1A) mutation in South-West Hungarian thrombophilia patients. In Moleculargenetic Herediterer Haemostasedefekte. Szerk.: Herrmann, F. H. 1996, 117-124. old. – 17. *Nagy Á., Melegh B., Dávid M. és mtsai:* Genetikai vizsgálatok szerepe véralvadási betegségek diagnosztikájában. Magyar Belorv. Arch. 1999, *52*, 6772. – 18. *Nagy Á., Melegh B., Losonczy H.:* A familiáris thrombophilia leggyakoribb okának a Leiden mutációnak (faktor V Q506) vizsgálata 116 trombózisos betegben. Orv. Hetil., 1997, *138*, 2797-2800. – 19. *Nagy Zs., Nagy Á., Karádi O. és mtsai:* The high prevalence of the factor V Leiden mutation in Central European inflammatory bowel disease patients. Am. J. Gastroenterol., 2000, *95*, 3013-3014. – 20. *Nagy, Zs., Nagy, Á., Karádi, O. és mtsai:* Leiden mutation in patients with Crohn's disease. Inflammopharmacology, 1999, *7*, 297-301. – 21. *Nagy., Zs., Nagy., Á., Karádi., O. és mtsai:* Prevalence of the factor V Leiden mutation in human inflammatory bowel disease with different activity. J. Physiol. Paris. 2001, *95*, 483-487. – 22. *Novacek, G., Miehsler, W., Kapiotis, S. és mtsai:* Thromboembolism and resistance to activated protein C in patiens with inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol., 1999, *94*, 685-690. – 23. *Stankovics, J., Melegh, B., Nagy, Á. és mtsai:* A faktor V G1691A (Leiden) mutáció gyakorisága magyar népességmintákban. Orv. Hetil., 1998, *139*, 1161-1163. – 24. *Udvardy M., Altorjay I., Palatkai K.:* A gyulladásos bélbetegségek hematológiai vonatkozásai. Orv. Hetil., 2001, *142*, 883-886.

(Mózsik Gyula dr., *Pécs*, Ifjúság u. 13. 7643
e-mail: mozsik@clinics.pote.hu)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



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

Gyermekkori agytumorok incidenciájának alakulása Magyarországon 1989 és 1998 között

Láng Orsolya[1], Kondás Orsolya[1], Török Szabolcs dr.[1], Hauser Péter dr.[1], Bognár László dr.[2] és Schuler Dezső dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika (igazgató: Fekete György dr.)[1]
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (igazgató: Nyári István dr.)[2]

A nemzetközi szakirodalom szerint a gyermekkori primer agytumorok incidenciája az elmúlt évtizedekben emelkedett. *Célkitűzés:* A szerzők a 15 év alatti korosztály primer agytumoros betegeit gyűjtötték össze és dolgozták fel. *Módszer:* A vizsgálathoz az Országos Gyermekonkológiai Hálózat Tumorregiszterének és az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet 1989–1998-as adatait és a megyei szakfőorvosok 1998-ra vonatkozó bejelentéseit használták fel. Így 1989-től 1998-ig összesen 685 primer agytumoros regisztrált megbetegedést dolgoztak fel. *Eredmények:* A 10 évre számított incidencia 35 eset/millió gyermek, az éves növekedés üteme 4,2% volt. Ezen időszakban a központi idegrendszer tumorainak relatív frekvenciája közel 30% volt. Szövettanilag az astrocytoma volt a leggyakoribb (30%), ezt követte a medulloblastoma/primitív neuroectodermalis tumorok (21%), majd az ependymoma (9%) és végül az egyéb tumorok (40%). *Következtetések:* A szerzők eredményei arra utalnak, hogy a nemzetközi statisztikai adatokhoz hasonlóan Magyarországon az elmúlt évtizedben szignifikánsan növekedett az agytumorok előfordulási gyakorisága. Ennek hátterében a diagnosztikai feltételek javulása és a pontosabb regisztrálás állhat, de nem zárható ki valamilyen etnikai vagy környezeti adottság sem.

Kulcsszavak: agytumor, epidemiológia

The incidence of pediatric cerebral tumors in Hungary in 1989–1998. *Introduction:* The incidence of primary brain tumors in childhood has increased all over the world in the last decades, so it is the second most frequent tumor after leukaemias. *Aims of the study:* The aim of this study was to examine the incidence and relative frequency of central nervous system tumors diagnozed under 15 years of age in Hungary. *Methods:* The data obtained from the Hungarian Pediatric Oncology Group and the National Neurosurgical Institute between 1989 and 1998, and the reports of the head pediatricians of the counties were used. *Results:* There were 685 reported cases between 1989 and 1998. The prevalence of cerebral tumors has increased during the last decade in Hungary like that in several developed countries. The increase of the incidence of primary central nervous system tumors in the last ten years was 4,2% per year. In 1998 the incidence of central nervous system tumors was 42,9 cases per million children. The most frequent histological categories were: astrocytoma (30%), medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors (21%), ependymoma (9%) and other tumors (40%). *Conclusion:* The results suggest an increase in the incidence of primary brain tumors in Hungary, similar to those reported in several countries.

Key words: CNS cancer, children, epidemiology

A gyermekkori tumorok nagy hányadát a központi idegrendszer (KIR), azon belül is az agy daganatos megbetegedései képezik. A nemzetközi irodalomban a gyermekkori primer agytumorokat a leukaemiák után a második leggyakoribb malignitásként tartják számon (5, 12). Számos nemzetközi vizsgálat szerint incidenciája növekvő tendenciát mutatott az elmúlt évtizedekben (2, 12). Az agytumorok gyakoriságuk és sajátos lokalizációjukból adódó rosszabb gyógyulási tendenciájuk miatt különös figyelmet érdemelnek.

Regisztrációs problémák miatt hazánkban az agytumorok incidenciáját csak becsülni lehetett a gyermekonkológiai központok adatai alapján. Ezért munkánk során az 1989–1998 közötti primer gyermekkori agytumoros eseteket összegyűjtöttük és epidemiológiai módszerekkel feldolgoztuk.

Betegek és módszerek

Vizsgálatunk során a 15 év alatti, primer KIR tumoros gyermekek adatait dolgoztuk fel. A betegek besorolásánál az ICCC (International Classification of Childhood Cancer) rendszert vettük alapul (3). Lokalizáció szerint külön elemeztük az agy- és a gerincvelői daganatokat is magába foglaló központi idegrendszeri tumorokat.

Magyarországon a tumoros gyermekek kezelése – kemo- vagy radioterápiája – 10 gyermekonkológiai központban zajlik. Azon gyermekek, akik csak sebészeti ellátásban

Rövidítések: KIR = központi idegrendszer; PNET = primitív neuroectodermalis tumorok

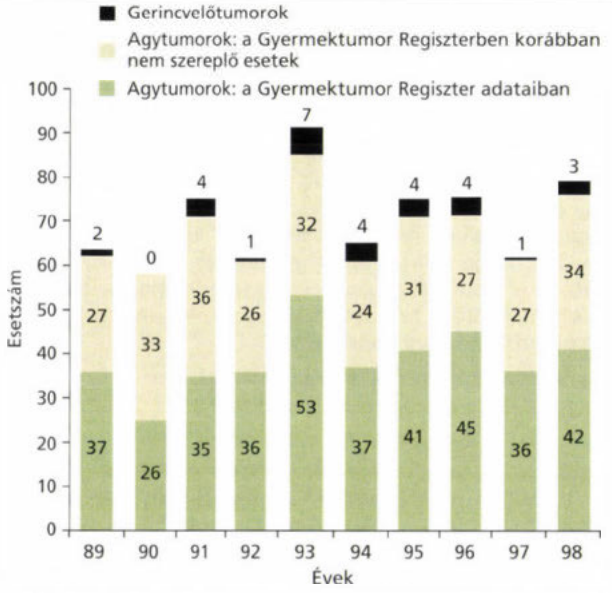
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

részesülnek, nem feltétlenül kerülnek kapcsolatba e központokkal, így az Országos Gyermektumor Regiszter nem mindig tartalmazza adataikat. Ezért a KIR tumorok esetében az epidemiológiai vizsgálatok csak becslésszintűek lehetnek az idegsebészeti osztályok adatai nélkül. Munkánkban a betegszám megállapításához felhasználtuk az Országos Gyermekonkológiai Központok 1989–1998 közötti adatait, az Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet (OITI) 1989–1998 közötti eseteit és a megyei szakfőorvosok 1998-ra vonatkozó bejelentéseit. Az Országos Gyermekonkológiai Központokban 1989–1998 között jelentett 388 eseten kívül az OITI-ben még 293, a regiszterben korábban nem szereplő esetet találtunk, illetve a főorvosok még további 4 olyan gyermeket jelentettek be, akik eddig nem szerepeltek az Országos Gyermektumor Regiszterben.

Összesen 685 primer agytumoros és 30 gerincvelői tumoros esetet dolgoztunk fel. Az *1. ábrán* láthatók az éves esetszámok, lokalizáció szerint gerincvelői malignus daganatokra és agytumorra lebontva. Az agytumorok esetében külön tüntettük fel a regiszterből és az OITI-ből származó eseteket. A széleskörű adatbegyűjtés alapján úgy gondoljuk, hogy adatbázisunk az 1998-as évre vonatkozóan 76 agyi és 3 gerincvelői tumorral az összes hazai esetet tartalmazza, tehát 100%-os, míg az előző évekre közel 95%-osnak becsülhető.

Az egyéb gyakori malignus daganatos betegségek adatait az Országos Gyermektumor Regiszterből vettük. Az incidencia számításához a Központi Statisztikai Hivatal által megadott populációs adatokat használtuk.

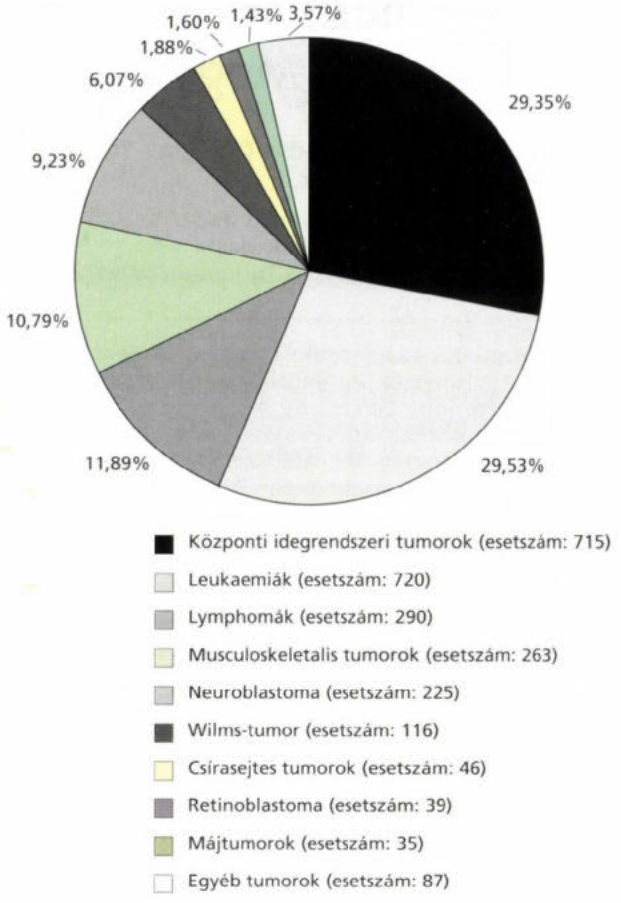
Az incidencia számításánál 3 korcsoportban elemeztük az adatokat: 0–5 év, 6–10 év, 11–15 év. A tendenciákat lineáris regresszióval vizsgáltuk, t-próbával ellenőriztük.



1. ábra: A központi idegrendszer daganatainak előfordulása Magyarországon 15 éves kor alatt 1989–1998 között

Eredmények

Az 1989–1998 évek közötti összes gyermekkori tumoros megbetegedés százalékos megoszlását tekintve *(2. ábra)* a leukaemiák és a KIR tumorok gyakorisága közel azonos, 29,5% és 29,3%. Ezt követik a lymphomák 11,89%, majd a musculoskeletalis tumorok (lágyrésztumorok, osteosarcoma, Ewing-sarcoma) 10,79%, a neuroblastoma 9,23% és az egyéb daganatok, mint a Wilms-tumor, a csírasejtes tumorok, a májtumorok és a retinoblastoma.



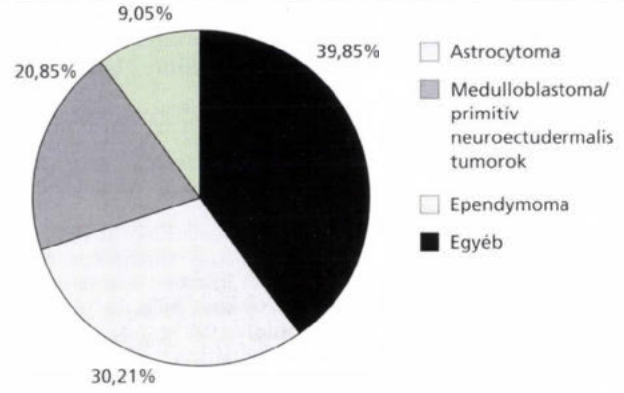
2. ábra: A gyermekkori malignus daganatok százalékos megoszlása hazánkban 1989 és 1998 között a 15 év alatti korosztályban

Szövettanilag a legújabb WHO ajánlásokat követve a KIR tumorok négy csoportját különítettük el, úgy, hogy a medulloblastomát és a primitív neuroectodermalis tumorokat (PNET) egy kategóriába soroltuk (7, 11). A leggyakoribb az astrocytoma volt (30,2%), ezt követte a medulloblastoma/PNET (20,9%) és az ependymoma (9,05%) *(3. ábra)*.

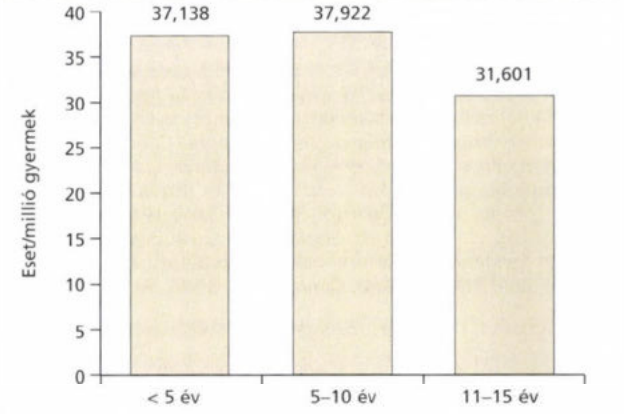
Korcsoport szerinti bontásban a 10 év alatti gyermekek esetén az incidencia nagyobb volt, mint az idősebb korosztálynál. Az incidencia 10 év alatt 37 (0–5 év 37,8; 6–10 év 37,11 eset/ millió), míg 10 év felett 30,8 eset/millió gyermek volt *(4. ábra)*.

A tumorokat nemek szerinti megoszlás alapján vizsgálva, a fiú/lány arány 1,18:1 volt.

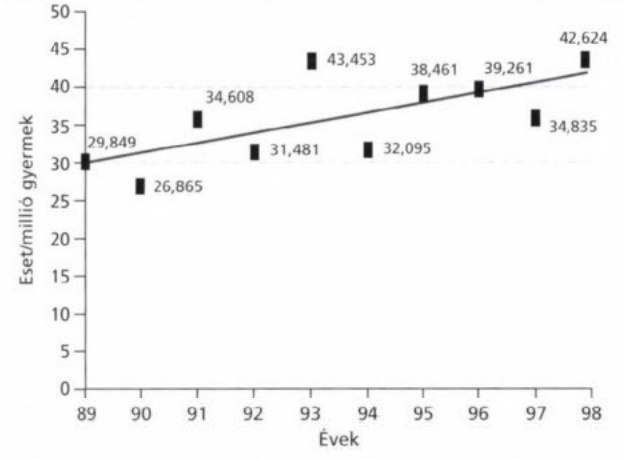
Az 1989–1998 közötti időszakra vonatkozó adatainkból számított életkorra standardizált éves agytumorincidenciákat az *5. ábra* mutatja be. Az incidencia 1989-ben 29,8 eset/millió gyermek volt, míg 1998-ra már meghaladta a 42 eset/millió gyermek értéket. Lineáris regresszióval vizsgálva a növekedés szignifikáns volt ($p < 0,05$). Az éves növekedés üteme 4,2% volt.



3. ábra: Agytumorok százalékos megoszlása szövettani diagnózis szerint hazánkban 1989 és 1998 között a 15 éves kor alatt (esetszám: 685)



4. ábra: A primer gyermekkori agytumorok incidenciája kor szerinti megoszlásban 1989 és 1998 évek között (n = 685)



5. ábra: Az agytumorok incidenciájának változása Magyarországon életkorra standardizált adatokkal 1989–1998 között (esetszám: 685, $p < 0,05$)

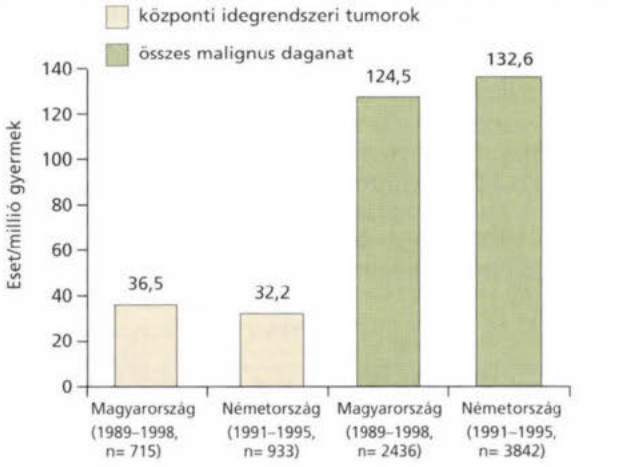
A továbbiakban szövettani kategóriákra lebontva egyedül az astrocytoma (215 eset) esetén találtunk szignifikáns incidenciaemelkedést: az 5 évre számított növekedés 2,3% volt. A másik két szövettani kategória esetén az alacsony esetszámok [medulloblastoma/PNET 143, ependymoma 62 eset (1989–1998)] miatt a bekövetkezett változás nem értékelhető.

Megbeszélés

Az összes gyermekkori tumoros megbetegedés százalékos megoszlását tekintve, adatainkat más országokéval összehasonlítva látható, hogy hazánkban a KIR tumorok relatív frekvenciája lényegesen magasabb *(1. táblázat)*: Magyarországon majdnem 30%-os, míg más, egészségügyi szempontból fejlett országokban csak 15–20%-os.

1. táblázat: A központi idegrendszeri tumorok (KIR) és a leukaemiák relatív gyakorisága nemzetközi összehasonlításában

	KIR %	Leukaemiák %
Anglia (1981–1990; n = 2549)	16,21	20,05
Amerikai Egyesült Államok (1983–1992; n = 1222)	14,63	16,53
Franciaország (1983–1992; n = 538)	16,85	21,06
Németország (1991–1995; n = 933)	19,20	17,13
Magyarország (1989–1998; n = 715)	29,35	28,60



6. ábra: A központi idegrendszer és az összes malignus daganat incidenciája Magyarországon és Németországban a 15 év alatti korosztályban

Felmerül a kérdés, hogy a magasabb relatív frekvencia hazánkban a KIR tumorok magasabb incidenciáját jelenti-e? Ennek a kérdésnek az eldöntésére egymást átfedő időintervallumban Németország és Magyarország adatait hasonlítottuk össze *(6. ábra)* (6). A KIR tumoroknak az adott populációra vonatkoztatott incidenciája itthon 36,5, míg Németországban 32 eset/millió volt, a különbség nem szignifikáns. Az összes tumoros megbetegedés tekintetében azonban a magyar adatok kedvezőbbek voltak, ezért a magasabb incidenciát valószínűleg a KIR tumorok nagyobb relatív gyakorisága okozhatta.

A szövettani megoszlást a nemzetközi adatokkal összehasonlítva *(2. táblázat)* megállapítható, hogy az összehasonlításul alapul vett országokhoz hasonlóan hazánkban is az astrocytoma a leggyakoribb, relatív gyakorisága közel 30%-os. Relatív gyakorisága azonban 10–20%-kal alacsonyabb, mint az összeha-

2. táblázat: Az agytumorok szövettani típusok szerinti százalékos megoszlása az egyes országokban

	Astrocytoma %	Ependymoma %
Anglia (1981–1990; n = 2549)	38,14	11,12
Amerikai Egyesült Államok (1983–1992; n = 1222)	50,31	11,32
Franciaország (1983–1992; n = 538)	38,66	11,31
Németország (1991–1995; n = 933)	40,50	13,94
Magyarország (1989–1998; n = 715)	30,21	9,05

sonlításul vett országokban. Az ependymoma relatív gyakorisága közel 10%, éppúgy, mint az összehasonlításul vett országokban. (6)

Irodalmi adatok szerint a két nem megbetegedéseinek aránya különbözik. Fiúkban gyakoribb az agytumor; Franciaországban, Németországban és az USA-ban a lányokhoz viszonyított arány 1,2–1,3 (6). Magyarországon a fiú/lány arány egyezik a nemzetközi értékekkel, 1,18-szor gyakoribb az agytumor előfordulása fiúkban.

A nemzetközi irodalom szerint az utóbbi évtizedekben az agytumorok incidenciája jelentősen emelkedett (1, 12). Svédországban 1973–1992 között az átlagos évi növekedés 2,6% volt a 14 év alatti korosztályban (2, 5). Az évekre lebontott incidenciák alakulását vizsgálva megállapítható, hogy hasonlóan a fent említett országhoz, az agytumorok incidenciája hazánkban is jelentősen növekedett 1989–1998 között. Az incidencia azonban országonként is eltérő: Angliában csak 27, míg az USA-ban, Németországban, Franciaországban közel 32, addig nálunk 35 eset/millió gyerek *(3. táblázat)*.

3. táblázat: Primer agytumorok incidenciája az egyes országokban a 15 év alatti korosztályban

	Incidencia eset/millió
Anglia (1981–1990; n = 2549)	27,00
Amerikai Egyesült Államok (1983–1992; n = 1222)	31,8
Franciaország (1983–1992; n = 538)	32,7
Németország (1991–1995; n = 933)	32,2
Magyarország (1989–1998; n = 685)	35,00

Gurney (1) szerint az USA-ban az előfordulási gyakoriság 1973–1994 között 35%-kal növekedett. A növekedést jórészt a 80-as évek közepén, 1984–1985-ben észlelték. A regisztrált esetek számának emelkedése mögött az akkor elterjedő MRI-vizsgálatoknak köszönhető jobb diagnosztikai feltételek álltak. Ezen túlmenően e folyamatban a környezeti ártalmak, mint a sugárzás, a környezetszennyezés növekedése, vagy a táplálkozási szokások megváltozása is szerepet játszhat (4, 8, 10).

Vizsgálatunk eredményeit összefoglalva megállapíthatjuk, hogy eltérően az összehasonlításul vett országoktól, Magyarországon a leukaemiák és a KIR tumorok közel azonos relatív gyakorisággal (30–30%) fordulnak elő. A KIR tumorainak relatív frekvenciája lényegesen magasabb az irodalomban említettnél. Magyarországon az utóbbi 10 év során a KIR tumorainak gyakorisága jelentősen növekedett; 1998-ban az éves incidencia már 42,6 eset/millió gyerek volt.

IRODALOM: 1. *Gurney, J. G.:* Brain cancer incidence in children: time to look beyond the trends. Med. Pediatr. Oncol., 1999, *33*, 110-112. – 2. *Hjalmars, U., Kulldorf, M., Wahlquist, Y. és mtsa:* Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden. Cancer, 1999, *85*, 2077-2090. – 3. *Kamárová, E., Stiller, C. A.:* The international classification of childhood cancer. Int. J. Cancer, 1996, *68*, 759-765. – 4. *Kuijten, R. R., Storm, S. S., Rorke, L. B. és mtsai:* Family history of cancer and seizures in young children with brain tumors: A report from the Children's Cancer Group. Cancer Causes Control., 1993, *4*, 455-464. – 5. *Lannering, B., Marky, I., Norddborg, C.:* Brain tumors in childhood and adolescence in West Sweden 1970-1984. Cancer, 1990, *66*, 604-609. – 6. *Parkin, D. M., Krammárová E., Draper, G. J. és mtsai:* International incidence of childhood cancer. IARC Technical Report No.88. International Agency for Research of Cancer, Lyon, 1998. – 7. *Paulino, A. C., Melian, E.:* Medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. Cancer, 1999, *86*, 142-148. – 8. *Petridou, E., Alexander, F. E., Trichopoulos, D. és mtsai:* Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. Cancer Causes Control, 1997, *8*, 239-245. – 9. *Preston-Martin, S., Mack, W. J.:* Neoplasms of the nervous system. Oxford University Press, New York, 1996, 1231-1281. – 10. *Preston-Martin, S., Pogoda, J. M., Mueller, B. A., és mtsai:* Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 1996, *5*, 599-605. – 11. *Rorke, L. B.:* The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1983, *42*, 1-15. – 12. *Smith, M. A., Freidlin, B., Gloeckler Ries, L. A. és mtsa:* Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. J. Natl. Cancer Inst., 1998, *90*, 1269-1277.

(Schuler Dezső dr., *Budapest*, Tűzoltó utca 7–9. 1094)

OPEL DANUBIA

MÁRKAKERESKEDÉS ÉS MÁRKASZERVIZ

Kezdje a 2002. évet is az Opel Danubiával!

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

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

SZERVIZELTESSE GÉPKOCSIJÁT NÁLUNK!

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

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

Interleukin-4, interferon-gamma és lymphocyta sejtfelszíni markerek vizsgálata gabonaallergiás felnőttek vékonybél-nyálkahártyájában

Veres Gábor dr.[1], Helin Timo dr.[3], Kantele Anu dr.[2], Färkkilä Martti dr.[2], Suomalainen Hanna dr.[3], Savilahti Erkki dr.[2] és Arató András dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)[1]
Gyermekkórház Helsinki Egyetem, Helsinki (igazgató: Mikael Knip dr.)[2]
Bőrgyógyászati és Allergológiai Kórház[3]

Bevezetés: Az ételallergia pontos pathomechanizmusa nem tisztázott. Egyéb atópiás kórképek és állatkísérletek alapján feltételezhető, hogy a lymphocyták és citokinek fontos szerepet játszanak a kórkép kialakulásában. *Célkitűzés:* Ennek a feltevésnek az igazolására gabonaallergiás felnőttekben (búza, rozs, zab) vizsgálták az interleukin-4, interferon-gamma és számos lymphocyta sejtfelszíni marker expresszióját a kontrollokhoz viszonyítva. *Betegek, módszer:* Kilenc gabonaallergiás beteg (átlagos életkor: 38,3 év, tartomány: 18–50 év, 8 nő és egy férfi) és kilenc kontroll (átlagos életkor: 36 év, tartomány: 24–54 év, 6 nő és 3 férfi) duodenum-nyálkahártyájában elemezték immunhisztokémiai módszerrel a két citokin és a lymphocytamarkerek megjelenését. *Eredmények:* A vékonybél-nyálkahártya szöveti szerkezete mind a kontroll egyénekben, mind az ételallergiás csoportban normális volt. Annak ellenére, hogy a fénymikroszkópos kép kórosat nem mutatott, a gabonaallergiás csoportban a Ki-67 proliferációs intranuclearis marker megjelenése a kontrollokhoz képest nagyobbnak bizonyult. A Th_1-válaszra jellemző interferon-gamma denzitás a két csoportban hasonló volt, ellenben a Th_2-válaszra utaló IL-4 expresszió az ételallergiásoknál másfélszer nagyobbnak mutatkozott. A gabonaallergiások lamina propriájában egyrészt a CD4 pozitív sejtek (1251 vs. 1053 sejt/mm^2), másrészt a HLA-DR expressziót mutató sejtek száma (1227 vs. 1064 sejt/mm^2) a kontrollokhoz képest nagyobb ($p = 0,05$ és $p = 0,04$) volt. A két csoportban a mucosalis CD3, CD8, TCR-α/β és -γ/δ, HLA-DP valamint az IgA, IgA_1, IgA_2 denzitások statisztikailag jelentős különbséget nem mutattak. *Következtetések:* Vizsgálataik alapján megállapították, hogy a normális fénymikroszkópos szövettani kép ellenére az emelkedett számú CD4 és HLA-DR pozitív sejtek már egy immunmediált gyulladást jeleznek. A fokozott IL-4 denzitás arra utal, hogy ez a citokin fontos szerepet játszhat a gabonaallergia patomechanizmusában.

Kulcsszavak: gabonaallergia, interleukin-4, interferon-gamma, lymphocyta, immunhisztokémia

Expression of interleukin-4, interferon-gamma and lymphocyte markers in small intestinal mucosa of adult patients with cereal allergy. *Introduction:* The mechanism for adverse reactions to foods in the gastointestinal tract are poorly understood. Previous studies of other atopic diseases and animal models suggest that lymphocytes and cytokines may be implicated in the pathogenesis of food allergy. *Aim:* The authors investigated the expression of interleukin-4, interferon-gamma and other lymphocyte markers of patients with cereal allergy (wheat, rye, oats) and of controls. *Patients/Method:* Expressions of cytokines and lymphocyte markers on duodenal mucosa of nine patients (mean age 38.3 years, range 18–50 years, 8 women and one man) and nine controls (mean age 36 years, range 24–54 years, 6 women, 3 men) by means of immunohistochemistry were investigated. *Results:* The mucosal structure on every biopsy specimens was normal. Despite the normal structure the expression of Ki-67 intranuclear proliferation marker was higher in patients with cereal allergy. Expression of interleukin-4 was markedly elevated in the food allergy group, however, interferon-gamma density showed no inter-group difference. The densities of CD4 (1251 vs. 1053 cells/mm^2) and HLA-DR positive cells (1227 vs.1064 cells/mm^2) in the lamina propria of cereal allergy group were significantly elevated when compared with controls ($P = 0.05$ and $P = 0.04$, respectively). The densities of CD3, CD8, TCR α/β and γ/δ, HLA-DP, IgA, IgA1, IgA2-containing cells did not differ in the two groups studied. *Conclusions:* The authors results suggest that, despite the normal mucosal structure, the increased expression of CD4 and HLA-DR positive cells show a sign of inflammation in duodenal biopsies of patients with cereal allergy. Moreover, increased density of IL-4 may suggest its role in the pathogenesis of cereal hypersensitivity.

Key words: cereal allergy, interleukin-4, interferon-gamma, lymphocyta, immunohistochemistry

Az élelmiszerek egyes összetevőire kialakuló hypersensitiv reakció a gyermekek vonatkozásában jól ismert jelenség (5, 7–9, 31). A közelmúlt felmérései

Rövidítések: IFN-γ = interferon-gamma; IL = interleukin; Th = T-helper

alapján megállapítható, hogy az ételallergia a felnőtteknél is gyakran előfordul, olykor a betegeknél az egyetlen prezentációs tünet a krónikus hasfájás (3). Az ételallergia diagnózisa a felnőttek esetében is nehéz, egyrészt az anamnesztikus adatok nem megbízhatóak, és nincsen olyan laboratóriumi teszt vagy bőrpróba amivel a kórisme biztonsággal megállapítható lenne, másrészt az orvos is ritkábban gondol rá, mint gyermekek esetében.

A gyakori ételallergének közé tartoznak az alapvető élelmiszerek közül a gabonafélék. Jól ismert, hogy a liszt belégzése arra érzékenyek körében hypersensitiv reakciót okozhat (pékek asthmája) (23). A gabonafélék tápcsatornába jutása pedig glutensensitiv enteropathiát (coeliakia), vagy gabonaallergiát okozhat. Jelen közleményünkben az utóbbi betegséget vizsgáltuk. A két kórkép között fontos különbséget tenni, hiszen coeliakiában az elváltozás miatt élethosszan tartó diétát kell tartani, és ez több gabonafélére (búza, rozs, árpa, zab) kiterjed. Gabonaallergiában a hypersensitiv reakció idővel megszűnhet, továbbá ez csak az adott gabonafélére, például búzára szorítkozik, így a többit nem kell az étrendből kiiktatni és a diétát is könnyebb betartani. A coeliakia diagnózisa az új szerológiai eljárásokkal könnyen és biztonsággal felállítható. A gabonaallergia kórismézése már nehezebb feladat, amely viszont azért is nagyon fontos, mert ismert, hogy gabonaallergiában az adott allergént elfogyasztva fizikai terhelést követően életveszélyes anaphilaxiás shock alakulhat ki (27).

Jelen közleményünk célja kettős. Egyrészt szeretnénk bemutatni, hogy immunhisztokémiai vizsgálataink, amelyekkel felmértük a vékonybél-biopsiás mintákban az egyes citokinek és lymphocytamarkerek expresszióját, mennyiben segítettek a gabonaallergia patomechanizmusának jobb megértésében. Másrészt szeretnénk felhívni a figyelmet a gabonaallergia prezentációs tüneteire és diagnosztikájára.

Az allergiás kórképek létrejöttében a citokinek közül az interferon-gamma (IFN-γ) és az interleukin-4 (IL-4) a legfontosabb, hiszen előbbi a Th_1-, utóbbi a Th_2-válasz létrejöttében tölt be kulcsszerepet (1). Kettejük aránya döntően meghatározza az adott immunreakció kimenetelét (6). Termelődésükben az egyik legfontosabb sejtpopuláció a lymphocyták, melyek jelenlétét különböző sejtfelszíni markerekkel vizsgáltuk. Feltételeztük, hogy más allergiás kórképekhez hasonlóan a gabonaallergia patomechanizmusában is szerepet játszanak ezek a faktorok.

Betegek

Kilenc gabonaallergiás felnőttet (átlagos életkor: 38,3 év, tartomány: 18–50 év, 8 nő és egy férfi) és 9 kontrollt (átlagos életkor: 36 év, tartomány: 24–54 év, 6 nő és 3 férfi) vontunk be a vizsgálatba. Az ételallergia diagnózisát annak alapján állítottuk fel, hogy a kérdéses allergént eliminálva szűntek a panaszok, míg visszaadása után azok újra megjelentek. Három-három esetben kórismézték búza-, rozs- és zaballergiát. Minden betegnél gondosan rögzítettük a visszaadás során megjelenő respirációs (asthma, rhinoconjunctivitis), dermatológiai (urticaria, pruritus, ekzema) és gastrointestinalis (hányinger, hányás, hasfájás, haspuffadás) tüneteket. Az esetleges coeliakiát szerológiai és vékonybél-biopsiás vizsgálattal zártuk ki. A kontrolloknál az anamnézisben allergiás panasz vagy tünet nem szerepelt, hasi panaszaik hátterében irritabilis bél szindrómát véleményeztünk. Megfelelő felvilágosítás után valamennyi személy írásban beleegyzését adta, hogy részt vesz a vizsgálatban. A vizsgálati tervet a Helsinki Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta. A gabonaallergiás csoport jellemzőit az *1. táblázat* mutatja.

Módszerek

A rutin Prick-tesztet egyrészt a 10 leggyakoribb aeroallergénnel, másrészt gyakori ételallergénekkel (tej, tojás, szója és hal) is elvégeztük (Allergologisk Laboratórium A/S ALK-Abello, Coppenhagen, Denmark). A gabonaféléknél a bőrtesztet (rozs, búza, zab, árpa) 1:10 arányban fiziológiás sóoldattal hígított formában alkalmaztuk. A gabonafélékre specifikus antitestek meghatározását ELISA-módszerrel végeztük, az IgE-szintet 0,3 kU/l felett tekintettük pozitívnak. Az eliminációs étrend két hétig tartott, majd a terhelésnél az első napon a betegek a gabonafélék fokozatosan emelkedő (1 g, 5 g, 10 g) adagját kapták 2 óra különbséggel. A második napon a gabonafélékből 20 g-ot fogyasztottak. A harmadik napon történt a duodenumbiopsia (Olympus GIF Q140).

1. táblázat: A gabonaallergiás betegek jellemző

Beteg	Nem	Kor (év)	TM (óra)	Étel- allergén	PT (aero-allergén)	RAST	PT (étel-allergén)	Vezető tünet	Tünet súlyossága
1.	F	45	26	búza	+	+	+	R	enyhe
2.	N	36	2,5	zab	–	+	+	G	enyhe
3.	N	49	4	búza	–	+	+	B	közepes
4.	N	45	2	rozs	–	+	+	G	enyhe
5.	N	26	1,5	zab	+	–	–	B	enyhe
6.	N	18	3	rozs	–	–	+	G	súlyos
7.	N	50	2,5	zab	+	+	+	G	súlyos
8.	N	26	4	rozs	–	–	–	B	közepes
9.	N	50	1,5	búza	–	–	–	G	közepes

F = férfi; N = nő; TM = tünet/panasz megjelenése a kérdéses allergénnel történő terhelés után; PT = prickteszt; RAST = radioallergosorbent-teszt; R = respirációs; G = gastrointestinalis; B = bőrtünet

Immunhisztokémiai vizsgálat és értékelés

A duodenalis minták egy részét paraffinba ágyaztuk, abból rutin hisztológiai feldolgozás történt. Az immunhisztológiai vizsgálatokhoz 5 µm vastag fagyasztott készítményt használtunk. A felhasznált monoklonális antitestek specificitását és az alkalmazott hígításokat mutatja a *2. táblázat.*

2. táblázat: Az alkalmazott monoklonális antitestek

Specifitás	Név	Gyártó	Hígítás
TCR αβ	βF1	T Cell Sciences	1:100
TCR γδ	TCR	T Cell Sciences	1:100
CD3	Leu4	Becton Dickinson	1:400
CD4	T4	Coulter	1:400
CD8	OKT8	Ortho	1:400
Osztódó sejtek	Ki-67	Dakopatts	1:20
IFN-γ	Anti- IFN-γ	Mabtech	1:200
IL-4	Anti-IL-4	Mabtech	1:200
HLA-DR	Anti-HLA-DR	Becton Dickinson	1:1000
HLA-DP	Anti-HLA-DP	Becton Dickinson	1:40
IgA	Anti-IgA	Oxoid	1:20000
IgA_1	Anti-IgA_1	Oxoid	1:100
IgA_2	Anti-IgA_2	Oxoid	1:10000

Az adott primer antitesttel végzett inkubáció szobahőmérsékleten 2 órán keresztül tartott. Az immunhisztokémiai eljárást a korábban részletesen ismertetett módon végeztük a Vectastain Elite ABC kit (PK-6106, Burlinghame, Ca, USA) felhasználásával (24). Az endogén peroxidáz blokkolása 0,3%-os hidrogén-peroxiddal a primer antitest után történt, 20 perces inkubációs idővel. A második réteg biotinnal konjugált ló-antiegér IgG volt, míg a harmadik réteg avidint és biotinnal konjugált tormaperoxidáz makromolekula komplexet tartalmazott. Az utóbbi két inkubációt is szobahőmérsékleten, 30 percig végeztük. A színreakciót hidrogén-peroxiddal aktivált AEC-vel (3-amino-9-etilkarbazol, Sigma, St. Luis, Mo, USA) végeztük, és végül a készítményeket 1 percig hematoxilinnel festettük. Mindegyik szövetmintából olyan kontrollmetszeteket is készítettünk, amelyekre monoklonális antitesteket nem applikáltunk (negatív kontroll). A szövetminták kiértékelése fénymikroszkóp segítségével történt, 1000-szeres nagyítással. A bélnyálkahártya felszíni epitheliumában és a lamina propriában a pozitív sejtek számát egy ismert oldalhosszúságú kalibrációs négyzet segítségével határoztuk meg, s az értékeket az epitheliumban sejt/mm, a lamina propriában pedig sejt/mm^2-ben adtuk meg. A cryptákban a Ki-67 pozitív osztódó sejtek számát az epithelialis sejtek százalékában fejeztük ki, az értékeléshez legalább 200 cryptasejtet számoltunk meg. A HLA-DP és -DR pozitív struktúrák összehasonlító elemzését egy 100 pontos hálózattal végeztük, ahol minimálisan 1500 pontot értékeltünk minden metszeten, és a pozitív pontok százalékos arányát adtuk meg. A betegek csoportjában és a kontrollokban talált sejtszámok statisztikai összehasonlítását az értékek nem lineáris megoszlása miatt Mann–Whitney U-teszttel végeztük.

Eredmények

A gabonaallergiások között 4 esetben a kérdéses gabonafélére specifikus IgE (RAST), 3 betegnél pedig a bőrpróba negatívnak bizonyult. A kilenc gabonaallergiás beteg közül ötnél láttuk, hogy a specifikus IgE és a Prick-teszt eredménye megegyezett, jelezve az adott hypersensitivitást. A visszaterhelést követően a jellemző prezentációs tünet 5 esetben gastrointestinalis, háromnál dermatitis és egynél respirációs tünet volt. Figyelemre méltó, hogy olyan eset is előfordult, amikor kizárólag gastrointestinalis panasz jelent meg a terhelést követően. A terhelés kezdete és a tünet megjelenése között valamennyi esetben legalább 1 óra telt el, vagyis az allergiás jelenségek nem az úgynevezett azonnali hypersensitiv csoportba tartoztak.

A vékonybél-nyálkahártya szöveti szerkezete a kontrollok mellett az ételallergiás csoportban is normális volt. Nem láttunk sem részleges, sem teljes boholyatrófiát. Annak ellenére, hogy a fénymikroszkópos kép kórosat nem mutatott, a gabonaallergiás csoportban a Ki-67 reakció (szaporodásban levő sejtek intranuclearis markere) nagyobbnak mutatkozott a kontrollokhoz képest *(3. táblázat).* A hypersensitiv csoport lamina propriájában a CD4 pozitív sejtek, másrészt a HLA-DR expressziót mutató sejtek száma volt a gabonaallergiás csoportban nagyobb ($p = 0,05$ és $p = 0,04$) *(4. táblázat).* A Th_1-válaszra jellemző interferon-gamma denzitás a két csoportban hasonló volt, ellenben a Th_2-válaszra utaló IL-4 expresszió az ételallergiásoknál közel másfélszer nagyobbnak mutatkozott. Az interleukin-4-et tartalmazó sejtek jól felismerhetők a lamina propriában az immunhisztokémiai reakció után *(1. ábra).* A mucosalis CD3, CD8, TCR-alfa/béta és -gamma/delta, HLA-DP valamint az IgA és alosztályai statisztikailag jelentős különbséget nem mutattak *(5. táblázat).* Az immunhisztokémiai reakciók alapján a kérdéses citokinek illetve markerek biztonsággal identifikálhatónak bizonyultak.

3. táblázat: Citokinek denzitása, osztódó kriptasejtek (Ki-67) százalékos aránya, HLA-DR és DP %-os aránya az ételallergiások és a kontrollok duodenum nyálkahártyájában

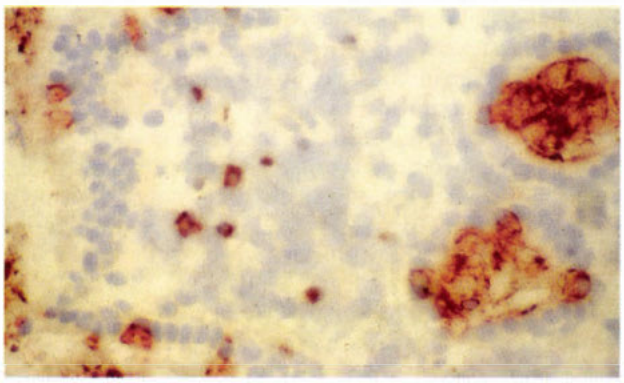
Marker	Felszíni epithelium sejtdenzitása (sejt/mm), Ki-67+ kriptasejtek, HLA-DR, -DP %-os megoszlása medián (25–75 percentil)		Lamina propria sejtdenzitása (sejt/mm^2) medián (25–75 percentil)	
	beteg	kontroll	beteg	kontroll
IFN-γ	319,9 (198–403)	330,3 (118–420)	325 (194–397)	333 (120–423)
IL-4	302,1 (208–402)	198,3 (180–303)	296 (206–400)	208 (190–313)
Ki-67	50 (36–63)	35 (31–40)		
HLA-DR	7,5 (5,3–13)	7,5 (4,5–8)	1227 (1180–1505)*	1064 (910–1204)
HLA-DP	64 (58–67)	66 (60–70)	1270 (1063–1454)	1136 (921–1334)

* $p = 0,04$

4. táblázat: CD3, CD4, CD8, T sejt-receptor-(TCR-) αβ, TCR-γδ denzitása az ételallergiások és a kontrollok duodenum-nyálkahártyájában

Marker	Felszíni epithelium sejtdenzitása (sejt/mm) medián (25–75 percentil)		Lamina propria sejtdenzitása (sejt/mm²) medián (25–75 percentil)	
	beteg	kontroll	beteg	kontroll
CD3	47 (35–50)	44 (34–49)	1580 (1190–1761)	1298 (983–1523)
CD4	6,2 (4,3–10,6)	6,8 (3,5–9,4)	1251 (772–1490)*	1053 (602–1188)
CD8	44 (31–47)	33 (28–44)	352 (260–477)	423 (249–466)
TCR αβ	35 (28–45)	31 (29–43)	1490 (1090–1660)	1208 (1058–1397)
TCR γδ	1,6 (1,1–2,8)	1,1 (0,8–3,5)		

* p = 0,05



1. ábra: Interleukin-4 citokint tartalmazó sejtek egy búzaallergiás beteg lamina propriájában

5. táblázat: IgA-, IgA_1-, IgA_2-tartalmú sejtek az ételallergiások és a kontrollok duodenum-nyálkahártyájában

Marker	Lamina propria sejtdenzitása (sejt/mm²), medián (25–75 percentil)	
	beteg	kontroll
IgA	951 (860–1122)	1054 (972–1125)
IgA_1	584 (502–750)	698 (535–926)
IgA_2	461 (422–565)	547 (454–694)

Megbeszélés

Vizsgálatunkba olyan gabonaallergiás betegeket vontunk be, akikben a terhelés során, „nem korai" hypersensitiv reakciót észleltünk vagyis az allergiás reakció minimum egy órával a terhelés után lépett fel. Szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy az ételallergiás csoportban olyan betegek is szerepeltek, akiknél kizárólagosan gastrointestinalis (hasfájás, haspuffadás) prezentációs tünet jelentkezett. Ez a momentum is arra utal, hogy az irritabilis bél szindrómába sorolt betegeink számát csökkenthetjük, ha gondolunk az ételallergia lehetőségére is (3). Kiemeljük azt, hogy az adott allergénre vonatkoztatott specifikus IgE- és Prick-teszt eredménye nem szükségszerűen egyezett a később igazolt allergiás reakcióval. Ez az adatunk egyezik az irodalomban találtakkal (18, 28), mutatva azt, hogy a gabonaallergia diagnózisát is csak akkor állíthatjuk fel, ha az adott eliminációs diéta során szűnnek a tünetek/panaszok, és a visszaterhelésnél azok újra megjelennek.

Jelen vizsgálatunkban gabonaallergiás felnőttek duodenumbiopsiás mintáiban határoztuk meg az IFN-γ, az IL-4 citokint tartalmazó sejtek és egyéb lymphocytamarkerek kvantitatív jelenlétét. Rutin szövettani feldolgozás során nem láttunk boholyatrófiát, amelynek hátterében egyrészt az enyhe gyulladás, másrészt a foltos (patchy) mucosalis károsodás állhat, vagyis a mintavétel helyén nyálkahártya-károsodás nem mutatható ki, de az más területen még előfordulhat (20, 22). A normális hisztológiai kép ellenére az ételallergiás betegeknél fokozott cryptalis proliferációt és IL-4 expressziót, valamint a mucosaban nagyobb CD4 és HLA-DR expressziót találtunk. Utóbbi eredményünk összhangban van azokkal a munkákkal, ahol latens coeliakiások rutin szövettani mintái eltérést nem mutattak, de finomabb immunhisztokémiai elemzéssel már jelentkeztek a különbségek (21, 25).

A T-sejtek szövetkárosító hatása nagymértékben függ attól, hogy milyen proinflammatiós citokineket szekretálnak (14, 15). A Th_1-sejtek döntően IL-2-t és IFN-gammát termelnek. Ezzel ellentétben a Th_2-sejtek az IL-4, -5 és -10 termeléséért felelősek, közülük döntően az IL-4 fokozza az IgE-produkciót, az IL-5 pedig az eosinophiliát. Általánosságban elmondható, hogy a hypersensitiv kórképekre (asthma bronchiale, rhinitis allergica) a Th_2 citokinmintázat jellemző (30). Atópiás dermatitisben is megnövekedett IL-4- és csökkent IFN-γ-szintet mutattak ki (11). Az ételallergia ebből a szempontból ellentmondásosabb, ételallergiások perifériás vérből nyert mononuclearis sejtjeit stimulálva emelkedett IL-4 és csökkent IFN-γ szekréciót találtak (Th_2-válasz) (1, 12), míg mások fokozott IFN-γ-termelődést (Th_1-mintázat) (10). Ételallergiás felnőttek szérumában mért IL-4-szint hétszer magasabb volt, mint a kontrollokban (2). Mindazonáltal a patomechanizmus szempontjából fontosabb annak az ismerete, hogy milyen folyamatok játszódnak le az allergénnel történt találkozás helyén, a bélnyálkahártyában.

Citokinek vizsgálatára – tudomásunk szerint – még nem került sor ételallergiás felnőttek mucosájában. Gyermekek vonatkozásában is csak néhány tanulmány ismeretes. Ételallergiás gyermekek gyomormucosájában magasabb IL-4 és IL-5 citokinszinteket mértek, lymphocytás és mastocytás infiltratio mellett (17). *Hauer és mtsai* tejallergiások vékonybél-biopsiájában emelkedett IL-4- és IFN-gam-

ma-expressziót detektáltak. A közelmúltban megjelent japán tanulmány szerint az allergiás bélbetegségben a Th_2-sejtek a STAT6 szignáltranszdukció útján fejtik ki hatásukat (13). Ez az adat is arra utal, hogy a kórkép patomechanizmusában az IL-4 a meghatározó tényező, hiszen ismert, hogy a jelátvitel során a STAT6-ot az IL-4 aktiválja (26). Az IL-4 legfontosabb forrása a CD4+ T-lymphocyta. Ez összhangban áll vizsgálataink adataival, miszerint emelkedett CD4+ sejtszámot, IL-4-expressziót mértünk, fokozott HLA-DR denzitással, amely immunmediált folyamat jelenlétére utalt. A citokint termelő sejtek olyan T-blastok, amelyek a kérdéses allergénnel a Peyer-plakkokban szenzibilizálódnak, és a továbbiakban visszatérnek a bélmucosába. Legutóbbi vizsgálatunk szerint ebben a folyamatban („homing") az $\alpha 4\beta 7$ adhéziós molekula tölt be fontos szerepet (29).

Az IgA és alosztályai (IgA_1 és IgA_2) funkcionálisan hasonlóak (19), azonban gyulladásos bélbetegségben fokozott IgA_1-szekréciót írtak le, előrevetítve annak a lehetőségét, hogy más gastrointestinalis, illetve allergiás kórképekben esetleg a normálistól eltérő megoszlást észlelhetünk (4, 16). Jelen munkánkban az IgA és alosztályai az ételallergiások bélnyálkahártyájában a kontrollokéhoz hasonló megoszlást mutatott.

Vizsgálatunk eredményeit összefoglalva megállapíthatjuk, hogy gabonaallergiás betegek duodenalis biopsiájában a normális fénymikroszkópos szövettani kép ellenére az emelkedett számú CD4 és HLA-DR pozitív sejtek már egy immunmediált gyulladást jeleznek. A fokozott IL-4 denzitás arra utal, hogy ez a citokin fontos szerepet játszhat a gabonaallergia patomechanizmusában.

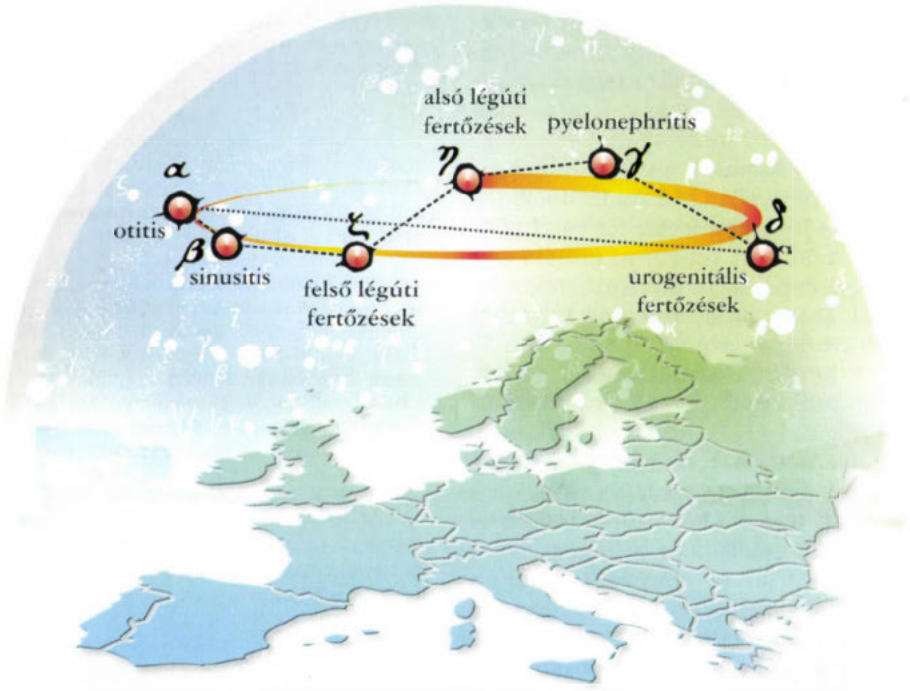
Kutatásunkat a Sigrid Juselius Foundation, az OTKA-T31791 és az ETT-297/2000 segítségével végeztük.

IRODALOM: 1. *André, F., Péne, J., André, C.:* Interleukin-4 and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from food-allergic patients. Allergy, 1996, *51,* 350-355. – 2. *Bartuzi, Z., Zbikowska-Gotz, M., Romanski, B. és mtsai:* Evaluating the profile of selected cytokines in patients with food allergy and chronic gastritis. Med. Sci. Monit, 2000, *6,* 1128-1135. – 3. *Bengtsson, U., Nilsson-Balknas, U., Hanson, L. A. és mtsai:* Double blind, placebo controlled food reactions do not correlate to IgE allergy in the diagnosis of staple food related gastrointestinal symptoms. Gut, 1996, *39,* 130-135. – 4. *Brandzaeg, P., Kett, K., Rognum, T. O.:* Distribution of mucosal IgA and IgG subclass-producing immunocytes and alterations in various disorders. Monogr. Allergy., 1986, *20,* 179-194. – 5. *Bruijnzeel-Koomen, C., Ortolani, C., Aas, K. és mtsai:* Adverse reactions to food. Allergy, 1995, *50,* 623-635. – 6. *Del Prete, G., Maggi, E., Romagnani, S.:* Human Th1 and Th2 cells: functional properties, mechanism of regulation, and role in disease. Lab Invest., 1994, *70,* 299-306. – 7. *Farah, D. A., Calder, I., Benson, L. és mtsai:* Specific food intolerances: its place as a cause of gastrointestinal symptoms. Gut, 1985, *26,* 164-168. – 8. *Ferguson, A.:* Food sensitivity or self-deception? N. Engl. J. Med., 1990, *323,* 476-478. – 9. *Freed, D. L. J.:* Laboratory diagnosis of food intolerance. In Food allergy and intolerance. Szerk.: Brostoff, J., Challacombe, S. J. WB Saunders, London, 1987, 873-897. old. – 10. *Hauer, C. A., Breese, E. J., Walker-Smith, J. A. és mtsai:* The frequency of cells secreting interferon-gamma and interleukin-4, -5, and 10 in the blood and duodenal mucosa of children with cow's milk hypersensitivity. Pediatr. Res., 1997, *42,* 629-638. – 11. *Jujo, K., Renz, H., Abe, J. és mtsai:* Decreased interferon-gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. J. Allergy Clin. Immun., 1992, *90,* 323-331. – 12. *Kamer, B., Kamer-Bartosinska, A., Tchorzewski, H.:* The interrelationship between production of reactive oxygen intermediates and inflammatory citokines by peripherial blood leukocytes in vitro from children with food allergy. J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 2000, *10,* 289-293. – 13. *Kweon, M. N., Yamamoto, M., Kajiki, M. és mtsai:* Systemically derived large intestinal CD4+ Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea. Clin. Invest. 2000, *106,* 199-206. – 14. *Leung, D. Y. M.:* Immunologic basis of chronic allergic diseases: clinical message from the laboratory bench. Ped. Res., 1997, *42,* 559-568. – 15. *Liblau, R. S., Singer, S. M., McDevitt, H. O.:* Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specifik immune diseases. Immunol. Today, 1992, *16,* 34-38. – 16. *MacDermott, R. P., Nash, G. S., Bertovich, M. J.:* Altered pattern of secretion of monomeric IgA and IgA subclass 1 by intestinal mononuclear cells in inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 1986, *91,* 379-385. – 17. *Maciorkowska, E., Dzieciol, J., Kemona, A. és mtsai:* Evaluation of selected cytokines and mononuclear cell infiltration in gastric mucosa of children with food allergy. Med. Sci. Monit., 2000, *6,* 567-572. – 18. *Majamaa, H., Moisio, P., Holm, K. és mtsai:* Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. Allergy 1999, *54,* 851-856. – 19. *Mestecky, J., Russell, M. W.:* IgA subclasses. Monogr Allergy, 1986, *19,* 277-301. – 20. *Nagata, S., Yamashiro, Y., Ohtsuka, Y. és mtsai:* Quantitative analysis and immunohistochemical studies on small intestinal mucosa of food-sensitive enteropathy. J. Ped. Gastr. Nutr., 1995, *20,* 44-48. – 21. *Picarelli, A., Maiuri, L., Mazzilli, M. C. és mtsai:* Gluten-sensitive disease with mild enteropathy. Gastroenterology, 1996, *111,* 608-616. – 22. *Rosenkrans, P. C. M., Meijer, C. J. L. M., Cornelisse, C. J. és mtsai:* Use of morphometry and imunohistochemistry of small intestinal biopsy specimens in the diagnosis of food allergy. J. Clin. Pathol., 1980, *33,* 125-130. – 23. *Sanchez-Monge, R., Gomez, L., Barber, D.:* Wheat and barley allergens associated with baker' s asthma. Biochem. J., 1992, *281,* 401-405. – 24. *Savilahti, E., Arato, A., Verkasalo, M.:* Intestinal γδ receptor bearing T lymphocytes in celiac disease and inflammatory bowel disease in children. Constant incease in celiac disease. Pediatr. Res., 1990, *28,* 579-581. – 25. *Savilahti, E., Örmala, T., Saukkonen, T. és mtsai:* Jejuna of patients with IDDM show sign of immune activation. Clin. Exp. Immunol., 1999, *116,* 70-77. – 26. *Sherman, M. A.:* The role of STAT6 in mast cell IL-4 production. Immunol. Rev., 2001, *179,* 48-56. – 27. *Varjonen, E., Vainio, E., Kalimo, K.:* Life-threatening, recurrent anaphylaxis caused by allergy to gliadin and exercise. Clin. Exp. Allergy, 1997, *27,* 162-166. – 28. *Varjonen, E., Vainio, E., Kalimo, K.:* Antigliadin IgE indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. Allergy, 2000, *55,* 386-391. – 29. *Veres, G., Helin, T., Arato, A. és mtsai:* Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 and mucosal adhesion molecule alfa4/beta7 integrin in small intestinal mucosa of adult patients with food allergy. Clin. Immul., 2001, *99,* 353-359. – 30. *Walker-Smith, J. A.:* Food sensitive enteropathies. Clin. Gastroenterol., 1986, *15,* 55-69. – 31. *Young, E., Stoneham, M. D., Petruckevitch, A. és mtsai:* A population study of food intolerance. Lancet, 1994, *343,* 1127-1130.

(Veres Gábor dr., *Budapest,* Bókay u. 53. 1083)

V. kerületi magánrendelőbe szakvizsgával rendelkező *fogorvost* keresünk.

Érdeklődni napközben
Keresztúriné K. Adriennél
a 266-6050-es telefonszámon lehet.



Suprax®

cefixim 200 mg filmtabletta — 100 mg/5ml szuszpenzió

Európa kedvelt cephalosporinja

•

napi egyszeri adagolás

•

nincs ismert interakció

•

kedvező rezisztencia viszonyok

RICHTER GEDEON RT.

Fujisawa

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.
Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5773
További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.

Hölbling Miksa emlékezete

Napjainkban még a pécsi tükék és a szakmabeliek közül is csak kevesen tudnának arra a kérdésre válaszolni, hogy ki volt a 19. század második felében Baranya vármegye tiszti főorvosa. Sajnos, Hölbling Miksáról a lexikonok (életrajzi, orvosi) sem tudnak, pedig a maga korában megyeszerte ismert és elismert ember és orvos volt. Most a megemlékezést érdemei mellett az is indokolja, hogy 2001-ben volt születésének 190., halálának pedig 100. évfordulója.

A Hölbling család eredete a 17. századtól követhető nyomon. A családfa szerint az első ismert ősök Georgius Hölbling (1636) és felesége, Anna Bartl (1639) voltak. Unokájuk, Hölbling János György (1692–1758) adótiszt, a mohácsi sóhivatal vezetője volt hősünknek, Miksának a dédapja. A sómonopólium szervezése körül szerzett érdemeiért Mária Teréziától 1751. augusztus 27-én Pozsonyban nemességet kapott (1). A nagyapa, Hölbling János György (1744–1818) és az apa, Hölbling Ignác (1772–1851) már Pécsett és az egészségügy területén dolgoztak, nevezetesen gyógyszerészek és a város legrégebbi patikájának, a Szerecsennek a tulajdonosai voltak. Ignác felesége, tehát Miksa édesanyja Gromon Teréz (1785–1860) volt.

Hölbling Miksa Pécsett született 1811. október 12-én, szülei harmadik gyermekeként. Iskoláit Pécsett kezdte, majd Győrben folytatta. A korabeli nekrológ szerint kitűnő diák volt, „ezért gimnazista korában az akkori pannonhalmi főapát a Benczés-rendbe felvette. De Isten őt nem szerzetesnek szánta, nem lelki, hanem testi orvosnak" (8). A középiskola után az orvosi egyetemre iratkozott be Pesten. Itt szintén a szorgalmas hallgatók közé tartozott, amit az is bizonyít, hogy 1835-ben, tanulmányai végeztével Stáhly Ignác, a sebészet nagyhírű tanára maga mellé vette asszisztensnek. Öt év múltával, 1840-ben megválasztották Bács megye tiszai kerületének főorvosává, de itteni működése ugyancsak kérészéletű volt, mert még ugyanezen évben Czirer Antal, Baranya vármegye tiszti főorvosa – akinek leányát, Máriát később feleségül is vette – meghívta másodfőorvosnak, amit ő el is fogadott, és e tisztségre meg is választották. Legalábbis ezt írja a fentebb már idézett nekrológ (8).

Ettől eltér Baranyai Aurél közlése, aki levéltári adatokra hivatkozva az alábbi dátumokat és tisztségeket adja meg: 1840-ben megyei tiszteletbeli orvosnak nevezték ki, majd ugyanezen minőségében 1846-ban a rabok körüli orvosi felügyelettel bízták meg, 1856-ban törvényszéki orvossá nevezték ki, 1866-ban pedig már vármegyei fizikus (2). Ezzel szemben Hölbling Miksa saját kezével írott „Pro memoria" jelzésű feljegyzésében szakmai pályájára vonatkozóan a következő állomásokat tartotta fontosnak kiemelni:

„1836-ban a megye részéről, mint choleraorvos működtem a szentlőrinci és pécsi járásokban.

1840-ben tiszteletbeli megyei főorvosnak neveztettem ki.

1847-ben megyei másodfőorvosnak neveztettem ki.

Az 1848 év utáni időben, minthogy a megyében csak egy főorvosi állomás systemizáltatott, mint törvényszéki és rabok orvosa működtem.

1865. évben Magyarország főtárnok ő Nagyméltóságának 5702. sz. alatti jóváhagyásával Csernyus Andor Baranyamegye főispánja 1865. nov. hó 3-kán 1134. sz. a. Baranyamegye főorvosává neveztettem ki és azóta folytonosan e minőségben működöm" (3).

Tehát a három fentebb hivatkozott forrás adatai némileg eltérnek ugyan egymástól, de lényeges különbségnek csak azt az egyet kell tekinteni, mely szerint Hölbling Miksa nem 1840-ben jött vissza Pécsre, hanem már 1836-ban Baranya megyében gyógyított, mint járványorvos. Ezen tevékenységének indokát és magyarázatát később ő maga adja, amikor „Baranya vármegyének orvosi helyirata" című híres könyvének 146. oldalán a következőket írja: „1836-ban a cholera uralkodott ismét, de sokkal szelídebb jellemmel, mintsem 1832-ben. 5519 betegből meghalt 1516, és fölgyógyult 4003. Tartott e járvány aug. 16-tól nov. 15-ig" (4). (A „szelídebb jellem" ebben az esetben 27,5%-os halálozási arányt jelent, ami mai szemmel nézve bizony nagyon magas, de hát ne feledjük, hogy 165 évvel ezelőtt ilyen vagy még rosszabb számokhoz voltak szokva járványok idején.)

Hölbling Miksa számára több mint fél évszázados pécsi működése folyamán szakmai-közéleti szempontból a legnagyobb eseményt valószínűleg az jelentette, amikor a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók első pécsi, de összességében VI. Vándorgyűlésének tisztségviselőjévé, nevezetesen egyik titkárává – akkori kifejezéssel élve titoknokává – választották.

Ahhoz, hogy ennek az eseménynek a korabeli súlyát és jelentőségét érzékelhessük, néhány mondat erejéig szólnunk kell az előzményekről is.

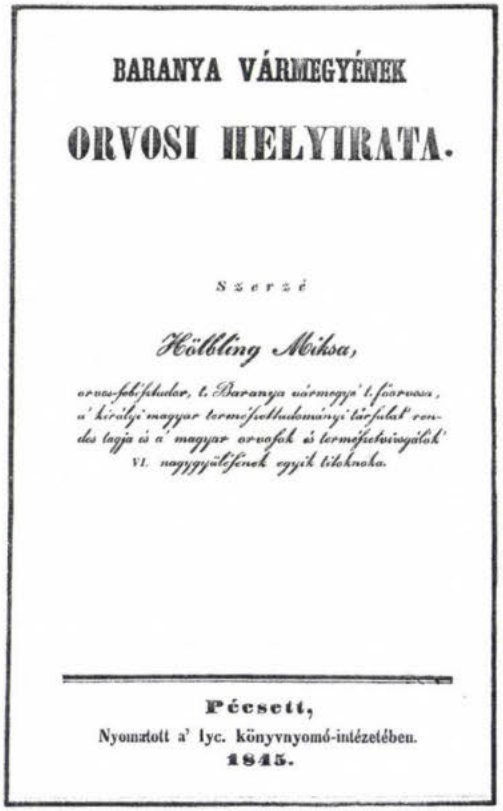
A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűlése Magyarországon a 19. században a természettudományos élet egyik legjelentősebb fóruma volt. 1841 és 1933 között az ország különböző városaiban összesen 41 alkalommal hívták össze a vándorgyűlést, amelynek az alapszabályban lefektetett célja: „...személyes ismeretség, orvosi és természettani ismeretek, tapasztalatok s új találmányok, mennyiben lehetséges, élőszó általi rövid közlése és

terjesztése, sőt a gyűlések helyének változtatásával a hazai vidékek helybeli ismertetése is." A főváros összesen 6 alkalommal adott otthont a tanácskozásnak, míg a 31 vidéki rendező város közül a legtöbbször – háromszor – Pécs látta vendégül a résztvevőket (11).

Először 1845-ben érte az a megtiszteltetés Pécs városát, hogy megrendezhette az Orvosok és Természetvizsgálók esedékes összejövetelét. Napjaink kongresszusi dömpingjével ellentétben akkoriban egy országos jellegű tudományos tanácskozás a rendező város életében kiemelkedő jelentőségű ünnepi eseménynek számított, amely megmozgatta szinte az egész „írástudó" lakosságot. Így történt ez Pécsett is, amint ez a Hölbling által szerkesztett „munkálatok"-ból egyértelműen kiolvasható (6).

A természetbúvárok pécsi gyűlésével kapcsolatos Hölbling Miksa „Baranya vármegyének orvosi helyirata" című könyve, ugyanis ez adta megjelentetésének apropóját, ami címlapjából is kiderül *(1. ábra)*. A ma már pótolhatatlan hely- és tudománytörténeti forrásnak számító, nyolc „szakasz"-ra tagolt munkában – címével némileg ellentétben – csupán három fejezetben és a függelékben foglalkozik kimondottan orvosi kérdésekkel, míg a többiben Baranya földrajzi, növényzeti, éghajlati és népességi viszonyai, a lakosság etnikai összetétele, foglalkozási megoszlása, szokásai stb. kerülnek részletesen leírásra.

A természetvizsgálók 49 év múltával, 1894-ben újra Pécsett tartották összejövetelüket. Ezen Hölbling Miksa – amint a „munkálatok"-ban olvashatjuk – ismét nevezetes személyiség lett: „Még valami különös érdekessége volt a 27-ik pécsi vándorgyűlésnek. Ugyanis a 6-ik gyűlés résztvevői közül – a mennyire meg lehetett állapítani – még 25-en voltak életben és ezek közül hárman, névszerint: Dobszay Antal dr. kanonok, Hölbling Miksa dr., nyug. vármegyei tiszti főorvos és Májer Móric nyug. tanár, a 27-ik gyűlésnek is tagjai voltak, sőt a megnyitó nagygyűlés Hölbling Miksa dr.-t, a VI. gyűlés »titoknokát« nagy lelkesedéssel ezen gyűlés tiszteletbeli főtitkárává választotta" (7).



BARANYA VÁRMEGYÉNEK

ORVOSI HELYIRATA.

Szerzé

Hölbling Miksa,

orvos-sebészdoktor, t. Baranya vármegye' t. főorvosa, a' királyi magyar természettudományi társulat' rendes tagja és a' magyar orvosok és természetvizsgálók' VI. nagygyűlésének egyik titoknoka.

Pécsett,

Nyomatott a' lyc. könyvnyomó-intézetében.

1845.

1. ábra: Hölbling Miksa könyvének címlapja



2. ábra: Az 1995-ös Dunántúli Belgyógyász Vándorgyűlés érme (előlap)



3. ábra: Az 1995-ös Dunántúli Belgyógyász Vándorgyűlés érme (hátlap)

Megjegyezzük még, mint Hölbling Miksa tudományos közéleti aktivitásának jelzőjét, hogy tagja volt a Pesti Királyi Orvosegyesületnek és a Magyar Természettudományi Társulatnak is, ahová 1845. február 18-án jegyezték be rendes tagnak, egy napon Scitovszky János pécsi püspökkel, akit pedig pártoló tagnak regisztráltak (5).

Nem volna teljes a visszaemlékezésünk, ha nem idéznénk fel – a már többször citált nekrológ segítségével – hősünk hazája iránti érzelmeit és embertár-

saihoz fűződő viszonyát: „1848-ban őt is fellelkesíté hazánk önvédelmi szabadság harcza s mint nemzetőrt látjuk működni." Majd pedig ezt írják: „A kedves és derék öreg urra, az ő magyarságára, hazafias érzületére és gondolkodására jellemző, hogy nemcsak bensőleg, szívvel és lélekkel volt magyar, hanem külsőleg is. A mikor a 60-as években a magyar ruhaviselet országos divattá vált, ő volt az első s a mikor már csaknem mindenki levetette a magyar ruhát, ő tovább is hű maradt a nemzeti viselethez s míg ágyba nem döntötte a végzetes betegség, állandóan magyar ruhát hordott s makra szivar szopókából eregette a bodor füstöt.

Szerették őt minden körben; jó kedve, humora, a kifogyhatlan élczei, kedves modora miatt mindenütt örömmel látták, s fogadták, ki egy maga képes volt az egész társaságot felvillanyozni, s jó hangulatba hozni" (8).

Hölbling Miksa 50 évi közszolgálati működés után vonult nyugdíjba, de azt csak alig több mint 10 évig élvezhette, ugyanis néhány heti betegeskedés után Pécsett, 1901. február 26-án, életének 90. évében elhunyt.

Befejezésül megemlítjük, hogy Hölbling Miksa arcvonásait a néhány korabeli fotográfián kívül az az érem is őrzi, melyet a kései utódok jóvoltából néhai Török János keramikus és éremművész készíthetett (9, 10, 12). Az ezüstből és bronzból vert medálok előlapján az aktuális esemény, vagyis az 1995-ben Pécsett tartott XLII. Dunántúli Belgyógyász Vándorgyűlés került megörökítésre, míg a hátlap rendeltetését a körirat jelzi: „Orvosok és Természetvizsgálók pécsi gyűlésének emlékére 1845–1995", az éremmező közepén látható Hölbling Miksa-portré pedig reményeink szerint méltó emléket állít az egykori érdemdús kollégának *(2. és 3. ábra)*.

IRODALOM: 1. *Andretzky J.:* Baranyavármegye nemesei. Pécs, 1909. – 2. *Baranyai A.:* Dr. Hölbling Miksa (1811–1901). Janus Pannonius Múzeum évkönyve. Pécs, 1979. 251-253. – 3. BML 1045/1890 alispáni mutató. – 4. *Hölbling M.:* Baranya vármegyének orvosi helyirata. Pécs, 1845. – 5. *Kátai G.:* A Kir. Magyar Természettudományi Társulat története. Pest, 1868. – 6. A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Pécsett tartott hatodik nagygyűlésének történeti vázlata és munkálatai. Szerk.: Hölbling Miksa. Pécs, 1846. – 7. Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Munkálatai 27. Vándorgyűlés. Szerk.: Lakits Ferenc és Prochnov József. Budapest, 1894. – 8. Pécsi Napló, 1901. február 27. – 9. *Rayman J.:* Egy orvostudor emlékezete. Természet Világa, 1995, *126*, 419. – 10. *Süle T.:* Az orvosok és természetvizsgálók vándorgyűléseinek magyarországi története. Magy. Belorv. Arch. 1996, *49*, 37-42. – 11. *Süle T.:* Az „Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűlése"-inek pécsi eseményei. In Tanulmányok Pécs történetéből 2-3. Szerk.: Vonyó József. Pécs Története Alapítvány. Pécs, 1996, 113-124. – 12. *Süle T.:* A dunántúli belgyógyász vándorgyűlések érmei. Magy. Belorv. Arch., 1998, *51*, 146-150.

Süle Tamás dr.

Láng Eduard (1841–1916)

A magyarországi származású dermatológusok között Kaposi Móric volt a legjelentősebb a II. bécsi iskolában, de mellette kiemelkedő, jelentős egyéniség Láng Eduard is, aki a lupus kezelésével lett híres az orvostudományban.

A Trencsén megyei Klucsó faluban született, ahol apja szegény földműves volt. Pesten a piaristák gimnáziumába járt, és 1860-ban érettségizett. Aztán beiratkozott Bécsben az orvosi fakultásra, és 1865-ben promovált. Tanulmányait igen nehéz anyagi körülmények között végezte: a szülők áldozatkészsége és a fiatal Láng elszántsága, akaratereje vezetett eredményre.

Első munkahelye a bécsi Rudolf kórház ahol, mint segédorvos dolgozott és főleg a dermatológia iránt érdeklődött. Később a neves Billroth sebészeti klinikájára került, és ott ismerkedett meg Heinével, aki Innsbruckban lett főorvos. Heine 1870-ben bécsi látogatása alkalmával véletlenül találkozott Lánggal – aki közben egy gyár orvosa lett – és meghívta Innsbruckba az osztályára azzal az ígérettel, hogy nála készülhet szakvizsgára dermatológiából. Láng örömmel fogadta az invitálást, és 1871-ben már habilitált mint docens „Sebészet és a syphilis" címen.

A következő évben kiterjesztették szakmáját a dermatológiára is, és 1873-ban Láng rendkívüli tanári kinevezést kapott az innsbrucki egyetemen, az újonnan épült klinika igazgatója lett. Hallatlan szorgalomról tanúskodott, és a helyi közönség, a város vezetősége tisztelettel és megbecsüléssel fogadta a fiatal orvost. Láng a városi tanács beválasztott tagja lett, ami nagy jelentőségű eseménynek számított, ha figyelembe vesszük, hogy Láng magyar állampolgárságú zsidó volt a katolikus osztrák városban.

Munkásságának középpontjában a syphilis kórokának és kezelésének kutatása állott. Láng ezen a területen is újat hozott: 1884-ben megjelent „Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Syphilis" munkájában ismertette egyéni álláspontját. 1886-ban Láng nyilvános, rendes professzor lett. 1887-ben 17 év után elhagyta Innsbruckot, miután Bécsben kinevezték az általános kórház II. számú dermatológiai osztályának főorvosává. A bécsi kórház hatalmas beteganyagával újabb lehetőségeket nyújtott Lángnak. 1906-ban vonult nyugdíjba, azonban tovább folytatta gyógyító munkáját élete utolsó napjaiig.

Láng pályafutása, épp úgy mint életműve két részre osztható. Az innsbrucki korszak a syphilis kutatásával kapcsolatos. Láng utalt arra, hogy a syphilist egy fertőző lény okozhatja. Véleménye szerint a klinikai kép lefolyása is csak így magyarázható. Ő vezette be a szürke olaj, az oleum cinereum kezelést, amit injekció formában adott. 1887-ben adta ki második művét „Vorlesungen über Pathologie und Therapie der venerischen Krankheiten" címen. Míg a dermatológia nagy alakjai, Hebra, Kaposi, Auspitz és Neumann azt állították, hogy a nemi betegségek, a gonorrhea és a syphilis egy és ugyanazon okra vezethetők vissza, Láng a dualitás teoriáját hangoztatta.

A bécsi korszak a bőr tuberculoticus fertőzésének, a lupusnak a kezelésével függ össze. A baktériumok ismerete előtt megoldatlan kérdés volt ez, Billroth és

Heine sebészeti osztályain szerzett képességét Láng itt gyümölcsöztette: mélybe terjedő excisiót végzett, és aztán bőrátültetéssel fedte be a nagy sebeket. Úttörő volt a plasztikai műtétekben is. 1900-ban a párizsi nemzetközi kongresszuson mutatta be első eseteit, és ismertette módszerét, ami egy évtizedre meghatározta a kezelést világszerte. Ezen az ülésen Niels R. Finsen dán dermatológus a fénykezelés gyógyító hatását ismertette.

Láng minden kezelési mód felhasználásával lupus gyógyintézeteket kezdett szervezni Ausztriában, ahová a különböző országok betegei özönlöttek. Ausztria lett a lupuskezelés központja.

1898-ban írta munkáját a lupus kezeléséről „Das Lupus und dessen operative Behandlung" címen. A mindennapos dermatológiai problémák mellett a psoriasis kezelése foglalkoztatta különösen.

Szakkönyvekkel gazdagította a tudományos irodalmat, amelyek több kiadást értek meg. Ezek: „Lehrbuch der Hautkrankheiten" (1902), „Lehrbuch der Geschlehtskrankheiten" (1904). A betegek ezrei emlékeztek rá köszönettel és hálával, mivel visszaadta munkaképességüket.

A hivatalos megtiszteltetések sorában a legfontosabbak a következők voltak: a császári Leopold Akadémia tagsága, udvari tanácsos (Hofrat), a vaskorona lovagja. A külföldi dermatológiai társaságok tiszteletbeli tagsága.

Láng igen szűkös körülmények között kezdte pályafutását és nehezen küzdötte fel magát. A céltudatosság és a vasakarat segítette. Tisztességes, egyenes jellemű volt, aki az emberiség szolgálatában állott. Nem a szavak, hanem a tettek embere. Különleges vonás volt életében, hogy saját maga alakította ki nézeteit. Láng volt az egyedüli „autodidakta" professzor.

1916-ban, halála évében a W. M. W. címlapján Ehrman professzor, aki szintén dermatológus volt, gyönyörű nekrológban állított emléket az elhunytról.

IRODALOM: 1. *Ehrmann, S.:* Hofrat Eduard Lang. WMW, 1916, juli. 22. – 2. *Holubar, K.:* Eduard Lang und die Anfange der operativen Dermatologie in Österreich Z. Hautkr., 1991, Band 66. Suppl. 3. – 3. *Lesky, E.:* The Vienna Medical School of the 19th Century. 1976, 318-320. – 4. Oesterreichisches Biographisches Lexicon 1815-1950. Band 5. – 5. Személyi lap. Archiv der Universitat Wien.

Emed Alexander dr.

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

MEDICINA

Diabetológia

Eredményes vese- és pancreastransplantatióval 11 éven át biztosított normoglykaemia mellett kialakult heveny Charcot-arthropathia. Caldara, R. és mtsai (Secchi A. = Univ. of Milan, San Raffaele Scientific Institute, Via Ogettina 60, 20132 Milan, Olaszország): Diabetes Care, 2001, *24*, 1690.

Az uraemiás végstádiumba eljutott 1-es típusú diabeteses betegen végzett vese- és pancreastransplantatio évekre megoldhatja a glycometabolicus állapotot, sőt javíthatja a másodlagos diabeteses szövődményeket, beleértve a diabeteses neuropathiát is, amelynek talaján igen gyakran fejlődhet ki Charcot-arthrophathia.

A milánói szerzők egy olyan 41 éves 1-es típusú diabeteses beteg sorsát követték nyomon, aki uraemiás végstádiuma miatt vese- és pancreastransplantatióban részesült. Immunszuppressziója szteroidok, ciclosporin és azathioprin adásából állott. A transplantatio után eltelt 11 év során a beteg nem igényelt inzulint, jó szénhidrát-anyagcseréje volt és a vesefunkciói is jók voltak. Már induláskor kimutathatóak voltak a perifériás distalis neuropathia tünetei, elsősorban a jobb lábon. Autonom neuropathia jeleit tekintve nem találtak lényegesebb eltérést.

A transplantatio után következő években a perifériás neuropathia tünetei fokozatosan javultak, de csak részlegesen. A csontsűrűség vizsgálata nem mutatott progressziót, stabil osteopeniája volt. 11 évvel a transplantatio után a betegnek váratlanul fájdalommentesen megduzzadt a jobb bokaízülete gyulladásos jelenségekkel. Az elvégzett vizsgálatok azt bizonyították, hogy a tibia és fibula alsó harmadában erosiós területek alakultak ki, s ezek annyira kifejezettek voltak a lágyrészduzzanattal együtt, hogy sebészi tehermentesítésre került sor (tibiotalaris fusio).

A szövettani vizsgálat jelentős károsodást mutatott az osteocartilagineus összeköttetésben kifejezett gyulladásos infiltratio jelei nélkül, és az elvégzett bakteriológiai vizsgálatok is negatívak voltak.

Az esetközlést a szerzők azért látták szükségesnek, mert a 11 éven át vese- és pancreastransplantatióval minden tekintetben jelentős javulást elért betegen egyszerre váratlanul alakult ki heveny módon a Charcot-arthropathia.

Iványi János dr.

Euglykaemiás diabeteses ketoacidosis gyakoribbá vált? De P., Child, D. F. (39 St Agnes Road, Heath Park, Cardiff, CF 14 4 AN, Anglia): Pract. Diab. Int., 2001, *18*, 239-240.

Munro és mtsai 1973-ban közölték 17 olyan, zömmel fiatalokon tett megfigyeléseiket, akiken a hányás volt a vezető tünet, vércukorszintjük nem haladta meg a diabeteses ketoacidosisra egyébként jellemző 16,7 mmol/l-es szintet, bikarbonátértékük nem volt túlzottan alacsony, 10 mmol/l-nél ritkán volt kevesebb. Vizeletükben viszont bőven találtak ketontesteket. Infúziókat kellett adni, de az akkori gyakorlattól eltérően ketoacidosisukat nem kellett túlzottan sok inzulinnal rendezni. A közlemény a BMJ-ban jelent meg (1973, *2*, 578-580).

Az azóta eltelt közel 30 év alatt sem tudtak a szakirodalomban arról megegyezni, hogy önálló kórképről van-e szó, vagy esetleg hyperlipidaemia lehet az okozó, netán a hányás következtében kialakult hyponatraemia, mások viszont magyarázatként esetleg a máj glikogénraktárának kimerülését hozzák szóba.

A mostani közlemény 2 beteg kórtörténetét ismerteti, s mindkettőnél euglykaemiás ketoacidosis lehetőségét veti fel. Az első beteg 66 éves és 1-es típusú diabeteses nő volt, 35 éves diabetestartammal. Kétnapos előzménye volt fokozódó zavartsággal, hányással. Az elvégzett vizsgálatok kiváltó okot nem fedtek fel, sem alkoholfogyasztás, sem dohányzás nem szerepelt a kórelőzményben, infekció jeleit sem találták. Nem volt hyperlipidaemiája, normális pajzsmirigy- és májfunkciókat találtak, korábbi inzulinadagján sem változtatott panaszai felléptét megelőzően. Felvételkor vércukra 14,7 mmol/l volt, egyéb laboratóriumi értékei közül az artériás vérgázanalízis kétszeresére emelkedett H^+-iont mutatott, a többi érték közül a 15 mmol/l-es bikarbonátszint, valamint a vizeletben bőven kimutatható ketontestek voltak kórosak, enyhébb hypernatraemia mellett. Intravénás dextrose-salina oldat mellett 3 óránként subcutan kapott inzulint és 48 óra alatt összesen 42 E inzulinnal teljesen rendbejött. A második beteg 34 éves nő volt 1-es típusú diabetesszel és az első beteghez hasonló panaszokkal került felvételre negatív előzményi adatokkal. Neki is enyhébb hyponatraemiája volt, az artériás vérgázanalízis ugyancsak magas H^+-iont mutatott. Érkezési vércukor 14,5 mmol/l, bikarbonát 7,4 mmol/l, vizeletben bőven ketontestek. Hasonló kivitelezésű terápiára 72 óra alatt jött rendbe (48 óra alatt összesen 36 E inzulint kapott). A szerzők szerint mindkét eset megfelelt az euglykaemiás ketoacidosisnak.

Iványi János dr.

Endoszkópia

Az epevezeték-szűkület endoszkópos terápiája. Schulz, H. J. és mtsai (Klinik für Innere Medizin, Oskar-Ziethen-Krankenhaus, Berlin, Fanningerstraße 32. 10365 Berlin, Németország): DMW, 2001, *126*, 5136-5140.

A cikk szerzői az epevezeték-szűkületeket etiológiájuk alapján tekintik át, a terápiás lehetőségek és ezek hatékonyságának elemzésével.

Postoperativ stricturák hagyományos cholecystectomiát követően 0,2–0,5%-ban, laparoscopia után 0,3–0,8%-ban lépnek fel. A terápia megválasztása itt is az etiológia (ischaemia, hő, ligatio stb.), a lokalizáció és a szűkület mértékének függvénye. Elsődlegesen választandó az endoszkópos stentbeültetés, súlyos vagy komplikált stenosis esetén előzetes szondás/ballonos tágítást követően.

A cikk szerzői egy nem standardizált eljárást alkalmaznak, melynek során egy vagy két F-10 műanyagprotézist implantálnak, és rendszeresen, háromhavonta kicserélik mindaddig, amíg jó epeelfolyást, radiológiailag jól feltágult epeutakat, ill. könnyű ballon-

passage-t tapasztalnak. Eredménytelenség esetén három stenttel és 12–24 hónapig tartó kezeléssel próbálkoznak. Megemlítik, hogy egyes szerzők időhatárok nélkül és annyi stenttel dolgoznak, amennyit be tudnak ültetni. A stentbeültetés 83–95%-ban sikeres, jó kezelési eredményt értek el 70–88%-ban, a páciensek 10%-ában alakult ki szövődmény, halálesetet eleddig nem publikáltak. Még kérdéses, hogy ennek az eljárásnak milyen a hosszú távú recidívaaránya.

Postoperativ stricturák kezelésére a metalloprotézisek használatát nem ajánlják epithelhyperplasia, fibrosis, clipelzáródás miatt és elegendő tapasztalat hiányában. A postoperativ stricturák sebészi ellátása azoknál a betegeknél szükséges, akiknél az endoszkópos kezelés csődöt mondott vagy azt visszautasították. Az elsődleges sebészi kezelés eredményessége 80–90%, letalitása 0–4%, morbiditása 30–40%, recidívaaránya 10–20%.

A májtranszplantációt követő epevezeték-szűkületek ischaemiás/anatómiai eredetűek és 4–11%-ban jelentkeznek. Az endoszkópos tágítás és stentbeültetés az esetek 60–90%-ában eredményes – az ischaemiás szűkületek kezelési eredményei a rosszabbak – a fennmaradó esetekben retranszplantáció szükséges.

Benignus papillastenosist a Vater-papilla gyulladásos hegesedése vagy adenomatosus elváltozása okozhat. Választandó terápiája az endoszkópos papillotomia (EPT). A cikk szerzői hangsúlyozzák az adekvát diagnózis fontosságát, a III. típusú Oddi-sphincter dysfunctióban (SOD) szenvedő betegekben végzett EPT-k eredménytelenségét és az SOD-s betegek magas ERCP-t (19%), Oddi-sphincter- (SO-) manometriát (2–15%) követő pancreatitisrizikóját. Az EPT-re jól reagáló betegek kiválogatásában segít a papillomanometria, a hepatobiliaris szekvens szcintigráfia, ill. a próbaszerű intrasphincter botulinustoxin-injekció.

Primer sclerotizáló cholangitisben (PSC) a tünetekkel járó extrahepaticus epevezeték-szűkületet kezelhetjük endoszkópos ballonos/szondás tágítással, rövid távú stentbeültetéssel, illetve a klinikai lefolyás függvényében alkalmazott ismétlődő ballonos tágítással.

A krónikus pancreatitist kísérő, tüneteket okozó, distalis epevezeték-szűkületek esetében rövid távon jó eredmények várhatók egy 10 F/11,5 F-es műanyag protézis beültetésétől. Hosszú távon (6–12 hónap) a pylorusmegtartó pancreasfej-resectio vagy inoperabilis betegek esetén a fémstent beültetése lehet jó hatású.

Malignus epevezeték-szűkületnél – a szerzők által ismertetett betegcsoportban (n = 1135) – a betegek kevesebb, mint 30%-a volt alkalmas kuratív műtétre. A tüneteket okozó szűkületet kezelni kell. Palliatív kezelések: az epeelfolyást biztosító műtétek, stentimplantatio, PTCD, Yamazawa-protézis, radiokemoterápia és a fotodinámiás eljárás (PDT). ERCP-vel térképezzük fel az inoperabilis tumort, és keressük a társuló duodenumszűkületet. Ha az ERCP sikertelen, PTCD-vel próbálkozunk. Inoperabilis, malignus epevezeték-szűkületet műanyag protézis beültetésével kezelhetünk. A beültetés 90%-ban sikeres, 3% alatti az azonnal jelentkező szövődmények aránya, 2–3% a korai cholangitis, 2% a perioperatív mortalitás, 21%-os a morbiditás és 14%-os a 30 napon belüli mortalitás. A stentek háromhavonkénti cseréjével az életveszélyes cholangitis elkerülhető. *Prat és mtsai* fémstent beültetését ajánlják, ha a tumor nagysága meghaladja a 3 cm-t és az előre látható élettartam több, mint 3 hónap. Járulékos duodenumstenosis gastroenteroanastomosissal vagy egy duodenumba ültethető metallostenttel kezelhető. Ennek cseréje még megoldatlan.

A Klatskin-tumorok diagnosztikája és terápiája különleges kihívást jelent. A septicus szövődmény elkerülésére a retrográd úton feltöltött epeutakat drainálni kell. Az inoperabilis tumoroknál – ha mindkét hepaticus ág érintett – több műanyag- vagy fémstentre (multiple guide wire) és a műanyagstentek rendszeres cseréjére van szükség. A kiegészítő radiokemoterápia és PDT haszna még kérdéses, a PDT-től az epevezeték feltágulását, az epeelfolyás helyreállítását és az életminőség jelentős javulását várjuk.

Csurgai Katalin dr.

Az endoszkópia helye a nyelőcsőrák utógondozásában. Dübbers, M. és mtsai (Klinik u. Poliklinik für Allgemein-, Visceral-Thorax und Gefaesschirurgie, Rheinische Friedrich-Wilhelm Univ., Bonn, Németország): DMW, 2001, 126, 499-500.

A szerzők az endoszkópia helyét vizsgálják a nyelőcsődaganatok műtéti megoldását követő utógondozás során. Tízéves anyagukban 239 nyelőcsőrákos beteg közül 205-ben végeztek kuratív célú műtéti beavatkozást. 184 beteg 3,6, ill. 12 hónap után ellenőrzése alkalmával fizikális, laboratóriumi vizsgálat, mellkas-rtg, hasi UH és endoszkópia történt. Amelyik betegnek panasza is volt, annál CT-vizsgálatot is végeztek.

Az utókezelés időszakában 35 esetben találtak recidívát, ezek átlagosan 9 hónappal a műtéti beavatkozás után jelentkeztek. 33 betegnek panaszai is voltak, dysphagia, mellkasi fájdalom, ill. rekedtség formájában. 10 esetben az endoszkópia is igazolta a tumorrecidívát, a többinél azonban csak a CT mutatta ki a tumort. A 2 panaszmentes esetben a rutin endoszkópia során fedezték fel a lokális recidívát, azonban náluk nem volt lehetőség gyógyításra. Mivel a nyelőcsőrák recidívája elsősorban extraluminalisan terjed, ill. a lokális nyirokcsomókban jelentkezik, így az endoszkópia során észlelt tumor már nagy valószínűséggel előrehaladott és incurabilis.

A korai stádiumban endoszkóposan diagnosztizált lokális recidíva más szerzők anyagában is igen ritka. A szerzők véleménye szerint a nyelőcsőrák utánkövetésében a rutinszerűen végzett endoszkópia szükségtelen, arra csak panaszokkal jelentkező beteg esetén van szükség. Endoszkópos UH-vizsgálattal viszont korábban lennének kimutathatók a recidívák, de ennek prognosztikai és terápiás következményei még nem tisztázottak.

Sebők Andrea dr.

Gasztroenterológia

Öntáguló fémstent a gyomor-bél tractus daganatos elzáródásainak kezelésében. Baron, T. H. (Dept. Medicine, Division of Gastroent. and Hepatol., Maxo Foundation, Rochester, Minn. USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1681-1687.

A szerző igen alapos, összefoglaló munkája a fenti kérdés jelenlegi helyzetéről (az USA-ban!) ad alapos áttekintést az irodalom és saját tapasztalatai alapján.

Az öntáguló fémstentek különböző formában és méretben készülnek, a gyártó cégektől és az alkalmazás helyétől függően. Behelyezésük endoszkópos vagy fluoroszkópos irányítással, speciális vezetődrót, ill. szett segítségével történik. Gyártanak műanyag borítású fémstenteket (covered metal stent) is. Így megelőzhető a daganat lumenbe növése, ami a fémstentek egyik legnagyobb problémája – drágaságuk mellett. A másik nem ritka szövődmény a fémstentek okozta vérzés, melyet mechanikus usuratio révén okoznak.

Az FDA az USA-ban csak malignus tumorok esetében támogatja a fémstentek használatát.

Nyelőcsőstentek: Inoperabilis nyelőcsőtumor vagy egyéb okok (radioterápia, ill. kemoterápia) következtében fellépő dysphagia kivédésére alkalmazzák. Prospektív, randomizált, ellenőrzött vizsgálatok szerint az átmeneti eredményesség 90%-os, és az öntágúló fémstent használata kevesebb procedúrával és rövidebb kórházi ápolási idővel jár, szemben más módszerekkel (például lézer).

Különösen jónak tartják a beavatkozást tracheooesophagealis fistulák esetén, akár nyelőcső-, akár tüdőrák okozta azokat. A covered metal stent használata ilyen esetekben előnyösebb, ami érthető. A fistula zárása 70–100%-ban sikeresen oldható meg. A beavatkozásra a nyelőcső középső szakasz tumorai a legalkalmasabbak. A magas, ill. cardiaközeli tumorok esetén sok, súlyos regurgitatiós, ill. aspiratiós szövődménnyel kell számolni, bár vannak újabb stentek, ahol egy billentyű segítésével egyirányúvá teszik a táplálék útját, megakadályozandó az említett szövődményeket.

A stent behelyezése sem szövődménymentes, többek között perforatio, vérzés, stentelmozdulás, elzáródás lehetnek a heveny, ill. késői szövődmények. A beavatkozás 0,5–2%-os mortalitással jár. A tanulmányok megegyeznek abban, hogy a szövődmények számát jelentősen emeli a megelőző radio- vagy kemoterápia, viszont a stent behelyezése után végzett kezelések növelik a túlélést. Egyedül a stentmigráció esélye nőhet meg ilyen esetekben.

A leggyakoribb késői szövődmény a stent tumorszövet okozta elzáródása. Ilyen esetekben endoszkópos lézer-, fotodinamiás kezelés, elektrokauter után újabb stent behelyezése – akár az előzően keresztül – javíthat a helyzeten.

Epeúti stentek: Elzáródásos sárgaság esetén a műtéti megoldást kell előtérbe helyezni. Kivételt csak az inoperabilis malignus elváltozások jelentenek, amikor az elzáródás áthidalása nem lehetséges műtéti úton (biliodigestiv anastomosis). Ilyen esetekben a stentbehelyezés a követendő út, mely transhepaticus és endoszkópos módon lehetséges. Az eljárás régóta ismert műanyag stentek segítségével. Ezek a stentek azonban könnyen elzáródnak, átmérőjüket az endoszkóp munkacsatornája limitálja.

A fémstentek előnyösebbek, de jóval költségesebbek. Két randomizált, prospektív tanulmány is bizonyítja a fémstentek előnyét, főleg az extrahepaticus tumoros elzáródásban. Csökken az endoszkópos beavatkozások (stentcsere) és a rehospitalizációk aránya. A stentbehelyezés módja (transpapillaris, ill. transhepaticus) nem befolyásolja a kedvező eredményeket. Főleg a várhatóan 4–6 hónaposnál hosszabb túlélés esetére ajánlják az expandabilis fémstenteket. A hepaticus villa tumora esetén – főleg, ha az resecabilis – inkább a preoperatív műanyagstentet javasolják, mert a fémstent nem távolítható el.

A tumoros benövés, ill. túlnövekedés ellen a bevont fémstent alkalmazása jöhet szóba. A beavatkozás során fellépő akut szövődmények (perforatio, ac. pancreatitis stb.) mellett a késői szövődmények közül az usuratiós vérzés és a stent malpositiója említhető meg.

Gastroduodenalis stentek: A gastroduodenalis tumoros elzáródások esetén az expandálódó fémstentbehelyezés eredményei azonosak a sebészi beavatkozásával. Elsősorban a duodenumstenosist okozó pancreastumor esetén alkalmazható. A stent behelyezése történhet röntgenernyő, ill. endoszkóp segítségével, általában ambuláns betegeken. A szövődmények lehetnek vérzés, perforáció, stentmigráció, tumoros vagy ételmaradékos elzáródás.

Colorectalis stentek: Segítségével a preoperatív decompressio oldható meg és a vastagbél-obstructio palliatív módon. A preoperatív decompressióval (a vastagbél szűkületét áthidaló expandáló fémstentek) elkerülhető a kétülésben történő tumoreltávolítás (primer resectio és második ülésben végzett reanastomosis). Ha a beteg alkalmatlan a tumor eltávolítására, akkor a stent behelyezése a passage-t biztosítja.

Sikeres colonstent-behelyezéssel foglalkozó tanulmány szerint az obstructiós tünetek (subileus) 93%-ban megszűnnek, átlagosan 8,6 nap múlva primer anastomosisosresectio végezhető 91,5%-ban. Egyetlen esetben volt szövődmény (perforatio). A bevont colonstent a daganatos colovesicalis, ill. colovaginalis fistula befedésére is használható.

A szövődmények általában hasonlóak a vastagbélstent-behelyezés esetén is (perforatio, stentmigráció, vérzés, elzáródás stb.).

A bevezetés lehet endoszkópos (az egész colonba) vagy radiológiai irányítású (csak a bal colonfél). Palliatív vastagbélstent-behelyezés után laxativumok, salakszegény étrend adása szükséges.

Farkas Iván dr.

Haematológia

A klinikai és biológiai paraméterekre támaszkodó score-rendszer prognosztikai értéke krónikus lymphoid leukaemia korai szakában. Leotard, S. és mtsai (Service d'Hematologie Biologique, Hopital Pitie-Salpetriere, 47, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, Franciaország): Hematol. J., 2000, *1*, 301-306.

A B-sejtes krónikus lymphoid leukaemiás betegek jelentős részének betegsége átmegy a kezdetinél kiterjedtebb formába.

A szerzők tanulmányozták azokat a paramétereket, amelyek e rossz irányú kimenetel előre jelzői lehetnek. 88 korábban kezeletlen B-CLL-es, Binet A stádiumú beteget vizsgáltak, s néhány szerológiai tényező szerepét analizálták. Ezek közül a solubilis CD23 (sCD23), a β2-mikroglobulin-(β2m), a laktátdehidrogenáz- és az albuminszint volt kiemelhető. Az eredményeket más, konvencionális klinikai és biológiai paraméterrel hasonlították össze univariancia és multivariancia statisztikai analízis útján. Az adatok arra utaltak, hogy: 1. a fenti paraméterek közül az sCD23 > 5,0 μ/ml mennyisége korrelált leginkább a betegség progressziójával és 2. az „A" stádiumú betegek (a hemoglobinszint 100 és 120 g/l és/vagy a lymphocytosis > 30×10^9/l), az axillaris nyirokcsomók és a hypogammaglobulinaemia voltak kapcsolatosak rosszabb betegségkimenetellel. Ez a négy változó alkalmas olyan scorerendszer kialakítására, amikor a betegek ≥ 2 score-érték mellett 66%-ban előrehaladott stádiumba kerülnek, ezzel szemben < 2 score mellett a betegek 12%-a kerül előrehaladott stádiumba és a progresszió ideje rövidül, ha a score növekszik. Ez a lelet alkalmassá teszi az sCD23-szint vizsgálatát a score-rendszer prognosztikai relevanciája tekintetében, s egyben a B-CLL kezelési stratégiája számára is jó kiindulópontot jelent.

Kiss Attila dr.

Ifosfamid bázisú kemoterápiás protokollok a lymphoma kezelésében: M. D. Anderson tapasztalatok. Hagemeister, F. B. és Donato, M. (Department of Lymphoma/Myeloma and Department of Blood and Marrow Transplantation, University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030-4095, USA): Eur. J. Haematol., 2001, *66*, 8-13.

A szerzők Houstonban az M. D. Anderson Cancer Centerben először a korai 70-es években kezdtek foglalkozni az ifosfamiddal. Ez az alkiláló ágens értékes, s könnyen kezelhető mellékhatásokkal rendelkezik a lym-

phomák terápiájában. Ennek a szernek kifejezett haszna volt a különböző kombinációkban, s nagyobb szerepet kapott mind a citoredukcióban, mind pedig az őssejt-mobilizációban, a transzplantáció előtt. Számos cytostaticus kombináció részévé vált, de az újabb kombinációkban szerepét továbbra is analizálni illik.

1974-ben kezdték először alkalmazni az ifosfamid tartalmú kombinációkat a relapsusba került lymphomás betegek kezelésében. IMV (ifosfamid, methotrexat, vincristin) kezeléssel az indolens lymphomákban 46, az agresszívekben 50% részleges remissziót (PR) lehetett elérni. Az IMVP-16 estében már etopozid került a kombinációba, s komplett remissziók is kialakultak. További fejlődést jelentett az AIVP-16 (amsacrin, ifosfamid, etopozid), amely 19, ill. 56%-os választ jelentett 21 indolens és 25 intermedier vagy nagy malignitású lymphomás betegben. Az MIME (methyl-gag, ifosfamid, methotrexat, etopozid) segítségével 10–33%-os CR-t és OR-rátából 54 és 71%-os eredményt lehetett regisztrálni. Sajnos a betegek nagy hányadában viszonylag hamar relapsus, illetve progresszió lép fel. Nem csak NHL-ben, hanem Hodgkin-kórban is alkalmazható a kombináció MOPP-like terápiát követő relapsusban.

Amikor a mesna alkalmazhatóvá vált, akkor született az MINE-protokoll, mely mesnát, ifosfamidot, mitoxantront s etopozidot tartalmaz. Megfelelő mesna alkalmazása mellett 1,33–1,5 g/m^2/nap dózisú volt az ifosfamid. Előfordult már, hogy megfelelő óvintézkedések mellett az I. dózisa akár 5 g/m^2 fölé is emelhető volt. Az MINE-ESHAP protokoll hat ciklust jelent MINE-ből, majd ezt követi 3 ciklusban ESHAP, mint késői intenzifikáció része. Jó eredményeket értek el akkor, ha a β2-mikroglobulin-, LDH-értékek nem voltak magasak. További fejlődést jelentett a paclitaxelnek az MINE protokollba tétele, s így az MINT protokoll alakulhatott ki.

A PARMA trialnak a DHAP (dexamethason, cytarabin, cisplatin) kezeléssel és haemopoetikus őssejtátültetéssel nyert jó eredményei nyomán 48 beteget kezeltek két ciklusú MINE-vel, melyet ugyancsak két ciklusú ESHAP követett, majd csontvelőnyerés, aztán BEAC kemoterápia következett, melyet csontvelői rescuevel egészítettek ki.

1988-ban agresszív lymphomában szenvedő betegeket „alternáló hármas kemoterápiával" (ATT) kezdtek kezelni. Ebben ASHAP (doxorubicin, methylprednisolon, cytarabin, cisplatin) kombinációt M-BACOS (methotrexat, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, methylprednisolon), majd MINE követett. A kezelésben besugárzást is alkalmazhattak, ha nagy tumortömeg volt jelen. Tovább lehet a sort folytatni azzal, hogy a prognosztikai indexeknek megfelelően, ha 2-nél nagyobb a szám, akkor CHOP helyett CHOP-CMED (cyclophosphamid, methotrexat, etopozid, dexamethason) volt alkalmazható. A tumorscore (TS) lehetett 3-nál is nagyobb, ez esetben IdSHAP (idarubicin, methylprednisolon, cytarabin, cisplatin) protokollt M-BId-COS (methotrexat, bleomycin, idarubicin, cyclophosphamid, vincristin és methylprednisolon) követhetett két ciklusban. Komplett remisszió elérésekor MINE következhetett vagy nagy dózisú ifosfamid és etopozid és nagy dózisú ifosfamid és mitoxanthron, melyet BEAM (carmustin, etoposide, cytarabin, melphalan) s PBSCT (perifériás autolog őssejt-transzplantáció) követett. Hatvan év feletti életkorú betegekben random módon hyperCHOP-val (CHOP cyclophosphamid dózis escalatiójával) vagy módosított ATT-vel kezeltek.

Nagy dózisú ifosfamidot nagysejtes NHL-ban alkalmaztak. A dózistartomány 10 g/m^2 is lehetett. Az etoposide dózisa is elérhette a 900 mg/m^2 értéket. Nagy dózisú ESHAP alkalmazása is sorra kerülhetett (például 800 mg/m^2 etoposide és standard dózisú methylprednisolon, cytarabin és cisplatin). A beavatkozásokat autolog csontvelő-átültetés követte.

Mindezek alapján a jelenleg használt ifosfamid/etoposide kombinációk az agresszív hisztológiájú lymphomák standard relapsusterápiájának részei. Természetesen a kezeléseket őssejt-transzplantációval egészítik ki. Tervezik a taxol és a topotecan beállítását is. További terv, hogy az ifosfamidot iniciális terápia részeként is alkalmazzák. A monoklonális antitestek bevonása is következhet.

Kiss Attila dr.

Iatrogén ártalmak

Ofloxacin okozta diabetes insipidus. Bharani és mtsai (Dept. of Medicine, MGM Medical College and MY Hospital, Indore 452001, India): BMJ, 2001, *323*, 547.

Veseeredetű diabetes insipidus előfordult már lítium, metoxyfluoran, D-vitamin és demeclocyclin adagolását követően. Most újabb gyógyszernek, az ofloxacin tartalmú Tarividnak a diabetes insipidust indukáló káros hatásáról számolnak be.

Egy 25 éves férfit lázzal, száraz köhögéssel és 3 napig tartó nehézlégzéssel vettek fel a kórházba. Az előző héten influenzaszerű megbetegedése volt, amelyre az orvos 3 napon át 2 g ampicillint adott. Felvételekor a beteg lázas volt és nehezen lélegzett; pulzusa 130, vérnyomása 110/70 Hgmm volt és percenként 35-ször lélegzett.

A mellkas-röntgenfelvételen mindkét lebeny infiltratiója látszott pleuralis reakció nélkül és a szívárnykép is normális volt. Tipikus kétoldali pneumoniát diagnosztizáltak, amelyet 2 millió egység penicillin G-vel kezeltek naponta négyszer, 8 óránként 60 mg gentamicint, 2 × 500 mg clarithromycint, továbbá 400 mg metronidazolt adagoltak 8 óránként. Kapott még a beteg mucolyticus iv. folyadékot, vitaminokat és intranasalis oxigént.

A felvételek utáni harmadik napon a javulást gyengének találták, ezért 200 mg ofloxacint kapott kétszer naponta. Javulni kezdett, de az 5. napon polyuria lépett fel (> 20 l naponta), nagy szomjúságérzéssel. Ofloxacin kiváltotta diabetes insipidusra gyanakodtak, ezért a gyógyszer adagolását megszüntették. A vizelet mennyisége fokozatosan csökkent és a szomjúság megszűnt. Amint a javulás folytatódott, ismét napi 400 mg ofloxacint adtak, ami a vizelet menynyiségét ismét megnövelte, összefüggésben a polydipsiával. Az ofloxacin adagolását ezért végleg leállították. A *Staphylococcus aureus* okozta fertőzést végül ceftriazonnal és cloxacillinnel szüntették meg.

Minthogy a diabetes insipidus visszatért, amikor az ofloxacint ismét adagolták és megszűnt, amikor adását abbahagyták, közöttük okozati összefüggést lehet feltételezni. Az irodalomban erről még nem jelent meg közlemény, ezért a gyártót és a központi gyógyszerellenőrző szervezetet megfigyelésükről tájékoztatták.

Az interakció mechanizmusa nem ismert, de hasonló lehet, mint a lítium és a demeclocyclin esetében, amelyek az antidiureticus hormonnal interferálnak a vizeletgyűjtő vezetékekben.

Makay Sándor dr.

Intenzív betegellátás

Lélegeztetési szűrő és tüdőgyulladás az intenzív terápiában: sok a megoldatlan kérdés. Gastmeier, P. Beck, K. D., Lode, H. (Orvosi Mikrobiológiai Intézet Hannover, Német-

ország, Tüdőklinika Hannover, Németország, Berlini Szabadegyetem Akadémiai Oktató Kórház Tüdőosztály, Berlin, Németország): DMW, 2001, *126*, 835-839.

Az intenzív ellátásra szoruló betegek leggyakoribb fertőzése a lélegeztetéssel kapcsolatos tüdőgyulladás, melynek gyakorisága 1000 respiratiós naponként kb. 10 eset. Éppen ezért elengedhetetlen a belégzett levegő nedvesítése akár aktív úton (párásítóval), akár passzív úton, lélegeztetési szűrő segítségével.

A mai napig nem dőlt el, hogy alkalmas-e a szűrő a tüdőgyulladás megelőzésére, vagy sem.

A lélegeztetéshez használt filterek két fajtáját különböztetjük meg: az egyik főleg nedvesít, hő és páracserélő, higroszkopikus, a másik elsősorban a mikroorganizmusokat szűri ki, hidrofób és csak másodsorban hő- és nedvességcserélő. Végül léteznek mindkét tulajdonsággal rendelkező kombinált szűrők is.

A tanulmány szerzői három kérdésre keresték a választ:

1. Befolyásolja-e a tüdőgyulladás előfordulási gyakoriságát a filter használata?
2. Milyen gyakran kell szűrőt cserélni?
3. Melyik típusú filter a legjobb?

A szerzők tanulmányozták az összes elérhető, 1990–2000 között megjelent, e témával foglalkozó közleményt. Az első kérdésre a válasz nem egyértelmű, csupán egy tanulmányban volt szignifikáns az előny, melyet a szűrő használata jelentett. A lélegeztetési filter ideális használati ideje is bizonytalan, 24 órától 7 napig terjedt. Nem sikerült megfelelő választ találni a harmadik kérdésre sem: a szerzők nem találtak szignifikáns különbséget a tüdőgyulladás gyakoriságában a különböző típusú szűrők használatakor.

Egyértelmű viszont, hogy költséghatékony nedvesítési módszert jelent, melynek nincs kontraindikációja. További költségmegtakarítás a ritkább szűrőcsere. *Davis és mtsai* tanulmányában háromnaponkénti filtercsere nem növelte a fertőzési rizikót.

Danczig Ágnes dr.

Intenzív inzulinterápia az életveszélyesen súlyos állapotú betegekben. Van Den Berghe, G. és mtsai (Dept of Intensive Care Medicine, University Hospital Gasthuisberg, University of Leuven B-3000 Leuven, Belgium): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1359-1367.

Ismeretes, hogy a stressz okozta hyperglykaemiák igen nagy szerepet játszanak különböző, így elsősorban cerebrovascularis betegségek (stroke, myocardialis infarctus) végső kimenetelének megítélésében. A leuveni katolikus egyetemi kórház munkatársai a hyperglykaemia súlyosbító szerepét tovább gondolva saját – elsősorban sebészi típusú – intenzív osztályukon kezelt betegek körében vizsgálták meg a legutolsó 1 évben azt, hogy különböző fokú hyperglykaemiás betegeik esetében az intenzív módon, vagy konvencionálisan adott inzulinkezeléssel uralt vércukorszint mennyiben befolyásolja a betegek további sorsának alakulását.

Intenzív osztályukon zömmel szívsebészeti beavatkozás után oda helyezett betegek voltak, közülük 59%-nak coronaria bypass műtéte, 27%-nak billentyűpótlása és 14%-nak a kettő kombinációja volt a beavatkozás lényege. Összesen 1548 betegről volt szó, akiknek 13%-ában szerepelt a kórelőzmény adatai között a diabetes és 5%-uk részesült inzulinkezelésben. A betegeket 2 csoportra osztották, a betegek fele konvencionális inzulinkezelést kapott (infúzióban 50 E Actrapid HM 50 ml fiziológiás sóoldatban), amit pumpa segítségével juttatta be akkor, amikor a vércukorszint meghaladta a 12 mmol/l értéket, és a kezelést úgy irányították, hogy a vércukorszint 10,0–11,1 mmol/l között legyen. A betegek másik felében alkalmazott intenzív kezelés annyiban tért el az előzőtől, hogy az infúziót már a 6,1 mmol/l feletti vércukorértéknél megkezdték, és a kezelés folyamán arra törekedtek, hogy az a normoglykaemiás tartományban maradjon (4,4–6,1 mmol/l), a maximális inzulinadag 50 E/óra körül volt. Az osztályra érkezéskor valamennyi beteget intravénás glukózzal kezdték kezelni (200–300 g/24 óra), majd a következő naptól a beteg állapotának megfelelően csökkentették a parenteralis, valamint az enteralis terápiát, és fokozatosan tértek rá a per os táplálásra.

A kétfajta kezelés több tekintetben is különbözött egymástól az eredményeket tekintve. Az intenzív inzulinkezelésben részesültekből 35 beteg halt meg (4,6%), ezzel szemben a konvencionális módon kezeltek közül 63 beteg (8,0%), a halálozási kockázat csökkenése a 2 csoport között így 42%-nak bizonyult. Illesztve és ismételve időközi analízissel ez a különbség még mindig 32%-nak adódott. A halálozást tekintve a legkifejezettebb csökkenés a septikaemiával szövődött sokszervi elégtelenségben szenvedők között volt. A kétfajta kezelési mód közötti különbség abban is megnyilvánult, hogy az intenzív módon inzulinnal kezeltek között az intenzív osztályon 5 napnál hosszabb ideig való tartózkodás esetén a halálozás 10,6% volt, szemben a konvencionális módon kezeltek 20,2%-ával.

Az intenzív részlegen kezeltek szövődményeinek bontásában az arányok ugyancsak lényegesen jobbak voltak azokban a betegekben, akiket intenzív módon kezeltek, és igyekeztek számukra a normoglykaemiás állapotot biztosítani. Így a kórházban eltöltött összes idő vonatkozásában a halálozás 34%-kal, az antibiotikumot igénylő septikaemiák 46%-kal, a heveny veseelégtelenségen dialysist vagy haemofiltratiót igénylők aránya 41%-kal, a vvt-massza-transzfúzióban részesültek 50%-kal, továbbá az életveszélyes súlyosságú állapothoz társuló polyneuropathiák 44%-kal csökkentek (ez utóbbiakban az 5 napnál és 14 napnál is hosszabb időt igénylő légzéstámogatás vonatkozásában).

A tanulmány egyértelműen bizonyítja, hogy az intenzív osztályra került betegekben exogén inzulin bejuttatásával a normoglykaemia elérése a morbiditást és mortalitást egyértelműen kedvezően befolyásolta, függetlenül attól, hogy a betegek előzményében diabetes szerepelt-e.

Iványi János dr.

Katasztrófamedicina

Az USA antiterrorista egészségügyi választerveinek első nagy próbája. McCarthy, M. Lancet, 2001, *358*, 941.

A manhattani St. Vincent Kórház orvosigazgatója, amint értesült a World Trade Centert (WTC) ért terrortámadásról, életbe léptette a katasztrófatervet, és a személyzet tagjait a kórház előre meghatározott pontjaira küldte, hogy előkészítsék a sérültek fogadását, akiknek a számát akkor 20 000–30 000 körülire becsülték.

A WTC körül zűrzavar uralkodott. Az égő tornyokról lehulló omladék miatt a város katasztrófakezelési hivatalát is ki kellett üríteni. A 47 emeletes épület, sok millió dolláros vezérlőközpontjával nemsokára szintén tüzet fogott és összeomlott. A helyzet drámaian romlott, mikor mindkét torony ledőlt, megölve a foglyul ejtett csaknem 5000 dolgozó túlnyomó többségét és százakat az odasiető mentő személyzetből. A halottak között

volt néhány a város katasztrófaelhárító főtisztviselői közül, akik a helyszínen irányították a mentést.

A városi katasztrófaelhárítás felkészültségének köszönhetően a New York-i vészhelyzeti orvosi szolgálat folyamatosan működött. A New York-i illetékesek a terrortámadás veszélyét, ha nem is ilyen mértékűt, már korábban komolyan vették. A St. Vincent a szokásos vészhelyzeti gyakorlatát augusztusban tartotta, és ennek eredménye meg is látszott, mert a szeptemberi válasz teljes volt, a katasztrófa után egy órával, mielőtt még áldozatok beérkeztek volna, 400 orvos volt a megfelelő helyen.

Washingtonban T. Thompson egészségügyi miniszter ugyanakkor elrendelte a nemzeti katasztrófaorvosi rendszer országos aktiválását, készültségbe helyezve 80 katasztrófaelhárító orvosi csoportot. Ezeket a – főleg a privát szektorban tevékenykedő orvosokból és segédszemélyzetből álló – csoportokat speciálisan kiképezték és felszerelték, így gyorsan elérik a károsodott területeket és orvosi segélyt nyújtanak. Öt ilyen csoportból 121 főt telepítettek New Yorkba és Washingtonba. Rajtuk kívül hét temetkezési csoportot telepítettek az érintett körzetbe. Ezek személyzete patológusokból és igazságügyi orvosszakértőkből is áll, akik a halottak azonosításában és elhelyezésében segítenek.

Az USA Betegségellenőrző és Megelőző Központja (CDC) a nemzeti gyógyszerraktárból küldött előre összeállított csomagokat. Mindegyik ilyen csomag néhány teherautónyi orvosi felszerelést tartalmaz, gyógyszerekkel és kötszerekkel. A szállítmány a katasztrófa estéjén megérkezett New Yorkba. Ezen felül a központ még 80 000 tasak iv. folyadékot, 600 respirátort küldött, és intézkedett több, mint 50 000 adag tetanus-diphtheria vakcina szállításáról.

A New York környéki katasztrófaelhárítási orvosi csoport nem várt a washingtoni utasításra, hanem mozgósította a személyzetét – mivel a telefonvonalak bedugultak – interneten keresztül. Aznap 13 órára a csoport 26 tagja sátrakkal, generátorokkal és egyéb felszereléssel a helyén volt a tábori kórházban, amelyet a WTC-től 20 saroknyira állítottak fel.

A New York-i kórházak végülis 3300 sérültet láttak el, köztük a mentés résztvevőit, akik a túlélők keresése közben sérültek, és 339 beteget vettek fel, akik közül 12 meghalt. A tornyokban tartózkodók számához képest azoké, akik élve elértek a traumatológiai osztályra, igen kevés volt. Így tulajdonképpen nem volt mód meggyőződni arról, mennyi sérült ellátására képes a rendszer tömeges igény esetén.

A tábori kórház sátrait végül közelebb rendelték a katasztrófaterülethez, és az előzetes azonosítást végző katasztrófa temetkezési csoport rendelkezésére bocsátották.

[Ref.: Az USA hatóságai már régebben számítottak valamilyen terrortámadásra, ezért számos előkészületet tettek. L. „Közegészségtani felkészülés a biológiai terrorizmusra az Egyesült Államokban" c. OH-beli referátumot.

Magyarországon a Népegészségtan tankönyv rövidesen megjelenő V. kiadása (Semmelweis Kiadó) már tartalmaz fejezeteket a társadalmi epidemiológiáról, a vegyi katasztrófaállapotokról, a katasztrófaállapotokkal kapcsolatos népegészségügyi feladatokról és a bioterrorizmus megelőzéséről.]

Dési Illés dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Weil-kór csontvelői érintettséggel – vaddiógyűjtést követően. Wenz, M., Gorissen, B., Wieshammer, S. (Medd. Klinik I. des Klinikum Offenburg, Offenburg, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 1132-1135.

A klinikára egy közeli kórházból egy 65 éves férfit utaltak be anuria és orrvérzés tüneteivel. A hospitalizáció előtt néhány nappal erős izom- és ízületi fájdalmai voltak és hidegrázása. Az anamnézis során kiderült, hogy a tünetek előtti hetekben vaddiót gyűjtött, többnyire egy kis folyó partjain, melyről közismert, hogy nagyszámú patkánynak ad otthont.

A beteg fizikális vizsgálata során icterust észleltek a bőrön és a sclerán és petechiákat, az alsó lábszáron. Laboratóriumi vizsgálattal thrombocytopeniát, hyperbilirubinaemiát, emelkedett vesefunkciós értékeket, C-reaktív protein szintet találtak. A Leptospira elleni antitesttiterek emelkedettek voltak, sőt a csontvelői macrophagokból ezüstimpregnációs technikával Leptospirára emlékeztető mikrobákat mutattak ki.

A beteg az intenzív osztályon azonnal infúziót kapott – így a dialysis elkerülhető volt – és iv. penicillinterápiát kezdtek. Ennek eredményeként megszűnt a thrombocytopenia, normalizálódott a bilirubinszint s a beteg két hét múlva gyógyultan távozhatott.

A klinikai kép, a leletek és az anamnézis alapján a szerzők Weil-kórt diagnosztizáltak. A diagnózist megerősítette a specifikus antitestek kimutatása ELISA-technikával. Felsorolják a differenciáldiagnosztikai lehetőségeket (CMV, Hanta-vírus) és a terápiával kapcsolatban utalnak a tetraciklinkezelés hasonló hatékonyságára. A Leptospirosis Németországban bejelentési kötelezettséggel jár – 2000-ben 44 esetet jelentettek be, ebből 18 volt Weil-kór. A letalitás 2,5 és 24,1% között volt.

[Ref.: A Leptospira interrogans szerovariánsai közül kétségtelenül a L. icterohaemorrhagiae okozza a legsúlyosabb kórképet, kezeletlen esetben magas letalitással – a Weil-kórt. A patkány a hordozója és vizelettel (vízben felhígult) fertőz. Általában foglalkozási betegség (csatornamunkások, bányászok), de mint a példa mutatja, más eshetőségek is fennállnak. Különösen fontos a kutyák közvetítő szerepe, célszerű ezért a kutyákat a rendelkezésre álló bivalens (L. icterohaemorrhagiae + L. canicola) vakcinálásban részesíteni.]

Kétyi Iván dr.

Nephrológia

Analgeticumhasználat és vesefunkció férfiakban. Rexrode, K. M., Buring, J. E., Glynn, R. és mtsai (Division of Preventive Medicine, Brigham and Nomen's Hospital, 900 Commonwealth Ave., Boston, MA 02215, USA [J. Midae Gaziano, M. D.]): JAMA, 2001, *286*, 315-321.

Az elmúlt 50 évben számos tanulmány született a különböző analgeticumok és a krónikus veseelégtelenség kapcsolatáról. A bostoni kutatócsoport 11 032, kezdetben egészséges férfi analgeticum használatának vesefunkcióra kifejtett káros hatását vizsgálta 14 éves (1982–1995) követési idő alatt. A vizsgálati alanyoknak 6 havonta kellett kérdőívet kitölteni az elmúlt időszakban szedett aspirin-, acetaminophen- és NSAID-, valamint kombinált készítményekről. Az így nyert adatokat utólagosan, telefoninterjú alapján ellenőrizték, a korrelációs koefficienst 0,45–0,76-nak találták az egyes analgeticumtípusokra vonatkozóan. Adatokat gyűjtöttek a betegek kórelőzményéről (hypertonia, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus, dohányzás, alkoholexpozíció, életmód és fizikai aktivitás), cardiovascularis és egyéb eseményekről a vizsgálati idő alatt.

A betegektől származó plazmamintákat –82 °C-on tárolták, a kreatininmeghatározáshoz az automatizált Jaffe-módszert használták. A szérumkreatinint 133 mmol/l felett, a clearance-t 55 ml/min alatt tekintették kórosnak. A statisztikai elemzésnél t- és χ^2-tesztet használtak (SAS version 6.12), az adatokat életkorra korrigálták. Az analgeticumhasználat szempontjából a betegeket 4 csoportra osztották (< 12 tabl., 1500 tabl., 2500 tabl. vagy ennél több), korcsoportonként vizsgálták a szérumkreatininnel és kreatinin clearance-szel való korrelációt. Multivariációs analízissel elemezték a potenciális renalis rizikófaktorok (életkor, BMI, hypertonia, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus, cardiovascularis betegségek, fizikai aktivitás) szerepét a vesefunkció romlásában.

Nem találtak szignifikáns kapcsolatot az acetaminophen, aspirin és más NSAID szerek használata és a csökkent kreatininclearance és emelkedett szérumkreatinin között még azon férfiakban sem, akik a vizsgálati periódus alatt 2500 (kb. 3–4 tabletta/hét) vagy több tablettát vettek be. A rendszeresen analgeticumszedőknek általánosságban több egyéb, esetleg még nem diagnosztizált betegsége van, ez vezet a fájdalomcsillapító szedéséhez és egyben magyarázza a krónikus veseelégtelenség gyakoribb előfordulását is.

A vizsgálat értékelhetőségét korlátozza, hogy csak viszonylag egészséges, fehér férfiak adatait dolgozták fel. Előnye az eddigi felmérésekkel szemben, hogy prospektív módon követte az analgeticumhasználat és a veseelégtelenség kialakulása közötti kapcsolatot. Egy adott alapbetegség (például hypertonia, diabetes stb.) mellett fellépő veseelégtelenség vizsgálatakor, retrospektív módon felvéve az adatokat, gyakoribbnak találjuk az analgeticumszedés előfordulását, de nem egyértelmű, hogy ez hozzájárul-e a veseelégtelenség kifejlődéséhez. Ennek tisztázása további kutatásokat igényel, a szerzők szerint újra kell értékelnünk a kezdetben normális veseműködésű egyének mérsékelt analgeticumszedésének vesekárosító hatását.

Lukács Patrícia dr.

Csökkent vizeletkoncentrálás komplett aquaporin-1-hiány következtében. King, S. L., Choi, M., Fernandez P. C., és mtsai (Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 175-179.

Az aquaporin-1 – a szervezet vízcsatornáit alkotó fehérje – izolálása először a vörösvértestek és a proximalis vesecsatornák membránjáról történt. A fehérje génje a 7. kromoszómán helyezkedik el a Colton-vércsoport-antigénnel együtt. A Colton-antigén polimorfizmus az aquaporin-1 extracellularis doménjének 1 aminosavval történő cseréjét jelenti. A nemzetközi vércsoport referencia laboratórium csak 6 családot tart nyilván, ahol hiányzik a Colton-antigén. Három ember volt homozigóta az aquaporin-1 gén mutációját illetően, náluk a vörösvértestek membránjából hiányzott vagy csak minimális mennyiségben volt jelen az aquaporin-1. Meglepő módon ez nem járt klinikai következményekkel. Mivel az aquaporin-1 a vesében a proximalis tubulusban, a Henle-kacs vékony leszálló szárában és a vasa recta leszálló ágaiban mindig kimutatható, feltételezhető volt, hogy aquaporin-1-hiány esetén a szervezet vízháztartása is károsodik, de ez csak szélsőséges helyzetekben válik nyilvánvalóvá.

A szerzők két aquaporin-1-hiányban szenvedő nőt vizsgáltak. Egyikük homozigóta volt az aquaporin-1 első exonjának hiányát tekintve, másikuknál szintén az első exon homozigóta mutációját észlelték, de nem voltak rokonok. Az aquaporin-2 mindegyiküknél kimutatható volt. A kórelőzményt illetően az elsőnél spontán abortus, majd a 2. terhesség után, ill. a 3. terhesség alatt gyermekénél súlyos haemolysis lépett fel, a beteget kevés vizenyő, napi 3–4 l folyadékfogyasztás jellemezte. A másik esetben zavartalan terhességek után negatív statust észleltek, a folyadékforgalom napi 2 l körül volt.

A vizsgálatok első napja során a folyadékfogyasztás és a diuresis, az endogén kreatininclearence, a szérum- és vizeletozmolalitás és a plazma vasopressin szintjének meghatározása, valamint fizikális és ultrahangvizsgálat történt. Ezt 21–23 órás szomjazás követte, majd 1 µg desmopressint kaptak a betegek, és 2 óráig mérték a vizelet ozmolalitását. Ezután az egyik vizsgált hypertoniás sóoldatot (3%, 10 ml/min sebességgel) kapott 15 órás folyadékmegvonás után, mivel előzőleg a desmopressin után bőrkiütése támadt. Másikuk a hypertoniás sóoldattal iv. desmopressint is kapott. A koncentrálási próbát 3 nap múlva vízterhelés követte (20 ml/tstkg), mely során a vizelettel veszített folyadékot azonos mennyiségű vízzel folyamatosan pótolták. A vizsgálatok során lítium, ozmotikus és szabadvíz-clearence meghatározás is történt.

A napi folyadékfogyasztás 1,9, ill. 1,6 l, a vizelet 1,5, ill. 1,2 l volt. A szomjazás 2,7, ill. 2 kg-os súlyvesztességet (3,3 és 2,7%) okozott, ez alatt a szérum ozmolalitása 280–287, ill. 288–294 mozm/kg között, a vasopressinszint pedig 1,5–4,7, ill. 1,6–5,3 pg/ml között változott. A vizelet ozmolalitása ennek ellenére nem emelkedett 421, ill. 460 mozm/kg fölé. Vízterhelés után a vizelet maximálisan híg lett (80 mozm/kg). A glomerulusfiltráció is normális volt (146,3, ill. 128,9 ml/min).

Az aquaporinok mutációja számos esetben járt klinikai tünetekkel (0. típus cataractával, a 2. típus diabetes insipidussal, az 5. abnormális transzportja Sjögren-szindrómával). Ez a tanulmány arra hívta fel a figyelmet, hogy a vizsgáltakban az aquaporin-1-hiány kevés klinikai tünettel jár, és nem a vízreabsorptio csökkenése miatt vezetett a koncentrálóképesség mérséklődéséhez. A jó koncentrálóképességhez ugyanis az anyagok megfelelő ellenáramlása is kell, melyet a Henle-kacs vastag felszálló szárának aktív NaCl-reabsorptiója, ill. a leszálló szár és az intersticium közötti vízvándorlás tesz lehetővé. A vizsgálatban a vízterhelés során elért diuresis, a szabadvíz-clearence és lítiumclearence normális volt, és ugyancsak jó volt a glomerularis filtratio is. Ez arra utal, hogy megfelelő volt a distalis nephron NaCl-reabsorptiója és a proximalis tubulusból történő absorptio sem csökkent, mert utóbbi esetben a tubuloglomerularis feed-back miatt mérséklődött volna a glomerularis filtratio is. Ez az észlelés ellentétes az aquaporin-1-hiányos egerekben tapasztaltakkal, itt ugyanis polyuria, folyadékmegvonásra súlyos dehidratio és csökkent glomerularis filtráció jelentkezett.

Az emberben működő kompenzációs mechanizmus még megfejtésre vár. Az valószínű, hogy az aquaporin-1 a vese velőállományában lévő ozmotikus grádiens kialakításához szükséges, talán lassítja a vasa recta keringését és/ vagy a Henle-kacs leszálló szárán segíti a víz transzportját.

Kovács Andrea dr.

Az irbesartan angiotenzinreceptor-antagonista vesevédő hatása nephropathiás 2. típusú diabeteses betegekben. Lewis, E. J. és mtsai (Rush-Presbyterian-St Luke's Medical Center, 1650 W Harrison, Chicago, IL 60612, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 851-860.

A diabetes mellitus jelenleg az Egyesült Államok lakosságának több, mint 6,5%-át érinti, és a végstádiumú ve-

sebetegségek 40%-áért felelős. A korábbiakban megállapították, hogy az angiotenzin II hatásának antagonizálása vesevédő tulajdonságú a nephropathiás 1. típusú diabeteses betegekben, de nem ismeretes, hogy mi a helyzet a 2. típusú megbetegedésben. Azt a kérdést kívánták eldönteni az „Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial" vizsgálatban, hogy az irbesartan angiotenzinreceptor-antagonista, ill. a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipin lassítja-e a 2. típusú diabeteses betegekben a nephropathia előrehaladását, függetlenül a szisztémás vérnyomást csökkentő képességétől.

1715 hypertoniás nephropathiás 2. típusú diabeteses beteget sorsoltak be az angiotenzinreceptor-antagonista irbesartan (300 mg/nap), ill. a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipin (10 mg/nap) vagy placebo csoportba. A csoportokat összehasonlították a szérumkreatinin-szint megkettőződésének időpontja, végstádiumú vesebetegség kialakulása, ill. bármely eredetű halál bekövetkezése alapján. A csoportokat összehasonlították egy másodlagos végpont, cardiovascularis szövődmény kialakulásának időpontja alapján is. A követés átlagos ideje 2,6 év volt. A célvérnyomás 135/85 Hgmm volt. Az irbesartan csoportban kevesebb halálozás fordult elő, mint a placebo csoportban, bár ez nem volt szignifikáns. Az amlodipin csoportban viszont szignifikánsan magasabb volt a pangásos szívelégtelenség előfordulása, mint akár az irbesartan csoportban, akár a placebo csoportban. Egyetlen alkalommal a szérumkreatinin-szint olyan gyorsan emelkedett, hogy ez felvetette az arteria renalis stenosisának lehetőségét, ezért a tanulmányt ebben az esetben megszakították. A placebo csoportban és az amlodipin csoportban kevesebb hyperkalaemia (2, ill. 3 beteg) fordult elő, mint az irbesartan csoportban (11 beteg), ez szignifikáns volt. Mindösszesen a betegek 23,7%-ában kellett megszakítani a tanulmányt klinikai cardiovascularis esemény miatt, de az előfordulásban nem volt csoportkülönbség. Az irbesartan csoportban szignifikánsan kevesebb beteggel történt gyógyszerrel kapcsolatos kedvezőtlen esemény, mint a két másik módon kezelt betegcsoportban. A szérumkreatinin-szint megkettőződésének kockázata 33%-kal alacsonyabb volt az irbesartan csoportban, mint a placebo csoportban, és 37%-kal alacsonyabb, mint az amlodipin csoportban. A szérumkreatinin-szint 24%-kal lassabban emelkedett az irbesartan csoportban, mint a placebo csoportban és 21%-kal lassabban, mint az amlodipin csoportban. A végstádiumú veseelégtelenség 23%-kal ritkábban alakult ki az irbesartan csoportban, mind a másik kettőben. Arra a kérdésre, hogy vajon az angiotenzin II hatását visszaszorító két gyógyszercsoport, az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-antagonisták egyenértékű-e a vesevédő hatásban, nem kívánnak válaszolni, de idézik, hogy az irbesartannal szemben a „The Ramipril Efficacy in Nephropathy" tanulmány csak az 1. típusú betegekben tudott nephroprotectiv hatást felmutatni.

Arra következtettek, hogy az irbesartan angiotenzinreceptor-antagonista vesevédő hatása kétségtelen a nephropathiás 2. típusú diabeteses betegekben. Ezt nem magyarázta a vérnyomáscsökkenésben kimutatható különbség.

Radó János dr.

Urotenzin II szerepe dializált betegeken. Totsune, K., Takahashi, K., Arihara, Z. és mtsai (Second Dept. of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryo-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japán): Lancet, 2001, *358*, 810-811.

Az urotenzin II peptid erős vasoconstrictor, mely endothel által mediált vasodilatator hatással is rendelkezik. A japán kutatócsoport az urotenzin II koncentrációját mérte a plazmában és az urotenzin II és receptorának expresszióját vizsgálta különböző humán szövetekben. 24 egészséges önként jelentkező, 14 mérsékelt veseelégtelenségben szenvedő, valamint 12 hemodializált beteg plazmamintáit vizsgálták. A szövettani mintákat (agy, hypophysis, szív, vese, colon) 13, random módon kiválasztott necropsia kapcsán, mellékveseműtétek alkalmával, illetve placentából nyerték. A plazma urotenzin II-szerű immunreaktivitását RIA-módszerrel (^{125}I-urotenzin II) mérték.

Az egészséges csoportban 4,4 fmol/ml plazmaszintet mértek, a mérsékelt veseelégtelenségben szenvedő csoportban ennek kétszeresét, a dializált csoportban háromszorosát találták. A dialízist nem igénylő krónikus veseelégtelenségben szenvedő csoportban a szérumkreatinin 290 mmol/l volt, alapbetegségük krónikus glomerulonephritis, diabetes mellitus, autoimmun kórkép, arteriosclerosis, myeloma multiplex, analgeticumnephropathia volt. A plazma urotenzin II koncentrációja hemodialízis után nem változott. Az urotenzin II praecursorát és receptorát kódoló messenger RNS jelen volt az agyban, szívben, vesében és mellékvesében, colonban, placentában. Az urotenzin II imunreaktivitást vizeletben is detektálták, a veseelégtelenségben észlelhető szintemelkedést a csökkent excretióval magyarázták, emellett a túlprodukció szerepét is felvetették. A PCR-analízis szerint számos perifériás szerv lehet a plazma urotenzin II targetszerve, és ezen szervekben urotenzin II termelés is történhet. Az urotenzin II egyaránt szerepelhet keringő vasoactiv hormonként, lokális paracrin vagy autocrin faktorként a cardiovascularis regulációban. Az angiotenzin II antagonisták és endothelinantagonisták néhány cardiovascularis és vesebetegségben már használatosak, ezen betegségek kezelésében az urotenzin II antagonisták kifejlesztése új lehetőségeket eredményezhet.

Mácsai Emília dr.

Neurológia

Az agyi P/Q típusú kalciumcsatorna dysfunctiójával társuló epilepszia. Jouvenceau, L. H., Eunson, A., Spauschus, V. és mtsai (University Dept. of Clinical Neurology, Institute of Neurology, University College London, Quan Square, London WCTN 3BG, Anglia): Lancet, 2001, *358*, 801-807.

A szerzők egy 11 éves epilepsziás beteg esetét ismertetik, akinél 3 éves kortól éjszakai generalizált tónusosclonusos nagyrohamok mellett napközben absence-ok jelentkeztek. Az éjszakai rohamok 8 éves kortól megszűntek, de az absence-ok továbbra is fennmaradtak. Ugyanekkortól spontán kezdetű, több óráig tartó, járászavarral, dysarthriával, diplopiával és összeeséssel jellemezhető rohamok jelentkeztek, neurológiai statusában pedig permanens járási és végtagataxiát találtak. EEG-vizsgálat megerősítette a generalizált epilepsziát. Acetazolamidkezelés mellett a rosszullétek száma csökkent, de az epilepszia változatlan maradt. Jelenleg a beteg lamotriginkezelésben részesül.

Perifériás vérből izolált DNS felhasználásával igazolták a feszültségfüggő kalcium- (Ca-) csatorna αa1 alegységét kódoló CACNA1A gén pontmutációját (C5733T), mely az 1828-as aminosavpozícióban stopkodont eredményezett, és így csonkolt protein termelődéséhez vezetett (egészséges kontrollokban és a szülőkben a mutáció nem volt jelen).

A felismert mutációt nyúl cDNS-ben létrehozták, majd a többi alegység (β, α_2, δ, γ) cDNS-ével együtt Xenopus levis oocyta magjába juttatták. Három nappal később a kalciumcsatorna funkcióját vizsgálták voltage-clump technikával. Igazolták, hogy a mutáns proteint kódoló DNS beadása esetén működőképes Ca-csatorna nem volt kimutatható, míg a kontroll, normális gén bejuttatása esetén az elektrofiziológiai paraméterek eltérést nem mutattak.

A humán absence esetében genetikai eltérést ezideig nem sikerült igazolni, annak ellenére, hogy állatmodelljében a feszültségfüggő Ca-csatorna mutációja mutatható ki. Ebben az állatmodellben az epilepszia mellett cerebellaris degeneráció jelentkezik. Ez hasonlít a humán epizodikus ataxiához (EA2), melynek hátterében a CACNA1A gén mutációi állnak. Jelen tanulmány az első, amely absence-ben genetikai hátteret valószínűsített. A beteg klinikai tünetei megfeleltek az epizodikus ataxiának, csak a betegség első és domináns tünete az epilepszia volt.

Megemlítik, hogy egy ritka, ún. juvenilis myoclonus epilepszia esetében szintén kimutatható a feszültségfüggő Ca-csatorna β-alegységének mutációja. Azonban ez utóbbi mutáció kevésbé érinti a csatorna funkcióját, mivel a pórus létrehozásáért az α-alegység felelős. Feltételezik, hogy az absence típusú epilepszia hátterében az agyi feszültségfüggő Ca-csatorna zavara állhat.

Pál Endre dr.

Onkológia

Tartós alfa-2a-interferon adjuváns kezelés hatása regionális nyirokcsomó metastasisokat adó bőrmelanomára: randomizált vizsgálatok. Cascinelli, N. és mtsai (National Cancer Institute, Via G. Venezian 1, 20133, Milan, Olaszország): Lancet, 2001, *358*, 866-869.

A szerzők 23 centrumban, 444 betegben vizsgálták, vajon befolyásolja-e a regionális nyirokcsomó-metastasisokat adó, bőrmelanomában szenvedő betegek (stádium III) túlélését az alfa-2a-interferon-kezelés. Az interferont 3 millió egységnyi dózisban, subcutan, heti 3 alkalommal adták 3 éven át, illetve az első recidíva megjelenéséig. Azt találták, hogy a fenti kezelés érdemileg nem befolyásolja a betegek tünetmentes életperiódusát, sem túlélésük időtartamát.

Besznyák István dr.

Szív- és keringési betegségek

Felnőttkori pitvari septumdefectusok katéteres zárása. Rosée, K., Krause, D., Becker, M. és mtsai (Kölni Egyetem, Németország): DMW, 2001, *126*, 1030-1036.

A pitvari septumdefectus az egyik leggyakoribb veleszületett szívhiba, mely a jobb szívfél túlterheléséhez vezethet. A nyitott foramen ovale, mint „normális variáns" minden harmadik emberben megtalálható, viszont megemelkedett jobb pitvari nyomás esetén (agy)embolisatióhoz vezethet.

A szerzők 102 betegről számolnak be, 42 pitvari septumdefectus és 60 nyitott foramen ovalét kíséreltek meg zárni katéteres úton. A fenti megfigyelési időszakban 7 további ASD-s esetet minősítettek alkalmatlannak a beavatkozásra. Az indikációk pitvari septumdefectus esetében a bal-jobb shunt 1,5 feletti aránya, illetve a transoesophagealis UH-gal kimutatott legalább 4 mm-es szabad szél volt. Nyitott foramen ovale esetében a korábban lezajlott agyi embolisatio, amely kontrasztos UH vizsgálattal a jobb szívfélből volt származtatható. Négy típusú záróeszközt használtak, melyek közül egyet vénás és artériás úton együtt helyeztek fel, a többi esetben tisztán vénás behatolásból történt az eszköz pozícionálása. A beavatkozást transoesophagealis UH-gal kísérték, szedálás mellett, illetve 8 esetben intubatióra is sor került.

Az utánkövetés során a beavatkozást követő 3. napon, 4. héten, 6 hónappal, illetve egy évvel később transoesophagealis UH-vizsgálatot végeztek. A beavatkozást követően egyik rendszernél anticoagulálásra kumarinszármazékokkal került sor, a többi esetben acetil-szalicilsav és ticlopidin kombinációját alkalmazták 3 hónapig, majd ezt követően csak acetilszalicilsav szedését javasolták 1 évig. A beavatkozás eredményességét az alábbiakban adták meg.

Három betegnél a megkísérelt zárás nem volt kivitelezhető, ezért a továbbiakban ezt sebészi úton oldották meg. Az első beavatkozást követően 15 betegnél a rendszerek kiegészítésére került sor, illetve másik típusú záróeszközt helyeztek fel. A beavatkozás átlagos ideje, amennyiben coronarographiát és bal szívfél katéterezést is végeztek, 34 perc volt, e nélkül 13,6 perc.

A kórházi tartózkodás átlagos ideje 6,8 nap volt. Négy betegnél inguinalis haematomaképződés volt megfigyelhető, mely beavatkozást nem igényelt. A felhasznált rendszerek közül az ASDOS-szisztémánál lépett fel két esetben jelentősebb mértékű thrombusképződés az eszközön, mely a későbbiek folyamán összehúzódott. Embolisatiót egy esetben sem észleltek. Enyhe fokú residualis shuntöt 25%-ban észleltek, két betegnél pedig olyan mértékű volt ez a visszamaradó shunt, hogy sebészi beavatkozásra került sor. Egy esetben pedig, bár indokolt lett volna sebészi beavatkozás, a beteg idős korára és panaszmentességére tekintettel ettől elálltak. Egy betegnél a beavatkozást követően pericardialis tamponád lépett fel, melynek oka a jobb fülcse perforációja volt. Ezt thoracotomiából ellátták.

Összességében az estek 71%-ában sikerült teljes zárást elérni a 48 órás kontroll szerint, mely egy év után 75%-ra emelkedett. Ez utóbbi thrombusképződéssel, illetve endothelbenövéssel magyarázható. A visszamaradó minimális shunt, amennyiben hemodinamikailag nem jelentős, periovalis defectus esetében elfogadható, korábbi agyi embolisatióval járó nyitott foramen ovale esetében azonban csak a teljes zárás a megnyugtató eredmény. A pitvari defectusok sebészi zárása napjainkban 1%-os halálozással jár, a perioperativ morbiditás azonban 5,6% körül mozog (pneumonia, pleuralis folyadékgyülem, vérzések, veseelégtelenség), illetve 25%-ban a későbbiekben pitvari ritmuszavarok lépnek fel.

A defectusok katéteres zárása kapcsán a szerzők a súlyosabb szövődmények 1%-os előfordulásáról számolnak be, és az alacsonyabb beavatkozás körüli morbiditás, kisebb invazivitás és gazdasági megfontolások alapján a módszer a sebészi zárás megfelelő alternatívájának látszik.

Hüttl Tivadar dr.

A vérnyomáscsökkenés és a cardiovascularis védelem: egy meta-analízis eredményei. Staessen, J. A., Ji-Guang, W., Thijs, L. (Studiecoördinatiecentrum, Hypertensie en Cardiovasculaire Revalidtie Eenheid, Departement Moleculair en Cardiovasculair Onderzoek, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium): Lancet, 2001, *358*, 1305-1315.

A hypertonia kialakulásának rizikója életünk során körülbelül 20%-os. Számos tanulmány vizsgálta a lehető legjobb lehetséges védő hatású szereket a hypertonia okozta cardiovascularis komplikációk csökkentése céljából. Számos gyógyszert teszteltek ab-

ból a szempontból is, hogy az antihypertensiv kezelés cardiovascularis védő hatása a vérnyomás csökkentésén túl esetleg egyéb kedvező hatásoknak is köszönhető. Ezen vizsgálatok eredményei eddig sokszor ellentmondásosak voltak, de úgy tűnik, hogy azon betegcsoportok, ahol a systolés vérnyomásérték az egyéb kezelt csoportokhoz képest 2–3 Hgmm-rel alacsonyabb volt, jobb cardiovascularis prognózist mutattak.

A szerzők vizsgálatának az volt a célja, hogy megállapítsák, vajon az antihypertensiv szerek farmakológiai tulajdonságai vagy a systolés vérnyomás csökkenése felelős-e a cardiovascularis kimenetel alakulásáért. Vizsgálatukban elsősorban a systolés vérnyomásértékek változására fókuszáltak, középkorú vagy idősebb betegek körében, tekintettel arra az ismert tényre, hogy a systolés vérnyomásértékek csökkenése jelentősebben prediktív értékű, mint a diastolés vérnyomásértékeké a cardiovascularis események bekövetkezése szempontjából. Először azt vizsgálták, hogy milyen mértékű célvérnyomás-különbség vezet az outcome tanulmányok *[Ref.: Outcome = kimenetel. Előre meghatározott jellemző, amelynek megfigyelésével a kezelés során nyert adatok segítségével igazolni kívánjuk a klinikai vizsgálat kitűzött célját.]* között a régi (standard) vagy új vérnyomáscsökkentő szerek vonatkozásában heterogenitáshoz. *[Ref.: Atípusos empíriás eloszlások esetében az eloszlásnak több csúcsa van, az eloszlás nem homogén. Heterogenitás vizsgálatok esetén meg kell találni azt a kritériumot – gyógyszer, célvérnyomásérték stb. – amely a heterogenitást okozza.]* Másodszor metaregresszió segítségével mérték fel azt, hogy milyen mértékű vérnyomáscsökkentés vezetett kimutatható értékű eredményekhez a felhasznált és elemzett vizsgálatokban. Összesen 37 beszámoló eredményeit összegezték 27 kiválogatott vizsgálatból. Eltekintve az 1971-ben végzett EWPHE vizsgálattól, amely a halálos és nem halálos eseményeket elemezte, minden outcome vizsgálat „intention-to-treat" elvű volt. *[Ref.: „Intention-to-treat" = beválasztás szerinti. Eszerint egy vizsgálat értékelésekor a betegek adatait a későbbi eseményektől függetlenül, a besorolásnak megfelelően értékelik, például a kísérleti és standard vérnyomáscsökkentő gyógyszerek összehasonlításakor.]*

Módszerükkel egyrészt csak olyan outcome tanulmányokat vizsgáltak, amelyekben normotensiós vagy hypertensiós betegeket kezeltek, és akik körében szívelégtelenség nem volt. *[Ref.: Lásd az ALLHAT vizsgálat eredményeit, a chlorthalidonnal és doxazosinnal kezeltek csoportjában.]* Másrészt a randomizált, kontrollos vizsgálatok kerültek beválasztásra, amelyek eredményei rangos szakmai folyóiratokban jelentek meg, a vizsgálatokban a betegek átlagos követési ideje legalább két év volt, valamint egy vizsgálat legalább 100 betegre terjedt ki. Metaanalízissel a közölt eredményeket összegezték és a teljes odds ratio számításával a gyakorlati versus referenciakezelések eredményeinek összehasonlítását végezték el. Korreláltatták a tanulmányokon keresztül az odds ratiokat a systolés vérnyomáskülönbségek szerint az antihypertensiv kezelésben részesültek csoportjai között. A metaanalízisben elsősorban az UKPDS, STOP, CAPP, NORDIL, INSIGHT, ALLHAT, MIDAS, NICS és VHAS tanulmányok eredményeit használták fel.

Eredmények: A heterogenitás mérésére kilenc randomizált vizsgálatban 62 605 hypertoniás beteg kezelésének összehasonlítását végezték el. Az ún. „öreg gyógyszerek"-et (diureticumokkal és β-receptorblokkolókkal történő kezelés 33 325 betegen) kalcium-csatorna-blokkolókkal és angiotenzinkonvertáló enzim gátlók alkalmazásával (29 280 betegen) hasonlították össze. A régi és az újabb gyógyszerek használata során hasonló teljes cardiovascularis protectiót mutattak ki, bár a kalcium-csatorna-blokkolók alkalmazása során nagyobb csökkenést igazoltak a stroke rizikójában [13,5%, 95% CI (1,3; 24,2), p = 0,03] és kisebb csökkenést a myocardialis infarctus esetében [19,2%, 95% CI (3,5; 37,3), p = 0,01]. A heterogenitás szignifikáns volt a vizsgálatok közötti összehasonlítás során a cardiovascularis események magas rizikója miatt a doxazosin csoportban egy tanulmányban és a stroke magas rizikója miatt a captoprilkezelés során egy másik vizsgálatban, de a systolés vérnyomáscsökkenés mértékében a különbség a két tanulmányban 2–3 Hgmm körüli volt. Hasonló systolés nyomáskülönbség fordult elő a diltiazem versus régi gyógyszerekkel végzett tanulmányban, és három vizsgálatban az ACE-gátlók versus placebo csoportban a magas rizikójú betegek körében. A 27 vizsgálaton keresztül (136 124 beteg) végzett metaregresszió azt mutatta, hogy az odds ratiók közötti eltéréseket a systolés vérnyomásértékekben bekövetkező különbségekkel lehet magyarázni.

Az antihypertensiv kezelés eredményeit elemző nagy vizsgálatok alapján a szerzők azt mutatták ki, hogy a lehető leghatásosabb vérnyomáscsökkenés során érhető el a cardiovascularis szövődmény bekövetkezésének legnagyobb kockázatcsökkenése. Valóban igaz, hogy az idősebb betegek körében izolált systolés hypertoniában a 10 Hgmm-es systolés vérnyomáscsökkenés és a 4 Hgmm-es diastolés átlagos vérnyomásértékcsökkenés 30%-kal, illetve 23%-kal csökkenti a stroke és myocardiuminfarctus rizikóját. A főleg diastolés vérnyomásemelkedés eseteiben annak átlagosan 5–6 Hgmm-rel való csökkentése 38%-kal, illetve 16%-kal mérsékli a fenti cardiovascularis történések kockázatát.

A szerzők eredményei alátámasztják azt az ismert tényt, hogy a vérnyomáskontroll fontos tényező a cardiovascularis szövődmények csökkentése szempontjából. Mindegyik tensiocsökkentő egymáshoz képest is jó hatású lehet hosszú távon, és mindegyik vizsgált gyógyszer alkalmazása biztonságos. A stroke prevenciójában a kalciumcsatorna-blokkolók tűnnek a leghatásosabbnak. A szerzők nem találtak olyan adatot, amely arra utalna, hogy akár az ACE-gátlóknak, akár az alfa-receptor-blokkolóknak megkülönböztetetten kedvező befolyása lenne antihypertensiv hatásukon túl a cardiovascularis szövődmények kockázatának csökkentésére és a betegség prognózisára.

Orosz István dr.

Tüdőtuberkulózis

A WHO által javasolt ellenőrzött, rövid, intenzív és a standard orosz antituberkulotikus kezelés hatásosságának összehasonlítása Tomszkban (Nyugat Szibéria). Mawer, C. és mtsai (Tomsk Oblast Tb Dispensary, 4 Rosa Luxemburg ul, Tomsk, Oroszország): Lancet, 2001, *358*, 445-449.

Oroszországban a tbc endémiás, az incidencia az 1991-ben észlelt 40‰-ről 1998-ra 76‰-re nőtt. Ennek oka az, hogy a gazdasági és a szociális válság az egészségügyet igen jelentősen érintette.

Oroszországban a tbc kezelésmódja eltér a WHO által ajánlottól: az orosz orvosok szabadon választják meg az antituberkulotikus kombinációt, hosszabb kezelési idő szokásos, valamint nemritkán alkalmaznak adjuváns kezelést (pneumothorax, galvanizáció stb.). Bár az orosz terápiás módszer drágább és nehezebben szervezhető, a két kezelési módszer eredményeit eddig még nem hasonlították össze.

A szerzők két nagy tbc-központba felvett, frissen felfedezett, antituberkulotikummal még nem kezelt, 18 éven felüli tbc-s, vagy tbc-re gyanús betegeket két csoportra osztották. A páratlan héten bekerülőket a hagyományos orosz módszer szerint kezelték, a páros héten felvettek a WHO által ajánlott ellenőrzött, rövid, intenzív antituberkulotikus terápiában részesültek. A gyógyeredményeket a WHO által ajánlott módszerekkel mérték, és a találtakat statisztikailag elemezték.

Összesen 646 beteg – közülük 48% mikroszkóposan Koch-pozitív – adatait értékelték. A két betegcsoportban a fertőző, illetve a követhető betegek aránya azonos volt. A szocioökonomikus értékelés szomorú képet mutatott: a vizsgáltak háromnegyede dohányos, kétharmada alkoholista, 22% munkanélküli, 12–12% krónikus obstruktív légzőszervi beteg, illetve aktív tbc-s kontaktja, 6% börtönviselt volt.

A gyógyultak, illetve a kezelést befejezők (63%), a halálesetek és a 6 hónapos kezelés utáni mikroszkópos vizsgálattal negatívnak minősített betegek számában nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, míg a tenyésztéssel negatívnak találtak aránya szignifikánsan magasabb volt a WHO-protokoll alapján kezeltek esetében. A több antituberkulotikumra rezisztens esetekben (4%) a gyógyeredmény rosszabb volt, mint az érzékeny törzset ürítőké.

A szerzők igen fontosnak tartják, hogy az orosz egészségügyben ez volt az első eset a bizonyítékon alapuló gyógyítás alkalmazására. A vizsgálatban részt vevő kollegák rendkívül pozitívan viszonyultak a munkához, sokkal jobban, mint máskor, amikor külső, a helyi viszonyokat nem kellően ismerő szakértők tanácsait kellett megfogadni/követni. A munkának két komoly módszerbeli hibája van: a vizsgálat nem volt szabályosan randomizált, valamint hiányos volt a betegek követése. Megállapítják, hogy a WHO standard kezelési módszere egyszerűbb, olcsóbb, könnyebben szervezhető és legalább olyan eredményes, mint a hagyományos orosz módszer.

Károlyi Alice dr.

Tüdőgyógyászat

A diffúziós kapacitás előre jelzi a terhelés alatti desaturatiót. Hadeli, K. O. és mtsai (Univ. of Arizona és a Mayo Klinika, USA): Chest, 2001, *120*, 88.

Eddig egy-egy betegségben vizsgálták, hogy a terhelés alatt észlelt legalább 4%-os oxigénsaturatio-csökkenés mely nyugalmi paraméterrel függ össze. A jelen vizsgálatban az egy év során 16 000 (!) betegből azon 4545 férfi és 3472 nő adatait elemezték, akiken spirometria, testpletizmográfia, szén-monoxid-diffúziós kapacitás mérés és oximetriával monitorozott terheléses vizsgálat is történt.

A betegek kétharmada obstruktív tüdőbetegségben szenvedett, egyharmaduk DLCO-ja is alacsony volt, ez utóbbiak esélye 18-szoros a terheléses hyposaturatióra. A restriktív eltérések és kisebb diffúziós kapacitás együtt a terheléses hyposaturatio esélyét 34-szeresnek jelzi (többnyire interstitialis tüdőbetegség állt fenn). Az összes adat egybevetése szerint a kívánt érték 62%-a alatti diffúziós kapacitás tekinthető határértéknek a terheléses hyposaturatio kialakulásában.

A terhelés 3 perces lépcsőpróba volt, 9 hüvelyk magas lépcsőre 60/perces metronom diktálta fel-lelépéseket kellett tenni. További részleteket nem tudtunk meg az elért pulzusszámról vagy egyéb terhelésjellemzőkről. Azt az ujjegység által mért saturatioértéket jegyezték fel, amely legalább 10 másodpercig stabilnak látszott. A szerzők is demonstrálták, hogy a normális légzésfunkciójú személyek oximetriás értéke inkább emelkedik a terhelés hatására.

Apor Péter dr.

A hosszú hatású béta-2-adrenerg-antagonisták sokféle hatása COPD-ben. Johnson, M. és Renmard, S. (GlaxoSmithKline Res. és Univ. of Nebraska, USA, mj0859@glaxowellcome.co.uk): Chest, 2001, *120*, 258.

A krónikus obstruktív tüdőbetegséget a nem reverzíbilis légúti szűkület jellemzi. A légút strukturális változásai (mirigysejt-metaplasia, gyulladás, simaizom-hypertrophia és fibrosis), az alveolusfalak destructiója következtében az elaszticitás csökkenése és funkcionális légútszűkület is jellemzi. A betegek 15–20 százaléka nem dohányzott, de foglalkozási és környezeti ártalmak, valamint genetikai hajlam is okai a betegségnek.

A béta-2-adrenerg-receptor aktiválja az adenil-ciklázt a simaizomban, ekkor a sejten belül megnő a ciklikus AMP koncentrációja és ellazul az izom. Az albuterolt és salbutamolt mintegy 30 éve alkalmazzák a tünetek megelőzésére és oldására, de naponta sokszori használata szükséges. Ezért fejlesztették ki a salmeterolt és formoterolt, a long acting betaadrenerg agonistákat (LABA). A salmeterol membránhoz-kötődése és molekuláris hatásmechanizmusa tisztázottnak tekinthető.

A napi kétszeri 50, illetve 24 mikrogramm salmeterol és formoterol hörgőtágító hatása már 10–20 perc után is észlelhető – a formoterolé gyorsabban –, és több, mint fél napig eltart. Gátolják a trombin indukálta DNS-szintézist, a simaizomsejt-proliferációt éppúgy, mint a rövid hatású hörgtágítók. Hatásuk alatt csökken a légzőizomzat hypoxiás fáradékonysága, emiatt javul az izomrövidülés ereje és nő a ventiláció, megőrzi a rekesz funkcióképességét. Ezen túl mérséklik a neutrophil leukocyták számát és aktivitásuk markereit, mérséklik a neutrophil leukocyták tapadását az endothelhez, csökken a fehérvérsejtek száma a hörgőbiopsiás mintában, csökken a szérum E-szelektin szint, csökken a neutrophilekből származó oxidáns aktivitás a gyulladásos területen, fokozzák a fehérvérsejtek apoptosisát. A defenzin hatás erősítésével védik a hörgőhámot, a Pseudomonas és a Haemophylus által okozott kár is kisebb. A ciliaris csapásfrekvenciát növelik és fokozzák a váladék hidratáltságát és emellett a surfactantképzést.

Klinikailag nyilvánvaló a placeboval szembeni hatásosság COPD-ben. Az ipratropium ugyanannyira hatásos, de rövidebb ideig. Az LABA hatás alatt álló beteg is reagál a rövid hatású hörgtágítóra sürgősségi esetben. A teofillinnél hatásosabbak a hörgtágítók. Az ipratropium együtt adva béta-2-adrenerg-szerekkel – rövid és/vagy tartós hatásúakkal – nagyobb mértékű javulást eredményez a FEV_1-ben, ahogy a teofillin és a salmeterol is hatékonyabb együtt, mint külön-külön. A salmeterol és a formoterol között lényeges különbség sem a hatásban, sem a mellékhatásokban nem tűnik szembe.

Hatalmas hivatkozási lista zárja a közleményt.

Apor Péter dr.

WHO tájékoztató

Arzén az ivóvízben. WHO Fact Sheet, No 210, 2001. május. (www.who.int)

Az arzéndús kőzeteken átfolyó vízben As jelenik meg. Súlyos egészségkárosodást észleltek világszerte olyan népességekben, amelyek hosszú időn át As-gazdag vizet fogyasztottak.

Az As sokfelé megtalálható a földkéregben, és egyes helyeken a különböző kőzetekből nagy mennyiségben a felszín alatti vizekbe jut. Bizonyos területeken e terheléshez még bányászati és ipari tevékenységből, szennyvizekből, fűtőanyagok égetéséből és favédelemre használt vegyületekből származó As is hozzáadódik.

A szervetlen As a természetes vizekbe háromértékű arzenit vagy ötértékű arzenát formájában található *[Ref.: az arzenit a toxikusabb]*. A szerves As, amit nagy mennyiségben a tengerből származó élelmiszerek tartalmaznak, kevésbé veszélyes és a szervezet ki is választja.

A népességre legnagyobb veszélyt a magas As-tartalmú ivóvíz jelenti. A vízfogyasztás okozta krónikus mérgezés tünetei jelentősen különböznek az akutétól, akut esetben a kelátterápia hatásos lehet, krónikusban ez nem alkalmazható.

A krónikus mérgezés bőr-, tüdő-, húgyhólyag-, vesetumort, bőrpigmentatiót és hyperkeratosist okozhat. Az első tünet a bőrelváltozás, a tumor több, mint 10 év alatt fejlődik ki. Az arzénexpozíció és a további betegségek közötti összefüggés nem tisztázott. Néhány tanulmány hypertensiót, cardiovascularis megbetegedéseket, diabetest és reprodukciós károsodásokat is leír. A tünetek egyénenként, népcsoportonként és területenként is különböznek, vagyis az As-mérgezés klinikai képe nem egységes. Kínában például gangraenához vezető súlyos érkárosodások jönnek létre (black foot disease), amit máshol nem észleltek, lehet, hogy ezt táplálkozási hiány segíti elő. Enyhébb perifériás érmegbetegedéseket azonban több országban kimutattak. Az As vagy más ok által létrehozott tumorok nem különíthetőek el egymástól. Kevesebb, mint 50 µg/l As az ivóvízben már növeli a daganatok és a bőrelváltozások keletkezésének veszélyét. A bőrön át történő felszívódás minimális, így As-dús vízben mosdani, mosni nem veszélyes.

A legfontosabb megelőző tevékenység a biztonságos ivóvíz nyújtása. Az As eltávolítása költséges, és a koncentráció csökkenésével a további tisztítás még nehezebb és drágább lesz. Az ár függ az eredő kőzet kémiai összetételétől, az alkalmazott tisztítási technológiától és a kezelendő víz mennyiségétől is. Szükség esetén alternatívaként kezelt felszíni víz és esővíz is felhasználható.

A WHO 1958-ban 200 µg/l, 1963-ban 50 µg/l határértéket állapított meg, 1993-ban ezt 10 µg/l-re csökkentette, de valószínűleg további korlátozás lesz szükséges, úgyhogy az utóbbi is csak ideiglenes szint, bár a további mérséklést jelenleg meghatározási nehézségek gátolják. A WHO-javaslat csupán alapul szolgál a nemzeti szintek meghatározásához, amelyeket környezeti, szociális, gazdasági és kulturális feltételek befolyásolnak. Számos ország, így Argentína, Ausztria, Banglades, Chile, India, Kína, Magyarország *[Ref.: kimutatták Csongrád, Békés, Bács-Kiskun megyében, Sopron és Pécs környékén]*, Mexikó, Peru, Thaiföld, USA határértéke magasabb, mint 10 µg/l. Egészségkárosodást észleltek már a következő országokban: Banglades, India, Kína, USA. A legsúlyosabb a helyzet Bangladesben, ahol – bár a nemzeti norma 50 µg/l – 25–35 millió ember fogyaszt több, mint 50 µg/l As-tartalmú vizet. Jelenleg mintegy 100 000 bőrkárosodási eset ismert, de valószínűleg jóval több létezik, és 200 000–270 000 ilyen eredetű rákhalálozásra lehet számítani *[Ref.: L. OH referátum: Kutatók óvnak a tömeges arzénmérgezés fenyegető katasztrófájától]*. Az ENSZ Bangladesnek 2,5 millió USD-t juttatott víztisztításra. Az USA EPA megállapítása szerint az USA nyugati területein mintegy 13 millió lakos van kitéve több, mint 10 µg/l As-koncentrációnak.

Sürgős tennivalók: a fejlődő országok súlyosan érintett lakosságának nyújtott segítség, egyszerű, megbízható, olcsó helyszíni mérőeszköz kifejlesztése, a szükséges információk széleskörű terjesztése, technikák kidolgozása a kútvíz As-tartalmának eltávolítására.

[Ref.: Magyarországon 50 µg/l szintre sikerült a szennyezett területeken levinni az As-tartalmat, további csökkentésre jelenleg se pénz, se szándék nincsen. Feltehetően, hogy nálunk ez a szint nem kórokozó, mert a WHO a normát olyan népekre állapította meg, amelyek nagy mennyiségben fogyasztanak magas As-tartalmú, tengerből származó táplálékot.]

Dési Illés dr.

Az EVSZ felszólítja a tagországokat, hogy előzzék meg a dohányepidémiát az asszonyok és a lányok között. WHO sajtóiroda, WHO sajtóközlemény, 2001. május 30.

A környezeti dohányfüst és az agresszív dohánymarketing következtében a nők dohányzás okozta halálozása a közeljövőben jelentősen emelkedni fog, hacsak az országok nem vezetnek be széleskörű korlátozó intézkedéseket, mint például a dohányzás megtiltása nyilvános helyeken, a dohánymarketing és promóció betiltása.

Az EVSZ egy most publikált monográfiájában („Nők és a dohányepidémia – a 21. század kihívása") a dohányzás okozta betegségeknek a szaporodásáról számolnak be a nők – különösen a fiatal nők – között. Ez nem csak annak a következménye, hogy mind több nő használ dohánytermékeket, hanem annak is, hogy nők milliói vannak naponta kitéve a környezeti dohányfüst hatásának – mondta dr. Gro Harlem Bruntland, az EVSZ főigazgatója a 2001. évi „Nemdohányzó Világnap" alkalmából.

Számos bizonyíték van arra, hogy a szülők dohányzása a hirtelen, váratlan bölcsőhalál esetek megszaporodását, a gyermekek asthmás megbetegedését, tüdőgyulladását és bronchitisét okozza. Mindent meg kell tennünk, hogy megvédjük a nők és a gyermekek biztonságos és egészséges környezethez való jogát – tette hozzá dr. Bruntland. Egyes országokban a dohányzó nők aránya eléri a 24%-ot *[Ref.: Magyarországon a Gallup Intézet 2000. áprilisi adatai szerint a 15 évesnél idősebb nők 27%-a dohányzik!]*.

Az USA-ban a nők között a dohányzás az 1950-es években kezdett el terjedni, mára a tüdőrák lett a leggyakoribb női rákféleség, több nő hal meg tüdőrákban, mint emlőrákban. A dohánygyártók félrevezető elnevezésekkel („mild", „light") azt sugallják, hogy ezek a termékek nem ártalmasak – ami nem igaz. A dohányreklámok hamis képet közvetítenek, és a cigarettázó nőt az áhított női egyenjogúság jelképének állítják be. A legújabb kutatások megerősítették, hogy számos olyan terület van, amely a nők különös sérülékenységét bizonyítja a cigarettafüst hatásával szemben: meddőség, korai menopausa, csontritkulás, patológiás terhesség, koraszülés, a tüdőrák mellett egyéb szervek rákos megbetegedése. A cigarettázás jelentősen fokozza az oralis fogamzásgátlók okozta cardiovascularis események gyakoriságát. A dohányzás egészségkárosító hatásaira vonatkozó információk gyakran nem jutnak el a nőkhöz.

Az említett monográfia hangsúlyozza, hogy a tájékoztatás és a dohányzás szabályzása mellett a nők dohányzásának visszaszorításában nélkülözhetetlenek a gazdasági intézkedések (például adópolitika) és további kutatásokra van szükség a nők dohányzásának, illetve a leszokásuk elősegítésének terén. Valószínűleg előrelépést jelentene, ha a nőknek nagyobb szerepük lenne a döntések meghozatalában. Az EVSZ most tárgyalás alatt álló dohányzásellenes keretegyezményében nagyobb teret kell kapnia a nők dohányzásának.

Vadász Imre dr.

Meghívó

az **International Association of Surgeons & Gastroenterologists Magyar Tagozatának Tudományos Ülésére** és **Közgyűlésére**

Időpont: *2002. március 8.*

Helyszín: Podmaniczky Kastély, Verseg-Fenyőharaszt (Hatvan mellett)

A tudományos ülés fő témája: *Gastrointestinalis vérzés 2002.*

Dr. Popovits József
a helyi szervezőbizottság elnöke

Prof. Dr. Jakab Ferenc
az IASG Magyar Tagozat főtitkára

9^{15} Elnöki megnyitó: *Prof. Dr. Tulassay Zsolt,* az IASG Magyar Tagozatának elnöke
Kerekasztal: Gastrointestinalis vérzés 2002

pro: *dr. Tulassay Zsolt*
contra: *dr. Jakab Ferenc*

9^{30}–10^{00}	Epidemiológia 2000 után	*dr. Tárnok Ferenc*
10^{00}–10^{30}	Vérzést befolyásoló kóroki tényezők (NSAID helicobacter)	*dr. Tulassay Zsolt*
10^{30}–11^{00}	Diagnosztika	*dr. Papp János*
11^{00}–11^{30}	Hol történjék a kezelés: vérző egység?	*dr. Darvas Katalin*
	ITO?	*dr. Pinkola Krisztina*
	Sebészeti Osztály	*dr. Rácz István*
11^{30}–12^{30}	Terápia: endoszkópos vagy sebészi	*dr. Döbrönte Zoltán* *dr. Lukács Géza*
12^{30}–13^{30}	Ebédszünet	
13^{30}–14^{00}	Intervencionális radiológa lehetősége	*dr. Péter Mózes*
14^{00}–14^{30}	Patológia	*dr. Bajtai Attila*
14^{30}–15^{00}	Hibák – tévedések a GI vérzés kezelésében	*dr. Faller József*
15^{00}–15^{30}	A fejlődés	*dr. Popovits József*

Csatlakozó előadások:

15^{30}–15^{40}	Helicobacter pylori infectio előfordulása recidiv felső tápcsatorna vérző betegekben	*dr. Küronya Pál*
15^{40}–15^{50}	Felső-gastrointestinalis fekélyvérzés kezelésének gyakorlata Kórházunkban	*dr. Márkus Béla*
15^{50}–16^{00}	Konszenzus szerkesztés	

Paneltagok: *dr. Dobó István, dr. Keleti György, dr. Lapis Károly, dr. Nemesánszky Elemér, dr. Prónay László, dr. Sugár István, dr. Szalay Ferenc, dr. Szalay László*

16^{00}–16^{20} Kávészünet

16^{20} Közgyűlés

1. Főtitkári beszámoló	*Prof. Dr.Jakab Ferenc*
2. Pénztárosi beszámoló a Magyar Tagozat és az Alapítvány pénzügyi helyzetéről	*Kincses Katalin*
3. Beszámoló az Alapítvány tevékenységéről	*dr. Baranyai László*
4. Az Alapítvány közhasznúvá nyilvánítása	*dr. Toronyi Tímea* jogász
5. Elnöki zárszó	*Prof. Dr. Tulassay Zsolt*

A kreditpont megállapítása folyamatban van.

Általános tudnivalók:
Megközelítés autóval lehetséges, táblák találhatók az M3-as autópályán, részletes térkép a meghívó hátoldalán.
A program két részből áll: tudományos ülésből és az azt követő közgyűlésből.
A kis konferenciateremben a támogatók gyógyszer és orvosi műszer kiállítása tekinthető meg.
A kastély alagsorában fürdőmedence és szauna is rendelkezésre áll.
A tudományos ülés, a fogadás és egyéb szolgáltatások (regisztráció, tudományos anyagok) *kizárólag* az IASG Magyar Tagozat tagjai részére *ingyenes.*
Nem tagozati résztvevők 9 órától 3000 forintért regisztrálhatnak.
A belépés csak kitűzővel!

BESZÁMOLÓK

Új készítmény az atópiás bőrgyulladás gyógykezelésére az Európai Unióban

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMEA) tudományos tanácsadó szerve, a CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) az atópiás dermatitis gyógyítására kifejlesztett Protopic® (tacrolimus kenőcs, Fujisawa GmbH) készítmény regisztrálását jóváhagyta.

A tacrolimus az első gyógyszer az új generációs készítmények, azaz az ún. topikus immunmodulátorok sorában, amelyek szelektív módon a nem szteroid pályák révén hatnak. Segíti a normális bőrfunkció visszaállítását és gátolja a gyulladásos mediátorok és citokinek felszabadulását, ami a gyulladás intenzitásának csökkenését eredményezi.

A tacrolimus esetében, szelektiv hatásmechanizmusa révén, a corticosteroidoknál megfigyelt mellékhatásokkal (bőrelvékonyodás) nem kell számolnunk.

A 10 000 betegen végzett vizsgálat adatai alapján a tacrolimus a közepes és súlyos atópiás dermatitis kezelésében hatékony és biztonságos. A 0,1 és 0,03%-os tacrolimuskoncentrációjú kenőcs használata olyan felnőtt betegek esetében indokolt, akik nem reagátak a hagyományos terápiára, vagy azt nem tolerálták. A 0,03%-os tacrolimuskoncentrációjú kenőcs két évnél idősebb gyermek esetében is alkalmazható.

A CPMP pozitiv állásfoglalását követően várható, hogy ezt a tacrolimukészitményt hamarosan az Európai Unió valamennyi tagállamában regisztrálják.

További információ: www.fujisawa-europe.com

Hagymási Krisztina dr.

A Csont és ízület évtizede akciós hete Magyarországon

(2001. október 11–20)

A Csont és ízület évtizede nemzeti koordinátorait a Nemzetközi akciós hét a befejezésére október 19-20-21-re Kofi Annan az ENSZ Nobel-békedíjjal kitüntetett főtitkára hívta meg New Yorkba. Sajnos a terrortámadás miatt ezt az ünnepi összejövetelt meghatározatlan időre el kellett napolni, az akciós hét hazai eseményeit azonban nagy érdeklődés mellett megtartottuk.

Lars Lidgren svéd ortopédprofesszor, az Évtized nemzetközi kormányzó bizottságának elnöke a tagországoknak írt üzenetében felhívta a figyelmet arra, hogy a kormányoknak, az iparnak, a szakmai és betegszervezeteknek összehangoltan kell együttműködniük hogy a mozgásszervi betegségek okozta jelentős mérvű halálozás és fogyatékosság szignifikánsan csökkenjék.

Mikola István egészségügyi miniszter Bálint Géza nemzetközi koordinátorhoz írott levelében rámutatott arra, hogy az egészségügyi kormányzat jelenleg is sokat tesz az Évtized programjáért, s az Egészséges nemzetért népegészségügyi Programban is szerepelnek az Évtized célkitűzései. Ilyenek: a mindennapi iskolai testmozgás magvalósítása, az iskolai tartásjavító torna elterjesztése, a terhes és szoptatós anyák gerinevédelmi ismeretekre va1ó megtanítása, a szoptatás elterjesztése, a megfelelő Ca-bevitel elérése stb.

Miniszter Úr különösen az alábbiakban kéri az Évtized hazai hálózatának szakmai együttműködését:

– az akut derékfájás és isiász leghatékonyabb kezelésének elterjesztése,

– balneoterápiás kutatások végzése,

– a gyógyfürdőkezelések kritériumai és feltételrendszerének korszerűsítése, központositás.

Miniszter Úr közölte azt is, hogy a Csont és ízület évtizede hazai hálózata működéséhez az Egészségügyi Minisztérium évi 500 000 Ft-tal járul hozzá.

Az Akciós hét két világnapját hazánkban fürdővárosokban szerveztük, az illetékes polgármesterek meghívására. Ennek célja, hogy a Széchenyi-terv termálturizmus programját ezzel is segítsük.

Az Ízületi betegek világnapja október 11-én, Hévízen került megrendezésre. A rendezvény fővédnöke Kara Pál, a Belügyminisztérium helyettes államtitkára, védnökei, Vértes Árpád polgármester és Vancsura Miklós a hévízi Szent András Gyógyfürdő és Rehabilitációs Kórház főigazgatója volt. A délelőtti program a városházán zajlott, orvosokból, gyógytornászokból, a hévizi betegklubok tagjaiból állt. Az üdvözlések után Bálint Géza az Évtized eddigi nemzetközi és hazai eredményeit taglalta.

Hodinka László az MRE elnöke a hazai arthrosisos és rheumatoid arthritises (RA) betegek életminőségéről számolt be. A felmérés eredménye: az RA-s betegek életminősége 40 éves korukban, az arthrosisoké 50 éves korukban olyan, mint az átlagnépességé 80 éves korban. A másik szomorú adat, hogy a betegek 0,5-szer jutnak el évente gyógytornászhoz.

Hittner György az arthritisek, Szekeres László az arthrosis újabb kezelési eljárásairól, Szél Erika gyógytornász az ízületi betegségek mozgásterápiájáról, Zahumenszky Zille a betegek rehabilitációjáról tartott kitűnő előadást.

Helmut Pratzel professzor az International Society of Medical Hydrology and Bioclimatology e1nöke az ízületi betegségek balneoterápiájáról tartott előadást. Kiemelte, hogy balneoterápiát csak megfelelő indikiciók, kutatási eredmények alapján szabad művelni. A balneoterápiás kezelést és az egyszerű fürdőzést térben és időben el kell választani. A valódi betegek a csendet, a nyugalmat s nem a nyüzsgést szeretik.

Pratzel professzort követően Horváth Anna orvosigazgató beszélt a hévizi gyógyfürdőzésről, majd Ortutay Judit a Magyar Reumabetegek Egyesületének elnöke beszélt az egyesület tevékenységéről.

A délutáni program a Tófürdő bejárata előtt zajlott, kellemes, vásári jellegű légkörben, fúvószenével, gyógyászati segédeszközökkel, gyógyhatású termékekkel, gyógytornakazettákkal, bemutató sátrakkal. Volt közös torna felnőtteknek s gyermekeknek, a kórház, egyes szállodák, szanatóriumok, valamint betegegyesületek bemutatkozása, orvosi előadás a hévizi gyógyiszapkezelésről.

A rendezvényt 1/2 6 tájban fogadás zárta, melyet Vancsura Miklós főigazgató adott, a kórház ebédlőjében.

A Derekas derék világnapját október 13-án és 14-én Gyulán rendeztük. 13-án délután a Városi Könyvtár termében szűkkörű, de igen tevékeny megbeszélés zajlott. Dancs László polgármester a városfejlesztési, Mészáros István főmérnök a fürdőfejlesztés terveit ismertette. Sonkodi Balázs az Egészséges nemzetért népegészségügyi program munkatársa a programot ismertette, a mozgásszervi betegségekre és betegekre helyezve a hangsúlyt. A rendezvény fogadással zárult.

Október 14-én, vasárnap délelőtt, a Pándy Kálmán megyei kórház kitűnő előadótermében gyülekeztek a vendégek. A rendezvény fővédnöke

Géher Pál helyettes államtitkár úr, a védnökök Dancs László polgármester és Jávor András a népegészségügyi program programigazgatója volt.

A nyitóelőadást Héjj Gábor tartotta, a derékfájás külföldi és hazai terheiről. Három adat érdemel említést:

– az Egyesült Államokban egyetlen derékfájás-epizód költsége 760 US dollár,

– Németországban a derékfájás egy éves (direkt + indirekt) költsége 35 milliárd DM, mely megegyezik a szövetségi köztársaság egy éves villamosenergia-felhasználásának árával,

– Magyarországon az OEP derékfájás miatt 5 milliárd Ft táppénzt fizet ki.

Bálint Géza, az akut és krónikus derékfájás költséghatékony kezeléséről beszélt, s az amerikai és európai derékfájás guideline-okat ismertette.

Mészáros Tamás professzor (Szeged) az ortopédiai, Veres Róbert (Budapest) az idegsebészeti kezelésről, Kiss Beatrix (Szeged) a MacKenzie módszerről, Tóth János (Békéscsaba) a gerinciskolák eredményeiről tartott remek előadást. A délelőtti programot Dani Vilmos (Budapest) sportorvos kitűnő előadása zárta a sport szerepéről a derékfájás megelőzésben címmel.

Az október 20-i Osteoporosis világnapnak ez évben nem volt szakmai vagy betegegyesületi rendezvénye. A sajtóban, rádióban, televízióban azonban számos műsor, riport ismertetés foglalkozott az osteoporosissal, Lakatos Pétert a MOOT elnökét is az M2 Záróra című műsorában láthattuk és hallhattuk. Az akciós hét minden eseményével kiemelkedően foglalkozott a sajtó, a rádió és a televízió is.

Az akciós héten rendezett másik két nemzeti kongresszuson azonban helyet kapott az Évtized. A Magyar Reumatológusok Egyesülete pécsi vándorgyűlése keretében a Magyar Reumabetegek Egyesülete a helyi betegklubbal kitűnő betegfórumot tartott, melyen Géher Pál helyettes államtitkár úr az Egészséges nemzetért népegészségügyi programot is ismertette.

A Magyarországi Fájdalom Társaság siófoki kongresszusának 20-i, egész délelőtti programját a reumás fájdalom problémájának szentelték. Ennek keretében kitűnő előadásokat hallgathatott végig a nem nagyszámú, de igen hozzáértő hallgatóság.

Bálint Géza dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Kárpáti Judit (főszerk.): Immunbiológiai kézikönyv

2001. Melinda Kiadó és Reklámügynökség, Budapest, 2001.

Ritkán örülök jobban könyvnek, mint amikor az orvosi könyvesbolt kirakatában rábukkantam. Szakmai körökben úton-útfélen elpanaszoltam, miért hagyják ki a gyógyszerkönyvekből a vakcinákat, mikor nap-nap után keresnek fel oltásra vonatkozó kérdésekkel, jönnek tanácsért hepatitis vagy kullancsbetegség elhárításával kapcsolatban vagy már magáért az injekcióért. Nem is beszélve arról, milyen tehetetlenül állunk sokszor a távolra utazó pacienseink előtt, amikor megkérdik, ilyen meg olyan ország milyen oltást követel vagy kíván meg, illetve mit ajánl a doktor úr védelemül? Megvallom őszintén, eddig igen sokszor szorultam arra, hogy a László Kórház vagy az ÁNTSZ kiváló szakembereivel konzultáljak, akiknek csak hálás tudok lenni szakértelmükért és segítőkészségükért. De még ha az ember ismert is egy kezelési módot (például kullancscsípés esetén mi a teendő), akkor is kapkodott a telefon után, mert a készítmények változtak. Igen kellemetlen volt, amikor a beteg visszajött a recepttel, hogy ez a szer nem kapható, helyette ezt a másikat írja föl a doktor úr. Ezért majd minden felírás előtt fölhívtam a gyógyszertárat és megkérdeztem, az általam ismert szerek kaphatók-e vagy ha más nevű jött be idén, hogy írjam fel?

Nos, ennek a kapkodásnak most szerencsére vége, megkönnyebbülve veszem kézbe ezt a hézagpótló könyvet és biztos vagyok benne, hogy orvosok és gyógyszerészek egyforma szorgalommal fogják forgatni. Lapozzuk át most együtt ezt a gusztusos kis kötetet, amelyet a zsebünkben mindenhová magunkkal vihetünk. Fő értékei:

1. A könyv struktúrája, rendszere, leírásai, adatainak sorrendje egyaránt azt a célt szolgálja, hogy a gyakorló orvost és a gyógyszerészt napi munkájában segítse.

2. Naprakész volta (aktualitása), amely egy pici időeltolásnak köszönhetően már a nyári gyógyszerár-megállapodások után kerül a kezünkbe. Így még a készítmények ármegjelölésére is támaszkodhatunk.

3. Csoportosították a vakcinákat (bakteriális, vírusos).

4. Megtaláljuk a rendeleteket és jogszabályokat, amelyeket figyelembe kell vennünk.

5. Mivel ma sokan utaznak, külön fejezet foglalkozik a távoli országokba készülők preventív ellátásával. Ez igen komoly segítséget jelent mindnyájunknak.

Lássuk a részleteket: Az 1. fejezetben *Lontai Imre dr.* a védoltásokról szóló 2001-es rendeletet foglalja össze rendkívül áttekinthetően, világosan. Ebben a hazai és nemzetközi tapasztalatokra támaszkodik. Nagyon értékes információkat kapunk a kontraindikációkról (lázas betegség, immunológiai károsodás, előző szövődmények, gyerek neurológiai problémái, terhesség). Végre leírva megtaláljuk, mikor milyen oltásokat kell a gyerekeknek, betegek környezetében élőknek kapniuk. Hol találtunk választ ez előtt olyan gyakorlati kérdésekre, mint az oltások közötti intervallumok, preventív, munkakörhöz kapcsolódó védőoltásoknál követendő teendők? Gyógyszerészeinknek, de nekünk is fontos, hogyan lehet beszerezni és hogyan kell tárolni a készítményeket, lejárati idők stb.

A II. fejezet előbbi szerzőnk és Karacs Ildikó munkája. Itt betegségek szerint csoportosítják a vakcinákat (kullancsencephalitis, hepatitis stb.), rövid utalásokkal és megjegyzésekkel, felhasználható tudnivalókkal kiegészítve.

A III. fejezet (Békési Zsuzsa, Karacs Ildikó dr. (Lontai Imre dr., Matukné Krepsz Gabriella dr. összeállítása): Vakcinák csoportosítása, jellemzése. Itt betűrendben ismertetik az immunglobulinokat és vakcinákat (jellemzők, összetétel, javallat, ellenjavallat, kölcsönhatás, mellékhatás, figyelmeztetés, kiszerelés, tárolás, rendelhetőség, ár). De ahol kell, carcinogenitas, mutagenitas, termékenységi károsítás is szerepel. Nagy értéke, hogy terhességre, szoptatásra, autóvezetésre kitérnek, oltási idősémát adnak. Semmi nem elnagyolt, oldást, adagolás pontos menetét, beadás gyorsaságát stb. is leírják, ami eddig szinte sehol nem volt megtalálható.

Példák: a hepatitis vakcinánál a HbsAg pozitív anyák újszülöttjei számára javasolt adagolás leírása. Oltási stratégia ugyanennél: magas/alacsony prevalenciájuk területek, ill. egyének.

IV. Utazás. *Jelenik Zsuzsanna dr.* leírja, mit kell kérdezni a pácienstől, milyen ellenjavallatok akadályozhatják az oltást. Nagyszerű, hogy még a beadás módját is leírja, mennyi idővel az út előtt kell megkapniuk az egyes oltásokat (mennyit kínlódtunk ezzel eddig!). Megtudjuk, milyen országokban milyen oltás kötelező, külön rész foglalkozik a trópusi betegségekkel (ehhez még színes térképeket is kapunk). Hogy milyen gyakorlati a könyv, mutatja, hogy a fontos idevonatkozó címeket, telefonszámokat is megtaláljuk benne.

A recensor úgy érzi, egészen kitűnő művet tart a kezében, amely lényegében minden olyan kérdésére választ ad, amelyet eddig csak sok ide-oda telefonálgatással, kollegákkal való konzultációk révén tudtunk megszerezni. S mindezt nem adathalmáként, mint sajnos sok könyv, hanem az effektív munkát végző szakember szempontjaira figyelve, rengeteg hasznos tanácsot is adva, s figyelmeztetve azokra a teendőkre, amelyek nélkül esetleg veszélyek tennénk ki betegeinket (és így magunkat is). Tetszettek a gyakorlati tanácsok, figyelmeztetések is.

Nehéz hibát találni benne. Talán egyedül azt említem, egy a készítmények nevét nagyobb vagy vastagabb betűkkel jobban ki lehetne emelni. Ilyen könyvek segítik legjobban a gyógyszerész kollegák és orvosok napi munkáját. Szinte nélkülözhetetlenek.

Hankiss János dr.

Husz Sándor, ifj. Regdon Géza: Helyi kezelés a bőrgyógyászatban
Scriptum Rt., 2001, 292 oldal.

A második, átdolgozott és bővített kiadásban megjelent könyv az előzőhöz hasonlóan magas színvonalú, hiánypótló jellegű. A szerzők szisztematikusan foglalják össze a legfontosabb bőrgyógyászati betegségeket, úgy hogy a terápiás lehetőségek vannak mindenütt a központban. Az általános bevezetőben olvashatjuk a helyileg alkalmazható hatóanyagokat es azok koncentrációit, a percutan felszívódást befolyásoló tényezőket, a helyi kezelésben alkalmazott szerek csoportosítási lehetőségeit és az egyes externalis formák alapvető jellemvonásait. A részletes rész azokat a legfontosabb bőrgyógyászati kórképeket tartalmazza, amelyek a mindennapi életben a leggyakrabban fordulnak elő, valamint azokat, amelyek súlyos lefolyásuk miatt kiemelkedő jelentőségűek. A bőrgyógyászati alapismeretek a bőr felépítésére és funkcióira az elemi jelenségekre, valamint a bőr immunológiájára vonatkozó legfontosabb tudnivalókat olvashatjuk. Ezt követően az egyes kórképek következnek. A szerzők külön foglalkoznak azokkal a kórképekkel, amelyek ambuláns kezelését pontos diagnózis esetén a gyakorló orvosok is vállalhatják, rámutatnak a bőrgyógyászati szakrendeléssel végzendő konzultációs pontokra. A legfontosabb kórházi kezelést igénylő bőrgyógyászati betegségek vonatkozásában azokat a kezelési elveket olvashatjuk, amelyek ismerete elengedhetetlen e betegek későbbi szakrendelésen, ill. alapellátásban végzett gondozása során. A szerzők hatás szerinti csoportosításban összefoglalják a bőrgyógyászati gyakorlatban belsőleg alkalmazott gyógyszereket, valamint a fontosabb, orvosi recept nélkül kapható kozmetikai és gyógykozmetikai készítményeket. A 368 magisztrális receptet tartalmazó gyűjtemény könnyen használható és a könyv legértékesebb része. A könyv minden bőrbeteggel foglalkozó orvos könyvtárának elengedhetetlen kötete.

Hunyadi János dr.

Gömör Béla: Ők huszonketten. Orvosok az élsportban.
GMR, Budapest, 2001., 152 oldal

Gömör Béla professzor legújabb könyvét több okból is örömmel fogadtam. Felidézte bennem szeretett – sajnos, immár néhai – édesapám emlékét, aki a hajdanvolt *Újpest* városában a hírneves ÚTE (= Újpesti Torna Egylet) kardvívó egyéni bajnoka volt. Mindig szerettem a műkorcsolyaversenyeket, ezért fogadtam szívesen a könyv első bemutatóját *Nagy Lászlóról. Temes Judittal*, a kitűnő patológussal és *Czinkán Tibor* szülész-nőgyógyásszal éveken át egy intézetben dolgozhattam. *Gömör Béla* eredetien új művet alkotott, hazai és nemzetközi sporteseményekben kiemelkedő személyiségek életpályáját vázolja. Valamennyien hivatásukban, az orvosi pályána is megálltak helyüket. A riportok igen közelre hozzák a versenyzőket, emlékeznek gyermek- és fiatalkorukra, gondokra, nehézségekre, sok fáradozásukra. Négy hölgyről és tizennyolc férfiúról kapunk képet, számos sportág és sok orvosi szakterület képviselői.

A leírások adatai: születési hely és idő, az orvosi diploma kelte, szakorvosi képesítés(ek), a sportág és az abban elért eredmények (helyezések, érmek és azok évszámai). Több fénykép is található egy-egy fejezetben, kitűnő minőségű dokumentumok, *Gömör Tamás* fotográfus művészetét dicsérik.

Gömör Béla egyetemi tanár a reá jellemző érzelmi elkötelezettséggel és ragyogó stílusban fogalmazta a sorokat, gondoskodott történelmi panorámaképekről is.

Úgy érezzük, hogy az egyetemes sporttörténelemben hazánknak világhírnevet szerző – és orvosképzettségű – honfitársaink nevének sorolása erkölcsi kötelmünk: Nagy László, Czinkán Tibor, Novák Éva, Temes Judit, Kovács Árpád, Kausz István, Kovács Aladár, Liptay László, Kamuti Jenő, Sándor Zoltán, Konrád Sándor, Préda István, Hammerl László, Egerváry Márta, Fenyvesi Csaba, Martos Mihály, Szívós István, Süvöltős Mihály, Berkes István, Csépai Dezső, Sós Csaba, Baranyai Ildikó.

Kiemelendő a könyv formai kivitelének magas színvonala.

Érdeklődéssel és kíváncsisággal várjuk *Gömör Béla* professzor reménhetőleg mielőbbi új könyvét.

Vértes László dr.

Dörnyei Sándor: Régi magyar orvosdoktori értekezések 1772–1849.
Második kötet – La Rose-Zuckerkandel. Borda Antikvárium, Budapest, 2001, 312 old. Ára: 7500 Ft.

A Borda Antikvárium 11. könyvészeti kiadványaként 2001. Kisasszony (augusztus) havában elhagyta Barcza András Open Art nyomdáját „a dörnyei" második kötete. Az 1998-as első kötet 483, az A-K kezdőbetűjű szerzők disszertációit tartalmazta. A most megjelent ikerkötet, a 484. értekezéssel, a szilézia La Rose Ferencnek De tenesmo című, Budán, 1779-ben kinyomtatott munkájával indul, és a galíciai Zuckerkandel Márk 1843-as pesti, a dohányzással orvosi szempontból foglalkozó disszertációjával zárul. Ez utóbbi a 958. sorszámot viseli. Mindkét kötet felépítése tehát egyező: nem az időrendi sorrend, hanem az ábécérendbe terelt szerzők sorszámozott munkái biztosítják a gyors tájékozódást. A disszertációk sorszáma képezi a hivatkozási alapot is a két kötet számára közös mutatókban. Részletes és megbízható Tárgymutató, Hely- és intézménymutató, ill. Névmutató teszi igazi orvostörténeti kézikönyvvé a két kötet kiadása közti időben Weszprémi-díjjal kitün-

tetett Dörnyei Sándor munkáját. Fontos kiegészítője a már említett három mutatónak a Kronológiai mutató, amely 1772-től 1849-ig évfolyamonként, ábécésorrendben hozza a magyar orvosi karon végzettek nevét. A szerző precizitását, rendszeretetét és az Olvasó iránti tiszteletét jelzi az a tény is, hogy a második kötet nem csak hozza az első hiányait, pontatlanságait korrigáló „kiegészítéseket, pótlásokat", hanem e pótlások már bele is épültek az ikerkötet mutatóiba.

Nincs szükség megismételni az első kötet ismertetésében leírtakat (Orv. Hetil., 1999, *141*, 2490-2491). Az elismerő szavak ismétlése helyett a recenzens inkább azokat a gondolatokat veti papírra, melyeket „a dörnyei I. s II." lapozása, ill. a majd nyomdafestéket látó recenzió „genius loci"-ja sugallt. Dicséretre méltó vállalkozása az Orvosi Hetilapnak, hogy időről időre újra közreadja, a 21. század orvosa számára is könnyen hozzáférhetővé teszi az 50, 100, 125 éve a lap hasábjain megjelent tanulmányokat. Ugyanilyen nemes célt szolgálna az is, ha a Dörnyei által bibliográfiailag feldolgozott közel ezer, az első magyar orvosi fakultáson megszületett értekezések legjavát fakszimile kiadásban, orvostörténeti kommentárral és jegyzetapparátussal ellátva valaki újra kiadná. Volt már ilyesmire példa, de sajnos az Akadémiai Kiadó 1988-as „első fecskéje", Laner Antalnak 1830-as, az akupunktúráról írt disszertációjának újrakiadása „nem csinált nyarat". Pedig nem csak az alternatív gyógyítás mai hívei találnának igazi gyöngyszemeket az 1772 és 1849 közt már nyomdafestéket látott szövegben! Igazi csemege lehetne a sebészek, traumatológusok számára Pongrácz Mihály 1835-ös, 135 (!) oldalas magyar nyelvű opusa, az „Értekezés a csonttörésekről általánosan és különösen". Korabeli magyar nyelvű tankönyvként szolgálhatott Pfeiffer Gyula, Antal Dávid és Thodorovits Lajos 1845-ös vállalkozása, amely három különálló, de szervesen – erre utal az oldalszámozás is – összefüggő disszertációban dolgozta fel a bőrbetegségeket. „A bőrszenvekről. Első osztály. Kütegek" (Pfeiffer), „...a bubornyák, pikelyek, hólyagcsák és bugyokról" (Antal) és „...a gumócsok, pörsegek, foltok, s toldalékul a bujasenyv kütegekről" (Thodorovits), összességében 118 oldalas munka idézett címei azt is jelzik, hogy egy-egy ilyen értekezés mai megjelentetése csak a már említett szakkommentárral és jegyzettel lenne teljes. Hiszen ma már csak a témával elmélyülten foglalkozó orvostörténész tudja, hogy például a „bubornya" Bugáték korában a papula magyar megfelelője volt. Hasznos kiadói tett lenne az Adler Herman-Pollák Henrik szerzőpáros szintén egy témát feldolgozó értekezéseinek közreadása is. Mindkettőjük értekezésének egyező a címe: „A gyógytani rendszerek Paracelsustól korunkig". Az I. füzet a XVIII. század végéig, Stahl és Hoffmann koráig, a II. a XIX. század közepéig - a disszertációk 1846-ban magyarul jelentek meg - ad jó áttekintést a gyógyászati koncepciók, paradigmák fejlődéséről. S bizonyára nem lenne unalmas beleolvasni abba a három disszertációba sem, melyeknek témája – napjaink leggyakrabban emlegetett kórja – az anthrax volt. Már csak azért sem, mert az 1837-es „Értekezés a pokolvarról..." c. munka szerzője az a Lóstájner György Lajos volt, akit ma a kórbonctani hazai megalapítójaként, Arányi Lajos néven ismerünk.

Látszólag eltértünk eredeti célunktól, ám e kis eszmefuttatás is végső soron azt jelezte: Dörnyei Sándor két kötete nem csak az orvostörténészek számára jelenthet hasznos kézikönyvet, hanem mindazok számára, akiket érdekel hivatásuk története. Érdeklődéssel várjuk a harmadik „dörnyeit", a magyar medikusok külföldi egyetemeken írott értekezéseinek kötetét.

Kiss László dr.

Nagy Judit (szerk.): 50 éves a Pécsi II. számú Belgyógyászati Klinika, 1951–2001.

Pécs, 2001, 136 oldal, térítésmentes

Egészségügyi intézményeinket évfordulóikon köszönteni mindig kellemes esemény, kedves erkölcsi kötelem. Különös öröm, ha emlékező kötet jelenik meg, múlt eseményeivel, hajdanvolt történetekkel – és természetesen alkotó személyiségek életpályájának vázlatával.

II. számú Belgyógyászati Klinika, Pécs. Hosszú időn át igazgatója: Hámori Artúr. A professzort az Orvosi Hetilap szerkesztőségi munkatársaként ismerhettem meg. Sokszor jött a szerkesztőségbe, mindig tanítványai és munkatársai érdekében. Személyesen elhozta az újabb kéziratokat, ha pedig lektori véleményt kapott és kérdései (vitapontjai) voltak, ugyancsak köszönthettük és hallgathattuk mondanivalóját: megcsodálhattuk fantasztikus tudását, kristálytiszta logikáját, nemzetközi szakirodalmi tájékozottságát. Az „érted haragszom" jegyében volt indulatos, azután pedig mosolygós.

A Klinika jelen igazgatója Nagy Judit egyetemi tanár, akiről megtudjuk, hogy Pécsett a tanszékvezető klinikai orvostudorok körében az első hölgy. Széleskörű tudományos, szakmai, gyógyító munkásságáról szívesen olvassuk a megírtakat. A különböző fejezetekből kiderül, hogy mennyire szívén viseli munkatársai előmenetelét, sorsát. 2002-ben lesz tíz esztendeje, hogy igazgató lett, e helyen is gratulálunk és további sok eredményt kívánunk.

Az emlékkötet fő részét Süle Tamás, a kitűnő helytörténész írta: „A pécsi egyetemi II. Belklinika története (1951–1992)". Megbecsüléssel, tanítványi szeretettel ír Hámori Artúrról, aki 1951-től 1979-ig állt az élen. Érdemes elolvasni az egyidejű orvostörténelmi képet a medicina helyzetéről, fejlődéséről. A fejezet szerzője egyébként 1962-ben került a Klinikára. Az évtizedek jeles programjairól meghívómásolatokat és színes fényképeket is találunk.

Nagy Judit professzor asszony vázolja azt a sokrétű tevékenységet, amely 1992-től jellemzi az intézményt. Az egyik fejezet címében jelzi, hogy a betegellátó munkáról lesz szó, igazolódik a gyógyítóközpontú szellem.

A működő orvosok fényképe és rövid életrajza található a könyv végén, a függelékben pedig az ötven év során működő diplomás munkatársak névjegyzéke. A könyv kivitele is dicséretre méltó. Köszönjük a kiadást, az összegezést fél évszázadról, és kívánjuk ezentúl is a betegcentrikus kreatív munkálkodást!

Vértes László dr.

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Dinamikus gyermekpszichiátria

Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

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

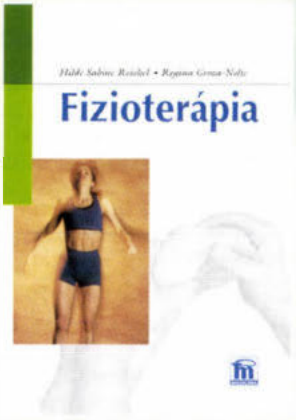
Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft

Reichel • Groza-Nolte

Fizioterápia

Fordította: Cholnoky Péter

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



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



Budai József • Nyerges Gábor

Védőoltások

Negyedik, bővitett kiadás

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

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

MEDICINA

KONGRESSZUSI HÍREK

2002. MÁRCIUS–ÁPRILIS*

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

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

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

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

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

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

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

2002. április 4-6.: A Magyar Infekció Kontroll Egyesület VI. Konferenciája, Gyula, Információ: Halmos Miklósné, Tóth Lajosné, Kozmáné Hajdú Erika , É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 5-6.: Iv. Fogászati Szaknapok, Debrecen, Információ: Márton Ildikó dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 5-6.: A MGYT Gyermeknephrologiai Szekciójának Tudományos Ülése, Seregélyes, Információ: Reusz György dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 5-6.: Haemorheologiai Kongresszus, Balatonkenese, Információ: Tóth Kálmán, Rozsos István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 11-13.: A Népegészségügyi Tudományos Társaság XI. Nagygyűlése, Nyíregyháza, Információ: Jávor András dr., Péter Csaba dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 11-13.: A Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság II. Kongresszusa, Kecskemét, Információ: Godó György dr., Szabó László dr, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 11-13.: A Magyar Műlencse Implantációs és refrakítv Sebészeti Társaság (SHIOL) Kongresszusa, Keszthely, Információ: Salacz György dr, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 12.: A mesterséges táplálás szerepe a komplex ellátásban interdiszciplináris fórum, Budapest, Információ: MOTESZ Kongresszus és Utazási Iroda, Tel.: 312-3807, Fax: 383-7918, motesz@elender.hu

2002. április 12.: III. Nyílt Orvosi Fallabda Bajnokság, Budapest, Infromáció: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 12-13.: Az MGYT Közép-Magyarországi Területi Szervezetének Tudományos Ülése, Budapest, Információ: Goldschmidt Béla dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 17.: Hypophysis Nap 2002, Budapest, Információ: Góth Miklós dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 18-19.: A Magyar Belgyógyász Társaság Dél-Magyarországi Decentrumának XXXIII. Vándorgyűlése, Szolnok, Információ: Ujj György dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 18-19.: X. Francia-Magyar Radiológiai Szimpózium, Budapest, Információ: Zana Katalin dr., Fornet Béla dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 18-20.: IV. Otthoni Szakápolási Kongresszus, Szeged, Információ: Korbay Eta, Falus Ferenc dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 19.: IV. Down Symposium, Szeged, Információ: Szabó János dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 19.: 44. Onkológiai Továbbképző Ülés, Miskolc, Információ: Juhász Lajos dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 20.: Dentalis Implantologia 2002 – Tudományos Konferencia, Budapest, Információ: Gorzó István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 24.: Quo vadis glandula thyreoideae? Budapest, Információ: Szabolcs István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 25-27.: Malignus Lymphoma Konferencia, Szeged, Információ: Varga Gyula dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 26-27.: Diplomás Ápolók IV. Országos Találkozója, Gyula, Információ: Kállai Mária, Poczikné Gyebnár Brigitta dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. április 28-30.: Dental Expressz, Budapest, Információ: Dental Expressz, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

* Kongresszusi híreinket a MOTESZ Kongresszusi Naptára, az É+L Kongresszus- és Kiállításszervező Kft. elektronikus hírlevele, valamint az Orvosi Hetilap Hírek rovata alapján állítottuk össze.

HÍREK

Felhívás

A **Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara** örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a **Budapesti Királyi Magyar Pázmány Péter Tudományegyetemen,** illetve a **Budapesti Orvostudományi Egyetemen** 1927-ben, 1932-ben, 1937-ben, 1942-ben, 1952-ben szerezték meg és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, nyújtsák be kérelmüket a *gránit, rubin, vas, gyémánt* illetve *arany* díszoklevél elnyerése érdekében az Általános Orvostudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26.) lehetőleg *2002. április 30-ig.*

Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalban (Tel.: 317-62-33), vagy letölthető az Egyetem honlapjáról (www.sote.hu) a „Hirdetmények" rovatból.

A **Fővárosi Szent István Kórház Tudományos Bizottsága** *tudományos ülést* rendez *2002. március 26-án 14 órakor* a Fővárosi Szent István Kórház Kultúrtermében.

A tudományos ülés programja:

Dr. Pácz Zoltán, Dr. Balázs Györgyike, Dr. Csiky Márta: Maxillofaciális csontsérülések ellátása

Dr. Vizkelety Tibor, Dr. Bodó Gabriella: A szövegértés vizsgálata összetett szöveget tartalmazó teszttel

Dr. Miltényi Csilla: Halláscsökkenés és fülzúgás miatt kezelt betegek terápiás eredményeinek összehasonlító elemzése

Dr. Huszka János: Arcbénulások ábrázolása a művészetekben az ókortól napjainkig

Üléselnök: *Dr. Raposa Tibor* egyetemi magántanár

Pályázati felhívás

A **Szívelégtelenségben Szenvedőkért Alapítvány** (1096 Budapest, Haller utca 29.) pályázatot hirdet *„A szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének szemléleti változásai"* címmel.

Beadási határidő: *2002. április 10.*

A maximális terjedelem 30 oldal.

A beérkezett pályázatok közül a legjobbnak ítélt három munkát az Alapítvány pénzjutalomban részesíti.

A **Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika,** a **PAB Immunológiai és Transzplantációs Munkabizottsága** és a **Májkutatás és Gyógyítás Alapítvány** szervezésében kerül megrendezésre a *VIII. Pécsi Hepatológiai Nap, a „Hepatológia a mindennapi gyakorlatban"* c. tudományos ülés Posztgradualis kurzus családorvosok, belgyógyászok és gasztroenterológusok részére

Időpont: *2002. április 27. (szombat)*

Helyszín: Pécsi Akadémiai Bizottság Székháza, Pécs, Jurisics M. u. 44.

Regisztrálás: 8.30

Megnyitó: 9.00

Előadások:

– Májbetegségek korszerű osztályozása és diagnosztikája
Dr. Pakodi Ferenc egyetemi adjunktus (PTE, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika)

– A máj patológiája és a májbiopszia jelentősége
Dr. Hegedűs Géza osztályvezető főorvos (Baranya Megyei Kórház, Patológia)

– Képalkotó eljárások
Dr. Battyányi István egyetemi docens (PTE, ÁOK, Radiológiai Klinika)

– Alkoholos, vírusos és autoimmun májbetegségek terápiája
Dr. Pár Alajos egyetemi tanár (PTE, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika)

– Ebédszünet

– A cirrhosis szövődményei és a májelégtelenség kezelése
Dr. Vincze Áron egyetemi adjunktus, (PTE, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika)

– Az epekőbetegség
Dr. Figler Mária egyetemi docens (PTE, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika)

– A máj és epebetegségek sebészete és a májtranszplantáció
Dr. Kalmár Nagy Károly egyetemi adjunktus (PTE, ÁOK, Sebészeti Klinika)

Tesztírás

Kreditpont: 8

Részvételi díj: 3000 Ft

Információ és jelentkezés: *március 31-ig, dr. Pár Alajos* PTE, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs, 7643 Ifjúság u. 13. Fax: 72/536-148
e-mail: apar@clinics.pote.hu

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

Felhívás

Az **„Association le Pont-Neuf"** szervezésében lehetőség nyílik franciaországi szakmai gyakorlatra.

Jelentkezési határidő: *2002. március 30.*

Információ: *dr. Erdős Andrea*
Tel.: 06-309-145-236

Pályázati felhívás

Az **„Alzheimer-kór és Memória Betegségek Alapítvány" Kuratóriuma** pályázatot hirdet az *Alzheimer-kór elméleti, alapkutatási kérdéseivel vagy klinikumával foglalkozó,* 15–25 oldal terjedelmű dolgozat írására. A pályázat anyagát képezheti nemzetközi folyóiratban megjelent elsőszerzős közlemény is, mely hazai munka eredménye.

Pályázhatnak egyetemi hallgatók, PhD hallgatók, ill. orvosok.

Korhatár: 35 év.

Az elnyerhető pályázati összeg: 50 000 Ft

A pályázatok beadási határideje: *2002. április 15.*

A dolgozatokat 2 példányban a következő címre kell küldeni:

Prof. Dr. Kása Péter Alzheimer-kór Kutatólaboratórium Szegedi Tudományegyetem 6720 Szeged, Somogyi u. 4.

Bővebb felvilágosítás a 62-544569-es telefonszámon.

A Magyar Gerontológiai Társaság és a **Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója** *Dr. Hun Nándor Emlékülést* rendez a főtitkár, a főigazgató főorvos, az orvostudomány kandidátusa halálának 20. évfordulója alkalmából.

Időpont: *2002. március 25. (hétfő) 14.00*

Hely: Budapest Fővárosi Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet Erzsébet Kórháza, Budapest VII. kerület, Alsóerdősor 7.

Üléselnökök: *Dr. Vértes László*
Regius Ottó

Program

Megnyitó: *Dr. Sásdi Antal*

Előadások:

Dr. Vértes László: Dr. Hun Nándor orvostörténelmi munkásságáról

Dr. Kocsis Ferenc: Dr. Hun Nándor – Fővárosi Visegrádi Kórház – diabetológia

Dr. Telkes Zoltán: Dr. Hun Nándor – Fővárosi Visegrádi Kórház – gasztroenterológia

Csereklye Attiláné: Dr. Hun Nándor – Fővárosi Visegrádi Kórház – szakdolgozók

Dr. Vértes László: Dr. Hun Nándor – Fővárosi Visegrádi Kórház – művészetterápia

Zárszó: *Regius Ottó*

III. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság

Időpontja: *2002.április 12.*

A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre 2002-ben hagyományosan áprilisban rendezi meg *III. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot,* a római parti Hotel Lidó és Squash

Centrum helyiségeiben (1031 Budapest, Nánási út 67.)
Nagy örömünkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is. Ebben az évben egynaposra tervezzük a versenyt, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozhasson.
Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti bajnokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre.
Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. A napot állófogadással egybekötött ünnepélyes díjátadás zárja.
A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 4000,- Ft/fő
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.
A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.
Érdeklődés és jelentkezés:
Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda,
Telefon: 374-7030, 331-5627
Fax: 312-1582
E-mail: vamos@congress.blavo.hu

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **Országos Rendőr-főkapitányság Hivatala** vezetője (1139 Budapest, Teve u. 4–6.) pályázatot hirdet *hivatásos bűnügyi szakorvosi* állásra.
Munkahely és munkakör megnevezése: ORFK Hivatala Egészségügyi és Pszichológiai Egyesített Központ, hivatásos jogviszonyú szakorvos.
Pályázati feltételek
– magyar állampolgárság,
– igazságügyi orvostani szakvizsga,
– büntetlen előélet,
– egészségügyi alkalmasság.
Csatolandó
– diploma és szakorvosi oklevél másolata,
– OONY-ba vétel,
– MOK tagság igazolása,
– szakmai tevékenységet is tartalmazó önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány.
Juttatások, egyéb információk:
Bérezés: a fegyveres szervek hivatásos állományú tagjainak szolgálati viszonyáról szóló 1996. évi XLIII. törvény alapján, megegyezés szerint.
Határidő: a megjelenéstől számított 15 napon belül.
Az álláshely azonnal betölthető.
A pályázat benyújtása az ORFK Hivatala vezetőjéhez (levélcím: 1903 Budapest, Pf 314/15)
Érdeklődés: *Dr. Csatai Tamás* ro. ezredes osztályvezető főrovosnál a 443-5588-as telefonszámon

---

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.
Pályázati feltételek, határidő és egyéb információk az Egészségügyi Közlönyben olvashatók.

A **Jávorszky Ödön Városi Kórház** (2600 Vác, Argenti Döme tér 1–3.) az alábbi állásokra hirdet pályázatot:
1. Csecsemő-gyermekosztály: szakorvos 2 fő
Pályázati feltételek:
– szakvizsgabizonyítvány
– részletes szakmai önéletrajz
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
2. Pszichiátriai Osztály: szakorvos 2 fő
Pályázati feltételek:
– szakvizsgabizonyítvány
– részletes szakmai önéletrajz
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
Az állások a pályázatok elbírásása után azonnal betölthetők.
Információ és pályázatok benyújtása: *Dr. Bodnár Attila* főigazgató főorvos
Tel.: 06/27-314-496

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** főigazgató főorvosa kiemelt bérezéssel, garzonlakás biztosításával pályázatot hirdet *3 fő csecsemő és gyermekgyógyász*, valamint *3 fő klinikai onkológus szakorvos* részére.
A meghirdetett álláshelyekkel kapcsolatban részletes információt – bérezés, elhelyezés tárgyában – *Dr. Berhés István* klinikai igazgatóhelyettestől lehet kérni a 36/411-444-es telefonon.
A pályázatokat a Kórház címére (3301 Eger, Pf. 15., Széchenyi u. 27.) kérjük benyújtani.

A **Fővárosi Közterület-fenntartó Rt.** felvételt hirdet Budapest VIII. Alföldi u. 7. sz. alatti rendelőjébe *főállású foglalkozás-egészségügyi szakvizsgával rendelkező orvos* részére.
Jelentkezés: *Odri József* szociálpolitikai osztályvezetőnél, tel.: 373-7208

A **Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház** főigazgatója pályázatot hirdet *belgyógyászati (gasztroenterológiai és geriátriai profilú) rehabilitációs* osztályaira
• *szakorvosi állás* betöltésére.
Pályázati feltételek:
– belgyógyász szakorvosi vizsga
– fenti szakirányok terén szerzett jártasság
• *általános orvosi állás* betöltésére
– pályakezdő orvosnak, nyugdíjasnak is, határozott idejű szerződéssel
Illetmény megegyezés szerint, szolgálati elhelyezés megbeszélés tárgya.
Munkába járáshoz Budapestről intézeti mikrobuszjárat biztosított.
A pályázatokat *dr. Radnai Zoltán* főigazgatóhoz lehet benyújtani, a megjelenéstől számított 30 napon belül.
Cím: 2026 Visegrád, Gizella-telep
Telefon: 06-26-397-012

Az **ORFK Bűnügyi Szakértői- és Kutatóintézet** *Orvosszakértői Osztálya* üres *orvosszakértői* státusának betöltésére keres:
– általános orvosi diplomával rendelkező *igazságügyi orvostan és patológia* iránt érdeklődő munkatársat, vagy
– *igazságügyi orvostani és/vagy patológus szakvizsgával* rendelkező, vagy ezen szakvizsga előtt álló munkatársat.
A jelentkező feladata kórszövettani, humánbiológiai vizsgálatok végzése.
A jelentkezés feltételei:
– magyar állampolgárság,
– büntetlen előélet.
Bérezés megegyezés szerint.
A jelentkezést önéletrajzzal kérjük az ORFK Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézet, Orvosszakértői Osztály
1903 Budapest, Pf: 314/4 címre megküldeni.
Telefon: 252-7000/14-049 mellék

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet
Rendelőintézeti álláshelyre:
– *belgyógyász,*
– *bőrgyógyász*
– *klinikai onkológus szakorvosok* részére.
A kórház különböző osztályaira:
– *aneszteziológiai és intenzív szakorvos,*
– *fül-orr-gégész,*
– *infektológus,*
– *klinikai laboratóriumi szakorvos,*
– *neonatológus,*
– *pszichiáter,*
– *radiológus,*
– *sürgősségi orvos,*
– *szájsebész,*
– *traumatológus* szakképesítéssel rendelkező orvosok részére.
Esetleg szakvizsgához közel álló jelentkezését is elfogadjuk.
Keresünk még
– *gyógytornász,*
– *gyógyszerész,*
– *pszichológus*
– *vegyész* munkatársakat is.
A meghirdetett álláshelyekkel kapcsolatban részletes információt – bérezés, elhelyezés tárgyában – *Dr. Berhés István* klinikai és *Dr. Tombácz Adrienn* diagnosztikai igazgatóhelyettesektől lehet kérni a 36/411-444-es telefonszámon. A pályázatokat a kórház címére (3300 Eger, Széchenyi út 27–29.) kérjük benyújtani.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXIX/1. A. A cortisolsecretio diurnalis ritmust mutat, legmagasabb a vérszint a kora reggeli órákban, délután fokozatosan csökken, a minimumot éjfél körül éri el. Cushing-kórban hiányzik ez a ritmus.

CXIX/2. C. A melatoninszintézis helye a corpus pineale (tobozmirigy). Sötétben fokozódik, világosságra csökken a secretio, a szabályozás a sympathicus idegeken keresztül valósul meg.

CXIX/3. A. Di George-szindrómában embrionális fejlődési zavar következtében a lymphoid szövetek thymusdependens areáiban észlelhető a sejtdepletio. Isohaemagglutininek képződnek, a neutrophil leukocyták kemotaxisa nem érintett.

CXIX/4. C. A phenylbutazon egyrészt károsítja a thrombocytaaggreagatiót, másrészt leszorítja az anticoagulans gyógyszert a fehérjekötődési helyekről, így fokozza az anticoagulans hatást. Ezzel szemben a barbiturátok és a rifampicin a microsomalis enzimek indukciója révén fokozzák az anticoagulans szer metabolizmusát, csökkentve hatását. A cholestyramin együtt adása esetén megköti az anticoagulanst, így csökkenti a gyógyszerhatást.

CXIX/5. C. Aldosteron hiányában fokozódik a Na-excretio, csökken a plazmanátriumszint, csökken a vérvolumen és a vérnyomás, megnő a vérkálium-koncentráció. Így alakul ki az életet fenyegető állapot. Addison-krízisben a mineralocorticoid adása mellett kulcsfontosságú a fokozott nátriumbevitel!

CXIX/6. B. Sarcoidosisra jellemző az el nem sajtosodó granulomaképződés: epitheloid granuloma, többmagvú óriássejtek észlelhetők a szövettani képben.

CXIX/7. D. A propranolol csökkenti a szívfrekvenciát és az izomösszehúzódás erejét, mérsékli a vérnyomást, végeredményben csökkenti a szívizom oxigénigényét, kedvező hatása így érvényesül angina pectorisban.

CXIX/8. D. A felsoroltak mind érvényesek melanoma malignumra.

CXIX/9. A. Súlyos anaphylaxiás shockban adrenalin a választandó gyógyszer: alfa- és béta-receptorokra hatva oldja a bronchialis simaizomspasmust (bronchodilatator), ugyanakkor arteriola- és praecapillarisspasmust okoz, emeli a vérnyomást. Az isoproterenol vasodilatatiót okoz.

CXIX/10. D. A halothan, a methoxyfluran, az enfluran a májban metabolizálódnak, a metabolitok egyrészt direkt toxikusak, másrészt sejtfehérjékhez kötődve súlyos hypersensitivitasi reakciókat váltanak ki. Az isofluran alig metabolizálódik *in vivo*, így nem toxikus.

CXX. sorozat

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

CXX/1. Az akut acetaminophenintoxikáció legsúlyosabb következménye:
A. hypoglykaemiás coma
B. methaemoglobinaemia
C. légzésdepresszió
D. tubularis necrosis
E. fulminans májelégtelenség

CXX/2. A thromboticus vérrög legfontosabb komponensei
A. vörösvértestek
B. fibrin
C. lymphocyták
D. thrombocyták
E. kollagén

CXX/3. Systemás lupus erythematosusban gyakori szervérintettség, KIVÉVE:
A. myocardium
B. savós hártyák
C. máj
D. szem
E. vese

CXX/4. A cervicofacialis regióban jelentkező suppuratióból kapott vizsgálati anyagban kis sulfurgranulák találhatók. Mi a diagnózis?
A. amoebiasis
B. histoplasmosis
C. candidiasis
D. actinomycosis

CXX/5. Szérumbetegséggel kapcsolatos immunológiai tényezők, KIVÉVE:
A. komplementaktiváció
B. arthritis, vasculitis
C. késői típusú túlérzékenység
D. nephritis
E. keringő immunkomplexek

CXX/6. Melyik körülmény késlelteti *legkevésbé* a sebgyógyulást:
A. diabetes mellitus
B. kiterjedt hegképződés a sérülés helyén
C. a seb fertőződése
D. tiszta, vágott sebszélek
E. idegen anyag a sebben

CXX/7. A hepatitis C-vírus-fertőzés késői következménye, KIVÉVE:
A. krónikus hepatitis
B. heptatocellularis carcinoma
C. B-sejt-lymphoma
D. vasculitis
E. alopecia

CXX/8. A hajas sejtes leukaemia
A. az arythrocyták jóindulatú betegsége
B. keratinocyták elváltozása
C. B-sejtek malignomája
D. a megakaryocyták betegsége

CXX/9. Melyik diureticum gátolja a carboanhydrázt?
A. furosemid
B. spironolacton
C. hydrochlorothiazid
D. mannitol
E. acetazolamid

CXX/10. A primer sclerotizáló cholangitis komplikációja lehet:
A. cholangiocellularis carcinoma
B. colitis ulcerosa
C. szekunder biliaris cirrhosis
D. mindegyik

A megfejtések beküldési határideje: *2002. március 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 peptikus fekélyből származó gastroduodenalis vérzések kezeléséről
Ondrejka Pál dr.

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

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

Teljes emlőhiány – terhesség – szülés
Jakobovits Ákos dr.

A fibrinolysis modulátorai
Machovich Raymund dr.

Diabetes szakellátás az ezredfordulón Békés megyében (5935 új betegen szerzett tapasztalatok 1996–2000 között)
A Békés megyei diabetes szakellátó helyek közleménye

A tumornecrosis faktor (TNF) rendszer szerepe az asthma bronchiale patomechanizmusában
Halász Adrien dr., Cserháti Endre dr., Cseh Károly dr.

A NO-SPA mellékhatásprofilja
Tar Attila dr., Singer Júlia dr.

Anyai toxoplasmafertőzést követő mozaik 8 trisomia szindróma
Morava Éva dr., Varga Levente dr., Czakó Márta, Decsi Tamás dr.

A myocardiumprekondicionálás és gyakorlati jelentősége
Hejjel László dr., Rőth Erzsébet dr.

Primer hyperparathyreosis miatt végzett műtéteket követő kalciumanyagcsereváltozások
Berczi Csaba dr., Balogh Ádám dr., Balázs György dr., Lukács Géza dr.

Egyéves növekedési hormon pótló kezelés hatása növekedési hormon hiányos felnőttek szérum tumormarkerszintjeire
Hubina Erika dr., Kovács László dr., Szabolcs István dr., Rimanóczy Éva dr., Czirják Sándor dr., Góth Miklós dr.

Alopecia képében manifesztálódó subcutan panniculitisszerű T-sejtes lymphoma
Török László dr., Gurbity, T. P., Kirschner Ágnes dr., Krenács László dr.

Az instabil coronaria arteria betegség kóreredete és klinikuma
Préda István dr.

Hodgkin-lymphomák: a patogenezis és a patomorfológia mai értelmezése
Pajor László dr.

Hyperkalaemia okozta malignus ritmuszavarok: a gyógyszer indukálta elektrolitzavarok új korszaka
Tomcsányi János dr., Somlói Miklós dr., Arabadzisz, Hrisula dr., Horváth Lajos dr.

Holtágszerű mellkasi nyelőcsőszakasz: cutoff-tünet a felső emésztőcsatonában
Szántó Dezső dr., Szűcs Gabriella dr.

A lumbalis gerinc nyúlásának meghatározása súlyfürdőben biomechanikai kísérletek alapján
Kurutzné Kovács Márta dr., Bene Éva dr., Lovas Antal dr., Molnár Péter dr., Monori Erika dr.

A klinikai kiválóság követelményrendszere
Gulácsi László dr.

Az Epstein–Barr-vírus-asszociált poszttranszplantációs lymphoproliferativ betegség klinikai vonatkozásai
Kwell Krisztián dr., Balogh Péter dr., Németh Péter dr.

A mammográfiás emlőrákszűrés eredménye a debreceni Emlőcentrumban 1999-ben és 2000-ben
Simon Éva dr., Péter Mózes dr., Benkő Klára dr., Horkay Edit dr., Erdélyi Gabriella dr., Péter Mózes jr. dr., Szűcs-Farkas Zsolt dr., Tóth Judit dr., Kovács Ilona dr., Fülöp Balázs dr.

A teljes condylaris térdprotetika sebészi komplikációi és azok megoldási lehetőségei
Than Péter dr., Kránicz János dr., Bellyei Árpád dr.

Az instabil coronaria arteria betegség kezelése
Préda István dr.

Az emlőrák gyógyszeres kezelésének aktuális kérdései
Boér Katalin dr.

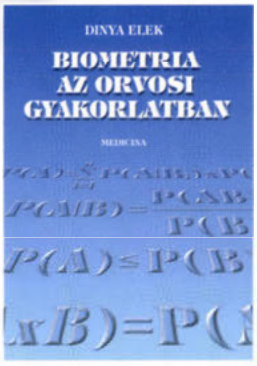
Hepatitis C-vírus-infekció és immunglobulin nehéz lánc génátrendeződés
Gasztonyi Beáta dr., Pár Alajos dr., Kereskai László dr., Pajor László dr., Kiss Katalin dr., Szeberényi József dr., Mózsik Gyula dr.

Csecsemőkori akut lobaris nephronia
Várkonyi Ildikó dr., Máttyus István dr., Csorba Magdolna dr., Kis Éva dr.

A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrővizsgálata
Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

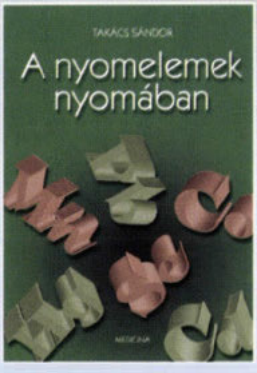


Dinya Elek

Biometria az orvosi gyakorlatban

A biometria ma már nélkülözhetetlen része az orvostudománynak. A szerző az alapfogalmakon túl bemutatja a gyakorlat számára fontosabb statisztikai vizsgálatok lépéseit, a megértéshez szükséges elméleti háttérrel együtt. Az általános matematikai tudás elegendő a könyv anyagának megértéséhez. Az elsődleges cél olyan „problémamegoldó receptek" bemutatása – a jól ismert Excel program segítségével –, amelyek révén az olvasó – alapszintű számítástechnikai tudás birtokában – megoldhatja biometriai problémáit. A munka végigolvasása során elsajátítható szemlélet elősegíti a könyvben nem tárgyalt, bonyolultabb statisztikai módszerek megértését is.
Tudományos folyóiratokban csak olyan közlemények jelenhetnek meg, amelyekben az adatokból levont következtetések statisztikailag megalapozottak. Ehhez nyújt segítséget ez a hézagpótló könyv, amelyet PhD-hallgatóknak, tudományos munkát folytató vagy az azt most kezdő szakembereknek ajánlunk.

Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 484 oldal *Bolti ár:* 4300 Ft



Takács Sándor

A nyomelemek nyomában

A nyomelemek iránti érdeklődés az utóbbi időben sem csökkent, széles körű alkalmazásuknak (talajjavítás, takarmányok dúsítása, gyógyászati felhasználás) lehetünk tanúi. A szerző reális képet ad a nyomelemek környezeti előfordulásáról, a hatásirányairól, az emberi szervezetben játszott kóroki szereéről.

Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 266 oldal
Bolti ár: 1580 Ft



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

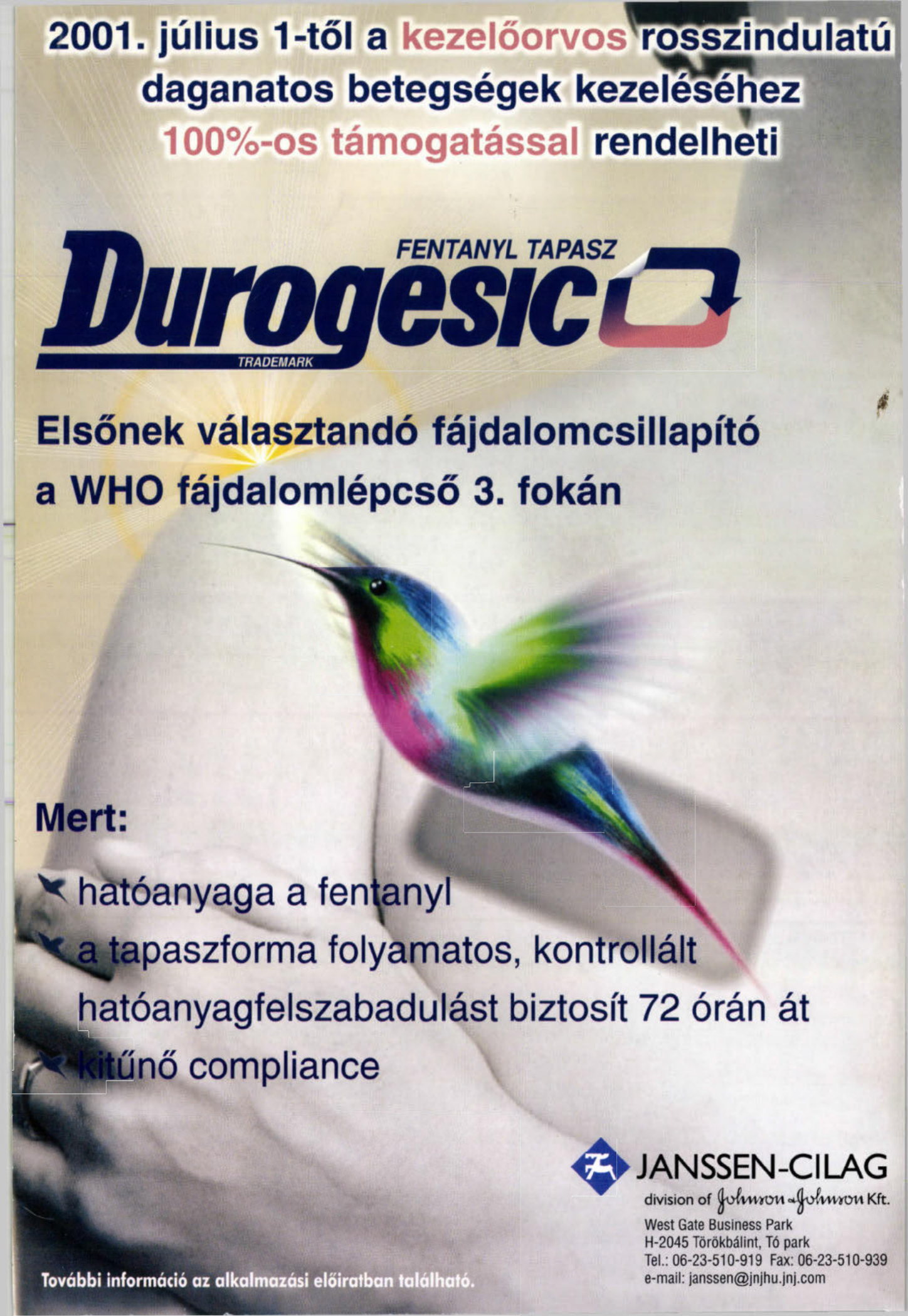
2001. július 1-től a kezelőorvos rosszindulatú daganatos betegségek kezeléséhez 100%-os támogatással rendelheti

FENTANYL TAPASZ

Durogesic

TRADEMARK

Elsőnek választandó fájdalomcsillapító a WHO fájdalomlépcső 3. fokán



Mert:

- hatóanyaga a fentanyl
- a tapaszforma folyamatos, kontrollált hatóanyagfelszabadulást biztosít 72 órán át
- kitűnő compliance

További információ az alkalmazási előiratban található.

JANSSEN-CILAG
division of Johnson & Johnson Kft.
West Gate Business Park
H-2045 Törökbálint, Tó park
Tel.: 06-23-510-919 Fax: 06-23-510-939
e-mail: janssen@jnjhu.jnj.com

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 10. szám 2002. március 10.

490 Ft

A peptikus fekélyből származó gastroduodenalis vérzések kezeléséről 493

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK
A koponyasérülés által kiváltott axonkárosodás és kezelésének lehetőségei 499

EREDETI KÖZLEMÉNYEK
Szervtranszplantáción átesett betegek fogászati szűrővizsgálata 505

KAZUISZTIKA
Teljes emlőhiány – terhesség – szülés 511

HORUS
Rothman István (1894–1963) 513

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA
Tuberculosis, lepra, syphilis és rákkutatás irányainak fejlődése 515

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 519

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 531

BESZÁMOLÓK 532

KÖNYVISMERTETÉSEK 533

HÍREK 534

KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 10 • 489–536 • Printed on acid free paper Indexed in Index MedicusMedline, Excerpta Medica, Index Copernicus

www.volkswagen.hu

Itt a tavasz első jele - Bora klímával alapáron.



• Volkswagen innováció, minőség, tradíció és biztonság. Elegancia kívül-belül: nagyvonalú külső design, klasszikus limuzin forma, kényelmes és stílusos utastér, kidolgozottság a legapróbb részletekig. A Volkswagen Bora valóban könnyen rabul ejti az ember szívét. Ráadásul a többek közt **vezető- és utasoldali légzsákot, ABS-t, szervokormányt, ISOFIX gyermekülés-rögzítési pontokat, állítható magasságú vezetőülést, Beta rádiót és elektronikus indításgátlót (immobiliser)** is magába foglaló gazdag alapfelszereltsége most **klímaberendezést** is tartalmaz, mindezt alapáron.
Bora – klímaberendezéssel, alapáron.

Bora. A luxus demokráciája.

A képen látható gépkocsi extrafelszereltséget tartalmaz. Az akció korlátozott darabszámú gépkocsira, a 2002. január 7-től kötött szerződésekre és a 2002. január 7-én kiadott árlista alapján érvényes.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 10. szám – 2002. március 10.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezető:
Nagy Iván 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 10. szám – 2002. március 10.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 10., 2002. Volume 143. No. 10.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A peptikus fekélyből származó gastroduodenalis vérzések kezeléséről
Ondrejka Pál dr. 493

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A koponyasérülés által kiváltott axonkárosodás és kezelésének lehetőségei
Büki András dr., Farkas Orsolya dr., Kövér Ferenc dr., Dóczi Tamás dr. 499

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Szervtranszplantáción átesett betegek fogászati szűrővizsgálata
Velich Norbert dr., Remport Ádám dr., Szabó György dr. 505

KAZUISZTIKA

Teljes emlőhiány – terhesség – szülés
Jakobovits Ákos dr. 511

HORUS

Rothman István (1894–1963)
Emed Alexander dr. 513

AZ ORVOSI HETILAP EGYKOR ÉS MA

Tuberculosis, lepra, syphilis és rákkutatás irányainak fejlődése
Kommentár: Nagy Gyula dr. 515

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 519

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 531

BESZÁMOLÓK 532

KÖNYVISMERTETÉSEK 533

HÍREK 534

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 536

Treatment of upper gastrointestinal bleedings originating from peptic ulcers
Ondrejka, P. 493

REVIEW ARTICLES

Traumatically evoked axonal injury: pathobiology and experimental therapy
Büki, A., Farkas, O., Kövér, F., Dóczi, T. 499

ORIGINAL ARTICLES

Dental screening of patients after organ transplantation
Velich, N., Remport, Á., Szabó, Gy. 505

CASE REPORTS

Amastia– pregnancy – delivery
Jakobovits, Á. 511

HORUS

István Rothman (1894–1963)
Emed, A. 513

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL ANNO AND TODAY

Development of research trends of tuberculosis, leprosy, syphilis and cancer
Commentary: Nagy, Gy. 515

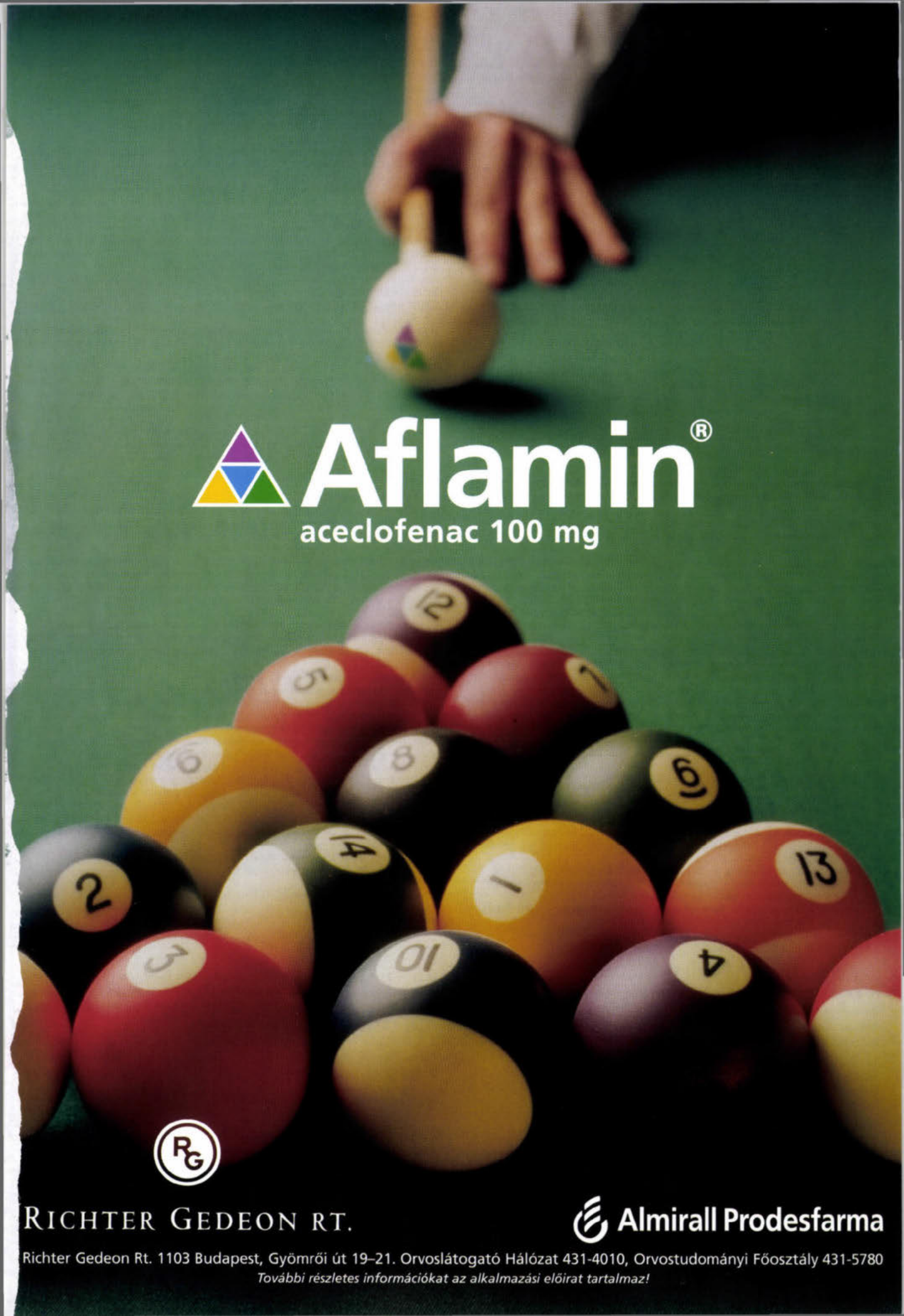
FROM THE LITERATURE 519

LETTERS TO THE EDITOR 531

CONGRESS REPORTS 532

BOOK REVIEWS 533

NEWS 534



RICHTER GEDEON RT.

Almirall Prodesfarma

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

További részletes információkat az alkalmazási előirat tartalmaz!

Aflamin® filmtabletta

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

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

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

Felnőtteknek ajánlott adagolás

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

A következő mellékhatások fordulhatnak elő

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

Terhesség, szoptatás

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

Járművezetés, illetve gépkezelés

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

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

Referencia:

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

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

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

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

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

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

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

A peptikus fekélyből származó gastroduodenalis vérzések kezeléséről

Ondrejka Pál dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Sebészeti Klinika (igazgató: Ondrejka Pál dr.)

Bevezetés: A gastrointestinalis traktusból származó vérzések komoly diagnosztikai és terápiás problémát jelentenek még ma is. A felső traktusi vérzések közel 50%-át peptikus fekélyek okozzák. A modern gyógyszeres kezelés mellett mára a fekély miatt végzett elektív műtétek raritássá váltak, de a fekélyek szövődményei, így elsősorban a vérzések miatt még mindig sok műtét történik. *Célkitűzés:* A kezelési lehetőségek összefoglalásával segítséget szeretnénk nyújtani a peptikus fekélyből vérző betegek gyógyításában. *Módszerek és megbeszélés:* A vérzés kezelése terén ma már elsődleges szerep jut az endoszkópiának és az endoszkópos beavatkozást kiegészítő gyógyszeres kezelésnek. Amennyiben a vérzéscsillapítási kísérletek kudarcot vallanak, már a sebészeké a gyógyítás kötelezettsége. Ugyancsak sebészi megoldás szükséges masszív újravérzések esetén. E műtétek morbiditása és mortalitása magas, ezért érthető a törekvés a lehetőség szerinti elkerülésükre. Spontán vagy eredményes vérzéscsillapítás esetén különböző prognosztikai faktorok figyelembevételével lehet megjósolni egy esetleges újravérzés valószínűségét, és ennek alapján lehet dönteni a „korai elektív műtét" indikációjáról. A sebészi terápia megválasztásánál tapasztalatok szerint az „agresszívebb" megoldások előnybe részesítésétől (reszekciós típusú műtétek) várhatók a jobb eredmények. Az indokolt műtét halogatásával, ismételt endoszkópos vagy gyógyszeres kezelési kísérletekkel adott esetben a beteg túlélési esélyei romolhatnak. *Következtetések:* A felső traktusból származó vérzések kezelése ma multidiszciplináris feladat, a gastroenterológus, az intenzív terápiás szakorvos és a sebész összehangolt működését igényli.

Kulcsszavak: gastrointestinalis vérzés, fekélyvérzés, endoszkópos vérzéscsillapítás, fekélyvérzés kezelése

Treatment of upper gastrointestinal bleedings originating from peptic ulcers. *Introduction:* The diagnosis and treatment of gastrointestinal bleeding represent a major problem even today. Nearly 50% of upper gastrointestinal bleedings are originating from peptic ulcers of different locations. Thanking to the modern gastroenterological treatment the number of elective operations carried out because of peptic ulcers is very low. On the other hand the number of urgent operations required by the complications – mainly by bleeding – of the ulcers is still rather high. *Aim:* Summarising the possible treatments of these patients. *Methods and discussion:* The therapeutic endoscopy accompanied by the medical treatment has the primary role in the treatment of bleeding peptic ulcers. If this treatment failes, the surgical treatment is mandatory. Also surgical treatment is necessary in case of massive rebleeding. These kinds of operations are accompanied by a high morbidity and mortality, so it is understandable that the surgeons are trying to avoid them. After spontaneous or succesfull endoscopic cassation of bleeding in some cases rebleeding can be expected. The probability of rebleeding can be predicted with the consideration of predictive factors. With the help of such prognosis we can decide the indication of „early elective operation". In the surgical treatment we can expect better results with more „agressive" type of operations (resections). The delay of an indicated operation, or repeatedly carried out endoscopic and medical treatment can reduce the survival chance of the bleeding patients. *Conclusions:* The treatment of upper gastrointestinal bleeding is a multidisciplinary task, which needs the correct cooperation of gastroenterologists, intensive therapists and surgeons.

Key words: gastrointestinal bleeding, ulcer bleeding, endoscopic treatment of ulcer bleeding, treatment of ulcer bleeding

A gastrointestinalis vérzések diagnosztikája és terápiája mind a mai napig sok problémát és kihívást jelent a gasztroenterológusok és a sebészek számára egyaránt (30). A fekélyek gyógyítása terén jelentős változások tanúi voltunk az elmúlt 3 évtizedben. A 70-es, 80-as években a sebészeti terápiának még jelentős szerepe volt. Eleinte a különböző csonkoló műtéteké (Billroth I., Billroth II.), később a különböző vagotomiáké (truncalis, szelektív, proximalis szelektív vagotomia) volt a vezető szerep. A korszerű gyógyszeres kezelés bevezetése (H_2-receptor-blokkolók, savkötők, protonpumpagátlók, prokineticumok, Helicobacter pylori-eradicatio) mára oda vezetett, hogy fekély miatt elektív műtétet gyakorlatilag már alig végzünk. Ezzel párhuzamosan ugyanakkor nem csökkent látványosan a fekélybetegség szövődményei (vérzés, perforatio, szűkület) miatt végzett műtétek száma.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Incidencia, statisztikai adatok

A felső tractusi vérzések incidenciája az elmúlt időszakban sem csökkent. Százezer lakosra számított előfordulása 67 és 172 között mozog nemzetközi adatok szerint (4, 38). A magyar adatok is ehhez hasonlóak: 80–150 felső traktusi vérzés/100 000 lakos évente (23). A felső traktusból eredő vérzések közel 50%-át a különböző lokalizációjú peptikus fekélyek okozzák. Ezek mellett még gyakori okai lehetnek a vérzéseknek az oesophagusvarix-rupturák (10–20%), az eróziós gyulladások (10–20%), a Mallory–Weiss-szindróma (5%) vagy különböző tumoros folyamatok (4–5%) (26) *(1. táblázat)*.

A fekélyvérzések okait elemezve legtöbbször megtalálható a Helicobacter pylori- (HP-) fertőzött-

1. táblázat: A felső gastrointestinalis traktus vérzéseinek okai

Okok	Külföldi adatok(%)	Hazai adatok(%)
Peptikus fekély	35–40	40–48
Varix	5–10	10–20
Erosiók	10	8–10
Oesophagitis	6–8	5–10
Mallory–Weiss-szindróma	5	5–8
Tumor	5	5

2. táblázat: A vérző fekélyek Forrest szerinti besorolása, Kohler-módosítás

F/I. Aktív vérzés látható
- F/I/a Spriccelő vérzés
- F/I/b Szivárgó vérzés

F/II. A lezajlott vérzés jelei észlelhetők
- F/II/a Látható ércsonk
- F/II/b Coagulum a fekélyalapon
- F/II/c Savhematinos fekélyalap

F/III. A lezajlott vérzésnek nincs nyoma

ség, vagy/és valamilyen nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) rendszeres szedése (1). Ezért remélhető, hogy a jövőben a HP-eradikációk és a ciklooxigenáz 2- (COX2-) specifikus NSAID szerek terjedésével a fekélyvérzések száma is csökkenni fog (28). A meglévő fekély esetén a vérzésre hajlamosító tényezők között számon tartják statisztikailag alátámasztottan az orális antikoaguláns kezelést, a korábbi fekélybetegséget, a szívelégtelenség miatti gyógyszeres kezelést, a per os szteroidszedést, a diabetes ellenes kezelést vagy a dohányzást (40). Az is bebizonyosodott, hogy a vérző peptikus fekélyes betegek 45%-a a 60 év feletti korosztályból adódik, akiknél további rizikótényezők megléte erősíti a vérzési hajlamot (40).

Az újravérzés problematikája

A már bekövetkezett fekélyvérzések hajlamosak a spontán csillapodásra, kórházi felvételkor rendszerint az esetek 70–80%-ánál már nem észlelünk aktív vérzést az urgens endoszkópia során. Ezen betegek 30–50%-ában azonban újravérzés várható, mely legtöbbször (70–80%) a felvételt követő 24–48 órán belül következik be (25). Ennek azért van kiemelt jelentősége, mert e betegek közül kerülnek ki legtöbbször azok, akiknél műtét végzésére kényszerülünk. Az ilyenkor végzett műtétek mortalitása elérheti a 20–30%-ot is (9). Érthető tehát az a törekvés, hogy lehetőség szerint kerüljük el az ilyen műtéteket.

E törekvés ösztönzi azokat a klinikai tanulmányokat, amelyek a várható újravérzés prognosztizálásának problematikájával foglalkoznak. Jó következtetéseket lehet levonni az újravérzés bekövetkezése vonatkozásában pusztán a vérző fekély Forrest-stádiumokba történő besorolásából. Forrest 1974-ben közölte besorolását (11), mely a Kohler szerinti módosításban mind a mai napig megállja a helyét (16) *(2. táblázat)*. E besorolás az urgens endoszkópia során észlelt eltérések megítélésén alapszik. Saját korábbi megfigyeléseink szerint látható ércsonk (F/II/a) esetén az újravérzés esélye 82%, tapadó koagulumnál (F/II/b) 40%, savhematinos fekélyalapnál pedig 32% (22). Ezek a morfológiai eltérések a lezajlott vérzés egyértelmű jeleiként (stigmata of recent haemorrhage, SRH) értékelendők, melyek annál markánsabban látszanak, minél hamarabb végezzük az endoszkópos vizsgálatot (14). Számos szerző egyetért abban, hogy az urgens vizsgálatot a beteg felvétele után minél hamarabb, de mindenképpen 24 órán belül kell elvégezni. Később ugyanis ezek a „stigmák" már nem láthatók egyértelműen, így a belőlük levonható következtetések is hamisak lehetnek.

Az utóbbi időben sokan foglalkoztak az újravérzés szempontjából prognosztikusnak tartható jelek értékelésével. Sokan értékelik prognosztikusnak a beteg életkorát. Magasabb életkor nagyobb újravérzési valószínűséget jelent (19). Fontos tényezőnek tartják az anamnézisben szereplő kísérőbetegségeket és azok súlyosságát, vagy korábbi ismert fekélybetegséget (14, 36). Egyesek a haematemesis formájában jelentkező vérzést tartják fontos jelnek (14, 39). A felvételkor észlelt instabil hemodinamikai paraméterek ugyancsak prognosztikusak lehetnek (14, 28), ugyanígy az alacsony hemoglobin koncentráció (33). Mások a transzfúziós igény nagyságából vonnak le következtetéseket (8). A fekély lokalizációját és nagyságát ugyancsak többen tartják fontos prognosztikai jelnek (10, 19, 28, 36). Többen hangsúlyozták az endoszkópos Doppler-ultrahangvizsgálatban rejlő lehetőségeket, amivel a fekélyalapon észlelhető keringést lehet detektálni (12, 17). E vizsgálatok értelmében a pozitív Doppler-jel 80–90%-os valószínűséggel jelent újravérzést.

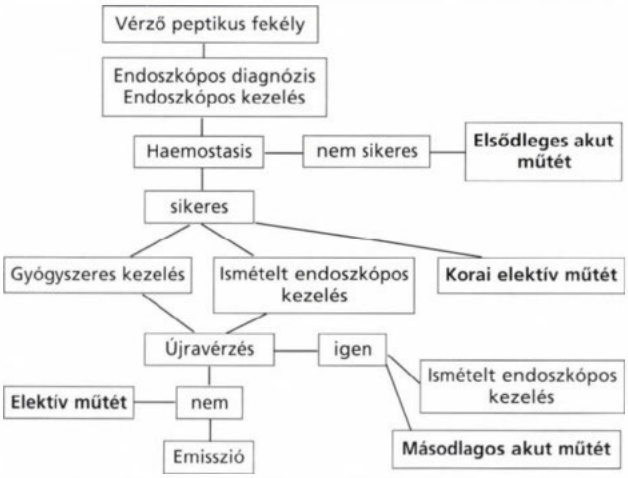
Az újravérzések jóslása terén nagy jelentőségű *Saeed és mtsai* közleménye (32). Az általuk kidolgozott „Baylor Bleeding Score" egy olyan pontrendszer, mely több változó figyelembevételével határozza meg a betegek alacsony vagy magas rizikójú csoportba sorolását. E változók a beteg életkora, a kísérőbetegségek száma és súlyossága, a fekély lokalizációja és a lezajlott vérzés jelei (SRH). Ezt a pontrendszert módosítottuk részben saját, részben az irodalomból leszűrt tapasztalatok alapján kiegészítve két további változóval *(3. táblázat)* (25). Ezek a felvételkori hemoglobinszint és a fekély nagysága. E módosított pontrendszer alkalmazása során 141 beteg adatainak értékelésével 12 pont bizonyult a határvonalnak a két rizikócsoport között. Az elvégzett statisztikai elemzések is igazolták a rendszer használhatóságát az újravérzés prognosztizálására (23). A lépésenkénti diszkriminanciaanalízis azt is igazolta, hogy a betegek besorolására a legnagyobb hatással a lezajlott vérzés jelei (SRH) voltak. Ezt követi a fekély nagyága és a felvételkori hemoglobinszint (23). E prognosztikai megfigyelések a terápiás terv felállításánál, az alkalmazandó gyógymódok indikálásánál lehetnek segítségünkre.

3. táblázat: Módosított Baylor Bleeding Score

		Pontérték					
		0	1	2	3	4	5
Endoszkópia előtti pontszám	Kor	30 év alatt	30–49	50–59	60–69	–	70 év felett
	Hgb szint (g/l)	120 felett	100–120	80–99	60–79	60 alatt	–
	Kísérő betegségek száma	0	1	2	3	4	5 vagy több
	Kísérő betegségek súlyossága	–	–	–	krónikus	akut	
Endoszkópia utáni pontszám	A fekély helye	–	–	–	–	bulbus hátsó fala	–
	A lezajlott vérzés jelei	F/III.	F/II/c	F/II/b	F/I/b	F/II/a	F/I/a
	A fekély nagysága	1 cm-nél kisebb	–	1–2 cm	–	2 cm-nél nagyobb	–

Kezelés

A beteg kórházi felvételét követően a hemodinamikai státus és a keringési viszonyok tisztázása és szükség esetén rendezése után elsődleges a mihamarabb végzendő *endoszkópos vizsgálat*. Ma már senki nem vonja kétségbe a korai endoszkópia hasznosságát vérzés esetén (1). Ideális körülmények között ezt akár ügyeleti idő alatt is el kell tudni végezni. A minél előbbi diagnózis a biztosítéka a célzott kezelés megkezdésének. E szempontból az ideális körülmény az lenne, ha a vérző betegek gasztroenterológiai sürgősségi osztályra kerülnének beutalásra. Ez sajnos ma még országos szinten messzemenően nem érvényesül. A klinikai adatok elemzése alapján kell döntenünk a kezelés mibenlétéről. Ez lehet gyógyszeres (belgyógyászati), endoszkópos vagy sebészeti kezelés, illetve legtöbbször ezek kombinációja. Az általunk követett kezelési taktika algoritmusát az *1. ábra* mutatja (24). A kezelés célja az urgens műtét lehetőség szerinti elkerülése. Erre a legalkalmasabb az agresszív endoszkópos kezelés, gyógyszeres kezeléssel kiegészítve. Eredményes vérzéscsillapítás után legtöbbször nincs szükség műtéti beavatkozásra. Újravérzés nagy valószínűsége esetén azonban mérlegelni kell egy „korai elektív műtét" szükségességét. Sokan újravérzés esetén is ismételt endoszkópos kezelést tartanak indokoltnak. Véleményem szerint az endoszkópos kezelés után jelentkező masszív újravérzésnél már a műtéti kezelésé a terep, mivel az ismételt endoszkópos kezelések és transzfúziók után a többedik újravérzésnél az „ultimum refugium" indikációval végzett műtét mortalitása már igen magas, akár 30%-os is lehet (3, 30).



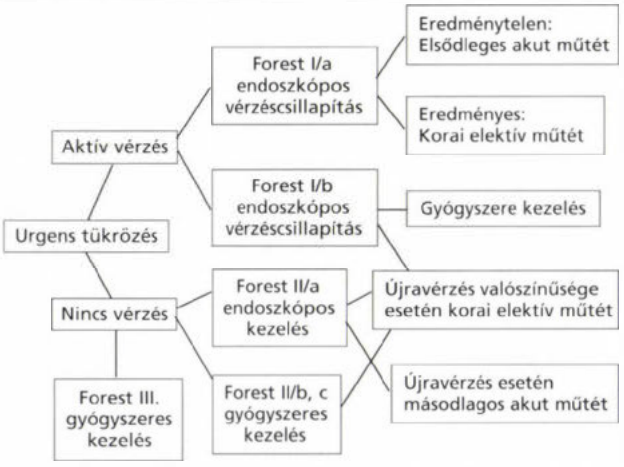
1. ábra: Lehetséges műtéti indikációk peptikus fekélyből származó vérzések esetén

A gyógyszeres (konzervatív) kezelés során a savtermelés csökkentésére leginkább protonpumpagátló szer (omeprazol) javasolható. *Bustamente* egy metaanalízisben 3154 eset elemzése kapcsán azt látta, hogy a savtermelés visszaszorítása protonpumpagátló szerekkel csökkentette az újravérzések számát, a műtéti beavatkozások frekvenciáját, de nem befolyásolta szignifikánsan a mortalitást (6). E mellett vérzéscsillapító gyógyszerek alkalmazása, a gyomor rendszeres kiürítése és öblítése alkalikus folyadékkal jó hatású. Ügyelni kell a kiváltó okok megszüntetésére is, ezért javasolt a Helicobacter pylori-eradikáció és az esetlegesen szedett nem szteroid gyulladásgátlók elhagyása. Nehéz kompromisszum az egyéb okból szükséges alvadásgátlók kihagyása vagy csökkentése folyamatos laboratóriumi ellenőrzés mellett. A kísérőbetegségek megfelelő kezelése ugyancsak fontos tényező, tehát a betegeket komplex belgyógyászati, szükség esetén intenzív kezelésben kell részesíteni.

Az *endoszkópos kezelés*nek több módszere közismert és elterjedt. A leggyakrabban használt módszerek a különböző vérzéscsillapító szerek injektálására, illetve hőhatásra épülnek. Az injektorkezelések között használatos az oesophagusvarix-szklerotizálásánál bevált 1%-os polidocanol (Aethoxysclerol) (34), az alkohol (2), az epinephrin (Tonogen) (13). Egy érdekes klinikai tanulmány a különböző injektálandó szerek szöveti hatásait vizsgálva arra a következtetésre jutott, hogy az ethanolamin oleat hosszan tartó vasoconstrictor hatása, az abszolút ethanol thrombotizáló hatása miatt elsősorban a vénás jellegű vérzések, míg a szklerotizáló szerek az artériás jellegű vérzések esetén hatásosabbak (35). Az utóbbi időben fibrin injektálását is eredményesnek tartják (31). Általánosságban leszögezhető, hogy a különböző eljárások nagyon hasonló eredményességi rátával használhatók, ezért egy munkahely által begyakorolt módszeren nem érdemes változtatni. Mindenképpen fontos azonban szem előtt tartani, hogy a nyálkahártya alá injektált anyagok körülírt necrosist okoznak, és ezek hegesedése vezet tartós vérzéscsillapításhoz. Ez a tény arra int, hogy a különböző szerekből egy szúrásból és összesen beadható maximális mennyiség ismerete és betartása igen fontos a perforatio lehetőségének elkerülése miatt. A hőha-

táson alapuló módszerek közül a hőszondakezelés terjedt el a legjobban, kiszorítva a monopoláris és bipoláris elektrokoagulációt és az igen drága és helyhez kötött lézeres fotokoagulációt (15). Újabban az argonplazma-koagulátor (APC) használata is terjed, mivel nagy előnye, hogy hatását superficialisan fejti ki, a nyálkahártyával közvetlenül nem érintkezik, és így lényegesen kisebb a szövődmény veszélye (7).

A *műtéti kezeléssel* kapcsolatban a legnehezebb probléma a műtéti indikáció felállítása. Ez ma már multidiszciplináris feladat, a sebészen kívül a gasztroenterológus-endoszkópos és intenzíves szakorvos is részt vesz benne. A mérlegelés tárgya, hogy meddig szabad a konzervatív-endoszkópos kezeléssel kísérletezni, mikor kell kimondani, hogy itt a műtét ideje. Tény, hogy masszív fekélyvérzés esetén az eredménytelen endoszkópos vérzéscsillapítási kísérlet után *elsődleges akut műtét* végzése indokolt (5, 37). Masszív újravérzés esetén áll elő a *másodlagos akut műtét* indikációja (24). *Korai elektív műtét* mérlegelését tartjuk indokoltnak olyan esetekben, amikor az eredményes vérzéscsillapítás után a prognosztikai jelek alapján a beteg újravérzés szempontjából a magas rizikójú csoportba sorolható (21). Elektív műtét azokban az esetekben jön szóba, amikor az eredményes vérzéscsillapítást követően a vérzés forrása egyébként is műtétet indokolna (3). A lehetséges műtéti indikációkat a *2. ábrában* összegezzük.



2. ábra: A peptikus fekélyből származó vérzések kezelési stratégiája

A műtéti indikáció felállítása után a következő kérdés a műtét típusának megválasztása. A lokális sebészeti beavatkozások (fekélyaláöltés, elvarrás, kimetszés) önmagukban elégtelenek, igen magas az újravérzési rátájuk és így a mortalitásuk is. Ezek a megoldások akkor is kerülendők, ha a beteg igen rossz állapotú, és ezért csak minimális beavatkozás jöhet szóba (29). Ugyanezen eljárások vagotomiával kiegészítve már elfogadhatóak, bár eredményességük elmarad a reszekciós típusú műtéteké mögött (20). Egy kontrollált multicentrikus vizsgálat szerint a vagotomiával kiegészített minimális beavatkozások után 17%, míg a reszekciós típusú műtétek után csak 3% az újravérzési arány (39). Tény ugyanakkor az is, hogy a reszekciók után a duodenumcsonkelégtelenség 13%-ban fordul elő, szemben a pylorusplasztikáknál észlelt 3%-os varratelégtelenséggel. Ezek azonban a mortalitási adatokat nem befolyásolják. Az irodalmi adatokból általában levonható az a tanulság, hogy az „agresszívebb" sebészeti megközelítésnek jobbak az eredményei masszív fekélyvérzés esetén, és így a beteg érdekeit jobban szolgálják (18).

IRODALOM: 1. *Aabakken, L.:* Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Endoscopy, 2001, *33,* 16-23. – 2. *Asaki, S.:* Efficacy of endoscopic pure ethanol injection method for gastrointestinal ulcer bleeding. World J. Surg., 2000, *24,* 294-298. – 3. *Bátorfi J., Kolonics Gy., Beznicza H.:* A nyombélfekély és szövődményeinek kezelése a Helicobacter pylori korszakában. (Mikor és meddig indokolt a betegség gasztroenterológus-belgyógyászat kezelése, és mikor válik indokolttá a sebészeti megoldás?) Magy. Seb., 2001, *54,* 287-290. – 4. *Blatchford, O., Davidson, L. A., Murray, W., és mtsai:* Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. BMJ., 1997, *315,* 510-514. – 5. *Brullet, E., Calvet, X., Campo, R. és mtsai:* Factors predicting failure of endoscopic injection therapy in bleeding duodenal ulcer. Gastrointest. Endosc., 1996, *43,* 111. – 6. *Bustamente, M., Stollman, N.:* The efficacy of proton-pump inhibitors in acute ulcer bleeding: a qualitative review. J. Clin. Gastroenterol., 2000, *30,* 7-13. – 7. *Cipolletta, L., Bianco, M. A., Rotandano, G. és mtsai:* Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding. Gastrointest. Endosc., 1998, *48,* 191-195. – 8. *Clason, A. E., Mmacleod, D. A. D., Elton, R. A.:* Clinical factor in prediction offurther haemorrhage or mortality in acute upper gastrointestinal haemorrhage Br. J. Surg., 1986, *73,* 985. – 9. *Consensus conference:* Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. JAMA 1989, *262,* 1369. – 10. *Figa, M., Gonzalez-Huix, F., Acero, D. és mtsa:* Prediction of rebleeding and mortality in patients with sclerosed bleeding peptic ulcer. Gastroenterology, 1995, *108,* A94. – 11. *Forrest, J. A. H., Finlayson, N. D. C., Sherman, D. J .C.:* Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet, 1974, *1,* 394. – 12. *Fullarton, G. M., Murray, W. R.:* Prediction of rebleeding in peptic ulcers by visual stigmata and endoscopic Doppler ultrasound criteria. Endoscopy, 1990, *22,* 68. – 13. *Hirao, M., Kobayashi, T., Masuda, K.:* Endoscopic local injection of hypertonic salin epinephrin solution to arrest haemorrhage from the UGI tract. Gastrointest. Endosc., 1985, *31,* 313. – 14. *Jarmillo, J. L., Gálvez, C., Caemona, C. és mtsai:* Prediction of furtherhaemorrhage in bleeding peptic ulcer. Am. J. Gastroenterol., 1994, *89,* 2135. – 15. *Johnston, J. H., Sones, J. Q., Long, B. W. és mtsa:* Comparison of heater probe and YAG laser in endoscopic treatment of major bleeding of peptic ulcers. Gastrointest. Endosc., 1985, *31,* 175. – 16. *Kohler, B., Riemann, J. F.:* Upper GI-bleeding – Value and consequences of emergency endoscopy and endoscopic treatment. Hepato-gastroenterol., 1991, *38,* 198. – 17. *Kohler, B., Riemann, J. F.:* Doppler probe for identifying blood vessels within gastroduodenal ulcers and their therapeutic consequences. Gastroenterology, 1988, *94,* 234. – 18. *Kubba, A. K., Choudari, C., Rajgopal, C. és mtsa:* The outcoma of urgent surgery for major peptic ulcer haemorrhage followingfailed endoscopic therapy. Eur. J. Gastroenterol., 1966, *8,* 1175. – 19. *Linn, H. J., Perng, C. L., Lee, F. Y. és mtsai:* Clinical courses and predictors for rebleeding for patients with peptic ulcers and non bleeding variceal vessels: a prospective study. Gut, 1994, *35,* 1389. – 20. *Millat, B., Hay, J. M., Valleur, P. és mtsai:* French Associations for Surgical Researche: Emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: Ovesewing plus vagotomy versus gastric resection, a controll randimized trial. World. J. Surg., 1993, *17,* 568. – 21. *Ohmann, C., Imhof, M., Röher, H. D.:* Trends in peptic ulcer bleeding and surgical treatment. World J. Surg., 2000, *24,* 284-293. – 22. *Ondrejka P.:* Endoszkópos diagnosztika és terápia az akut sebészeti betegellátásban és műtétek alatt. Kandidátusi értekezés, 1992. – 23. *Ondrejka P.:* Az újravérzés prognosztizálásának lehetősége és annak jelentősége a peptikus fekélyekből származó vérzések esetén. Habilitációs tézisek, 2000. – 24. *Ondrejka P., Sugár I.:* Sebészeti taktika a gastroduodenális fekélyvérzések kezelésében. Orvosképzés, 2001, *76,* 84-89. – 25. *Ondrejka P., Sugár I., Ráth Z. és mtsa:* Az újravérzés prognosztizálásának lehetősége és annak jelentősége a -peptikus fekélyekből származó vérzések esetén. Magy. Seb., 1997, *50,* 351-354. – 26.

Ondrejka P., Sugár I., Ráth Z. és mtsai: Az újravérzés prognosztikai vonatkozásai a tápcsatorna felső részének heveny vérzéseiben. Magy. Seb., 1996, *49,* 382. – 27. *Palmer, K. R.:* Ulcers and nonvariceal bleeding. Endoscopy, 2000, *32,* 118-123. – 28. *Park, K. G. M., Steele, R. J. C., Mollison, J. és mtsa:* Prediction of recurrent bleeding after endoscopic haemostasis in non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. Br. J. Surg., 1994, *81,* 1465. – 29. *Poxon, V. A., Keighley, M. R. B., Dykes, P. W. és mtsai:* Comparison of minimal and conventional surgery in patients with bleeding peptic ulcer: a multicentre study. Br. J. Surg., 1991, *78,* 1344. – 30. *Rockall, T. A., Logan, R. F., Devlin, H. B. és mtsa:* Incidence if and mortality from acute upper gastrointestinal haemotthage in the United Kingdom.Steering commitee and members of the national Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. BMJ, 1995, *311,* 222-226. – 31. *Rutgeerts, P., Rauws, E., Wara, P.:* Randomised trial of single and repeated fibrim glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. Lancet, 1997, *350,* 692-696. – 32. *Saeed, Z. A., Winchester, C. B., Michaletz, P. A. és mtsai:* A scoring system to predict rebleeding after endoscopic therapy of nonvariceal upper gastrointestinal haemorrhage, with a comparison of heat probe and ethanol injection. Am. J. Gastroenterol., 1993, *88,* 1842. – 33. *Silverstein, F. E., Gilbert, D. A., Tedesco, F. J. és mtsai:* The national ASGE survay on upper gastrointestinal bleeding. Gastrointest. Endosc., 1981, *27,* 73. – 34. *Soehendra, M., Werber, B.:* New technic for endoscopic treatment of bleeding gastric ulcer. Endoscopy, 1976, *8,* 85. – 35. *Tatemichi, M., Nagata, H., Sekizuka, E. és mtsai:* Is endoscopic paravascular injection of sclerosing agents reasonable in the control of GI bleeding. Gastrointest. Endosc., 1999, *50,* 499-505. – 36. *Villaneuva, C., Balanzo, J., Espinos, J. C. és mtsai:* Prediction of therapeutic failure in patients with bleeding peptic ulcer treated with endoscopic injection. Dig. Dis. Sci., 1993, *38,* 2062. – 37. *Villaneuva, C., Freeman, M. L.:* Outcomes for endoscopy for bleeding ulcers may be inaccurately feflected by formal studies. Am. J. Gastroenterol., 1996, *791,* 1919. – 38. *Vreeburg, E. M., Snel, P., de Bruijne, J. W. és mtsai:* Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis and clinical outcome. Am. J. Gastroenterol., 1997, *92,* 236-243. – 39. *Wara, P.:* Endoscopic prediction of major rebleeding – a prospective study of stigmata of haemorrhage in bleeding ulcer. Gastroenterology, 1985, *88,* 1209. – 40. *Weil, J., Langman, M. J., Wainwright, P. és mtsai:* Peptic ulcer bleeding: accesory risk factors and interactions with non steroidal anti-inflammatory drugs. Gut, 2000, *46,* 27-31.

(Ondrejka Pál dr., *Budapest,* Kútvölgyi út 4. 1125
e-mail: onpal@kut.sote.hu)

„Napjainkban az emberek a pénznek még előítéleteiket is feláldozzák.
Ebből mérhetjük meg roppant hatalmát."

Eötvös József

FELHÍVÁS

A Hemingway Alapítvány 2002. évi

„Dr. Szabó György-díj"

jelölésére

A Hemingway Alapítvány kuratóriuma felhívja az egészségügyi ellátásban, az orvosi kutatásban, oktatásban résztvevő intézmények és intézetek dolgozóinak figyelmét, hogy a *„Dr. Szabó György-díj"*-ra felterjesztést lehet tenni.

Az írásban benyújtott rövid szakmai javaslattal és curriculum vitae-vel ellátott – jelölések beküldési határideje: **2002. május 31.**

Cím: Hemingway Alapítvány, „Dr. Szabó György-díj" Kuratóriuma,
1072 Budapest, Nagydiófa u. 8.

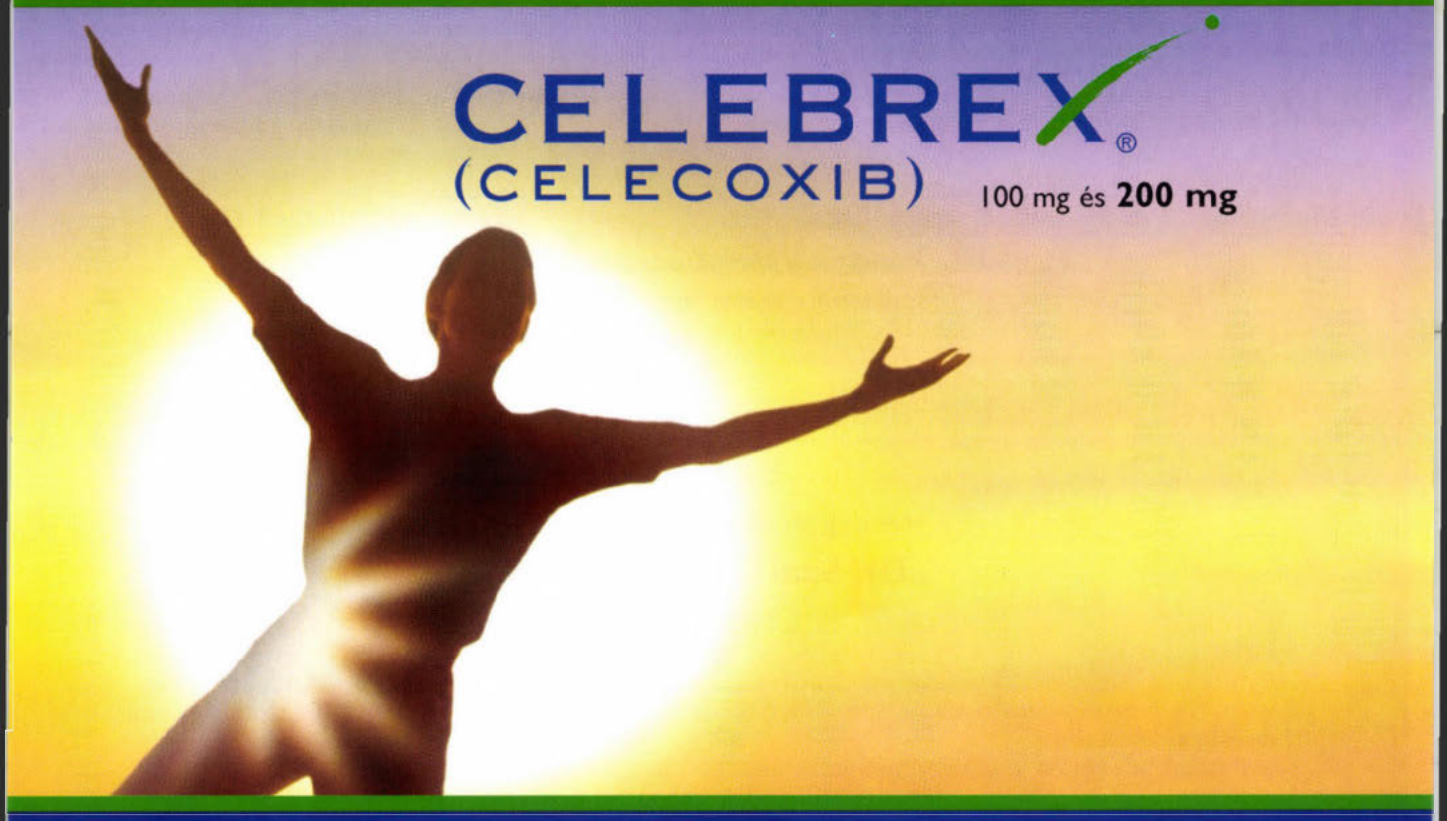
A Hemingway Alapítvány az orvostudomány területén kimagasló érdemeket szerzett magyar állampolgárok részére 1998-ban megallapította a neves orvosprofesszorról elnevezett *„Dr. Szabó György-díj"*-at. A díjnak nevet adó *dr. Szabó György* a magyar orvostudomány jeles személyisége volt, munkássága jelentősen befolyásolta a hazai és a nemzetközi tudományos életet. Kutatásainak számos eredménye világszerte tankönyvi adattá vált.

A Hemingway Alapítvány „Dr. Szabó György-díj"-át 1998-ban *Prof. Dr. Halász Béla,* 1999-ben *Prof. Dr. Besznyák István,* 2000-ben *Prof. Dr. Flerkó Béla,* míg 2001-ben *Prof. Dr. Palkovits Miklós* akadémikusok vették át.

A Hemingway Alapítvány „Dr. Szabó György-díj"-át, amellyel ez évben már egymillió kettőszázezer forint ösztöndíj illeti meg a kitüntetettet – a beérkezett jelölések és a kuratórium egyhangú döntése alapján – 2002. októberében ünnepélyes keretek között adják át.

Prof. Dr. Vizi E. Szilveszter
akadémikus
a kuratórium elnöke

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



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

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

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

® a Searle védjegyzett neve

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

cel100081

A koponyasérülés által kiváltott axonkárosodás és kezelésének lehetőségei

Büki András dr., Farkas Orsolya dr., Kövér Ferenc dr. és Dóczi Tamás dr.

Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Általános Orvosi Kar, Idegsebészeti Klinika (igazgató: Dóczi Tamás dr.)

A diffúz axonalis károsodás kiemelkedő szerepet játszik a baleseti agysérülések morbiditásában és mortalitásában. A kórkép évtizedeken át nélkülözte a kellő figyelmet, mivel úgy tekintettek rá, mint a trauma pillanatában azonnal bekövetkező axonszakadásra, ami terápiásan nem befolyásolható. Az utóbbi évek kutatásai azonban bebizonyították, hogy a diffúz axonalis károsodás kialakulása progresszív folyamat, amelyben kalcium indukálta, kalpain mediálta proteolitikus és kaszpáz mediálta apoptoticus folyamatok vesznek részt, és amely az axon fokális duzzanatával kezdődik, és csak órák alatt jut el annak kettészakadásáig. A kórkép patomechanizmusának részletes tanulmányozása lehetővé tette, hogy az addig befolyásolhatatlannak vélt folyamatba beavatkozhassunk. Jelenleg a ciclosporin A és a hypothermia kísérletes axonoprotectiv hatása bizonyított, klinikai kipróbálásuk elkezdődött. A szerzők célja, hogy a pathomechanizmus és a terápiás lehetőségek áttekintésén keresztül felhívják a figyelemet erre az epidemiológiai súlyát tekintve is kiemelkedő fontosságú kórképre.

Kulcsszavak: diffúz axonalis károsodás, baleseti agysérülés, kalpain, spektrin, kaszpáz, ciclosporin A, hypothermia

Traumatically evoked axonal injury: pathobiology and experimental therapy. Traumatic brain injury is putting an extreme burden on societies all over the world. While surgical and neuro-intensive treatment is traditionally aimed at space occupying or focal lesions, traumatic brain injury is frequently associated with diffuse axonal injury, which significantly contributes to its morbidity and mortality. Current taught appreciates that diffuse axonal injury is a progressive event gradually evolving from focal alterations in axolemmal permeability and the underlying axonal ultrastructure to axonal disconnection, a process amenable of therapeutic interventions. This review is primarily focusing on the clinical/neuroradiological manifestation and our contemporary knowledge of the pathobiology of traumatically evoked (diffuse-) axonal injury with particular emphasize on recent -to date, primarily experimental- therapeutic approaches that in the future might offer potential aid to the head injured.

Key words: diffuse axonal injury, traumatic brain injury, cyclosporin A, hypothermia, calpain, caspase

A baleset során bekövetkező agysérülés gyakorisága a motorizációval párhuzamosan emelkedik, a fejlett ipari országokban a 40 év alatti lakosság körében a vezető halálokot képezi, s elsősorban a fiatal, munkaképes férfiakat érinti. A National Head Injury Foundation és a National Institute of Health vizsgálatai alapján az Amerikai Egyesült Államokban 2,1 millió baleseti agysérülés („Traumatic Brain Injury", TBI) történik évente, ezekből 100 000 halálos kimenetelű, 500 000 kórházi kezelést igényel. A TBI okozta elhalálozás a 35 év alatti népességcsoportban három és félszer nagyobb, mint a daganatos és a keringési betegség okozta halálozás együttvéve, teljes kezelési költsége évi 48 milliárd USA dollárt tesz ki (28).

Valószínűsíthető, hogy a „silent epidemic"-ként emlegetett népbetegség Magyarországon is hasonló nagyságrendű epidemiológiai probléma. Sajnálatos módon legfeljebb becsülni lehet, hogy Magyarországon évente 2000 embert kezelnek súlyos koponyasérülés miatt, s hogy a kórkép mortalitása mintegy 40%, ami kétszerese a fejlett nyugati országokra jellemző átlagnak (16).

A baleseti agysérülések klasszikus osztályozása során fokális és diffúz agysérülést különböztetnek meg, azonban a két forma társulhat. A diffúz sérülések további négy alcsoportját a diffúz axonalis károsodás (diffuse axonal injury), hypoxiás agykárosodás (hypoxic brain damage), agyduzzadás (brain swelling) és a rendkívül korán halálhoz vezető, klinikai relevanciával alig bíró, diffúz vascularis sérülés (diffuse vascular injury) képezi. Klinikai és kutatási szempontból a diffúz axonalis károsodás a legnagyobb jelentőségű (50): állatkísérletes adatok szerint 50%-ban felelős a tartós tudatzavarért, illetve 35%-ban a mortalitásért a nem térfoglaló jellegű TBI esetekben (21).

A DAI típusosan nagy sebességű járművek utasainak sérülése során, akcelerációs-decelerációs mechanizmussal kialakuló, a fehérállományt, azon belül is elsősorban a corpus callosumot, valamint a hosszú pályák agytörzsi szakaszát érintő elváltozás (3–5, 7, 15, 21, 22).

Rövidítések: DAI = diffúz axonalis károsodás; CsA = ciclosporin A; MPT = mitochondrialis permeabilitási transitio; TBI = trauma kiváltotta agysérülés

A kórkép jellemző klinikai megjelenési formája koponyasérülést követően képalkotó vizsgálatokkal kizárt térfoglaló folyamat hiányában kialakult súlyos tudatzavar. A prognózis rendszerint rossz (20, 21, 23).

A típusos neuroradiológiai képen haemorrhagiás és oedemás gócok láthatók, a korai CT-vizsgálat azonban az esetek csak kevesebb, mint 10%-ában informatív *(1. ábra)*. A késői CT-felvételeken csupán a generalizált atrophia utal a károsodásra (18).



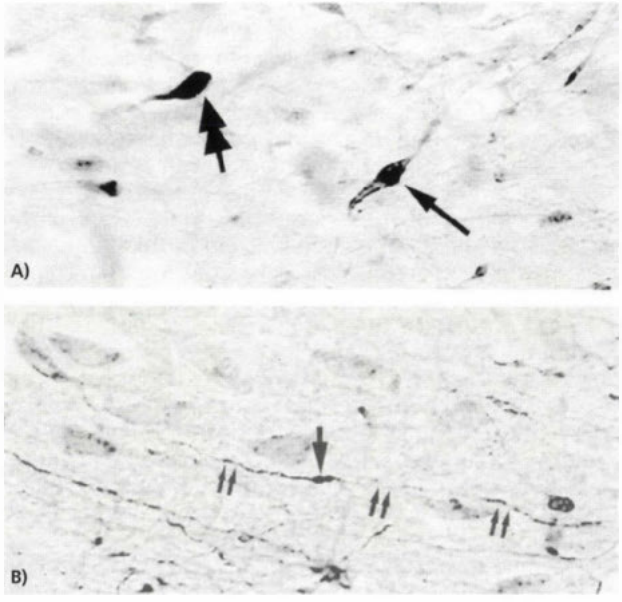
1. ábra: Súlyos koponyasérült CT-felvétele. A heveny szakban a diffúz károsodásra utal a corpus callosum, illetve a szürke/fehérállomány határán észlelhető hyperdens elváltozás (nyíl)

Az MRI jóval hasznosabbnak tűnik a kórkép diagnózisában: heveny stádiumban a nonhaemorrhagiás laesiók kis, ovális vagy kerek hyperintenzitások formájában láthatók a T2 súlyozott és a protondenzitású felvételeken egyaránt. Vérzéssel járó esetekben a laesiók centrális területén hypodensitas figyelhető meg. Ezek az elváltozások krónikus fázisban nagyon kis intenzitású laesiókként jelennek meg, mert hemosziderint tartalmaznak (24).

Az axonkárosodás kezelését évtizedeken át hátráltatta, hogy a DAI-ra úgy tekintettek, mint a trauma hatására létrejövő axonszakadásra, amit terápiásan befolyásolni nem lehet (5, 7–9, 17, 21, 47, 48). A neuropatológusok és az idegsebészek érdeklődése a múlt század elején elsősorban a kezelhetőnek tartott, fokális traumás elváltozásokra összpontosult, bár számos megfigyelés már ekkor hangsúlyozta a diffúz agysérülés klinikopatológiai jelentőségét, a TBI mortalitásában és morbiditásában játszott szerepét (17, 49). A kórképről alkotott korabeli elképzeléseket tükrözi a nómenklatúra változása. *Strich*, aki úttörő jelentőségű munkájában 1956-ban a DAI-t a cerebralis fehérállomány diffúz degenerációjaként definiálta (47), 1961-ben traumás eredetű idegrostszakadásként említi azt (48). A további megfogalmazások, mint az agy szakításos sérülése (35), vagy a nehezebben fordítható diffuse damage of immediate impact type (1) jól tükrözi azt a szemléletet, amely a DAI-t a sérülés hatására *azonnal* létrejövő *axonszakadásként* értelmezte. A kórképet végül *Adams* definiálta diffuse axonal injury néven 1982-ben (2).

A DAI kialakulásának patomechanizmusa

Adams klasszikus leírása szerint a trauma során ébredő erők hatására az axon elszakad, proximalis szegmentuma visszahúzódik, miközben az axoplasma kis része ballonként előboltosul; ezt később glialis hegszövet veszi körül, s a károsodott axonszakasz *Waller* szerinti degenerációval pusztul el (1, 6). Ez a kis axoplasma-labdácska (axonal retraction ball) képezte évtizedeken át a DAI diagnózisának patomorfológiai szubsztrátumát *(2. A ábra)*.



2. ábra: Bántalmazás következtében elhunyt csecsemő („shaken baby") agytörzséből készült szövettani metszet. Az axoplasmaticus transzport megszakadásának következtében felhalmozódó transzportfehérje, a béta-amyloid prekurzor protein immunhisztokémiai kimutatásával készült metszeteken axonszakadás (retractiós ballon, kettős nyílhegy) és axonduzzadás látható **(A)**. Vélhetően későbbi trauma váltotta ki a hosszan jelölődő axon károsodását (kettős nyíl), mely a fokális duzzadás helyén (nyíl) szakad ketté **(B)** (a vízszintes vonal hossza 50 μm)

A kórkép terápiás befolyásolására az első reményt *Povlishock és munkatársainak* 1983-ban közölt munkája jelentette, minthogy – szemben a korábban elfogadott elméletekkel – kimondta, hogy a DAI fokozatosan progrediáló, következésképpen terápiásan befolyásolható folyamatként is előfordulhat (41). Azóta e munkacsoport elméletét számos állatfajban és traumamodellben, valamint humán szövetmintákon is igazolta (15, 19, 36, 38–40, 43).

Ezen elmélet lényege, hogy a trauma kiváltotta axonális károsodásként meghatározott kórfolyamatot az axonra ható nyíróerők indítják el. *Fénymikroszkópos* szinten vizsgálva a károsodott axonszakaszok a sérülést követően azonnal (öt percen belül) axolemmalis permeábilitási zavart mutatnak („mechanoporáció"), azaz olyan anyagokat vesznek fel (tormagyökér-peroxidáz), amely az ép membránszerkezetű neuritba nem juthat. Az axoplazmatikus transz-

port fokális zavara *(2. B ábra) fénymikroszkópos* immunhisztokémiai módszerekkel, neurofilamentumok és transzportfehérjék fokális felszaporodásának kimutatásával igazolható. Ennek hátterében *ultrastrukturálisan* az érintett axonszakaszon a microtubulusok számának drasztikus csökkenése áll, amit a neurofilamentumok közti távolság, valamint az axon átmérőjének csökkenése, a mitochondriumok duzzadása, a myelinhüvely fellazulása és periaxolemmalis virtualis terek létrejötte kísér (5 perc–3 óra). Az axoplasmaticus transzport zavara miatt az érintett axonszakaszon a neurofilamentumok, mitochondriumok felhalmozódnak, ennek megfelelően fénymikroszkóposan az axon duzzadása egyre nyilvánvalóbb (5 perc–3 óra), s végül az érintett axonszakasz duzzadt, néhol vacuolizált ballon formájában lefűződik (3–6 óra), a distalis szakasz pedig Waller szerint degenerálódik (12–48 óra) (30, 42, 44).

Az elmúlt három év kutatásai tisztázták, hogy a mechanoporáció során kalcium áramlik a trauma hatására vongálódásnak kitett axonszakaszba, és a kalpain nevű, a ciszteinproteázok családjába tartozó proteolitikus enzimet aktiválja (13). A kalpain képes a subaxolemmalis cytoskeleton alkotóelemének, a spektrin nevű struktúrfehérjének az emésztésére, s ez a kalpainspecifikus spektrinlebontási termékeket kizárólagosan kimutató Ab38 antitesttel végzett immunhisztokémiai vizsgálatok alkalmazásával igazolható. Fény- és elektronmikroszkópos immunhisztokémiai kettős jelölési technikákkal az is igazolható, hogy a spektrinlebomlás térben és időben egybeesik a subaxolemmalis neurofilament kompaktálódással, amelynek immunhisztokémiai markere a neurofilamentek összecsapzódásához vezető, vélhetően proteolitikus enzimek hatására létrejövő strukturális átrendeződés során szabaddá vált M-alegységéhez kapcsolódni képes RMO-14 antitest. A károsodott axonban a kezdetben (15 perccel a trauma után) limitált, csak a subaxolemmalis kompartmentre lokalizálódó strukturális proteolízis valószínűsíthetően a membránfehérjékhez közvetlenül is kapcsolódó spektrinváz lebontása következtében további permeabilitási zavarhoz, és órák alatt egy generalizált intraaxonalis proteolitikus kaszkád aktiválásához, a mitochondrialis permeabilitási pórus direkt kinyílásához, végső soron az axon visszafordíthatatlan károsodásához vezet (13, 14).

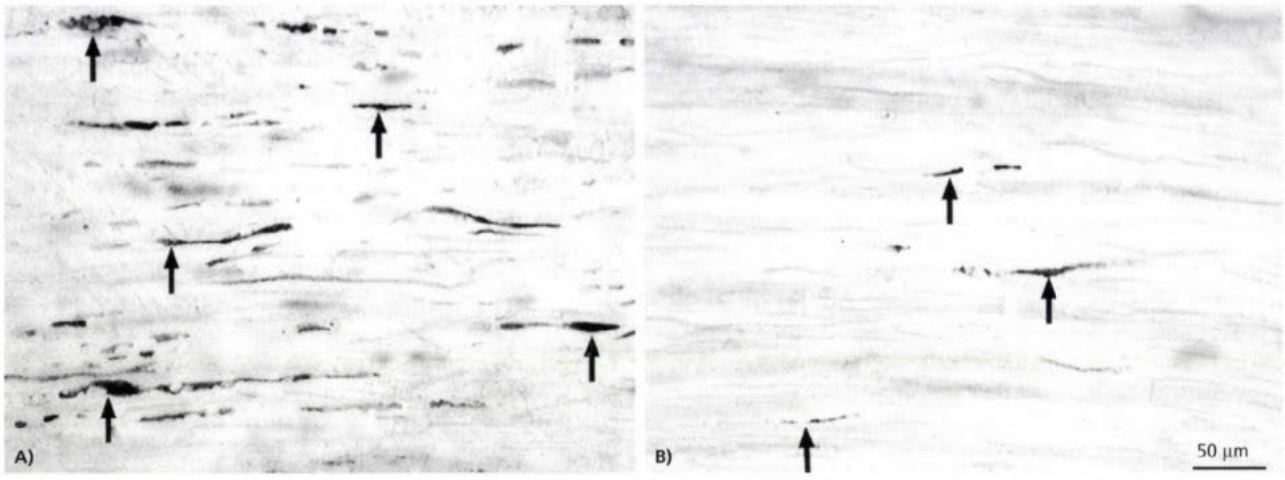
Az elmúlt három év további jelentős kutatási eredménye, hogy tisztázta a megnövekedett intraaxonalis kalciumnak a mitochondriumok károsodásában, illetve a mitochondrialis elváltozásoknak az axonkárosodásban betöltött szerepét.

A jelenség lényege, hogy a beáramló kalcium a mitochondriumokban akkumulálódva a transzmembránpotenciál összeomlásához, illetve indirekt úton egy alapállapotban zárt, preformált membráncsatorna, a mitochondrialis tranzíciós permeabilitási pórus (mitochondrial permeability transition pore, MPT) kinyílásához vezet. Ezzel lehetővé válik 1,5 kDa alatti molekulatömegű anyagok, víz beáramlása, a mitochondrium duzzadása és szétrepedése, illetve a lokális energiaháztartási zavar kialakulása (33, 51).

A legutóbbi vizsgálatok azt is igazolták, hogy az említett kalpain mediálta folyamatok mellett a kaszpáz mediálta apoptoticus kaszkád is részt vesz a legsúlyosabban sérült axonok károsításában. E folyamat során a károsodott mitochondriumokból a tranzíciós permeabilitási póruson keresztül citokróm c áramlik a cytoplasmába, amely a kaszpázt aktiválja. A kaszpáz képes a kalpain hatásának felerősítésére, illetve a spektrin irreverzíbilis hasítására, ezért korai aktiválódása azt mutatja, hogy az axonok egy részében korán visszafordíthatatlan károsodás keletkezik. A folyamatot a citokróm c-ellenes antitest, illetve a kaszpáz-specifikus spektrinlebomlási termék, az SBDP 120-ellenes antitest kettős jelölésű immunfluoreszcens technikával kimutatott együttes megjelenése is alátámasztja. Szintén kettős jelölési módszerrel bizonyított, hogy a kaszpáz kiváltotta strukturális fehérjebontás a károsodott axonokban térben és időben egybeesik a kalcium indukálta, kalpain mediálta spektrinproteolízis jelenségével (12).

A DAI kísérletes terápiás befolyásolásának lehetőségei

A DAI kialakulásának részletes tanulmányozása, és annak felismerése, hogy az axonkárosodás egy progresszív folyamat, amely csak több óra leforgása alatt vezet az axon kettészakadásához lehetővé tette, hogy az addig befolyásolhatatlannak tartott folyamatba beavatkozhassunk. Több támadásponton kezdődtek kísérletek a károsodás mérséklésére, illetve kivédésére. Ezen kutatások egy része a mitochondriumok integritásának fenntartását célozta, és egy, a klinikumban már immunszuppresszánsként bevált szernek, a ciclosporin A-nak (CsA) neuroprotektív hatását vizsgálta. A CsA több más hatása mellett a vizsgált koponyatrauma-modellben gátolta a tranzíciós permeabilitási pórus kinyílását, és így csökkentette a DAI során kialakuló mitochondrialis sérülést (33). Egyúttal az axoplasmaticus transzport zavarát jelző amyloid prekurzor protein kimutatása révén az is bebizonyosodott, hogy ez a protektív hatás az axoplasmaticus transzport zavarának kivédésében is megnyilvánul. A további kísérletek igazolták azt a feltevést, hogy a mitochondriumok funkciójának fennmaradása esetén, az axonszegmentumban az excesszív mértékben beáramló kalcium eltávolítását végző folyamatok energiaigénye fedezhető, és így a kalcium indukálta strukturális proteolízis és a következményes cytoskeletalis károsodás kialakulása fékezhető (32). Ezt bizonyítja, hogy a CsA kísérleti állatoknak trauma előtt 30 perccel intrathecalisan adva szignifikánsan csökkentette a diffúz károsodás markereivel jelölhető axonok denzitását *(3. ábra)*. Fontos tény, hogy a CsA ezt az axonoprotektív hatását harminc perccel a trauma *után* adva is kifejtette (11). E megfigyelés alapján a Virginia Commonwealth University Idegsebészeti Intézetében megkezdődött a szer kipróbálása diffúz agysérülést szenvedett betegeken. A vizsgálatok célja a „terápiás ablak" (terápiás időküszöb) megállapítása, azaz annak tisztázása, hogy a CsA legfeljebb mennyi idővel a sérülést követően adva képes a diffúz axonalis/agykárosodás csökkentésére.



3. ábra: Kalpain mediálta spektrinproteolízist jelölő, Ab38 ellenanyaggal festett, károsodott axonok patkány fasciculus longitudinalis medialisában, két órával zárt koponyasérülést követően
Az **A** jelű metszet vivőanyaggal, a **B** pedig ciclosporin A-val előkezelt állatból készült; szembeötlő a károsodott, immunreaktív axonok denzitásának markáns csökkenése

A CsA az MPT kinyílásának gátlásán kívül valószínűleg egyéb támadásponton is kifejti hatását. Ismert, hogy a cytoskeleton integritásának megőrzéséhez elengedhetetlenül szükséges a neurofilamentumok foszforilált állapota. A trauma után megnövekedett intracellularis kalcium képes a kalcineurin nevű foszfatázt aktiválni, amely a neurofilamentumok defoszforilálásával elősegíti a cytoskeleton károsodásának folyamatát (34). A CsA képes ezt a foszfatázt gátolni, így neuroprotektív hatását e mechanizmuson keresztül is kifejtheti.

A másik nagy figyelmet érdemlő terápiás lehetőség a kontrollált *hypothermia* alkalmazása. Miközben a hypothermia neuroprotektív hatását számos országban (elsősorban Japánban) a klinikumban is a napi rutinban kihasználják és alkalmazzák, pontos hatásmechanizmusa a mai napig sem teljesen tisztázott. Korábbi állatkísérletekből ismert, hogy a kísérleti állatoknak a trauma után azonnali 32 °C-ra való hűtése szignifikáns axonalis védelmet biztosít (26, 27). Az utóbbi évek kutatásai azt is bizonyították, hogy a hypothermiának ez az axonoprotektív hatása a 38 °C-ra való visszamelegítési periódus végén, három órával a trauma után is fennáll (10). Arra, hogy a fenti, akut szakaszban észlelt protektív hatás hogyan eredményezhet tartós axonalis védelemet, az alábbi elmélet szolgálhat magyarázatul.

A hypothermia idejekorán történő alkalmazása a trauma után jelentősen lassítja a kalpain aktiválódását, késlelteti a korai szakaszban egyébként megfigyelt subaxolemmalis spektrinolízist, és ezáltal meggátolja, hogy a mechanoporáció okozta kezdeti kalciumbeáramlás – a kalpain aktiválódása útján – kiterjedt membránpermeabilitási változást és további kalciumakkumulációt okozzon. A kalciumbeáramlás ilyen limitálása a (kalpain által okozott direkt, illetve a kalcium által okozott indirekt) mitochondrialis károsodást is kivédi, és ezzel elősegíti az axon lokális energia- és ionhomeostasisának fenntartását, azaz, a kezdeti mechanoporáció és a – bár kisebb mértékben, de működő – subaxolemmalis kalpain mediálta spektrinproteolízis útján beáramlott kalciumtól való „megszabadulást". További vizsgálatok szerint a CsA adagolása potencírozza a poszttraumás hypothermia kedvező hatását, valószínűleg a mitochondrialis károsodás kivédése révén csökkentve az axonkárosodás mértékét (31).

Az állatkísérletek eredményei alapján az Egyesült Államokban prospektív randomizált tanulmányt indítottak annak igazolására, hogy a hypothemia diffúz axonkárosodást szenvedett betegekben is neuroprotektív hatású. A vizsgálat a közelmúltban záródott le, és első megközelítésben sajnos nem váltotta be a hozzáfűzött reményeket, amennyiben a hypothermia nem befolyásolta szignifikánsan a betegség kimenetelét. Az eredmények értékelése azonban még nem fejeződött be, és lehetséges, hogy a hatás elmaradása a túl széles terápiás ablak alkalmazásának, illetve egyéb, a terápiás hatást befolyásoló körülmény következménye volt.

Jelenleg is folynak kutatások a fent említett terápiás eszközökön kívül egyéb, a DAI folyamatát befolyásolni képes szerekkel. Egyik ilyen potenciális terápiás lehetőség a kalpain mediálta spektrinproteolízis közvetlen gátlása kalpaininhibitorok alkalmazásával. A kalpaininhibitor-2 elnevezésű vegyület csökkenti a poszttraumás neuronkárosodás mértékét (37). Az AK295 elnevezésű vegyülettel végzett kísérletek ischaemiás károsodásban – amely szintén kalpain mediálta folyamat – bíztató eredményeket mutatnak (25), de a trauma után kifejtett neuroprotektív hatás ellentmondásos (45, 46). Ugyancsak kipróbálás alatt áll egy másik kalpaininhibitor, az MDL 28170, amelynek neuroprotektív hatása ischaemiás károsodásban már szintén bizonyított (29).

Összefoglaló megjegyzések

A diffúz axonalis károsodás kiemlekedő szerepet játszik a baleseti agysérülések morbiditásában és mortalitásában. Az utóbbi évtized intenzív kutatásainak eredményeként többet tudunk a kórkép patomecha-

nizmusáról, közeljövőbeli terápiás lehetőségeinkről. E közlemény szerzői számára nyilvánvaló, hogy a DAI kórismézése, követése és kezelése ma semmiképpen nem tekinthető „rutin" klinikai feladatnak: a jelenleg hozzáférhető diagnosztikai és monitorozási lehetőségek elsősorban a súlyos koponyasérülés során domináló fokális elváltozások megítélésére alkalmasak. Tekintettel ugyanakkor a TBI – hazánkban sem felismert és méltányolt – epidemiológiai jelentőségére, továbbá az utóbbi évek kutatási eredményeire, a DAI-nak a TBI-ban betöltött szerepére, fontosnak tartottuk felhívni a kórképre a trauma kiváltotta központi idegrendszeri károsodással foglalkozó gyógyító, kutató orvosok figyelmét.

IRODALOM: 1. *Adams, J. H., Mitchel, D. E., Graham, D. I. és mtsa:* Diffuse brain damage of immediate impact type. Its relationship to „primary brain-stem damage" in head injury. Brain, 1977, *100,* 489-502. – 2. *Adams, J. H.:* Diffuse axonal injury in non-missile head injury. Injury, 1982, *13,* 444-445. – 3. *Adams, J. H., Doyle, D., Ford, I. és mtsai:* Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. Histopathology, 1989, *15,* 49-59. – 4. *Adams, J. H., Doyle, D., Graham, D. I. és mtsai:* Microscopic diffuse axonal injury in cases of head injury. Med. Sci. Law, 1985, *25,* 265-269. – 5. *Adams, J. H., Graham, D. I., Murray, L. S. és mtsai:* Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. Ann. Neurol., 1982, *12,* 557-563. – 6. *Adams, J. H., Graham, D. I., Scott, G. és mtsai:* Brain damage in fatal non-missile head injury. J. Clin. Pathol., 1980, *3,* 1132-1145. – 7. *Blumbergs, P. C., Jones, N. R., North, J. B.:* Diffuse axonal injury in head trauma. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1989, *52,* 838-841. – 8. *Blumbergs, P. C., Scott, G., Manavis, J. és mtsai:* Staining of amyloid precursor protein to study axonal damage in mild head injury. Lancet, 1994, *344,* 1055-1056. – 9. *Blumbergs, P. C., Scott, G., Manavis, J. és mtsai:* Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. J. Neurotrauma, 1995, *12,* 565-572. – 10. *Büki, A., Koizumi, H., Povlishock, J. T.:* Moderate posttraumatic hypothermia decreases early calpain-mediated proteolysis and concomitant cytoskeletal compromise in traumatic axonal injury. Exp. Neurol., 1999, *159,* 319-328. – 11. *Büki, A., Okonkwo, D. O., Povlishock, J. T.:* Postinjury Cyclosporin A administration limits axonal damage and disconnection in traumatic brain injury. J. Neurotrauma, 1999, *16,* 511-521. – 12. *Büki, A., Okonkwo, D. O., Wang, K. K. és mtsa:* Cytochrome c release and caspase activation in traumatic axonal injury. J. Neurosci., 2000, *20,* 2825-2835. – 13. *Büki, A., Siman, R., Trojanowski, J. Q. és mtsa:* The role of calpain-mediated spectrin proteolysis in traumatically induced axonal injury. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1999, *58,* 365-375. – 14. *Büki, A., Walker, S. A., Stone, J. R. és mtsa:* Novel application of the tyramide signal amplification (TSA): Ultrastructural visualization of double labeled immunofluorescent axonal profiles. J. Histochem. Cytochem., 2000, *48,* 153-162. – 15. *Christman, C. W., Grady, M. S., Walker, S. A. és mtsai:* Ultrastructural studies of diffuse axonal injury in humans. J. Neurotrauma, 1994, *11,* 173-186. – 16. *Csepregi, Gy., Vimláti, L., Futó, J.:* Súlyos koponya-agysérültek ellátása Magyarországon 1997-ben. Egy országos felmérés eredményei. Orv. Hetil., 2000, *141,* 435-439. – 17. *Denny-Brown, D., Russel, W. R.:* Experimental cerebral concussion. Brain, 1941, *64,* 93-164. – 18. *Diaz-Marchan, P. J., Hayman, L. A., Carrier, D. A. és mtsa:* Computed tomography of closed head injury. In Neurotrauma. Szerk.: Narayan, R. K., Wilberger, J. E., Povlishock, J. T. McGraw-Hill, New York, 1996, 137-149. old. – 19. *Erb, D. E., Povlishock, J. T.:* Axonal damage in severe traumatic brain injury: an experimental study in cat. Acta Neuropathol. (Berl.), 1988, *76,* 347-358. – 20. *Gennarelli, T. A., Graham, D. I.:* Neuropathology of the head injuries. Semin. Clin. Neuropsychiatry, 1998, *3,* 160-175. – 21. *Gennarelli, T. A., Thibault, L. E., Adams, J. H. és mtsai:* Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. Ann. Neurol., 1982, *12,* 564-574. – 22. *Gennarelli. T. A., Thibault, L. E., Tipperman, R. és mtsai:* Axonal injury in the optic nerve: a model simulating diffuse axonal injury in the brain. J. Neurosurg., 1989, *71,* 244-253. – 23. *Graham, I. D.:* Neuropathology of head injury. In Neurotrauma. Szerk.: Narayan, R. K., Wilberger, J. E., Povlishock, J. T. New York, McGraw-Hill, 1996, 43-60. old. – 24. *Hankins, L., Taber, K. H., Yeakley, J. és mtsa:* Magnetic resonance imaging in head injury. In Neurotrauma. Narayan, R. K., Wilberger, J. E., Povlishock, J. T. New York, McGraw-Hill, 1996, 151-161. – 25. *James, T., Matzelle, D., Bartus, R. és mtsai:* New inhibitors of calpain prevent degradation of cytoskeletal and myelin proteins in spinal cord in vitro. J. Neurosci. Res., 1998, *51,* 218-222. – 26. *Koizumi, H., Povlishock, J. T.:* Posttraumatic hypothermia in the treatment of axonal damage in an animal model of traumatic axonal injury. J. Neurosurg., 1998, *89,* 303-309. – 27. *Koizumi, H., Povlishock, J. T.:* Early posttraumatic hypothermia provides persisting axonal protection and improves behavioral outcome. Brain Res. (In Press). – 28. *Lewin, I. C. F.: Update of Max, W., Mackenzie, E. J. és mtsai:* Head injuries: costs and consequences. J. Head Trauma Rehabil., 1991, *67,* 76-91. – 29. *Markgraf, C. G., Velayo, N. L., Johnson, M. P. és mtsai:* Six-hour window of opportunity for calpain inhibition in focal cerebral ischemia in rats. Stroke, 1998, *29,* 152-158. – 30. *Maxwell, W. L., Povlishock, J. T., Graham, D. L.:* A mechanistic analysis of nondisruptive axonal injury: a review. J. Neurotrauma, 1997, *14,* 419-440. – 31. *Okonkwo, D. O., Büki, A., Koizumi, H. és mtsai:* Cyclosporin A potentiates hypothermia- neuroprotection in traumatic brain injury in rat. J. Neurotrauma, 1999, *16,* 982-982. – 32. *Okonkwo, D. O., Büki, A., Siman, R. és mtsa:* Cyclosporin A limits calcium-induced axonal damage following traumatic brain injury. Neuroreportion, 1999, *10,* 353-358. – 33. *Okonkwo, D. O., Povlishock, J. T.:* An intrathecal bolus of cyclosporin A before injury preserves mitochondrial integrity and attenuates axonal disruption in traumatic brain injury. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1999, *19,* 443-451. – 34. *Pant, H. C.:* Dephosphorylation of neurofilament proteins enhances their susceptibility to degradation by calpain. Biochem. J., 1988, *256,* 665-668. – 35. *Peerless, S. J., Rewcastle, N. B.:* Shear injuries of the brain. Can. Med. Assoc. J., 1967, *96,* 577-582. – 36. *Pettus, E. H., Christman, C. W., Giebel, M. L. és mtsa:* Traumatically induced altered membrane permeability: its relationship to traumatically induced reactive axonal change. J. Neurotrauma, 1994, *11,* 507-522. – 37. *Posmantur, R., Kampfl, A., Siman, R. és mtsai:* A calpain inhibitor attenuates cortical cytoskeletal protein loss after experimental traumatic brain injury in the rat. Neuroscience, 1997, *77,* 875-888. – 38. *Povlishock, J. T.:* Traumatically induced axonal damage without concomitant change in focally related neuronal somata and dendrites. Acta Neuropathol. (Berl.), 1986, *70,* 53-59. – 39. *Povlishock, J. T.:* Traumatically induced axonal injury: pathogenesis and pathobiological implications. Brain Pathol., 1992, *2,* 1-12. – 40. *Povlishock, J. T.:* Pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and man. Ann. Emerg. Med., 1993, *22,* 980-986. – 41. *Povlishock, J. T., Becker, D. P., Cheng, C. L. és mtsa:* Axonal change in minor head injury. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1983, *42,* 225-242. – 42. *Povlishock, J. T., Büki, A., Okonkwo, D. O. és mtsai:* Initiating mechanisms involved in in the pathobiology of traumatically induced axonal injury and interventions targeted at blunting their progression. Acta Neurochir. Suppl. (Wien), 1999, *73,* 15-20. – 43. *Povlishock, J. T., Marmarou, A., McIntosh, T. és mtsai:* Impact acceleration injury in the rat: evidence for focal axolemmal change and related neurofilament sidcarm alteration. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1997, *56,* 347-359. – 44. *Povlishock, J. T., Stone, J. R.:* Traumatic Axonal Injury. In Head trauma: Basic, preclinical, and clinical directions. Szerk.: Miller, L. P., Hayes, R. L., Newcomb, J. K. New York, John Wiley and Sons, Inc., 2001, 281-301. – 45. *Saatman, K. E., Murai, H., Bartus, R. T. és mtsai:* Calpain inhibitor AK295 attenuates motor and cognitive deficits following experimental brain injury in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1996, *93,* 3428-3433. – 46. *Saatman, K. E., Zhang, C., Bartus, R. T. és mtsa:* Behavioral efficacy of posttraumatic calpain inhibition is not accompanied byreduced spectrin proteolysis, cortical lesion, or apoptosis. J. Cereb. Blood Flow Metab., 2001, *20,* 66-73. – 47. *Strich, S. J.:* Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1956, *19,* 163-185. – 48. *Strich, S. J.:* Shearing of nerve fibers as a cause of brain damage due to head injury: A pathological study of twenty cases. Lancet, 1961, *2,* 443-448. – 49. *Symonds, C. P.:* Concussion and contusion of the brain and their sequelae. In Injuries of the Skull, Brain and Spinal Cord. Szerk.: Brock S. Baltimore, Williams & Wilkins, 1943, 65-103. – 50. *Tomlinson, B. E.:* Brain-stem lesions after head injury. J. Clin. Pathol. Suppl. (R. Coll. Pathol.), 1970, *4,* 154-165. – 51. *Zoratti, M., Szabo, I.:* The mitochondrial permeability transition. Biochim. Biophys. Acta, 1995, *1241,* 139-176.

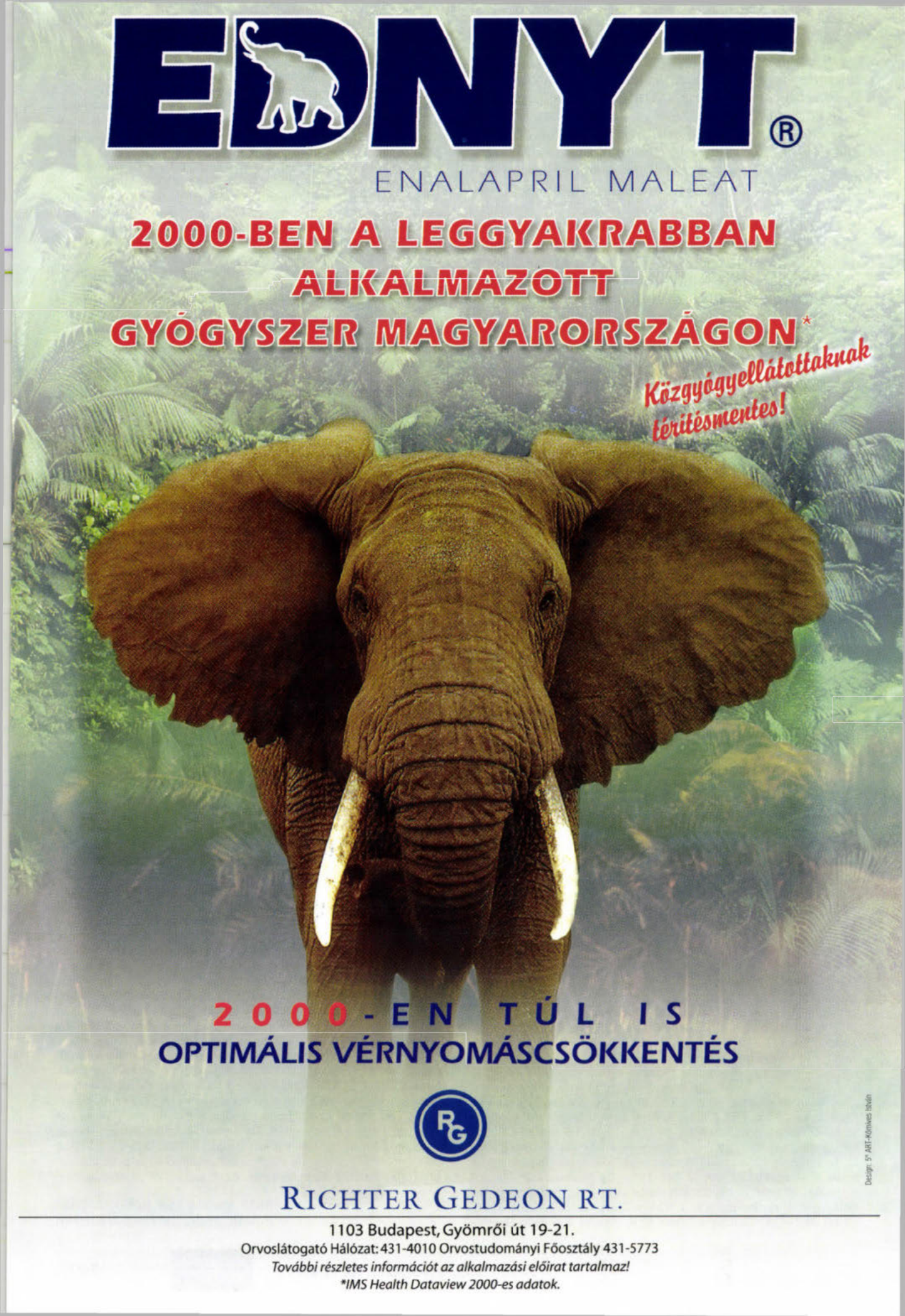
(Büki András, *Pécs,* Rét u. 2. 7623
e-mail: andras.buki@aok.pte.hu)

EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

2000-BEN A LEGGYAKRABBAN ALKALMAZOTT GYÓGYSZER MAGYARORSZÁGON*

Közgyógyellátottaknak térítésmentes!



2000-EN TÚL IS OPTIMÁLIS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS

RG

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!

**IMS Health Dataview 2000-es adatok.*

Design: 5* ART-Művészeti István

Szervtranszplantáción átesett betegek fogászati szűrővizsgálata

Velich Norbert dr.[1], Remport Ádám dr.[2] és Szabó György dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Fogorvostudományi Kar, Szájsebészeti és Fogászati Klinika (igazgató: Szabó György dr.)[1]
Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Perner Ferenc dr.)[2]

Bevezetés: A szervtranszplantációt megelőzően számtalan szakterület orvosa ellenőrzi és készíti elő a betegeket a szervezetet nagymértékben igénybe vevő többórás műtéti beavatkozásra és az azt követő, egész életen át tartó immunszuppresszív kezelés elviselésére. *Célkitűzés:* A szerzők azt vizsgálták, hogy a gyakorlatban megtörténik-e a megfelelő fogászati góctalanítás és a betegek szükségszerű fogászati követése. *Betegek/módszer:* 10 hónapos időszak alatt a Semmelweis Egyetem Szájsebészeti és Fogászati Klinikáján szervtranszplantációt követően (átlag 27,5 hónappal) fogászati kontroll gócszűrő vizsgálaton megjelent 55 beteg esetében fizikális és rtg-vizsgálat alapján összesítették az előforduló fogászati gócos elváltozások számát. *Eredmények:* A vizsgálat során azt tapasztalták, hogy a betegek jelentős részénél (34,5%) előfordul fogászati gócnak tekinthető elváltozás, számos esetben több (átlagos 2,7) gócgyanús elváltozás is fellelhető. Egy esetben a fogászati szanálás hiányosságával kapcsolatos egészségkárosodás lehetősége is felmerült. A legutolsó fogászati kontrollvizsgálatra átlagosan 22,4 hónappal a szerzők által végzett gócszűrés előtt került sor. *Következtetés:* A vizsgálat felveti a szervtranszplantáció és élethosszig tartó immunszuppresszív kezelés előtt álló betegek esetében a fogászati gócszűrés és sanatio irányelveinek egységesítését, a gyakorlatban a sanatio következetesebb végrehajtását és ezen betegek rendszeres fogászati kontrolljának megszervezését.

Kulcsszavak: szervtranszplantáció, fogászati góc, góckutatás

Dental screening of patients after organ transplantation. *Introduction:* Before any organ transplantation, the patient undergoes a wide range of medical controls and is prepared for the surgical intervention, which lasts for several hours and imposes considerable stress on the organism; the patient is also prepared so as to be able to tolerate the subsequent lifelong need for immunosuppressive treatment. *Aims:* A study was made of wether dental foci are eliminated appropriately in practice, and wether the necessary dental follow-up is performed. *Patients/Method:* During a period of 10 months, 55 patients presented at the above Department for the control screening of dental foci an average of 27.5 months after organ transplantation. Physical and X-ray examinations were performed and the numbers of dental focal lesions were determined. *Results:* The examinations revealed lesions that could be regarded as dental foci in 34.5% of the cases, and in many there were multiple (on average 2.7) focus-suspect lesions. In one case, the possibility arose of a health impairment connected with the inadequacy of the dental treatment. The last dental control examination had been made on average 22.4 months before the current focus screening. *Conclusions:* This study suggests the need for the uniformity of the principles of dental focus screening and dental care in patients awaiting organ transplantation and lifelong immunosuppressive treatment, for more systematic care in practice, and for the organization of regular dental controls in these patients.

Key words: organ transplantation, dental focus, dental evaluation

A modern orvostudomány egyik vívmánya a funkcióképtelenné vált szervek (vese, szív, máj) pótlása szervtranszplantáció útján. E beavatkozás – bár egyre inkább rutinná válik – nagy megterhelést jelent a betegre nézve, és az átültetett szerv befogadása érdekében élethosszig tartó immunszuppresszív kezeléssel jár. A műtéti kockázat csökkentése és a hosszú távú életkilátások javítása érdekében a recipienst számos szakterület szakembere ellenőrzi.

A fogászati, szájsebészeti sanatio az előkészítés egyik fontos lépése. A szakma szabályai szerint minden gócgyanús elváltozást el kell távolítani. Góc alatt *(1. táblázat)* helyileg letokolt kórokozók által gerjesztett, többnyire tünetmentes krónikus gyulladást értünk, mely a véráramba jutó patogén kórokozók,

1. táblázat: Gócbetegséget okozó elváltozások

Tonsillitis chronica (75–80%)
Fogászati góc (5–10%)
Nasopharyngitis chronica
Sinusitis maxillaris chronica
Otitis media chronica
Bronchiectasia
Prostatitis chronica
Cholecystitis chronica
Adnexitis chronica

vagy toxinjaik által távoli szervekben, szervrendszerekben betegséget okoz *(2. táblázat)*. A szakirodalom egyértelműen gócként értékeli a periapicalis granulomatosus és cystás elváltozásokat és az elhalt fogakat, gyökérmaradványokat. Fakultatív gócként szerepelnek az impactált fogak, marginalis parodontopathiák és minden devitalizált fog (9, 13, 17).

2. táblázat: Góc által okozott megbetegedések

Iritis
Iridocyclitis
Chorea minor (Sydenham)
Arthritis
Polyarthritis rheumatica
Glomerulonephritis chronica
Endo- és myocarditis
Ekzema
Alopecia areata
Myositis
Neuritis

A góctalanítás radikalitása szempontjából megoszlanak a vélemények. Egyes szerzők szerint valamennyi devitalizált fogat el kell távolítani (12), sőt olyan vélemény is van, amely szerint nem megfelelő szájhigiénéjű beteg esetén valamennyi fog extractiója szükséges (2). Más szerzők csak egyértelmű periapicalis károsodás (granuloma, cysta) esetén távolítanak el fogakat (3).

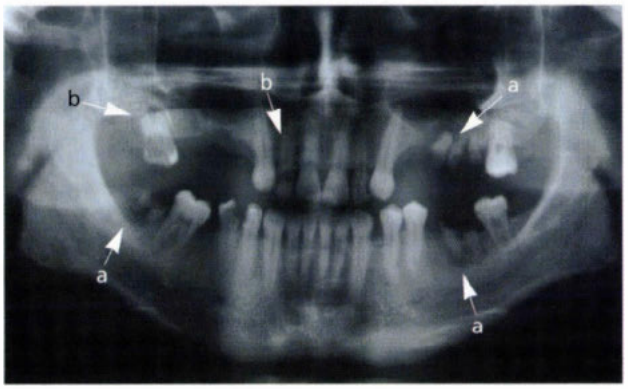
Jelen munka célja annak vizsgálata, hogy a jelenlegi ellátási keretek között kielégítő-e a transzplantációra váró betegek fogászati előkészítése, a műtéti beavatkozás és immunszuppresszió előtt megtörténik-e a góctalanítás, megfelelő-e a hosszú távon immunszuppressziós kezelésben részesülő betegek fogászati követése, illetve a posztoperatív szakban milyen szövődményeket okoznak a kezeletlen fogászati gócok.

Betegvizsgálati adatok és módszer

Tízhónapos időszak (1998 szeptember–1999 augusztus) során klinikánkon 55, korábban szervtranszplantáción átesett beteg fogászati gócszűrését végeztük el. A betegek között 24 nő volt és 31 férfi, átlagos életkoruk 42,8 év volt. 51 beteget vese-, 4 beteget májtranszplantációt követően vizsgáltunk. A transzplantációt követően eltelt idő átlagosan 27,5 hónap (1–100 hónap), a legutolsó fogászati vizsgálat óta eltelt idő átlagosan 22,4 hónap (1–120 hónap) volt.

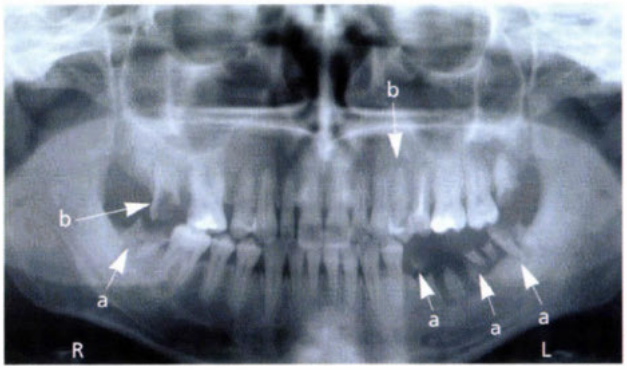
A vizsgálat során minden esetben a teljes fogazatot ábrázoló orthopantomogramm (OP) felvételt készítettünk, kérdéses esetekben fogfelvétellel kiegészítve, rutin szájvizsgálatot, vitalitásvizsgálatot végeztünk. [Vitalitásvizsgálat során hőingerlést (hideg) alkalmazunk a fogbél élő vagy elhalt voltának megállapítására.]

Számba vettük a foggyökérmaradványokat, elhalt fogakat *(1. ábra)*, elégtelen gyökértöméssel ellátott fogakat, áttörésben elakadt, cystaszerű elváltozással társult impactált, retineált fogakat, a foggyökérhossz felét (egygyökerű fogak esetében), illetve a bifurkatiót (többgyökerű fogak esetében) meghaladó vertikális parodontalis károsodásokat (tasak) *(2. ábra)*, valamint az általunk megfelelőnek minősített (csúcsig érő, falálló) gyökértöméssel ellátott fogakat.



1. ábra: Orthopantomogramm (OP-felvétel). Elhalt fogak (b) és foggyökérmaradványok (a). Vesetranszplantáción átesett beteg

A transzplantációt követően gyógyszerhatásra kialakult krónikus gingivitist és horizontális csontpusztulással járó parodontopathiát jelen vizsgálat kapcsán nem vettük figyelembe.



2. ábra: Orthopantomogramm (OP-felvétel). Számos gócos elváltozás vesetranszplantáción átesett beteg esetén (a) radix relicta, (b) gangraenás fogak)

Eredmények

Az általunk vizsgált és gócgyanúsként értékelt elváltozások előfordulása *(3. táblázat)*: gyökérmaradvány: 10; áttörésben visszamaradt retineált fogak, impactált fogak cystaszerű elváltozással: 5; elhalt fogak: 17; elégtelen gyökértöméssel ellátott fogak: 8; a foggyökérhossz felét (egygyökerű fogak esetén), vagy a bifurkatiót meghaladó (többgyökerű fogak esetén) vertikális parodontalis tasak: 12. Összesen 52 elváltozás.

3. táblázat: A vizsgált elváltozások előfordulása (db)

Radix relicta: 10
Impactált, retineált fogak: 5
Elhalt fogak periapicalis elváltozással vagy anélkül: 17
Elégtelen gyökértömések: 8
Mély vertikális parodontalis elváltozások: 12
Megfelelő gyökértömések: 31

Általunk megfelelőnek ítélt (csúcsig érő, falálló) gyökértöméssel ellátott fogakat 31 esetben regisztráltunk.

A vizsgált 55 beteg közül 19-nél (34,5%) találtunk általunk potenciális gócként értékelt elváltozás(oka)t (átlagosan 2,7 gócos elváltozás). Fogászati szempontból 36 beteget gócmentesnek minősítettünk.

A vizsgálat időtartama alatt két esetben fordult elő, hogy a fogászati góctalanítás hiányosságainak közvetlen hatását tapasztaltuk. Egyik esetben veseriadó kapcsán a transzplantáció előtt álló 43 éves férfi betegenél kellett kontraindikálni a szervátültetést, mert az egyik felső praemolaris fog mély parodontalis tasakja talaján kialakult parodontalis abscessus aktív fertőzésforrásnak minősült. A másik esetben két héttel a májtranszplantációt követően is fennálló, elhúzódó lázas állapot, fogászati panaszok miatt 3 elhalt fog extractiójára kényszerültünk.

Megbeszélés

A fogászati gócszűrés és sanatio egyike a szervtranszplantációt megelőző előkészítő beavatkozásoknak (19, 22). A fogászati góc jelentősége kettős: egyrészt előfordulhat a krónikus gyulladás akut fellobbanása (1, 13), ami a beavatkozás sikerét és a beteg egészségét veszélyezteti, másrészt távoli, a fogazattól és a szájüregtől független szervekben második betegséget, ún. gócbetegséget okozhat (5, 8 , 11, 14, 15). Régóta vitatott kérdés, hogy melyek azok az elváltozások, amelyek gócként szerepelhetnek (9), és melyek azok a betegségek, amelyek hátterében fogászati góc állhat. A fogászati góc megítélése és a sanatio radikalitása ennek megfelelően változik (6, 7, 9, 13, 17).

A transzplantációt megelőző kivizsgálás kapcsán a betegek a lakóhely szerint illetékes fogászati, szájsebészeti rendelőkben esnek át a gócszűrésen és góctalanításon. Tízhónapos időszak során azt próbáltuk felmérni, hogy a betegek góctalanítása és fogászati kontrollja (4, 19, 21, 22) megfelelő-e, a sanatio hiányossága okoz-e egészségkárosodást.

Az általunk végzett gócszűrés a transzplantációt követően átlagosan 27,5 hónappal történt. A betegek legutolsó fogászati vizsgálata óta eltelt idő átlagosan 22,4 hónap volt. Ez az időtartam még az egészséges populáció számára javasolt fél–egyévenkénti kontrollt is jóval meghaladja.

A megvizsgált 55 beteg közül 34,5%-ban (19 beteg esetén) találtunk gócgyanúsnak minősített elváltozás(oka)t (átlagosan 2,7 elváltozás/fő). Ez a kép némileg súlyosbodna akkor, ha minden gyökértömött fogat gócgyanús elváltozásként értékeltünk volna. A kielégítőnek minősíthető gyökértöméssel ellátott, ép periapicalis területű fogak eltávolítása azonban e betegpopuláció elfogatlanodásához és ezáltal jelentős életminőség-romláshoz vezetne. Némileg önkényesen soroltuk a gócgyanús elváltozások közé a mély parodontalis tasakokat, melyeket a szakirodalom nem sorol ide, azonban az általunk észlelt „szövődményes" esetek egyike éppen parodontalis tasak talaján alakult ki, ezért ezen elváltozások sanatióját is szükségesnek tartjuk.

Két beteg esetében a fogászati góctalanítás hiányossága miatt kialakult egészségkárosodás lehetősége is felmerült. Egyik esetben a transzplantáció elhalasztása miatti potenciális egészségkárosodás lépett fel, a másik esetben a transzplantációt követő elhúzódó lázas állapot és a fogászati panaszok közötti kapcsolat feltételezhető volt. (Az extractiókat követően a lázas állapot megszűnt.)

Véleményünk szerint szükséges lenne, hogy:

– a transzplantációt megelőzően a betegek gócszűrése egységes irányelvek alapján, az arra kijelölt fogászati-szájsebészeti rendelőkben történjen, ami garantálhatná a sanatio megfelelően radikális kivitelezését,

– lehetőség szerint fél-, de legalább egyévenkent fogászati, ezenkívül parodontológiai kontrollvizsgálat történjen.

IRODALOM: 1. *Bordon, E., Bordon, J.:* Infectious disease concerns and possible complications in dental patient. Dent. Clin. North Am., 1999, *43*, 435-456. – 2. *Bottomly, K. W., Cioffi, F. R., Martin, J. A.:* Dental management of the patient treated by renal transplantation: preoperative and postoperative considerations. J. Am. Dent. Assoc., 1972, *85*, 1330-1336. – 3. *Eigner, T. L., Jatsak, J. T., Bennett, W. M.:* Achieving oral health in patients with renal failure and renal transplants. J. Am. Dent. Assoc., 1986, *113*, 612-616. – 4. *Ferguson, C. A., Whyman, R. A.:* Dental management of people with renal disease and renal transplants. N. Z. Dent. J., 1998, *94*, 125-130. – 5. *Goga, D., Vaillant, L., Pandraud, L. és mtsa:* The elimination of dental and sinusal infectious foci in dermatologic pathology. A double-blind study in 27 cases confined to chronic urticaria. Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 1988, *89*, 211-215. – 6. *Gunay, H., Beier, C., Frei, U. és mtsai:* Dental treatment of allogenic organ transplant patient. 1. General indications. Zahnarztl. Mitt., 1990, *80*, 779-780. – 7. *Gunay, H., Beier, C.:* Dental treatment of allogenic organ transplant patients. 2. Special treatment measures. Zahnarztl. Mitt., 1990, *80*, 1042-1045. – 8., *Halme, I., Meurmann, J. H., Laine, P. és mtsai:* Oral findings in patients with active or inactive Crohns disease. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1993, *76*, 175-181. – 9. *Heuser, H.:* Die Bewertung des Röntgenbildes bei der Diagnostik der dentogenen Herderkrankung. Zahnarztl. Welt Zahnarztl. Rundsch. ZWR Zahnarztl. Reform, 1971, *21*, 990-996. – 10. *King, G. N., Thornhill, M. H.:* Dental attendance patterns in renal transplant recipients. Oral Dis., 1996, *2*, 145-147. – 11. *Kirch, W., Duhrsen, U.:* Erythema nodosum of dental origin. Clin. Investig., 1992, *70*, 1073-1078. – 12. *Kirkpatrick, T. J., Morton, J. B.:* Factors influencing the dental management of renal transplant and dialysis patients. Br. J. Oral Surg., 1971, *9*, 57-61. – 13. *Krennmair, G., Roithinger, F. X., Puschmann, R. és mtsa:* Dentogene Infektionsquellen von Patienten mit bevorstehendem Herzklappenersatz. Wien. Klin. Wochenschr., 1996, *108*, 289-292. – 14. *Lesclous, P., Maman, L.:* An unusual case of a relationship between rosacea and dental foci. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 1999, *88*, 679-682. – 15. *Lesclous, P., Maman, L.:* An unusual case of alopecia areata of dental origin. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 1997, ,390-392. – 16. *Newman, M. G.:* Anaerobic oral and dental infection. Rev. Infect. Dis., 1984, *6 (Suppl. 1)*, S107-114. –

17. *Plachetzky, U., Novacek, G., Tuppy, F. és mtsai:* Ergebnisse der Herdsuche und Herdsanierung im Bereich der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde bei 50 Lebertransplantationskandidaten. Z. Stomatol., 1992, *89*, 309-317. – 18. *Ragot, J. P.:* Dental infectious foci and their complications. Etiology, diagnosis, evaluation, treatment. Rev. Prat., 1998, *48*, 1711-1721. – 19. *Sakurai, K., Drinkwater, D., Sutherland, D. E. és mtsai:* Dental treatment considerations for the pre- and post-organ transplant patient. J. Calif. Dent. Assoc., 1995, *23*, 61-68. – 20. *Schmelzeisen, R., Eckardt, A., Knoll, M. és mtsa:* Special considerations in dental surgery procedures on organ transplantation patients. Dtsch. Z. Mund Kiefer Gesichts-Chir., 1991, *15*, 431-434. – 21. *Seymour, R. A., Thomason, J. M., Ellis, J. S.:* Oral and dental problems in the organ transplant patient. Dent. Update., 1994, *21*, 209-212. – 22. *Woo, S. B., Matin, K.:* Off-site dental evaluation program for prospective bone marrow transplant recipients. J. Am. Dent. Assoc., 1997, *128*, 189-193.

(Velich Norbert dr., *Budapest*, Mária u. 52. 1085)

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

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


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

Sortis
ATORVASTATIN

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

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

3. GYÓGYSZERFORMA
Filmtabletta.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás
Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a klindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reagálása alapján kell módosítani. Az adagolást 4 heles 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 heles 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 dózisharáig 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. LDLapheresis) kiegészítésére, vagy annak hiányában alkalmazható.

Beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése: A vesebetegségnek nincs hatása sem a Sortis plazmakoncentrációira, sem a lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.

Idősek kezelése: A gyógyszer hatása, ill. biztonságossága- az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.

Gyermekek kezelése: Gyermekek kezelése csak szakorvosi felügyelet mellett lehetséges, erre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos anyagcserezavarban, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagról állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ezen betegek esetében naponta egyszer 10 mg, mely a a beteg tűrőképességétől 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 bármelykével szemben túlérzékeny betegeknek, aktív májbetegség esetén, vagy ha a szérumtranszaminázok tisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkednek. Myopathia, terhesség, szoptatás esetén; ill. fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések
Májra gyakorolt 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 transzaminász értékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminász értékek tartósan meghaladják a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Azoknak a betegeknek, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel, az atorvasztatin-kezelése fokozott óvatosságot igényel.

Vázizomzatra gyakorolt hatások: Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben jelentettek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszfokináz (CPK)-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló jel vagy tünet esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha ez huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normális felső határának tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (ld. még 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók
Az atorvastatin 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 plazma-koncentrációját a steady-state folyamán kb. 20%-kal növelte. Ezért azokat a betegeket, akik digoxint szednek, megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók: Orális fogamzásgátlók atorvasztatinnal történő együttadása a noretisztreron 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 prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoagulánst szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket Sortisszal egészítik ki.

Fenazon: Fenazon mellett a Sortis ismételt bevétele csekély vagy semmilyen hatást sem gyakorolt a fenazon kiválasztására.

Cimetidin: Cimetidin és Sortis interakciójának vizsgálata során nem figyeltek meg kölcsönhatásokat.

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

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

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK
5.1 Farmakodinamiás tulajdonságok
ATC: C10AA05

Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív, kompetitív gátlója. Ez az enzim katalizálja a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A átalakulás sebességét mevalonáttá, ami ide értve a koleszterint is, a szterolok előanyaga. A májban a trigliceridek 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 LDLprodukciót 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 trigliceridszintet (14-33%), és egyidejűleg változó mértékben emeli a HDL-koleszterin szintet és az apolipoprotein-A1-szintet a plazmában. Ezek az eredmények azonos mértékben vonatkoznak a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában, a hypercholesterinaemia nem familiáris formájában és a kevert hyperlipidaemiában – beleértve a nem inzulinfüggő diabetes mellitust is – szenvedő betegre.

Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és apolipoprotein B szintek csökkenése a kardiovaszkuláris események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett morbiditási és mortalási vizsgálatok még nem fejeződtek be.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás: Az atorvasztatin, per os bevételét követően gyorsan felszívódik. A maximális plazmaszintet 1-2 óra alatt éri el. A felszívódás mértéke a hatóanyag mennyiségével arányosan növekszik. Az abszolút biohasznosulás megközelítően 12% és a szisztémásan hasznosuló HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás kb. 30%. A csekély szisztémás hasznosulás a gastrointestinalis mucosában lezajló presszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.

Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer =98%-ban kötődik a plazmafehérjéhez.

Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 –orto- és parahidroxilált származékokká és különböző β-oxidációs termékekké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő gátlóaktivitás mintegy 70%-át az aktív metabolitoknak tulajdonítják.

Kiválasztás: Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy a hatóanyag nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.

Farmakokinetika 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 C_{max} és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentősége.

Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatinnak és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.

Májelégtelenség: Krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B) az atorvasztatin plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (C_{max} kb.16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei
Az atorvasztatin patkányokban nem volt karcinogén. A maximális alkalmazott adag 63-szorosa volt a maximális humán dózisnak (napi 80 mg) mg/ttkg alapján, és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott AUC (0-24) értékeket alapul véve. Két évig tartó, egereken végzett vizsgálat során hímállatokban nőtt a hepatocelluláris 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 általok fertilitására, illetve nem mutatott teratogen hatást.

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

6.2 Inkompatibilitások
Nem ismertek.

6.3 Lejárati idő
3 év.

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

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

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások
Nincsenek.

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

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

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

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

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

sort-2001/VIIII/16

Pfizer

Pfizer Kft. Budapest, 1123 Alkotás u. 53.

Teljes emlőhiány – terhesség – szülés

Jakobovits Ákos dr.

Toldy Ferenc Kórház, Cegléd, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Szekeres Lajos dr.)

A szerző teljes, kétoldali emlőhiányt ismertet fiatal nőben, akinek a nemi szervei tökéletesen működnek, egy terhességét kihordta és szült, a második terhességét pedig megszakíttatta.

Kulcsszavak: emlőhiány, szülés

Amastia – pregnancy – delivery. The author describe bilateral amastia in a young woman. The genital organs function perfectly. She become two times pregnant. First she gives birth a normal boy. Second gestation she let interrupted.

Key words: amastia, childbirth

Az emlőnek számos anomáliája fordul elő, amelyek a komplikált fejlődésből erednek. Igen ritka abnormalitás az emlő hiánya, amellyel kapcsolatban felmerül a nemi szervek működésének kérdése, azaz hogy az emlő hiánya a nemzőképesség befolyásolásával társul-e. Erre a kérdésre ad választ az alábbiakban ismertetendő esetünk.

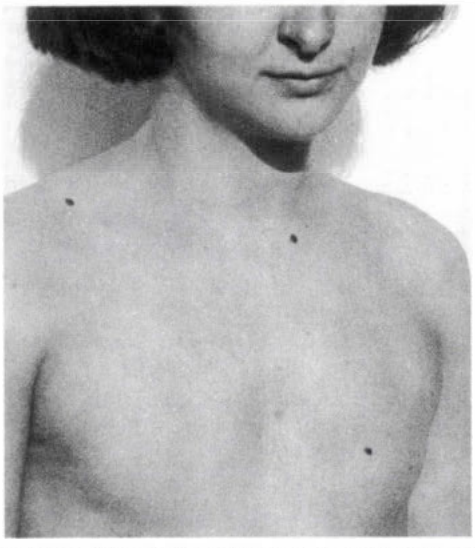
Esetismertetés

Betegünk első menstruációja 14 éves korában következett be. Ciklusai később rendszeresen 28 naponként jelentkeztek és 5 napig tartottak. Utolsó vérzése 1997. szeptember 10-én kezdődött. Az első magzatmozgást 1998. január 19-én érezte. A szülés várható időpontja június 17 volt. Rendszeresen járt terhesgondozásra, ahol észleltük, hogy a 19 éves terhes közepesen fejlett és táplált. Feltűnő volt, hogy a mellkason az emlő mirigyes elemei, a bimbók és udvaruk teljesen hiányoztak *(1. ábra)*. A mellkas izomzata normálisan fejlett volt.

A terhesség szabályosan fejlődött, a magzat a terhesség korának megfelelően növekedett. A terhesség 40. hetében fájások indultak, és 1998. június 18-án élő, egészséges, 3300 g súlyú fiút szült spontán. Június 23-án az újszülöttel együtt panaszmentesen bocsátottuk haza.

Betegünk 2001 tavaszán ismét fogamzott, de koraterhességét megszakíttatta.

Családjában hasonló fejlődési rendellenességről nem tud.



1. ábra: Teljes, kétoldali emlőhiány. A mellkasizomzat normális. A fénykép szülés után a gyermekágyban készült

Megbeszélés

Az emlő fejlődése összetett folyamat, amely az embrionális korban kezdődik. A fejlődés zavara lehet pozitív (többlettel) és negatív irányú (hiánnyal), lehet egy- és kétoldali. Negatív irányú fejlődési rendellenesség: az emlőmirigyek (amasia), a bimbó és bimbóudvar (athelia) és a teljes emlő (amastia) hiánya. Az emlő (görögül mastos, eléje téve az „a" fosztóképzőt keletkezett az amastia szó. Az emlőhiány oka lehet, hogy az embrionális tejléc nem fejlődött, vagy ha volt is, teljesen elsorvadt.

Mindkét emlő teljes hiányát tudomásunk szerint nőben *Wylie* (6) írta le először. A beteg a fent ismertetetthez hasonlóan normálisan menstruált és szült. A magyar irodalomban *Horváth* (3) ismertetett egy asszonyt, akinek csupán a jobb emlőbimbó helyén talált lencsényi pigmentációt, viszont a beteg lányának mindkét emlője teljesen hiányzott. Az emlőhiány örökletes családi előfordulására többen hívták fel a figyelmet (1, 2, 4, 5).

Az egészséges emlő művi eltávolítása a görög mitológiából ismeretes. Az amazonok szép, harcos nők voltak, akik Scythiában a Thermodon folyó partján éltek. A jobb emlőjüket kiégették, hogy az íjviselését

ne gátolja. Nevüket a görög „mazos" emlő és az „a" fosztóképző összeolvasztásából származtatjuk. Rubens (1619-ben) „Az amazonok csatája" festményén örökítette meg őket (Alte Pinakothek, München).

Szent Agátha ókeresztény vértanú emlőit tüzes vassal csípdelték le. Később megjelent szent Péter, aki meggyógyította. A szadista történetet Sebastiani del Piombo (Luciani 1485–1547) festette meg: „Szent Agátha mártíromsága" (Pitti Képtár, Firenze).

Végül megemlítjük, hogy a cári Oroszországban a szkopcok vallási szektájában végeztek kétoldali emlőirtást. A csonkítást a bibliai újszövetségre hivatkozva végezték: „Ha pedig a te kezed vagy a te lábad megbotránkoztat téged, vágd le azokat és vesd el magadtól" (szent Máté evangéliuma 18. rész 8. bekezdés, hasonló olvasható szent Márk evangéliuma 9. rész 43. bekezdésben).

IRODALOM: 1. *Fraser, F. C.:* Dominant inheritance of absent nipples and breasts. Nonant' Anni Delle Laggi Mendeliane, Rome: Istituto Gregorio Mendel. 1990, *199*, 360. – 2. *Gasztonyi Z., Czeizel E.:* Az emlő aplasia és hypoplasia családi előfordulása. Magy. Nőorv. L., 1998, *61*, 250-252. – 3. *Horváth F.:* Kétoldali örökletes emlőhiány. Orv. Hetil., 1963, *104*, 554-555. – 4. *Liu, K. Y., Nguyen, D. B., Williams, R. M.:* Complete breast absence revisited. Plast. Reconstr. Surg., 2000, *106*, 98-101. – 5. *Triolo, O., Allegra, A., Stella-Bienza, L., és mtsai:* Displasia ectodermica familiare con agenesia delle mamelle e dello sfinctere uretrale externo. Descrizione di un caso. Minerva Gynecol., 1993, *45*, 139-142. – 6. *Wylie, W.:* Case of entire absence of both mammae in a female, aged 21 years. BMJ., 1888, *II*, 235.

(Jakobovits Ákos dr., *Cegléd*, Pf. 63. 2701)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

A Soros Alapítvány pályázati felhívása
Salzburg Medical Seminars 2002
(pályázati kódszám: 852)

A pályázat célja:
A **Soros Alapítvány** és az **American Austrian Foundation (AAF),** az **Együtt Egészségesen Egyesület** közreműködésével szakorvosoknak szóló, *egyhetes szemináriumokat* hirdet az alábbi témákban és időpontokkal:

Szemináriumok II.

június 9–15.	*Neurology*
június 9–15.	*Psychiatry*
július 14–20.	*Emergency Care in Pediatrics*
július 14–20.	*Pediatric Gastroenterology*

Beküldési határidő: ***2002. február 28.***

Szemináriumok III.

augusztus 25–31.	*Palliative Care*
augusztus 25–31.	*ENT*
október 27–november 2.	*Imaging*
október 27–november 2.	*Women's Health*
december 15–21.	*Oncology*
december 15–21.	*Urology*

Beküldési határidő: ***2002. április 12.***

A pályázók köre: 30–40 éves, angolul jól beszélő magyar szakorvosok jelentkezését várjuk.
A pályázat követelményei: Pályázni kizárólag az e célra szolgáló angol nyelvű jelentkezési lap kitöltésével és a szükséges mellékletek csatolásával lehet. A végleges döntést a pályázati anyagok és a meghallgatás eredményének ismeretében az American Austrian Foundation bíráló bizottsága hozza meg.
A pályázóknak részt kell venniük egy kötelező angol nyelvi meghallgatáson, amelynek helyszíne: a Soros Alapítvány irodája (II. Budapest, Bólyai u. 14.), időpontja: *2002. március 12. 11–16 óra* és *március 13. 9–16 óra* között (időpont egyeztetés: Vida Gabriella, tel: 315-0303, vida@soros.hu).

További információ és a pályázat részletes feltételeit tartalmazó adatlap letölthető a Soros Alapítvány honlapjáról: www.soros.hu valamint e-mailen és telefonon igényelhető (szakmai információ: www.aaf-online.org).
A pályázatokat a Soros Alapítvány, 1023 Budapest, Bólyai u. 14., postacím: 1525 Budapest, Pf. 34. címre kérjük küldeni.

Rothman István (1894–1963)

A magyar dermatológusok között voltak olyanok, akik idegen országokban öregbítették a magyar orvostudomány nevét. A XIX. század közepén Gruby Dávid nem csak tudományos munkásságával tűnt ki, hanem ő volt Párizs kiválóságainak kezelőorvosa is. A század végén Kaposi Bécsben alapított iskolát, míg Amerikában a XX. században Reiss Frigyest és Rothman Istvánt találjuk a modern dermatológia képviselői között. Rothman István orvoscsalád sarja: apja, Rothman Ármin a sztomatológia tanára volt a pesti klinikán. Egyetemi tanulmányait a fővárosban végezte, 1917-ben promovált.

Az első világháború idején a keleti fronton szolgált. A lovak scabieses fertőzéséhez fűződik első dermatológiai élménye. A háború befejeztével az egyetem élettani intézetében kezdte el munkásságát, majd Török Lajos asszisztense lett a Szövetség utcai poliklinika bőrgyógyászati osztályán. A klinikai kórképek és a morfológia nem elégítették ki kíváncsiságát, és már akkor kutatta a bőrön keresztüli felszívódás és a viszketés élettani folyamatát. 1920-ban Németországba utazott, ahol a giesseni dermatológiai klinikán folytatta munkásságát. Prof. Albert Jesionek szeretettel fogata, mivel ő is a bőr biológiai folyamatai után érdeklődött. Három év múlva „Privatdozent", majd 1927-ben rendkívüli professzor lett. Ezen évek folyamán szorgalmasan látogatta a nevezetesebb bőrgyógyászati klinikákat Európában, mely által tudása tovább szélesedett. Nyolcéves németországi tartózkodás után a honvágy hazahozta, amikor kinevezést kapott egy dermatológiai ambulancia vezetésére. Nagyforgalmú magánpraxisa is volt. 1935-ben tartották Budapesten a nagy sikert aratott IX. Nemzetközi Dermatológiai Kongresszust, amelynek Rothman volt a titkára. 1938-ban Budapesten kihozták az első zsidótörvényt, és Rothman szívesen fogadta a Chicagoi Egyetem dermatológiai osztályáról érkezett meghívást.

Az új liberális környezetben Rothman korlátlan lehetőséget kapott kutatásai megvalósítására. Igen szorgalmas volt, és széleskörű kísérleteket végzett. Munkássága által a chicagoi klinika lett az amerikai dermatológiai kutatás központja. Gyorsan haladt az akadémiai ranglétrán: 1941-ben társprofesszor lett, 1945-ben már professzori címet kapott. 1942-től ő lett a dermatológiai klinika igazgatója. Ezt a tisztséget viselte halála napjáig. Tudományos közleményeinek száma meghaladja a 200-at. Barátja, Lőrincz Allan a következőkben foglalta össze kutatásait:

– ismertette az acetil-kolin hatását az izzadságmirigyek működésére,
– érdekesek a pigmentációra vonatkozó tapasztalatai,
– a vörös hajban magas vastartalmat talált,
– ismerte a para-amino-benzoesav védő hatását az ultraibolya sugarakkal szemben,
– a cortison hajnövesztő tulajdonságáról számolt be alopecia areataban,
– ismertette a progesteron és a faggyúmirigyek nagysága és működése közötti kapcsolatot,
– először ismerte fel a perspiratio insensibilis jelentőségét a különböző bőrbetegségekben.

A fent említettek azonban csak a jelentősebbek: Rothman kutatásaiból ismerték meg a dermatológusok a bőr kémiai és fizikai sajátosságait. 1954-ben jelent meg fő alkotása Physiology and Biochemistry of the Skin címmel, mely addigi munkásságának összefoglalása. Ez a mű lett a modern kísérleti dermatológia kézikönyve. Rothman elnöki tisztséget töltött be számos dermatológiai szövetségben. 65. születésnapjára ünnepi szám jelent meg a Journal of Investigativ Dermatology c. lapban. Fiatal tanítványai pedig „Stephan Rothman Clubot" alapítottak szeretetük jeléül. Rothman szellemes, igen kedves, kulturált ember volt. A magyar származású bőrgyógyászok közül egyike a nagy nemzetközi egyéniségeknek.

IRODALOM: 1. *Lőrincz, A.:* Dr. Stephen Rothman. J. Invest. Derm. 1958, *31,* 1-9. – 2. *Marchionini, A.:* Stephen Rothman zum 65. Geburtstag. Hautarz. 1959, *10,* 431. – 3. *Santoianni, P.:* Stephen Rothman. 1894–1963. Dermatol. Int., 1963, *2,* 167-191.

Emed Alexander dr.

„Az átmenet a tapasztalattól annak megítéléséig,
a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson,
ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek:
a képzelet, türelmetlenség, elhamarkodottság, előítélet, merevség és önelégültség..."

Goethe



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.

Az Orvosi Hetilap 1935, 37, 986-988.

Tuberculosis, lepra, syphilis és rákkutatás irányainak fejlődése

Írta: Jean Darier dr., (Paris)

A budapesti IX. Nemzetközi Dermatológiai Kongresszus alkalmából számomra az a feladat jutott, hogy az utolsó 50 évben történt dermatológiai események kapcsán ezen kutatások eredményeit összefoglalhassam. Az annyira megfigyelésen alapuló tudományban, mint a miénk, ismereteink és kutatási arányaink fejlődésében a következő pontok szerint három fokozatot láthatunk:

1. a kóros elváltozások klinikai és szövettani egybevetése megalapozza a morphológiát;

2. a kórok felismerése tisztázza a kóroktant;

3. arra is tekintettel vagyunk végül, hogy az ártalmas külső okok egy élő szervezetre hatnak, amire nemcsupán közvetlen hatást gyakorolnak, hanem kiváltják annak reactióját is, ami két különböző pathogen mechanismust jelent a belőlük keletkező ártalom létrejövetelében; viszont abban az esetben, midőn a kártékony okok maguk is élő szervezetek, ők maguk is képesek életfeltételeiket módosítani, aminek következményei azután a legváltozatosabbak lehetnek.

Ezen meggondolások vezettek a kóros jelenségek kutatásában a »pathogenismus« ismeretkörébe és onnan a »biologismus« irányába.

Igen érdekes végigtekinteni, hogy szempontjaink változása milyen visszahatással járt az egyes komolyabb betegségeket illető felfogásunk kialakulásában, amelyről csupán hozzávetőlegesen beszéltem a kongresszusnak nyujtott történelmi összefoglalásomban.

TUBERCULOSIS. 1885 körül a tuberculosist a legjobban ismert betegségnek tekintettük. Morphologiai szempontból klinikai és szövettani alakjai jól voltak leírva.

Kóroktana a *Willemin* (1864—1869) által megállapított átolthatósága és a *Koch* Róbert (1882) által felfedezett bacillusa, ennek tenyésztése és az ő tuberculinja alapján egyszerünek látszott. És ime még mindig vitás a contact-fertőzés mechanismusa és öröklésének kérdése.

A tüdő, nyirokcsomó, csont, bőr és egyéb más tuberculotikus folyamatokon kívül, melyekben a bacillus kimutatható, találkozunk olyan enyhe, atypikus kóros jelenségekkel, amelyekben nem mindig található fel a Koch-bacillus; a bőrt illetőleg én 1896-ban »tuberculid«-ek név alatt foglaltam ezeket össze. Ide sorozhatjuk a lupus vulgarist, a sarcoidokat, az erythema indurativumot stb., továbbá a Poncet-féle tuberculotikus rheumatismust is. Mi sem természetesebb, hogy ezen jelenségek létrehozásában a filtrálható virust okolták, amit kísérletileg azután *Fontès* igazolt (1910).

A tuberculosis *biologismusát* illetőleg még számos nehéz kérdés előtt állunk úgy a parasitát, mint a fertőzött egyént illetőleg (allergia, immunitás).

Sokáig azon igyekeztek, s egyesek még most is arra gondolnak, hogy a különböző kóros jelenségek okát az azokat okozó bakteriumok különböző fajtáiban keressék (human, bovin, aviarius, stb.). Napjainkban inkább affelé hajlunk, hogy a tuberculotikus megbetegedés a szervezetnek egy olyan virussal való fertőzése, amelynek a saválló bacillus csak bizonyos fejlődési stádiuma, amely megfelel a follicularis és caseosus elváltozásnak; de hogy a kevésbbé jellegzetes formák is fertőzők, azt különleges táptalajokon készült tenyészetek és sorozatos állatoltások igazolják. Ez a mostani felfogás, amely a legutóbbi, 1935 áprilisi marseilli »Congrès National de la Tuberculose« referátumaiból és vitáiból alakult ki, megérteti velünk *Calmette, Vaudremer, Sergent, Loewenstein, Ramel* és mások vizsgálatainak eredményét a filtrálható virus és bacillaemia közt. Mindamellett őrizkednünk kell az elhamarkodott következtetésektől. A tuberculosis bacillusnak időszakos kimutatása a vérből, legyen az akár attenuált, akár nem, nem teszi kétségtelenné a tuberculotikus fertőzést a kétséges természetű elváltozások javarészében.

Bacillizált egyénen észlelhetjük, *Rist* kifejezésével élve, a »paliers d'allergie«-t, amelyet épp úgy elárul a tuberculin-bőrreactió, mint a betegség klinikai kifejlődése emberben és különböző fajú állatokban. Ez az allergia elegendő lenne némely szerző, sőt újabban *Pool* (1934) szerint a többé vagy kevésbbé attenuált alakok megmagyarázására, anélkül, hogy a virus természete különbözne. Sokkal kedveltebb az ellenkező felfogás, amely ugyanabban az időben a virus vitális módosulását fogadja el. Ezekből is láthatjuk, hogy a tuberculosis kérdésének még igen sok vitás oldala van.

Gyakorlati és szociális szempontból remélhetjük, hogy a B. C. G. vaccinával több év folyamán nyert tapasztalataink az emberiség ezen legelterjedtebb és legfélelmetesebb csapása ellen egy hatásos activ immunisatiós eszközt adnak kezeinkbe. Ez annál inkább is kívánatos, mert a vegyi gyógykezelés, nevezetesen az aranytherapia egyre megbízhatatlanabbnak bizonyult.

LEPRA. Ez a borzalmas betegség ott is, ahol nem endemiás, állandóan kopog ajtóinkon. Amit tudunk erről a betegségről, nagyszerüen leírja könyvében nemrégen elhunyt tanártársam, *Jeanselme* (Paris 1934).

A klasszikus tüneteinek klinikai és szövettani ismeretéhez csatlakoztak a »tuberculoid« eruptiók *(Jadassohn* 1898, 1904; *Darier* 1923), melyekben a Hansen-féle bacillusok nem találhatók és amelyek pontosan a tuberculidekhez hasonló képet mutatnak. A betegség idegrendszeri tünettana is ma már sokkal kidolgozottabb.
fontosat sem tudtak megállapítani a syphilises allergiát és immunitást illetőleg.

Az amit a jövőtől várunk, egy oly immunizáló eljárás, amely valószínüleg inkább biológiai, mint chemiai védekezés lesz. *Achard* prof. barátom nemrég jegyezte meg, hogy a syphilisnek, amely igazán csak emberben fordul elő és amely semmi idegen virus formában sem búvik meg, teljesen el kell tűnnie a világból. *Ehrlich* már régen előrelátta ezt az annyira óhajtott lehetőséget.

A RÁK. A rákkutatás természetesen a szöveti felépítés, sejtszerkezet, elsődleges gócok, tehát *morphológiájának* tanulmányozásával kezdődött. A bőrt illetőleg magam is résztvettem ebben a munkában.

A kérdés megoldását sokan a *kóroktanban* keresték. Igy okolták az öröklést, a talaj és a faj szerepének fontosságát; az embryonalis csiráknak, heterotopiáknak *Cohnheim*, (olyan elmélet, ami bizonyos esetekben jól alkalmazható például naevocarcinomák esetében) míg a kü-

lönböző olyan ingereknek, amelyek a szokásos izgalmi sarjadzást serkentették egészen a rákos burjánzásig, *Virchow* tulajdonított jelentőséget. Ezen utolsó elméletet megerősítette számtalan specifikus izgatóanyag felismerése (állati paraziták mint pl. a Fibiger-féle spiroptera, a Borrel-féle férgek és lárvák vagy vegyi és sugaras agensek).

Nem képezheti vita tárgyát, hogy a különböző kísérleti megállapítások eredményét egymással szembeállítsuk; tudományunk további haladása fogja ezeket rendszerbe szedni és összefoglalni.

Két megfontolás azonban *biologiai* szempontból világítja meg a problemát: Első az, hogy ugyanaz a hatóanyag morphologiailag különböző rákokat hozhat létre. Második eredmény bizonyos tényezők felismerése, amelyek majdnem azonnal és biztosan rákot keltően hatnak. Ezek közt vannak egészen virulens agensek, mint a szárnyasok sarcomaféleségei és daganatai, amelyeket *Peyton* és *Roux* hosszasabban tanulmányoztak és újabban a kansasi vadnyulak egy fajta daganatos betegsége. Ezeket a rákokat sorozatosan át lehet oltani, némelyeket szárítás és filtrálás után is. *Oberling* és *Guérin* a tyúkok leukaemiájának vírusában ugyanezt a tulajdonságot fedezték fel.

Ugyanily tulajdonságuk van a physikai tényezőknek is (fény, röngtensugár, radium, stb.), amelyek olyan mérhető és adagolható energiát tudnak produkálni, ami a sejtek evolutiójának potentiáját módosítani képes, jobban tudjuk azonban követni a vegyi anyagok (arsen, kátrány) e rákkeltő hatását és közel vagyunk ahhoz, hogy megismerjük a vegyiszerkezetét az e szempontból leghatásosabbnak bizonyult szénhyrogennek.

Ezen adatokon kívül, melyek a rák közvetlen kórkeltőinek bizonyultak, mások a keletkezés biologiájára utalnak bennünket. A rák fertőző mivolta vitán kívüli, megerősítette ezt a már régen ismert áttételek jelensége és bebizonyosodott világosan a daganatok, sőt filtrátumaiknak átvihetőségével. Leghatározottabbak ebben az irányban *A. Carrel* (1926—1928), *R. Erdmann* kísérletei. In vitro ráksejttenyészetből egészséges állatokat oltva rákot idézhetünk elő, ellenben, ha egészséges sejtek kulturáját egészséges állatokba visszük, az ott elbomlik és felszívódik Arra kell következtetnünk, hogy a ráksejteknek autonomiájuk van, amelyek független önálló életet élnek annak az organismusnak sejtjeitől, amelyben élnek. Ez a személyi trophismus vagy dystrophia lehet eredeti, mint amilyenek a rosszindulatú teratomák vagy nagyon különböző okokra létrejött reactióból eredő, amikor is a dystrophia a reactiónak végeredménye, például mikor a Röntgen-dermatitis átalakul rákká.

Tekintetbe kell vennünk azokat a tényeket is, amelyek a talaj szerepét hangsúlyozzák. *Fibiger* spiropterájával csak bizonyos tarkaszőrű patkányokat tud elrákosítani, más fajúakat nem. Miss *Maud Slye* kísérletileg kimutatta, hogy különböző származású egerek más-más rákoltásos kísérletre alkalmasak. Számos más hasonló példa ismeretes.

Láthatjuk, hogy a rákkérdésnek a sok értékes megvalósult haladás ellenére is, még számos, kényes és megoldatlan problemája van. Jelenlegi kutatásoknak az lenne a célja, hogy megértessék, miként tudnak annyira különböző »reactogen« anyagok ugyanazon jellegű dystrophiára vezetni és különösen azt, hogy a rákos szervezetben az anyagcsere változása vagy vitalis módosulás vezeti-e a reactiót egy olyan dystrophiához, amely azután fel tud szabadítani bizonyos sejt-csoportokat a közös törvény alól és ezeknek a rosszindulatú daganatoknak jellegzetes sajátságait juttatja.

Úgy hiszem, eléggé kifejtettem, hogy ismereteink fejlődése ezen nagy csapások kutatásaiban sokkal inkább biologiai irányba jutott, mint azelőtt.

Elért eredményeink pedig további kutatásokra biztatnak. Méltán remélhetjük, hogy a jövő félszázadban tudományunk még sokkal kidolgozottabb és rendszeresebb lesz, gyógyszerkincsünk pedig hatásosabb az emberiség javára.

Kommentár

A vezető francia bőrgyógyászati szaklap, az „Annales de dermatologie et de vénérologie", 2000. évi 11. füzete különleges szám, mivel azt teljes egészében az orvostörténetnek szentelték. Ez a lap az egyik legrégebbi dermato-venerologiai orgánum a világon, és nem akarták úgy elhagyni a századot, az évezredet, hogy ne vessenek egy pillantást annak gazdag múltjára, áll a Szerkesztőség közleményében. Különleges az a módszer is, amelyet a történeti áttekintésre választottak. Az 1869 óta folyamatosan kiadott Annales-t évtizedenkénti bontásban tekintették át. Ez ennek a füzetnek az alcíme is: „1869–2000 az Annales 13 évtizedes története, a bőrgyógyászat történetének 13 évtizede". A szakma egy-egy mai reprezentánsát bízták meg azzal, hogy az ezekben az időszakokban megjelent cikkek közt szemelgessen, válassza ki az intervallumra legjellegzetesebbnek, legértékesebbnek ítélt cikket.

Nem lehetett könnyű dolguk az Annales gazdag örökségében válogatni, kiválasztani egy cikket az egyes évtizedek számtalan jobbnál jobb, érdekesebbnél érdekesebb dolgozataiból a legkiválóbbnak ítéltet, amely legjobban elősegítette a dermato-venerologia fejlődését. Végül is az egyes kiszemelt cikkek szerzői közt olyan neveket találunk mint Alfred Fournier, Joseph Rollet, C. Levaditi, James Marshall, R. Degos, stb..és Jean Darier, őt háromszor is. Mind az 1891–1900-as, mind az 1921–1930-as, mind 1931–1940-as évtized cikkei közül a legjobbnak ítéltetett Darier írása.

Magyar vonatkozása ennek több szempontból is van, egyrészt Jean Darier (1856–1938) Pesten született, gyerekkora egy részét itt töltötte, másrészt abban, hogy az 1931–1940 évtizedre kiválasztott cikk Darier azon írása, „Történeti megjegyzések a bőrgyógyászat fejlődéséről", amely a Budapesti 1935. szept. 13–21-ig megtartott IX. Nemzetközi Bőrgyógyászati Kongresszuson elhangzott előadása alapján íródott.

Az Annales-ban 1891–1900 közt megjelent cikkek közt *J. Civatte* válogathatott, e periódusból ő *Jean Darier* 1895-ben megjelent „Sur un nouveau cas de dystrophie et pigmentaire Acanthosis „nigricans" c.-t emelte ki és kommentálta. Darier ekkor már az egyik legjobb dermatopathologus, *Unnánál* Hamburgban és *Besniernél* Párisban a Szent Lajos Kórházban képezte ki magát ebben az irányban, amikor leírja ezt a paraneopláziás szindrómát.

K. Holubar és *S. Fatovic-Ferencic* az 1921–1930 közti évek cikkei közül válogathatott. Ebből az időszakból ők Jean Darier 1923-ban megjelent „Les trois plans du Diagnostic en Dermatologie" c. munkáját emelik ki. A bőrgyógyászati diagnosztika 3 eleme Darier szerint: a morfológiai, az etiológiai és a pathogenetikai diagnosztika.

K. Holubar és S. Fatovic-Ferencic e cikket kommentálva áttekintik a Darier-család Ausztria-Magyarországon töltött éveit is, ahol 1847-től éltek 1864-ig, amikor is Genfbe költöztek. Jean Darier (1856–1938) szülei Bécsben házasodtak össze 1847. nov. 27.-én, a második fiuk Jean 1856. április 26-án Pesten született. Ott is nevelkedett a család Genfbe való költözéséig. Egyformán jól beszélt franciául és németül. A gyerekkori élményei magyarázzák, hogy a nagy francia dermatológus élete végéig megőrizte az érdeklődését mind Magyarország, mind Ausztria iránt.

K. Holubar és S. Fatovic-Ferencic közlik a Kálvin téri Református Egyházközség jóvoltából Jean Darier születési anyakönyvi bejegyzése fénymásolatát is a kommentárukban. A kérésemre az Egyházközség megküldte nekem is J. Darier születési anyakönyvi kivonatát. A magyar nyelven vezetett matrikula bejegyzése szerint Darier Ferdinand János 1856. április 26-án született Darier Gyula úr, nagykereskedő és Rey Anna asszony gyerekeként. 1856. június 14-én keresztelték meg. A keresztszülők Darier Lajos-Jakab, kereskedő Genfben és Refsequeire Johanna-Julia, Bába: Grohe Borbála. A Darier-család Feldunasor 10. sz. alatt lakott.

Azt, hogy a nagy francia dermatológus megőrizte az érdeklődését Magyarország iránt, jelzi Annales orvostörténeti füzete harmadik Darier cikke is. Ezt J. Chevallier szemelte ki az 1931–1940-es évtizedből. Ennek a címe „Considérations historiques sur le développement de la dermatologie", „Történeti megjegyzések a bőrgyógyászat fejlődéséről" az Annales 1936. évi 1. füzetében jelent meg.

Ez az írása Darier-nak a Budapesten 1935. szeptember 13–21. megrendezett IX. Nemzetközi Bőrgyógyászati Kongresszuson elhangzott előadását foglalja magában. A cikke bevezetőjében írja: „A nemrégi Budapesti Bőrgyógyászati Kongresszus Szervező Bizottsága megbízott azzal, hogy tartsak előadást azon „A bőrgyógyászat története az utóbbi 50 évben" címmel, e munka, visszatekinteni a mi tudományunk fejlődésére, engem igen érdekelt. Hagytam magam mégis régebbi időkig visszanyúlni, mint fél évszázad, ahogy nekem eredetileg jelölték e témában. Ez azt eredményezte, hogy a megemlékezés jóval hosszabbra sikerült, az a rész, amelyet abból a kongresszus kiadványaiban publikálni fognak, a komoly kivágások ellenére is, még mindig igen terjedelmes. A megnyitó ünnepségen, a hivatalos beszédek után, azt követően, hogy az a megtiszteltetés ért, hogy engem a 300 éves magyarországi egyetem honoris causa doktorává fogadtak ünnepélyesen, amikor is a Marseillais-t énekelték, nos, csak egy szűkre szabott vázlatát tudtam elmondani e történeti előadásnak. Néhány kolléga és barát arra ösztönzött engem, hogy e munka egyes részleteit szívesen fogadnák a mi „Annales"-unk olvasói is. Íme, ez az oka e jelen publikáció megjelenésének."

Nos, mi pedig ennek a műnek azt a részét ismerhettük meg, olvashattuk el újra, amelyik valamikor az Orvosi Hetilap 1935. évi 37. számában jelent meg, amely a dermatologiai kongresszus alkalmából kiadott ünnepi szám volt.

66 év, kétharmad évszázad távolából különös és megragadó érzés olvasni újra Darier szavait, megismerni kora vezető bőrgyógyásza akkori idők felfogását tükröző kóroktani szemléletét olyan fontos betegségek, betegségcsoportok esetében, mint a tuberculosis, a szifilisz és a lepra.

Ezek közt vannak elvek, melyeket ma is érvényesnek tartunk, mások pedig kihulltak már az idő rostáján. Példának vehetjük erre a cikkből a tuberculid szakkifejezést, melyet Darier alkotott meg 1896-ban, melyet a napjainkig is alkalmazunk abban az értelemben ahogyan ő használta azt, de nem soroljuk ide például már a sarcoidokat. A vírus szót pedig van, hogy általánosságban, régiesen, fertőző élő kórokozó, ragályos csira értelemben használja, nem pedig a napjainkban vett jelentésében, mint ahogy például a vírusos fertőzések esetében értjük azt most.

Ezek a kártékony élő kórokozók az emberi élő szervezetbe jutva változatos következményekkel járhatnak, melyeket Darier a „biologismus" ismeretkörében tárgyal. A kártékony élő kórokozók képesek a saját életfeltételeiket is módosítani, nemcsak a megbetegedett emberi szervezetet. Az élő kórokozók, baktériumok, gombák, vírusok, antibiotikum rezisztenciája kialakulása, újabb és újabb mutációk fellépése is példák a napjainkban is a Darier-i értelemben vett biologismusnak.

Ami az arzenobenzol „biologismusát" illeti, baktericid módon hat a Treponema pallidumra, nem pedig a szervezet védekező erőit fokozva, de túlhaladott jócskán Darier Fibiger-féle Spiropteráról szóló szövege is.

Darier az 1935-ben írt cikkében azt írja: „Úgy hiszem, elégé kifejtettem, hogy ismereteink fejlődése ezen nagy csapások kutatásaiban sokkal inkább biológiai irányba jutott, mint azelőtt". Nos, kétharmad évszázaddal később a genetika rohamos fejlődésének vagyunk a tanúi. A kilencvenes években a Darier-kórért felelős gén locus-át 12q24.1-re határozták meg, majd 1999-ben kimutatták, hogy a Darier-kór génje egyezik a már előbb is ismert ATP2A2 génnel.

Visszatekintve szintén az elmúlt évtizedekre, időkre, köztük a magyar-francia orvoskapcsolatokra, az új évezredbe lépve így is köszönti az 1857-ban alapított Orvosi Hetilap az 1869-ben létesített „Annales de dermatologie et de vénéréologie"-t, laptársát.

Nagy Gyula dr.

„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."

William Osler



Glucobay* - A ma terápiája és a holnap záloga

- Hatékonyan csökkenti a postprandialis hyperglycaemiát és a HbA_{1c} szinteket
- Hatékonysága évek múlva sem csökken
- Nem okoz hypoglycaemiát
- Kedvező hatással van a testsúlyra
- Kedvező interakciós profillal rendelkezik

* A Magyar Diabétesz Társaság ajánlása szerint a 2-es típusú diabéteszben az egyik elsőként választandó gyógyszer.

Bayer

Glucobay®

Részletes információért kérjük olvassa el az alkalmazási előírást. Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel: 212-1540

Allergológia

A human insulinanalóg aspart nem okoz insulinallergiát. Yasuda, H. és mtsai (Nagata M. = Div. of Internal and Geriatr. Med., Dept. of Development and Aging, Kobe Univ. Graduate School of Med., 7-5-1 Kusunokicho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japán): Diabetes Care, 2001, *24*, 2008-2009.

A különböző insulinfajtákkal, így a rekombináns human insulinokkal szemben is kifejlődhet helyi és generalizált insulinallergia olyan betegekben is, akiknek előzményében allergiás jelenségek nem szerepelnek.

A kobei szerzők olyan 59 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetik, akinek ismeretes volt asthma bronchialéja, és a nem megfelelően kontrollált diabetese beállítására kereste fel az intézetet. 2-es típusú diabetesét 4 évvel korábban diagnosztizálták, és per os antidiabeticumokat kapott. Valamilyen oknál fogva ennek a kezelésnek a hatását nem tudták megfelelő módon ellenőrizni, ezért 3 év múlva humán insulinkezelést indítottak. Amint a reguláris humán insulint subcutan módon beadták, az iniciálás helyén viszkető bőrkiütés jelentkezett, egyidejűleg légzése a korábbinál stridorosusabbá vált. Az insulin mellé antiallergiás szereket adtak, és a kezelést tovább folytatták. Azonban a serum IgE-szintje majdnem tízszeresére növekedett, és a human insulin elleni specifikus IgE (radioallergosorbent teszt) is sokszorosan megnövekedett. A helyi és generalizált allergiás reakciók valamennyi humán insulinféleségre jelentkeztek, ugyanígy a kipróbált bovin és porcin insulinra is. Ekkor próbákat végeztek az újonnan előállított gyors hatású human insulinanalógokkal. A lispro insulinra ugyancsak allergiás helyi reakció keletkezett, az aspart insulinra ugyanilyet nem tapasztaltak.

Hat hónapon át folytatták a kezelést aspart insulinnal. Nem csak allergiás jelenségek nem jelentkeztek a továbbiakban sem, hanem a szénhidrát-anyagcsere is jelentősen javult (HbA_{1c} 8,9-ről 7,6%-ra) és az allergiás jelenségeket objektíven mérő laboratóriumi értékek is.

A szerzők véleménye szerint az allergiás jelenségek kivédése aspart insulinnal talán abban kereshető, hogy a B28-as pozíciójú aminosav felelős leginkább az insulinallergia kialakulásáért, és ebben az analóg formában a 28-as aminosavat (prolin) aspartsavra cserélték.

Iványi János dr.

Az insulinanalóg aspart: biztonságos alternatíva insulinallergia esetén. Airaghi, L., Lorini, M., Tedeschi, A. (Padigliona Granelli, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Via Sforza, 35, 20122 Milan, Olaszország): Diabetes Care, 2001, *24*, 2000.

Miután human insulinokkal szemben is kifejlődhetnek allergiás jelenségek, ezek elhárításában az insulinanalóg lispro már jelentős előrehaladást jelentett. Úgy tűnt, hogy ez az insulinanalóg-készítmény egyszer s mindenkorra megoldja az insulinozás kapcsán lehetséges allergiás jelenségeket.

Az olasz szerzők olyan esetet ismertetnek, amelyben egy másik insulinanalóg, az aspartkészítmény védte ki az allergiás jelenségeket. Ez a készítmény hatásában azonos a lisproinsulinnal, gyorsan disszociál monomerré és dimerré, következésképpen a human rekombináns insulinhoz viszonyítva lényegesen kisebb az immunogén hatása.

Egy 45 éves férfi, akinek 2-es típusú diabetesét 2 évvel korábban diagnosztizálták és glyburidra és metforminra állították, jelentkezett a szerzők intézetében frissen diagnosztizált non-Hodgkin-lymphomával, melyet többek között glucocorticoidokkal is kezeltek, ezért a szénhidrát-anyagcseréje romlott (a beteg egyébként sem sokat foglalkozott diabetesével). Praemixált human kezelés megkezdése után az injekció helyén vörös kiütés jelentkezett néhány cm-es nagyságban, amelyik pár nap múlva indurálódott is. Ekkor antiallergiás szert is adtak, erre viszketése megszűnt. Előzményében allergiás történések nem voltak, a serum IgE-szintje 3,1 kE/l volt. Az insulinspecifikus IgE-antitestek a beteg szérumában pozitívak voltak, valamennyi human insulinnal (Lilly és Novo készítmények) szemben a bőrpróbák pozitívak voltak és a lispro insulinnal szemben is gyenge pozitivitást észleltek. A rendelkezésre álló insulin aspart készítmény (NovoRapid) alkalmazása után a bőrpróba negatív maradt.

Ezután a betegnek az insulin aspartot adták subcutan, s ez semmiféle allergiás tünetet nem okozott. Később a kezelést kiegészítették napi 1 g metformin adásával.

A levonható tanulság az, hogy a human rekombináns insulinra bekövetkező allergiás reakciók insulinanalógokkal jól befolyásolhatók, s amennyiben lisproinsulin esetében is felmerül az allergia gyanúja, az aspartkészítmény – legalábbis a jelen esetben – eredményesen befolyásolja az allergiás tüneteket.

Iványi János dr.

Belgyógyászat

Az ACE-gátló-kezelés csökkenti a thrombocytaaggregatiót. Skovasch, D. és mtsai (Med. Klin. u. Poliklin. II Universitätsklinikum Bonn, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 707-711.

A hypertonia és szívbetegségek kezelésében széles körben alkalmazott ACE-gátló gyógyszerekről ismert, hogy csökkentik a myocardialis infarctus és a stroke kockázatát, a cardiovascularis halálozást. A kedvező eredményeket nem csak a vérnyomáscsökkentő hatással magyarázzák, hanem feltételezik, hogy antagonizálják az angiotenzin II által közvetített vasoconstrictiót, csökkentik az érfal myocytáinak proliferációját és a plaquerupturát. Mindezek következtében javul az endothelfunkció. Ismert továbbá, hogy az ACE-gátlók mérséklik a balkamra-hypertrophiát, serkentik a fibrinolyticus rendszert. A szerzők egy másik tulajdonsággal, az ACE-gátlók thrombocytaaggregatióra gyakorolt hatásával foglalkoznak.

204 coronariabetegségben vagy hypertoniában szenvedő betegen teljesvér-aggregometriával mérték a thrombocytaaggregatiót és meghatározták a thrombocytaagonista kollagén és ADP hatására bekövetkező impedanciaváltozást. A betegek nem szedtek thrombocytaaggregatiót befolyásoló gyógy-

szert, a béta-receptor-blokkoló, Ca-antagonista-, Ca-csatorna-gátló, nitrátterápiát folytatták. Négy betegcsoportot képeztek: az A csoport nem szedett gyógyszert, a B acetilszalicilsav (ASS) monoterápiában részesült, a C csak ACE-gátló-szert kapott, a D ASS-ACE-gátló kombinált kezelésben részesült. Az átlagos követési idő 86 ± 27 hónap volt. Az ACE-gátlók közül többségben captoprilt, enalaprilt és ramiprilt adtak. A különféle gyógyszeres kezelésben részesült csoportok eredményeit a kontroll A csoporthoz, ill. egymáshoz viszonyították.

Az ACE-gátlókkal kezelt betegekben a thrombocytaaggregatio szignifikáns csökkenését észlelték, s ez kollagénstimuláció hatására kissé fokozódott. Utóbbi effektust az ASS csoportban kisebb mértékűnek találták, ill. csak akkor figyelték meg, ha az ASS-kezelést ACE-gátlóval kombinálták. ADP hatására a thrombocytaaggregatio csökkenését jelző impedanciónövekedés szintén bekövetkezett.

Az ASS-val kezelt B csoportban a thrombocytaaggregatio szintén csökkent, de ADP hatására nem változott szignifikáns mértékben.

A kombináltan kezelt C csoportban a thrombocytaaggregatio csökkenését szintén észlelték, de nem tapasztalták a kombináció additív hatását. A béta-receptor-blokkoló, Ca-antagonista, nitrátkészítmények nem befolyásolták az aggregatiót.

Korábbi szerzők a captopril thrombocytaaggregatiót gátló hatását thrombocytagazdag plazmában vizsgálták. A teljesvér-aggregometriás módszer azonban jobban tükrözi az élettani viszonyokat, s bizonyítja az ACE-gátlók erőteljesebb aggregatiót csökkentő hatását. A csökkenés mértéke az ASS-hoz hasonló nagyságrendű. Utóbbi eredmény alapján az ACE-gátló gyógyszerek ASS intolerancia esetén terápiás alternatívát jelenthetnek.

A szerzők véleményét támasztják alá azok a tanulmányok, amelyek szerint az érelzáródás következtében fellépő myocardialis infarctus és stroke okozta halálozás ramiprillel kezelt betegekben csökken. A statinokkal ellentétben az ACE-gátlóknak nincs angiológiai vizsgálatokkal kimutatható hatásuk, de az antithromboticus tulajdonsággal együtt normalizálják az endothel működését és stabilizálják a plaque-okat.

Holländer Erzsébet dr.

Antibioticus kezelés és ischaemiás stroke kockázata időseken. Luchsinger, J. A. és mtsai (Div. General Med. and Infectious Diseases, Columbia Univ. College of Physicians and Surgeons, New York, USA): Am. J. Med., 2001, *111*, 361-366.

A cardiovascularis betegségek incidenciája az elmúlt 40 évben, az antibioticus kezelés elterjedésével egyidejűleg, csökkent. A Chlamydia- (Ch-) fertőzések kezelése javítja az atherogen gyulladásos folyamatot. A Ch-infekciót jelző szerológiai markerek pozitivitása és a coronaria szívbetegségek között egyes szerzők összefüggést találtak, mások nem. Korrelációt jeleztek a Ch-fertőzés és a stroke között is. Több tanulmány kimutatta különféle antibioticumok protektív hatását coronaria szívbetegségekben. A stroke vonatkozásában nincsenek hasonló megfigyelések.

Az egészségbiztosító adatbázisából 6 éves periódus során 7335 stroke-on átesett, 65 évnél idősebb beteget emeltek ki. Az antibioticus kezelésben részesült betegek 43%-a férfi volt, 67% hypertoniában, 19% diabetesben, 33% hyperlipidaemiában szenvedett. Az antibioticummal nem kezelt betegek ritkábban szenvedtek a fenti betegségekben.

Az antibioticumok közül antichlamydia aktivitással rendelkező makrolid, quinolon, tetracyclin, penicillin, cephalosporin, trimethoprim-sulfamethoxasol készítményeket adtak. A kezelés átlagos tartama 8 nap volt.

Az adatok elemzéséből kiderült, hogy a Ch-pneumonia miatt rövid ideig antibioticummal kezelt betegek stroke-kockázata nem csökkent, csupán a quinolon- és cephalosporinterápiában részesült esetekben találtak csekély mérvű pozitív változást. Az észlelés azért is meglepő, mert ismert, hogy az intracellularis ágensként működő Ch proatherogen hatást fejt ki. Az endotheliumban lerakódó antigén-antitest komplex fokozza a leukocytamigrációt, az érfal simaizom-proliferatiót és thrombosist.

A kórokozó atherogen szerepét más szerzők vizsgálatai is valószínűsítik. *Ch. pneumoniae* szeropozitív betegekben az a. carotis interna érfalmegvastagodását, az infekció és az ischaemiás stroke előfordulásának összefüggését mutatták ki. Ennek ellenére antichlamydia hatású antibioticumok primer vagy szekunder preventív célú alkalmazása nem befolyásolta a cardiovascularis morbiditást.

A szerzők megfigyelései szerint rövid tartamú antibioticus kezelésnek nincs stroke-kockázatot csökkentő hatása. A kórokozó eradikatiójához szükséges antibioticus kezelés időtartama nem ismert. Csupán két tanulmány számol be a coronaria szívbetegség szekunder prevenciójában 30 napos – 3 hónapos azithromycin és/vagy roxithromycin adagolás kedvező hatásáról.

Nehezíti az antibioticus kezelés preventív eredményességének megítélését, hogy a gyógyszerek szedése utólag nem megfelelően ellenőrizhető. További problémát jelent, hogy a nagy számban dohányzó stroke-betegek korábbi infekciók miatt többször részesültek antibioticus terápiában. Az antibioticus kezelés stroke-rizikót csökkentő hatásának hiányát nem csupán a rövid alkalmazási idő, de a felsorolt készítmények monoterápiás alkalmazása is magyarázhatja.

Holländer Erzsébet dr.

A gyomorantrum vascularis ectasiájának diagnosztikája (görögdinnyegyomor). Lammert, F. és mtsai (Med. Klin. III, Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 953-956.

A görögdinnyegyomor (GGy) a felső gastrointestinalis vérzés ritka előidézője. A kórkép jobb megismerését részben a differenciáldiagnosztikai nehézségek, részben a nagy transzfúzióigény indokolja.

A GGy endoszkópos képére jellemző a gyomor antrumának hosszanti irányú, a pylorus felé sugárszerűen elrendeződő, lapos vagy kiemelkedő csíkoltsága. A csíkszerű angiodysplasiából eredő krónikus vérvesztést okozó kórképet *Rider* 1953-ben ismertette, elnevezését 30 évvel később a görögdinnye héjához való hasonlósága alapján kapta. E típusos képen kívül ismert az antrum diffúz vascularis ectasiája képében megjelenő forma is.

Szövettanilag mindkét típust vascularis ectasiák, microthrombusok, fibrohyalinosis és orsósejtes proliferáció jellemzi. Egyes szerzők a differenciáldiagnózis megkönnyítésére szövettani score-t készítettek, melynek segítségével lehetővé vált a GGy pangásos gastropathiától történő megkülönböztetése.

A GGy patogenezise valószínűleg multifaktoriális. A vénás elfolyás krónikus akadályozottsága mellett az antrum hypercontractibilitasának szerepét is feltételezik. Utóbbi intermittáló nyálkahártya-prolapsus következtében mikrotraumát, majd fibromuscularis hypertrophiát okoz. Egyes esetekben az intraepithelialis neuroendokrin sejtek proliferációja észlelhető. E sejtek vasoactiv anyagai

a capillarisok tágulatát és fragilitását eredményezik.

A GGy-ban szenvedő betegek 40%-ában egyidejűleg májcirrhosis is megfigyelhető. A portalis hypertensio és a hormonális egyensúly zavara szintén kóroki tényező lehet. Néhány esetben megfigyelték, hogy a portalis hypertensio csökkentése az antrum vascularis ectasiáiból származó vérzéseket is mérsékli.

A betegek 1/4-ében feltételezhető a GGy és az autoimmun betegségek kapcsolata, melyet parietalis sejt elleni antitestek megjelenése és atrophiás gastritis jelez. A hypergastrinaemiával kísért achlorhydria a sejtnövekedés stimulációja következtében a nyálkahártya fibromuscularis hyperplasiáját idézi elő.

Több esetben megfigyelték a GGy és a koszorúérbetegség, diabetes, krónikus veseelégtelenség, gyomorrák, valamint lymphoma társulását. A felsorolt kórképekben az emésztőcsatorna egyéb részein igen ritkán fordul elő vascularis ectasia.

Endoszkópos vizsgálatok során 3/10 000 gyakorisággal figyelnek meg GGy-t. A betegek többsége 55 év feletti nő. A kórkép súlyossága a tünetmentességtől az occult gastrointestinalis vérzésen át az akut vérzésig terjed. Krónikus, recidiváló vérzésre utal az anaemia és a szurokszéklet. Az estek 2–5%-ában fordul elő haematemesis.

A kórisme endoszkópos vizsgálattal tisztázható. Az antrumnyálkahártya típusos elváltozásán kívül, a betegek 30%-ában a gyomor proximalis részén is megfigyelhetők a hosszanti irányú vascularis ectasiák. A biopsia nem növeli a vérzés veszélyét.

A szövettani készítményben a mucosa capillarisainak hyperplasiája és dilatatiója látható, fibrinthrombusokkal. A mucosa és submucosa kis vénái is tágultak, endotheljük proliferatiója figyelhető meg. Gyulladásos és proliferatív jelenségek szintén kialakulhatnak.

A diagnózist kiegészíthetik endoszonográfiás, kettős kontrasztos gyomor-bél passage, CT- és angiográfiás vizsgálatok, melyek a nyálkahártya szivacsszerű megvastagodását, az ectasiás ereket jelzik. A differenciáldiagnózisban számba kell venni a haemorrhagiás gastritist, a gyomor egészére kiterjedő congestiv gastropathiát. Utóbbitól a GGy csak szövettani vizsgálattal különböztethető meg. Ritkábban okoznak diagnosztikus nehézséget az intraluminalis vascularis malformatiók, például az Osler-kór, a scleroderma vascularis laesiói.

Holländer Erzsébet dr.

Diabetológia

A D-vitamin bevitele és az 1-es típusú diabetes kockázata: születési kohorsz tanulmány. Hyppönen, F. és mtsai (Tampere School of Public Health, Univ. of Tampere, Tampere, Finnország): Lancet, 2001, *358*, 1500-1503.

A közlemény megírásakor Londonban dolgozó első szerző, valamint munkatársai Észak-Finnország (Oulu, Lappföld és Finnország további északi része) területén 1966-ban megszületettek 20 év múlva történő utóvizsgálatáról számolnak be közleményükben.

Vizsgálatuk céljául azért választották Finnország északi részét, mert ott a téli időszakban – főként decemberben – mindössze 2 órára süt ki a nap, és így a D-vitamin-szükségletnek fokozottabb jelentősége van. Másrészt közleményük jelentőségét az is alátámasztja, hogy Finnországban a világon a legnagyobb az 1-es típusú diabetes incidenciája. A vizsgált területen 1966-ban 12 055 terhességből 13 231 gyermek született, közülük 10 821 gyermek sorsát tudták 1 éven át nyomon követni a D-vitamin-bevitelt tekintve. Különböző intézetektől (részben az oului egyetemtől, részben a központi finn szociális biztosító intézettől) kaptak információkat a gyermekek sorsáról, a születés utáni 1 évben történt D-vitamin-ellátás módozatairól, valamint a 20 év alatt kialakult 1-es típusú diabetes gyakoriságáról.

A D-vitamin-bevitelt illetően 3 mód volt a születés utáni évben: napi 2000 E alatti, 2000 E körüli, illetve több, mint 2000 E. Azt is kiderítették, hogy a gyógyszer bevitele szabályosan, megszakításokkal, vagy egyáltalán megtörtént-e, ezeket az adatokat többnyire az anyáktól nyerték. Feljegyezték a megszületettek nem szerinti megoszlását, az anyák iskolázottságát, az anyák életkorát a szülés időpontjában, a terhességek számát, továbbá a gestatiós időt is.

Az eltelt 20 esztendő során a vizsgált fiatalok közül a tanulmány lezárásáig (1997. december végéig) 81 fiatal lett 1-es típusú diabeteses, 565 elköltözött a régióból és 215 időközben meghaltról volt tudomásuk.

A D-vitamin adása és a diabetes későbbi kifejlődése között jelentős összefüggéseket találtak. A D-vitamin szedése csökkentette az 1-es típusú diabetes kifejlődését, a több szempontból hozzájuk illesztett és D-vitamin-kezelésben nem részesültekkel szemben. Azokban a gyermekekben, akik az ajánlott adagú D-vitamint szedték (2000 E-t naponta) az incidencia aránya 100 000 év/kockázatot tekintve kifejezetten jobb volt, mint azokban az esetekben, amelyekben az előírtnál kevesebb D-vitamint szedtek annak idején (24 vs. 96). A kevésbé iskolázott és szülésükkor idősebb életkorú anyák gyermekeinek D-vitamin-kezelése az előírásnak nem megfelelő volt.

A vizsgálatokból a szerzők egyértelműen azt a tanulságot vonták le, hogy a születés utáni rendszeres és megfelelő dózisú D-vitamin-kezelés hatására a később kialakuló 1-es típusú diabetes csökkenése várható.

Iványi János dr.

A jó anyagcsere-állapot 2101 serdülőkori 1-es típusú diabeteses jobb életminőségével társul. Hoey, H. és mtsai (Dept. of Paediat., Trinity College, National Children's Hosp., Tallaght, Dublin, 24, Írország): Diabetes Care, 2001, *24*, 1923-1928.

Máig sem teljesen eldöntött a kérdés, hogy a serdülő diabetesesek jó anyagcserekontrollja, vagy a rossz kontroll következményei befolyásolják-e jobban a betegek életminőségét. A kérdés jobb megközelítésére zömmel dániai indíttatású és földrészekre kiterjedő serdülőkorú fiatal diabetesesek vizsgálatáról számolt be a nagyszámú szerző, akiknek az adatait az ír Hoey H. professzor fogta össze. 17 ország (zömmel európaiak, valamint Japán és Észak-Amerika) 21 diabetes központjából gyűjtötték össze 2101 serdülő diabeteses klinikai és demográfiai adatait 1998-ban.

A nagyszámú résztvevő HbA_{1c} adatait elemezték, normális átlagértéknek 5,4%-ot vettek. Mindezek mellett regisztrálták nem szerinti bontásban a résztvevők életkorát, diabetesének tartalmát, a testtömegindexet, a napi insulininjekciók számát, a praemix insulinnal kezeltek arányát, az insulin napi dózisát, továbbá a súlyosabb hypoglykaemiás epizódokat. Mindezek mellett a résztvevők kérdőívet is kaptak, amelyek a diabetesesek életminőségére vonatkozó 52 kérdésből állottak, és 4 nagyobb területet foglaltak magukban, így a diabetes hatása, a diabetes miatti aggodalmaskodás, az élettel való elégedettség és az egészség érzékelése. Ebbe a 4 főbb csoportba tartozó kérdésekre adott válaszokat pontozásos skálák segítségével értékelték.

A nemek szerinti bontásban történt elkülönítés szerint a leányok között volt a testtömegindex és a HbA_{1c} értéke szignifikánsan magasabb, mint

a fiúké, és ugyancsak a leányoknak volt szignifikánsan nagyobb a napi insulinadagjuk. A súlyosabb hypoglykaemiás epizódokat tekintve a leányok és fiúk között nem volt számottevő különbség (az incidencia 100 beteg/évre vonatkoztatva 15,5–15,7 volt). A vizsgált fiatalok szülei és a velük foglalkozó egészségügyi személyzet is kitöltött egy kisebb, 5 tételből álló kérdőívet, amelynek az volt a lényege, hogy a családra a diabeteses fiatal milyen terheket ró.

A cukorháztartást reprezentáló HbA_{1c} és az életminőség (DQOL) kérdéseire adott válaszok között a következő összefüggéseket találták: alacsonyabb HbA_{1c}-szint minden tekintetben szignifikánsan jobb eredményt adott a 4 fő kérdéscsoportra. A leányok a fiúkhoz viszonyítva rosszabb eredményeket mutattak a betegségük miatti aggódást, az elégedettségüket és a saját egészségükkel kapcsolatos felfogásukat illetően. Erre a szerzőcsoport azt a magyarázatot tartja elfogadhatónak, hogy a serdülő diabeteses leányok hamarabb jutnak el a pubertás szakába, ez az időszak önmagában is gondot jelenthet diabetesük beállítását és egész életvitelüket tekintve.

A vizsgáltak között ún. etnikai kisebbségek is szerepeltek, az ő rosszabb életminőségi megállapításaik nyilván beilleszkedési zavarokra is visszavezethetők.

A vizsgált fiatalok, illetve szüleik és a velük foglalkozó egészségügyi személyzet életminőségi megítélése között nincs sok különbség, bár a fiatalok több esetben inkább ítélik meg pozitívan betegségüket, mint szüleik, illetőleg a velük kapcsolatban levő egészségügyi személyzet.

A vizsgálat legfőbb tanulsága az, hogy a serdülő fiatal diabetesesek életminősége akkor jobb, amikor a szénhidrát-anyagcseréjüket jellemző HbA_{1c}-szint is alacsonyabb és közvetlen hozzátartozóik szerint is ez jelenti a család és a gondozók számára a kisebb terhet.

Iványi János dr.

A sibutramin hatása elhízott 2-es típusú és rossz szénhidrát-anyagcseréjű diabeteses nőkre. Gokcel, A. és mtsai (Baskent Univ. Faculty of Med., Dept of Internal Med., Div. of Endocrinol. and Metabol., Dadaloglu Mah. Serin Evler 39. Sok. NO. 6, 01250, Yuregir, Adana, Törökország): Diabetes Care, 2001, *24*, 1957-1960.

Ismeretes, hogy különösen a 2-es típusú és elhízott diabeteses betegek szénhidrát-anyagcseréje diétás megszorításokkal is javítható, önmagában azonban a diéta nem vezet mindig tartós eredményre. Ezért egyre inkább próbálnak olyan gyógyszereket segítségül hívni, amelyek az elhízást csökkenteni tudják és az adott esetben emelkedettebb LDL-koleszterinszint befolyásolásával eredményesen tudnak a diabeteses betegek cardiovascularis mortalitására is hatni. Az újabb elhízás elleni szerek között a sibutramin kezd egyre szélesebb ívű pályát befutni.

A török szerzők 60 olyan 2-es típusú diabeteses nőbeteget vizsgáltak, akiknek a HbA_{1c}-jük rendszeresen 8%-nál magasabb volt, testtömegindexük (BMI) pedig meghaladta a 30 kg/m^2-t. Ezek a betegek metforminból és az egyidejűleg szedett sulfonylureakészítményből is maximális napi adagot szedtek, szénhidrát-anyagcseréjük azonban nem javult.

Több kizáró tényező után a 60 nőbeteget két részre osztották (egyébként a sibutraminnal, illetve placeboval kezelt betegek klinikai jellemzőikben nem tértek el egymástól), a sibutraminból naponta 2 × 10 mg-ot szedtek. Valamennyi beteget a 6 hónapos terápiás kísérlet idején 25 kcal/kg ideális testsúlyt biztosító diétára vették, az energiahordozók aránya egyébként nem tért el a megszokottól.

A betegeket a jelentkezés után havonta ellenőrizték (vérnyomás, szívfrekvencia, testtömeg és magasság, csípőkörfogat, EKG, továbbá éhomi és 75 g glukózzal végzett terhelés után 2 órával mért vércukor, lipidek, insulin, apolipoprotein). A sibutraminosok közül 1 betegnek hypertoniája alakult ki, a tanulmányból kihagyták, 11 beteg szájszárazságról, 16 beteg székrekedésről panaszkodott. A placebos csoportból 5 beteget kellett kiemelni és insulinterápiára állítani. Hypoglykaemia a 6 hónap során a változatlanul maradt tablettás antidiabeticus terápia mellett nem fordult elő.

Ami az eredményeket illeti, a sibutraminos csoportban minden tekintetben jelentős javulást észleltek, így szignifikánsan csökkent a placebos csoporthoz viszonyítva a kezelés végére az éhomi vércukorszint, a cukorterhelés utáni 2 órás postprandialis vércukorérték, az insulinresistentia, a csípőkörfogat, a BMI, ezek mellett a sibutraminnal kezeltek között a diastolés vérnyomás, a szívfrekvencia, a szérumhúgysavszint és a lipidprofilok értékei is (kivéve a HDL-koleszterint és az apolipoprotein A1-et).

Az eredményekből a szerzők azt a tanulságot szűrték le, hogy a per os antidiabeticus terápia, amelyik maximális adagban sem tudtak megfelelően biztosítani a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyát, sibutraminnal kiegészítve nem csak a testtömeg csökkenését, hanem a metabolikus paraméterek javulását is elősegítette.

Iványi János dr.

Endokrinológia

A növekedési hormont elválasztó hypophysisadenomák sebészi kezelése: modern remissziós kritériumok felhasználásával készült tanulmány az eredményről. Kreutzer, J. és mtsai (Laws E. R., Jr. = Dept. of Neurol. Surg., Univ. of Virginia Health System, P.O. Box 800212, Charlotteswille, Virginia 22908-0212, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 4072-4077.

Az acromegaliáért zömmel felelős növekedési hormont (GH) elválasztó hypophysisadenomák sebészi eltávolítása akkor eredményes, ha a tünetek megszűnnek, illetve az acromegalia jórészt visszafejlődik. A végső kimenetel megítélésére modern remissziós kritériumok nyújtanak objektivizálható segítséget. Három ilyen kritérium van, ezeket ma már kötelező felhasználni a műtét utáni eredmények pontosabb megítélésére. Ezek: per os cukorterhelés folyamán a növekedési hormonszint legalacsonyabb értékének 1 µg/l alatt kell lenni, korban és nemben illesztett IGF-I szint (somatomedin C) normális legyen és a posztoperatív randomizált növekedési hormon szint 2,5 µg/l vagy ennél kevesebb legyen. Ezeket a kritériumokat egy 1999-es konferencia egyetértésével hozták meg (*Giustina, A. és mtsai:* J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85*, 526-529.).

A Charlottesville-ben dolgozó szerzők 6 év alatt 57 betegen végeztek acromegalia miatt szelektív transsphenoidalis behatolással adenomaeltávolítást, és ezekben a betegekben értékelték a posztoperatív szakban a növekedési hormont elválasztó adenomák eltávolításának eredményeit. Remisszió szempontjából először egy 6 hetes, majd 1 éves, illetve ennél hosszabb ideje tartó remisszió arányát határozták meg. Az említett remissziós kritériumok mellett analizálták a neuropatológiai adatokat (immunhisztokémiai módszerrel, ultrastructurális besorolás szerint és a sebészi szövődményekre is utaltak). A tanulmányba csak azokat a betegeket vették be, akikben előzetes sebészi beavatkozás, irradiációs terápia vagy gyógyszeres kezelés nem történt.

A műtétre került 57 beteg átlagos életkora 43,9 év volt, átlagos nyomon követésük 37,7 hónapon át tartott, a férfi/nő arány 20/37 volt. Az eltávolított tumorok 66,7%-a macro-, 33,3%-a microadenoma volt. Közülük is invazív adenoma 53,6%-ban fordult elő, intrasellaris elhelyezkedésű adenomát 45,6%-ban találtak.

A 12–88 hónap közötti posztoperatív nyomon követés során a remissziós arány 70,2% volt, a tünetek folyamatosan fennálltak 24,6%-ban, kiújulás 2,4%-ban fordult elő. Ekkor már gyógyszeres és γ-késsel irányított radioterápia is történt a remisszióba nem jutott betegeknél.

A remissziót közvetlenül a műtét utáni 1–3 napban, 6 héttel a műtét után és több, mint 12 hónappal a beavatkozás után határozták meg az említett modernebb kritériumok alapján. Ezek szerint a közvetlen posztoperatív szakban az eseteknek több, mint felében következett be a biokémiai paraméterek alapján is remisszió. Ez az arány a későbbi ellenőrzött időszakokban tovább javult, valamennyi kritériumként szereplő tényezőt tekintve. A legkifejezettebb javulást a randomizált módon mért és ≤5 μg/l GH értékű betegekben észlelték.

Mindössze 1 betegben volt az eredetileg eredményes tumoreltávolítás után 81 hónappal kiújulás. A rosszabb végkimenetelre az adenoma extrasellaris növekedése és a duralis invasio már eleve szignifikáns módon utalt. Hasonlóképpen a tumor nagysága is meghatározó volt a perzisztáló acromegaliások esetében. Az eltávolított daganatok, ultrastructuralis elemzése azt mutatta, hogy a kevert (növekedési hormont és prolactint termelő) tumorok, valamint a mammosomatotrop adenomák eseteiben volt a legalacsonyabb a remissziós ráta (50%, illetve 42,9%).

Nyolc suprasellaris macroadenoma már a műtét előtt is látótérdeficittel járt, közülük 6 esetben a látásfunkció a műtét után javult. Halálozás nem volt, átmeneti endokrin zavarok azonban a műtét után előfordultak, így 3 betegben nem megfelelő antidiureticus hormon elválasztás miatti tünetcsoport alakult ki tüneti hyponatraemiával, 2 betegben pedig átmenetileg diabetes insipidus. Egy betegen a diabetes insipidus tartósnak bizonyult. A műtétre visszavezethető szövődmények között 2 betegben enyhébb tünetek nélküli nasalis septumperforatio és 1 betegben sinusitis fejlődött ki. Egy másik betegben cerebrospinalis eredetű rhinorrhea fejlődött ki, ez azonban 3 napos kezelés után megszűnt.

Az acromegaliát okozó tumorok sebészi eltávolítása a betegek többségében azonnal hatásos és kielégítő kezelés, azonban a remissziók pontosabb megítélésére a fentebb már említett és újonnan bevezetett 3 biokémiai teszt elvégzése is kötelező.

Iványi János dr.

Élelmiszerhygiéne

Antibioticumrezisztens Salmonella-típusok izolálása kereskedelmi forgalomból származó darált húsokból. White, D. G. és mtsai (Dept. of Nutrition and Food Science, University of Maryland, College Park, MD. 20742, USA [Dr. Jianghong Meng.]): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1147-1154.

A Salmonella-baktériumok által előidézett élelmiszer eredetű megbetegedések világszerte jelentős népegészségügyi problémát jelentenek. Az Egyesült Államokban évente közel 1,4 millió ilyen megbetegedés fordul elő. A humán salmonellosisok legtöbb esetben a baktériummal szennyeződött állati eredetű termékek (hús, tojás, tej) közvetítésével jönnek létre.

A gyomor-bél rendszer tüneteivel járó salmonellosis 5–7 nap alatt antibioticumkezelés nélkül is rendeződik, de az esetek 3–10%-ában kimutatható bacteriaemia is, amely gyengült immunrendszer egyénekben súlyos, antibioticumkezelést igénylő szövődményekhez vezethet. Az antibioticumrezisztens baktériumok aránya világszerte emelkedik, mely jelenségre a WHO is felhívta a figyelmet.

Az antibioticumrezisztens törzsek elterjedése összefüggésben áll az állattenyésztésben hozamfokozás és betegségmegelőzés céljából rendszeresen és folyamatosan alkalmazott antibioticumadással, mely szelekciós nyomást fejt ki.

A közlemény szerzői az antibioticumrezisztens Salmonella-törzsek előfordulását vizsgálták kereskedelmi forgalomból származó darált nyers húsféleségeken. Összesen 200 mintát vásároltak és dolgoztak fel, csirke-, pulyka-, sertés- és marhahúsokat, egyenlő arányban. A vizsgált húsok közül 20%-bn (41 minta) találtak élő Salmonella-baktériumot, mely arány az egyes húsféleségeknél különbözött: a csirke 35%-a, a pulyka 24%-a, sertéshús 16%-a, míg a marhahús 6%-a bizonyult salmonellásnak.

A 41 salmonellás mintából 13 szerotípust izoláltak, melyek között megtalálható volt az egyre inkább terjedő, súlyos megbetegedést okozó, multirezisztens *S. typhi-murium* DT 104 is.

Az izolátumok 84%-a volt rezisztens legalább egy, 53%-a pedig legalább három antibioticumra. Az izolátumok 16%-a rezisztensnek bizonyult gyermekek salmonellosisa esetén használt ceftriaxonra is. Öt izolátum 9 antibioticummal, két izolátum pedig 12 antibioticummal (!) szemben bizonyult rezisztensnek. Ez utóbbiak a *St. typhi-murium* DT 208 szerotípushoz tartoznak.

A vizsgálat eredménye alátámasztja az antibioticumok körültekintőbb alkalmazására javasolt irányelvek érvényesítésének fontosságát, különösen az étkezési célra tenyésztett állatok esetén. A szerzők javasolják azt is, hogy a nemzeti antimicrobialis rezisztencia surveillance-t (felügyelet) terjesszék ki a kereskedelmi forgalomba hozott húsokra is.

Szabó Mária dr.

Átmeneti baktériumhordozás csirkéről és sertéshúsról származó antibioticumrezisztens Enterococcus faecium bevitele után. Sorensen, T. L. és mtsai (Antimicrobiol Resistance Serveillance, Dept. of Microbiological Research and Development. Stateus Serum Institut, 5 Artillerivej, DK-2300 Copenhagen S., Dánia [Dr. Niel, Frimodt-Moller]): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1161-1166.

Antibioticumrezisztens enterococcusok gyakran fordulnak elő kereskedelmi forgalomba kerülő nyers húsokon. Az antibioticumrezisztens baktériumtörzsek elterjedése egyre nagyobb jelentőségű világszerte. A jelenség összefüggésbe hozható azzal az 1950 óta fennálló mezőgazdasági, állattenyésztési gyakorlattal, melynek során hozamfokozás és az állatok növekedésének elősegítése céljából az állatoknak rendszeresen antibioticumot adagolnak. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) és a népegészségügyi szakemberek régóta javasolják ennek beszüntetését, de állatorvosok, állatgyógyszergyártók és a farmerek ellenállnak a kezdeményezésnek. Arra hivatkoznak, hogy nincs elegendő bizonyíték az emberi egészségre gyakorolt hátrányos hatást illetően.

Arra sem volt eddig tudományosan alátámasztott vizsgálati eredmény, hogy az élelmiszerrel elfogyasztott antibioticumrezisztens baktériumok képesek-e az emberi bélcsatornában megtelepedni, és előfordule tartós baktériumhordozás. Fentiek bizonyítására a szerzők önkéntesek

bevonásával végrehajtott kísérletet terveztek. 18 önként jelentkező személyt három csoportba osztottak. 6 fő glikopeptidekre rezisztens, 6 fő streptomicinre rezisztens, a maradék 6 fő kontroll glikopeptid- és streptomicinérzékeny *Enterococcus faecium* baktériumot kapott 107 csíraszámban, melyet 2,5 dl tejbe keverve fogyasztottak el. A bevitelt megelőzően, majd azt követően egy hétig naponta, valamint a 14. és 35. napon székletmintákat vettek a kísérlet résztvevőitől. A kísérleti protokollt a dán tudományetikai bizottság jóváhagyta. A döntés során figyelembe vették, hogy ez a baktérium egészséges emberekben nem okoz megbetegedést, sőt néhány funkcionális élelmiszerben, étrend-kiegészítőben probiotikumként szerepel.

A kísérlet eredményeképpen megállapítást nyert, hogy valamennyi kísérleti személy székletében kimutatható volt az elfogyasztott baktériummal azonos törzs. Antibioticum rezisztens *E. faecium* volt kimutatható 12 személy közül 8 esetben még a hatodik napon is, sőt egy esetben még a 14. napon is. A 35. napon már negatív volt a vizsgálati eredmény minden személynél.

A kísérlet bebizonyította, hogy az enteralis úton, táplálékkal bevitt antibioticumrezisztens baktériumok a bélrendszerbe kerülve megtelepednek, szaporodni kezdenek és átmeneti hordozás is kialakul.

A vizsgálat nem terjedt ki arra, hogy az antibioticumrezisztencia faktora átadódott-e a bélflórában jelen levő egyéb baktériumoknak. Ezt az elvi lehetőséget már több esetben bizonyították kísérleti úton.

Szabó Mária dr.

Hematológia

A polycythaemia vera preklinikai fázisa terhességben. Subtil, D. és mtsai (Hôp. Jeanne de Flandre, Clinique de Gynécol., Obstét. et Néonatal., CHRU de Lille, 1 rue Eugéne Avinée, Lille Cedex 59037, Franciaország): Obstet. Gynecol., 2001, *98*, 945-957.

A thrombophiliás szövődmények közül terhességben polycythaemia vera előfordulása meglehetősen ritka. A francia szerzők betegismertetése arra hívja fel a figyelmet, hogy előfordulhat olyan eset is, amikor az előző terhességek során már vannak bizonyos klinikai jelek, azonban a betegség csak a későbbi terhességek folyamán válik teljesen ismertté és bizonyítottá.

Egy nőbeteg (életkorát nem közlik) tervezett terhessége előtt jelent meg a szerzőknél vizsgálatra, mivel az első 2 terhessége nem végződött szerencsésen. Első alkalommal 24 hetes terhessége fejeződött be intrauterin elhalással és a placentában számos infarctust találtak. A második terhességét már kis adagú aspirinvédelemben készítették elő, azonban a terhesség közepén már azt vették észre, hogy a magzat feltűnően kicsi. A 28. héten császármetszéssel 560 g-os halott magzatot hoztak világra. Bár az anyát heparinozták, a művi szülés után 1 héttel mégis tüdőemboliája fejlődött ki. Ebből az időből (26. terhességi hét) van egy 636 000-es thrombocytaszáma.

Ilyen előzmények után jelentkezett újabb terhességvállalása előtt kivizsgálásra. Ekkor részletesen átvizsgálták hematológiai megbetegedés és egyéb thrombophiliás lehetőségek szempontjából, a Hb 15,2 g/dl, a vvt-szám 5,4 × 106/ml volt. A fehérvérsejtszám normális volt, a thrombocytaszám enyhén emelkedett: 349 000. Ekkor már felvetődött a polycythaemia vera lehetősége, és ezt meg is erősítették 6 hónappal később (esetleges terápiáról a közleményben nincs szó).

Ilyen előzmények után került sor a tervezett harmadik terhességre, melyet rendkívüli gondossággal ellenőriztek, 3 alkalommal történt vérlebocsátás, a 6. héttől kezdve naponta kapott kis molekulatömegű dalteparint (2 × 5000 E naponta), valamint 160 mg aspirint. A terhesség jól alakult, és a 628 ezres thrombocytaszám a terhesség további folyamán 423 000-re csökkent. Az antenatalis periódusban rendszeresen kapott szteroidkezelést. A 32. hétben ugyancsak császármetszéssel világra hozták a 2060 g-os és egyébként minden tekintetben normális fiúmagzatot. Még 6 héten keresztül folytatták a subcutan heparinizálást, utána a postpartum szak teljesen eseménytelenül zajlott. 3 hónappal később a hematokrit és a thrombocytaszám ismét emelkedni kezdett, ekkor kezdtek polycythaemia ellenes specifikus terápiát, amelyre teljes remisszió következett.

Tanulságként a szerzők leszögezik, hogy az asszony első két terhessége során is már megvoltak a polycythaemia vera egyes jelei, ezekkel magyarázható a két sikertelen terhesség, s a további vizsgálatok már célzottan a hematológiai alapbetegségre irányultak, s így sikerült a harmadik terhességet eredményesen kiviselni.

Iványi János dr.

Iatrogén ártalmak

Az antidepresszánsok, mint az ischaemiás szívbetegség rizikófaktorai: esetkontrollált tanulmány. Hippisley-Cox, J. és mtsai (Division of general Practice, University of Nottingham, Anglia): BMJ, 2001, *323*, 666-669.

Az akut myocardialis infarctuson átesett betegek kb. 45%-ában jelentkezik depresszió, és ez független rizikófaktor a myocardialis infarctuson átesett betegek mortalitásában, morbiditásában. Több tanulmány foglalkozott az antidepresszánsok szívre gyakorolt hatásával, jól ismert például a triciklikus antidepresszánsok arrhythmogen hatása. A szerzők az antidepresszáns hatástani csoportokat vizsgálták, mint az ischaemiás szívbetegség (ISZB) rizikófaktorait.

Az adatokat kilenc háziorvosi praxisban gyűjtötték össze. A praxisokat úgy választották ki, hogy bennük az ISZB, a diabetes mellitus és hypertonia prevalenciája bizonyos mértéken felül legyen, a felnőtt lakosság több, mint 50%-ának életmódra vonatkozó adatai meglegyenek és a praxisban az adatkezelés számítógéppel történjen.

A vizsgálat alanyait a háziorvosi nyilvántartás szerint 1995. január 01. és 1999. december 31. között rendelésen megjelent betegek közül válogatták ki. A bevonási szempontok az ISZB diagnózisa (angina pectoris, myocardialis infarctus és coronariarevascularisatiós műtét), vagy ismételt nitrátfelírás voltak. A kontrollok azonos nemű és hasonló korú, de egészséges páciensek közül kerültek ki.

Az adatok feldolgozása során feljegyezték az antidepresszánsok szedését a különböző hatástani csoportoknak megfelelően.

Összességében 933 beteget és 5516 kontroll személyt vontak be a vizsgálatba.

Az eredmények azt mutatták, hogy a triciklusos antidepresszánsok – különösen a dosulepin hatóanyag – szedése esetén lényegesen növekszik az ISZB prevalenciája. Ezek a szerek orthostaticus hypotoniát okoznak, emellett növelik az insulinresistentiát is. A szerotonin-visszavételt gátlók esetében lényegesen nem növekedett az arteriosclerroticus szívbetegségek száma. Azonban a szerzők ehhez hozzáteszik, hogy ezekkel a szerekkel még nincsenek hosszú távú tapasztalataink.

Móczár Csaba dr.

Katasztrófamedicina

2001. szeptember 11. (Szerkesztőségi közlemény.) N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1126.

2001. szeptember 11-én férfiak felfegyverzett csoportja eltökélt szándékkal, közel 7000 ember halálát okozta New Yorkban, a Pentagon épületében és Shanksville-ben, Pennsylvania államban. Ez a kimondhatatlan szerencsétlenség nem csak egyesek életét, hanem családokat semmisített meg. A pusztulás nyomán ígéretes pályafutások, egyéni remények és maga a bizalom dőlt romba. Az a néhány személy, aki csodával határos módon menekült meg a halál elől, nem fog könnyedén szabadulni a fájdalom elől. Az áldozatok gyötrelmekkel teli feleségei, férjei, gyermekei, szülei, szeretői és barátai sem fognak egykönnyen vigasztalódni. A szenvedők között kollégák is vannak.

A katasztrófa szinte azonnali következménye, hogy New York város gyorsan mozgósított minden lehetőséget a szerencsétlenséggel kapcsolatban. Orvosok, nővérek, sürgősségi orvoscsoportok, rendőrtisztek és tűzoltók reagáltak, és valamennyien önzetlenül. Más városokból egészségügyi alkalmazottak siettek a helyszínre, tekintet nélkül saját biztonságukra. Sajnálatos módon azonban, csak kevés volt a tennivalójuk: a halottak száma felülmúlta a sérültekét. A nagyobb feladat már nem az orvosokra, hanem a személyzetre várt, akik folyamatosan találtak holttesteket a romhalom alatt.

Mi orvosok vagyunk, nem politikusok. Szeptember 11-ig, legtöbben közülünk elsősorban a betegeinkkel foglalkoztunk és a hivatásunkkal. Szeptember 11-e után még mindig orvosok vagyunk, de tudjuk, hogy a világ szolgálatunkon, kórházainkon és laboratóriumi munkánkon túl egyre jobban kiéleződik. A média állítja, hogy a terrortámadás megfordíthatatlanul megváltoztatta az életet Amerikában. Azonban ez a komor jóslat még nem került vizsgálat alá ez idáig – ez csak egy állítás, amely nem számol azzal, hogyan reagál erre az emberi értelem.

Mit tehetnek az orvosok? Tudásunk legjavát kell adnunk: a gyógyítást. A meggyilkoltak családjait kell vigasztalnunk, és tanáccsal kell segítenünk azokon, akik megmenekültek a haláltól. Alapvető, hogy biztosítani szükséges számukra az azonnal rendelkezésre álló és nélkülözhetetlen pszichiátriai és pszichológiai tanácsadást. A gyermekeknek azonban speciális módon van szükségük erre – a World Trade Centernek az egyik cége 1500 gyermek szüleit foglalkoztatta. Az elhalálozott szülők közül sokan alig kezdték meg családi életüket, és a hátrahagyott gyermekek még nagyon fiatalok.

Egy terrortámadásnak sem engedjük meg, hogy megzavarja a betegekkel való törődést, és a róluk történő gondoskodást. Az áldozatok és azok családjai orvosi és mentális egészségügyi figyelmet kell, hogy kapjanak, tekintet nélkül arra, hogy tudnak-e az egészségügyi ellátásért fizetni, és van-e egészségügyi biztosításuk. Az orvosi ellátás, amelyet még szeptember 11-e előtt kaptak, nem szakítható meg.

Az orvosi kutatásnak feltartóztathatatlanul előbbre kell mennie.

Felhívásunk a következő: az Országos Mentális Egészségügyi Intézet adja meg a segélyforrásokat ahhoz, hogy megtegyék a járulékos befektetéseket a kutatásokba a terrorizmus minden idevágó aspektusára való tekintettel (az intézet Web oldala, http://www.nimh.nih.gov/home.cfm, amely hasznos információval szolgál a közönség számára, beleértve egy különleges hivatalos jelentést, amely a terrorizmus gyermekekre és serdülőkre gyakorolt hatásáról szól). Erre fel kell készülnünk, mivel további támadások is lehetségesek.

Van-e elegendő és rendelkezésre álló orvosi felkészültségünk? Felkészültünk-e a terrorizmus különböző formáinak gyógyászati következményeire? Szükségünk van-e országos felülvizsgálatra a sürgősségi orvosi segédeszközök tekintetében? Mindenekelőtt példát kell mutatnunk: egység, optimizmus és kiváló munka az egyetlen dolog, amit tehetünk. Nem engedhetünk meg semmiféle beavatkozást, kötelességünk, hogy gondoskodjunk a betegről és az egészséget támogassuk. Meg kell ragadnunk ezt a pillanatot ahhoz, hogy túltekintsünk a terrortámadások miatti felelősségünkön. Olyan világban élünk, ahol túlontúl sok a betegségektől való szenvedés.

Vedres Ágnes

Képalkotó eljárások

Az MR-cholangiographia definitív szerepe a májkapui tumorok okozta epeúti elzáródások terápiájának tervezésében. Lopera, J. E. és mtsai (Dept. of Radiology Universidad de Antioquia, Medellin, Kolumbia): Radiology, 2001, *220*, 90-96.

Májkapui térfoglalások okozta epeúti elzáródások a diagnózis elállításakor az esetek többségében már nem operálhatók. Palliatív megoldásként ilyenkor a percutan drenázs jön szóba, melynek morbiditása, illetve mortalitása lényegesen alacsonyabb, mint a sebészi beavatkozásé. A drenázst megelőzően az epeutak anatómiája, az elzáródás szintje, kiterjedése alapvető fontosságú a tervezett intervenció lehetőségének, eredményességének megítélésében. A percutan transhepaticus, vagy retrográd endoszkópos cholangiographia jó morfológiai felvilágosítást nyújt, azonban a beadott és a szűkületen átjutott kontrasztanyag a megfelelő kiürülés hiányában cholangitist, sepsist okozhat.

A szerzők a noninvazív MR-cholangiographia terápiát meghatározó szerepét vizsgálják. A vizsgálatot 29 betegnél végezték el, akiknél az epeúti obstructiót már korábban igazolt, májkapui vagy annak környezetében levő térfoglalás okozta.

Az értékelés elsődleges célja a biliaris drenázs eldöntésének kérdése volt. A direkt (percután, vagy retrográd) cholangiographiákkal összehasonlítva az MR-cholangiographia 28 betegnél az epeúti érintettség kiterjedésében megegyező eredményt adott. 24 esetben az MR-cholangiographia alapján pontosan lehetett tervezni a terápiás megoldást.

Puskás Tamás dr.

Orvostörténelem

A kémia Nobel-díjasai 2001. Egy tévedés pályafutása. Koch, K., Dt. Ärztebl. 2001, *98*, 2147.

A 2001. évi kémiai Nobel-díjat 3 olyan vegyész kapta, aki a gyógyszerek tükörképi variánsait kutatta. *[Ref.: Hasonló tárgyú írást referens már ismertetett az OH-ban: 1993, 134, 1835.; 2000,* 141, *936.: A Contergan-per; 2001,* 142, *915.: Térhatású (avagy jobb-, és balkezes) gyógyszerek címmel. A rövid riport azért lehet érdekes, mert rámutat egy eddigi tévedésre!]* A 2001-es vegyészeti Nobel-díjról szólva az út elkerülhetetlenül vezet a híres/hírhedt Contergan-hoz és ahhoz a katasztrófához, ami e névhez kötődik. A Contergan hatóanyaga, a thalidomid, vegyileg racemat, mégis makacsul tartotta magát azon tévhit, hogy csak egyik enantiomérje okozná a bajt. (A Contergan-per ismertetésében is referens hivatkozott ezekre az adatokra!) Maga a Nobel-bizottság részletezte a térhatású szerek hatásai-

ban tapasztalható különbségek fontosságát (www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/public.html).

A díj felén az amerikai *William Knowles* (Monsanto) és a japán *Ryoji Noyori* (Univ. Nagoya) osztozik; a másik felét az amerikai *K. Barry Sharpless* kapta; ... munkájuk lehetővé tette sok újszerű gyógyszer és alapanyag előállítását – így a bizottság indokolása.

A Contergannal kapcsolatos tévhit 22 évvel ezelőtti vizsgálatokból indult ki; egerekben úgy találták 1979-ben, hogy a két enantiomér különféle fejlődési rendellenességet okozna – ebből született egy mítosz, ill. tévedés. (Arzneimittelforschung, 1979, *29*, 1640-1642.)

Az akkori kutatók nem vették figyelembe, hogy a thalidomid két enantiomérje a szervezetben pár óra alatt egymásba átalakulva, mindkettő kifejti hatását (Nature, 1997, *385*, 303.). Pedig 1994-ben bizonyították stabil variánsokkal, hogy mindkettő mind pozitív, mind negatív hatást fejt ki. Így megcáfolódott azon tévhit, hogy a Contergan-katasztrófát meg lehetett volna előzni, ha csak egyik variáns kerül alkalmazásra.

Mindez a múlté, de a thalidomid ma újra alkalmazásra kerül immunmoduláló képessége miatt súlyos kórképekben, mint lepra, AIDS, graft versus host disease, tbc és rák. Nem sikerült bizonyítani, hogy az immunmoduláló és teratogén hatás különválasztható lenne. Mindazonáltal az internetben 22 oldalon még mindig él a régi mítosz, ill. téves felfogás.

A kitüntetettek érdeme, hogy sikerült a két tükörképvariáns közül a kívántat előállítani. Knowles ötlete volt, hogy aszimmetriás katalizátort kell előállítani, amely maga aztán az egyik variáns létrejöttét elősegíti.

Knowles munkaadója, a vegyikonszern Monsantoban gyorsan alkalmazta is a felismerést és piacra hozta az L-dopa-át, ami ma is a Parkinson-kór gyógyszere.

Ezen kutatási eredményeken felbuzdulva Noyori további és még jobb katalizátorokat kreált, amivel antibioticumokat szintetizálnak. Sharpless pedig az alapanyagok spektrumát bővítette ezáltal, hogy olyan katalizátorokat állított elő, amelyek képesek az oxigént célzottan átvinni. Ezeket a béta-receptor-blokkolók gyártásánál alkalmazzák.

[Ref.: Tévhitek korrekciója mindig hasznos és dicséretre méltó cselekedet. Tévedni emberi dolog – hangzik az elcsépelt passzus. Pedig ez is téves, így, ebben a formájában. Arról nem is beszélve, hogy kimondja, ill. szinte engedélyezi is a tévedést, hiszen ki nem tartaná magát ... tévedésre méltó emberfiának! Helyes(ebb)en így: „Errare humanum est, sed in erroribus perseverare stultum est." (Seneca) Tehát: tévedni emberi (dolog), de tévedésekben (makacsul) kitartani ostobaság. Így már lehet vele többet kezdeni. Nem?]

Szőcs Károly dr.

Sportorvostan

A COPD-ben észlelhető alacsony terheléstűrés oka a dinamikus hyperinflatio is. O'Donnell, D. E és mtsai (Queens's Univ., Ontario. E-mail: odonnell@post.queensu.ca): Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001, *164*, 770.

A terhelés alatt a korlátozott levegőkiáramlás miatt a légcsapdajelenség folytán elkerülhetetlenül tovább fúvódik fel a tüdő. Indirekt bizonyíték erre a hörgtágítók és a tüdővolument kisebbítő sebészi eljárások hatásossága, de nem tudjuk, hogy mely mértékben fokozza a dyspnoét a dinamikus tüdőfelfúvódás a terhelés alatt.

A választ az inspirációs kapacitás sorozatos mérésével keresték 105 krónikus obstruktív tüdőbeteg és 25 egészséges kontroll személy fokozatosan növekvő terhelése során. A végkilégzési térfogat növekedése a nyugalmi FRC-hez (funkcionális reziduális kapacitáshoz) képest – változatlan teljes tüdőkapacitást feltételezve – a dinamikus hyperinflatio mértékét mutatja.

Az inspirációs kapacitás (IC) „normálértékei" az elvárt TLC és az elvárt FRC különbségéből adódnak. A normális minta értékei 3,11 liter, a COPD-s betegeké 1,9 liter körüli érték nyugalomban, a terhelés alatt az egészségeseké nem változott, a COPD-seké 0,39 literrel csökkent. A betegek belégzésvégi tüdővolumene megközelíti, de sosem éri el a TLC-t (a teljes tüdőkapacitást) a terhelés alatt. A $FEV_1 \times 40$ módon számított maximális akaratlagos ventilációnak a kontrollok a 64%-át, a COPD-sek a 92%-át érték el a terhelés alatti percventilláció tekintetében. A VE/VO_2-görbe a betegekben meredekebben nőtt a várt módon, mivel a légzésük gazdaságtalanabb. Azon betegek dinamikus hyperinflatiója gyorsabban fejlődött ki, akikben a nyugalmi diffúziós kapacitás rosszabb volt.

A nyugalmi és a terhelés alatt kialakuló hyperinflatio, a maximális légzésmélység és a maximális teljesítmény statisztikusan összefüggenek.

Az inspirációs kapacitás sorozatos mérése a terhelés alatt jó információt ad.

[Ref.: A terhelésben gyakorlatlan személy rendszerint igen mély légvételekkel, mély belégzésekkel kezd futni a busz után, s az akutan kialakuló hyperinflatio hamar kifullasztja. Ez a kedvezőtlen érzés elejét veszi a további testmozgásoknak. Kocogni, futni az tud, aki legalább 20 percet képes egyfolytában megtenni – mindegy, hogy milyen sebesen.]

Apor Péter dr.

A cardiovascularis elsősegélynyújtás hiányos az egészségklubokban. McInnis, K. és mtsai (Univ. Massachusetts, E-mail: kmcinnis@rippelifestyle.com): Chest, 2001, *120*, 283.

A fitnessklubok látogatóinak fele 35 évnél idősebb, ezek és az 55 év felettiek aránya nő a legdinamikusabban. A cardiovascularis szűrővizsgálatot javasolják a szervezetek (Am. J. Cardiol., 1997, *80*, 380-383, Circulation, 1998, *97*, 2283-2293.).

A szerzők Ohio állam véletlenszerűen kiválasztott 122 fitnessklubjában kérdőívvel vizsgálták, hogy menynyire vannak felkészülve e helyek egy esetleges cardiovascularis baleset elhárítására. 53%-os válaszadás érkezett a mintegy 110 000 személy által látogatott klubokból. Ezek fele az idősebbeknek is kínál programot. A klubok 28%-ában nincs előzetes szűrés a tünetek, a jelek, az anamnézis alapján, noha 17%-ukban előfordult már szívesemény az elmúlt 5 évben. A klubok 53 százalékában nem volt sürgősségi intézkedési terv és nem volt ilyen gyakorlatozás 92%-ukban.

[Ref.: Kívánatos lenne, hogy a klubokban dolgozó minden személy részesüljön resuscitatiós képzettséggel. A belépéskor kitöltött kérdőív és a potenciális veszélyek aláírt tudomásul vétele feltehetően csak néhány személyt riasztana el, de ők valószínűleg inkább felügyelt, monitorozott rehabilitációs programot igényelnének. A kiegészítő oxigénlélegeztetés technikai feltétele még nem lenne túl drága. A hazai helyzet is szabályozást kíván.]

Apor Péter dr.

Stroke

Stroke-kockázat carotisstenosishoz társuló, átmeneti féloldali vakság után. Benavente, O. és mtsai (Div. of Neuorolgy, University of Texas, San Antonio, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1084-1090.

Átmeneti féloldali vakság (amaurosis fugax, AF) a tranziens ischaemiás attakok (TIA) 25%-át teszi ki. Az átmeneti retinalis ischaemia az a. carotis

interna ellátási területének keringészavarára utal, az ischaemiás stroke rizikófaktora.

A szerzők a NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) adatait elemezték: az AF, valamint a féltekei TIA előfordulása esetén a 3 éven belüli stroke kockázatát hasonlították össze, valamint az endarterectomia hatását vizsgálták. A carotisszűkület mértékét, valamint a collateralis keringést angiográfiával határozták meg. Megfigyelték, hogy a 397 AF betegből 198 esetben, a 829 féltekei TIA után 417 betegnél jelentkezett stroke 3 éven belül (azaz a carotisszűkületes betegeknél az AF előfordulása fele a féltekei TIA gyakoriságának).

A magasabb stroke-rizikó AF esetén a következő tényezőkkel társult: 75 évnél idősebb kor, férfi nem, féltekei TIA/stroke az anamnézisben, claudicatio intermittens, 80-94%-os carotisstenosis, collateralis keringés hiánya. A féltekei keringészavarokkal összehasonlítva az AF esetén gyakoribb volt a dohányzás, a 70%-ot meghaladó carotisszűkület és a collateralis keringés. Féltekei TIA esetén a betegek idősebbek voltak, magasabb volt a hypertonia, diabetes mellitus és az agyi infarctus aránya.

Szignifikáns (> 50%) carotisstenosis mindkét csoportban megkétszerezte a stroke rizikóját. AF-ot gyakrabban (31%) követte retinalis stroke, míg féltekei TIA után elsősorban (94%) féltekei stroke fordult elő. Az AF tartama, gyakorisága nem függött össze a stroke rizikójával. Az AF-ot követő stroke enyhébb lefolyású volt, mint a féltekei TIA-t követő. A posztoperatív stroke előfordulását AF esetén ritkábbnak találták, mint féltekei keringészavar esetén.

Konzervatív kezelés esetén a hároméves stroke-rizikó 0 vagy 1 rizikófaktor esetén (1. csoport) 1,8%, 2 rizikófaktor esetén (2. csoport) 12,3%, 3 vagy több rizikótényező esetén (3. csoport) 24,2% volt. Endarterectomia után a rizikó csökkenése az 1. csoportban –2,2% (azaz növekedett), a 2. csoportban 4,9%, a 3. csoportban 14,3%. Megfigyeléseik alapján az endarterectomia csak a mérsékelt vagy nagy rizikójú betegek esetén jár a stroke kockázatának csökkenésével.

Pál Endre dr.

Szív- és keringési betegségek

A heveny szívizominfarctus fibrinolyticus boluskezelése. Llevadot, J. és mtsai (Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boton, Massachusetts, USA): JAMA, 2001, *286*, 442-449.

Az ST-szakasz-emelkedéssel járó akut myocardialis infarctus (AMI) modern gyógyszeres terápiáját az a felismerés alapozta meg, hogy korai szakában gyakori a koszorúér thromboticus elzáródása. Ebből kifolyólag a megbetegedés terápiás megközelítésének egyik releváns módja plazminogénaktivátorok intravénás bevitelével a fibrinolyticus rendszer működésbe hozása, azaz a vérrög gyógyszeres oldása. A fibrinoldó gyógyszerek a plazminogént működő plazminná aktiválják, az pedig a fibrint oldódó/oldható degradációs termékeire bontja le.

A reperfusiós kezelés lényege és egyben haszna az infarctusért felelős coronaria(ág) véráramlásának helyreállítása; az idejében realizált coronaria reperfusio a szívizomelhalás kiterjedését/nagyságát korlátozza, csökkenti a szívizom (legfőként a bal kamra) működészavarának mértékét, és javítja annak túlélését.

[Ref.: Pontosabban fogalmazva: az AMI kezelésének alapvető célja az infarctusért felelős koszorúér területén a véráramlás azonnali és teljes helyreállítása. Az elzáródott artéria megnyitása révén helyreállítható a szívizom keringése, megakadályozható vagy csökkenthető a myocardialis necrosis és ischaemia. Ennek következtében megmarad vagy kevésbé károsodik a systolés és a diastolés (bal)kamraműködés és kevesebb lesz a szövődmény (szívelégtelenség, cardiogen shock, malignus ritmuszavar, szívruptura, infarctusexpansio, pericarditis, bal kamra-aneurysma). A halálozás szorosan korrelál az infarctusért felelős coronariában a reperfusiós kezelést követően mérhető áramlás mértékével. Ezek a célok annál eredményesebben valósíthatók meg, minél korábban és tökéletesebben sikerül az MI-ért felelősé tehető koszorúeret átjárhatóvá tenni.]

A fibrinolyticumoknak a szervezetbe történő intravénás infundálásánál sokkalta egyszerűbben kivitelezhető és hatásos módszer a megfelelő fibrinoldóknak intravénás injekcióban – bolus formájában – történő bevitele. A boluskezelés potenciális előnyei: az infúziós kezelés kiváltásával kevesebb lesz az adagolási hibalehetőség, azonnal, késedelem nélkül *(Ref.: akár praehospitalisan is)* megkezdhető és realizálható a fibrinolyticus terápia.

[Ref.: A nagy multicentrikus vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy ha a tünetek kezdete és a thrombolysis megkezdése között eltelt idő 1 óránál kevesebb volt, az iv. thrombolysissel 1000 beteg közül 35 élettel sikerült többet megmenteni; a tünetek kezdete után 2–6, ill. 7–12 órával alkalmazott thrombolysissel már csak 25, ill. 16 beteg élete menthető meg.]

A reperfusiós fibrinolyticus szerek tökéletesebbé válásával a reperfusio is egyre eredményesebb lesz.

A fenti okok miatt egyre több kutató egyre intenzívebben próbálkozott fibrinolyticus szereknek bolusban történő adásával.

A figyelem az utóbbi időben 3 új, bolusban adható és biztonságosan ható gyógyszerre irányult; ezek: a reneteplase (rPA), a lanoteplase (nPA) és a tenecteplase (TNK-tPA).

A szerzők jelen metaanalitikus vizsgálatukhoz minden olyan írásos információt/dokumentációt áttanulmányoztak, melyek az rPA, az nPA és a TNK-tPA farmakokinetikájával és farmakodinamikájával foglalkoztak, és amelyek ezen bolusban adható gyógyszerek angiográfiás és közvetett, valamint hosszan lezajló hatásait tárgyalják.

A felhasznált információs források: MEDLINE, EMBASE, Current Contents; az AHA, az ACC és az Európai Kardiológiai Társaság éves összejöveteleinek kivonatai. 130 relevánsnak tűnő publikációból végül statisztikai módszerrel [GraphPrism 2,01 verziós software (GraphPad Software Inc., San Diego, Calif., USA) igénybevételével] 38-at elemeztek. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ szintet tekintették; a $p < 0,05$ egyben azt is jelentette, hogy az értékelt fibrinolyticus bolus hatása egyezik a kontroll/referencia-gyógyszer *[itt: tPA (!)]* hatásával.

Az alteplase – szöveti plazminogénaktivátor (tPA) – egy természetben előforduló enzim, amely a streptokináznál vagy az urokinaznál nagyobb affinitással kötődik a fibrinhez, és a kötődés után a fibrin felszínén elkezdi konvertálni a plazminogént plazminná. A tPA „véralvadék-, ill. fibrinspecifikus", bár a klinikai gyakorlatban némi szisztémás hatás is kifejezésre jut. Felezési ideje rövid, az rPA, az nPA- és a tMK-tPA-hoz viszonyítva lényegesen rövidebb (3,5 vs. 14 vs. 47 vs. 17 min) *[Ref.: a viszonylag igen rövid felezési idő miatt indokolt a heparinmedikáció (!)]* plazmaclearance-e alacsony (574 vs. 283 vs. 57 vs. 151 ml/min). Kiválasztása a májon át történik. A dózis nagysága testtömegfüggő. Az adagolás módja: bolus, majd 90 percet meghaladó intravénás infúzió. Adag: 15 mg-os bolus, majd 0,75 mg/kg infúzió, melynek sebessége olyan legyen, hogy az 50 mg/30 percet ne lépje túl, az ezt követő órákban pedig a 35 mg-ot ne haladja meg. (A humán tPA-gén a 8-as kromoszómán található.) A reteplase (rPA) – a tPA-ból rekombináns tech-

nikával előállított plazminogénaktivátor. Kevésbé „véralvadék-, ill. fibrinspecifikus". A vesén és a májon át választódik ki. A beadandó adag nagysága nem testtömegfüggő. A szervezetbe való bejuttatás módja: 30 perc időkülönbséggel adott 1–1 bolus. Dózis: 10 + 10 U. A lanoteplase (nPA) a tPA-ból fermentációval előállított firinolyticum. Féléletideje magas: 47 min [vs. 3,5 (tPA) vs. 14 (rPA) vs. 17 (TNK-tPA)]. A májon keresztül választódik ki. „Fibrinspecifitása" a reteplase-éval megegyezik. Adagja testtömegfüggő. Az adás módja: egyetlen bolus. Dózis: 120 kU/kg. A tenecteplase (TNK-tPA) a tPA genetikailag előállított/módosított változata (fibrinoldó gyógyszer). Igen erős „véralvadék-, ill. fibrinspecificitását" a natív tPA manipulálásakor bevitt 4 alaninmolekulának köszönheti. Kiválasztása a májban megy végbe. Bevitele egyetlen bolusban történik. Adagja testtömegfüggő. Dózisa – a testtömegtől függően – 30–50 mg között váltakozik.

A fibrinolyticumok beadását követő 60. és 90. percben több releváns tanulmányban meghatározták az infarctusért felelős koszorúérágban a reperfusio mértékét, és ezt összehasonlították a tPA-kezeltekben mért coronariaáramlás nagyságával.

[Ref.: A változás mértékét a szerzők – a nemzetközi szakirodalommal megegyező módon – TIMI-2-vel, TIMI-3-mal, ill. TIMI-2-3-mal jelölték; TIMI-3 – TIMI-3 fokozat – teljes reperfusio, azaz tökéletesen helyreállt áramlás a thrombolysist követő 90. vagy 60. percben az infarctusért felelős, ill. az infarctus területéhez vezető koszorúérágban; TIMI-2 fokozat vagy TIMI-2-nek megfelelő koszorúéráramlás – inkomplett reperfusio, azaz csak részben helyreállt áramlás az elzáródott területhez tartozó coronaria-verőérágban; TIMI-2-3 fokozat – TIMI-2-3-nak megfelelő koszorúéráramlás – a tökéletesen és a csak részben helyreállt áramlás közötti reperfusiós tartomány mértéke. TIMI-thrombolysis in myocardial infarction. A moralitás 46%-kal kisebb a TIMI-3 csoportban (tökéletes reperfusio), mint a TIMI-2 kohorszban (csak részben helyreállt áramlás)].

A RAPID tanulmányban (n = 324) a betegek egyik fele 2 reteplase bolust kapott (rPA), a másik fele alteplaset (tPA); a thrombolysist követő 90. percben mind a TIMI-2-3, mind a TIMI-3 reperfusiós fokozat szignifikánsan gyakoribb volt az rPA-kohorszban (83,4% vs. 73,4%, p = 0,03; 59,9% vs. 45,2%, p = 0,01), és ugyanez történt előtte, a 60. percben (81,8% vs. 66,1%, p = 0,01; 51,2% vs. 37,4%, p = 0,006) is. Nem észleltek különbséget az agyi vérzés gyakoriságában az rPA- és a tPA-csoportban.

Az InTIME-I vizsgálatban (n = 602) az AMI-os betegek egyik részének szintén véletlenszerű választásban adtak lanoteplase-t (nPA), egyetlen bolusban 120 kU/kg-ot, a másik csoportnak alteplase-t (tPA); a thrombolysist 90 perccel követően a TIMI-2-3-nak megfelelő fokozatú koszorúér-áramlás szignifikánsan gyakoribb volt a lanoteplase (nPA) szubkohorszban (83% vs. 71,4%, p = 0,04), TIMI-3 fokozatú (teljes) reperfusio is gyakoribb az nPA-kezeltekben, mindazonáltal a különbség itt nem bizonyult szignifikánsnak (57,1% vs. 46,4%). A nagy- és közepes fokú vérzés előfordulásában az nPA- és a tPA-csoport között nem tapasztaltak differenciát.

A TIMI-10B vizsgálatnál (n = 886) az AMI-s betegek egyik felének 5–10 másodperc alatt 30–50 mg tenecteplase-bolust (TNK-tPA) juttattak be intravénásan, a másik csoport gyorsított rekombináns tPA-infúziót kapott. A 30 mg-os TNK-tPA-adaggal messze nem értek el kielégítő gyakorisággal TIMI-3 koszorúéráramlást. Mivel az 50 mg-os TNK-tPA-bolus erős vérzést okozott, azt 40 mg-os bolusra cserélték, amely a thrombolysist követő 90. percben a tPA-val azonos gyakorisággal (62,8% vs. 62,7%, p > 0,99) TIMI-3-nak megfelelő koszorúér-áramlást hozott létre. A TIMI-10B tanulmány befejezése után 1 évvel dolgozta ki az ASSENT-1 kutatócsoport a tenecteplase (TNK-tPA) testtömegfüggő biztonságos és hatékony adagolási módját: 0,53 mg/kg: 30 mg < 60 ttkg-nál, 35 mg ≥ 60 – < 70 ttkg-nál, 40 mg ≥ 70 – < 80 ttkg-nál, 45 mg ≥ 80 – < 90 ttkg-nál és végül 50 mg ≥ 90 ttkg-nál.

Az rPA-, az nPA- és a TNK-tPA-boluskezelések eredményeit a tPA infúziós medikáció hatásaival összehasonlító vizsgálatok kedvező alakulása, valamint a TNK-tPA biztonságos és hatékony dozírozásának tisztázása mind oda vezettek, hogy a fenti bolus fibrinolyticumokkal egyre több nagyvolumenű, átfogó, multicentrikus összehasonlító klinikai vizsgálat történt.

Az INJECT tanulmányban egyszeri reteplase-bolus adását streptokináz infúzióval hasonlították össze. A halálozás az rPA-kohorszban volt alacsonyabb (9,02% vs. 9,53%; a rizikókülönbség: –0,51%; 90% CI: –1,74-0,73), mindazonáltal a különbség nem lényeges (p = 0,22). A súlyos, rokkantságot okozó cerebrovascularis insultus az rPA-bolussal kezeltekben nem szignifikánsan, de ritkább volt (9,19% vs. 9,89%); a 6 hónapos mortalitás alakulása is az rPA javára dőlt el (11,2% vs. 12,05%; p = 0,22).

A GUSTO-III vizsgálatban egyszer adott reteplase-bolusterápia eredményeit vetették egybe az tPA infúziós kezeléssel (a terápiát az AMI tüneteinek kezdetétől számított 6 órán belül kezdték el). Kiegészítésként aspirint adtak, valamint heparint [5000 U bolus, majd 1000 U/h infúzió (80 ttkg alatt 800 U/h)]. A mortalitásban alig volt különbség (7,47% vs. 7,24%, p = 0,54), ugyanezt tapasztalták a súlyos CVI-okat tekintve is.

Az InTIME-II randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban 35 ország 855 kórházából 15 078 probandusz vett részt; egyik részük egyszeri bolusban 120 kU/kg lanoteplase-t (nPA) kapott, másik részük iv. tPA infúziót; a betegeknek még aspirint és heparint is [70 U/kg bolus (max. 4000) és 15 U/h infúzió (max 1000 U) adtak]; az nPA- és a tPA-csoport 30 napos halálozása megegyezett; a reinfarctus, a súlyos szívelégtelenség, a sürgős revascularisatiós intervenciók kissé (nem lényegesen) gyakrabban fordultak elő az nPA-csoportban; az intracerebralis vérzés szignifikánsan gyakoribb volt a lanoteplase-kohorszban (0,64% vs. 1,12%, p = 0,004), ezért a továbbiakban a heparinbolust elhagyták [a heparininfúziót nem (!)], és így a cerebralis vérzések gyakorisága csaknem a tPA-s referenciakohorszéra redukálódott [0,64% vs. 0,50% (!)].

A randomizált, multicentrikus, nemzetközi, kettős vak ASSENT-II vizsgálat 29 ország 1021 kórházának 16 949 AMI-s betegét ölelte föl; a probanduszok egyik fele – a testtömegtől függően – egyetlen 30-50 mg-os tenecteplase-bolust kapott, a másik felének tPA infúziót adtak; az összes probandusz ezen kívül aspirint és heparint [5000 U bolus, majd 1000 U/h infúzió (67 ttkg fölött); 4000 U bolus, majd 800 U/h infúzió (67 ttkg alatt) kapott]: a tenecteplase-kohorsz mortalitása egyezett a tPA-csoportéval (6,18% vs. 6,15%); csaknem azonos gyakoriságban fordult elő agyvérzés és CVI; a nem cerebralis vérzéses szövődmény a tenecteplase-zal kezeltekben ritkábban fordult elő (26,43% vs. 28,95%).

A bolus fibrinolysis legfőbb előnye a mellkasi fájdalom jelentkezése és az adekvát kezelés közötti idő jelentős rövidülése. Az ismertetett bolus fibrinolyticumokkal – legfőképpen tenecteplase-zal – könnyen, hatékonyan és biztonságosan keresztülvihető az infarctusért felelős koszorúérág véráramlásának gyors és sikeres helyreállítása akár prehospitális viszonyok között is.

Az antithrombicus gyógyszerek az akut myocardialis infarctus gyógyszeres reperfusiós kezelésének változatlanul releváns elemei, ezért igen fon-

tos lenne megtalálni azt az optimális, hatásos és biztonságos, könnyen realizálható gyógyszer-kombinációt, amelyet a bolus thrombolyticummal (például tenecteplase-zal) együtt adva a kezelés még sikeresebb lenne.

[Ref.: A szerzők itt kiemelik azt a még nem publikált/folyamatban levő vizsgálatot (feltehetőleg szóbeli közlés alapján), amely a jelen tanulmánnyal egy időben jelent meg (Lancet, 2001, 358, 605-613.); ezen dolgozat egyik kiemelendő fontosságú része a következő: az enoxaparin-alcsoport (LMWH, n = 2038) teljes dózisú tenecteplase bolust (!) + LMWH enoxaparint kapott subcutan (!) a coronariakeringés teljes helyreállásáig (max. 7 napig); ennek hatására gyakoriságukban lényegesen csökkentek az elsődleges hatásossági végpontok (30 napos mortalitás, reinfarctus, terápiarefrakter szívizom-ischaemia), és jelentősen redukálódtak a hatásossági + biztonságossági végpontok (intracerebralis haemorrhagia és noncerebralis major vérzés) végül az enoxaparin csoportban szignifikánsan ritkábban volt szükség sürgős PTCA-s intervencióra; másként kifejezve: az AMI-ban alkalmazott bolus tenecteplase + subcutan enoxaparin (LMWH) – könnyű és egyszerű alkalmazhatósága miatt is – előnyös alternatív reperfusiós eljárásnak tűnik.]

A bolus fibrinolyticumokkal kezeltek késői mortalitásának és morbiditásának alakulását az utánkövetéses vizsgálatok fogják tisztázni.

Fischer Tamás dr.

Szülészet- és nőgyógyászat

A magzati petefészektömlők terhesség alatti és újszülöttkori változó szonográfiás képe. Gohar, J. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Soroka University Medical Center, P.O. Box 151, Beer Sheva 84101, Izrael): Arch. Gynecol. Obstet., 1999, *263*, 82-83.

A 31 éves asszony terhességének 29. hetében egy 30 és egy 20 mm átmérőjű cystát figyeltek meg a magzat hasában. A tömlők tömött részeket nem tartalmaztak. A 35. héten mindkét cysta hyperechogen lett. Ultrahanggal a jobb petefészekben 32, a balban pedig 20 mm átmérőjű képletet láttak. A terhes hüvelyen át szülte meg 2570 g-os lányát. Négy nappal a világrajövetel után a tömlők kisebbek (átmérőjük 13 és 14 mm) és hypoechogenek lettek. Három hónappal később a csecsemő jól fejlődött, a petefészekben kis folliculuscysták voltak észlelhetők. Hathónapos korban a has és a medence normális volt.

Jakobovits Antal dr.

Nagy folliculuscysták újszülött lányokban. Deeg, K. H., Hübner, S. (Kinderklinik, Buger Strasse 80, D-96049 Bamberg, Németország): Geburtsh. Frauenheilk., 1999, *59*, M25-M18.

A magzatokban keletkező petefészekcysták oka lepényi HCG, anyai oestrogenhatás és a hypothalamo-hypophyseo-ovarialis zavar lehet. Többnyire folliculus-, ritkábban theca lutein cysták.

A leggyakoribb szövődmény a torsio, aminek gyakorisága a nagysággal arányos. A 4 cm-nél (30 ml-nél) nagyobbak esetén fokozottabb a veszély a kocsánycsavarodásra és a következményes infarctusra. Ritka komplikáció a cystarepedés, haemorrhagiás shock és peritonitis. Ultrahanggal a 28–38. hét közti diagnózis a leggyakoribb. Elkülönítő kórisme szempontjából szóba kerülnek a gyomorbél rendszer rendellenességei, mesenterialis cysták, tömlős bélkettőzetek.

A legtöbb petefészektömlő 3–4 hónapon belül visszafejlődik. Egyes szerzők ajánlják a nagy cysták szonográfiás vezetés melletti punctióját. Szövődmény esetén szükség lehet a műtétes beavatkozás.

Jakobovits Antal dr.

Tüdőtuberkulózis

A tbc-s megbetegedések számának csökkentésére irányuló stratégia az Amerikai Egyesült Államok hajléktalan populációjában. Brewer, T. F. és mtsai (Channing Laboratory, 181 Longwood Ave, Boston, MA 02115, USA): JAMA, 2001, *286*, 834-842.

Az USA-ban a hajléktalanok (krónikus és átmeneti) tbc-s megbetegedésének rizikója kb. húszszor nagyobb, mint a 25–44 év közötti átlagnépességnek. A latens tbc-fertőzöttek aránya a hajléktalanok között 40–67%. Az optimális tbc-kontroll stratégiájának meghatározására a szerzők komputeren alapuló szimulációs modellt készítettek, amelyben az átlagnépesség és egy teoretikus 2 milliós hajléktalan populáció tbc-s megbetegedésének rizikóját, illetve gümőkóros halálozásának adatait elemezték.

Megállapították, hogy ha az antituberkuloticummal kezelt aktív tbc-s krónikus hajléktalanok számát 10%-kal növelik, akkor 10 év múlva e populáció megbetegedése 12,5, halálozása pedig 19,8%-kal, az átmeneti hajléktalanoké 35,9, illetve 32,4%-kal csökken. Az előrejelzés tehát az epidemiológiai mutatók vonatkozásában nagyobb arányú javulást jelez, mint a kezeltek számának növekedése, illetve mint a kezelési programok javítása.

A kezelt latens tbc-s fertőzöttek számának 10%-os emelése a megbetegedések arányát a krónikus hajléktalanok esetében 6,7, az átmeneti hajléktalanoknak 5,7%-kal csökkentette. A latens fertőzöttek kezelése is hatékonyabb volt, mint a terápiás programok hatékonyságának növelése.

A tuberkulin és HIV negatív krónikus hajléktalanok 10%-ának BCG-vakcinációja 10 év múlva az aktív tbc-s betegek számát 10, a gümőkóros halálozást 2,4%-kal, míg az átmeneti hajléktalanok esetében 12,2 és 31%-kal csökkenti.

A két prevenciós stratégia (a kezelt latens fertőzöttek, illetve a BCG-vakcináltak számának növelése) együttes alkalmazásával jobb eredmények érhetők el, mint az egyes módszerekkel külön-külön.

Az USA hajléktalan populációjának szimulációs modellje fontos szempontokat tár fel a tbc-kontroll, illetve a tbc felszámolása vonatkozásában:

1. A kezelt tbc-s hajléktalanok számának növelése jelentős szerepet játszik a gümőkóros megbetegedések számának csökkentésében.

2. Mivel a tbc rendkívül gyakori a hajléktalanok között, minden tuberkulin pozitív hajléktalant kezelni kell, nem csupán a HIV pozitívakat, ahogy eddig az átlagpopulációban szokásos volt.

3. A HIV negatívak BCG-vakcinációjának akkor van értelme, ha a vakcináltak latens fertőzését éppen úgy kezelik, mint a nem vakcináltakét.

A szimulációs modell következtetéseinek hiányossága a felhasznált epidemiológiai adatok pontatlanságából adódhat, de ezt a szerzők az irodalmi adatok gondos statisztikai elemzésével próbálták elkerülni.

Eddig az USA-ban a fenti módszereket – a BCG-vakcináció kivételével – már alkalmazták. Az egyéb vakcinációs programok bevezetése és sikeres végrehajtása (hepatitis B, H. influenzae) azt mutatja, hogy a széleskörű vakcinációs program az USA-ban (is) megvalósítható. Hajléktalanok esetében a részvétel bizonyos juttatásokkal (közlekedési támogatás, élelmiszerkupon stb.) növelhető.

A vizsgálat hiányosságaként lehet felhozni, hogy nem tartalmaz költség-

haszon analízist. Irodalmi adatok azonban azt bizonyítják, hogy a hajléktalanok tbc-kontrolljának javításával jelentős költségmegtakarítást lehet elérni.

Károlyi Alice dr.

Urológia

Mi újság az urológiában. Schlegel, P. N. (Room F-907A, Department of Urology, 525 East 68th St., New York, NY 10021, USA): J. Am. Coll. Surg., 2001.

Az androgenkiválasztás a korral csökken, amit ezelőtt andropausának, most inkább az idős férfiak androgenszint csökkenésének neveznek. Ennek kezdete előre nem látható, manifesztációi finomak és különbözők. Csökken a testosteron-, a növekedési hormon, melatonin- és dehidroepiandrosteron-elválasztás. Klinikai tünetei: fáradtság, depresszió, csökkent libido, erectilis dysfunctio, változások az észlelésben és kedélyben. Kóros hormonszint esetén a normális testosteron- és ösztradiolszint visszaállítható orális aromatázgátlókkal, amelyek hatására nő a spermaprodukció. Klinefelter-szindrómában gyakori a spermában a kromoszómaabnormalitás. Bár a spermaprodukció hormondependens, infertilis férfiakban jelentős androgenreceptor génmutáció ritkán (< 1%-ban) fordul elő.

Vasectomiát fogamzásgátlás céljából az Egyesült Államokban a nős férfiak több, mint 10%-ában végeztek. Járóbeteg-rendelésen végzik helyi érzéstelenítésben. Nagyon ritka a postvasectomiás ismeretlen okból eredő perzisztáló fájdalom. Recanalisatio után a fájdalom megszűnik.

A benignus prostatahypertrophiát az alfa-receptor-blokkolók hatásosabban befolyásolják, mint a finasterid. A finasterid 50 ml-nél nagyobb prostatatérfogat esetén hasznos. Az alfa-receptor-blokkolók a tüneteket javítják, de az obstructiót nem oldják. A transurethralis mikrohullám-kemoterápia után a betegek több mit fele további kezelésre szorult, vagy interkurrens betegség befolyásolta a vizelést.

Az erectilis dysfunctio egy felmérés szerint ezer 40–69 éves férfi közül 26 esetben fordult elő. Az előfordulás a korral, alacsony iskolázottsággal, diabetesszel, szívbetegséggel és hypertensióval nő. Ebből arra lehet következtetni, hogy az Egyesült Államokban évenként 617 715 férfiben fordul elő. Kezdeti kezelésnek a sildenafilt ajánlják. Azok a betegek, akik sildenafil vagy alprostadil monoterápiára nem reagálnak, a kettő kombinálására már kedvező eredményről számoltak be.

Női urethradysfunctio előfordul hüvelyi szülés és egyszerű hysterectomia után. Méheltávolítás után 48%-os gyakoriságról számoltak be. Az urodinamikus tesztnek korlátolt az értéke. A sphincterincontinentia a leggyakoribb urodinámiás lelet. A detrusor túlaktivitás új kezelési módja a sacralis ideg stimulációja.

Stressz vizelési incontinentia kezelésre a hurok- és suspensiós eljárás elfogadott. A Burch-műtét hatásossága 94,8%-os, a hurokeljárásé pedig 95,3%. A túlaktív hólyag kezdeti kezelése anticholinergiás gyógyszerekkel végzendő. A kezelés hatásosságát a mellékhatások gyakran korlátozzák. Stressz vizelési incontinentiában a periurethralis szövet submucosájába kollagén injiciálható.

A tünetmentes bacteruria előfordulása 5–6%. A fertőzés szoros kapcsolatban van a közösüléssel, a diafragma alkalmazásával spermatocidumokkal. A gentamicin egyetlen 3–5 µg/kg napi adagja gyógyít.

Gyermekekben az epididymitis egyetlen epizódja esetén is ajánlható a vese vagy ureter vizsgálata esetleges anomália felderítése.

A Magzati Urológiai Társaság az antenatalisan kimutatott urológiai abnormalitásoknak csak ritka eseteiben ajánlja a beavatkozást. Ilyen az oligohydramnion gyaníthatóan kedvező vesefunkcióval és kizárva az életet fenyegető veleszületett anomáliákat. Normális magzatvíztérfogat ellenjavallatot képez. A magzat korai világrahozatala ajánlatos súlyos genitourinalis abnormalitás, normális magzatvíz és kimutatott tüdőérettség esetén.

Az egészséges koraszülöttek megszakított vizelésének nagy gyakorisága éretlen detrusorsphincterre utal. A nagyszámú vizelés alvás alatt ugyancsak a kihordott magzaténál éretlenebb képre mutat.

Kétoldali Wilms-tumor esetén a műtét előtti kemoterápia után nephronkímélő műtét javasolt.

A vesekövek kórtanában az étrendi oxalátnak és a vizeletbeli oxalátkiválasztásának nagyobb szerepe van, mint eddig hittük. A kalciumbevitel megszorítása fokozott oxalátfelszívódáshoz vezethet. A kőképződés ellen hat a fokozott folyadékbevitel. Az extracorporalis lökéshullám litotripsia eredményessége 56–77%.

A prostatarák keletkezésében mind környezeti, mind genetikai tényezők szerepet játszanak. Az idősebb férfiak daganatai agresszívebbek. Egyes szerzők az 50 évesnél idősebb férfiak, négerek esetén 40–45 év köztiek rendszeres szűrővizsgálatát ajánlják. 1989 és 1995 között több, mint 10 ezer férfit operáltak radikális retropubicus prostatectomiával az Egyesült Államokban. Az átlagos műtéti mortalitás 0,25%-os, a nagyobb centrumokban kevesebb. A műtét tartama közel 3 óra, a posztoperatív fájdalom minimális, a húgycsőkatétert a 3. napon távolítják el. A legtöbb esetben a rák a prostatára lokalizálódik. A neoadjuváns hormonkezelés nem javítja a betegségmentes túlélést. A műtét utáni várható élettartam több mint 10 év. Nagyon kevés prostatectomiával kezelt (10%) vagy besugárzott (15%) betegnek van a kezelés után erectilis funkciója. A szexuális aktivitáshoz elegendő erectilis funkció helyreállásához 40 hónap szükséges, összefüggésben van az életkorral és a neurovascularis kötegek megtartásával.

Az előrehaladott vagy tüneteket okozó prostatarák standard kezelése hormonnal történik. A maximális androgenblokád, a GnRH-agonista monoterápia vagy a kasztráció hatása között a túlélésben különbség nincs. A kombinált androgenblokád vagy GnRH-agonista egyedül sokkal költségesebb, mint a sebészi kasztráció. A betegek azonban a műtétet nem fogadják el, ezért az Egyesült Államokban a gyógyszervásárlás drámaian nőtt a prostatarákosok körében. Az egészségbiztosító költségének több, mint a felét a prostatarákosok kezelése tette ki. A GnRH-antagonista-kezelést újabban vezették be, és a betegek 75%-ában már az első héten megfelelő testosteronszintet értek el vele. A GnRH-agonistával az antiandrogen hatást csak egy hónap alatt tudták elérni. Az antiandrogenek monoterápiában a kezeltek csak 20%-ában őrzik meg a szexuális funkciót. Az antiandrogenek súlyos mellékhatása a gynaecomastia. Az androgenelnyomás az első évben 2,4%-os a másodikban pedig 7,6%-os csontvesztést idéz elő.

Kis terjedelmű veserák eseteiben a részleges nephrectomia hasonló perioperatív morbiditással és kimenetellel jár, mint a radikális veseeltávolítás. Az ötéves rákspecifikus túlélés 88%-os, a tízéves pedig 73%-os.

A here csírasejtdaganatából gyógyult apák fiai 6–10-szeresen veszélyeztetettebbek hererákra. A kemoterápia elnyomja a daganatot, de sok betegben nem változtat rajta. Rizikócsoportot képeznek a subfertilis férfiak, akik anamnézisében cryptorchismus, heresorvadás, kétes nemi szervek, megelőző másik oldali csírasejtdaganat volt. A csírasejttumoros beteget agresszíven kell kezelni.

Jakobovits Antal dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Újra napirenden a „hazai szakirodalmi mutató" (HSZM) ügye

T. Szerkesztőség! A HSZM-nek, mint a hazai (magyar nyelvű) orvosi szakirodalmi tevékenység serkentését, elismerését és értékelését szolgáló mutatónak a bevezetése (vagy inkább annak javaslata) közel tíz esztendős. Célját, hasznát, jelentőségét, az impakt faktortól (IF-től) való megkülönböztetésének és elválasztásának a fontosságát az elmúlt évek során sokan felismerték, s csak néhányan fogalmazták meg fenntartásukat. Sajnálatosan abban is sokan egyetértenek, hogy gyakorlati célját nem vagy csak igen korlátozottan érte el; ritkán kap figyelmet például főorvosi pályázatok során az alkalmasság megítélésekor. Más kérelmek (habilitációs, egyetemi tanári, tudományos minősítés, ösztöndíj stb.) elbírálásakor sem nyújtja az IF és főleg a HSZM az elvárható szakmai segítséget. Érdemi honorálásának a hiányában az a még fontosabb elvárás is sérül, hogy elősegítse a jobb hazai orvosi szakirodalmi tevékenységet. A HSZM fogalmát, célját ma már valamennyi szakmai grémium elfogadja, alkalmazását ajánlja, de az mégsem működik rendeltetésének megfelelően.

Fazekas és Varró (5) közleménye („A scientometria és a hazai szakirodalmi tevékenység; etikai és technikai kérdések") a Lap 2001. november 11-i számában, főleg annak a HSZM-val foglalkozó fejezete újra a kérdéses mutatóra irányítja a figyelmet. Alkalmat ad a dolgozat e levél írójának arra is, hogy megkísérelje röviden vázolni a HSZM ezidáig sikeresnek aligha tekinthető, de vélhetően hiteles történetét.

Közel tíz éve, 1993 őszén merült fel először az ETT elnökségének ülésein egy olyan mutató létjogosultságának és bevezetésének a szükségessége, mely gyors és konkrét felvilágosítást ad az egészségügyben ténykedők, főleg a diplomások szakirodalmi tevékenységéről, mindenekelőtt a hazai orvosi irodalomhoz való hozzájárulásukról. A magyar szaklapoknak nincs és nem is lehet IF-a, a kumulatív IF sem tükrözheti a hazai teljesítményt, melynek volumenét és minőségét egyre több kritika éri. Ugyanakkor fontos, hogy a jelentős és időálló eredmények a hazai szaksajtóban is megjelenjenek és azok számonkérhetők, sőt számontarthatók is legyenek. Az elnökség első állásfoglalás-tervezete számolt a MOTESZ, a Magyar Orvosi Kamara és az MTA Orvosi Tudományok Osztálya egyetértésével és részvételével. A grémiumok közül kettő fenntartás nélkül és lelkesen vállalta a kezdeményezést, de az Akadémia az elnökségben aggályt, az ETT soros plénumán határozott tartózkodást fogalmazott meg. Két ponton változtattunk az eredeti állásfoglaláson: az új – egyébként változatlan – tervezet nem hivatkozott az MTA támogatására, s az ETT a továbbiakban nem kívánt a felhívás kezdeményezőjeként szerepelni. 1994 elején az Orvosi Hetilap szerkesztőbizottsági ülésén, a bizottság tagjaként szóltam terveinkről és a gondokról, a HSZM „előéletéről". Kiderült, hogy nyitott kapun kopogtatunk; *Fehér János* főszerkesztő lelkesen üdvözölte a javaslatot, az állásfoglalásban saját korábbi elképzelésének gyors megvalósíthatóságát látta. Az Orvosi Hetilap Szerkesztőségének kezdeményezésére, a MOTESZ és a MOK aláírásával, 1994 márciusi dátummal a Lap 1994. június 12-i számában eredeti tartalommal megjelent az Állásfoglalás (1).

A szerkesztőség egyhangúan támogatta a kezdeményezést, de voltak, kik különösen szívügyüknek tekintették azt. Az elsők között *Boda Domokos* professzor karolta fel a mozgalmat, akivel 1995-ben a rövid állásfoglalásnál részletesebben is kifejtettük véleményünket, főleg annak a korábban vitatott megítéléséről (2). Írtunk az IF szükségtelen féltéséről, a tudományos elit érthető idegenkedéséről az értékmérés új, szokatlan módjától, az IF mellett a HSZM-val való „megmérettetés" vélt vagy valós szubjektív hátrányairól, a kétféle teljesítmény szükségszerű divergálásáról. Később főleg a szegediek, *Fazekas Tamás* (4), majd *Boda és Varró* professzorok (3), s most újra *Fazekas és Varró* (5) foglalkoztak egyetértően és elemzően a témával.

Örömünkre és megelégedésünkre 1998 júliusában megjelent az MTA Orvosi Tudományok Osztálya állásfoglalása a HSZM bevezetéséről „a hazai orvosi szakirodalom elismerésére" (7). Kiváltásában a Hetilap főszerkesztőjének volt fő érdeme (6). Az állásfoglalás tartalmilag tökéletesen, formailag jelentős hányadában szinte szó szerint megegyezik az Orvosi Hetilap 1994-es eredetijével, illetve annak részletesebb kommentárjával (2). Szolgál azonban újdonsággal is, a „publikációs adatlap"-pal, mely az IF-t és a HSZM-t egyaránt felhasználja. Nem tudom, hogy az igényes kezdeményezés hogyan állja a gyakorlat próbáját, élnek-e vele a pályázók és a bírálók, felülmúlja-e az egyszerű HSZM „sikerét"?

Érdemes felidézni, hogy az 1994-es ajánlás a HSZM kiszámítására a következő volt: „in extenso", lektorált, idézhető közlemény a szerzőnek egy, lektorált, forgalomban lévő monográfiák és tankönyvek egy-egy fejezete kettő, teljes monográfia és tankönyv a szerzőnek öt pontot jelentsen. A társszerzők hasonlóan honorálhatók, jóllehet a teljesítményük az első szerzőkénél általában kisebb. (Vártunk javaslatot, például olyat, mely a társszerzőknek fél pontot juttat, de ilyen nem érkezett.) A Boda-Varró ajánlat (3) lényegesen gálánsabb, háromtól 20 pontot ígér a különböző tevékenységért. Nem félő, hogy egy százas nagyságrendű, de még mindig csak közepes teljesítményt tükröző HSZM újra az IF nimbuszát kockáztatná?

Nemzetközi folyóiratok IF-ának ismeretére, a magasan kvalifikált lapok dolgozatainak, s azok szerzőinek a honorálására ma is szükség van; az IF-val jellemezhető teljesítmény és a numerikusan akár a HSZM-val megmért hazai szakirodalmi munkásság számonkérését és számontartását praktikus szempontok is indokolják. De hadd idézzek korábbi írásunkból (2): „Jó lenne, ha az IF, a citációk és a HSZM gyűjtögetése és számonkérése helyett ma is az egyértelmű hazai és nemzetközi elismertség lenne a legfőbb értékmérő, s bármilyen indexnek csak másodlagos vagy éppen mellékes és csak olykor szükséges szerepe lenne." Addig is, amíg ez újra így lesz, melegen javasolható az eddigi ajánlások megfontolása, javítgatása is, ha szükséges, és a vezető grémiumok megerősített egyetértése esetén azok mielőbbi racionális és általános alkalmazása.

IRODALOM: 1. *Állásfoglalás.* A hazai (magyar nyelvű) orvosi szakirodalmi tevékenység elismerését és értékelését szolgáló mutató bevezetéséről. Orv. Hetil., 1994, *135*, 1328-1329. – 2. *Boda D., Rák K.:* Még egyszer a hazai (magyar nyelvű) orvosi szakirodalmi mutató (HSZM)-ről. (Levél) Orv. Hetil., 1995, *136*, 1639-1640.

– 3. *Boda D., Varró V.:* A nemzetközi és a hazai scientometria kérdéséhez. Orv. Hetil., 1997, *138*, 2837. (Levél) – 4. *Fazekas T.:* A hazai (magyar nyelvű) orvosi szakirodalmi mutató (HSZM) jelentősége. Orv. Hetil., 1995, *136*, 2031. (Levél) – 5. *Fazekas T., Varró V.:* A scientometria és a hazai szakirodalmi tevékenység. Etikai és technikai kérdések. Orv. Hetil., 2001, *142*, 2493-2499. – 6. *Fehér J.:* Tudományos közlemények értékmérése. Orv. Hetil., 2000, *141*, 2045. – 7. A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztálya állásfoglalása a hazai orvosi szakirodalmi tevékenység elismerését szolgáló mutató bevezetéséről. Orv. Hetil., 1998, *139*, 1751-1752.

Rák Kálmán dr.

Somogyi emléke a diabetológiában

T. Szerkesztőség! Az Orvosi Hetilap hasábjain (2001, *142*, 1749-1750.) *Szállási Árpád dr.* „Egy ismert effektus alig ismert névadója: Somogyi Mihály (1883–1971)" címmel írt visszatekintést a diabetológia és laboratóriumi tudományok nagy alakjáról. Kétségtelen, hogy Somogyi neve a diabetológiai körökben határainkon túl is jól ismert, a Somogyi-effektus leírása minden kézikönyvben szerepel. A mindennapi klinikai gyakorlatban neve oly gyakran kerül említésre, hogy nevéből – nyelvtanilag helytelenül, de nem érdemtelenül – ige lett; az indokoltnál több inzulin adásának következményeként kialakuló éjszakai, fel nem ismert hypoglykaemiát követő hyperglykaemia jellemzésére gyakran „a beteg somogyizik" kifejezés használatos. Somogyi emlékét talán jobban őrzik a laboratóriumi tudományok képviselői, így a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság emlékplakettet létesített, elismerve a névadó munkásságát. Ennek ellenére a hazai és a nemzetközi tudományos életben az tapasztalható, hogy Somogyi Mihály (Michael Somogyi) magyarországi éveiről csak kevesen tudnak.

A Magyar Diabetes Társaság egy kissé még adós Somogyi emlékének ápolásával, de ezen a téren mulasztásunkat azzal is pótolni kívánjuk, hogy a 2002-ben hazánkban rendezendő Európai Diabetes Társaság – European Association for the Study of Diabetes (EASD) – 38. Kongresszusának nyitó napján „Somogyi Memorial Lecture"-t vettünk fel a programba. A kongresszus (Budapest, 2002. szept. 1–5.) szervezését a Magyar Diabetes Társaság nyerte el, a korábbi tapasztalatok alapján közel 10 000 szakember részvételére számíthatunk Európából és tengerentúlról. Az Európai Diabetes Társaság kongresszusainak gyakorlata szerint a hazai rendezőknek lehetősége van egy olyan emlékelőadás szervezésére, amely az adott ország nemzetközileg is ismert szakemberének állít emléket. Választásunk Somogyi Mihályra esett, s a gondolatot az európai szövetség vezetői örömmel fogadták. Reméljük, hogy az emlékelőadás nyomán a nemzetközi diabetológiai tudományos élet egyre szélesebb köreiben is ismert lesz, hogy Somogyi pályakezdő munkássága Magyarországgal függött össze.

Jermendy György dr.

BESZÁMOLÓK

Parlamenti bizottsági vitanap a mezőgazdasági géntechnológiáról

Budapest 2001. november 23.

Az Országgyűlés Környezetvédelmi Bizottsága *Illés Zoltán* elnökletével vitanapot tartott a mezőgazdaságban alkalmazott géntechnológiai eljárások humán veszélyeiről és környezetkárosító hatásairól, amelyre genetikával, mezőgazdasággal és humán toxikológiával foglalkozó szakembereket is meghívtak és kikérték a véleményüket.

Bár a téma első megközelítésre nem tartozik az Orvosi Hetilap profiljába, a környezetet is károsító és a mindennapi táplálékkal feltehetőleg szervezetünkbe jutó, esetleg toxikus hatású idegen anyagok kérdése minden orvos érdeklődésére számot tarthat, ezért röviden összefoglaljuk a lényeget.

Konszenzus nem született, de ez nem is volt cél. A géntechnológia ellenzői és hívei egyaránt kifejtették álláspontjukat, amit azután a résztvevők megvitattak.

Az ellenzők – nagyobb – táborát *Vida Gábor* genetikus, akadémikus vezette, őt támogatták a különféle környezetvédő szervezetek és több kutatóintézet, köztük a Növényvédelmi Kutatóintézet, amelynek részéről *Darvas Béla* professzor tartott kiegyensúlyozott vitaindítót. A kisebb másik oldal, néhány mezőgazdasági egyetemi tanszék és több nagy cég, ugyancsak egy akadémikus irányításával, a módszer ártalmatlansága mellett szállt síkra.

A mezőgazdasági géntechnologia vagy -manipuláció lényege, hogy a genomhoz hozzátesz vagy onnan elvesz elemeket, abból a meggondolásból, hogy ha egy szervezet bizonyos génje valamely olyan fehérje termeléséért felelős, amely a növényvédelem szempontjából előnyös tulajdonságú, akkor ez a gén más szervezetben is hasznos; például egy baktérium génállományából kivágnak egy rovarokat pusztító mérget kódoló szakaszt, és azt valamely növény génállományába ültetve késztetik fehérjetermelésre. Az új, transzgénikus, génmódosított (GM) növény ezt a mérgező fehérjét is termelni fogja, védve a növényt a rovarkártevőktől. Az új gén beültetésével tehát ellenállóvá teszik a haszonnövényeket a kártevőkkel, illetve a gyomirtó szerekkel szemben, amely utóbbiakat így anélkül lehet a gyomok ellen alkalmazni, hogy sértenék a kultúrnövényt.

A géntechnológiai eljárás azonban számos bizonytalansági tényezőt hordoz. Nem határozható meg előre, hogy a bejuttatott gén mely kromoszóma melyik pontjára kerül. A genom megbolygatása nehezen kiszámítható következményekkel járhat. A gyomirtótűrő növényekben például elszaporodhat a gyomirtó, így az az emberbe is bekerülhet. A genetikailag módosított növények kereszteződhetnek a környeztükben található rokon vad és termesztett fajtákkal és átadhatják azoknak új tulajdonságaikat A statisztikai átlag szerint ez a hatás 5–15 km-es távolságig terjedhet, de helyenként a légáramlattal akár 100 km-ig is érvényesülhet. A gént felvevő hibridek kiszoríthatnak más vadon élő fajokat; a gyomirtó szereknek ellenállóvá vált gyomok pedig szükségessé tehetik erősebb, tehát egyben nagyobb humán toxicitású gyomirtó vegyszerek használatát. Az idegen gének nem csak a növények szaporodása során keresztbeporzással, hanem baktériumok és vírusok közvetítésével is terjedhetnek. A kártékony rovarokat elpusztító – és ezért a biológiai növényvédelemben nagy mennyiségben alkalmazott – *Bacillus thuringiensis*ből származó mérget termelő GM növényekben a méreg esetleg nem csak a megcélzott rovarokra hat; a célzott kártevők pedig idővel immunissá válhatnak. A *B. cereus* konjugá-

ciós kapcsolatba léphet a *B. thuringiensisszel*, ami, ha a növény emberi fogyasztásra kerül, gyomorpanaszokhoz vezethet. A táplálékunkba kerülő új fehérje allergiakeltő, toxikus tulajdonságokkal is rendelkezhet. Egyelőre nem ismeretes, hogy az új, gyakran vírusokból, baktériumokból származó gének termékeire szervezetünk miként fog reagálni.

A modern, monokultúrákra épülő mezőgazdaság amúgy is fenyegeti az élőlények sokféleségét, a biodiverzitást, a genetikailag módosított növények alkalmazása tovább erősítheti ezt a folyamatot: a génállomány beszűkülhet. Egyes USA-beli vizsgálatok szerint pedig a GM növények termesztése sem igényel kevesebb vegyszereztetést, és nem teszi kevésbé szükségessé a monkulturális művelést.

Világszerte mintegy 45 millió hektáron termesztenek GM növényeket. Az eddigiek a paradicsom, dohány, szója, kukorica, repce; de a GM paradicsom és a dohány felhasználását már beszüntették. A GM technológiát kereskedelmi méretekben alkalmazó országok az USA, Argentína, Kanada, Uruguay, Románia, Bulgária és Ukrajna. A szójatermés kb 60%-a GM az Egyesült Államokban, 95%-a GM Argentínában. Magyarország évi 10 000 t szóját importál, jórészt az USA-ból. A szója más-más formában a különböző élelmiszerek több mint a felében nálunk is megtalálható. A világpiacon a kukorica és a repce kb. 10%-a GM. Az ellenőrző laboratóriumi hálózat nem kellő kiépítettsége miatt Magyarországon többnyire a gyártók nyilatkozatát kell elfogadnunk, hogy a szállítmány GM mentes.

A GM növényeket ellenállással fogadták Európában és másutt is. Magyarországon 1999-ben lépett hatályba az 1998. évi XXVII. törvény a GM növényekről. Géntechnológiai eljárásokat véleményező bizottság alakult, amelybe a Földművelési, a Környezetvédelmi, a Művelődési, a Gazdasági, és az Egészségügyi Minisztérium mellett a MTA, továbbá egészségvédelmi és környezetvédelmi civil szervezetek delegáltak tagokat. A kapcsolatos kutatásokat a gödöllői Mezőgazdasági Biotechnológiai Kutatóközpont végzi. A GM eredet megállapítására jogosult hatósági laboratóriumok között szerepel – húsipari és növényi eredetű termékek vizsgálatára – az Országos Közegészségügyi Központ Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézete is.

A géntechnológiai tevékenység engedélyhez kötött. Szántóföldi kísérletek elsősorban genetikailag módosított kukoricával két éve folynak. Magyarország csak kísérleti engedélyeket ad ki; kereskedelmi célú termesztésre csak a kísérletek lezárulta után, leghamarabb 2004-ben lesz lehetőség.

Az EU, bár 1998 óta új GM terméket már nem enged piacra, 2001-ben új irányelvet bocsátott ki e kérdésben, amely változást hoz az ilyen növények megítélésében: nem csak az azonnali, hanem az indirekt és a késleltetett, továbbá a nem mezőgazdasági rendszerekre (például a vizi és a talajbaktériumokra) kifejtett hatásokat is figyelembe kell venni; az antibiotikum-rezisztens markergének alkalmazását meg kell szüntetni.

Az eljárás hívei szerint a génmódosítás előnye a nagyobb terméshozam, a kisebb termelési költség, a magasabb jövedelmezőség és a környezetkímélő technológia. Az emberiség évezredek óta változtatja saját javára az élőlényeket, a génsebészet is növénynemesítés, a mit e természetes fejlődés folytatásának tekintenek.

Ezen oldal szerint a termékek, amelyeket forgalomba kerülésük előtt független laboratóriumok vizsgálnak, nem tartalmaznak allergiát keltő vagy toxikus anyagokat; nincs bizonyíték arra, hogy a GM eredetű élelmiszer kedvezőtlen hatású lenne a fogyasztó egészségére, és természetesen a módosított gén nem épül be kromoszómáiba. A takarmány mycotoxintartalma kevesebb lesz GM kukorica alkalmazásakor, mivel ezt a mycotoxinok nem támadják meg. A növények közötti átkereszteződés csak közeli rokon fajták között következhet be, amelyek egymáshoz térben és virágzási időben is közel esnek. Az antibiotikumrezisztencia-génekkel kapcsolatosan felmerült aggályok miatt 2004-től ezek a marker gének nem kerülnek felhasználásra.

Felmerült a kérdés, hogy a Magyarországon forgalomba hozott mezőgazdasági eredetű termékek mekkora része tartalmaz génmanipulált anyagot? Hivatalosan a GM terményeket csak kísérleti célra alkalmazzák; a felhasználásra kerülő kukorica sem génmódosított. Más a helyzet a már említett szójával, ennek 3–10%-a GM az import miatt, de ezt Magyarország nem tudja kiváltani.

Illés Zoltán összefoglalójában hangsúlyozta, hogy ő személy szerint génmódosítás-ellenes; szerinte a jelen gyakorlatot nem szabad folytatni. Szükség van további kutatásokra, a tudomány tegye le vizsgálati eredményeit, amelyek természetesen bizonytalanságot és ellentmondásokat is tartalmazhatnak. A politikusok feladata, hogy ezek mérlegelése alapján meghozzák a döntést, de mindenkinek joga részt venni a döntésben. Szükséges a magyar törvények és rendeletek ellenőrzése és megszigorítása.

Dési Illés dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Kómár József: Alagútszindrómák és egyéb kompressziós mononeropathiák

Golden Book Kiadó, Budapest, 2002

A szerző méltán nevezhető a kompressziós mononeuropathiák hazai úttörőjének. Első e tárgyban megjelent Alagútszindrómák című könyve több, mint huszonöt évvel ezelőtt jelent meg. A könyv számos szempontból hiánypótló műnek számított a hazai orvosi szakirodalomban. Nagy erőssége volt az, hogy elsősorban a napi klinikai szempontokat figyelembe véve szintetizálta a kompressziós mononeuropathiákkal kapcsolatos anatómiai, kórtani, elektrofiziológiai és terápiás tudnivalókat. A nagy sikerre és a gyarapodó ismeretanyagra való tekintettel a könyv számos kiadást ért meg. A jelenlegi – formájában és tartalmában jelentősen megújult – mű a korábbi nemes hagyományokra épít úgy, hogy közben alapvetően felfrissült az egyes fejezetek tartalma, a magyarázó ábrák, ill. az idézett irodalom.

Az általános részben a szerző több, mint 40 éves tapasztalati alapján kiemelten lényegesnek tartja a fizikális vizsgálat szakszerű elvégzését, melynek lépéseit részletesen ismerteti. A klinikai vizsgálatot pótolhatatlan információkkal kiegészítő elektrofiziológiai mérésekről csak a minden orvos számára feltétlenül szükséges tudnivalók kerülnek summázásra. A részletes részben valamennyi tárgyalásra kerülő kórkép nélkülözhetetlen anatómiai, etiológiai, diagnosztikai és terápiás leírását kapjuk. Jellemzi a könyv klinikai irányultságát, hogy először jelenik meg magyar nyelven a leggyakoribb kompressziós mononeuropathia, a carpalis alagút szindróma lokális szteroidkezelésének illusztrációval kiegészített leírása. Kómár József műve korábbi könyve-

ihez hasonlóan továbbra is nélkülözhetetlen lesz az érintett szakmák – reumatológus, kézsebész, neurológus, ortopéd szakorvos stb. – művelői számára, de nagy segítséget fog jelenteni az alagútszindrómák közötti eligazodásban valamennyi a téma iránt érdeklődő kollégának.

Kiss Gábor dr.

Lombay Béla (szerk.): Year Book of P.R. Current problems of pediatric radiology.
Borsod megyei kórház kiadványa, 2001, Vol 12–13.

A gyermekradiológia mindenkori aktuális kérdéseivel foglalkozó sorozat jelen kötete a korábban megszokott szép kiállításban és szakmai színvonalon tárgyalja a következő témákat.

A régebben hazánkban dolgozott ghánai kolléga a Hirschprung-betegség hazájában észlelt előfordulási gyakoriságáról számol be, ami a korábbi adatokkal szemben egyáltalán nem ritka. Szépséghiba, hogy az összefoglaló 10, a módszertani bekezdés 1 éves vizsgálati időtartamot említ.

Kazuisztikai érdekességű a 12 éves fiúban hasi panaszok miatt ultrahangvizsgálattal észlelt jóindulatú, nem funkcionáló endokrin hasnyálmirigy-daganat.

Igényes, szép munka számol be 10 év tapasztalatáról az ultrahangvizsgálat gyermekkori petefészektumorok kezelésében játszott szerepére vonatkozóan 140 eset alapján. Főként a követéses vizsgálatok nagy biztonsággal teszik lehetővé a választást a konzervatív és sebészi kezelés között.

Interdiszciplináris jellegű tanulmány tekinti át a neurogen hólyagműködészavarok pontos morfológiai és funkcionális feltérképezését teszi lehetővé, és megfelelő korai kezeléssel későbbi nagyobb problémák megelőzését biztosíthatja.

Az alsó húgyutak gyulladásos folyamatainak ultrahangvizsgálatával foglalkozik a következő közlemény 44 eset alapján, részben utalva az urodinámiás vizsgálatok lehetőségére is.

Ghánából származó kazuisztika 13 éves fiú bilharziasis talaján kialakult húgycső- és hátsó urethrabillentyű meszesedését mutatja be, mint irodalmi ritkaságot.

Neurológus és radiológus csapat közös munkában tekinti át az újszülött- és csecsemőkori agyi bénulások epidemiológiáját 312 eset alapján. Kitérnek a klinikai és diagnosztikai vonatkozásokra és a kezelési eredményekre. Ismertetik a praenatalis, postnatalis és subnatalis rizikótényezőket, melyek fennállása esetén különösen fontos az agyi ultrahangvizsgálat és a folyamatos ellenőrzés. Biztató kezelési eredményekről számolnak be.

A továbbiakban még három kazuisztikát tartalmaz a kötet.

19 éves nőbeteg Ebstein–Barr-vírus okozta encephalitis CT- és MR-képen parietalis tumort utánzott. A kórismét a fokozott koponyaűri nyomás miatt indokolt műtét után szövettani és laborvizsgálatok igazolták. 4 éves fiú enyhe tompa trauma hatására kialakult parietalis agyi cystája konzervatív kezelés mellett évek alatt felszívódott, 4 év után eltűnt. Végül 9 éves fiú cleidocranialis dysplasiájának leírása következik a diagnosztikai jegyek részletes ismertetésével.

A kötet végén az évkönyv eddig megjelent 13 kötetének tartalomjegyzéke tekinthető át.

A témák fenti felsorolása lényegében a kötet értékelése is. Az első közleménynél ismertetett lektori? nyomdai? hibákhoz hasonló a továbbiakban nem fordul elő, kisebb sem gyakran. A témák iránt érdeklődő radiológus, gyermekgyógyász, urológus, neurológus kollégáknak a kiadványt jó szívvel ajánlom.

Laczay András dr.

HÍREK

Felhívás

A **Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara** örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a **Budapesti Királyi Magyar Pázmány Péter Tudományegyetemen,** illetve a **Budapesti Orvostudományi Egyetemen** 1927-ben, 1932-ben, 1937-ben, 1942-ben, 1952-ben szerezték meg és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, nyújtsák be kérelmüket a *gránit, rubin, vas, gyémánt* illetve *arany* díszoklevél elnyerése érdekében az Általános Orvostudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26.) lehetőleg *2002. április 30-ig.*

Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalban (Tel.: 317-62-33), vagy letölthető az Egyetem honlapjáról (www.sote.hu) a „Hirdetmények" rovatból.

Tavaszi fesztivál – Somogyi tavasz

A *2. Balatonföldvári Művészeti és Tudományos Napok* megrendezésére Balatonföldvár Város Önkormányzata és Képviselőtestülete, a Balatonföldvári Bajor Gizi Közösségi Ház, a Magyar Gerontológiai Társaság, a Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója és Somogy megye Közgyűlése nevében kerül sor.

Időpont: *2002. március 26. (kedd), 27. (szerda) és 28. (csütörtök)*

Helyszín: Bajor Gizi Közösségi Ház, Balatonföldvár, Kőröshegyi út 1.

Fővédnök: *Herényi Károly* országgyűlési képviselő, *Prof. Dr. Császár Albert, Prof. Dr. Fehér János, Prof. Dr.Gömör Béla, Prof. Dr. Karasszon Dénes, Prof. Dr. Simon Tamás, Palcsó Brigitta,* a Magyar Televízió munkatársa, *Dr. Gyenesei István* megyei közgyűlési elnök és *Berkes László polgármester,* megyei közgyűlési tag

Védnökök: *Dr. Kiss Pál* jegyző, *Köselingné Dr. Kovács Zita* aljegyző, *Dr. Ill Mártonné* elnök és *Bornemissza Károly* elnök

A szervezőbizottság társelnöke: *Berkesné Hegedüs Márta* igazgató és *Dr. Vértes László* elnök

A fő témák: Historia, Mozgásszervi megbetegedések idős korban, Az idősek egészségnevelése, Szakdolgozók az idősekért

Program

2002. március 26. (kedd) *10^{00}–12^{00}*

Ünnepi nyitó ülésszak

Üléselnök: *Berkesné Hegedüs Márta* igazgató

Megnyitó: *Berkes László* polgármester

Garay János: Kossuth

Köszöntések: *Herényi Károly, Dr. Gyenesei István*

Üdvözlések: *Prof. Dr. Fehér János, Palcsó Brigitta, Regius Ottó*

Juhász Gyula: Kossuth szobor

Művészet, tudomány, történelem, első rész

Üléselnök: *Prof. Dr. Fehér János, Dr. Lengyel Gabriella*

Ünnepi előadások:

Cséby Géza: Kossuth Lajos és Somogyország

Berkes László: A 10 éves Balatonföldvárról

Dr. Lengyel Gabriella, Prof. Dr. Fehér János: Az egészséges táplálkozás és a várható élettartam

Palcsó Brigitta, Sághy Enikő: Élet, egészség, betegség, szeretet

14^{00}–16^{00} Művészet, tudomány, történelem, második rész

Üléselnök: *Prof. Dr. Fehér János Dr. Lengyel Gabriella*

Pósa Lajos: Kossuth sírjánál

Ünnepi előadások:

Köselingné Dr. Kovács Zita: Rákosi Szidi és Balatonföldvár

Prof. Dr. Karasszon Dénes: Az immunológus Schick Béla
Dr. Sipos Csaba: Ady Endréről
Dr. Vértes László: Gróf Széchenyi István vízmérnöke, Beszédes József
Dr. Honti József: Kaposi Mór, a Kaposvárról indult világhírű bőr- és nemigyógyász
Ady Endre: Rippl-Rónai József
Dr. Vértes László: A gyógyszerész Rippl-Rónai József
Kapusné Dojcsák Edit: Molnár Imre zenetudós emlékére
Ady Endre: Kossuth halálának évfordulóján
16^{30}–17^{30} Balatonföldvár – Európa-díjas virágosításáért, rendezettségéért „Virágos Magyarországért" – első helyezett
Városnézés – *Berkesné Hegedüs Márta* igazgatónő vezeti
18^{00}–19^{00} A Balatonföldvári Ránki György Zeneiskola művésztanárainak és növendékeinek koncertje
2002. március 27. (szerda)
9^{00}–11^{30} *Geriatria*
Üléselnök: *Dr. Császár Tamás, Dr. Puskás Tivadar, Regius Ottó*
Előadások:
Dr. Császár Tamás: Anticoagulans kezelés szempontjai idős korban
Dr. Puskás Tivadar: Ischaemiás szívbetegségek és oxyológia
Harangi Orsolya: Az AstraZeneca új kardiológiai készítményei: Atacand, Logimax
Dr. Szüle Endre: Gerourológiai kérdések
Regius Ottó: Az idősellátás időszerű problémái
Horváth Gézáné, Dr. Ruszwurm Andrea: Geriátria vagy elfekvő – szociális szemszögből
Dr. Vértes László, Kiss Jánosné, Csereklye Attiláné: Kezdeti tapasztalataink a Cubitan alkalmazásával
14^{00}–16^{30} Geriátria, mozgásszervi megbetegedések idős korban, az idősek egészségnevelése
Üléselnökök: *Prof. Dr. Gömör Béla, Prof. Dr. Simon Tamás, Dr. Telkes Zoltán*
Előadások:
Prof. Dr. Gömör Béla: Spondylosis vagy osteoporosis?
Prof. Dr. Simon Tamás: Geroeducatiora felkészítés az egészségtan tanárképzésben
Dr. Baricza Sarolta: Idősek feszültségmentes sérvműtéte az egynapos sebészetben
Dr Dudics Valéria: Az idősek mozgásszervi betegségeiről
Dr. Telkes Zoltán: Geriátria és gasztroenterológia a Visegrádi Szakkórházban – múlt és jelen
Dr. Vértes László, Dr. Horváth Imre, Garai Judit: Csokonai Vitéz Mihály, az egészségügyi felvilágosító
2002. március 28. (csütörtök),
9^{00}–11^{30} Szakdolgozók az idősekért
Szociális gerontológia. Historia
Üléselnök: *Csereklye Attiláné, Dr. Fröhlich Lóránt, Dr. Horváth Imre*
Előadások:
Dr. Ill Mártonné: Idősek helyzete Balatonföldvárott
Kiss Jánosné, Németh Márta, Csereklye Attiláné: Szakdolgozók és az egészségnevelés geriátriai osztályon
Sulyok Istvánné: A decubitus prevalencia krónikus osztályon
Csereklye Attiláné, Kiss jánosné, Németh Márta: Ápolók a művészetben
Dr. Fröchlich Lóránt: Egészségturizmus – orvosi szemmel
11^{45} Zárszó
Palcsó Brigitta, Prof. Dr. Fehér János, Berkes László

Pályázati felhívás
Az **„Alzheimer-kór és Memória Betegségek Alapítvány" Kuratóriuma** pályázatot hirdet az *Alzheimer-kór elméleti, alapkutatási kérdéseivel vagy klinikumával foglalkozó,* 15–25 oldal terjedelmű dolgozat írására. A pályázat anyagát képezheti nemzetközi folyóiratban megjelent elsőszerzős közlemény is, mely hazai munka eredménye. Pályázhatnak egyetemi hallgatók, PhD hallgatók, ill. orvosok.
Korhatár: 35 év.
Az elnyerhető pályázati összeg: 50 000 Ft
A pályázatok beadási határideje: *2002. április 15.*
A dolgozatokat 2 példányban a következő címre kell küldeni:
Prof. Dr. Kása Péter Alzheimer-kór Kutatólaboratórium Szegedi Tudományegyetem 6720 Szeged, Somogyi u. 4.
Bővebb felvilágosítás a 62-544569-es telefonszámon.

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

III. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság
Időpontja: *2002. április 12.*
A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre 2002-ben hagyományosan áprilisban rendezi meg *III. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot,* a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben (1031 Budapest, Nánási út 67.)
Nagy örömünkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is. Ebben az évben egynaposra tervezzük a versenyt, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozhasson.
Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti bajnokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre. Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. A napot állófogadással egybekötött ünnepélyes díjátadás zárja.
A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 4000,- Ft/fő
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.
A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.
Érdeklődés és jelentkezés: Blagusz-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda,
Telefon: 374-7030, 331-5627
Fax: 312-1582
E-mail: vamos@congress.blavo.h

A **Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság** (MEAT) *XIX. Kongresszusát 2002. május 15–17 között* Gyulán rendezik meg. Az előadáskivonatokhoz a formanyomtatvány és a jelentkezi lap a MEAT honlapján (www.endorkrinologia.hu) található.
Jelentkezési határidő: *2002. március 15.*
Bővebb információ: *Dr. Pocsay Gábor* főorvos, Pándy Kálmán Kórház, 5701 Gyula, Semmelweis u. 1. vagy GYULATOURIST Utazási Iroda 5700 Gyula, Eszperantó tér 1.

A **CSC Pharmaceuticals LLC** (1118 Budapest, Somlói út 30/a) pályázatot hirdet orvosok és gyógyszerészek (kb. 10–15 fő) részére *2002. februártól.*
A pályázat célja: továbbképzéseken, tudományos konferenciákon való részvétel elősegítése, terápiás szokásokat kutató munka támogatása. A pályázatokat írásban kell eljuttatni a CSC LLC címére, *2002. május 01.-ig,* melynek tartalmaznia kell a pályázó szakmai életrajzát, a támogatás igénylésének indoklását, valamint a pályázó elérhetőségét.
A pályázatokat a CSC LLC szakmai bizottsága bírálja el.
A sikeres pályázókat írásban értesítjük.

Meghívó
A Debreceni Egyetem OEC II. Belklinika Haemostaseologia Tanszéke és a **Debreceni Akadémiai Bizottság Haemostasis Munkabizottságának** *tudományos ülésére.*
Időpontja: *2002 március 18. 10.00–17.00*
Hely: Debrecen, DAB Székház, Thomas Mann u. 49.
Téma: *Új népbetegség az örökletes és szerzett thrombophilia*
Előadások hangzanak el a thrombophiliák laboratóriumi diagnosztikájáról, a vénás thromboemboliák képalkotó diagnosztikus módszereiről és az anticoagulans terápia néhány aktuális kérdéséről.
Szervező: *dr. Boda Zoltán* egyetemi tanár, tel./fax: 52-421-057
Kérésre részletes programot küldünk.
Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház főigazgató főorvosa állást hirdet az alábbi szakorvosi álláshelyek betöltésére:
– *belgyógyász,*
– *belgyógyász-kardiológus,*
– *gyermekgyógyász,*
– *reumatológus,*
– *tüdőgyógyász,*
– *pszichiáter,*
– *neurológus.*
Pályázati feltételek, határidő és egyéb információk az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéskor olvashatók.

Az **Országos Gyógyintézeti Központ** főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Szív- és Érsebészeti Osztályára aneszteziológus szakorvosi* vagy szakvizsga előtt álló orvosi állásra.
Pályázati feltételek:
– szakmai önéletrajz,
– képesítést igazoló okmányok másolata
– MOK, OONY igazolvány másolata.
Jelentkezés: *Prof. Dr. Tomcsányi István* osztályvezető főorvosnál vagy *Dr. Kroó Mária* főorvos asszonynál

---

A **Jávorszky Ödön Városi Kórház** (2600 Vác, Argenti Döme tér 1–3.) az alábbi állásokra hirdet pályázatot:
1. Csecsemő-gyermekosztály: szakorvos 2 fő
Pályázati feltételek:
– szakvizsgabizonyítvány
– részletes szakmai önéletrajz
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
2. Pszichiátriai Osztály: szakorvos 2 fő
Pályázati feltételek:
– szakvizsgabizonyítvány
– részletes szakmai önéletrajz
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
Az állások a pályázatok elbírásása után azonnal betölthetők.
Információ és pályázatok benyújtása: *Dr. Bodnár Attila* főigazgató főorvos
Tel.: 06/27-314-496

Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház – Rendelőintézet (6900 Makó, Kórház u. 2.) várja Csecsemő és Gyermekosztályának kiváló csapatába *gyermekgyógyász szakorvos* jelentkezését.
Szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek.
Juttatások: kiemelt bérezés, szolgálati lakás. Az állás azonnal betölthető.
Várjuk még *gyermekgyógyász szakorvos* jelentkezését *ügyeleti szolgálat* ellátására (vállalkozási formában is).
Érdeklődés és pályázatok benyújtása: *Dr. Takáts István* igazgató főorvos
Tel.: 62/210-117

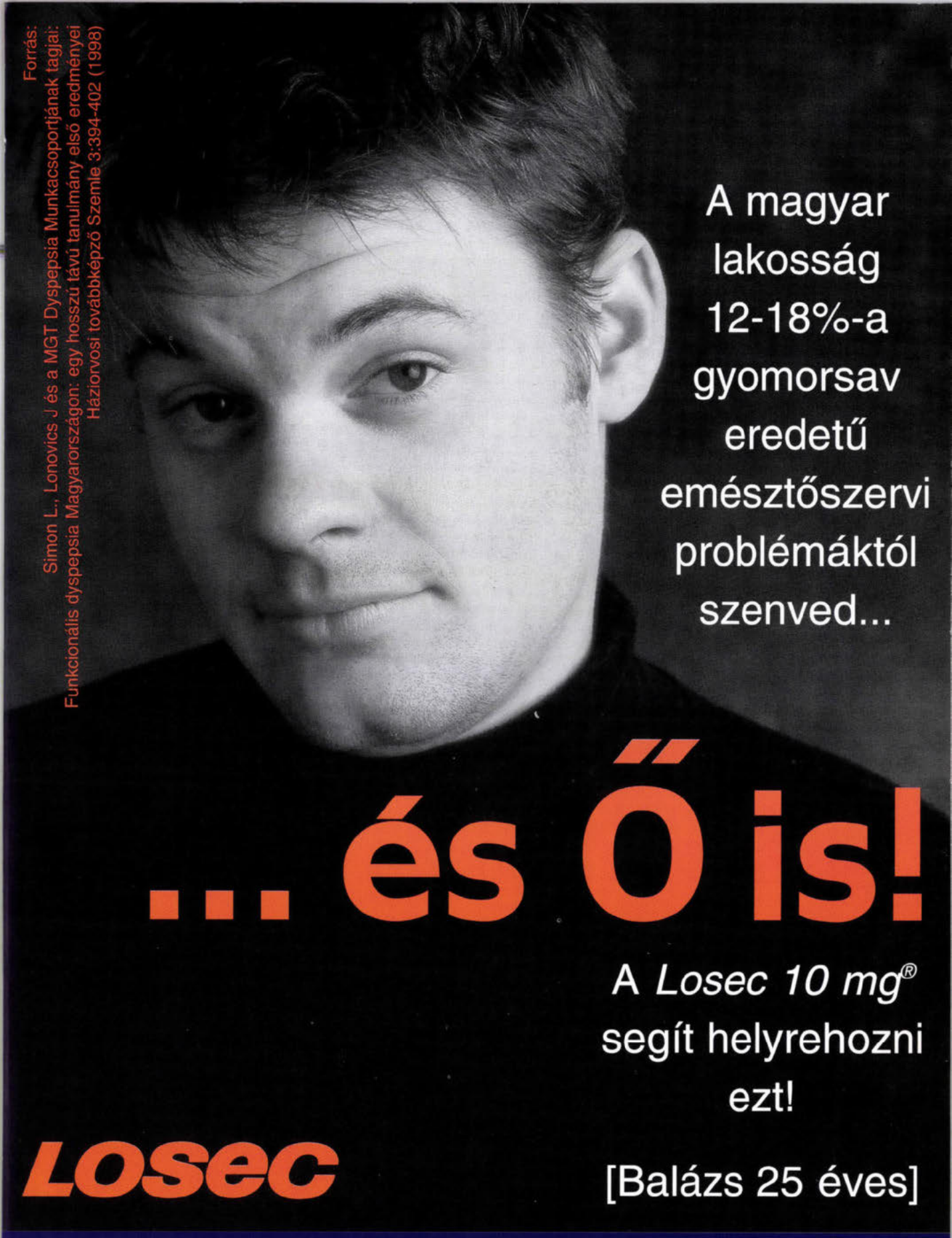
A **Fővárosi Közterület-fenntartó Rt.** felvételt hirdet Budapest VIII. Alföldi u. 7. sz. alatti rendelőjébe *főállású foglalkozás-egészségügyi szakvizsgával rendelkező orvos* részére.
Jelentkezés: *Odri József* szociálpolitikai osztályvezetőnél
Tel.: 373-7208

Az **ORFK Bűnügyi Szakértői- és Kutatóintézet** *Orvosszakértői Osztálya* üres *orvosszakértői* státusának betöltésére keres:
– általános orvosi diplomával rendelkező *igazságügyi orvostan és patológia* iránt érdeklődő munkatársat, vagy
– *igazságügyi orvostani* és/vagy *patológus szakvizsgával* rendelkező, vagy ezen szakvizsga előtt álló munkatársat.
A jelentkező feladata kórszövettani, humánbiológiai vizsgálatok végzése.
A jelentkezés feltételei:
– magyar állampolgárság,
– büntetlen előélet.
Bérezés megegyezés szerint.
A jelentkezést önéletrajzzal kérjük az ORFK Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézet, Orvosszakértői Osztály 1903 Budapest, Pf: 314/4 címre megküldeni.
Telefon: 252-7000/14-049 mellék

A **Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház** főigazgatója pályázatot hirdet *belgyógyászati (gasztroenterológiai és geriátriai profilú) rehabilitációs* osztályaira
• *szakorvosi állás* betöltésére
Pályázati feltételek:
– belgyógyász szakorvosi vizsga
– fenti szakirányok terén szerzett jártasság
• *általános orvosi állás* betöltésére
– pályakezdő orvosnak, nyugdíjasnak is, határozott idejű szerződéssel
Illetmény megegyezés szerint, szolgálati elhelyezés megbeszélés tárgya.
Munkába járáshoz Budapestről intézeti mikrobuszjárat biztosított.
A pályázatokat *dr. Radnai Zoltán* főigazgatóhoz lehet benyújtani, a megjelenéstől számított 30 napon belül.
Cím: 2026 Visegrád, Gizella-telep
Telefon: 06-26-397-012

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** főigazgató főorvosa kiemelt bérezéssel, garzonlakás biztosításával pályázatot hirdet *3 fő csecsemő és gyermekgyógyász,* valamint *3 fő klinikai onkológus szakorvos* részére.
A meghirdetett álláshelyekkel kapcsolatban részletes információt – bérezés, elhelyezés tárgyában – *Dr. Berhés István* klinikai igazgatóhelyettestől lehet kérni a 36/411-444-es telefonon.
A pályázatokat a Kórház címére (3301 Eger, Pf. 15., Széchenyi u. 27.) kérjük benyújtani.

Budai könyvelőiroda vállalja egészségügyi BT-k, KFT-k könyvelését felelősséggel, visszamenőlegesen, nagy gyakorlattal, *havi tízezer Ft-tól kezdődően.* Könyvelési anyagért házhoz megyünk.
Tel.: 06-20-9-51-53-51



készítmény részletes ismertetését az alkalmazási előírás tartalmazza.
OGYI-eng. száma: 2811/41/2001)

AstraZeneca

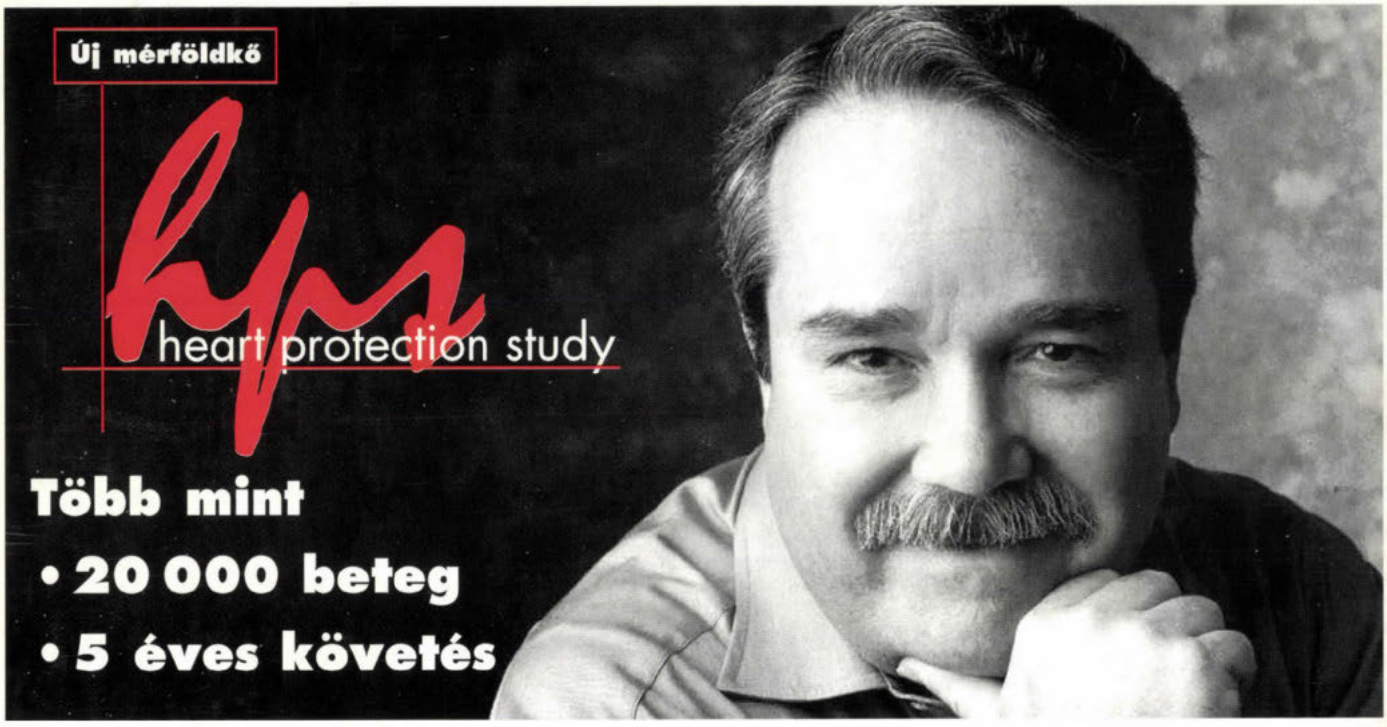
straZeneca Kft. 2045 Törökbálint, Park u. 3.
l.: 36-1 457-7855, fax: 36-1 457-7857
ww.astrazeneca.hu HU411 / 2001 augusztus

ÉLEN AZ ÉRTÉKTEREMTÉSBEN

Az Oxfordi Egyetem vizsgálata

Heart Protection Study ZOCOR-ral

Az eddigi legnagyobb lipidcsökkentő vizsgálat



Kockázatcsökkenés magas rizikójú betegek széles körében[1]

- Koronáriabetegség nélkül is
- Koleszterinszinttől függetlenül is

Ismét igazolt biztonságosság

heart protection study

MSD

A ZOCOR felírása előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

ZOCOR (simvastatin, MS

ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSH

Referencia
1; Collins R. Presentation at the American Heart Association 2001 Scientific Sessions, Anaheim, California, USA; November 13, 2001. http://www.hpsinfo.org

02-03-ZCR-02-H-06-J

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 11. szám 2002. március 17.

490 Ft

A fibrinolysis modulátorai 541

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Diabetes szakellátás az ezredfordulón Békés megyében (5935 új betegen szerzett tapasztalatok 1996–2000 között) 547

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A tumornecrosis faktor (TNF) rendszer szerepe az asthma bronchiale patomechanizmusában 553

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A NO-SPA mellékhatásprofilja 559

RITKA KÓRKÉPEK

Anyai toxoplasmafertőzést követő mozaik 8 trisomia szindróma 563

IN MEMORIAM

Dr. Nagy Lajos egyetemi tanár (1935–2001) 567

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 571

HÍREK 583

ELMÉLETI ORVOSI KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

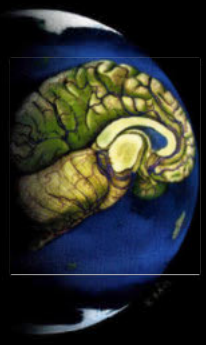
MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 11 • 537–584 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

COVEREX® 4 mg

PERINDOPRIL

Mindig naponta egyszer



A perindopril alapú terápia* relatív rizikócsökkentő hatása a PROGRESS vizsgálatban[1]

PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY

"evidence based medicine" *6105 beteg, nemzetközi, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált, prospektív vizsgálat. Követési idő átlag = 4 év.*

-28%* ***az összes stroke esetén***

-33%* ***a halálos kimenetelű, vagy rokkantsághoz vezető stroke esetén***

-24%* ***az ischaemias stroke esetén***

-50%* ***a haemorrhagias stroke esetén***

-38%* ***a nem halálos MI esetén***

*(*p<0.0001)*

(1) *LANCET* 2001; 385:1033-1041

* perindopril ± indapamid

Rendelés előtt kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.
Termékosztály, 1146 Budapest, Hungária krt. 179-187.
Tel.: 469-2222, Fax: 383-9259, E-mail: marketing.opr@egis.hu

EGIS

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 11. szám – 2002. március 17.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős 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
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 11. szám – 2002. március 17.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 17., 2002. Volume 143. No. 11.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A fibrinolysis modulátorai
Machovich Raymund dr. 541

EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Diabetes szakellátás az ezredfordulón Békés megyében (5935 új betegen szerzett tapasztalatok 1996–2000 között)
A Békés megyei diabetes szakellátó helyek közleménye 547

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A tumornecrosis faktor (TNF) rendszer szerepe az asthma bronchiale patomechanizmusában
Halász Adrien dr., Cserháti Endre dr., Cseh Károly dr. 553

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A NO-SPA mellékhatásprofilja
Tar Attila dr., Singer Júlia 559

RITKA KÓRKÉPEK

Anyai toxoplasmafertőzést követő mozaik 8 trisomia szindróma
Morava Éva dr., Varga Levente dr., Czakó Márta, Decsi Tamás dr. 563

IN MEMORIAM

Dr. Nagy Lajos egyetemi tanár (1935–2001)
Ihász Mihály dr. 567

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 571

HÍREK 583

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 584

Modulators of fibrinolysis
Machovich, R. 541

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Specialist diabetes care on the millennium in county Békés (experiences on 5935 new registered patients)
Publication of diabetes treating centers in county Békés 547

ORIGINAL ARTICLES

Role of the TNF system in the pathomechanism of bronchial asthma
Halász, A., Cserháti, E., Cseh, K. 553

REWIEV ARTICLES

Safety profile of NO-SPA
Tar, A., Singer, J. 559

RARITIES

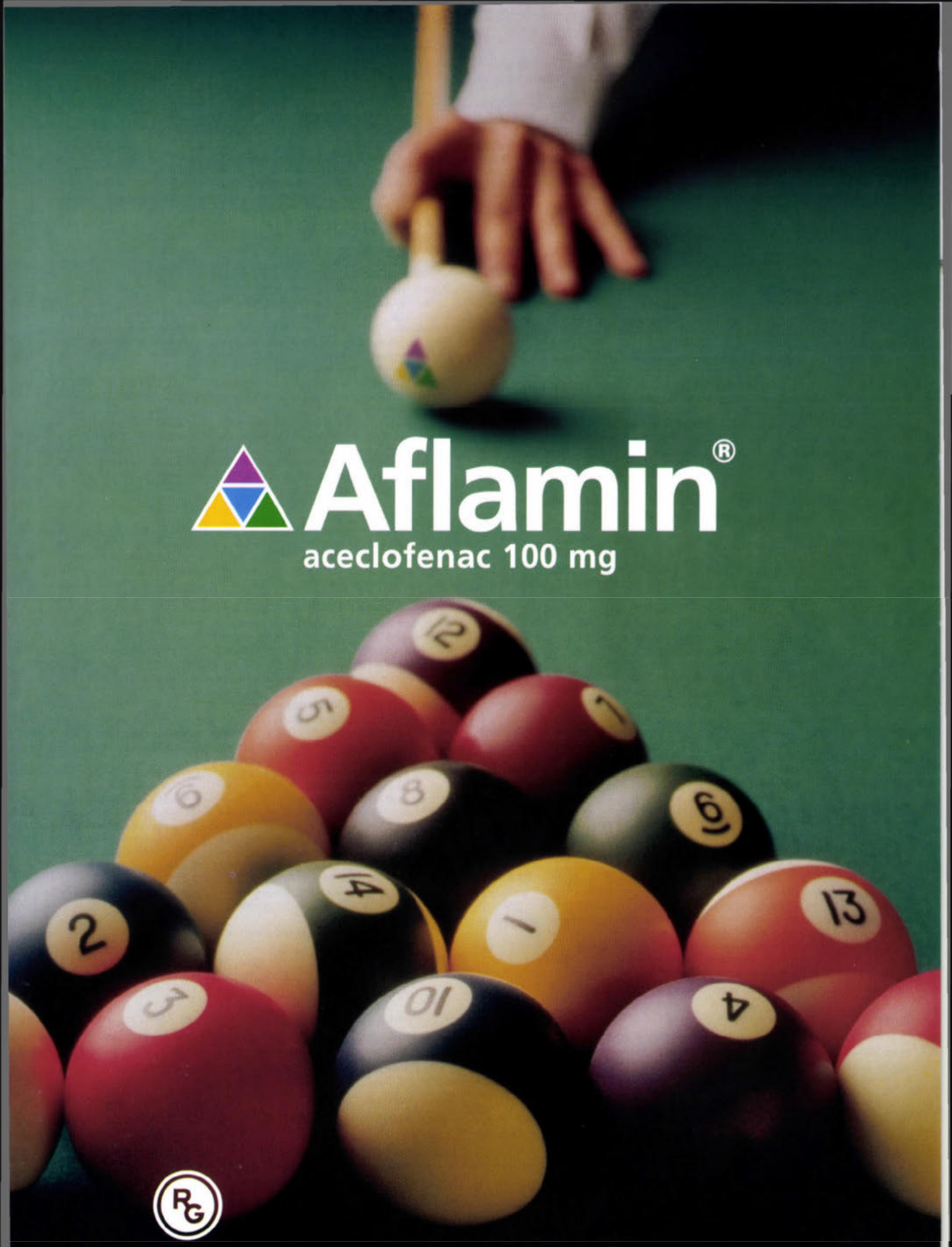
Maternal toxoplasma infection and mosaic trisomy 8 syndrome with a pericentric marker 8 chromosome
Morava, É., Varga, L., Czakó, M., Decsi, T. 563

IN MEMORIAM

Professor Nagy Lajos (1935–2001)
Ihász, M. 567

FROM THE LITERATURE 571

NEWS 583



RICHTER GEDEON RT.

Almirall Prodesfarma

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

További részletes információkat az alkalmazási előirat tartalmaz!

Aflamin® filmtabletta

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

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

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

Felnőtteknek ajánlott adagolás

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

A következő mellékhatások fordulhatnak elő

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

Terhesség, szoptatás

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

Járművezetés, illetve gépkezelés

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A fibrinolysis modulátorai

Machovich Raymund dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Biokémiai Intézet
(igazgató: Ádám Veronika dr.)

A fibrinháló szerkezete és a fibrinolyticus enzimek tulajdonsága, illetve az enzimek megjelenésének helye, aktivitása és inaktiválásának sebessége meghatározza a fibrinolysis hatékonyságát. A fibrinháló szerkezete és a fibrinolyticus proteázok működése azonban nagymértékben függ egyéb fiziológiás és patológiás tényezőktől is. Ilyenek: az endothelium által termelt komponensek és a sejtek membránszerkezete, a polymorphonuclearis sejtek elasztáza, a thrombusban a nekrotizált vérlemezkék és simaizomsejtek aktinja és miozinja, a legkülönfélébb denaturált fehérjék, az immunglobulinok, a diabetes mellitus során felszabaduló néhány metabolit és a fibrinolyticus proteázokat inaktiváló rendszer (hol és mikor hozzáférhetők az enzimek az inhibitorok számára). Az itt tárgyalt elméleti alapok érthetővé tehetik a gyakorló orvos számára, hogy miért kell sürgősen elkezdeni a fibrinolyiticus terápiát, és miért lenne ideális a thrombus helyén iniciálni a fibrinolyticus enzimek keletkezését.

Kulcsszavak: fibrinolysis, plazminogén-aktiváció, proteáz-inhibitorok, endothelsejtek, polymorphonuclearis sejtek

Modulators of fibrinolysis. The structure of fibrin network and the properties of the fibrinolytic enzymes (the formation, the efficiency of their activity and the rate of their inactivation) essentially determine the effectiveness of fibrinolysis. The fibrin structure and the action of proteases, however, depend considerably on additional physiological and pathological conditions. These are: cell membrane and components of endothelial cell, elastase of polymorphonuclear cells, actin and myosin in thrombus released by platelets and smooth muscle cells, certain denatured proteins, various immunglobulins, some metabolites accumulated in diabetes mellitus, the inhibitor system of fibrinolytic enzymes (where and when proteases are available for inhibitors). In this survey, the biochemical basis makes understandable for the medical practitioner why urgent fibrinolytic therapy is required and why it would be ideal to initiate the formation of fibrinolytic enzymes at the site of thrombus.

Key words: fibrinolysis, plasminogen activation, protease inhibitors, endothel cells, polymophonuclear cells

Fibrinolysis alatt általában thrombolysist értünk, hisz thrombosisban fibrinolyticus terápiát alkalmazunk. A kifejezés azonban sokkal konkrétabb fogalmat takar; a fibrinolysis fibrindegradációt jelent, amelyet fibrinolyticus enzimek katalizálnak. Ezek a proteázok proenzim (zimogén) formában szintetizálódnak, majd aktiválódnak, végül endogén inhibitorokkal inaktiválódnak. A fibrinolyticus enzimek aktiválódását (ami alatt elsősorban plazminogén-aktivációt értünk) és a vizes fázisban oldhatatlan fibrin degradációját több celluláris és molekuláris komponens befolyásolhatja. A polymorphonuclearis sejtek lehetséges szerepéről már egy korábbi referátumban beszámoltam (29). Jelen áttekintésemben több olyan eredményt kívánok ismertetni, amely azt jelzi, hogy különböző endogén komponensek a plazminogén-aktivációt vagy a plazmin által katalizált fibrindegradációt módosíthatják.

A plazminogén és a plazminogén-aktivátorok

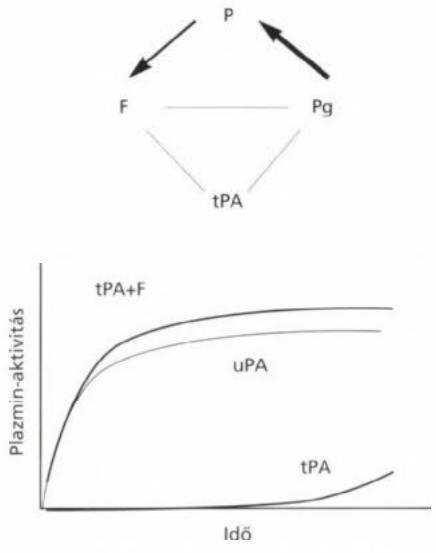
A plazminogén (92 kDa, egyláncú fehérje) a májban szintetizálódik, ahonnan a vérkeringésbe jut, és ott meglehetősen állandó koncentrációban található (≈ 2 μM). Szerkezetében három szakaszt szoktak elkülöníteni: 1. az N-terminális részt (az ún. aktivációs peptidet, amely az aktiválódás során lehasad), 2. a kringle struktúrákat tartalmazó részt (S-S-hidakkal összetartott, perecre emlékeztető szerkezetek), amelyek a plazmin hatékonyságában játszhatnak szerepet (20), illetve ezek izolált elemei angiogenezist gátló tulajdonsággal rendelkeznek (10) és 3. az enzimatikus képesség kialakítására szolgáló C-terminális részt.

A plazminogén aktiválódásának lényege, hogy egy peptidkötés hidrolízise során kétláncú fehérje keletkezik, és a molekula konformációváltozása következtében a kisebbik láncon megjelenik a szerinproteázokra jellemző aktív centrum. Az így kialakult plazmin ezután módosítja a környezetében található natív (Glu-) plazminogént (eltávolítja az N-terminális rész 77-aminosavból álló peptidjét; az aktivációs peptidet), és az így létrejött zimogént (Lys-plazminogént) a plazminogén-aktivátorok már hatékonyan tudják aktiválni. A reakció pozitív visszacsatolásos szabályozást jelent (25).

A plazminogén-aktivátorok endogén és exogén formában találhatók; orvosi szempontból (terápiás eszközként) két endogént, az urokináz típusú (uPA, urokináz) és a szöveti típusú (tPA) plazminogén-aktivátort használjuk (2). A véralvadás XII. faktora is rendelkezik plazminogén-aktivátor képességgel, de hatékonysága sokkal kisebb, mint az uPA, vagy tPA-é; biológiai jelentősége még nem ismert (33). Az exogén, a streptokináz enzimaktivitás nélküli fehérje (amelyet a *Streptococcus haemolyticus* termel), de ha humán plazminogénhez kötődik, akkor abban olyan konformációváltozást indukál, amely plazminogén-aktivátor tulajdonságot eredményez, és az így kialakult komplex aktiválni képes szomszédos szabad plazminogéneket (43). Az uPA-t is és a tPA-t is az

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

endothel– és a tumorsejtek termelik egyláncú polipeptid formában. A tPA rendelkezik aktív centrummal, míg az uPA nem; az utóbbi csak akkor válik aktív enzimmé, ha plazmin (pozitív visszacsatolásos szabályozás) vagy kallikrein hidrolizál benne egy peptidkötést (ekkor kialakul az aktív centrum az egyik láncon, amelyet S-S-híd kapcsol a másikhoz). Az uPA egy nagyságrenddel hatékonyabb enzim, mint a tPA, azonban bizonyos kofaktorok jelenlétében a tPA is eléri az uPA hatékonyságát. Ilyen kofaktor szerepet tölt be a fibrin, ami egyúttal a keletkező plazmin szubsztrátja is. Úgy tűnik, hogy ezek a molekulák hármas komplexet alkotnak (13), és ennek eredményeként konformációváltozás történik a fehérjében, orientáltságuk kedvez a reakcióknak, koncentrációjuk megnövekszik, és így felgyorsul a plazminogén-aktiváció reakciósebessége *(1. ábra)*.



1. ábra: A plazminogén-aktiváció kofaktorai (szemléltető ábra)
A plazminogén (Pg) aktivációja során a plazminogén aktivátorok (PA) elhasítják a zimogénben az Arg561 – Val562 közötti peptid kötést, ezáltal kétláncú fehérje keletkezik (S-S híd tartja össze), és a kisebbik peptiden a konformáció változás következtében megjelenik a plazmin (P) aktív centruma. Az aktiváció reakció sebessége szöveti típusú plazminogén aktivátorral (tPA) lassú, de ha kofaktor (F) van jelen, akkor a tPA hatékonyabb lesz és eléri az urokináz típusú plazminogén aktivátorét (uPA). Kofaktor szerepet játszik a plazmin szubsztrátja, a fibrin; feltételezik, hogy hármas komplex jön létre, amelyben a molekulák konformációs változása, orientáltságuk és koncentrációjuk növekedése következtében felgyorsul a reakciósebesség. A fibrinen kívül kofaktor szerepet tölthet be a miozin, az aktin, bizonyos denaturált fehérjék, néhány extracelluláris protein és az endothel sejt külső membránja is. A kofaktorok nem hatnak az uPA által katalizált reakcióra

Ilyen vagy hasonló kofaktor szerepet nem csak a fibrin játszhat, hanem egyéb komponensek is, mint például a miozin (30), az aktin (23), bizonyos denaturált fehérjék (42, 31, 32), a protrombináz Xa-faktor és Va-faktor komplexe (41), néhány extracelluláris mátrix komponens (44), plazminogénkötő fehérjék (8, 14), poliaminok (1) és az endothelsejtek külső membránja is (12, 26). A kofaktorok pontos hatásmechanizmusa nem minden esetben ismert, ugyancsak hiányosak ismereteink biológiai szerepüket illetően, ez a sokszínű, de mégis hasonló funkció azonban azt sugallja, hogy a fibrinolyticus rendszer nem csak a thrombus, hanem egyéb „felesleges", „rossz", „öreg" fehérje eltávolításában is szerepet játszik.

A fibrin degradációja

A fibrint több proteáz, mint például a tripszin, a katepszin G, elasztáz, miniplazmin is tudja oldani, mind statikus, mind áramlásos körülmények között (18, 21). Fiziológiás és patológiás szempontból azonban a legismertebb és legelfogadottabb a plazmin. A fibrinháló vázszerkezetét a fibrinmonomerek alkotják (a fibrinogén molekulából a trombin által eltávolított fibrinopeptidek után visszamaradó szerkezet), amelyek polimerizálódnak (nem kovalens kötésekkel kapcsolódnak egymással), mert oldékonyságuk nagymértékben lecsökken a natív fibrinogénhez képest. Végül stabilizálódnak a XIIIa faktorral katalizált keresztkötések (kovalens, izopeptid kötések) kialakulásával (11). Figyelemre méltó, hogy a XIIIa faktor nem csak a fibrin láncait kapcsolja össze, hanem a plazmininhibitort is (l. később) a fibrinhez köti, úgy, hogy az ott továbbra is funkcióképes marad. Ezek szerint a fibrinolyticus proteázoknak legkevesebb háromféle fibrinszubsztrátja van, amelyek érzékenysége emésztésre különböző. Az egyszerűen polimerizálódott szerkezet gyorsan degradálódik, a keresztkötött lassabban, míg az inhibitorral is keresztkötött egyáltalán nem oldódik, amíg „el nem fogy" a rajta lévő plazmininhibitor (vagyis, amíg az inhibitornál nagyobb nem lesz az enzim mennyisége). Ezen reakcióknak az elméleti érdekessége mellett gyakorlati jelentősége is van, hisz jelzik, hogy milyen fontos az orvos gyors beavatkozása, mert ha már a fibrin a plazmininhibitorral is keresztkötött, a fibrin úgymond „védett" lesz a fibrinolyticus enzimekkel szemben. Hogy a degradáció az utóbbi esetben mégis megtörténik, arra az ún. D-dimer fragmentumok szintjének emelkedése mutat, amely csak a keresztkötött fibrin emésztése után jön létre. A plazmin a keresztkötött fibrin(ogén) monomerekben is ugyanazokat a peptidkötéseket bontja, mint a natív fibrin(ogénben), csak a reakció lassú, és a keletkező két FDP-D molekula (lásd később) kovalens kapcsolatban marad egymással. Ez jó jel arra nézve, hogy a fibrinolyticus rendszer működik (persze rossz is, mert azt is jelzi, hogy valahol trombin keletkezik és thrombus jön létre).

Az eddig elmondottak alapján látható, hogy egy komplex, nehezen áttekinthető rendszerrel állunk szemben. Az *in vivo* folyamatok azonban még ennél is komplikáltabbak. Amikor a vér megalvad, nemcsak változatos fibrinszerkezetek jönnek létre, hanem a fibrinháló kölcsönhatásba kerül celluláris és molekuláris elemekkel is. A véralvadék képződése során az magába zárja a vérben található sejteket (vörösvértest, fehérvérsejt stb.) és vérplazmafehérjéket. Nem csak a nagy koncentrációban előforduló és random bezáródó fehérjék (albumin, immunglobulinok, α_1-proteáz-inhibitor), hanem azok is, amelyek nagy affinitással kötődnek a fibrin(ogén)hez (XIII- faktor) befolyásolhatják a fibrinháló szerkezetét, és így annak oldódását. A mechanikus kapcsolatokon kívül, a véralvadás-fibrinolyticus rendszer proteázainak megjelenésekor a vérlemezkék, az endothelsejtek, a polymorphonuclearis sejtek aktiválódnak is, amellett,

hogy a keletkezett trombin pozitív visszacsatolási szabályozással fokozza a protrombin átalakulását (V. faktor, VIII. faktor, XI. faktor aktiválódása) és gátolja a trombin keletkezését (a trombomodulinhoz kötődve aktiválja a protein C-t, amely inaktiválja az Va faktort és a VIIIa faktort), illetve módosítja a fibrinszerkezetet a XIII. faktor aktiválódásán keresztül (25).

A trombomodulinhoz kötött trombin továbbá arra is képes, hogy gátolja a fibrinolysist (33): aktiválja a prokarboxipeptidáz B-t, és a keletkezett enzim, a karboxipeptidáz B (TAFI: thrombin activable fibrinolysis inhibitor) eltávolítja a fibrinről azokat a lizincsoportokat, amelyek felelősek a tPA kofaktor funkciókért *(1. ábra)*.

A vérlemezke- aktiváció azon kívül, hogy vérlemezke- aggregátumot hoz létre (amely önmagában is gátolja a vérzést), foszfolipidfelszínt szolgáltat a véralvadási rendszernek, aminek eredményeként a véralvadási reakciók sebessége több nagyságrenddel felgyorsul.

A thrombocyták szerkezete-funkciója meglehetősen jól ismert, de nem képezi ezen összefoglalás tárgyát, mindössze egy olyan aspektusra szeretném felhívni a figyelmet, amely jelzi, hogy a vérlemezke a fibrinolysis modulátoraként is számba jöhet. Amellett, hogy plazminogén aktivátor inhibitor-1-t (PAI-1) tárol és szekretál (2), a vérlemezke bőséges miozinforrást is jelent (összfehérjéjének közel 5%-a miozin); elsősorban arteriális thrombusban a miozin megközelítheti a vérplazma fibrinogén-koncentrációját, amely µM tartományban van (37). A miozin a vérben (fiziológiás pH- és ionerősség- tartományában) elveszti oldékonyságát és aggregátumot hoz létre. A miozin ezen formája nem csak a tPA-val történő plazminogén-aktiváció kofaktora és a plazmin szubsztrátja (30), hanem kötődik a fibrin(ogén)hez is, és ezzel megváltoztatja a fibrinháló szerkezetét. A miozin-fibrin komplexben a fibrin csak akkor emésztődik plazminnal, amikor a miozin már degradálódott (*Kolev és mtsai*, nem publikált).

Hasonló események történnek, amikor IgG keveredik a fibrinháló szerkezetébe. Meglepő módon az IgG gátolja a fibrinháló plazminnal történő degradálódását (19). Ez azért érdekes, mert amíg miozin normális körülmények között nincs jelen érdemleges mennyiségben a vérben (csak thrombosis során nő meg rendkívüli mértékben), addig az IgG állandó vérkomponens (mennyisége vagy/és szerkezete csak patológiás körülmények között változik).

Ennek a jelenségnek az adja az aktualitását, hogy legújabb eredményeink szerint antifoszfolipid szindrómában szenvedő betegek immunglobulin Fab-fragmentje (amely az antigénspecificitást hordozza) fokozottabban gátolja a fibrin oldódását plazmin jelenlétében, mint egészséges emberek Fab-fragmentje, ami részben magyarázza ezen betegek thrombosisra való hajlamát (19). De találtunk olyan beteget is, akinek IgG-je egyáltalán nem befolyásolja a fibrin degradációját, ami viszont vérzékenységgel társul.

Mint az eddigiekből kitűnik, a fibrinolyticus enzimek különböző körülmények között, váltakozó hatékonysággal működhetnek, biológiailag egymásnak ellentmondó hatásokat eredményezve. Ezekhez kapcsolódó kérdés az is, hogy milyen szerepük lehet a fibrin emésztése során felszabaduló fibrindegradációs termékeknek (FDP), illetve mi vet véget a fibrinolyticus proteázok működésének? Amíg az első kérdés megválaszolása bizonytalan, mert szórványos adatok ismertek csak, a második meglehetősen egyértelmű, mert sok és végérvényesen elfogadható eredmény ismert (l. később). Olyannyira, hogy az utóbbi időben csökkent az érdeklődés a fibrinolysis kutatása iránt, mert már lezártnak tekintik, „mindent tudni róla".

A fibrin(ogén) plazminnal történő emésztése során több intermedieren keresztül három olyan FDP molekula keletkezik, amely *in vivo* releváns: egy FDP-E (50 kDa), és két FDP-D (egyenként 90 kDa). Ezek a vérben oldékonyak, és eljutnak távolabbi helyekre, elsősorban a májba, ahol az FDP-D interleukin-6- szintézist stimulál és fokozza a Kupffer- sejtek oxigénfogyasztását (6, 34, 35). Ezen folyamatok biológiai jelentősége még nem ismert, de feltételezhető, hogy a fibrinogén vagy/és a fibrinolyticus rendszer egyes komponenseinek szintézisében játszanak szerepet.

A fibrinolysis egy további patológiás módosítója lehet a metilglioxál, amelynek mennyisége diabetes mellitusban emelkedhet. A metilglioxál reaktív vegyület; a fehérjék arginin, lizin és cisztein oldalláncait módosítja, amivel megváltoztatja egyes fehérjék fizikai és biológiai tulajdonságát. A fibrinolyticus rendszer komponensei közül elsősorban a plazminogénre hat; az lassabban aktiválódik, mint a natív zimogén, és a keletkezett enzim kevésbé hatékony a szubsztrátján, a fibrinen, mint a natív plazmin (22). Mindez arra utal, hogy diabetes mellitusban a metilglioxál emelkedett szintje hozzájárulhat a fibrinolysis csökkent működéséhez, így a fokozott thrombosishajlamhoz.

A fibrinolyticus rendszer és a polymorphonuclearis sejt

A fibrinolitikus rendszer hatékony modulátora lehet a polymorphonuclearis leukocyta (PMN) (29). A PMN által termelt elasztáz direkt degradálja a fibrint, habár más intermedierek és degradációs termékek keletkeznek, mint plazminnal (40, 17). Az elasztáz átalakítja a plazminogént miniplazminogénné, amely hatékonyabban aktiválódik, mint a natív plazminogén (27), és a keletkezett miniplazmin hatékonyabban degradálja a keresztkötött fibrint, mint a plazmin (18). A fibrinolyticus rendszer inhibitorai is érzékenyek elasztázra; a plazmininhibitor és a plazminogén aktivátor inhibitor-1 is inaktiválódik, aminek eredményeként fokozott fibrinolysis következik be. Az elasztáz inaktiválja a legtöbb véralvadási faktort, vagyis nem csak a fibrinolysist fokozza, hanem a véralvadást is csökkenti. Ezek összessége a fibrinolysis alternatív útját eredményezi (28).

A fibrinolyticus rendszer és az endothelium

A véralvadás elindításának egyik előfeltétele az endothelium károsodása, a szöveti faktor megjelenése, ugyanakkor a fibrinolysis iniciálásához ép endothel-

sejtekre van szükség, mert ezek szintetizálják a plazminogén-aktivátorokat. Az endothelsejt azonban nem csak szintetikus-szekretorikus funkcióival játszik szerepet, hanem a véralvadási-fibrinolyticus rendszer egyes komponenseinek „gyülekezőhelyét" is képezi. A trombin és a plazmin is kötődik endothelsejtekhez (4, 5). A sejt felszínén a trombomodulinhoz kötött trombinnak megváltozik a biológiai tulajdonsága, antithromboticus lesz (9), amit tovább fokoz, hogy az endothelsejteken a plazminogén hatékonyabban aktiválódik, mint oldatban (12, 26).

Mindez tovább komplikálódhat azzal, hogy a plazmin (és az elasztáz is), az endothelsejt trombinreceptorát emészti, és így megelőzheti a trombin által kiváltott jelek következményét (3, 7). Ugyanakkor ezek a proteázok (trombin, plazmin, elasztáz) az agyi endothelsejtek kontrakcióját váltják ki, ami részben magyarázatul szolgál a fibrinolyticus terápia során bekövetkező agyi ödémának (38, 39). Ezeken kívül a plazmin a C4-komplementfaktor szintézisét indukálja, és gátolja a C1-inhibitor termelését az endothelsejtben (45). Mindez jelzi az orvos gyakorlati dilemmáját is: kevés proteáz, elégtelen thrombusoldás, sok proteáz, súlyos mellékhatások.

A fibrinolysis terminációja

A fibrinolyticus enzimek inaktiválásában illetve gátlásában több endogén szerinproteáz-inhibitor vesz részt (2). A plazmin és miniplazmin leghatékonyabb inhibitora a plazmininhibitor (korábbi nevén α_2-antiplazmin), amihez még hozzájárul az α_2-makroglobulin, az α_1-proteáz-inhibitor és az antitrombin is (korábbi nevén antitrombin III). Az utóbbi hatékonyságát a heparin fokozza, bár nem olyan mértékben, mint a trombin inaktiválását (24, 16). Az elasztáz leghatékonyabb inhibitora az α_1-proteáz-inhibitor (korábbi nevén α_1-antitripszin). A plazminogén-aktivátor inhibitorok (PAI) négy fajtája ismert, ezek közül legjelentősebb a PAI-1 (2).

A fibrinolyticus proteázok inhibitorainak koncentrációja a vérben rendkívül magas (sokkal több, mint a lehetséges összes proenzim aktiválódása során keletkezhető enzimé), és ezek az inhibitorok nagyon hatékonyak; például a plazmininhibitor reakciója a plazminnal $4{,}3\times10^6$ M/s (15), az emlős szervezetekben az egyik leggyorsabb inaktivációs sebesség. Így felmerül a kérdés, hogy akkor, ha a fibrinolyticus proenzimek aktivációja ilyen „körülményes" és a keletkezett proteázok ilyen hatékonyan inaktiválódnak, akkor egyáltalán hogyan tudnak ezek az enzimek működni? Ez nem csak teoretikus kérdés, megválaszolásának gyakorlati jelentősége is van.

A válasz elméletileg egyszerű. Alapvető biokémiai törvény, hogy ha egy enzim a szubsztrátján működik, akkor nehezebben inaktiválódik inhibitorokkal, mint a „szabad" enzim. Ez érvényes a fibrinolyticus enzimekre is. A plazmin-inaktiválódásának sebessége plazmin inhibitorral, ha fibrin is jelen van, 1×10^4 M/s (vesd össze a fent jelzett „szabad" plazmin inaktivációjával), vagyis a szubsztrát (fibrin) jelenlétében több mint két nagyságrenddel is csökken a proteáz inaktivációjának sebessége. Ez miniplazmin esetében 100-szoros, az elasztáz és α_1-proteáz-inhibitor közötti reakciónál 2000-szeres változást jelent (15). Habár nem ilyen látványosan, de még a plazmin-antitrombin-heparin reakcióra is vonatkozik ez az elv (16). Mindezek a kísérleti eredmények és az elméleti megfontolások egyértelműen jelzik a gyakorló orvos számára, hogy mennyire fontos lenne a hatékony fibrinolyticus terápia szempontjából a mielőbbi plazminogénaktiváció beindítása (a tünetek/diagnózis után lehetőleg két órán belül) és a fibrinolyticus enzimeknek a thrombus közvetlen környezetébe való eljuttatása (mert a fibrinhez kötött proteázok „védettek" az inaktiválással szemben). Mindkét feltétel, főleg a második, nehezen vagy egyáltalában nem valósítható meg (a katéteres és gyors beavatkozás az egészségügyben legfejlettebb országok kórházainak/klinikáinak is csak kb. 10%-ában áll rendelkezésére).

Újabban kísérletek történnek arra, hogy a thrombus helyére direkt juttassanak plazmint. Az elképzelés mögött az áll, hogy a fibrinhez kötődött plazmin működőképes és „védett" az inhibitorokkal szemben, míg ha felszabadul a thrombusból, azonnal inaktiválódik és így nem okoz melléktüneteket.

Állatmodellben (36) a plazmin olyan hatékonynak bizonyult, mint a tPA, és nem váltott ki vérzéses komplikációt.

Ezen összefoglaló tömören ismerteti a fibrinolysis legfontosabb reakcióit, továbbá rámutat, hogy milyen sokféle fiziológiás és patológiás komponens befolyásolhatja a plazminogén aktivációját, a fibrinháló szerkezetét és a fibrinolysis hatékonyságát. Hangsúlyozni szeretném, hogy az elméleti alapok milyen jól jelzik, miért kell minél előbb elkezdeni a fibrinolyticus terápiát és miért lenne ideális a thrombus helyén iniciálni a fibrinolitikus enzimek képződését.

Köszönetnyilvánítás: A munka az OTKA grant T-031891 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Allen, R. A.:* An enhancing effect of poly-lysine on the activation of plasminogen. Thromb. Haemost., 1982, *47*, 41-45. – 2. *Bachmann, F.:* The plasminogen-plasmin enzyme system. In: Hemostasis and thrombosis. Szerk.: Colman, R. W., Hirsh, J., Marder, V. J. és mtsai. J. B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1994, 1592-1622. old. – 3. *Bartha, K., Dömötör, E., Lanza, F. és mtsai:* Identification of thrombin receptors in rat brain capillary endothelial cells. J. Cerebr. Blood F. Met,. 2000, *20*, 175-182. – 4. *Bauer, P. I., Machovich, R., Arányi, P. és mtsai:* Mechanism of thrombin binding to endothelial cells. Blood, 1983, *61*, 368-372. – 5. *Bauer, P. I., Machovich, R., Büki, K. G. és mtsai:* Interaction of plasmin with endothelial cells. Biochem. J., 1984, *218*, 119-124. – 6. *Csala, M., Léránt, I., Bánhegyi, G. és mtsai:* Prostaglandin-independent stimulation of interleukin-6 formation by fibrinogen degradation product D in perfused murine liver. Scand. J. Immunol., 1998, *48*, 269-271. – 7. *Dömötör, E., Bartha, K., Machovich, R. és mtsai:* Protease-activated receptor-2 (PAR-2) in brain microvascular endothelium and its regulation by plasmin and elastase. J. Neurochem. in press. – 8. *Dudani, A. K., Pluskota, A. és Ganz, P. R:* Interaction of tissue plasminogen activator with a human endothelial cell 45-kilodalton plasminogen receptor. Biochem. Cell Biol., 1994, *72*, 126-131. – 9. *Esmon, C. T., Owen, W. G:* Identification of an endothelial cell cofac-

tor for the thrombin-catalyzed activation of protein C. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1981, *78*, 2249-2252. – 10. *Folkman, J., Browder, T., Palmblad, J.:* Angiogenesis research guidelines for translation to clinical application. Thromb. Haemost., 2001, *86*, 23-33. – 11. *Gaffney, P. J:* The fibrinolytic system. In Hemostasis and Thrombosis. Szerk. Bloom, A. L, Thomas, D. P. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981, 198-224. old. – 12. *Hajjar, A., Nachman, R.:* Endothelial cell-mediated conversion of Glu-plasminogen to Lys-plasminogen. Further evidenve for assembly of the fibrinolytic system on the endothelial cell surface. J. Clin. Invest., 1988, *82*, 1769-1778. – 13. *Hoylaerts, M., Rijken, D. C., Lijnen, H. R. és mtsai:* Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator: role of fibrin. J. Biol. Chem., 1982, *257*, 2912-2919. – 14. *Kelm, R. J. Jr., Mann, K. G:* The collagen binding specificity of bone and platelet oseonectin is related to differences in glycosylation. J. Biol. Chem., 1991, *25*, 9632-9639. – 15. *Kolev, K., Léránt, I., Tenekejiev, K., Machovich, R.:* Regulation of fibrinolytic activity of neutrophil leukocyte elastase, plasmin and miniplasmin by plasma protease inhibitors. J. Biol. Chem., 1994, *269*, 17030-17034. – 16. *Kolev, K., Komorowicz, E., Machovich, R.:* Heparin modulation of the fibrinolytic activity of plasmin, miniplasmin and neutrophil leukocyte elastase in the presence of plasma protease inhibitors. Blood Coag. Fibrinol., 1994, *5*, 905-911. – 17. *Kolev, K., Komorowicz, E., Owen, W. G. és Machovich, R.:* Quantitative comparison of fibrin degradation with plasmin, miniplasmin, neutrophil leukocyte elastase and cathepsin G. Thromb. Haemost., 1996, *75*, 140-146. – 18. *Kolev, K., Tenekedjiev, K., Komorowicz, E., Machovich, R.:* Functional evaluation of the structural features of proteases and their substrate in fibrin surface degradation. J. Biol. Chem., 1997, *272*, 13666-13675. – 19. *Kolev, K., Gombás, J., Várad, B. és mtsai:* Immunoglobulin G from patients with antiphospholipid syndrome impairs the fibrin dissolution with plasmin. Thromb. Haemost. in press. – 20. *Komorowicz, E., Kolev, K., Machovich, R.:* Fibrinolysis with Des-kringle derivates of plasmin and its modulation by plasma protease inhibitors. Biochemistry, 1998, *37*, 9112-9118. – 21. *Komorowicz, E., Kolev, K., Léránt, I., Machovich, R.:* Flow rate-modulated dissolution of fibrin with clot-embedded and circulating proteases. Circ. Res., 1998, *82*, 1102-1108. – 22. *Léránt, I., Kolev, K., Gombás, J. és mtsa:* Modulation of plasminogen activation and plasmin activity by methylglyoxal modification of zymogen. Biochim. Biophys. Acta, 2000, *1480*, 311-320. – 23. *Lind, S. E., Smith, C. F.:* Actin accelerates plasmin generation by tissue plasminogen activator. J. Biol. Chem., 1991, *266*, 17673-17678. – 24. *Machovich, R., Bauer, P. I., Arányi, P. és mtsai:* Kinetic analysis of the heparin-enhanced plasmin antithrombin III reaction. Apparent catalytic role of heparin. Biochem, J., 1981, *199*, 521-526. – 25. *Machovich, R.:* Hemostasis In Blood Vessel Wall and Thrombosis, szerk. Machovich, R. CRC Press, 1998, Vol. I, 1-80.old. – 26. *Machovich, R., Owen, W. G.:* A factor from endothelium facilitates activation of plasminogen by tissue plasminogen activator. Enzyme, 1998, *40*, 109-112. – 27. *Machovich, R., Owen, W. G.:* An elastase-dependent pathway of plasminogen activation. Biochemistry, 1998, *28*, 4517-4522. – 28. *Machovich, R., Owen, W. G.:* The elastase-mediated pathway of fibrinolysis. Blood Coag. Fibrinol., 1990, *1*, 79-90. – 29. *Machovich R.:* A fibrinolysis alternatív útjai. Orv. Hetil., 1997, *138*, 2975-2979. – 30. *Machovich, R., Ajtai, K., Kolev, K. és mtsa:* Myosin as cofactor and substrate in fibrinolysis. FEBS Lett., 1997, *407*, 93-96. – 31. *Machovich, R., Owen, W. G.:* Denatured proteins as cofactors for plasminogen activation. Arch. Biochem. Biophys., 1997, *344*, 343-349. – 32. *Machovich, R., Komorowicz, E., Kolev, K. és mtsa:* Facilitation of plasminogen activation by denatured prothrombin. Thromb. Res., 1999, *94*, 389-394. – 33. *Machovich, R.:* Hemosztázis. In. Orvosi Biokémia. Szerk.: Ádám, V. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001, 589-609. old. – 34. *Mandl, J., Csala, M., Léránt, I., és mtsai:* Enhancement of interleukin-6 production by fibrinogen degradation product D in human peripheral monocytes and perfused murine liver. Scand. J. Immunol., 1995, *42*, 175-178. – 35. *Mandl, J., Wall, C., Léránt, I. és mtsai:* Endotoxin and fibrinogen degradation product-D have different actions on carbohydrate metabolism: role of Kupffer cells. FEBS Lett., 1995, *376*, 65-66. – 36. *Marder, V. J., Landskroner, K., Novokhatny, V. és mtsai:* Plasmin induces local thrombolysis without causing hemorrhage: a comparison with tissue plasminogen activator in the rabbit. Thromb. Haemost., 2001, *86*, 739-45. – 37. *McBane, R. D., Ford, M. A. P., Karnicki, K. és mtsai:* Fibrinogen, fibrin and crosslinking in aging arterial thrombi. Thromb. Haemost., 2000, *84*, 83-87. – 38. *Nagy, Z., Kolev, K., Pék, M. és mtsai:* Contraction of human brain endothelial cells induced by thrombogenic and fibrinolytic factors. Stroke, 1995, *26*, 265-270. – 39. *Nagy, Z., Kolev, K., Csonka, E. és mtsai:* Perturbation of the integrity of the blood-brain barrier by fibrinolytic enzymes. Blood Coag. Fibrinol., 1998, *9*, 471-478. – 40. *Plow, E. F.:* The major fibrinolytic proteases of human leukocytes. Biochim. Biophys. Acta, 1980, *630*, 47-56. – 41. *Pryzdal, E., Bajzár, L., Nesheim, M. E. és mtsai:* Prothrombinase components can accelerate tissue plasminogen activator-catalyzed plasminogen activation. J. Biol. Chem., 1995, *270*, 17871-17877. – 42. *Radcliffe, R., Heinze, T.:* Stimulation of tissue plasminogen activator by denatured proteins and fibrin clots: A possible additional role for plasminogen activator. 1981, *211*, 750-761. – 43. *Reddy, K. N. N.:* Streptokinase: biochemistry and clinical application. In Enzymology of plasminogen activation. Szerk.: Machovich, R., Owen, W. G. S. Karger, Basel, 1988, 79-89. old. – 44. *Stack, S., Gonzalez-Gronow, M., Pizzo, S. V.:* Regulation of plasminogen activation by components of the extracellular matrix. Biochemistry, 1990, *29*, 4966-4970. – 45. *Vastag, M., Skopál, J., Kramer, J. és mtsai:* Endothelial cells cultured from human brain microvessel produce complement proteins factor H, factor B, C1 inhibitor and C4. Immunobiology, 1998, *199*, 5-13.

(Machovich Raymund dr., *Budapest*, Puskin u. 9. 1088)

„A legjobb orvos gyakran a legrosszabb beteg."

Plinius

OPEL DANUBIA

MÁRKAKERESKEDÉS ÉS MÁRKASZERVIZ

Kezdje a 2002. évet is az Opel Danubiával!

Kedvező ajánlattal köszönjük Önöket az új évben is:

- olajcsere 7 000 Ft-tól (4l olaj, olajszűrő, munkadíj);
- futásteljesítmény szerinti revízió nagyon kedvező áron, 1990-es évjárattól;
- ingyenes hibafelmérés során megrendelt munkából jelentős kedvezmény.

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

SZERVIZELTESSE GÉPKOCSIJÁT NÁLUNK!

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

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



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 repagliniddel, 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 gyógyszerrel hypoglycaemiát okozhat.

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: 325 91 61, 325 91 62, Fax: 325 91 69

Diabetes szakellátás az ezredfordulón Békés megyében (5935 új betegen szerzett tapasztalatok 1996–2000 között)

A Békés megyei diabetes szakellátó helyek közleménye*

Bevezetés: A szerzők rendszeresen gyűjtik a diabetes szakellátó helyeken területükön megjelent új diabeteses betegeik főbb demográfiai adatait. *Cél:* Ezeket összehasonlítják az előző, zömmel ötéves periódusok hasonló adataival. *Betegek:* A jelenlegi 6. regisztráció szerint az új cukorbetegek száma tovább növekedett (5935 beteg) annak ellenére, hogy Békés megye lakosainak száma egyre csökken. *Eredmények:* Az életkor és nem szerinti arányok az előző időszakokhoz viszonyítva nem változtak, de 41–60 éves életkorban a férfiak túlsúlya figyelhető meg. Jelenleg is az 50 évnél idősebbek vannak legnagyobb számban, s köztük is feltűnő a 70 éven felüliek számának növekedése. Az elhízott betegek aránya nem változott, továbbra is magas. Az első vizsgált periódussal szemben (25 évvel ezelőtt) a foglalkozási arányok jelentősen megváltoztak: a nyugdíjasok száma nőtt, a háztartásbeli asszonyoké csökkent. A különböző terápiás beállítások megközelítik a megkívántakat (normoglykaemia elérése), de a tablettával kezeltek száma még meghaladja a diétával beállítottakét. Az inzulinnal kezeltek aránya növekszik. *Következtetés:* 2000. december végéig Békés megyében összesen 30 446 új cukorbeteg került regisztrálásra, az incidencia a legutóbbi periódusban 30,44/10 000 lakos/év.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, diabeteses epidemiológia, szakellátói gondozás

Specialist diabetes care on the millennium in county Békés (experiences on 5935 new registered patients). *Introduction:* Authors collect systematically the main demographic data of the registered new diabetic patients, who are presented in the specialist diabetes care station of county Békés. *Aim(s):* These data are compared with the similar data of the previous five years periods. *Patients:* According to the present sixth registration, the number of the new diabetic patients increased rather (5935 patients), while the inhabitants of county Békés decreased. *Results:* The proportions as per age and gender did not change in comparison with the earlier periods, but in some age-decade male predominance could be observed. Recently most of the patients are those over 50 years (type 2) with the striking increase over 70 years, too. The number of obese patients is constantly high. The ratios of employments are considerably changed vs the first examined period (before 25 years), the number of retired patients is increased and that of household women is decreased. Proportion of the different therapeutic regimens is near to what is required (reaching of normoglycaemia), but the number of patients treated with the oral antidiabetics is somewhat higher as desired. Number of those needing insuline is increasing. *Conclusion:* Recently (31. Dec. 2000) alltogether 30.446 new diabetic patients are registered in county Békés, the incidence in the last period is 30,44/10.000 subjects/year.

Key words: diabetes mellitus, diabetic epidemiology, specialist diabetes care

„Diabetes is a major public health problem and is emerging as a pandemic."
Narayan K. M. (2000)

Békés megyében majdnem 50 éve alakult meg az első diabetes-gondozó Békéscsabán Borbola József szervezésével. Utána egymás után jöttek létre a gondozóállomások (újabb elnevezés szerint szakellátó helyek), és az 1990-es években már 7 ilyen hely működött egységes irányítással. Ilyen feltételek mellett nyílt lehetőség arra, hogy a gondozókban megjelent új betegeken epidemiológiai felméréseket végezhessünk ugyancsak egységesen kialakított szempontok alapján. Célunk az volt, hogy egyrészt tiszta képet kapjunk megyénkben a diabeteses betegek számának alakulásáról, másrészt az, hogy új cukorbetegeink adataival segítséget nyújtsunk az országban működő más diabetesgondozóknak hasonló felmérésekhez, s így a valóshoz közel álló képet kapjunk Magyarország nyilvántartott diabeteseseiről.

* **Iványi János dr., Gyimesi András dr., Pocsay Gábor dr., Dudás Mihály dr., Bányai Tivadar dr., Varga Richárd dr.** (Gyula), **Szentgyörgyi Csaba dr., Péter József dr.** (Békéscsaba), **Kovács Irén dr., Fodor István dr.** (Orosháza), **Liska Mariann dr.** (Mezőhegyes), **Palov Katalin dr.** (Szarvas), **Spiák Ibolya dr.** (Mezőkovácsháza), **Nagy András dr., Ibos István dr.** (Szeghalom)

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Sajnálatos módon erről a népbetegségről egységes nyilvántartási rendszer hazánkban mindmáig még nincsen.

Első adatfelmérésünk 1976-ból származik 6505 újonnan regisztrált betegről (7), a legutolsó – immár 5. feldolgozás – pedig 1995-ben 4096 új beteg epidemiológiai adatait elemzi (8). A közti feldolgozások zömmel 5 év beteganyagát érintik. Adatainkból az derült ki, hogy megyénkben évente 800–1000 új cukorbeteggel lehet számolni, tehát a cukorbetegek száma „töretlenül" gyarapszik.

A cukorbetegek számának növekedése világjelenség. Így Európában a korábbi adatok figyelembevételével az uniós országokban becslések alapján 15 év alatt 43%-os növekedéssel lehet számolni (14), az USA-ban a praevalencia 4,9%-ról 6,5%-ra nőtt (9), ez az arány előrejelzések szerint 50 év múlva már 7,2% lesz (a jelenlegi 11 millióról 29 millióra becsülik a diabetesesek számát) (2). Ausztráliai felmérés szerint az 1997-es 200 millióról 15 év alatt a cukorbetegek 20 millióval gyarapodnak (15). Egy másik világadat szerint 1995-ben 135 millió diabeteses élt a világon, s a folyamatos növekedés 30 év múlva már 300 millió diabetesest jelent. A növekedési arány különösen feltűnő és nagyarányú a napjainkban iparosodó államokban, becslés szerint ezekben 170%-os gyarapodással lehet számolni (10).

Módszer, betegek

Több, mint 25 éve szerkesztettünk olyan kérdőívet, amelyik a szakellátó helyeken jelentkezett új cukorbetegek főbb epidemiológiai adataira támaszkodik (a gondozásba vettek évenkénti száma, kor- és nem szerinti megoszlása, táplálтsági foka, foglalkozás szerinti megoszlása, terápiája). Évente megkapjuk ezeket az összesítéseket, 5 évenként dolgozzuk fel, s eredményeinket publikáljuk (legtöbbször a *Népegészségügy*ben). Az adatok nem abszolút pontosságúak, mert a cukorbetegek gondozása (zömmel a 2-es típusú betegeké) elsősorban a háziorvosok feladata (Népjóléti Közlöny 47. évf. 8. száma, 1997. ápr. 14.), s az új betegek náluk jelentkeznek első alkalommal. A szakellátó helyekre való kerülés módjai a következők: 1. a háziorvos a beteget a diagnózis megállapítása után egyenesen a gondozóba küldi mintegy első szakkonzíliumba, 2. a háziorvos később küldi oda a betegét számára megoldhatatlan probléma miatt, 3. a szakrendelések küldik a betegeket a szakellátó helyekre, 4. kórházi kivizsgálások során kiderült cukorbetegség miatt kerül a beteg egyenesen a szakellátó helyre. A Népegészségügy 2001. évi 6. számában hazánk 1999. évi egészségügyi helyzetét bemutató statisztikai adatok között epidemiológiai felmérések is szerepelnek. Ezek szerint a háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett új cukorbetegek életkor szerint megoszlása: (10 000 lakosra számítva): 35–44 évesek: 200, 45–64 évesek: 780, 65–74 év közöttiek: 1380, 75 év felettiek: 1400 (13).

Számunkra egyelőre megoldhatatlannak tűnik, hogy megyénk valamennyi háziorvosától pontos adatokat kapjunk az évenként náluk jelentkező új cukorbetegekről, így jelen munkánkban is a szakellátó helyeken megjelent és nyilvántartásba vett új betegek adataira tudunk támaszkodni.

Az egységes elvek megtartása érdekében egyikünk (Gy. A.) megyei diabetológus szakfőorvosként minden év végén találkozik a szakellátó helyek vezetőivel. Tájékoztatja őket a diabetológiában a folyó évben történtekről, új terápiás megoldásokról, változásokról, problémákról. Ezek a megbeszélések alkalmasak arra, hogy a szakellátó helyeken a munka továbbra is azonos feltételek mellett történjék.

Eredmények

Az *1. táblázat* a megyében regisztrált cukorbetegek számát mutatja be az egyes szakellátó helyek működésének indulásától számítva, valamint a legújabb, 6. feldolgozásunk adatait. Közel 50 év alatt 30 446 új cukorbeteget vettünk nyilvántartásba megyénkben. (Mezőhegyesen és Szeghalomban a legutolsó években váltás volt a gondozó orvos személyét illetően, az itt regisztrált betegek száma adminisztratív okok miatt az előző évekhez viszonyítva a vártnál lényegesen kevesebb.)

1. táblázat: Békés megye nyilvántartott cukorbetegei 2000. december 31-ig

Gondozás	Gondozási időszak	Összes beteg	
		száma	ebből új 1996–2000
Békéscsaba	1953–2000	11 356	2318
Gyula	1960–2000	8736	1374
Orosháza	1969–2000	6885	1254
Mezőhegyes	1973–2000	1012	120
Szarvas	1979–2000	1333	261
Mezőkovácsháza	1988–2000	650	423
Szeghalom	1991–2000	474	185
Összesen:	1953–2000	30 446	5935

A korábbi halotti statisztikák szerint Békés megyében évente átlagosan 300–330 diabeteses beteg halt meg, így tehát a regisztrált 30 446 beteg „nyers szám", ezek 1/3-a, 1/2-e már bizonyosan nem él. Ezek az arányok természetesen nem vonatkozhatnak a legújabb 5 év új betegeire.

2. táblázat: Cukorbetegségben megbetegedettek száma és a betegség incidencája Békés megyében (1996–2000)

Év	Új betegek száma	Incidencia 10 000 lakosra
1996	1097	27,32
1997	1269	31,76
1998	1362	34,32
1999	1117	28,39
2000	1090	–
1996–1999	**4845**	**30,44**

3. táblázat: Életkor és nem szerinti megoszlás. 5935 beteg (1996–2000)

Nem	Életkor (év)						Összesen
	20–30	31–40	41–50	51–60	61–70	>71	(%)
férfi	180	228	**631**	**822**	575	314	2750 (46,3)
nő	189	352	558	811	758	517	3185 (53,7)
Összesen (%)	369 (6,2)	580 (9,8)	1189 (20)	1633 (27,5)	1333 (22,5)	831 (14)	5935

A *2. táblázaton* a jelenlegi periódusban évente jelentkezett *új betegek száma és az incidencia* látható. Az új betegek száma alapján az incidencia megítélése csak 4 évet ölel fel, mert az utolsó évben kéziratunk lezárásakor még nem volt pontosan ismert a megye lakosainak száma.

Legfrissebb, hatodik 5 éves periódusunkban az 5935 nyilvántartásba vett beteg évenkénti eloszlása eléggé egyenletes (1097–1269–1362–1117–1090). Ugyanebben a periódusban Békés megye lakosságának száma további folyamatos csökkenést mutatott, az 1996-ban 400 625 fős lélekszám 1999-re 391 702-re csökkent. Így tehát a lakosság és a cukorbetegek száma között fordított összefüggés látható. (A fordított összefüggési tendencia már első adataink közreadásától megfigyelhető, 1976-ban megyénk lakossága még 433 166 volt, *az új cukorbetegek számának növekedése* az elmúlt 25 esztendőben viszont egyenletes, évente átlagosan 781 főt jelent.) Az utolsó *4 éves diabeteses incidencia* 30,44/10 000 lakos.

Praevalenciát nem tudtunk számítani, mert arra vonatkozólag nincsenek adataink, hogy például az előző periódus 4096 új betegéből mennyien élnek még ebben a legutolsó időszakban, az ismert 464 elhalálozott diabeteses mellett arról sincs tudomásunk, hogy az egyre fogyó lakosságból mennyi a máshová költözöttek száma.

A *3. táblázat* az *életkor és nem szerint* csoportosítja az 1996–2000 között jelentkezett új betegeket. Az idősebb korosztályok és a nők túlsúlya dominál, de az is látható, hogy a 41–60 éves férfi betegek száma meghaladja a nőkét.

Első feldolgozásunkban (1963–1974) tízéves elemzés adatai alapján *női túlsúly* volt minden korosztályban, a gondozásba vettek többsége 61–70 évesek közül került ki *(legtöbb nő ebben a korosztályban volt, a férfiak* legnagyobb száma *egy évtizeddel előbbre* – az 51–60 évesek közé esett).

Az utolsó 15 évben *már eltolódás látszik a férfiak javára* a *31–50 éves* korosztályban. 1986–1990 között 609 férfi, 560 nő, 1991–1995 között 666 férfi, 612 nő. Az eltolódás legfrissebb 5 éves időszakunkban a *40 éven felüliek* korcsoportjaiban is észlelhető, így 1996–2000 között 41–50 év között férfi 631, nő 558, 51–60 év között 822 férfi és 811 nő.

A 4. táblázat periódusonként rögzíti a betegek első jelentkezésekor észlelt *tápláltsági fokot*. Az első periódus hozzávetőleges testtömegadataitól eltekintve végig az elhízottak aránya a legmagasabb, bár a legfrissebb periódusban az előzőkhöz viszonyítva némi csökkenés mutatkozik.

A hat periódus betegei összesítve szerepelnek időszakonkénti bontásban. A legelső periódus *becsült* tápláltsági adatai nem abszolút értékűek (sokaknak

4. táblázat: Tápláltsági állapot*

Periódusok	Betegek száma[a]	Sovány (%)	Normális (%)	Elhízott[b] (%)
I. 1955–1974	6339[c]	267 (4,2)	3659 (57,7)	2413 (38,1)
II. 1975–1980	4370[d]	177 (4)	1953 (44,7)	2240 (51,3)
III. 1981–1985	5534	98 (1,7)	1625 (29,4)	3811 (68,9)
IV. 1986–1990	4343	229 (5,3)	1401 (32,3)	2713 (62,4)
V. 1991–1995	4096	302 (7,4)	1068 (26)	2726 (66,6)
VI. 1996–2000	5750[d]	649 (11,3)	1970 (34,3)	3131 (54,4)

* IV. periódusig becsült adatok, utána testtömegindex (BMI) alapján (kg/m²):

sovány	< 20 ffi, < 19 nő
normális	19 – 20 — 27
elhízott	> 27

[a] csak a biztosan megmért testtömegűek
[b] minden periódusban a nők elhízása dominál
[c] 166 mezőhegyesi beteg nélkül
[d] 185 szeghalmi beteg nélkül

hiányzott nyilvántartásba vételükkor mért testtömegük). Ezek figyelembevételével is *végig az elhízottak csoportja dominált (nők)*, de az *elhízott férfiak* aránya ezt megközelíti, sőt majdnem el is éri.

Az 5. táblázat az első és a hatodik (jelenlegi) időszak foglalkozási viszonyait tünteti fel. A nyugdíjasok és háztartásbeliek arányának teljes megfordulása szembetűnő.

A *foglalkozásokat* összehasonlító táblázat az eltelt 25 esztendő *szociális* változásaira is utal. Az 1976-os adatok szerint a zömmel mezőgazdasági foglalkozású Békés megyében domináltak arányukat tekintve az *otthonukban háztartást vezető nők*. Ők azonban az életforma-változásokat felismerve hamarosan kereső foglalkozás után néztek, hogy idős napjaikban valamilyen nyugdíjuk legyen. Ezt a szemléletbeli változást tükrözi jelenlegi feldolgozásunk, melyben a 25 év előtti arányok megfordultak a *nyugdíjasok javára*.

A *6. táblázat* a *terápiás arányokat* mutatja be. Ebben nagy szórások láthatók valamennyi időszak adataiban, de az nyilvánvaló, hogy az inzulinnal kezeltek aránya növekvő tendenciát mutat.

Az előző időszakokhoz viszonyítva a diétás és tablettás kezelés aránya nem módosult jelentősebben. *Az egyes szakellátó helyek anyagában* azonban az arányok tekintetében lényeges eltérések vannak, mint ahogyan erre már korábban is utaltunk (8). A *diétás beállítás* aránya 1991–1995 között 36–86%-os, a jelenlegi periódusban 27,9–60,8%-os volt. A *tablettás* kezelés gyakoriságában – ha kisebb mértékben is – ugyancsak jelentős ingadozásokat figyelhetünk meg, így a jelenlegit megelőző periódusban 23,2–49.0%, a mostaniban 29,2–58,4%-közötti volt a szórás.

Az utóbbi években csökkenő diétás, növekvő per os kezelés és főként inzulinkezelés irányában történő elmozdulás a szakellátó helyen regisztrálás első évében feltehetően a normoglykaemiára törekvő, így egyre korábban intenzí-

5. táblázat: Foglalkozás szerinti megoszlás

Időpont	Fizikai	Szellemi	Nyugdíjas	Háztartásbeli	Tanuló	Egyéb
1976-os adatok (6505 beteg) (%)	1463 (22,5)	385 (5,9)	1079 **(16,6)**	2909 **(44,7)**	51 (0,8)	618 (9,5)
2000-es adatok (5750 betegből*) (%)	1597 (27,7)	937 (16,3)	2641 **(45,9)**	328 **(5,8)**	134 (2,3)	munkanélküli 113 (2)

* 185 szeghalmi beteg nélkül

6. táblázat: Terápiás megoszlás a nyilvántartásba vétel évében

Periódusok*	Betegek száma	Diéta (%)	Tabletta (%)	Inzulin (%)
I.	6505	2012 (31)	3446 (53)	1047 (16)
II.	4418	2638 (59,7)	1621 (36,7)	159 (3,6)
III.	5534	2858 (51,7)	2364 (42,7)	312 (5,6)
IV.	4343	2861 (65,9)	1213 (27,9)	269 (6,2)
V.	4096	2271 (55,4)	1447 (35,3)	378 (9,3)
VI.	5750**	2380 (41,4)	2535 (44,1)	835 (14,5)

* lásd a 4. táblázatban
** 185 szeghalmi beteg nélkül

vebb kezelést bevezető szemléletnek is következménye. Ez a gyakorlatban nemritkán azt jelenti, hogy a diagnózist követően *korán* akár kombinált kezeléssel (például metformin és kis dózisú sulfanylurea) indítunk, és előfordul, hogy már néhány hónap után a kezelést inzulinnal egészítjük ki. Egyre kevésbé várjuk meg az ún. „Spätversager" állapotot.

Megbeszélés

A bevezetésben már említettük, hogy a cukorbetegek számának folyamatos növekedése világjelenség. Egy svédországi, a miénknél valamivel kisebb lélekszámú megyében 5 évvel korábbi diabetológiai felmérés a miénkhez sok tekintetben hasonló következtetésekre jutott az incidenciát tekintve. Náluk (1) a 2-es típusú betegek incidenciája 265 ± 16,1/100 000 lakos/év volt. Bár mi saját anyagunkban nem választottuk szét a két diabetestípust (az 1-es típusúak aránya 16%), a 40 év feletti 2-es típusú betegek domináltak, s az incidencia meghaladja valamivel a svédekét (30,4/10 000 lakos/év).

A cukorbetegek növekvő számának több oka lehet, így például a 2-es típusú megbetegedettek többsége *elhízott*. Eddig a *nők* elhízása volt a domináló, különösen a változás kora utáni időszakban (4), saját felméréseink szerint is. Újabban azonban a férfiak kezdenek felzárkózni (14), utolsó periódusunkban a két nem közötti különbség már csaknem eltűnt (külön nem közölt adatok). Az elhízás a jóléti társadalmak általános jelensége, a mozgásszegény életmóddal is összefügg, a modernizáció a korábban természetes körülmények között élő népek között a diabetes extrém fokú növekedéséhez is vezetett – „Cola colonization" – (15). Hasonló megállapítást tettek Japánban is (11), ahol az életstílus, elhízás és inzulinrezisztencia szoros összefüggését mutatták ki, s hangsúlyozták, hogy az elhízás elleni küzdelem mindenképpen a szénhidrát-anyagcsere javulását jelentheti.

A testtömeg növekedés mellett a lakosság *elöregedése* is szerepeltethető a gyarapodás okaként. Ez az Európai Uniós országok adataira is vonatkozik (14), Németországban a 60 éven felüliek incidenciája kiemelkedően magas (1200/100 000 lakos/év) (5). Az USA-ban is elsősorban az idősekre vonatkozik a diabetesesek számának kiugró növekedése (előre megjósolt növekedés az elkövetkező 50 évben 75 évnél idősebb nők esetében 271%, ugyanilyen korú férfiak körében 437%) (2). Anyagunkban a 70 évnél idősebbek aránya, 14%, majdnem azonos a 20–40 évesek 16%-os arányával. A már említett hazai statisztikai adat szerint 1999-ben 10 000 lakosra számítva a legtöbb új cukorbeteg a 75 évesnél idősebbek közül került ki (13).

A *terápia* szerinti megoszlást tekintve jelen felmérésünk túlzottan nem tér el az előző periódusokétól. Csak kevés időszakban szorult hátrább a diétával kezeltek aránya, zömmel 50% feletti diétás beállításra törekedtünk. Ennek fontosságát hangsúlyozza egy friss, 2000-ből származó összefoglaló is, melyben a szerzők igen jó algoritmusokat adnak meg az elsősorban 2-es típusú diabetesesek kezelésére, és a diéta mellett a különböző per os antidiabeticumok beépítésére (3).

A tablettás kezelés hazai helyzetét 27 diabeteses szakellátó hely (köztük volt a gyulai is) irányításával 978 háziorvos adataira támaszkodva állította össze és közölte 1999-ben egy munkacsoport (6). 10 145 cukorbeteg (2-es típusú) felmérését végezték el, a betegek átlagosan 9,4 éve szedtek már valamilyen antidiabeticumot. Átlagos életkoruk 62,2 év volt, a vizsgálatba való bevonáskor valamennyiük HbA_{1c} értékét meghatározták, ennek átlaga 7,55% volt. A leggyakrabban használt szer valamelyik sulfanylurea-készítmény volt (legtöbbször Gilemal), mellőle a betegek felében nem hiányzott a biguanid Adebit sem. Az 1990-es évek elején jelent meg hazánkban több új sulfanylurea-szer (Diaprel, Glurenorm, Minidiab), ezek használata a Gilemalhoz viszonyítva lényegesen kisebb arányú volt. Az *inzulin* adásának megkezdését a háziorvosoktól kapott információk birtokában a szakellátó helyeken 2382 betegnek javasolták (23,5%), s ez azt jelenti, hogy e vizsgálatban részt vevő betegek 1/4-ben a tablettás kezelés már elégtelen volt.

Saját felmérésünk szerint is szakellátó helyeinken kezdettől fogva (eltekintve az első periódus megmagyarázhatatlanul és feltehetően nem pontos magas arányától) az inzulinnal kezeltek növekvő száma figyelhető meg. Ez ugyancsak arra utal, hogy számos, a megyénk 7 szakellátó helyén megjelenő „új" 2-es típusú cukorbeteg kezelése már elégtelen volt tablettákkal.

Említést kíván még itt a diabetesesek kezelésének költségvonzata is. Hazánkban csak a különböző hatástartamú inzulinkészítmények térítésmentesek a beteg számára, a per os szedett antidiabeticumokért fizetniük kell. Előttünk nem ismeretesek a hazai diabetesesekre fordított kiadások (bennük a betegek kiadásai), de a külföldi adatok (főleg az USA-ból) elképesztően magas összegekről szólnak. Így például 1997-ben az USA-ban a diabetesre fordított összkiadást 98 millió dollárra becsülték (9), ugyanott egy diabeteses betegre vonatkoztatott évi kiadást 9400 dollárban adták meg, szemben a nem diabeteses betegre fordított évi 2600 dollárral (12). Látható tehát, hogy a diabetesnek, mint népbetegségnek nem csak epidemiológiai, klinikai vetülete van, hanem financiális vonatkozásai is igen jelentősek, s ezek érvényesek hazánkra is.

Következtetések

1. Békés megyében a diabetes epidemiológiája „kicsiben" azonos a világéval.

2. A diabeteses betegek számának növekvő tendenciája fordított arányban van a megye csökkenő lakosságszámával.

3. A növekedés lineáris, évente közel 1000 fő új diabeteses beteget jelent.

4. A szakellátó helyek egységes irányelvek szerinti működtetése, a megoldható feladatok bővítése a jövőben is kívánatos.

5. Az alapellátás és a szakellátó helyek között szorosabb kapcsolat biztosítása feltétlenül szükséges („kallódó" betegek).

IRODALOM: 1. *Berger, B., Stenström, G., Sundkvist, G.:* Incidence, prevalence, and mortality of diabetes in a large population. Diab. Care, 1999, *22,* 773-777. 2. *Boyle, J. P., Honeycutt, A. A., Narayan, K. M. V. és mtsai:* Projection of diabetes burden through 2050. Diab. Care, 2001, *24,* 1936-1940. – 3. *Chehade, J. M., Moradian A. D.:* A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. Drugs, 2000, *60,* 95-113. – 4. *Colditz, G., Willett W. C., Rotnitzky, A. és mtsa:* Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann. Intern. Med., 1995, *122,* 481-486. – 5. *Hauner, H.:* Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. Deutsch. med. Wschr., 1998, *123,* 777-782. – 6. *Hidvégi T., Jermendy Gy., Gerő L. és a HbA_{1c} szűrővizsgálat résztvevői:* Anyagcserehelyzet és terápiás szokások 2-es típusú, orális antidiabetikus kezelésben részesülő cukorbetegek körében. Diabetol. Hung., 1999, *7,* 253-259. – 7. *Iványi J., Libor J., Borbola J. és mtsai:* Diabetesgondozás Békés megyében. Népegészségügy, 1976, *57,* 29-36. – 8. *Iványi J., Bányai T., Dudás M. és mtsai:* Új diabetesesek Békés megyében 1991–1995 között. Diabetol. Hung., 1996, *4,* 143-146. – 9. *Mokdad, A., Ford, E. S., Bowman, B. A. és mtsai:* Diabetes trend in the US: 1990–1998. Diab. Care, 2000, *23,* 1278-1283. – 10. *Narayan, K. M., Gregg, E. W., Fagot-Campagna, A. és mtsai:* Diabetes – a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. Diabetes Res. Clin. Pract., 2000, *50 (Suppl. 2.),* S77-84. – 11. *Shigeta, H., Shigeta, M., Nakazawa, A. és mtsai:* Life-style, obesity and insulin resistance. Diab. Care, 2001, *24,* 608. 12. *Spinas, G. A.:* Highlights in der Diabetologie 1997. Schweiz. med. Wschr., 1997, *127,* 2119-2121. – 13. Statisztikai adagok Magyarország 1999. évi egészségügyi helyzetéről. Népegészségügy, 2000, *81,* 60. – 14. *Tuomilehto, J.:* Diabetes – a problem for millions of people and their families in the European Union. Diabetologia, 1997, *40,* 12-14. – 15. *Zimmet, P. Z.:* Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. Diabetologia, 1999, *42,* 499-518.

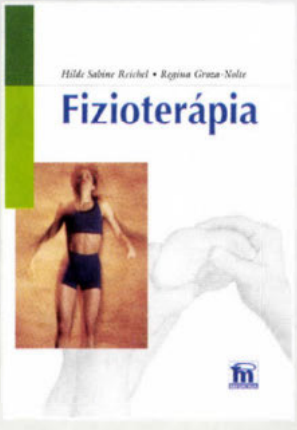
(Iványi János dr., *Gyula,* Pf. 46. 5701)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Reichel • Groza-Nolte
Fizioterápia
Fordította: Cholnoky Péter

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

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



MEDICINA



Glucobay* - A ma terápiája és a holnap záloga

- Hatékonyan csökkenti a postprandialis hyperglycaemiát és a HbA_{1c} szinteket
- Hatékonysága évek múlva sem csökken
- Nem okoz hypoglycaemiát
- Kedvező hatással van a testsúlyra
- Kedvező interakciós profillal rendelkezik

* A Magyar Diabétesz Társaság ajánlása szerint a 2-es típusú diabéteszben az egyik elsőként választandó gyógyszer.

Bayer

Glucobay®

Részletes információért kérjük olvassa el az alkalmazási előírást. Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel: 212-1540

BrandCom

A tumornecrosis faktor (TNF) rendszer szerepe az asthma bronchiale patomehanizmusában

Halász Adrien dr.[1,2], **Cserháti Endre dr.**[1] **és Cseh Károly dr.**[3]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)[1]
Svábhegyi Gyermekgyógyintézet, Budapest (igazgató: Kósa Lajos dr.)[2]
Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet, Budapest, I. sz. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Cseh Károly dr.)[3]

Bevezetés: A TNF rendszer aktivációját asthmás roham alatt már igazolták. *Célkitűzés:* A szerzők vizsgálatainak célja a tumornecrosis faktor (TNF) rendszer szerepének értékelése a bronchialis hiperreaktivitás patomechanizmusában. *Betegek/módszerek:* Résztvevői gyermekkorban asthma bronchiale miatt kezelt tünetmentes felnőttek (n = 39) és nem asthmás gyermekeik voltak (n = 42). Az egyéneket metacholin hörgőprovokáció után hiperreaktív (n = 44) és nem hiperreaktív (n = 37) csoportba osztották. Tumornecrosis faktor-alfa (TNF-α), valamint 55 kDa (sTNF-R1) és 75 kDa (sTNF-R2) szolubilis receptorainak szérumszintjét mérték ELISA módszerrel. *Eredmények:* A hiperreaktív csoportban szignifikánsan magasabb TNF-α (átlag ± SD = 5,13 ± 1,37 vs. 3,91 ± 0,61 pg/ml, p < 0,0001), sTNF-R1 (átlag ± SD: 1,37 ± 0,28 vs. 1,16 ± 0,13 ng/ml, p = 0,0002) és sTNF-R2 (átlag ± SD = 0,78 ± 0,42 vs. 0,43 ± 0,41 ng/ml, p < 0,0001) szinteket mértek, mint a nem hiperreaktív csoportban. Összefüggés volt a hiperreaktív egyének citokin- és receptorszintjei között (TNF-α – sTNF-R1 p = 0,0184, r = 0,3541; TNF-α – sTNF-R2 p < 0,0001, r = 0,6468). Bronchialis hiperreaktivitás esetén szignifikáns negatív korreláció volt a szérumbeli TNF-α- és sTNF-R2-szintek, valamint a PD20 FEV_1 metacholin (egy másodpercre eső erőltetett kilégzési térfogat 20%-os csökkenését okozó dózis) között. *Következtetés:* Megállapították, hogy a TNF-rendszer aktivációja jellemzi a bronchialis hiperreaktivitást és megtalálható olyan volt asthmás egyéneknél, akik évek óta tünetmentesek, sőt nem asthmás gyermekeikben is. Mindez arra utal, hogy az allergiás gyulladás minimális szinten ezekben az egyénekben is jelen van.

Kulcsszavak: TNF-α, sTNF-R1, sTNF-R2, bronchialis hiperreaktivitás

Role of the TNF system in the pathomechanism of bronchial asthma. *Introduction:* The activation of the TNF system during asthmatic attack has already been proved. *Aims:* The aim of the study was to reveal the role of the tumor necrosis factor (TNF) system in the pathomechanism of bronchial asthma. *Patients/ Methods:* Childhood asthmatic lately symptom-free adults (n:39) and their non-asthmatic offspring were examined (n:42). According to the methacholin airway challenge test, patients were divided into bronchial hyperreactive (n:44) and non-hyperreactive (n:37) groups. Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and its soluble receptors 55 (sTNF-R1) and 75 kDa (sTNF-R2) were measured by ELISA. *Results:* Among the hyperreactive patients (n:44) significantly higher TNF-α (mean ± SD: 5,13 ± 1,37 vs. 3,91 ± 0,61 pg/ml, p<0,0001), sTNF-R1 (mean ± SD: 1,37 ± 0,28 vs. 1,16 ± 0,13 ng/ml, p=0,0002) and sTNF-R2 (mean ± SD: 0,78 ± 0,42 vs. 0,43 ± 0,41 ng/ml, p < 0,0001) values were measured compared to the non-hyperreactives (n:37). In hyperreactive patients there was a significant correlation between the cytokine and cytokine receptor levels (TNF-α – sTNF-R1 p = 0,0184, r = 0,3541; TNF-α – sTNF-R2 p < 0,0001, r = 0,6468). Significant negative correlation was detected between the serum TNF-α and sTNF-R2 concentrations and PD20 FEV_1 methacholin (dose of methacholin resulting in a 20% reduction of forced exspiratory volume in 1 second) in hyperreactive patients. *Conclusion:* According to our results the activation of the TNF system may contribute to the bronchial hyperreactivity. It can be observed in asthmatic patients having been symptom-free for years and in their non-asthmatic offspring as well. These results refer to the presence of a minimal allergic inflammation.

Key words: TNF-α, sTNF-R1, sTNF-R2, bronchial hyperreactivity

A TNF-család fontos szerepet játszik a szervezeti védekező folyamatok szabályozásában. Jelenleg szűkebb értelemben négy ligand [TNF-α, TNF-β, lymphotoxin-béta, LIGHT (ligand of Herpes virus entry mediator) (TR2)) és öt receptor [TNF-R1 (TNF-receptor 1), TNF-R2, Herpes virus entry mediator, lymphotoxin-béta-receptor és DcR3 (decoy receptor 3)] tartozik a családhoz.

Az sTNF-R1-nek és R2-nek membránhoz kötött és szolubilis változatai is ismertek. A TNF-α szekréciója során a sejtmembránról való lehasadása egy abban lokalizált enzimcsalád, ADAM (a disintegrin and metalloprotease) tag-

Rövidítések: ADAM = a disintegrin and metalloprotease; DcR3 = decoy receptor 3; FEV_1 = erőltetett kilégzési volumen egy másodperc alatt; JNK = Janus kináz; LIGHT = ligand of Herpes virus entry mediator; MHC = major hisztokompatibilitási komplex; PD = provokációs dózis; sTNF-R1 = szolubilis tumornecrosis faktor 1. típusú receptor (55 kDa); sTNF-R2 = szolubilis tumornecrosis faktor 2. típusú receptor (75 kDa); TNF-α = tumornecrosis faktor-alfa

jai, a TACE (TNF-α cleaving enzyme/ADAM 17) és az ADAM 10 hatására történik. Ugyanezen enzimek hozzák létre a TNF-R1 és R2 szolubilis változatait a membránkötött formák lehasításával.

A TNF-rendszer legfontosabb működése az apoptosis szabályozása. A TNF-receptorok jelátvitelük során számos intracellularis proteinnel lépnek kapcsolatba. A TNF-R1 death domainje segítségével további fehérjékhez kapcsolódik és aktiválja az apoptosis létrejöttében kulcsszerepet játszó kaszpáz enzimrendszert (ciszteinaszpartáz). A TNF-R2 death domainnel nem rendelkezik, általában aktivációja nem vezet apoptosishoz, sőt gátolhatja azt. Ez a receptor is adaptor proteineken keresztül továbbítja a jelet, és végeredményben transzkripciós faktorok NF-kB, JNK (Janus-kináz) aktivációjával szabályozza a cellularis funkciókat.

A TNF-gének a 6. kromoszóma rövid karján, az ún. MHC (major hisztokompatibilitási komplex) class III. régiójában helyezkedik el. A TNF-α promoter régió területén több nukleotid polimorfizmust találtak (–163, –238, –244, –308, –574, –851,–857, –862, –863, –1031). Ezek közül három, a –238 (G/A), a –308 G/A és a –863 C/A polimorfizmus mutatott kapcsolatot a TNF-α-termelődés mértékével különféle kórállapotban (5, 21).

A TNF-α és szolubilis receptorainak jelentőségét az asthmás rohamok kialakulásában már állat- (15) és human (1, 8, 17, 18) kísérletekben is igazolták. A citokin szabályozza az asthma bronchiale patomechanizmusában fontos eosinophil sejtek vándorlását, életidejét (3, 13, 19), valamint az immunrendszernek a hörgő epithelsejtjeire gyakorolt hatását. Fokozza az adhéziós molekulák megjelenését a sejtmembránon, serkenti az eosinophil sejtek kötődését, penetrációját (4, 6, 9, 11, 16, 21). Asthmás roham alatt a TNF-α és szolubilis receptoraink szérumszintje emelkedett (20).

Jelen vizsgálat célja a TNF-rendszer szerepének értékelése a bronchialis hiperreaktivitás patomechanizmusában. A vizsgált egyének gyermekkorban asthmás – legalább három éve tünetmentes – felnőttek és nem asthmás gyermekeik voltak.

Betegek és módszerek

Betegek (vizsgált egyének)

Gyermekkorukban a SOTE I. sz. Gyermekklinikán kezelt, asthmában szenvedő betegek közül azokat kértük be utánvizsgálatra, akik a kontroll idején már legalább 28 évesek voltak (n = 527, 67,6% férfi, 32,4% nő). A betegek gyermekkori tünetei a WHO asthma súlyossági beosztás mind a négy lépcsőjét képviselték (7). A továbbiakban ismertetett adatok részét képezik az utánvizsgálatnak. Javasoltuk, hogy volt betegeink hozzák el gyermekeiket is, hogy őket atópiás tünetek, ill. megbetegedés irányában átvizsgáljuk. Összesen 145 felnőtt és 142 gyermek jelent meg.

A vizsgálatok a betegek beleegyezésével és a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottságának engedélyével történtek.

A hörgő hiperreaktivitására vonatkozó légzésfunkciós mérések eredménye alapján a felnőttekből és a gyermekekből egyaránt közel azonos számú egyént választottunk ki. Azok a felnőttek kerültek be a vizsgálatba, akik gyermekkorukban asthma bronchialeban szenvedtek, azonban legalább három éve asztmás tünetük nem volt, asthmapreventív és tüneti kezelést nem kaptak. A gyermekek – asthmás szülők utódai – nem voltak asthmásak, azonban egyéb allergiás betegség nem volt a vizsgálatból kizáró ok. Feltétel volt, hogy a bronchialis hiperreaktivitást mutatók és nem mutatók száma és egyéb demográfiai adataik közel azonosak legyenek. A beválasztási kritériumoknak 81 egyén felelt meg. A vizsgált egyének szérumából TNF-α, valamint szolubilis 55 és 75 kDa TNF-receptor-meghatározás történt. A klinikai állapotot, az esetleges panaszokat kérdőíven regisztráltuk és az egyéneket megvizsgáltuk. A citokin és a receptorok mérését 39 gyermekkorában asthmás felnőttnél és 42 gyermekénél végeztük el.

A bronchialis hiperreaktivitás meghatározása

Fizikális vizsgálatot követően, negatív pulmonalis status mellett és gyógyszermentes állapotban aspecifikus légúti provokáció történt emelkedő adagú metacholinnal. A vizsgálathoz 1%-os metacholin (Lofarma, Milano) oldatot használtunk megfelelően hígítva desztillált vízzel. A légúti provokációhoz a Pari Provocations Test elnevezésű készüléket alkalmaztuk; a beteg minden egyes hígítási fokozatból (0,125, 0,25, 0,5%) a porlasztott metacholint egyenletesen belélegezte. A provokálás kíméletessége érdekében ezt a mennyiséget, ill. térfogatot több részletben (1,25 liter + 2,5 liter + 5,0 liter +10,0 liter, azaz összesen 18,75 liter) lélegeztettük be. Panaszmentesség, illetve 20%-nál kisebb FEV_1 (1 mp-re eső erőltetett kilégzési térfogat) csökkenés esetén az eggyel töményebb oldatot lélegezték be, szintén 18,75 litert. A provokáció akkor fejeződött be (ha közben a beteg nem fulladt és a mérések 20%-nál kisebb csökkenést mutattak), amikor a vizsgált egyén a 0,5%-os oldatból is a 18,75 literes térfogatot belélegezte. A légzésfunkciót a Sensor Medics Vmax készülékkel mértük.

Légúti hiperreaktivitást akkor állapítottunk meg, ha a provokációs vizsgálat során a kiindulási értékhez viszonyítva a FEV_1-érték 20%-ot elérő, vagy meghaladó csökkenést mutatott.

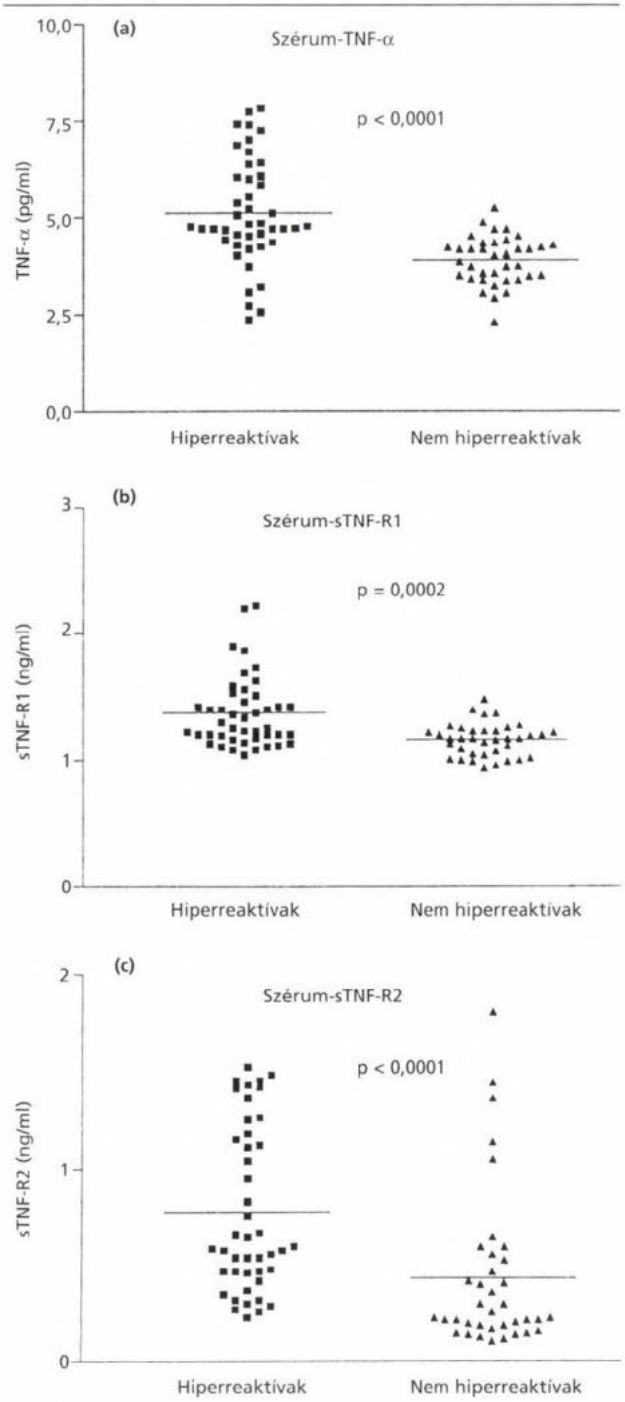
A légúti provokáció során felhasznált metacholin mennyiségéből és a légzésfunkciós paraméterek változásából kiszámítottuk azt a provokációs dózist (PD20), ami a vizsgált egyénnél 20%-os FEV_1-csökkenést okozott. A továbbiakban az így kalkulált PD20-értékekkel számoltunk.

Szérum TNF-α, szolubilis TNF-R1 és R2 mérés

A vérvétel venapunctióval történt, majd 1100/perc fordulatszámmal centrifugálva a vért, a szérumot –80 °C-on fagyasztva tároltuk a laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséig. A citokin és a receptorok mérését szérumból ELISA módszerrel (TNF-α: Sigma Immuno Chemicals, St Louis, USA, sTNF-R1és sTNF-R2: Bender MedSystems, Ausztria) végeztük a gyártó cégek instrukciója alapján. A TNF-α-értékeket pg/ml-ben, az sTNF-R1- és R2-értékeket ng/ml-ben adtuk meg. A detektálhatóság alsó határa TNF-α mérésekor 0,5 pg/ml, intraassay CV 4,2%, sTNF-R1 esetén 80 pg/ml, intraassay CV 1,9%, valamint sTNF-R2 meghatározásakor 0,15 ng/ml, intraassay CV 1,4% volt,. TNF-α 5, 10 és 50 ng/ml oldat TNF-β-val, sTNF-R1-gyel és sTNF-R2-vel történő egyórás inkubációt követően sem keresztreakció, sem interferencia nem volt megfigyelhető.

1. táblázat: A vizsgálatban részt vevő egyének klinikai adatai

	Vizsgált egyének (n = 81)			
	felnőttek (n = 39)		gyermekek (n = 42)	
	hiperreaktívak (n = 22)	nem hiperreaktívak (n = 17)	hiperreaktívak (n = 22)	nem hiperreaktívak (n = 20)
Férfi	15	9	14	14
Nő	7	8	8	7
Átlagos életkor (év)	35 (29–45)	33 (29–45)	14 (8–21)	15 (8–23)
PD20 FEV_1 átlag ± SD µg	522,8 ± 592,5		265,6 ± 212,1	
CI 95%	218,1–763,7		171,5–359,6	



1. ábra: Hiperrektív és nem hiperreaktív egyének szérum-TNF-α- **(a),** sTNF-R1- **(b)** és sTNF-R2- **(c)** értékei
A vízszintes vonal az átlagértékeket jelöli

Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat „Prisma" számítógépes program segítségével végeztük. A szignifikancia számításához a hiperreaktív és a nem hiperreaktív csoportok értékeinek összehasonlításakor Mann Whitney U-tesztet alkalmaztunk. Spearman korrelációs teszteket használtunk a receptorszintek és a légúti provokációhoz felhasznált metacholin dózis közötti összefüggések számításához. $P < 0,05$ értékeket szignifikánsnak tekintettük.

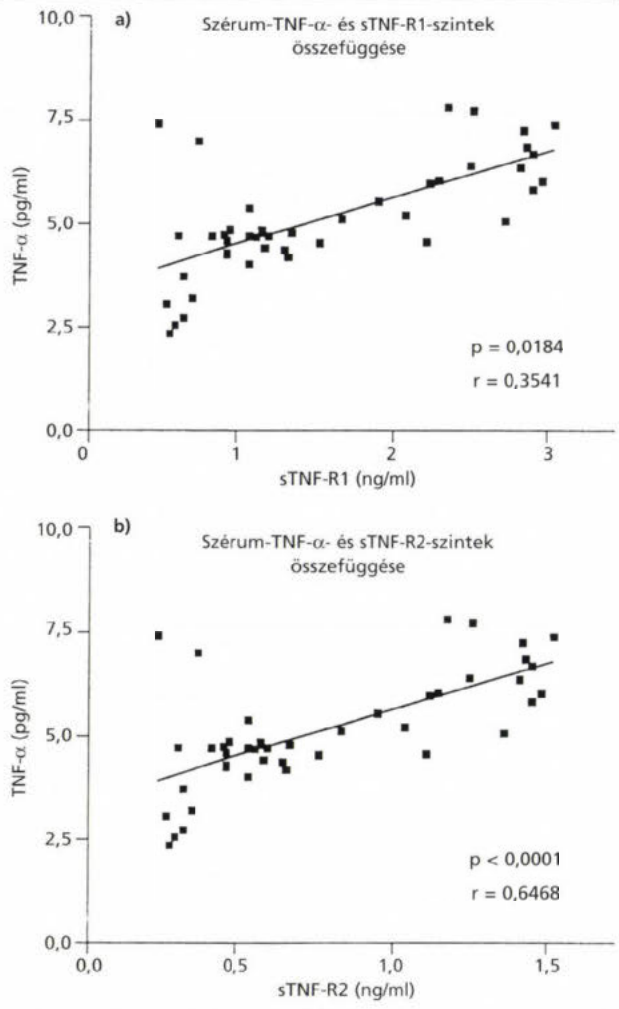
Vizsgálati eredmények

A vizsgálatban részt vevő egyének klinikai adatait az *1. táblázatban* tüntettük fel.

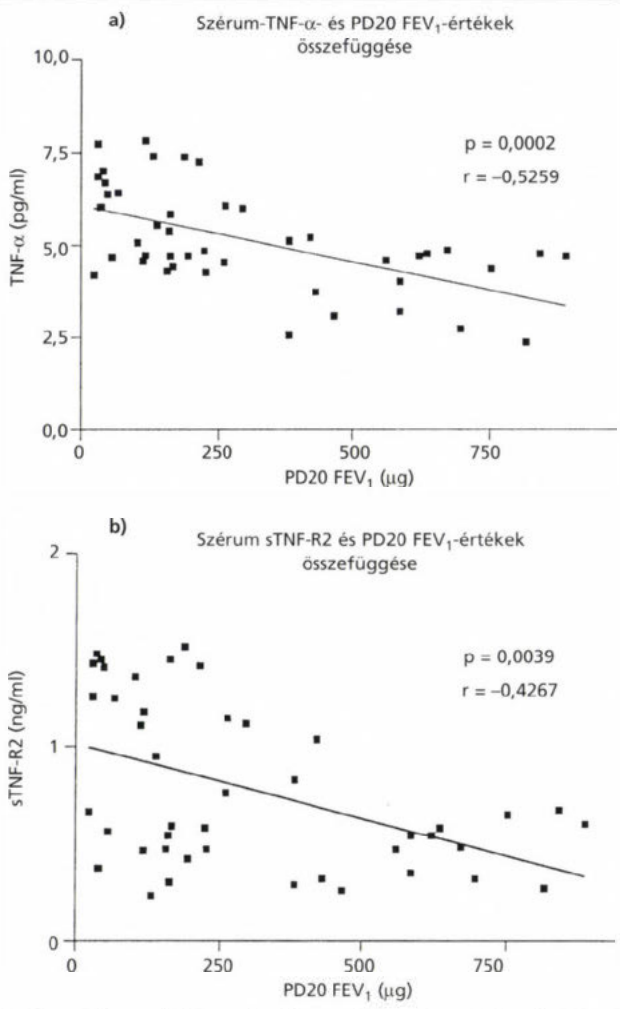
A hiperreaktív csoportban szignifikánsan magasabb TNF-α (átlag ± SD = 5,13 ± 1,37 vs 3,91 ± 0,61 pg/ml, $p < 0,0001$), sTNF-R1 (átlag ± SD = 1,37 ± 0,28 vs 1,16 ± 0,13 ng/ml, $p = 0,0002$) és sTNF-R2 (átlag ± SD: 0,78 ± 0,42 vs. 0,43 ± 0,41 ng/ml, $p < 0,0001$) szinteket mértünk, mint a nem hiperreaktív csoportban *(1. a, 1. b, 1. c ábra)*. Pozitív lineáris összefüggés volt a hiperreaktív egyének citokin- és receptorszintjei között (TNF-α – sTNF-R1 $p = 0,0184$, $r = 0,3541$, TNF-α – sTNF-R2 $p < 0,0001$, $r=0,6468$) *(2. a, 2. b ábra)*. Bronchialis hiperreaktivitás esetén a szérum-TNF-α és sTNF-R2-szintek, valamint a PD20 FEV_1 metacholin között szignifikáns negatív korreláció volt *(3. a, 3. b ábra)*. Az sTNF-R1 és a hozzá tartozó PD20 FEV_1 metacholin értékek között ezt a korrelációt nem találtuk. Ezeket az összefüggéseket a nem hiperreaktív csoportban nem észleltük.

Megbeszélés

Emelkedett TNF-α, sTNF-R1- és -R2-szinteket mértünk gyermekkorban asthmás, de legalább három éve tünetmentes felnőttek, valamint nem asthmás gyermekeik szérumában a metacholin provokációra bronchialis hiperreaktivitást mutató csoportban a nem hiperreaktív egyénekhez képest. A vizsgálat idején minden résztvevő panaszmentes volt, infekcióra utaló tünete nem volt. A TNF-α- és az sTNF-R2-koncentráció negatív korrelációt mutatott a bronchialis hiperreaktivitás kiváltásához használt metacholin dózisával. Az alacsonyabb provokációs dózis



2. ábra: Hiperreaktív egyénekben mért szérum-TNF-α- és sTNF-R1- **(a)**, valamint TNF-α- és sTNF-R2- **(b)** értékek összefüggése



3. ábra: Hiperreaktív egyénekben mért szérum-TNF-α és PD20 FEV_1 **(a)**, valamint sTNF-R2 és PD20 FEV_1 **(b)** értékek összefüggése

kifejezettebb bronchialis hiperreaktivitást jelent. Tehát magasabb szérum TNF-α- és -sTNF-R2-koncentráció fokozottabb hörgőreaktivitással társult. A hiperreaktív egyének emelkedett szérumcitokin- és receptorszintje az aktivált immunrendszer és a bronchoalveolaris rendszer sejtjeiből származhat (2, 14).

Atópiás gyermekek esetén korábban már leírták, hogy a szérum TNF-α, sTNF-R1 és -R2 értékei szignifikánsan magasabbak, mint a nem allergiás gyermekek citokinszintjei (12). Magasabb TNF-α- és 55 kDa receptorkoncentrációt is észleltünk asthmás roham idején (20), azonban – ismereteink szerint – eddig még nem írták le, hogy tünetmentes, de provokációra bronchialis hiperreaktivitást mutató egyénekben a TNF-rendszer aktivációja kimutatható. Jelen vizsgálatban a szérum TNF-α és szolubilis 55 és 75 kDa receptorainak szintje panaszmentes egyénekben is emelkedett volt, ami utalhat a hiperreaktív hörgők szöveteiben zajló bizonyos fokú allergiás gyulladásra az asthmás tünetek megjelenése nélkül. Fenti eredmények is megerősítik a TNF-rendszer jelentőségét a bronchialis hiperreaktivitás kialakulásában.

A szérumbeli szolubilis TNF-R1 és -R2 a membránhoz kötött TNF-receptorok kompetitív antagonistái lehetnek. A szolubilis receptorok a citokinhez kapcsolódva meggátolhatják a TNF-α célsejthez kötődését. A citokin maga is szabályozza receptorainak leválását a sejtmembránról (5). A korreláció a szérum-TNF-α és szolibilis receptorainak koncentrációja között egy aktív ellenregulációs mechanizmust tükrözhet, mely kivédi a citokin proasthmaticus hatását.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a TNF-rendszer aktivációja része a bronchialis hiperreaktivitásnak, és hozzájárulhat az asthma bronchiale patomechanizmusához. A szolubilis receptorok magasabb koncentrációja mérsékelheti a citokin hörgőreaktivitást fokozó hatását.

Köszönetnyilvánítás: Az adatok értékelésében segítséget kaptunk Füst György dr. egyetemi tanártól. A vizsgálatok elvégzését az OTKA (T22649) és az ETT (319/2000) támogatása tette lehetővé. A laboratóriumi méréseket Kovács Margit, a légzésfunkciós vizsgálatokat Kalapos Szabolcsné és Szimán Jánosné végezte.

IRODALOM: 1. *Albuquerque, R. V., Hayden, C. M., Palmer, L. J. és mtsai:* Association of polymorphisms within the tumour necrosis factor (TNF) genes and childhood asthma. Clin. Exp. Allergy,

1998, *28*, 578-584. – 2. *Anticevich, S. Z., Hughes, J. M., Black, J. L. és mtsai:* Induction of human airway hyperresponsiveness by tumour necrosis factor-alpha. Eur. J. Pharmacol., 1995, *284*, 221-225. – 3. *Bittleman, D. B., Erger, R. A., Casale, T. B.:* Cytokines induce selective granulocyte chemotactic responses. Inflamm. Res., 1996, *45*, 89-95. – 4. *Burke-Gaffney, A., Hellewell, P. G.:* A CD18./ICAM-1-dependent pathway mediates eosinophil adhesion to human bronchial epithelial cells. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol., 1998, *19*, 408-418. – 5. *Dri, P., Gaparini, C., Menegazzi, R. és mtsai:* TNF-induced shedding of TNF receptors in human polymorphonuclear leukocytes: role of the 55-kDa TNF receptor and involvement of a membrane-bound and non-matrix metalloproteinase. J. Immunol., 2000, *165*, 2165-2172. – 6. *Elsner, J., Kapp, A.:* Regulation and modulation of eosinophil effector functions. Allergy, 1999, *54*, 15-26. – 7. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention. Bethesda, MD: NHLBI/WHO. Revised edition, 1998. – 8. *Halász A., Cserháti E., Kovács M. és mtsai:* A TNF rendszer jelentősége bronchialis hiperrektivitásban, szérum sTNF-R (60 kDa) meghatározások alapján. Medicina Thoracalis, 2000, *53*, 95-100. – 9. *Hirata, N., Kohrogi, H., Iwagoe, H. és mtsai:* Allergen exposure induces the expression of endothelial adhesion molecules in passively sensitised human bronchus: time course and the role of cytokines. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol., 1998, *18*, 12-20. – 10. *Hotamisligil, G. S.:* Mechanism of TNF-α induced insulin resistance. Exp. Clin. Endocr. Diab., 1999, *107*, 119-125. – 11. *Krunkosky, T. M., Fischer, B. M., Akley, N. J. és mtsai:* Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) -induced ICAM-1 surface expression in airway epithelial cells in vitro: possible signal transduction mechanisms. Ann. NY Acad. Sci., 1996, *796*, 30-37. – 12. *Laan, M. P., Koning, H., Baert, M. R. M. és mtsai:* Levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble E-selectin, tumor necrosis factor-α, and soluble tumor necrosis factor receptor p55 and p75 in atopic children. Allergy, 1998, *53*, 51-58. – 13. *Levi-Schaffer, F., Temkin, V., Malamud, V. és mtsai:* Mast cells enhance eosinophil survival in vitro: role of TNF-α and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J. Immunol., 1998, *160*, 5554-5562. – 14. *Matsuyama, G., Ochiai, K., Ishihara, C. és mtsai:* Heterogeneous expression of tumor necrosis factor-alpha receptors I and II on human peripheral eosinophils. Int. Arch. Allergy Imm., 1998, *117*, 28-33. – 15. *Ohkawara, Y., Lei, X. F., Stampfli, M. R. és mtsai:* Cytokine and eosinophil response in the lung, peripheral blood, and bone marrow compartments in a murine model of allergen-induced airways inflammation. Am. J. Resp. Cell. Mol. Biol., 1997, *16*, 510-520. – 16. *Sato, M., Takizawa, H., Kohyama, T.:* Eosinophil adhesion to human bronchial epithelial cells: regulation by cytokines. Int. Arch. Allergy Imm., 1997, *113*, 203-205. – 17. *Subratty, A. H., Hooloman, N. K.:* Role of circulating inflammatory cytokines in patients during an acute attack of bronchial asthma. Indian J. Chest Dis. Allied. Sci., 1998, *40*, 17-21. – 18. *Xu, J., Zhong, N. S.:* The interaction of tumor necrosis factor alpha and endothelin-1 in pathogenetic models of asthma. Clin. Exp. Allergy, 1997, *27*, 568-573. – 19. *Yamamoto, H., Sedgwick, J. B., Busse, W. W.:* Differential regulation of eosinophil adhesion and transmigration by pulmonary microvascular endothelial cells. J. Immunol., 1998, *161*, 971-977. – 20. *Yoshida, S., Hashimoto, S., Nakayama, T. és mtsai:* Elevation of serum soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor and IL-1 receptor antagonist levels in bronchial asthma. Clin. Exp. Immunol., 1996, *106*, 73-78. – 21. *Wallach, D., Varfolomeev, E. E., Malinin, N. L. és mtsai:* Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. Annu. Rev. Immunol., 1999, *17*, 331-367.

(Halász Adrien dr., *Budapest*, Bókay u. 53. 1083
e-mail:cser@gyer1.sote.hu)

**Kórházak,
egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok**

szakmai programjait,
valamint
egészségüggyel,
orvostudománnyal
kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
térítésmentesen közöljük
az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények
ugyancsak térítésmentesek,
10 sor terjedelemig.

**A FŐVÁROSI ÖNKORMÁNYZAT
HEIM PÁL GYERMEKKÓRHÁZ**
(1089 Budapest, Üllői út 86.)
FŐIGAZGATÓJA PÁLYÁZATOT HIRDET

**ANESZTEZIOLÓGUS
SZAKORVOS**
SZÁMÁRA.

Információ kérhető
dr. Szentirmai Csaba osztályvezető főorvostól,
a 459-9100-as telefonszámon.

* * *

FELVÉTELRE KERESÜNK TOVÁBBÁ
MUNKATÁRSAKAT:

**• MŰTŐS
SZAKASSZISZTENS**
munkakörbe.
(Bérezés szerződés szerint + teljesítménytől függően.)

**• RÖNTGENASSZISZTENS
ÉS CT-OPERÁTOR**
munkakörbe.

Jelentkezni
Deák Edit megbízott ápolási igazgatónál lehet,
a 459-9136-os telefonszámon.

PRC

sanofi~synthelabo

Új távlatok a hipertónia kezelésében



APROVEL®

(irbesartan) tabletta
150mg 300mg

- ✓ Teljes és tartós AII-receptor blokkolás[1]
- ✓ Napi egyszeri adagolás mellett 24 órás vérnyomáscsökkentő hatás[2]
- ✓ Hatékonysága eléri vagy meghaladja a teljes dózisú, vezető antihipertenzív szereket[3,4,5]
- ✓ Hatékonysága a dózis emelésével egyenesen arányos[6]
- ✓ Tolerabilitása valamennyi adagnál a placebóéval megegyező[6]

1. Ruilope, L *J Hypertens* 1997; 15(Suppl 7): S15-S20 **2.** Fogari R, Ambrosoli S et al *J Hypertens* 1997; 15: 1511-1518 **3.** Neutel J, Germino W et al *AJH* 1999; 12(4 part 2) 128A **4.** Mimran A, Ruilope L et al *J Hum Hypertens* 1998; 12: 203-208 **5.** Stumpe KO, Haworth D et al *Blood Pressure* 1998; 7: 31-37 **6.** Man in't Veld AJ *J Hypertens* 1997; 15(Suppl 7): S27-S33

Sanofi-Synthélabo Rt. 1045 Budapest, Tó utca 1-5. – P. O. Box: Hungary-1325 Budapest, Pf. 110
Tel.: (361) 370-4007 – Fax: (361) 370-2790 – Információs Szolgálat: 370-0805

A NO-SPA mellékhatásprofilja

Tar Attila dr.[1] **és Singer Júlia**[2]

Chinoin Rt.- a Sanofi-Synthelabo vállalatcsoport tagja, Budapest, Gyógyszerbiztonság[1]
Klinikai Kutatás és Fejlesztés (osztályvezető: Kerepesi Terézia dr., orvosigazgató: Blaskó György dr.)[2]

A Chinoin Rt. Gyógyszerbiztonság feldolgozásának célja a hazánkban és külföldön is jól ismert magyar spasmolyticum, a NO-SPA (drotaverin hidroklorid) mellékhatásprofiljának meghatározása volt. A szerzők 1964 és 1998 között végzett klinikai vizsgálatok adataiból határozták meg a nemkívánatos események gyakoriságát. A 37 klinikai vizsgálatban részt vett 12 111 NO-SPA-val kezelt beteg adatai alapján 0,9%-nak számították a nemkívánatos események gyakoriságát. A gyakorisági kategóriák kritériumának megfelelően, ez a NO-SPA nemkívánatos hatásának *nem gyakori* (0,1–1%) fellépését jelenti. A No-Spa alkalmazásakor kedvező a haszon-kockázat arány, mert a terápiás hatáshoz nem társul gyakori mellékhatás.

Kulcsszavak: NO-SPA, drotaverin hidroklorid, haszon-kockázat arány, nemkívánatos esemény, súlyos nemkívánatos esemény, előfordulási gyakoriság

Safety profile of NO-SPA. The aim of the safety analysis performed by Chinoin Drug Safety Unit was to summarise the safety profile of NO-SPA (drotaverine hydrochloride), the Hungarian spasmolytic well known in Hungary and abroad. Authors collected the safety data from clinical studies between 1964–1998 for the determination of the adverse event frequency. Based on the data of 12111 patients treated with NO-SPA in 37 clinical trials 0.9% frequency of adverse events was found. The value indicates uncommon (0.1-1%) adverse event frequency according to the criteria for frequency categories. The benefit-risk ratio of NO-SPA is favourable, since the therapeutic effect does not include frequent adverse reaction occurrence.

Key words: NO-SPA, drotaverine hydrochloride, benefit-risk ratio, adverse event, serious adverse event, frequency distribution

A NO-SPA (drotaverin hidroklorid) a Chinoin Rt. eredeti terméke. 1962. december 29-én törzskönyvezték Magyarországon. A drotaverin izokinolinszármazék, mely spasmolyticus hatását közvetlenül a simaizomzatra fejti ki (24).

A Chinoin Rt. Gyógyszerbiztonság feldolgozásának célja a NO-SPA mellékhatásprofiljának felmérése volt a befejezett klinikai vizsgálatok, valamint a spontán nemkívántos gyógyszerhatásról szóló jelentések alapján. A gyártóhoz spontán mellékhatásjelentés a vizsgált periódusban nem érkezett, ezért a gyakoriság meghatározásában a rendelkezésre álló klinikai vizsgáltok adatait használtuk fel.

A klinikai vizsgálatok populációja

A NO-SPA gyógyszerbiztonsági adatok az 1964 és 1998 között végzett 76 klinikai vizsgálat nem publikált jelentéséből valamint megjelent közleményekből származnak. A 30 502 önkéntes illetve beteg megoszlása korcsoport szerint 30 034 felnőtt és 468 gyermek volt. Összesen 26 531-en részesültek NO-SPA-kezelésben, a többi résztvevő placebót vagy referenciakészítményt kapott.

Öt I. fázis klinikai vizsgálatban 29 önkéntes vett részt. A további klinikai vizsgálatok megoszlása: 6 placebokontrollos (266 beteg), 29 referenciakészítmény-kontrollos (7136 beteg) és 35 nem kontrollált (18 492 beteg) vizsgálat. Egy esetkontrollos vizsgálat (4579 beteg) a NO-SPA magzatkárosító hatását vizsgálta.

A feldolgozás szempontjai és az alkalmazott módszerek

A feldolgozás a súlyos nemkívánatos eseményeket és a nemkívánatos eseményeket összesíti. A klinikai vizsgálatokban nem szerepelt adat a kezelés során észlelt kóros laboratóriumi eredményekről. A nemkívánatos események osztályozása a súlyos vagy nem súlyos kategória szerint az Országos Gyógyszerészeti Intézet irányelveknek megfelelően történt (15). A nemkívánatos események felosztását az Egészségügyi Világszervezet szervrendszeri beosztását–WHO-ART–(WHO-Adverse Reaction Terminology) (54) – felhasználva végeztük. A terminológia harminc szervrendszert tartalmaz, ezek közül 29 szervenként, szervcsoportonként összesít, a harmincadik, a szervrendszerhez nem köthető nemkívánatos eseményeket tartalmazza.

A feldolgozásban leíró statisztikai módszereket használtunk. A placebót kapó betegek kis létszáma miatt statisztikai próbát nem alkalmaztunk a nemkívánatos események gyakoriságának összehasonlítására a NO-SPA és a placebo csoportokban.

A nemkívánatos események gyakorisága a klinikai vizsgálatokban

Azokat a klinikai vizsgálatokat használtuk fel, melyekben a résztvevők számának megadása mellett közölték az észlelt nemkívánatos események, mellékhatások számát.

1. táblázat: A NO-SPA klinikai gyógyszerbiztonsági analízisében feldolgozott klinikai vizsgálatok résztvevőinek száma

	Placebokontrollos vizsgálatok	Referencia készítménnyel kontrollos vizsgálatok	Kontrollcsoport nélküli vizsgálatok	Összesen
A klinikai vizsgálatok száma	4	14	19	37
Összbeteg szám	223	5584	9011	14 818
NO-SPA-val kezelt betegek száma	119	2981	9011	12 111

Az előfordulási gyakoriság meghatározására 37 klinikai vizsgálat 14 818 résztvevőjének adatait dolgoztuk fel. A vizsgálatok típusa szerint 4 volt placebokontrollos (19, 22, 38, 39), 14 referenciakészítmény-kontrollos (12, 21, 23, 28, 33–36, 44, 46, 48, 49, 52, 53) és 19 kontrollcsoport nélküli klinikai vizsgálat (2, 3, 7, 8, 14, 18, 20, 22, 25–27, 31, 32, 35, 37, 40, 45, 50, 51).

A gyógyszerbiztonsági adatok többsége kontrollcsoport nélküli klinikai vizsgálatokból származott, közöttük egy retrospektív vizsgálat szerepelt (35). A NO-SPA-kezelésben részesültek száma: 12 111. Az *1. táblázat* a vizsgálat típusa szerint tartalmazza a klinikai vizsgálatokban résztvevők és a NO-SPA-val kezeltek megoszlását.

A gyakoriság meghatározásában nem vettük figyelembe azt a 38 klinikai vizsgálatot, melyben a nemkívánatos események közlése leíró módon, – nem a Helyes Klinikai Gyakorlat (Good Clinical Practice) (15) irányelveinek megfelelően – történt, és a gyakoriság kiszámítása nem volt lehetséges, valamint az I. fázis klinikai vizsgálatokat és egy esetkontrollos vizsgálatot. Ezeknek a vizsgálatoknak az adatait külön részben foglaljuk össze.

A NO-SPA alkalmazott dózisa és az indikációk

A NO-SPA spasmolyticus hatását különféle indikációban alkalmazták. A NO-SPA-kezelésben részesült betegek diagnózis szerinti megoszlását a *2. táblázatban* tüntetjük fel.

2. táblázat: A NO-SPA klinikai gyógyszerbiztonsági analízisében feldolgozott adatok megoszlása megbetegedések szerint

A simaizomgörcs-oldás indikációja	Betegszám
Gasztroenterológia	2451
Urológia	4456
Szülészet és nőgyógyászat	1381
Szív- és koszorúér-megbetegedés	966
Agyi és perifériás érbetegségek	552
Légzőszervi görcsös állapotok és tünetek	13
Fül-orr-gégészeti megbetegedések	592
Coxarthrosis és Sudeck-szindróma	176
Glaucoma	70
Általános görcsoldás	1454
Összesen	12 111

A 40 mg-os tabletta napi dózisa általában 120-240 mg, urológiai megbetegedésekben 320 mg volt (22, 23, 26, 27, 32, 34, 37–39, 48, 49, 51).

A NO-SPA 2 ml-es ampulla (40 mg drotaverin) egyszeri és ismételt formában, subcutan, intramuscularis és intravénás alkalmazásban gastroenterologiai, urológiai, szülészeti-nőgyógyászati, fül-orr-gégészeti, neurológiai és pulmonológiai indikációban 40–80 mg naponta egyszeri (12, 20, 22, 33, 37, 40, 44) és 20–40 mg naponta fenntartó adagban került alkalmazásra (23). A szív- és érrendszer megbetegedéseiben, reológiai indikációban kombinált kezelés során 40–80 mg (18, 20, 26, 32), a perifériás és az agyi erek spasmusában

40–120 mg (19, 27, 34) volt az alkalmazott parenteralis dózis.

Coxarthrosisban és Sudeck-szindróma kezelése során 40–80 mg-ot injektáltak az arteria femoralisba másnaponként 5–12 alkalommal (36, 46).

A nemkívánatos események ismertetése

A 37 klinikai vizsgálatban észlelt 108 nemkívánatos esemény szervrendszer szerinti megoszlását az I. ábra tartalmazza. A leggyakrabban észlelt nemkívánatos események a *szervrendszerhez nem kötött* csoportba tartoztak (32%), illetve a *központi és perifériás idegrendszer* (25%) és a *gastrointestinalis* (9%) rendszer betegségei voltak. Az előfordulási gyakoriságot a kezelt beteganyagban a *2. ábrán* tüntetjük fel, melyet az összesítés után 0,9%-nak számítottunk. Egy szervrendszeri csoportban sem találtunk 0,3% feletti értéket.

A nemkívánatos eseményeknek az összes eseményhez (100%) viszonyított megoszlása 5% felett *allergia* (18%), *szédülés* (11%), *remegés* (8%,), *egyensúlyzavar* (6%), *bevérzés az injekció helyén* (6%) voltak. Gyakoriságuk azonban 0,2% alatt maradt.

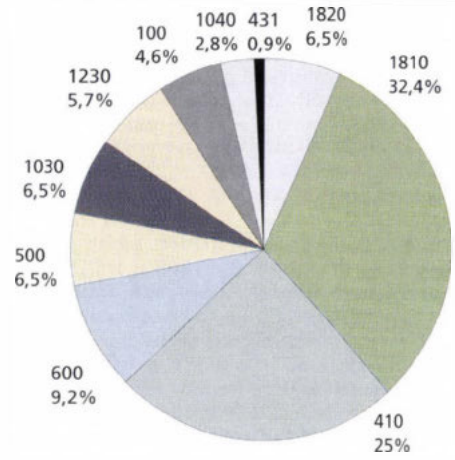
A nemkívánatos esemény, amely ok-okozati összefüggésben áll egy gyógyszer alkalmazásával mellékhatásnak minősül (15). A klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatás: gyengeségérzés, szédülés, vérnyomásesés, palpitatio, fejfájás, álmatlanság, hányinger és székrekedés (7, 32, 38, 39, 45).

Súlyos nemkívánatos eseményt egy esetben észleltek a NO-SPA-val kezelt beteganyagban. A kórházi felvétel oka hypertoniás krízis volt. Okozati összefüggést az esemény és a NO-SPA-kezelés között a vizsgáló nem állapított meg (38).

A gyakoriság-meghatározásba nem bevont populáció adatai

Az öt I. fázis klinikai vizsgálatban (29 önkéntes) NO-SPA adásakor nem észleltek (4, 6, 11, 42, 47) nemkívánatos eseményt.

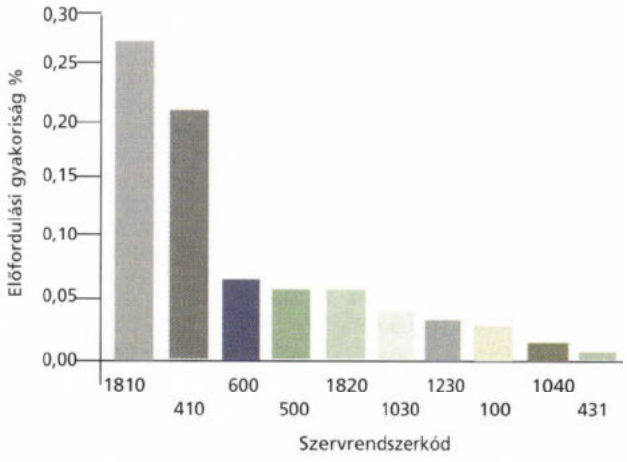
Harmincnyolc klinikai vizsgálatban 9812 beteg részesült NO-SPA kezelésben. Huszonöt alkalommal összefoglaló módon számoltak be a nemkívánatos eseményekről. Számban kevesebb és jellegben hasonló tüneteket észleltek, mint a részletesen bemutatott populációban. Néhány esetben – a szervrendszeri felosztás szerint – a központi és perifériás idegrendszeri csoportban szédülést, a cardiovascularis és a szív és szívritmus csoportban hypotensiót és palpitatiót észleltek. Egy-egy alkalommal enyhe homályos látásról és collapsusról számoltak be a látószervi megbetegedések és a szervrendszerbe nem sorolt betegségek csoportjában. Az alapbetegséggel összefüggő nemkívánatos események az alábbiak voltak: hasi panaszok az epe- és gastrointestinalis betegségek, pericar-



1. ábra: A nemkívánatos események megoszlása szervrendszerek szerint.
A szervrendszerkódok jelentése: 100: Bőr és bőrfüggelék megbetegedései; 410: Központi és perifériás idegrendszeri megbetegedések; 431: Látószervi megbetegedések; 500: Pszichiátriai megbetegedések; 600: Gastrointestinalis megbetegedések; 1030: Szívfrekvencia- és -ritmuszavarok; 1040: Vascularis (extracardialis) megbetegedések; 1230: Thrombocyta-, vérzési és alvadási zavarok; 1810: Szervrendszerbe nem sorolt megbetegedések; 1820: Az alkalmazás helyén fellépett megbetegedések

dialis szúró fájdalom az angina pectoris, valamint stenocardia a coronariainsufficientia kezelésekor.

Az analízis magában foglalta egy esetkontrollos vizsgálat biztonsági adatait is. *Czeizel és munkatársai* 4579 gravida adatait dolgozták fel. A NO-SPA-val kezelt 1625 terhes nő esetében a szerzők nem észleltek magzatkárosító hatást (10).



2. ábra: A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága szervrendszerek szerint.
A szervrendszerkódok jelentése: l. az 1. ábránál

Haláleset

Irodalmi közlésből származó adat, hogy öngyilkossági szándékkal bevett nagy dózisú drotaverin halált okozott. A halál 40–60 NO-SPA tabletta bevétele után 3–4 órával következett be (1). A halált okozó mennyiség hét-tízszerese volt a 240 mg-os, maximális napi terápiás dózisnak.

Megbeszélés

A klinikai vizsgálatok egy gyógyszer hatásossága mellett biztonságosságának megítélését is szolgálják. Ez utóbbira alkalmas a gyógyszer haszon-kockázat arányának becslése és értékelése (43). Az engedélyezés folyamán az egyik legfontosabb tényező az engedélyeztetésre benyújtott szer haszon-kockázat értékének indikációs területtel összefüggő megítélése (29). A gyógyszer forgalmazása után az egyedi mellékhatás-jelentések értékelésével nyílik mód a gyógyszer folyamatos haszon-kockázat értékének meghatározására (17).

A farmakoepidemiológiai módszerek egy gyógyszer biztonságos adhatóságának összesítésére adnak lehetőséget, mert a klinikai vizsgálatokból és a spontán mellékhatás-jelentésekből származó információkat összesítik (13). A rendelkezésre álló biztonsági adatok csoportosítása, összesítése, értékelése további lehetőséget nyújt a haszon-kockázat arány megítélésére. A mellékhatások vizsgálatában alkalmazzák a metaanalízist, mely meghatározott szempont szerint csoportosítja a különböző forrásból származó vizsgálati eredményeket (41) és statisztikai módszerrel összesíti azokat (5). Egy gyógyszermellékhatás várható bekövetkezésének meghatározásában segítséget nyújt az ismert (előzetes) kockázat, melyből a várható kockázatra következtetnek (30). A Chinoin Rt. Gyógyszerbiztonság a NO-SPA biztonsági adatait vizsgálta, és meghatározta a nemkívánatos események gyakoriságát. A gyártóhoz spontán nemkívánatos gyógyszerhatás- jelentés nem érkezett (16), így a gyakoriság számítása a klinikai vizsgálatok eredményeit vette figyelembe.

A gyakorisági kategóriák kritériumait az irodalomban, több közleményben tárgyalták (43). Feldolgozásunkban a CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) 1995-ben közölt csoportosítását használtuk fel (9). A felosztás szerint a nemkívántos események (mellékhatások) előfordulása 10% felett *igen gyakori*, 1%–10% között gyakori, 0,1-1% között *nem gyakori*, 0,01–0,1% között *ritka*, 0,01% alatt *igen ritka* gyakoriságnak felel meg. Az elemzés szerint a nemkívánatos esemény gyakoriság 0,9% volt, mely a CIOMS 1995-ös kritériumainak megfelelően a nem gyakori kategóriába sorolandó (9). A gyógyszerszedés kockázatára a mellékhatások száma mellett azok súlyosságának mértéke is hatással van. A gyógyszer-biztonsági analízis nem talált a kezeléssel összefüggő súlyos nemkívánatos eseményt a klinikai vizsgálatokban. Fejfájást, szédülést és hypotensiót illetve intraarterialis adás során collapsust a NO-SPA parenteralis alkalmazása során akkor észleltek leggyakrabban, amikor adása nem fekvő helyzetben történt. A nagy esetszámon alapuló elemzés eredménye a közel negyven éve forgalomban lévő NO-SPA biztonságos alkalmazását bizonyítja.

IRODALOM: 1. *Azarova, T. V., Rauhverger, A. B., Svetlichnaya, B. I. és mtsai:* NO-SPA poisoning with fatal outcome. Sud. Med. Ex-

pert., 1982, *25,* 50-51. – 2. *Balthazar, J. A. és Leite, E. M.:* Clinical observations with a new spasmolytic analgesic association. Chinoin Documentation 1980, *V,* 20-24. – 3. *Barta, O., Temesi, H., Varró, J.:* Examination of the pain relieving-effect of intra-arterial NO-SPA treatment in coxarthrosis. Ther. Hung., 1982, *30,* 79-82. – 4. *Baumgartl, P., Knapp, E., Aigner, A. és mtsai:* Kreislaufwirkungen von Drotaverin bei Gesunden mit und ohne Isoproterenol stimulation. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 75-79. – 5. *Berlin, J. A.:* The use of meta-analysis in pharmacoepidemiology. In Pharmacoepidemiology. Szerk.: Strom, B. L. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. 1994, 525-547. old. – 6. *Bolaji, O. O., Onyeji, C. O., Ogundaini, A. O. és mtsai:* Pharmacokinetics and bioavailability of drotaverine in humans. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1996, *21,* 217-221. – 7. *Bollobás, B.:* Two-decade' experiences with NO-SPA in oto-rhino-laryngology. Ther. Hung., 1989, (Suppl.1), 40-51. – 8. *Bródy, G.:* A dysmenorrhoea kezelése NO-SPA-Hypothiazid-kombinációval. Gyógyszereink, 1967, *17,* 398-404. – 9. *CIOMS Working Group:* III. Guidlines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs. 1985, CIOMS Geneva. 17. – 10. *Czeizel, A. E., Rockenbauer, M.:* The evaluation of drotaverine intake during pregnancy on fetal development. Prenat. Neonat. Med., 1996, *1,* 137-145. – 11. *Dávid, A.:* Report on the human metabolic studies of NO-SPA. Chinoin Documentation. 1980, *IV,* 49-50. – 12. *Demeter, J. és Pál, A.:* Intramuscularisan alkalmazott NO-SPA injectio hatása a fiziológiás szülések tágulási szakaszára. Chinoin Documentation, Final Report, 1998. – 13. *Dieck, G. S., Glasser, D. B., Sachs, R. M.:* A view from industry. In Pharmacoepidemiology. Szerk.: Strom, B. L. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. 1994, 73-85. old. – 14. *Dienes, Zs., Héder, J.:* The application of NO-SPA and Algopyrin in emergency patients, suffering from diseases accompanied by spasms. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 71-73. – 15. *Elek S.:* A gyógyszerek nemkívánatos eseményeinek egyéni és előállítói bejelentéséről. Gyógyszereink, 2000, *50,* 190-197. – 16. *Holczer, M.:* Drotaverine HCl/NO-SPA, Safety Update Report, December, 1997. Chinoin Documentation, 1997. – 17. *Fletcher, A. P.:* The Safety of Medicines. In The Textbook of Pharmaceutical Medicine. Szerk.: Griffin, J. P., O'Grady, J., D'Arcy, P. F. The Queen's University of Belfast, Belfast. 1998, 331-378. old. – 18. *Gürtler, H., Hagemann, H., Knoke, M.:* Clinical experiences with NO-SPA in the treatment of angina pectoris. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 86-93. – 19. *Halmos, T., Salamon, F.:* Die Anwendungen des Präparates NO-SPA im Doppelblindversuch bei ständiger Verabreichung in zerebrovaskulären Krankheitsbildern. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 164-167. – 20. *Hronsky, I.:* Clinical trials of the preparation NO-SPA. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 34-35. – 21. *Jermolajev, V. L., Burleva, E. P.:* Transcatheteral intraarterial infusion of drug mixtures in the treatment of patients with severe ischemias of lower extremities. Vestn. Khir., 1982, *129,* 90-93. – 22. *Juhász, I., Pálos, L.:* A NO-SPA klinikai értékeléséről. Gyógyszereink, 1964, *14,* 219-224. – 23. *Kádár, J., Moldovan, V., Boutvin, Cs. és mtsai:* Gyógyszeres vizsgálat NO-SPA-val (drotaverin HCl) a gyomor és nyombélfekély differenciáldiagnózisában. Gyógyszereink, 1976, *26,* 255-256. – 24. *Kapui, Z.:* Summary of specific pharmacologic studies of Drotaverine HCl(NO-SPA). Chinoin Documentation, Report, 1997. – 25. *Katsnelson, L. A., Mogilevskaya, F. Ya., Zubareva, T. V. és mtsai:* Clinical trials of NO-SPA in glaucomatous patients. Oftalmol. Zh., 1970, *25,* 608-611. – 26. *Kokosov, A. N., Heinonen, I. M.:* Clinicopharmacological studies of NO-SPA in stenocardia and myocardiac infarct. Ther. Arkh., 1966, *38,* 89-91. – 27. *Krasznai, I., Gálos, G.:* Unsere Erfahrungen mit NO-SPA, einem neuen spasmolytikum der glatten Muskulatur. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 48-54. – 28. *Kuhlgatz, G.:* Untersuchungen über die Wirkung von NO-SPA-Chinoin bei arteriellen Durchblutungsstörungen. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 154-158. – 29. *Kulcsár, Zs., Elek, S.:* Újra és újra: A gyógyszermellékhatások fontosságáról és bejelentéséről. Gyógyszereink, 2000, *50,* 160-161. – 30. *Lane, D. A., Hutchinson, T. A.:* The notion of „acceptable risk": The role of utility in drug management. J. Chron. Dis., 1987, *40,* 621-625. – 31. *Lisewska, D.:* Clinical observation on the effect of the preparation NO-SPA. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 52-57. – 32. *Lukomski, P. E.:* Report on the clinical trials with NO-SPA. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 107-108. – 33. *Majid-Memon, A.:* Report of the clinical trial on NO-SPA. Chinoin Documentation, Report, 1988. – 34. *Máttyus, A.:* Comparison of NO-SPA and Vasalgin for the treatment of headaches associated with vasomotor and cerebral diseases. Ther. Hung., 1968, *16,* 2. – 35. *Molnár, D. L.:* NO-SPA az oxyologiai gyakorlatban. Chinoin Documentation, Report, 1996. – 36. *Molnár, L., Kálódzi, T., Tantó, Zs. és mtsai:* Über die Ausbreitung des Indikationsgebietes des NO-SPA. Erfahrungen, bei der intraarteriellen Applikation der NO-SPA und Lidocain Injektionen bei an Coxarthrose leidenden Kranken. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 146-148. – 37. *Nagy, G.:* Report on the clinical application of the experimental drug „NO-SPA". Chinoin Documentation, 1980, *V,* 58-60. – 38. *Pap, Á., Szikszay, E.:* NO-SPA hatásának vizsgálata Vater-papilla stenosis esetén. Dupla vak, randomizált placebo kontrollált vizsgálat. Chinoin Documentation, Report, 1997. – 39. *Pap, Á., Szikszay, E.:* NO-SPA hatékonyságának vizsgálata irritábilis colon szindrómában. Chinoin Documentation, Report, 1997. – 40. *Ravasz, L.:* Experiences with NO-SPA in the radium therapy of uterine cancer. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 212-214. – 41. *Rosenthal, R.:* Combining results of independent studies. Psychol. Bull., 1978, *85,* 185-193 – 42. *Rutz-Coudray, M. H., Balant, L., Revillard, C. és mtsai:* Pharmacocinétique de la drotavérine chez l'homme. Pharm. Acta Helv. 1976, *51,* 258-263. – 43. *Stephens, M. D.:* Introduction. In Detection of New Adverse Drug Reactions. Szerk.: Stephens, M. D B., Talbot, J. C. C., Routledge, P. A. Macmillan, London, 1998, 1-57.oldal – 44. *Surányi, S.:* Use of the spasmolytic agent NO-SPA for the assistance of labor. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 202-212. – 45. *Széman, S.:* Die Behandlung der sich zur Coxarthrose gesellenden Kontrakturen mit intraarteriellen NO-SPA injektionen. Chinoin Documentation, 1980, *V,* 143-145. – 46. *Tantó, Zs., Molnár, L., Kálózdi, T. és mtsai:* Intra-arterial use of NO-SPA + Lidocaine in coxarthrosis. Ther. Hung., 1982, *30,* 134-136. – 47. *Vargay, Z.:* Human pharmacokinetics and metabolism of NO-SPA. Chinoin Documentation. 1980, *IV,* 51-68. – 48. *Varghа Gy.:* NO-SPA és Isopropamid kombinált készítmény (Bispan tabletta) alkalmazásának jelentősége az ulcusgondozásban. Orv. Hetil., 1966, *107,* 1798-1800. – 49. *Vécsey D.:* Ureterköves betegek kombinált analgetikus és spazmolitikus kezelésével elért eredményeinkrol. Urol. Nephrol. Szle., 1983, *10,* 187-190. – 50. *Verő, T., Faragó, J.:* Görcsoldó alkalmazása a lepényi szakban. Gyógyszereink, 1967, *17,* 309-313. – 51. *Verő, T.:* Spasmo-analgetikus terápia a nőgyógyászati járóbeteg ellátásban. Med. Univ., 1980, *13, (Suppl. 1),* 6-8. – 52. *Votchal, B. E., Zhmurkin, V. P.:* Effect of NO-SPA on the tonicity of cerebral and peripheral vessels. Chinoin Documentation. 1980, *V,* 168-172. – 53. *Wabrosch, G., Guba, T., Kertesi, K.:* NO-SPA spasmolytikus hatása urológiai betegekben. Gyógyszereink, 1968, *18,* 456-460. – 54. WHO – Adverse Reaction Dictionary (ARD). 1997, 4.

(Tar Attila dr., *Budapest,* Tó u. 1-5. 1045)

Private Clinic **looking for general adult doctors and pediatricians to work daytime and/or evening duty shifts, but physicians from all specialties should also apply.**

Please send CV to 1251 Budapest, Pf. 87

Anyai toxoplasmafertőzést követő mozaik 8 trisomia szindróma

Morava Éva dr.[1], Varga Levente dr.[2], Czakó Márta[3] és Decsi Tamás dr.[4]

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Genetikai és Gyermekfejlődéstani Intézet (igazgató: Kosztolányi György dr.)[1],
Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermekkórház (igazgató: Sulyok Endre dr.)[2],
MTA Klinikai Genetikai Kutatócsoport (vezető: Méhes Károly dr.)[3],
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)

Bevezetés: A 8-as kromoszóma mozaik trisomia szindróma változó fenotípusos megjelenést mutató genetikai rendellenesség. Jellegzetességei közül a magas homlok, mélyen ülő szemek, széles orrnyereg, előre álló orrlukak, prominens alsó ajak, elálló fülek, kancsalság, corpus callosum hiány, mély tenyéri/talpi barázdák és a változó súlyosságú motoros/szellemi elmaradás a legtöbb betegben megtalálhatók. *Betegek/Módszerek:* A szerzők által vizsgált betegben az anya terhesség alatti toxoplasmafertőzése és a betegnél észlelt súlyos pszichomotoros elmaradás, látóidegfő-hypoplasia, cardiomyopathia és részleges extrahepaticus epeútatresia alapján veleszületett toxoplasmosis lehetősége vetődött fel. A terhességben folytatott adekvát antimikrobiális terápia, az anyai IgG-szintek csökkenése és az újszülött normális IgM-szintje alapján magzati fertőzés nem igazolódott. *Eredmények:* A jellegzetes minoranomáliák és a feltűnően mély talpi redőzet alapján felvetődött 8-as kromoszóma trisomia klinikai gyanúja a citogenetikai vizsgálat során igazolást nyert. A mozaik formában észlelt rendellenesség részeként a normális sejtvonal mellett 13%-ban találtunk trisomiás sejteket, illetve 27%-ban a 8-as kromoszóma pericentromerikus részéből képződött marker gyűrűkromoszómát tartalmazó sejtvonalat. *Következtetések:* A mozaik 8-as trisomia létrejöttében és a szindrómában eddig nem észlelt szív- és epeút-rendellenesség hátterében felvethető a periconceptionalis toxoplasmosis etiológiai szerepe.

Kulcsszavak: anyai toxoplasmosis, cardiomiopathia, epeút atresia, gyűrűkromoszóma, mozaik 8 trisomia

Maternal toxoplasma infection and mosaic trisomy 8 syndrome with a pericentric marker 8 chromosome. *Introduction:* Mosaic trisomy 8 syndrome shows significant phenotypic variability. High forhead, deep set eyes, wide base of the nose, upturned tip of the nose, protruding lips, prominent ears, strabism, corpus callosum agenesia, deep plantar furrow and variable degree of psychomotor retardation are present in most patients. *Patients/Methods:* The authors describe a patient with severe motor and mental retardation, optic disc hypoplasia, cardiomyopathy and partial extrahepatic bile-duct atresia, who's mother was treated for toxoplasma infection in her pregnancy. Perinatal infection of the child was ruled out by the documentation of decreasing IgG values in the mother and newborn and normal IgM levels in the newborn. *Results:* Facial characteristics and the bilateral deep plantar furrow raised the possibility of trisomy 8 syndrome. Routine chromosomal analysis and fluorescent in situ hybridization studies revealed a normal cell line, mosaic trisomy 8 in 13% of the cells, and a pericentric marker 8 ring chromosome in 27% of the cells. *Conclusion:* The authors suggest that the periconceptional toxoplasma infection may play a role in the occurrence of the mosaic trisomy presenting with cardiomyopathy and partial bile-duct atresia previously undescribed in this syndrome.

Key words: maternal toxoplasmosis, bile-duct atresia, cardiomyopathy, mosaic trisomy 8, ring chromosome

A nyolcas kromoszóma mozaik trisomiája az autoszomális trisomiák ritkább, élettel összeegyeztethető formája közé tartozik. A legtöbbször fiúgyermekekben megjelenő kórkép előfordulási gyakoriságát 1:25 000 körülire becsülik a gyermekpopulációban (5). A szindróma klinikai megjelenése nagy variabilitást mutat (3–5), a fejlődés elmaradása (6, 9) és az arc típusos jellegzetességei (kiugró homlok, mélyen ülő szemek, elálló fülek, előre álló orrlukak, prominens alsó ajak) alapján pedig nem mindig vetődik fel a szindróma lehetősége. A fenotípusos variabilitás hátterében elsősorban változó expresszivitású mozaicitás feltételezhető (7). Ha a számfeletti kromoszóma a 8-asnak csak egy részlete (ilyen lehet a gyűrű), a kórkép súlyosságának alakulásában szerepet játszhat a számfeletti marker nagysága, genetikai állománya is (7, 10, 11). Az egyik legkönnyebben felismerhető klinikai tünet a betegek jelentős részében észlelhető mély talpi (és tenyéri) barázda (6, 7, 11). Szemészeti eltérések, elsősorban súlyos kancsalság gyakran jelentkeznek a szindrómában (5). Megfigyeltek astigmatismust, maculadegeneratiót és nystagmust is (1). A koponyaűri malformatók közül a corpus callosum hiány a leggyakoribb társult rendellenesség (5), előfordul urogenitalis és csontrendszeri malformatio (11), ugyanakkor csak ritkán észlelhető társuló szívfejlődési rendellenesség (2, 11). Eddig még nem számoltak be máj- vagy epeútmalformatióról a szindrómában.

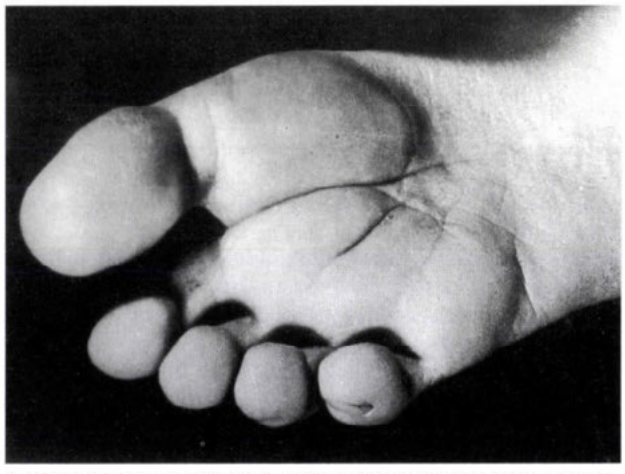
Esetismertetés

A gyermek az anya első terhességéből a 30. terhességi héten, császármetszéssel, 1680 gramm születési súllyal, Apgar 8–9-es értékkel született. Az anyai kórtörténetből kiemelkedő egy, a terhesség elsőharmadában zajló, nyirokcsomómegnagyobbodással járó lázas betegség, majd a 24. héten történt toxoplasma szűrővizsgálat pozitív eredménye, mely egy ezt megelőző időszakban lezajlott toxoplasmafertőzésre (Toxoplasma IgM-titer: neg., IgG-titer = 1:1600) utalt. Az anya a szülésig megfelelő antiparazitás kezelésben részesült.

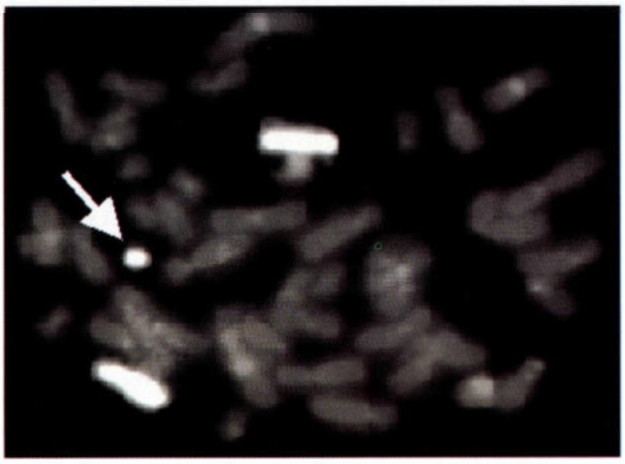
Az újszülöttnél, aki néhány napig gépi lélegeztetést igényelt, IRDS-t, máj-és lépmegnagyobbodást, icterust, világos színű székletet, valamint hypertrophiás cardiomyopathiát észleltek. A 30. életnaptól Rovamycin terápiában részesült. Veleszületett toxoplasmosis gyanúja mellett egyéb fertőzések kizárására CMV és rubeola szerológiai vizsgálat történt negatív eredménnyel. A születési, 3 hetes, valamint 5 hetes korban végzett vér-és liquortoxoplasma szerológiai eredmények a veleszületett toxoplasmosis gyanúját nem igazolták. (IgM negatív, 1:200-ról csökkenő IgG-titer). Két és fél hónapos korában a Baranya Megyei Kerpel Fronius Ödön Gyermekkórház fertőző osztályán icterus, májmegnagyobbodás, regrediáló cardiomyopathia és világos székletek miatt vizsgálták. Az obstructiv májbetegséget célzó további diagnosztikus vizsgálatok után az extrahepaticus epeút-elzáródás műtéti megoldására került sor. A ductus choledochus multiplex cystás elváltozását – mely choledochusatresiával társult – biliodigestiv anastomosissal megoldva az epeútelfolyás a továbbiakban akadálytalanná vált. Öt és fél hónapos korában súlya 3230 gramm volt. A koponya-UH mérsékelt fokú hydrocephalus internust, externust és részleges corpus callosum dysgenesiát mutatott, agyi meszesedés radiológiai módszerrel nem volt igazolható.

Kontroll echocardiographiás vizsgálata enyhe dilatatív cardiomyopathiát igazolt. A gyermeknél észlelt súlyos kancsalság és enyhe horizontális nystagmus miatt indikált szemészeti vizsgálat a látóidegfő súlyos hypoplasiáját véleményezte és chorioretinitis gyanúját vetette fel. Az agytörzsi akusztikus kiváltott válasz vizsgálat kóros eltérést nem mutatott.

A csecsemő mozgásfejlődése jelentősen késett, csak 11 hónaposan ült fel, és hároméves korában még nem tudott önállóan állni. Beszélni nem tanult meg.



1. ábra: Jellegzetes Y alakú, mély talpi redőzet mozaik 8 trisomiás betegben



2. ábra: Marker gyűrűkromoszóma kimutatása 8-as kromoszóma specifikus teljes kromoszómafestő fluorescens próba felhasználásával (a nyíl a marker gyűrűt mutatja), Fluorescens in situ hybridizációs technikával

A beteg a fenti tünetek és a praenatalis anamnézisben szereplő anyai fertőzés miatt került felvételre hároméves korában további vizsgálatokra. A dokumentált toxoplasma szerológia értékek alapján a veleszületett toxoplasmosis diagnózisát elvetettük.

A gyermek fizikális vizsgálata során a testi fejlődés paramétereit a 3-as percentilis érték alattinak találtuk. Megtekintéskor a súlyos generalizált izomhypotoniás fiúnál konvergens kancsalság, horizontális nystagmus és testszerte csökkent mélyreflexek voltak észlelhetők. A bőr sárgás-sápadt színű volt. A 2/6 erősségű holosystolés zörej mellett mérsékelt hepatomegaliát észletünk (a máj 3 cm-rel haladta meg a jobb bordaív alsó határát), a bal lágyékhajlatban lágyéksérv műtéti hege volt látható.

A dysmorphologiai vizsgálat során többszörös minor malformatiók jelenlétét detektáltuk. Az arcot előreugró, magas homlok, mélyen ülő szemek, epicanthus redő, telecanthus, széles orrnyereg és prominens fülek jellemezték. A bal tenyéren mély négyujjas barázda, a talpakon pedig Y alakú mély barázda volt látható *(1. ábra)*. A tünetek alapján felvetődött a 8-as kromoszóma trisomia lehetősége, ezért kromoszómavizsgálat történt. A citogenetikai vizsgálat a normális 46,XY sejtvonal mellett 13%-ban 47,XY,+8 (13/100) sejtvonalat (mozaik 8 trisomia), valamint 27%-ban egy marker gyűrűkromoszómát mutató sejtvonalat detektált (47,XY,+m), amely a centromerikus régiót tartalmazta. Az ezt követő 8-as teljes kromoszómaspecifikus molekuláris festőpróbával elvégzett fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) vizsgálat (8) a markert 8-as kromoszóma eredetű darabként azonosította *(2. ábra)*.

Megbeszélés

A 8-as kromoszóma mozaik trisomia szindróma ismerten változó fenotípusos megjelenést mutató genetikai rendellenesség. Jellegzetességei közül az arc minor anomáliái, a corpus callosum hiány, kancsalság, mély tenyéri/talpi barázdák és a változó súlyosságú motoros/szellemi elmaradás a legtöbb betegben megtalálhatók.

Betegünkben egy ritka szemészeti tünet (látóidegfő-hypoplasia) előfordulása kombinálódott az eddig még ilyen betegeknél az irodalmi adatokban nem szereplő cardiomyopathiával és részleges extrahepaticus atresiával. Az

anyánál és az újszülöttnél elvégzett szerológiai vizsgálatok eredményeiben észlelt IgG-szint-csökkenés, normális újszülöttkori IgM-szint és az adekvát anyai terápia ismeretében a fenti ritka tünetek hátterében nem igazolódott veleszületett toxoplasmafertőzés.

A mozaik 8 trisomia szindróma irodalmi adatok szerint ritkán jár együtt kis pericentrikus kromoszómadarab gyűrűképződésével (10, 11). Jelen esetben a feno-genotípus összefüggéseinek vizsgálatát nehezíti a harmadik, teljes 8-as kromoszómát tartalmazó sejtvonal jelenléte is. Az anomália és a mozaik 8-as trisomiában még nem észlelt epeút-rendellenesség asszociációja hátterében felvethető egy összetett eseménysor: normális praeembriót érintő mitotikus nondisjunctio (mozaik 8-as trisomia), majd törés és gyűrűképződés a számfeletti 8-as kromoszómán. A citogenetikai lelet ismétlődő mutagén/teratogén ártalom lehetőségét veti fel, amely egy normális zigóta embrionális fejlődésében komplex zavart okozott.

Esetleírásunk felhívja a figyelmet erre a nem is olyan ritka kromoszóma-rendellenességre, amely a változó tünettan mellett sokszor az arcon látható jegyek és a tenyéri-talpi redők gondos megfigyelése alapján kiszűrhető, s amely a klinikai gyakorlatban feltehetőleg populációs előfordulásánál ritkábban kerül felismerésre.

Köszönetnyilvánítás: Az FISH- vizsgálatokhoz anyagi támogatást nyújtott az OTKA T029888 és T032556 pályázata.

IRODALOM: 1. *Anwar, S., Bradshaw, K., Vivian, A. J.:* Ophthalmic manifestations of trisomy 8 mosaic syndrome. Ophthalmic. Genet, 1998, *19*, 81-86.– 2. *Chudley, A. E., Zheng, H. Z., Pabello, P. D. és mtsai:* Familial supernumerary microchromosome mosaicism: Phenotypic effects and an attempt at characterization. Am. J. Med. Genet. 1983, *16*, 89-97.– 3. *Danesino, C., Pasquali, F., Dellavecchia, C, és mtsai,:* Constitutional trisomy 8 mosaicism: mechanism of origin, phenotype variability, and risk of malignancies. Am. J. Med. Genet, 1998, *80*, 540. – 4. *Habecker-Green, J., Naeem, R., Goh, W. és mtsai:* Reproduction in a patient with trisomy 8 mosaicism: case report and literature review. Am. J. Med. Genet. 1998, *75*, 382-385.– 5. *Jordan, M. A., Marques, I., Rosendorff, J. és mtsa:* Trisomy 8 mosaicism: a further five cases illustrating marked clinical and cytogenetic variability. Genet. Couns, 1998, *9*, 139-146.– 6. *Kosztolányi Gy., Bühler, E. M., Stalder, G. R.:* Újabb kromoszómális szindróma: mozaik 8-as triszómia. Orv. Hetil., 1977, *118*, 2593-2596. – 7. *Miller, K., Arslan-Kirchner, A., Schulze, B. és mtsai:* Mosaicism in trisomy 8: phenotype differences according to tissular repartition of normal and trisomic clones. Ann. Genet., 1997, *40*, 181-184. – 8. *Oncor:* Chromosome In-Situ Hybridization system for tissue, whole cells or metaphase Chromosomes; fluorescence/light mycroscopy. Oncor Inc. – 9. *Saks, E., Mccoy, M. C., Damron, J., és mtsa:* Confined placental mosaicism for trisomy 8 and intra-uterine growth retardation. Prenat Diagn., 1998, *18*,1202-1204. – 10. *Rothenmund, H., Chudley, A. E., Dawson, A. J.:* Familial transmission of a small supernumerary marker chromosome 8 identified by FISH: an update. Am. J. Med. Genet., 1997, *72*, 339-342.– 11. *Spinner, N. B., Grace, K.R., Owens, N. L. és mtsai:* Mosaicism for a chromosome 8-derived minute marker chromosome in a patient with manifestations of trisomy 8 mosaicism. Am. J. Med. Genet., 1995, *56*, 22-24.

(Morava Éva dr., *Pécs*, József A. u.7, 7623
e-mail: emorava@yahoo.com)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

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

IX Budapest Nephrology School

Under the Auspices of ISN and ERA
August 29 – September 03, 2002

Nephrology Research and Training Center
Semmelweis University, Budapest
Worldwide Hungarian Medial Academy
Vanderbilt University Medical Center
University of Toronto
Hungarian Kidney Foundation

The IX Budapest Nephrology School will be held at the Semmelweis University (Department of Transplantation) with the participation of distinguished international faculty. The past eight interactive schools have attracted many young physicians and scientists from Europe and around the world. Main topics of the upcoming school include:

- Structure and Function of Multidrug Transporter Proteins
- Diabetic Nephropathy
- Cardiovascular Disease in Renal Patients
- Hyperkalaemia
- Renal Tubular Acidosis
- Pregnancy and the Kidney
- The History of Salt
- Approach to Primary Glomerulonephritis
- Evidence Based Management of Minimal Lesion Disease
- Treatment of Lupus Nephritis
- The Polyuric Syndrome
- NO and the Kidney: Basic and Clinical Aspects
- Patterns of Glomerular Injury
- Interesting Cases
- Pathogenesis of Systemic Vascultitis
- Treatment of Vasulitic GN
- Acute Renal Failure
- Renovascular Hypertension
- Treatment of Hypertension
- Analgesic Nephropathy
- Novel Intervention Strategies on the RAAS to Prevent Progressive Reanl Function Loss
- Renal Osteodystrophy: New Aspect of Intact PTH and Markers of Bone Metabolism
- Morphology and Function of Juxtaglomerular Apparatus
- Renal Pathology
- Genetics of the Kidney
- Tuberculosis in the Renal Patient
- Acid-Base, Electrolyte Cases
- Treatment of Urinary Tract Infections. An Update
- Reuse of the Dialyzer – Should it be Banned? What is the Evidence?
- New Paradigm of Immunosuppression
- Chronic Allograft Nephropathy
- Non-Infectious Complications After Transplantation
- Recurrent GN in the Transplant
- CMV – Clinical Features and Therapy After Organ Transplantation
- CAPD: Basic Principles
- The Peritoneal Membrane: Does it Last Forever?
- Techniques and Management of the CAPD Patient
- Management of Renal Anaemia
- Hepatorenal Syndrome
- Visit to Dialysis Center or Molecular Biology Laboratories

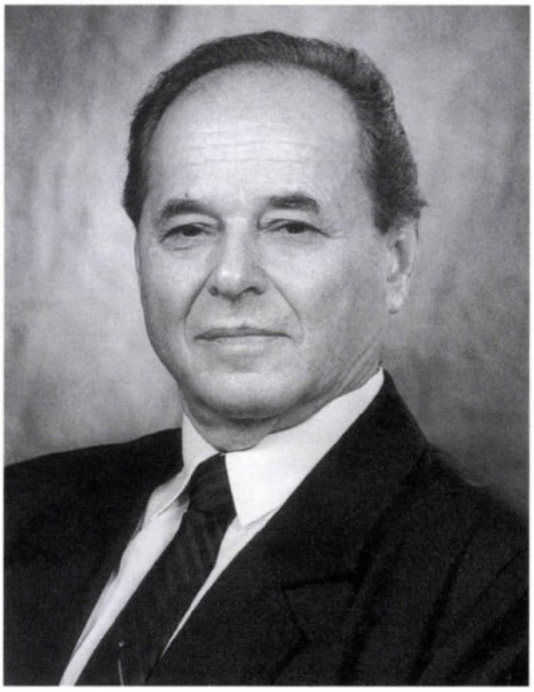
Panel Discussions:
- Assesment of treatment strategies and modalities in Hungary and North America: A comparative approach
- Epidemiology of Chronic Renal Disease

Faculty includes:
Thomas Andreoli, József Balla, Joanne Bargman, György Deák, Kai-Uwe Eckardt, Csaba Farsang, Simin Goral, Ágnes Haris, Uwe Heemann, Eli Holtzman, Adrian Iaina, Jenő Járay, István Kiss, Raymond T. Krediet, Francesco Locatelli, István Mucsi, Judit Nagy, Ferenc Perner, Eberhard Ritz, László Rosivall, Balázs Sarkadi, Caroline Savage, Heinrich Schmidt-Gayk, Gerald Schulmann, Sándor Sonkodi, Tamás Szabó, András Tislér, Tibor Tóth, Stephen Vas, Andrzej Wiecek, Dick de Zeeuw

Accommodations will be arranged for in a three-star hotel in Budapest. The registration fee includes admission to the teaching sessions, accommodation, full boarding (breakfast, lunch, dinner) and a boat tour with dinner on the Danube. For further information and application please write to:

L. Rosivall at:
Semmelweis University, Institute of Pathophysiology
Nephrology Research and Training Center.
Nagyvarad ter 4, 1089 Budapest, Hungary.
Fax: +361-2100-100; Email: rosivall@net.sote.hu
(please mention Nephrology School in the subject line).

Dr. Nagy Lajos egyetemi tanár (1935–2001)



Ismét fekete zászló leng a III. Sz. Sebészeti Klinika és a Szent István Kórház bejárata felett. Ismét gyászolunk, ismét temetünk. Így megy ez a klinikán már idestova két éve. Sorra hagynak el bennünket a már kiforrott, tetterős sebészek. Az idős kor megérése, úgy tűnik, csak vágyálom marad? Most Nagy Lajos professzor úr hamvai előtt állunk, meghalt 66 évesen tragikus hirtelenséggel. Szívhalál. A diagnózist maga állította fel: infarctusom van, hívjátok a mentőt. Aztán megkezdődött a több órás küzdelem az életért, de a halál került ki győztesen.

„A halál ellen nincsen jaj, nincsen oltalom,
a kicsi és erős, félékeny és a hős meghal egyaránt.
Porból lettél porrá válsz,
földből lettél földbe szállsz."

A népi siratóének bölcs filozófiája nekünk is szól. Mégsem vesszük komolyan a jeleket, kevesen készülünk fel lelkileg a nagy utazásra. Pedig porszem voltunkra már ezer éve magyar nyelven figyelmeztet a Halotti beszéd: bizony por és hamu vagyunk. Az élet és a halál mezsgyéje közel van és csak a halál felé átjárható.

A temetésen elhangzott gyászbeszéd.

Szomorú kötelességünknek teszek eleget, amikor Nagy Lajos professzor úrtól a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi, a Fogorvostudományi Kar, a Fővárosi Szent István Kórház vezetősége, dolgozói, a család, a barátok és tisztelői nevében végső búcsút veszek.

Kedves Lajos, kedves Barátunk!
Megrendülten jöttünk össze búcsúztatásodra. Rémisztő volt a hír rosszulléted felől. Remény és balsejtelem között hányódva vártuk a híreket. Gondolatban veled voltunk, erősíteni akartunk és segíteni a küzdelemben. Akkor még nem tudtuk, hogy ez a tusa végső lesz. A halál nagyon alattomos módon közelített meg.

Ady szemléletes képekben eleveníti meg a halál vízióját:

„Honnan jönnek, ki tudja azt?
Nesztelen, gyilkos paripák,
S aki előtt megállnak, elsápad és nyeregbe száll.
S fehér úton nyargal vele ,
Új utasokért a halál."

Kedves Barátunk!
A nagy kaszás kiütött a nyeregből és sietve begyűjtött Isten rakott csűrjébe. A halál megrabolt, elvette tőled a derűs öregkort. Nem nézett földi szempontokat, nem kímélve a fájdalomtól a szerető családot. Ők most úgy állnak árván és tanácstalanul az életben, mint akiket villámcsapás ért.

A biztonságot adó nagylombú fa te voltál. Hová is legyenek nélküled? Segítsd őket a túlsó partról is. Feleségednek adj erőt az új élethez, vigasztald lányaidat, egyengesd kedves, rajongásig szeretett unokáid sorsát is. Segítsd őket, hogy megőrizzék a családi tűzhely melegét. Fáj a hiányod, de az elmúlás fölött győz a szerető emlékezet és mi nem feledünk.

Életpályád ugyan lezárult, de életműved a miénk maradt, melyből példát vehetünk és erőt meríthetünk.

A búcsúzás e szomorú pillanatai nem alkalmasak arra, hogy életművedet méltassuk, de legyen szabad életed egy-egy állomását, emberi nagyságod néhány vonását felidézni.

Lajos 1935-ben született Vácszentlászlón paraszti családból. Szülei a tehetséges fiút Budapesten taníttatták. Az Apáczai Csere János Gimnáziumban kitűnően érettségizett. Ezt követően nyert felvételt a Budapesti Orvostudományi Egyetemre, ahol céltudatosan tanult, készült orvosi, sebészi hivatására. 1959-ben fejezte be tanulmányait. Első munkahelye a Gyöngyösi Kórház Sebészeti Osztálya volt. 1961-

ben került egyetemünk II. Sz. Sebészeti Klinikájára. 1963-ban sebészet, majd 1980-ban érsebészeti szakvizsgát tett. Kandidátusi tudományos fokozatát 1971-ben szerezte meg. Az egyetemi ranglétrát végigjárta, az első foktól a legfelsőbbig. 1976-tól egyetemi tanár, majd a II. sz. Sebészeti Klinika igazgatója annak megszűnéséig. Ezután a III. sz. Sebészeti klinika igazgatója és az István Kórház Sebészeti Osztályának osztályvezetője 2000. július l-jéig.

Szakmai fejlődésére és az orvostudomány művelésére egyaránt nagy gondot fordított. Számos tudományos közlemény, könyv, tankönyv írója vagy társszerzője. Ezért, valamint kiemelkedő gyógyító munkásságáért számos magas állami és egyetemi kitüntetést kapott és tagjai sorába választotta több hazai és nemzetközi tudományos társaság.

A Kádár-korszakban, az 56-os forradalom utáni enyhültebb légkörben kezdett dolgozni. Hosszú ideig tagja volt az egyetem vezetésében jelentős szerepet játszó egyik szervezetnek. E ténykedése során minden időben az egyetem és a kollégák érdekeit képviselte. A hatalom nem szédítette meg, humánus és kollegiális magatartása közismert volt.

Nem indult el a damaszkuszi úton, az eszmékkel nem kufárkodott. Bűne, ha volt, a koré, mely szülte őt. Dolgozott és munkatársainak is munkát adott. Segített ahol tudott, nem lapított mint annyian, akik a több évtizedes semmittevést érdemmé és kitüntetéssé konvertálták. Lajos személyében hűséges, megbízható barátot ismertünk meg.

A falu küldte, és a szülőföld iránti szeretet az utolsó pillanatáig meghatározó volt. Szülőfalujához, családjához nagyon szoros szálak fűzték, és ha tehették mindig haza látogattak. Ápolta a családi és rokoni kapcsolatokat, barátságokat. A paraszti ősök munkabírása, a természet és a föld szeretete benne élt tovább. A Velencei tónál Gárdonyban, hosszú évek kitartó fáradságos munkája nyomán éppen csak befejeződött a nyaraló építése, melyet az elkövetkezendő nyugodt évekre gondosan kiépített. Itt nyaralt az egész család, élvezték a vizet, a napot, a természetet. Lajos úgy tudott örülni mindennek, szeretett alkotni, szerette az unokákkal benépesült nagy családot. Itt töltötte legszívesebben szabad idejét. Itt tervezték megünnepelni néhány nap múlva esedékes boldog házasságuk 38. évfordulóját. Sportosan élt. Kerékpározott, úszott, kocogott hűséges kutyájával, és sajnos ebben a kedves környezetben érte utól a halál. Boldog reményeinek színterén itt majd minden őreá emlékeztet.

Szakmáját hivatásának tekintette, szerette a sebészetet. A beteg gyógyítása érdekében mindent megtett, és elvárta munkatársaitól is a magasszintű helytállást és példamutatást. Maga elé magas mércét állított, és így dolgozott. Megvalósította a József Attila-i értelmiségi ideált: „Az én vezérem bensőmből vezérel".

Jelenléte és szakvéleménye tanítványainak, munkatársainak mindig biztonságot adott. Reá mindig lehetett számítani, őt mindig meg lehetett találni. Élete nagy részét a klinikán töltötte. Talán ez a megszállottság, hivatásának szeretete, a gyógyításba vetett hit, a magát nem kímélő életmód fordult ellene? Miközben másokért égett, önmagát pusztította, mint a Lámpás értelmiségi hőse Gárdonyi regényében. A kívülálló nézőpontja ez. Neki ez az életforma természetes volt.

Annak is tudatában volt, hogy az egyetem – mint felsőoktatási intézmény – többet vár orvosaitól, mint az átlag. Ennek is eleget tett. Napi munkája mellett a szakirodalom tanulmányozására is nagy gondot fordított. Több idegen nyelv ismerete lehetővé tette, hogy birtokában legyen a legújabb sebészi eredményeknek. Nem csak elméletileg volt jól képzett sebész, pontos diagnózisait a gyakorlat igazolta, s méltán megalapozta tekintélyét munkatársai előtt. Hosszú évtizedek alatt számtalan kezdő, fiatal kollégát indított el a sebészet útján, akik ma is tanítómesterüknek vallják.

Bár szörnyű a hirtelen halál, de az élet kivételes ajándéka volt, hogy Lajos szinte az utolsó percig teljes emberi méltóságában élt és dolgozott. Szakmai életútjának nem volt hanyatló szakasza.

Az élet elmúlik, az életmű megmarad. Nagy Lajos professzor úr ilyen módon maradandó életművet alkotott. Példája, emberi nagysága tanítványain keresztül nemzedékről nemzedékre száll.

Az Egyetem Általános Orvostudományi, és Fogorvostudományi Kar, a Fővárosi Szent István Kórház, a tanítványok, munkatársak és a gyászolók nevében tisztelettel veszek búcsút Nagy Lajos professzor úrtól. Őrizze emlékét és munkásságát a magyar orvostársadalom, a jelen és jövő sebészeinek ragaszkodó szeretete, tanítványainak tisztelete.

Kedves Lajos! József Attila sorait nagyon kifejezőnek érzem a te életutadra is:

„Magamban bíztam elejétől fogva, ha semmije sincs nem is kerül sokba ez az embernek.
Ha féltem is, a helyemet megálltam, születtem, elvegyültem és kiváltam.
Akárhogy is, immár kész a leltár,
Éltem, és ebbe más is belehalt már".

Isten veled!

Ihász Mihály dr.

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.

A nemzetközi színvonalú hazai klinikai-farmakológiai kutatás feltételeinek javítására, infrastruktúrális hátterének biztosítására az EGIS Gyógyszergyár Rt. létrehozta az EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatási Fejlesztési Alapítványt.

Az EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatási Fejlesztési Alapítvány ismételten pályázatot ír ki az Alapítvány forrásaiból történő támogatások elnyerésére

A pályázat feltételei:

Pályázhatnak azon klinikai-farmakológiai kutatásokkal és fejlesztésekkel foglalkozó, humán I–III. és bioekvivalencia, esetleg Fázis IV. vizsgálatokat végző kutatóhelyek és egészségügyi intézmények, melyek klinikai kutatásaik során vállalják az OGYI által előírt, nemzetközileg elfogadott GCP feltételrendszer kialakítását. Az Alapítvány ezen feltételek kialakítását elősegítő beszerzésekhez általában 500 000 Ft-ig nagyobb beruházásokhoz kivételes esetekben magasabb összegben résztámogatóként kíván hozzájárulni. Előnyben részesítjük azokat, akik a korábbi években támogatást nem nyertek, valamint a központi idegrendszer és a kardiovaszkuláris hatásterületen tevékenykedő intézmények infrastruktúrális igényeit.

Az Alapítvány működési költségeket, alkalmazott státuszokat, utazásokat, kongresszusi részvételeket, egyéni vállalkozásokat és alapítványokat nem támogat.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

- a pályázó nevét, intézménye címét, telefonszámát
- az intézmény vagy a munkacsoport tevékenységi körét
- utalást arra, hogy a pályázó vagy munkacsoportja korábban nyújtott-e be pályázatot az Alapítványhoz, és nyert-e már támogatást
- a kívánt beruházás vagy műszer megnevezését, felhasználási területét, értékét egy hónapnál nem régebbi árajánlat formájában a beszerzési forrás megjelölésével
- a projekt leírását, melyhez a támogatást kérik (max. 2 oldal)
- a projekt megvalósításának és felhasználásának tervét (max. 2 oldal)

A pályázat benyújtásának határideje: 2002. május 31.

EGIS Gyógyszergyár Rt., Kutatásszervezési és ellenőrzési osztály, 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

A borítékon kérjük megjelölni: „EGIS Klinikai-Farmakológiai Kutatási Fejlesztési Alapítvány"

A pályázatok elbírálásáról, a támogatás mértékéről az Alapítvány kuratóriuma dönt, a pályázókat 2002. július 15-ig írásban értesítjük. A pályázattal kapcsolatos további felvilágosításért a fenti címen Benkőné dr. Márkus Saroltánál, a kuratórium titkáránál lehet írásban érdeklődni, illetve a 265-5535-ös telefonszámon

Belgyógyászat

A Whipple-kór diagnosztikájának és kezelésének jelenlegi helyzete. Scharnke, W. és mtsa (Med. Klin. II., Klinikum Offenbach, Offenbach, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 957-962.

A George H. Whippleről elnevezett kór (WK) első leírása, egy 36 éves orvos kórtörténetének ismertetése, 1907-ből származik. A halállal végződő betegség szövettani ismérveit is közölték, de a biztos diagnosztikai kritériumot, a macrophagok PAS-pozitív festődését 50 évvel később, a betegség sikeres antibiotikus kezelését a következő 10 évben írták le. Ezt követte a Whipple-baktérium megismerése, molekulárbiológiai és genetikai rendszerbe foglalása.

A ritka, szisztémás betegségben 86%-ban középkorú férfiak betegszenek meg. A legfiatalabb beteg 3 hónapos, a legidősebb 83 éves volt. A kórokozó a mesenterialis nyirokcsomók macrophagjaiban zárványokban kimutatható Tropheryma whipplei baktérium. Az Actinomyces családhoz tartozó kórokozó humán fibroblastokban tenyészthető. A sikeres identifikálás ellenére a baktérium patogenetikai szerepe nem ismert.

A cellularis immunitás elégtelenségének hajlamosító szerepét valószínűsíti a kezelés megkezdése előtti lymphopenia, a T-lymphocytaszám és a CD4/CD8 hányados csökkenése. Az eltérés sikeres kezelés után sem szűnik meg. A monocyták és macrophagok interleukin-12-, a lymphocyták interferon-8-termelése szintén csökkent. Feltűnő a HLA-B27 szöveti antigén jelenlétének halmozódása is.

A WK szisztémás betegség, az egyes szervek érintettsége különböző betegségtartam után alakul ki. Leggyakoribb tünet a malabsorptio miatti fogyás és hasmenés (60–100%). A felszívódási zavar valamennyi tápanyagot érinti. Előfordul postprandialis hasi fájdalom, hypalbuminaemia, a nyirokkeringés zavara miatt ascites. A sokszor észlelhető gastrointestinalis vérzés oka ismeretlen. Előfordul granulomatosus hepatitis is. A második leggyakoribb eltérés az intestinalis és retroperitonealis, esetleg távolabbi nyirokcsomók megnagyobbodása (15–55%). A betegek felében az emésztőszervi panaszok jelentkezése után átlagosan 8 évvel alakul ki akut vagy intermittáló arthritis. A kis és nagy ízületek gyulladása szimmetrikus, előfordul spondylitis és sacroileitis is. Gyakori tünet a láz.

A központi idegrendszeri elváltozások uralhatják a képet, jelentkezhetnek gyomor-bél panaszok nélkül is. Utóbbi esetben a kórismét vékonybél-biopsia igazolja. Az idegrendszeri tünetek színesek: kognitív és tudatzavar, agyideg-károsodás, myoclonus, görcsök, ataxia, oculomasticator és oculofacialis eltérések, dementia.

Endo-, peri- és myocarditis, tüdőinfiltratum, pleuralis folyadék szintén kialakulhat. Bőrpigmentatiót, thrombocytopeniával nem kísért purpurát, subcutan csomókat szintén megfigyeltek. A laboratóriumi leletek malabsorptióra és krónikus gyulladásra utalnak.

A képalkotó vizsgálatok közül a szövettani mintavételt is szolgáló endoszkópia a legfontosabb. Az UH a vékonybél-nyálkahártya megvastagodását, a nyirokcsomók megnagyobbodását jelzi, a csont-ízületi röntgenvizsgálat osteoporosist, erosiókat mutat.

A vékonybél-nyálkahártya külleme: megvastagodott Kerckring-redők, fehér granulatio, súlyos esetben boholyatrophia WK gyanúját kelti. A szöveti képen jellegzetesek a PAS pozitív macrophagok, a dilatalt nyirokerek, extracellularis lipidcseppek és lipogranulomák. PAS pozitív macrophagok más szövetekben és testnedvekben is találhatók, de önmagukban nem bizonyító erejűek. A diagnózist elektronmikroszkópos vagy molekulárbiológiai vizsgálat, a kórokozó kimutatása erősíti meg.

A differenciáldiagnózisban az ugyancsak diarrhoeát és arthritist okozó colitis ulcerosa és Crohn-betegség mellett az infectiosus enteritiseket és az endemiás sprue-t kell számításba venni. Hasonló szövettani kép atípusos mycobacterium fertőzésben és histiocytosisban is előfordul.

A kezelés célja a kórokozó eradikációja. Ma kombinált kezelést ajánlanak: 2 hétig penicillin vagy ceftriaxon és streptomycin adagolása után egy évig sulfametoxazol-trimethoprim adását. Immundeficiens betegek 2 évig kezelendők. A laboratóriumi leletek 6–10 hónap után normalizálódnak, a macrophagok PAS pozitivitása is megszűnik. Legnehezebb az idegrendszeri elváltozások gyógyítása. A recidívák forrása a kórokozó reservoirjának tekinthető idegrendszer. A kezelés tartamának növelésén kívül történtek eredményes próbálkozások cefixim, rifampicin és gamma-interferon alkalmazásával. A gyógyulás utáni követést 10 évig tartják indokoltnak.

Holländer Erzsébet dr.

Biológia

Só, vese és hypertensio: Miért és mit tanulunk a genetikai analízisekből. Kurokawa, K. (Tokai University School of Medicine, Isehara, Japán): Nephron, 2001, *89*, 369.

A halak vérnyomása 10–15 Hgmm. A szárazföldi gerinceseknek a szívnél magasabban lévő szerveik elegendő oxigéndús vérellátáshoz nagyobb vérnyomásra van szükségük. A szisztémás vérnyomást két tényező határozza meg: az extracellularis folyadékvolumen (ECFV) és a reninangiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS).

Csaknem az összes NaCl az ECFV-ben található és megszabja annak tonicitását. Mivel a sófelvétel ingadozik, az ECFV is változékony. Ebben a homeostaticus rendszerben a vese központi szerepet játszik: a nephron distalis Na-csatornája az aldoszteron-receptorok útján szabályozza a NaCl kiválasztását a vizeletbe.

Az ECFV csökkenésének határozata a vérnyomás fenntartása érdekében aktiválódik a második változékony rendszer, a RASS. Ugyanekkor a NaCl megőrzése és az ECFV fenntartása céljából nő az aldoszteron-termelés és fokozódik a NaCl reabsorptiója a distalis nephronban.

Az ECFV-RAAS-tengelyt a juxtaglomerularis apparátus (JGA) köti össze, amely az evolúció folyamán először a kétéltűekben jelent meg, amikor a gerincesek a vízi életformából a

szárazföldire tértek át, és a vérnyomást a korlátozott sófelvétel miatt magasabbra kellett állítani.

Az emlősök sófelvétele a természetes szárazföldi környezetben igen kevés. A növényevők állandó sóhiányban élnek, és a RAAS-uk szüntelenül stimulált állapotban van. Viselkedésükre jellemző a „sóétvágy".

A vadon élő emberi törzseknél még ma is alacsony a sófelvétel. Vérnyomásuk alig nő a korral, nincs köztük essentialis hypertensio. Számukra a só régen értékes, nehezen elérhető árucikk volt. (Például a rómaiaknál a „via salaria", a fárasztó sókaravánok Etiópia hegyeibe.) Salzburg is gazdag sóbányáiról kapta nevét.

Modern világunkban az essentialis hypertensióval bűnhődünk a só egyszerű hozzáférhetőségéért. Genetikai adottság esetén a hypertensio csak túlzott sóbevitel mellett alakul ki.

Kollár Lajos dr.

Diabetológia

β-sejt-funkció friss kezdetű 1-es diabetesben és immunmoduláció hő-shockprotein-peptiddel (DiaPep277): Randomizált kettős vak, II. fázisú vizsgálat. Raz, I. és mtsai (Elias D. = Peptor, Kiryat Weizmann, Rehovot 76326, Izrael): Lancet, 2001, *358*, 1749-1753.

Az ismert jeruzsálemi diabetológus, *Itamar Raz* vezetésével közreműködő munkacsoport érdekes terápiás kísérletről számol be állatkísérletek (NOD egerek) kedvező tapasztalatai alapján egy olyan szerrel, amelyik az 1-es típusú diabetes autoimmun eredetét figyelembe véve a pancreas β-sejt-funkciójának megőrzésével hat.

Az állatkísérletek tapasztalatai alapján alakították ki az immunmodulációs hő-shockprotein 60 peptidből a P270-es készítményt, amely növényi olajban 1 mg P277-et és 40 mg mannitolt tartalmaz. A vizsgálatba 35 1-es típusú beteget vontak be a jeruzsálemi Hadassah University Hospital endokrin klinikáján, kettős vak, placebokontrollos elrendezésben. Az elsődleges végcél az volt a 10 hónapos kezelés során, hogy mennyire lehet megőrizni a β-sejt-funkciót a C-peptid-csökkenés meggátlásával, a másodlagos végpont az inzulin adagjának és a HbA_{1c} koncentrációjának csökkenésére, illetve az autoimmunitásban szereplő citokinfenotípusok változásának regisztrálására irányult.

A 35 beteg basalis C-peptid-koncentrációja 0,1 nmol (l felett volt induláskor. A DiaPep277 (előállítója a rehovoti Peptor cég) készítményből 2,5 mg-ot adtak 3 alkalommal (induláskor, 1 hónap és 6 hónap múlva) subcutan. 4 beteg jelzett enyhe vörösödést az injekció beadása helyén, ezek 24–48 órával a kezelés után elmúltak. A 2 csoportra osztott beteganyag (kezelt és placebos) életkorban, testtömegindexben, a betegség tartalmában, az alap C-peptid-koncentrációban és az insulin napi adagjában (0,35–0,37 E/kg) nem tért el egymástól. A 10 hónapos vizsgálat végére összesen 31 beteg adatait tudták értékelni (15 DiaPep277-tel és 16 placeboval kezelt beteg).

Az eredmények a DiaPep277 készítmény hatásosságát bizonyították. A C-peptidkoncentráció a DiaPep277-es csoportban 0,26 nmol/l-es csökkenést mutatott csak, szemben a placebocsoport 0,93 nmol/l-es csökkenésével. Az inzulinszükséglet a placeboval kezeltek között 0,67 E/kg-ra növekedett, míg a DiaPep277-es csoportban a kiindulási 0,35 E/kg-ról csak 0,43 E/kg-ra. A HbA_{1c}-szint nem változott egyik csoportban sem, 7% körül maradt. Ami a T-sejtek reaktivitását illeti, a proinflammatoricus T-helpe-1 (Th1) fenotípus eltolódását észlelték az antiinflammatoricus T-helper-2 (Th2) fenotípus irányában, mégpedig elsősorban az interleukin-13 citokin növekedését tekintve.

Bár a vizsgált beteganyag kicsiny, az eddigi eredmények alapján úgy tűnik, hogy frissen felfedezett (6 hónapnál nem régebbi) 1-es típusú diabetesben a DiaPep277 immunmodulációs készítmény alkalmas az endogén inzulinképzés megóvására az autoimmunitásban szereplő T-sejt-citokinprofil megváltoztatásával.

Iványi János dr.

A diabetes terhei 2050-re kivetítve. A demográfiai változások és a betegség prevalenciájának hatása az USA-ban. Boyle, J. P. és mtsai (Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation, 4770 Buford Highway, NE, MS k-10, Atlanta, GA 30341-3717 USA): Diabetes Care, 2001, *24*, 1936-1940.

Egyre több elemzés jelenik meg arról, hogy a diabetes mellitus rendkívüli arányú növekedést mutat és akár az elkövetkezendő 25, de még inkább 50 évre számítva a diabetesesek száma akár meg is duplázódik.

Ezekhez a prognosztikai jelzésekhez fűznek pontos számítások szerint az amerikai szerzők újabb adatokat, amelyeket részben az USA összeírási hivatalától szereztek, részben a National Health Interview Survey (NHIS) adataira támaszkodtak. 2000-ben az USA lakossága kb. 275 millió volt, 50 év múlva az eddigi növekedés ütemét figyelembe véve 47%-os gyarapodással számolnak, ami hozzávetőlegesen 404 millió lakost jelent.

A lakosság számának növekedésével – sajnos – szorosan lépést tart a diabetesesek számának emelkedése is. Az eddigi adatok eléggé meggyőzőek ahhoz, hogy az évek során észlelt növekedést viszonylagos pontossággal ki lehessen vetíteni újabb 50 esztendőre előre. Így például 1980 óta 2,9 millió diagnosztizált új diabetesessel gyarapodott az 1998-ban 10,4 milliónak becsült USA-beli diabetesesek száma. Ha ezen előzetes és meglehetősen pontos számadatokat vesszük figyelembe, akkor feltehetően nem áll messze a valóságtól az a következtetés, amelyik az elkövetkezendő 50 évben mintegy 165%-os növekedést jósol, a jelenlegi 11 millióról 29 millióra (prevalencia jelenleg 4%, 2050-ben 7,2%-nak vélik).

A növekedés üteme elsősorban a 75 évnél idősebb korosztályra vonatkozik, és meglepő módon a férfiak jelentős túlsúlyát jelzi (a várt növekedés ezen idősebb korosztályban a nők esetében 271%, a férfiak esetében 437%). A különbségek még nagyobbak, ha a kismértékben csökkenő számú fehér lakosság diabetesének arányát vetik össze a fekete bőrű férfiak, illetőleg nők arányával ugyanebben a korosztályban. Ugyanis a fekete férfiaknál az elkövetkezendő 50 évben a diabetes előfordulási arányának több, mint 10-szeres növekedésével számolnak, a nőknél ez az arány még sokkal kifejezettebb: 555%.

A szerzők azt is kiszámították, hogy az előre jelezett 18 milliós növekedésből 37% a lakosság demográfiai összetételének változásából származhat (az USA-ban a színes bőrűek aránya egyre jobban növekszik). 27%-ot az össznépesség növekedéséből származtatnak, míg 36%-os növekedés az emelkedő prevalenciából következik.

Ha ezek a folyamatok, melyek a néhány évtizeddel ezelőtti pontosnak vett számszerű adatokra támaszkodnak, további lineáris növekedést mutatnak újabb 50 éven át, akkor az USA-ban is a diabetesesek számának drámai növekedésével lehet számolni.

[Ref.: „Kicsiben" a fentieket igazolni tudjuk a jelenleg már 400 ezer főt sem elérő Békés megye lakosságát tekintve. A különbség viszont az, hogy 25 évvel ezelőtti időszaktól számítva mostanáig megyénk

lakossága közel 80 ezerrel fogyott, a diabetesesek száma viszont folyamatosan növekszik. 5 évenkénti feldolgozásainkban (zömmel a Népegészségügyben közöltük ezeket) azt látjuk, hogy minden periódusban és évente legalább 1000 új diabeteses beteget regisztrálnak szakellátó helyeink (nem beszélve a háziorvosok által nyilvántartásba vett és a szakgondozókban esetleg soha meg nem jelenő betegekről). Ezzel szemben korábban jó másfél évtizeden keresztül arra is volt lehetőségünk, hogy elhalálozott diabeteses betegeinkről is pontos megyei adatokat kapjunk. Évente 300–350 olyan beteg halt meg Békés megyében, akiknek a halottvizsgálati jegyzőkönyvében a diabetes is szerepel. Mindezek figyelembevételével évente kb. 600 új diabeteses beteggyarapodással számolhatunk.]

Iványi János dr.

Érbetegségek

Perifériás érbetegség. Ouriel, K. (Dep. of Vascular Surgery, The Cleveland Foundation Ohio 44195, USA): Lancet, *358*, 1257.

A szerző különböző tanulmányok alapján részletes áttekintést ad az alsó végtagot érintő occlusiv artériás betegségekről. A bevezetőben a betegség négy stádiumának megfelelően ismerteti a tüneteket a claudicatio intermittenstől a gangraenás állapotig. Megállapítja, hogy a nyugalmi fájdalom, illetve gangraena stádiumában az egyéves halálozás eléri a 20%-ot. Az epidemiológiai részben ismerteti a Rotterdam-tanulmány eredményeit, amely azt mutatta 7715 személy vizsgálata alapján, hogy 55–60. életév között 1%-nak, de 80–85. év között is csak 4,6%-nak volt claudicatiós panasza. Ez a meglehetősen alacsony arány annak a következménye, hogy az érbetegség gyakran tünetmentes. A rizikófaktorok elemzése 2–6-szoros rizikót mutatott 1–3 rizikófaktor együttes előfordulása esetén.

A perifériás érbetegek 75%-ának haláloka cardiovascularis eredetű. A diagnosztikában nagy hangsúlyt kell helyezni a claudicatio jellegének megismerésére, mivel egyéb, például reumatológiai betegségek tünetei is hasonlóak lehetnek. A kar-boka Doppler-index-meghatározás megfelelően mutatja a keringés állapotát, de diabetesben csak óvatosan értékelhető. Az érsebészeti beavatkozások előtt az angiográfia elengedhetetlen. A legpontosabb felvilágosítást ez a módszer adja. A duplex ultrahangkép csak rövidebb szakaszok átjárhatóságát mutatja megbízhatóan.

MR és MR-angio új eszköz a noninvazív diagnosztikában, angiográfiás vizsgálathoz szükséges kontrasztanyag-intolerancia esetén értékes módszer, ultrahangvizsgálattal együtt megközelíti az angiográfia pontosságát.

A gyógykezelés általános irányelve: a rizikófaktorok csökkentése, járásgyakorlat, ha ez nem elég, akkor farmakoterápia, endovascularis beavatkozás, érsebészeti műtétek következnek. Fiatal betegnél, vagy indokolatlanul gyakori reocclusiók esetén antifoszfolipid szindróma, homocysteinaemia irányában vizsgálatot kell kezdeményezni. A gyógyszeres terápia önállóan csak akkor indokolt, ha a műtéti megoldás még korai, vagy már nem lehetséges.

Új lehetőség a már nem operálható végtag megmentésére a prosztaglandininfúziós kezelés. A génterápia talán a jövőt jelentheti, de még nincsenek megbízható eredmények. A sebészi kezelés eredményessége vitathatatlan, az indikáció akkor áll fenn, ha a folyamat a végtag épségét veszélyezteti. Claudicatio, ha a beteg életmódját alapvetően befolyásolja, képezheti a műtét javallatát. Az érsebészet két alapvető módszere az endarterectomia és az áthidalás (bypass). A postoperativ anticoagulatio a vénás bypassok után, az antiaggregatio a műerek esetén hosszabbítja meg az áthidalások működését. Az endovascularis beavatkozások invazivitása kisebb, mint a műtéteké, de a hosszú távú eredményességben alulmaradnak a műtétekhez képest. Rövid szakaszú stenosis vagy occlusio a legalkalmasabb endovascularis beavatkozásra.

Az akut verőérelzáródások miatt végzett műtétek magas morbiditással járnak, ezért a sürgősséggel elvégzett thrombolysis és ezt követően a választott időben történő endovascularis vagy műtéti beavatkozás ad jobb eredményeket.

Entz László dr.

Genetika

Az angiotenzin-konvertáló enzim szár („stalk") régiójának pontmutációja drámai szérum – ACE-szintet okoz cardiovascularis betegség kialakulása nélkül. Kramers, C., Danilov, S. M., Deinum, J. és mtsai. (Department of Pharmacology/Toxicology and Department of Internal Medicine, Laboratory of Tumor Immunology, the Department of Clinical Chemistry, University Medical Center, Nijmegen, Hollandia; Department of Anesthesiology, University of Illinois, Chicago; Department of Internal Medicine and the Department of Epidemiology and Biostatistics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Hollandia; and INSERM U 525, Hôpital Saint-Louis; Paris, Franciaország): Circulation, 2001, *104*, 1236-1240.

Az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) egy exopeptidáz, amely polipeptidszubsztrátumokban katalizálja a karboxiterminális dipeptid hidrolitikus hasítását. A konvertáló enzim az endothel luminaris plazmamembránján lokalizálódik. Az enzim kloridfüggő, és Zn^{+}-ionokat tartalmaz. Fontos szerepet játszik számos kis molekulatömegű peptid metabolizálódásában, így például az angiotenzin I angiotenzin II-vé történő konverziójában, vagy a bradikinin hidrolizálásában. A sejtek felszínén expresszálódik, és kulcsszerepet játszik a vérnyomás szabályozásában.

A szomatikus ACE két homológ domainnel rendelkezik az N-terminális végén, amelyeknek egy aktív, katalitikus tulajdonsága van. Az ACE elbomlása, lehasítása pontosan szabályozott mechanizmusú, és úgy tűnik, hogy a szolubilis és a membránhoz kötött ACE-nak eltérő funkciója van. A szolubilis ACE plazmakoncentrációja genetikailag meghatározott.

Populációs vizsgálatok kimutatták, hogy az ACE-fenotípus kifejeződésében polimorfizmus van. Szérumkoncentrációjának mérséklet fokú emelkedésének oka az ACE gén 16-os intronjában egy 287-bp Alu-repeat szekvenciájú inzerciós/deléciós (I/D) polimorfizmus. Az emelkedett szérum-ACE-szint eseteiben másik okként granulomatosus betegségek (sarcoidosis például) szerepelhetnek, ilyenkor a szérum ACE-koncentrációja ritkán > 3-szoros lehet. Az irodalomban ennél nagyobb szérumkoncentrációt (> 4-szeres emelkedés a normális szinthez képest) eddig két családban találtak, autoszomális domináns öröklődésmenettel. Ezen esetekben a cardiovascularis betegségek fokozott kockázata várható. A két család szisztematikus követése nem történt meg, és a molekuláris háttér sem tisztázódott.

A szerzők jelen közleményükben nyolc újabb ún. „hiper-ACE" családot identifikáltak, akik körében autoszomális domináns öröklődésű és drámaian emelkedett (5-szörös) szérum-ACE-aktivitást találtak. Igazolták a „hiper-ACE" fenotípus molekuláris alapját, jelen esetben az ACE-gén stalkrégiójának pontmutációját. Meglepő módon, ezen érintett egyének körében semmilyen klinikai abnormalitást nem

találtak. Izolált vérsejteket használtak a genetikai és biokémiai analízishez. Az ACE-expresszió szintje a fehérvérsejtekben és a dendriticus sejtekben volt emelkedett, de a sejtekhez kapcsolódó (endothel-, epithelsejtek, neuronalis sejtek stb.) totális ACE-szint az érintett egyénekben hasonló volt, mint a nem érintett rokonok körében; azonban a membránhoz kötött mutáns ACE-molekulákat sokkal hatásosabban lehetett leválasztani a sejtfelszínről, szemben a vad típusú (azaz normális) ellenpéldáktól. Egypont mutáció (Pro1199 Leu) az ACE-molekula stalkrégiójában kapcsoltságot mutatott az emelkedett szérum-ACE-szinttel (LOD score: 6,63). A vizsgáltak körében a renin-, aldoszteron- és angiotenzinogénszint nem változott jelentősen. A magas szérum-ACE-szinttel csupán mérsékelt fokú angiotenzin II-szint járt együtt.

Következtetéseik: Az ACE-gén mutációja az ACE-protein juxtamembrán stalkrégiójában jelentős változást okoz, amelynek eredményeként a szérum-ACE-szint drámai mértékben emelkedik, de a sejtekhez kötött ACE-szint nem változik. Tekintettel azokra a megfigyelésekre, hogy a renin élettanában változás nem következik be, de a vérnyomásértékekben és egyéb klinikai paraméterekben sem jelentkezett eltérés, új megvilágításba helyezi a keringő versus sejthez kötött ACE élettani szerepét. A természet egy adott jelenségének ezen adatai további betekintést nyújthatnak a plazma-ACE- és a szövet-ACE-aktivitás mechanizmusába és élettanába.

[Ref.: A genetikai kapcsoltság vonatkozásában egy marker betegséggel történő kapcsolt öröklődésének valószínűsége 1000:1, akkor a marker kapcsolt a betegséget okozó gént tartalmazó kromoszómalokussszal. A valószínűségi arányt a kockázati hányados 10-es alapú logaritmusa (1000 =10³, a logaritmus 3) formájában fejezik ki, és LOD-értéknek nevezetik. A 3-as (1000:1 arányú valószínűség) vagy ennél nagyobb LOD-érték a pozitív genetikai kapcsoltság jele a marker és a betegséggel összefüggő gén között. A 2-es LOD-érték például autoszomális domináns öröklődésű betegség esetében a kapcsoltság hiányát jelzi, de recessziv betegség esetén a genetikai kapcsoltság mutatója lehet].

Orosz István dr.

Iatrogén ártalmak

Heveny hepatocellularis és cholestasisos laesio celecoxib szedése során. Nachimuthu, S. és mtsai (Department of Internal Medicine, Lutheran Medical Center, State University of New York Health Science Center, Brooklyn, NY. USA): Postgrad. Med. J., 2001, 77, 548.

A celecoxib *[Ref.:* Celebrex – *a hazánkban forgalomban levő készítmény a Vioxx, mely rofecoxib]* újabb nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID), melynek fájdalom- és gyulladáscsökkentő hatása is van, minimális mellékhatási kockázattal (emésztőszervi, vérlemezke- és veselaesio), ezért kiterjedten használják az osteoarthrises és rheumatoid arthritises fájdalmak és gyulladásos állapotok gyógyítására. Hatása: gátolja a specifikus ciklooxigenáz-2 (COX-2) enzim működését. Klinikai vizsgálatokban a placebocsoporthoz képest alig mutatott eltérést a celecoxibot (továbbiakban: ce) szedők tábora a máj vizsgálatában, illetve, az alanin-aminotranszferáz és aszpartát-aminotranszferáz enzimek emelkedése terén. A szerzők heveny, ce-szedés által okozott, kevert májlaesióval járó esetüket ismertetik, melyhez hasonlót még nem találtak az irodalomban.

A 67 éves fehér nőt 2 napja fennálló súlyos jobb felső hasi fájdalom miatt vették fel intézetükbe. E fájdalom fokozatosan erősödve hátába sugárzott, hányingerrel, hányással, étvágytalansággal, sárgasággal és enyhe hasmenéssel társulva. Felvételi hőmérséklete: 38,8 °C. Kórelőzményében hypertonia, NYHA II. congestiv szívelégtelenség, 2-es típusú cukorbaj, szívinfarctus, anaemia, emésztőszervi fekély miatti vérzés, osteoarthritis és kétoldali térdízületi pótlás szerepel. Vérátömlesztést, epekövességet, alkohol- és drogfogyasztást negált. Kezelés: napi 2 × 5 mg enalapril, 2 × 50 mg metoprolol, 60 mg isosorbid-mononitrat, 40 mg furosemid, reggelente 20 E NPH-inzulin, valamint 3 × 375 mg vas-szulfát és 500 mg C-vitamin. Ezen kívül 2 héttel felvétele előtt kezdték el ce-kezelését, napi 2 × 100 mg-mal. Felvételekor 129/68 Hgmm-es vérnyomást, 82-es szaporaságú érverést és 20-as légzésszámot észleltek percenként, 95%-os oxigénszaturáció mellett. Mája 2 cm-rel ért a jobb bordaív alá; érzékeny, de nem kemény. Laboratóriumi leletei: fehérvérsejtszám: 13,5 × 10^9/l, hemoglobin: 112 g/l, vércukorszint: 8,21, BUN: 13,7, nátrium: 137, kálium: 4,7, bikarbonát: 25, koleszterin: 4,39 mmol/l, kreatinin: 168 µmol/l, összfehérje: 71, albumin: 34 g/l, protrombinidő: 12,6, parciális tromboplasztinidő: 22,4 s. Szérumamiláz: normális, összbilirubin: 128,2, ebből direkt: 99,2 mmol/l, alkalikus foszfatáz: 161, aszpartát-aminotranszferáz: 179, alanin-aminotranszferáz: 305, laktátdehidrogenáz: 702 E/l az első napon. Ekkor a ce-kezelést azonnal felfüggesztették; ezután 2 hét múlva a beteg állapota és kóros laboratóriumi leletei rendeződtek. Hepatitisvírus-, epehólyag- és epeútvizsgálat, valamint májbiopszia eltérés nélküli volt.

Betegükben kétségtelenül heveny májkárosodást okozott az otthonában elkezdett ce-kezelés; ugyanakkor e terápia felfüggesztése után a kóros tüneteket már nem lehetett fellelni. Így a kórkép egyértelműen ce-toxicitásnak bizonyult. Ennek ellenére célszerű lesz majd a jövőben az ilyen kórképeket tovább tanulmányozni.

Kéziratuk beadása után 2000-ben közöltek ce által előidézett heveny hasnyálmirigy-gyulladást és hepatitist egy olyan betegben, aki másik COX-2 gátlót, nimulside-t szedett. Az indukált májreakciók lehetnek idiosyncrasián alapulók (hostdependentia) vagy intrinsic reakciók (dózisdependencia). Ezenkívül a NSAID-készítmények számos patologiás májtörténést okozhatnak (granulomatosis, necrosis, cholestasis és cholestaticus hepatitis). Újabb adatok szerint a COX-2-inhibitorok erősen gátolják sok emésztőszervi és bőrdaganat növekedését, sőt, szerepet játszanak az Alzheimer-kór patogenezisében is. Figyelnünk kell tehát e készítmények – főleg májbeli – mellékhatásaira.

Végül figyelmet érdemel, hogy az eset bemutatását mind az US Food and Drug Administration, mind a cekészítményt előállító gyógyszergyár elősegítette.

Major László dr.

Infektológia

Baktériumok antibiotikum rezisztenciája biofilmekben. Stewart, P. S., William, J. Costeron, (Center for Biofilm Engineering and Rept. of Chemical Engineering, Montana State University, Bozeman, MT 59717-3980, USA): Lancet, 2001, *358*, 135-138.

Azok a baktériumok, amelyek implantált orvosi eszközökhöz vagy sérült szövetekhez tapadnak, tokba képesek zárni magukat. Ez a vékony réteg – melyet *biofilm*ként ismerünk – poliszacharid- és proteintartalmú hidratált mátrix. A biofilmek rezisztenciája a már jól ismert T-plazmid, kicserélés vagy mutáció révén megjelenő rezisztenciától különbözik, úgy tűnik, hogy multicellularis hatás-ellenhatás következménye. Ez a tanulmány a biofilminfekciók vonatkozá-

sait, a rezisztencia kialakulásának lehetséges mechanizmusait, valamint a kezelési elveket összegzi. Az implantált orvosi eszközökhöz vagy sérült szövetekhez tapadó baktériumok állandó fertőzések, forrásává válhatnak. Közvetlen mikroszkópos vizsgálattal azt találták, hogy a kolonizált felszíneken sötét baktériumaggregátumok vannak, melyeket extracellularis polimerek tartanak együtt. A biofilmformáció azért fontos, mert ez teszi lehetővé az infekciók krónikussá válását, valamint örökletes antibiotikumrezisztenciát is eredményezhet.

A különböző nosocomialis infekciók – mint a centrális vénás katéterek, hólyagkatéterek, műbillentyűk, ortopédiai eszközök, nyilvánvalóan biofilmekkel kapcsolatosak. Ezek az infekciók általános vonásaikban osztoznak, bár a mikroorganizmusok és testbeni lokalizációjuk nagymértékben különbözik. A legfontosabb az, hogy a biofilmek baktériumai kitérnek a szervezet védekező erői elől és ellenállnak az antimikrobiális terápiának. Egyesekben megfelelő veleszületett és adaptív immunválasz esetén is e fertőzések alig oldhatók meg.

Valójában a biofilm szöveti határa elviselheti az immunkomplexek és a neutrofilek inváziójét. *In vitro* biofilmmodellekben az érzékenységi tesztek azt mutatták, hogy az antibiotikumkezelést követően mért százszoros – ezerszeres MIC-érték esetén is túlélt a bakteriális biofilm. Élőben az antibiotikumok elnyomhatják a fertőzés tüneteit, mivel a biofilmből kiszabaduló bacteriumokat elpusztítják, de a biofilmbe ágyazottakat nem. Amikor az antimikrobialis terapiát befejezik, a biofilm a visszatérő infekciók melegágyává válik, elhúzódhat hónapokig, évekig, néha egész életen át. A biofilminfekció addig áll fenn, míg a kolonizált felszíneket sebészi úton el nem távolítják. Gyakoriak az olyan ubikviter kórokozók mint pl. a *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, melyek jelen vannak a vízben, talajban, levegőben.

Esetismertetés: Az 56 éves férfi 4 napja tartó hányinger-hányás, hidegrázás miatt került felvételre. Fizikális vizsgálattal jobb felhasi érzékenység volt észlelhető, 39,2 fokos lázat mértek. A hemokultúrából *S. aureus* nőtt ki. 4 napig 12 g Cloxacillint kapott iv. 1 héttel az elbocsátást követően tünetei ismét megjelentek, a hemokultúra újra *S. aureust* tartalmazott. Kezelést 6 héten át napi 12 g Cloxacillinnel iv. és 600 mg per os adott Rifampicinnel folytatták. Endocarditisnek jele nem volt. A beteg az alkalmazott terápiára azonnal reagált, de az emissziót követő 9 nappal ugyanazok a szimptómák fejlődtek ki. A kórokozó megint *S. aureus* volt. Ekkor pacemakerét eltávolították és 4 hetes Cloxacillin-kezelés gyógyulásra vezetett.

Rezisztenciamechanizmus: Még azoknak az érzékeny kórokozóknak is – melyeknek nincs genetikai alapjuk a rezisztenciára – nagymértékben csökken az érzékenysége, mikor biofilmet formál, s ha kiválik a biofilmből, gyorsan érzékennyé váli antibiotikumra. Ez azt sugallja, hogy a biofilmben levő baktériumok rezisztenciája nem mutációk vagy mobilis genetikai elemek által kiváltott szerzett tulajdonság.

Az első hipotézis szerint oka az antibiotikumok lassú vagy inkomplett penetrációja a biofilmekbe; a mátrix negatív töltésű polimerjeihez kötődve gyorsabban válik hatástalanná, mint amilyen sebességel diffundál.

A második hipotézis a biofilmen belüli megváltozott kémiai környezeten alapszik. A biofilm felszíni rétegei az oxigént tökéletesen felhasználják, s ez anaerob területek kialakulásához vezet a mélyebb rétegekben. A savi vegyhatású anyagcseretermékek felszaporodása közvetlenül képes antagonizálni az antibiotikumok hatását. Másrészt valamely szubsztrát kimerülése v. gátló termék felszapodorása miatt néhány baktérium „nem növekvő" állapotba kerül, melyben védett a killing mechanizmusoktól.

A harmadik, s egyben spekulativ mechanizmus szerint a biofilmek csökkent érzékenységét antibiotikumok, illetve fertőtlenítőszerek iránt az okozza, hogy a baktériumok egy része a spórásodáshoz hasonló, ún. „fenotipusos" állapotba kerül.

Terápiás lehetőségek: A terápiás lehetőségek magukba foglalják azokat az enzimeket, melyek oldják a biofilmmátrix polimerjeit, kémiai reakciókat, melyek gátolják a biofilmmátrix szintézisét és a mikrobiális jelző molekulák analógjait. (A mikrobiális jelző molekulák analógjai gátolják a sejtek közti kommunikációt, mely a normális biofilm kialakulásához feltétlenül szükséges.) A biofilmképződés genetikai hátterének feltérképezése folyamatban van. Azok a gének, melyek a multicellularis kolónia formációhoz szükségesek, potenciális célcsoportot képeznek.

Péterfi Zoltán dr.

Képalkotó eljárások

A digitális mammográfiában rejlő lehetőségek. Pisano, E. D., Kuzmiak, C., Koomen, M. (Department of Radiology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA): Semin. Roentgenol., 2001, *36*, 195-200.

A hagyományos radiológiai képalkotó technikában a röntgenfilm a képalkotó, tároló és megjelenítő eszköz. Ennek hátránya a digitális képalkotó eljárásokkal szemben az, hogy bizonyos – a környezetüktől lényegesen nem eltérő sugárelnyelésű – képletek nehezen vagy egyáltalán nem ismerhetők fel. A hagyományos megjelenítésnél csak egy, a felvételt készítő berendezés pillanatnyi beállításának megfelelő képet látunk. A digitális technikák során az adott területről nyert összes (nyers) adat felhasználásával utólagos képmanipulálásra van lehetőség, így a képek számtalan formában jeleníthetők meg.

A szerzők 5 cég digitális mammográfiás berendezésének főbb paramétereit elemzik. A Fischer Imaging Corp. SenoScan készüléke 54 µm-es detektoregység-mérettel 12 bit/pixel felbontóképességgel rendelkezik. A Fuji a hagyományos mammográfiás készülékek kazettatartóiba helyezhető foszforlemezes rendszerrel rendelkezik, amellyel 50 µm-es detektoregység-méret mellett 10 bit/pixel felbontást képes létrehozni. E technika előnye, hogy olcsóbb a teljes digitális berendezéseknél, viszont a hagyományosnál is nagyobb sugárterheléssel jár a betegek számára. A General Electric Senographe 2000D készüléke az egyetlen teljes mezős digitális mammográfiás képalkotó berendezés, amelyet az amerikai FDA ebben a kategóriában elfogadott. 100 µm-es detektoregység-mérettel 14 bit/pixel a felbontóképessége. A Hologic Trex digitális mammográfiás rendszere 12 mozaikszerűen elhelyezett detektorral dolgozik. A detektoregység-méret 41 µm, ezzel 14 bit/pixel a felbontóképesség. E rendszer érdekessége, hogy két, már meglévő hagyományos mammográfiás készüléket használ alapgépként. A Sectra Microdose digitális mammográfiás készüléke egyedülálló abban a tekintetben, hogy minden egyes kibocsátott röntgenfoton (5 millió/s mindegy 50 µm-es detektoregységen) energiaváltozását méri, és ezt közvetlenül alakítja át digitális jelekké. Felbontása 12 bit/piexel.

A fenti technikákkal megalkotott képek értékelése csak megfelelő képmegjelenítés után lehetséges. Alapvetően két különböző módszer létezik: a lézerprinterrel nyomtatott hagyományos film, valamint a monitoron

történő képmegjelenítés. Az előbbi felbontóképessége, kontrasztossága a hagyományos röntgenfilméhez hasonló, viszont a digitális rendszerek költségét jelentősen megnöveli. Hátránya, hogy utólagos képmanipuláció így már nem lehetséges és a 12–14 bites digitális jel a nyomtatás következtében 8 bitre csökken, következményes adatvesztéssel.

A monitoron történő képmegjelenítés térbeli felbontása kevesebb, mint egynegyede a hagyományos film felbontásának, azonban jelentős előnye adódik abból, hogy digitális technikákkal a nagyítás, a megjelenítési paraméterek változtatásával a képalkotás során nyert adathalmaz egésze megjeleníthető az értékelő orvos igényének megfelelően.

Különböző, nagy tanulmányok elemezték a digitális képmegjelenítés segítségével alkotott diagnózis szenzitivitását és specificitását, és azt tapasztalták, hogy legalább három, egymástól eltérő képbeállítás szükséges a pontos diagnózis megalkotásához. Minden tanulmány megállapította, hogy nemcsak a digitális képalkotó berendezés minőségétől függ az adekvát diagnózis, hanem legalább olyan mértékben a képmegjelenítés formájától.

A szerzők számos multicentrikus vizsgálatot mutatnak be, amelyek azt igazolják, hogy a hagyományos és a digitális mammográfiás képalkotó berendezésekkel alkotott diagnózisok eredményessége lényegében hasonló egymáshoz. A digitális rendszerek alkalmazóinál azonban statisztikailag kisebb a visszahívási és a biopsziás ráta. További előnyük a teleradiológia könnyű megvalósításának lehetősége, valamint olyan számítógépes programok alkalmazhatósága, amelyek segítséget nyújtanak a pontos diagnózis felállításához (computer-assisted detection and/or diagnosis, CAD).

Megemlítik a szerzők továbbá a háromdimenziós rekonstrukciós lehetőségeket (a GE rendelkezik a hagyományos tomográfiához hasonló, az emlőről 7–10 szeletet készítő és ebből háromdimenziós alkotó rendszerrel), valamint a digitális szubtrakciós mammográfia (DSM) lehetőségét (kontrasztanyag adása után az emlő kontrasztmentes képét alkalmazva „háttérként", a hypervascularizált, daganatos terület jól elkülönül). A digitális mammográfia a jövő ígéretes lehetősége, azonban széleskörű elterjedését a diagnosztikus és költséghatékonyságot igazoló, további gondos tanulmányoknak kell megelőzniük.

Harmat Zoltán dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

A mátrix metalloproteázok különbsége a synovialis folyadékban a Lyme-kór-arthritisek eltérő mechanizmusaira utal antibiotikus kezelés előtt és után. Hu L. T. és mtsai (N. E. Med. Center, Boston, MA, USA): J. Infect. Dis., 2001, *184*, 174-180.

A polyarthritis a Lyme-kór késői szakaszának jellemző klinikai következménye. Ha a *Borrelia burgdorferi*-fertőzést nem kezelik, akkor gyakran intermittáló, vagy krónikus arthritis lesz a következmény, mely lassan progrediál erosiv arthritis irányába, leggyakrabban a térdízületre lokalizáltan és hisztopatológiai szempontból a rheumatoid arthritisre hasonlít. A fertőzés megfelelő antibiotikumkezelése a fertőzötteknek mintegy 90%-ában elhárítja az arthritist, míg a visszamaradó 10%-ban, még ismételt antibiotikumkúrák esetén is perzisztens arthritis alakul ki. Ez ismételt értékelési vitákat provokált és provokál – az egyik hipotézis szerint a kezelés nem képes eradikálni teljesen a borreliákat, a másik hipotézis szerint egy autoimmun jelenséggel állunk szemben, és nincs szükség az ágens jelenlétére.

Ma még tulajdonképpen nincsenek kellő ismereteink abban a vonatkozásban, hogy az ízületi porc milyen mechanizmussal degradálódik akár kezeletlen, akár kezelt Lyme-borreliozisa esetén. Általában a bakteriális eredetű arthritiseknél, mint amilyent például a *Staphylococcus aureus* okoz, a bakteriális és a gyulladásos sejtek által termelt proteázok kombinációja vezet az ízületi porc gyors destructiójához. A Lyme-arthritisekben a synovialis elemzések a gyulladásos sejtek számának csak mérsékelt emelkedését mutatták ki, és több szerző jutott arra a konklúzióra, hogy a *B. burgdorferi* nem termel kollagén- vagy lamininbontó enzimeket.

Az ún. mátrix metalloproteázok, melyeket a gazdasejtek termelnek, képesek a porc számos komponensének bontására, s ezeket az enzimeket tételezik fel ilyen szerepben a lassan progrediáló arthritisekben, mint a rheumatoid arthritis vagy az osteoarthritis. A szerzők már korábban kimutatták, hogy a *B. burgdorferi* képes porcexplantatumok bontására. Ez a bontás gátolható batimastattal, mely a metalloproteázok specifikus inhibitora, jelezve, hogy a *B. burgdorferi* képes metalloproteázok indukciójára.

A jelen közleményben a szerzők kezeletlen és kezelt Lyme-kóros és krónikus arthritisben szenvedő betegek synovialis metalloproteázait hasonlították össze. A metalloproteáz-1 (MMP-1) és MMP-2 titere a kezeletlen esetekben volt magas, míg az antibiotikumkezelés ellenére kialakult arthritisben a MMP-8 és MMP-9 titere volt szignifikánsan magasabb. Kimutatták chondrocytakulturákban, hogy ezeket *B. burgdorferi*vel fertőzve MMP-1 és MMP-2 indukálódik, MMP-8 és MMP-9 nem. Mindez eltérő mechanizmusra utal a kezeletlen és kezelt esetek tekintetében. A chondrocyták a monocytákhoz hasonlóan reagálnak LPS-re, de így a *Borrelia*-lipoproteinre is gyulladásos mediátorok kibocsátásával.

A kezelt esetek arthritise eltérő, kimutathatóan nincsenek jelen borreliák az ízületben és más metalloproteázok indukálódnak. Feltehetőleg a betegeknek egy genetikailag meghatározott csoportjában fennmarad az antigénspecifikus immunválasz. Kimutatták, hogy az ágens OspA antigénjének domináns epitópja és a lymphocytaantigén-1 között van antigénszerkezeti kapcsolat, azaz egy antigénmimikrire visszavezethető autoimmun válasszal állunk szemben.

Kétyi Iván dr.

Pertussis felnőttkorban: klinikai kép, epidemiologia és prophylaxis. Heininger, U. és mtsai (Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Basel, Svájc): Dtsch. Med. Wochenschr., 2001, *126*, 1272-1277.

Már 1921-ben leírta *Hennes*, hogy a pertussis előfordul felnőttekben, és miután a jellegzetes tünetek hiányoznak, e betegek a kórokozó átvitelében fontos szerepet játszanak. A felnőttkori pertussis „staccato" nélküli köhögéssel jellemezhető.

Mint ismeretes, a pertussis kórokozója a *Bordetella pertussis*, ritkán a *B. parapertussis*, mely gyermekekben 7–28 napi latencia után típusosan három fázisban zajlik le. Bár felnőttekben is észlelték a klasszikus konvulziós „húzó köhögés" stádiumát, általában a klinikai kép jóval enyhébb, a tünetek alig kifejezettek és jelentős változatosságot mutatnak. Fontos mégis a legalább 3 hétig tartó rohamszerű köhögés, bár cianosis nagyon ritkán kíséri, légszomj, az intercostalis izmok fájdalma gyakran fellép. Komplikációk – pneumonia, otitis media – léphetnek fel. Lényeges annak megállapítása, hogy a felnőttkori pertussis diagnózisa klinikai alapon igen nehéz.

Diagnózis. Tartós köhögési rohamok észlelésekor célszerű pertussisra gondolni. Lehetőleg korán meg kell kísérelni a tenyésztést, bár lehetőség van PCR-rel végzett gyors diagnosztikus eljárásra is. ELISA-technikával speciális laboratóriumok specifikus ellenanyagokat mutatnak ki, bár – miután a savópár egyikét célszerű 1–2 héttel a köhögés kezdete előtt, a másodikat 4–6 héttel később – ez nem sok segítséget nyújt a klinikus számára.

Epidemiológia. A XX. sz. elején Németországban a pertussis mintegy 20 000 halálos áldozatot követelt – gyermekek között. A vakcinálás bevezetése után a pertussis incidenciája erősen csökkent, a 60-as években a mélypontra süllyedt, míg a 70-es években elhanyagolva a csecsemők védőoltását, ismét emelkedett 100–180 százezrelékre. Az akkori NDK-ban, ahol 90% felett volt az átimmunizáltság, az incidencia 0,1 százezrelék, addig az NSZK területén 1974–1989 között 117 pertussisos halálesetet regisztráltak. A kevesebb mellékhatással rendelkező acellularis pertussis komponens bevezetése növelte (1994) az átoltottságot, de relatíve növekedett a pertussis esetek száma a fiatalok és felnőttek körében – megközelítve az esetek 40%-át. Továbbá a megbetegedett 10–14 évesek 30%-a, a 20–24 évesek 88%-a csecsemőkorában megkapta a védőoltást, azaz világossá vált, hogy a védőoltás nem vált ki életre szóló védettséget. Ma a felnőttek pertussis incidenciája eléri az 1,3 százezreléket (miután az enyhe tünetek miatt jelentős részüknél fel nem ismert a pertussis, az incidencia elérheti a 4 százezreléket), s a felnőttkorú betegek veszélyeztetik a csecsemőket.

Terápia és profilaxis. Az antibiotikus kezelés, például erythromycinnel enyhíti a tüneteket és megrövidíti a betegség tartamát. Pertussisos gyermekek, felnőttek környezetében azonnal másodikban a 4. vakcina adagban részesülnek. Javaslat van a 9–17 évesek revakcinálására, s rendelkezésre áll monovalens pertussis vakcina az utóbbiak, vagy esetenként az idősebek számára.

[Ref.: A közlemény egyik tanulsága, hogy a gyermekkorban végrehajtott pertussisvakcinálás nem nyújt életre szóló védelmet. Ugyanezt a keserű tapasztalatot kellett megszereznünk a volt Szovjetunió diphtheriajárványa kapcsán is. A másik tanulság, hogy egy kedvező járványügyi helyzet nem csak a szülők, de az orvosok körében is arra vezethet, hogy elhanyagolják a védőoltásokat. Ha ehhez olyan kellő megfontoltságot nélkülöző sajtóhír járul, mint például Japánban két gyermekhalál, melyet nem igazoltan a pertussis vakcinára vezettek vissza – a lefedettség 30%-osra csökkent. A következmény a pertussis járványos fellépéséhez vezetett.]

Kétyi Iván dr.

Resiquimod gél, helyi immunválasz-módosító alkalmazása recurrens genitalis herpes előfordulásának csökkentésére. Spruance, S. L. és mtsai (Div. Infect. Dis., School of Med., Univ. Utah, Salt Lake City, UT, USA): J. Infect. Dis., 2001, *184,* 196-200.

A herpes genitalis komoly probléma és növekszik eseteinek száma. Az oralisan alkalmazott acyclovir, valacyclovir, famcyclovir alkalmasak a tünetek megszüntetésére, sőt azok visszatérésének meggátlására, de ez tartós napi kezelést igényel és drága. Továbbá az antiviralis kezelés után nincs biztosíték arra, hogy relapsusok ne következzenek be. Bár minden részlet még nem tisztázott, sokan úgy vélik, hogy a recurrens fertőzések az individuális immunválasz függvényei. Az immunválaszban a döntő szerepet a T-sejtes válasznak tulajdonítják. Azok a törekvések, hogy exogén herpesantigénnel vakcinálva fokozzák az immunválaszt nem vezettek eredményre.

Egy másik lehetőséget kínál a resiquimod (4-amino-2-ethoxymethyl-α, α-dimethyl-1H-imidazol(4,5c)quinoline-1-ethanol), mely egy lokálisan aktív immunválasz-módosító. Ez hetente egyszer adva tengerimalac modellben, csökkentette a herpesrecurrentiát. A resquimod nem rendelkezik antiviralis hatással, de indukálja az endogén interferon- és interleukin-12-termelést közvetlenül, sőt indirekt módon az interferon-γ termelését, és fokozza a dendriticus sejtek antigénprezentálását.

A szerzők 52 olyan beteget vontak be vizsgálataikba, akiknél gyakori volt a recurrens genitalis herpes. Egyik csoportjuk hetente 2-szer–3-szor 0,01%-os resquimod gélt kapott lokalisan, egy másik hetente 1×–2× 0,05%-os gélt kapott, míg a placebocsoport csak a gélt. A hathónapos megfigyelési idő alatt az összevont resquimod csoportban átlagosan 169 nap múlva következett be az első relapsus, míg a placebocsoportban 57 nap múlva.

Összességében a resquimóddal kezeltek 32%-ában nem következett be relapsus, szemben a kontrollcsoport 6%-ával. A 0,05% resquimod tartalmú gél hetente kétszer adva járt gyulladásos mellékhatással – a többi alkalmazási módot jól tolerálták. Így a 0,01%-os gél alkalmazását javasolják.

Kétyi Iván dr.

Munkaegészségügy

Peritonealis mesothelioma, mint a malignus ascites ritka kiváltó oka. Barth, Z., Thiele, H., Frenzel, H., Kohler, B. (Med. Klinik der Fürst-Stirum-Klinik, Bruchsal, Gutlent straße 1-14, 76646 Bruchsal, Németország [Prof. Dr. B. Kohler]): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126,* 779-882.

Viszonylag rövid időn belül felismert három peritonealis mesotheliomát ismertetnek, melyeknek több azonos jellemzője, hogy 45 és 56 éves férfiak, ascitesük haemorrhagiás, aminek az eredetét laparoszkópos próbakimetszés és hisztologiai-immunológiai vizsgálat tisztázta. Közös vonás a foglalkozási azbesztexpozíció. A laboratóriumi paraméterek közül enyhe fokú leukocytosis, magas vvs.-süllyedés és C-reaktív protein említendők. Az előrehaladott stádium miatt ketten nagy adag interferon-α hatására annyiban javultak, hogy az ascites termelése csökkent és punctiókra ritkábban került sor. A harmadik esetben gennyes peritonitis miatt került sor műtétre, melynek során a perforált sigma az appendixszel együtt resectióra, ill. eltávolításra került. A peritonealis mesotheliomát a műtéti preparátumból készített anyagból diagnosztizálták.

A diffúz malignus mesotheliomák legalább 70%-a a pleurából indul ki és csak 25%-uk a peritoneumból, nagyon ritkán a pericardiumból, a tunica vaginalis testisből és az ovariumokból. A tumor incidenciája egyre kifejezettebb, a maximumot 2010– 2015-re várják, ami az azbeszt növekvő expozíciójával függ össze. Makroszkóposan multinodularis és diffúz típust különböztetnek meg, míg szövettanilag három típus ismert: epithelialis, sarcomatosus és bifázisos kevert forma. Peritonealis formában az epithelialis típus a leggyakoribb. Az azbeszt rendszerint haematogen v. lymphogen úton került a mellkasból a hasüregbe, de közvetlenül is bekerülhet a belekbe, ahol a bélfalat penetrálja. A klinikai tünetek változatosak. Nem specifikus B tüneteken kívül az ascites gyakorlatilag a legfontosabb jel; ileus tumoros bélinfiltratio következménye. Elsősorban laparoszkópos hisztologiai vizsgálattal lehet felismerni. Prognózisa rossz, az átlagos élettartam 6–12 hónap, az ötéves túlélés 5–10%.

A terápia rendszerint palliatív, a különböző kemoterápiás protokollok nem nyújtják meg a beteg életét, anthracyclinszármazékok 20–40%-ban lehetnek eredményesek. Új lépés az im-

munmoduláció interferonnal és IL-2-vel, aminek hatékonyságát 1988-ban közölték először különböző malignus folyamatokban. Első esetükben 3 × 5 millió E sc. hetenként adva két és fél évvel nyújtotta meg a beteg élettartamát és állapotának stabilizálása ugyancsak interferonra vezethető vissza.

Bán András dr.

Obesitologia

Az art. carotis communis merevsége és endotheldysfunctiója súlyosan kövér gyermekekben: prospektív tanulmány. Tounian, P., Aggoun, Y., Dubern, B. és mtsai (Dept. of Paediatric Cardiology. Necker Enfants-Malede, Feaching Hospital. 149 rue de Sévres, 75015 Paris, Franciaország, [Dr. D. Bonnet]): Lancet, 2001, *358*, 1400.

Tudjuk, hogy a kövérség felnőttkorban a fokozott inzulinrezisztencia, dyslipidaemia és magas vérnyomás révén magával hozza a cardiovascularis betegséget. Ma már bizonyosnak vesszük, hogy a gyermekkori kövérség a coronáriabetegség rizikófaktora és ezzel a felnőttkori cardiovascularis betegségek alapját képezi. Egy 55 éves követéses vizsgálat azt mutatta, hogy azon felnőtteknek, akik serdülőkorukban túlsúlyosak voltak, fokozott a veszélyeztetettségök cardiovascularis betegségekre és halálozásra, *függetlenül* felnőttkori súlyuktól. Ma még azonban kövér gyermekekben és serdülőkben kevéssé vizsgált kérdés a vascularis elváltozások folyamata.

A legtöbb fejlett országban a gyermekkori kövérség előfordulása is egyre növekszik, ezért sürgető annak a megismerése, vajon a kövérséghez járuló atherogenesis megkezdődik-e már a gyermekkorban?

Az új non-invazív echotracking technikák jól használhatók az art. carotis communis mechanikai sajátságainak és az art. brachialis endothelfunkciójának vizsgálatára. Ezen funkciók változásainak markerei már bevettek a koszorúér-atherosclerosis vizsgálatában. Ezeket a technikákat alkalmazták 48 súlyosan kövér gyermekben és 27 kontrollban annak kiderítésére, hogy a súlyosan kövér gyermekekben kimutathatók-e artériafaluk és endothelfunkciójuk korai rendellenességei. Az artériák egyes jellemzőit közvetlenül mérték, mint a lumen systolés és diastolés átmérője, intima-média vastagság. Másokat képletekkel számítottak ki (carotiscompliance, carotis tágulékonyság, diastolés fali nyomás stb.)

Az art. brachialison vizsgálták a kövér gyerekek (és a kontrollok) artériás endothel- és simaizom-funkcióit: áramlásmediált tágulást az endotheldependens reaktív hyperamiára adott válaszként és a gliceril-trinitrátmediálta dilatatiót, mint endotheltől nem függő választ a vasodilatator hatású gliceril-trinitrátra.

Vizsgálták még az artériák ezen tulajdonságai és a metabolikus cardiovascularis rizikófaktorok (szénhidrát- és zsíranyagcsere mutatói) közti összefüggést .

Felnőttben a kövérség okozta inzulinrezisztencia endotheldysfunctióval és endothelrezisztenciával társul az endotheldependens vasodilatatio inzulinmediált fokozására. Nem tudni, hogy a hyperinzulinamia és inzulinrezisztencia oka-e, vagy következménye az endothel dysfunctiónak. Minden esetre az endotheldysfunctio mind a 2. típusú diabetes mellitus, mind a metabolikus szindróma előfutára lehet.

A súlyosan kövér gyermekeknek az egészséges kontrollokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb artériás compliance-ük és tágulékonyságuk volt, viszont a falnyomásuk magasabb volt, mint a kontrollokénak. Az endotheldependens és -independens funkció szintén alacsonyabb volt a kövér, mint a kontroll gyermekekben. Csaknem 70%-ukban találtak inzulinrezisztenciát.

A szerzők erős pozitív korrelációt találtak kövér gyermekekben az áramlásmediált dilatatio és a plazma apolipoprotein A-I koncentráció a között, függetlenül az inzulinrezisztenciától. Ez azt mutatja, hogy a kövér gyermekekben mért alacsony apolipoprotein A-I összefüggésben állhat az endotheldysfunctióval. A kövér gyermekeknek szignifikánsan magasabb összkoleszterin- és triglicéridkoncentrációjuk is volt a kontrollokénál, és szignifikánsan alacsonyabb HDL-jük.

A nitrogénoxid-dependens vascularis relaxatio zavara kifejezheti az inzulinrezisztencia és az endotheldysfuncto közötti kapcsolatot. Az endotheldysfunctio az alacsony plazma apolipoprotein A-I-gyel és inzulinrezisztencia indexekkel korrelált.

A súlyosan kövér gyerekek android jellegű zsíreloszlása pozitívan korrelált az inzulinrezisztencia jeleivel és a plazma trigliceridkoncentrációjával, míg negatívan a plazma-HDL-koleszterinnel és artériás compliance-szal. Ahogy már korábban közölték, a nagyobb törzsre lokalizálódó zsírraktár szignifikánsan korrelált a nagyobb inzulinrezisztenciával, a magas triglicéridkoncentrációval és alacsony HDL-koncentrációval. Ezek szerint (is) az android megoszlás metabolikus cardiovascularis rizikó faktorokkal társul kövér gyermekekben. A törzsben található zsír az intraabdominalis zsírt is magában foglalja, amely a zsigerek körül helyezkedik el, és tudjuk róla, hogy metabolikus cardiovascularis rizikófaktorokkal társul.

Vizsgálatuk szerint a súlyos gyermekkori kövérség azon túl, hogy rizikófaktora a későbbi szív-ér betegségnek, az érfunkció egyidejű és szignifikáns zavarával is társul. Tanúi vagyunk, hogyan nő jelenleg a gyermekkori kövérség, amely a cardiovascularis morbiditás és mortalitás emelkedésébe fog fordulni, hacsak nem teszünk ellene valamit. A súlycsökkentés mérsékli a kövérséghez társuló metabolikus rizikófaktorokat gyermekben is, de ezt igen nehéz elérni. Az endotheldysfunctio javulása várható antioxidáns vitaminokkal és l-argininnel (ami az endothelből származó nitrogénoxid szubsztrátja) diétás szupplementáció folyamán gyermek és fiatal felnőttkori hypercholesterinaemiában. Az a non-invazív módszer, amit a szerzők használtak, hasznos lehet annak megítélésében, hogy vajon ilyen kezelés visszafordítja-e a gyermekkori kövérséggel társult artériás elváltozásokat.

[Ref.: Az endothelt a legutóbbi időkig csak a keringő vért és az érfal simaizomrétegét elválasztó sejtsornak tekintette az orvostudomány. Az utóbbi 2 évtizedben derült ki róla, hogy mennyivel több annál. Abba a gyanúba is került, hogy még tünetmentes fiatalokban funkcióinak zavara megelőzi az anatómiai elváltozások kialakulását: a vascularis homeosztázis megbomlása vasoconstricióhoz, fokozott thrombosiskészséghez és az érfali simaizomsejtek proliferációjához vezethet, amelyek következményeként olyan kórállapotok alakulhatnak ki, mint az atherosclerosis és a hipertónia. Az endothellel kapcsolatosan a kutatókban felmerült számos kérdés összefoglalója a MOTESZ Magazin 2001.1-2.9-18.oldalán olvasható Farkas, K., Farsang, Cs. tollából.]

Rodé Magdolna dr.

Orvos és jog

Őrizetbevételi és letartóztatási alkalmasság belgyógyászati szempontok szerint. Elsing, C. Schlenker, T. Stremmel, W. (Dr. Chritoph Elring, St-Elizabeth Krankenhaus, Medizinische Klinik, Postfach 580, 46255 Dorsten, Németország) DMW, 2001, *126*, 1118-1121.

A kórházi akut ellátási rendeléseken vagy ügyeleti szolgálatban az orvosok gyakran kerülnek kapcsolatba letartóztatott személyekkel. Többé-kevésbé sérülések és intoxikációk észlelhetők. A nyilvánvaló sérülések alapján a klinikai beutalás nem okoz sok gondot, azonban az intoxikáció (alkohol, drog, gyógyszerek) okozta tudatzavarok elbírálása már nehezebb. Az ilyen betegek megítélésében továbbbi probléma, hogy nincs egzakt útmutató, ezért gyakran a kórházi beutalás is biztonsági indokból történik. Nehézséget jelent az ügyeletes orvos számára, hogy kevés műszer áll rendelkezésére ahhoz, hogy az intoxikációt és az öntudat zavarát okozó tényezőt fel tudja fedni.

A differenciáldiagnózis egyszerű vizsgálattal nem kevésbé bonyolult, a tudatzavaros állapotok mellett deliráló őrizetbe vett személyekkel is kapcsolatba kerülhet a vizsgáló orvos.

Őrizetbe vételre való alkalmasság. A letartóztatásra (szinonima: fogva tartás, őrizetbe vétel) való alkalmasságnak nincs egzakt meghatározása, ezért a törvények és rendelkezések alapján történnek a vizsgálatok és az elbírálások. Az előírások azonban nem minden esetben alkalmazhatók. A szabadságelvonás felfüggeszthető fenyegető életveszély esetében, vagy ha az elítélt fizikális állapota nem teszi lehetővé a büntetésvégrehajtási intézetben a megfelelő ellátását.

Megszakítható a fogva tartás akkor is, ha a fogva tartott súlyosan beteg és betegségének kezelése nem biztosítható a büntetés-végrehajtási intézetben vagy annak kórházában. Problémát okoz, hogy a letartóztatott vagy már fogva tartott személy milyen elhelyezésben és ellátásban részesülhet a fogva tartása során.

Mérlegelendő: van-e rendszeres ellátására, megfigyelésére mód az adott intézetben, van-e lehetőség az akut intoxikáció, drog, alkoholos vagy gyógyszeres elvonási tünetek gyors észlelésére és azonnali ellátására. Nem szabad összekeverni az alkoholos intoxikációt az ún „egyszerű részegséggel".

Továbbiakban a szerzők részletesen foglalkoznak az alkoholos delirium kórképével differenciáldiagnosztikai szempotok alapján. A Glasgow–Coma skála (GCS) elterjedt pontértékelését ajánlják a coma mélységének megítélésére. Azonban az értékeket mindig a teljes klinikai képpel együtt kell értelmezni. A pontértékek 3 és 15 között értékelhetők, a súlyossági fokozatok: enyhe, nagyobb, mint 12, középsúlyos 9–12, súlyos, kisebb, mint 8 pontérték.

Mérgezések diagnosztikája: Az intoxikált betegek jelentős részében nem, vagy alig nyerhető saját anamnézis, gyakran csak a heteroanamnézis adataira és a fizikális vizsgálatra lehet támaszkodni. Alapkérdések: ki, mit, mikor, mennyit, miért, és hol?

Fontos a ruházat átvizsgálása is, további toxikológiai anyagok keresése céljából. Eszméletlen betegnél az esetlegesen talált gyógyszer vagy egyéb készítmény a mérgezés módjára és milyenségére utalhat. Fontos a fizikális vizsgálat során a külsérelmi nyomok, sérülések felfedése. Ideggyógyászati vizsgálattal a reflexek megítélése. Alkoholos állapotban lévő betegnél a koponya- és agysérülések lehetőségére is gondolni kell, az ilyen betegek különösen veszélyeztetettek.

A vizsgálatnak a cukor- és más anyagcsere zavaraira is ki kell terjedni. A drog okozta tudatzavaros állapot során a tűszúrás nyomainak (könyök, alkar, lábhát, nyak, nyelv alatti régiók) vizsgálata szükséges, de drog elrejtésére a rectum és vagina is alkalmas. Eszközökkel a kilégzett levegő mintavételével alkohol, drog megítélésére is van már lehetőség.

Megemlítik a szerzők más mérgező anyagok klinikai jeleit (CO, CO_2, szerves foszfor, ételmérgezések stb.)

A letartóztatási és fogva tartási képesség elbírálására a vizsgáló orvosnak csekély vizsgálati eszköztár áll rendelkezésére (gyors toxikológiai, drog- stb. teszt.)

Ezért érdemes feleleveníteni a leggyakoribb toxikológiai tünetcsoportokat: anticholinerg, sympathomimeticus és sedativ szindróma. Ismertetik a fenti szindromákat kiváltható készítményeket, szereket, anyagokat, azok általános tüneteit. Európai és ausztrál szerzők adatai alapján táblázatban mutatják be a rendőrségi letartóztatások során észlelt halálozási okokat, melyből kiemelendő a viszonylag magas intoxikáció (alkohol) és koponya-, egyéb sérülések okozta halálozási szám. A halálokok között 10–23% volt szívelégtelenségre visszavezethető, ezen csoportban is az idősebb letartóztatottak száma jelentős.

Az őrizetbevételi, ill. fogvatartási képesség elbírálására nincs és nem lehet egységesen kidolgozott szabályozás. A klinikai szakvizsgálatok elvégzése és szakkonzílium igénybe vétele koponyasérülés gyanúja, alkoholos befolyásoltság során nélkülözhetetlen.

A rendőrségi letartóztatás során elhunytak orvosi véleményezéséről kevés egzakt adat áll rendelkezésre. Irodalmi adatok szerint az esetek 42–46%-ában volt ugyan vizsgálat, de minden konzekvencia nélkül. Ezért szükség lenne minden haláleset prospektiv szisztématikus összegyűjtésére,az orvosi vizsgálatok, kezelések tervezése céljából prevenciós minta kidolgozásába.

[Ref.: A fogva tartásra való alkalmasság elbírálása az általános orvosi gyakorlaton túl bizonyos jogi és büntetés- végrehajtási alapismereteket is igényelne, mivel számos esetben a vizsgáló orvos és az előállító hatóság között nincs megfelelő kommunikáció, a minél gyorsabb és ez által felületes vizsgálatra szinte kínálkozik a lehetőség. Ezért ajánlatos a szerzők által felvetett kérdések megismerése és a hazai gyakorlatban is fel kell hívni a figyelmet az előállított személyek elfogulatlan vizsgálatára.]

Tóth Attila dr.

Orvosi szociológia

Rasszizmus az orvoslásban. Ki kell űzni a gonosz szellemet. Szerkesztőségi közlemény. Bhopal, R. (Public Health Sciences, Community Health Sciences, University of Edinburgh, Anglia): Brit. Med. J., 2001, *322*, 1503-1507.

A megszólaláshoz a londoni King's Fund kiadásában ez év elején megjelent, azonos című tanulmánykötet (s a lap következő oldalán erről tudósító rövid hír) szolgáltatta az apropót. Ha a szerző által a társadalmi problémák „agytröszt"-jének nevezett alapítvány fontosnak érezte, hogy tudományos vizsgálatnak vesse alá a kérdést, az orvostársadalom sem folytathatja tovább az eddig gyakorolt elhallgatási stratégiát. A rasszizmussal sokszor szinonim fogalomként használt etnikai alapú megkülönböztetés nem önmagában jelent problémát, hanem akkor, ha ez egyben értékítéletet, hátrányos megkülönböztetést, előítéletességet jelent.

A hivatkozáskor az ebből eredeztethető történelmi bűnökre, népirtásokra nem is kell feltétlenül a régmúltba tekinteni, hiszen a jelen vagy a közelmúlt eseményei is számos tragikus példával szolgálnak. Egy tőről fakadnak a civilizált, és demokratikus viszonyait tekintve sokak számára példaadó Egyesült Királyság kisebbségeinek mindennapjait mérgező előítéletességgel. Vonatkozik ez a bevándorlási korlátozásokra, az immigránsok elhelyezkedési, szakmai előrehaladási, alkalmasint letelepedési nehézségeire. Másfelől a bevándoroltak az egészségügyi ellátásban sem élveznek egyenlőséget. Az idegen kultúra, a befogadó országétól eltérő szocializációjuk, nemegyszer a kommunikációs, nyelvi nehézségek miatt akkor is hátrányt

szenvednek, ha történetesen előítéletektől mentesen kezelnék őket. A törvény ugyan egyenlő elbánást biztosít akár a munkavállaló orvosok, akár az egészségügyi szolgálathoz forduló páciensek számára, ám a kijátszása roppant egyszerű. Az elutasítások indokaként természetesen nem az illető származását, bőrszínét, hanem valamilyen vizsga hiányát, formai hibát stb. szokás feltüntetni. Intézményes kisebbségi érdekvédelem híján pedig a protestáló – a bennszülött kisebbségi éppúgy, mint a bevándorló vagy a posztgraduális képzés után hazájába visszatérni szándékozó – gyakorlatilag az egzisztenciáját veszélyezteti, rosszabb esetben a pszichikai alkalmatlanság vádja éri. Rövid másfél hónap leforgása alatt negyvennél több hozzászólás érkezett a BMJ honlapjára.

A levélírók többsége színes bőrű orvos, akik sérelmeik felsorolása mellett pozitív példákkal sem fukarkodtak, s előhozakodtak megoldási javaslatokkal is. Kanadában bevált a területi egyeztető bizottságok felállítása, amelyek feladata az alkalmazás vagy az előléptetés körüli anomáliák kezelése. Az ellátásban tapasztalható hátrányok felszámolására a lakosság etnikai és szociokulturális összetételéhez és személyi adottságaihoz is rugalmasan igazodó szisztémát tartanák alkalmasnak.

Ami a tudatformálást illeti, már az orvosképzés során fel kell hívni a figyelmet az előítéletes gondolkodás és bánásmód veszélyeire. A nevük után ítélve brit, feltehetően fehér bőrű hozzászólók némelyike indulatosan rótta fel a tősgyökeres angol orvosok egzisztenciális nehézségeit, szembeállítva azt a nem is mindig legálisan „befurakodók" térnyerésével, és a közbéke megzavaró követelődzésével, túlérzékenységével. Más patrióták viszont szégyellnivalónak tartják, hogy hazájukban létezhet nemegyszer intézményes megkülönböztetés ember és ember között. Hogy az Egyesült Királyság mindmáig nem vált alkalmassá arra, hogy benne otthon érezhessék magukat mindazok, akik hosszabb vagy rövidebb időre itt kívánnak élni, a hivatásukat gyakorolni.

A polémia novemberi összefoglalójában (BMJ nov. 10. 1125 old.) a szerző leszögezi, hogy szükség van a nyílt beszédre és a probléma tárgyilagos elemzésére, a történelmi-társadalmi háttér, a gyökerek feltárására. Csakis így teremthetők meg a hathatós intézkedések, a jelenség felszámolásának feltételei.

[Ref.: A BMJ rendszeres olvasói számára nem jelent újdonságot a lapnak a jelen esetben is megmutatkozó „merészsége", hogy tudniillik a tudományos renoméját nem félti bizonyos, aktuálpolitikainak vélhető témák felkarolásától. Figyelemre méltó, hogy ez mégcsak nem is korlátozódik a szűkebb értelemben vett egészségpolitikára. A rasszizmus, az idegengyűlölet és mindenféle társadalmi megkülönböztetés, noha látszólag valóban inkább belpolitikai jellegű kérdések, olyan humanitárius konfliktusok forrásai, amelyek nem megkerülhetők a humán szféra egyetlen területe, így a medicina számára sem. A szerkesztőség bátorságára vall, hogy – miközben tudniuk kellett: darázsfészekbe nyúlnak – a referátum megírását olyan szerzőre bízták, akitől, korábbi munkássága nyomán a téma sokoldalú, alapos áttekintése mellett megalkuvásoktól mentes, kíméletlenül szókimondó megfogalmazására is számítani lehetett. A szokatlanul nagyszámú hozzászólás nem csak arról tanúskodik, hogy a mélyben súlyos sérelmek, indulatok lappanganak. Belga, kanadai, ausztráliai kommentárok bizonyítják, hogy a probléma sehol sem ismeretlen, más-más formában és eltérő történelmi háttérrel ugyan, de a világ szinte minden pontján érzékelhető. Ahogy a mai hazai közéletünk konfliktusai festenek – romakérdés, antiszemitizmus, menekültproblematika, homofóbia, AIDS-esek, drogosok, hajléktalanok kirekesztése stb. – mi sem sokáig térhetünk ki a hasonló, fájdalmas szembesítés napirendre tűzése elől. Kérdés, hogy lehet-e majd hozzá vállalkozó szellemű fórumot találni.]

Gábor Zsuzsa dr.

[Rovatvezető: Több magyar TV-csatorna is hírül adta, hogy a kanadai kormány 2001. december 7-étől visszaállította a vízumkötelezettséget Magyarországgal szemben, az utóbbi 10 év alatt több, mint 8000 politikai menedékjogot kérő roma bevándorló miatt – arra való hivatkozással, hogy Magyarországon nem üldözik a romákat.]

Incze Ferenc dr.

Orvosi technika

Pacemakereket és beültethető cardioverter defibrillátorokat érintő visszahívások és biztonsági riasztások (Maisel, W. H., Sweeney, M. O., Stevenson, W. G. és mtsai.): JAMA, 2001, *286*, 793-799.

A pacemakerrel és cardioverter defibrillátorral (ICD) élő betegek egyre növekvő száma, a beültethető készülékek sokfélesége és egyre összetettebb funkciói miatt az ezen készülékekkel előforduló különböző problémák és a készülékek emiatt történő akut cseréje egyre gyakoribb. Ebben a tanulmányban az Egyesült Államokban az 1990. januártól 2000. decemberig terjedő időszakban a pacemaker- és ICD-generátorokkal előforduló különböző problémák és az ezek miatt történő visszahívások ill. biztonsági riasztások gyakoriságát vizsgálták.

Az American Food and Drug Administration a készülékekkel előforduló biztonsági problémákat 4 kategóriába sorolja. Az I. csoportba azok a problémák tartoznak, melyek fennállásakor a készülék használata mellett az egészségre súlyosan káros vagy halálos szövődmény fellépésének nagy az esélye. A II. csoportban a készülék használata átmeneti vagy kezeléssel reverzíbilis károsodásokkal jár, vagy a súlyos károsodás esélye kicsi. A III. csoportban nem valószínű, hogy a készülék használata az egészségre káros hatásokkal jár. A IV. csoportba a gyártó által ismertetett, a készülék használatából potenciálisan adódó és az első három csoport bármelyikével egyenrangú káros hatások (biztonsági riasztás) tartoznak.

1990. január és 2000. december között az USA-ban 52 visszahívás, ill. biztonsági riasztás történt, ami 408 500 pacemakert és 114 645 ICD-t (összesen 523 145 készüléket) érintett. A visszahívások illetve biztonsági riasztások gyakrabban érintettek pacemakereket, mint ICD-ket (67% vs. 35%, $p = 0,002$), az érintett készülékek száma az évi 0-tól (1990) 182 647-ig (1999) változott, 1990. és 2000. között nőtt ($p < 0,001$). Az 1990. óta regisztrált visszahívások 65%-a (pacemaker-visszahívások 71%-a, ICD-visszahívások 42%-a) 1999 január után történt.

Az összes visszahívás és biztonsági riasztás 67%-a hardware problémák (elektromos malfunctio, elem/kondenzátor malfunctio, nem megfelelő szigetelés, károsodott kristályok, az elektródacsatlakozás defektusai) miatt következett be, a problémák 3/4-e I., ill. II. kategóriába tartozott. 10 esetben (19%) a készülék integrált programozásának zavarai miatt történtek a visszarendelések. Az összes visszarendelt készüléket figyelembe véve az esetek 54%-ában hardwareproblémák, 41%-ában az integrált programozás zavarai képezték a visszahívás ill. biztonsági riasztás indikációját. A fennmaradó esetek vagy a készülék-környezet kölcsönhatás következtében kialakuló zavarok (pl. ICD mágneses térbe kerülése) vagy a készüléktől független problémák (a készülék hibás feliratozása, hibás készülékelosztás) következményei.

A visszahívások 79%-ánál a gyártó klinikai beavatkozást (a készülék revízióját és szükség esetén cseréjét) sürgetett. A pacemakerdependens bete-

geknél gyakoribb volt a készülék cseréje (57%), a nem pacemakerdependens betegeknél sokszor szoros ellenőrzést javasoltak. Ritkábban az adott okból visszahívott készülékek mindegyikének cseréjét (6%), szoros ellenőrzését és csak az előforduló aktuális problémák esetén cseréjét (6%), illetve a készülékek újraprogramozását (9%) javasolták. 23%-ban nem találták szükségesnek a klinikus beavatkozását. Az ICD-visszahívások 72%-ában a készülék cseréjével, 11%-ában a készülék szoros observatiójával és csak az aktuális problémák esetén cseréjével, 17%-ában klinikusi beavatkozás nélkül végződtek.

A pacemaker-visszahívások gyakrabban végződtek a készülék elektromos revíziójával (3,1 vs. 0,4 revízió/visszahívott készülék, $p < 0,001$). Több mint 1,2 millió pacemakerellenőrzést és analízist ajánlottak, elsősorban azért, mert sok esetben a nem cserélt készülékek havonta történő kontrollját javasolták. Az ICD-k esetében 10-szer gyakrabban ajánlották a készülék cseréjét, mint pacemakerek esetében (23 vs. 2,3 csere/100 visszahívott készülék, $p < 0,001$). Összesen 36 187 ICD- (74%) cseréjét javasolták. A készülék-visszahívások összesített költsége kb. 870,2 millió dollár volt. Annak ellenére, hogy ICD-visszahívás kevesebb készüléket érintett, az ICD-visszahívások az ICD-cserék nagyobb gyakorisága és magasabb ára miatt költségesebbek voltak. Az ICD-visszahívások az összes visszahívás 22%-át, az összes költségnek viszont 76%-át tették ki (meghaladták az 500 millió dollárt).

Az első, a pacemaker és ICD-generátorok miatt az USA-ban történő visszahívások körülményeit vizsgáló tanulmány eredményei szerint a visszahívások nagyszámú beteget érintenek és ez a számuk egyre nő. A pacemakerek és ICD-k indikációs körének szélesedése, a beültetések számának folyamatos növekedése miatt a visszahívások által érintett betegek számának további növekedése várható.

Merkely Béla dr.

Reumatológia

Újabb lehetőségek a rheumatoid arthritis kezelésében. Lee, D. M., Neinblatt, M. E. (Divison of Rheumatology, Dept. of Medicine, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA [Dr. M. E. Weinblatt]): Lancet, 2001, *358*, 903-911

A rheumatoid arthritis szisztémás gyulladásos betegség, mely főleg a diarthrodialis ízületeket érinti. A lakosság kb. 1%-ában fordul elő, a nők és a férfiak megbetegedésének aránya 2,5:1. Bármely korban előfordulhat, de leggyakrabban a 40 és 70 év közötti korosztályt érinti. A betegség kezdete lehet lappangó és több hónap eltelhet a diagnózis felállításáig. A synovitis által okozott ízületi destructiók megjelenhetnek a betegség korai időszakában és az első 2 évben 70%-ban figyelhetők meg ennek radiológiai jelei.

A genetikai markerek vizsgálata összefüggést talált a rheumatoid arthritis kialakulása és a HLA DRB1*0401 és *0404 allélek jelenléte között. A genetikai vizsgálatok terén tapasztalt gyors előrelépések ígéretesek a betegséggel asszociáló nem HLA-gének felfedezése szempontjából is.

A rheumatoid arthritis patogenezisében központi szerepet tölt be a gyulladt synovium, amelyben szövettanilag kifejezett angiogenesis, cellularis hyperplasia és gyulladásos beszűrődés mutatható ki. A rheumatoid arthritisre jellemző pannus lokálisan invazív szövetként viselkedik, és részt vesz az eróziók kialakulásában. A folyamat későbbi stádiumaiban a cellularis pannust fibrosus pannus képződése követheti. A T-sejtek szerepe a rheumatoid arthritis kezdetében bizonyított, a későbbiek során még tisztázatlan. Az immunválaszban szerepet játszó sejtek közötti kommunikációt a citokinek közvetítik. Hatást gyakorolnak a sejtosztódásra, differenciálódásra és kemotaxisra. A proinflammatoricus citokinek közül mind a tumornecrosis faktor-α (TNF-α) mind az interleukin-1 magas koncentrációban mutatható ki a gyulladásos synovialis folyadékban és synovialis szövetben. A homeostasis fenntartását és a gyulladt izületekben az antiinflammatoricus hatást két TNF-receptor (p55 és p75) és két interleukin-1-receptor (IL-1R1 és IL-1R2) eredményezi. A rheumatoid arthritis patogenezisében további fontos szerepet töltenek be a kemokinek (a PMN leukocyták szövetekbe vándorlása és aktiválása), a metalloproteinázok (a porc és a csont alapállományának remodellációja és destrukciója), az adhéziós molekulák (a leukocyták szövetekbe vándorlása és retenciója), az angiogenesis (oxigén és tápanyagok szállítása a burjánzó synovialis szövetekbe) és a gyulladás egyéb mediátorai.

A XX. század utolsó évtizedében szemléletváltás következett be a rheumatoid arthritis terápiájában. A korábban alkalmazott terápiás piramist (a kezdeti nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel történő néhány évig tartó kezelést az eróziók megjelenése után bázisterápiás szerek adásával folytatták, valamint a betegség progressziója esetében ezeket lassú sorrendben váltották) a bázisterápiás szerek korai alkalmazása, illetve ezek kombinációja váltotta fel.

1999. előtt a rheumatoid arthritis kezelésére a nem szteroid gyulladáscsökkentők, a glucocorticoidok és a bázisterápiás szerek (methotrexat, aranysók, hydroxychlorochin, sulfasalazin, ciclosporin, azathioprin) álltak rendelkezésünkre, az utóbbiak hatásmechanizmusa gyakran csak részben volt ismeretes. A többéves kezelés során a bázisterápiás készítmények hatása időnként elégtelennek bizonyult vagy a betegek a kezelést rosszul tolerálták.

A hetente kis adagban alkalmazott methotrexat soha nem látott előrelépést jelentett sok rheumatoid arthritises beteg számára a tolerancia és hatásosság szempontjából. A vérkép, vesefunkció, májenzimek gondos monitorozása minimálisra csökkentette a súlyos mellékhatások előfordulását. Az orálisan alkalmazott folsav hozzásadásával (1 mg/nap) a nemkívánatos hatások tovább csökkenthetők (alopecia, stomatitis, gastrointestinalis intolerancia, májtoxicitás) a hatásosság csökkenése nélkül. A betegek többségében a szükséges adag 10 mg/hét vagy több (15–25 mg/hét), és a gyógyszerhatás 4–8 hét után következik be. Az onkológiai megbetegedések, hypertensio vagy fertőző betegségek kezeléséhez hasonlóan a rheumatoid arthritis terápiájában is több tanulmány bizonyította a kombinált kezelés létjogosultságát a tünetek csökkentése, az ízületi destructiók kialakulásának késleltetése, a funkcionális státus megtartása és a mellékhatások csökkentése szempontjából. Ezekben a tanulmányokban a következő kombinációkat vizsgálták: methotrexat (MTX) + ciklosporin, MTX + infliximab, MTX + etanercept, MTX + leflunomid, sulfasalazin + hydroxychlorochin, sulfasalazin + prednisolon, sulfasalazin + hydroxychlorochin + prednisolon.

1999-ben az amerikai FDA három új gyógyszert törzskönyvezett a rheumatoid arthritis kezelésére: leflunomid, etanercept, infliximab.

A *leflunomid* a de novo pirimidinszintézishez szükséges dihidroorotát-dehidrogenáz inhibítora. Az első három napig alkalmazott 100 mg után 10–20 mg/die a /fő adgja. Több 6, valamint 12 hónapig folytatott kettős vak, placebokontrollált tanulmány a methotrexathoz és sulfasalazinhoz hasonló, a placebónál jobb ha-

tást igazolt. A leflunomid tartós hatása 7–8 hét után fejlődik ki. Miután a leflunomid és az MTX a nukleinsavak metabolizmusában különböző módon avatkoznak be, lehetőség látszik a két szer kombinációjára, bár közös hepatotoxicitásuk aggodalomra ad okot. A klinikai vizsgálatok alapján a leflunomid biztonságossága hasonló az MTX vagy sulfalasalazin biztonságosságához. A leggyakoribb mellékhatás a hasmenés (33%), aminotranszferáz-emelkedés (15%), alopecia (8–10%), allergiás reakciók (24%), ritkán neutrocytopenia, pancytopenia (< 1%) és májkárosodás volt. Az állatokban bizonyított teratogén hatás miatt a terhesség előtt cholestyraminos kimosás szükséges. A becsült éves kezelési költség 3000 U$ plusz a laboratóriumi monitorozás költsége.

Az *etanercept* a humán IgG1-Fc fragmentumával dimerizált rekombináns p75 TNF-receptor, amely mind a TNF-α-hoz, mind a TNF-β-hoz kötődik. Az előzetes vizsgálatok lényeges effektivitást mutattak aktív, terápiarezisztens esetekben mely a 24 hónapos kezelés alatt fenntartható volt. Az etanercept-terápia jól tolerálható, a randomizált klinikai vizsgálatok alatt életet veszélyeztető, vagy dózismódosítást igénylő toxicitást nem tapasztaltak. A leggyakoribb mellékhatás az injekció beadásának helyén jelentkező reakció volt. Miután nagyritkán az etanercepttel vagy más anti-TNF-szerrel kezelt betegeknél súlyos fertőzéseket észleltek, a TNF-blokádhoz társuló csökkent antimikrobiális immunitás aggodalomra ad okot. Az etanercept csak parenteralis úton adható gyógyszer, szokásos adagja hetente kétszer 25 mg s.c. A bejegyzett kontraindikációk a súlyos fertőzések és a túlérzékenység. A becsült éves terápiás költség kb. 12 000 U$.

Az *infliximab* TNF-α ellenes, részben humanizált egér eredetű monoklonális antitest. A klinikai vizsgálatok jelentős javulást igazoltak aktív rheumatoid arthritises betegekben, mely 54 hét után is fennállt. Az infliximab és methotrexat együttes adása esetében ritkábban fordult elő infliximabellenes antitest- (humán antikiméra antitest) termelés, mint monoterápia esetében. Az infliximab csak parenterális úton adható, az FDA által javasolt adagolás 3 mg/ttkg a 0., 2. és 6. héten, majd nyolchetente 1 alkalommal. A mellékhatások nem gyakoriak, a klinikai megfigyelések során az infúzió beadását követően láz, hidegrázás, urticaria, mellkasi fájdalom, dyspnoe vagy hypotonia jelentkezhetnek. A gyógyszer kontraindikált hypersensitivitás esetében, aktív fertőzésekben a csökkent mikrobiális clearence miatt adása nem javasolt. A kezelés becsült éves költsége 3 mg/kg adagolásban 9 000 U$ és az infúzió ára.

Bartalos János dr.

Sebészet

Szentinel-nyirokcsomók: biztató eredmények. Styblo, T., Aarsvold, J., Grant, S. és mtsai (Department of Surgery and Division of Nuclear Medicine, Emory School of Medicine, 1670 Clairmont Rd., Atlanta, GA 30033, USA): Sem. Roentgen., 2001, *36*, 261-269.

Szentinel-nyirokcsomók hisztopatológiai elemzését az alábbi tumorok stagingvizsgálataihoz használják manapság: melanoma, emlőtumorok, penis-, vulva- és cervixtumorok, fejnyak régiók tumorai, valamint colorectalis daganatok esetén. Invazív emlőtumoroknál összefüggés figyelhető meg a tumorméret és a szentinel-nyirokcsomók pozitivitása között. Ez az eredmény 0,1 és 1 cm közötti tumorok esetén 16%, 1 és 2 cm között 33%, 2 és 5 cm között 41% és 5 cm-nél nagyobb elváltozások esetén 75%-ban található. Ezen kívül egyes tanulmányok beszámoltak szentinel-nyirokcsomók jelenlétéről noninvazív ductalis carcinoma *in situ* esetén is. Az 5 cm-nél kisebb emlőtumorok esetén a szentinel-nyirokcsomó az első, amely lymphaticus elvezetést kap a tumortól, így kimutatja, ha metastaticus szórás jön létre. Ha nem találunk szentinel-nyirokcsomót, az 98%-ban azt bizonyítja, hogy metastaticus továbbterjedés nem alakult ki.

Szentinel-nyirokcsomó detektálására két alapvető módszer vagy azok kombinációja használatos. Az egyik az izoszulfánkék festék használata, amelyet intraoperative adnak be a tumor mellé, beadása után az emlő masszírozása szükséges a festék továbbterjedésének céljából. Ezután a sebész axillaris metszést ejtve megfigyelheti a festett nyirokcsomót. A másik módszer során radiofarmakont adnak be, amelyet felvételkészítés és intraoperativ nyirokcsomó lokalizálás követ. Különböző tanulmányok szignifikáns eltérést mutattak a festékes módszer vagy a két módszer együttes alkalmazása között, és az utóbbi bizonyult eredményesebbnek.

Szentinel-nyirokcsomó-biopszia napjainkban kezd standard eljárássá válni emlőtumorok esetén. Ez az eljárás előnyösebb, mint az axillaris dissectio, mivel nem jár olyan szövődményekkel, mint lymphoedema, vagy a felkar mozgáskorlátozottsága és paraesthesia. Az emlőtumorban szenvedő nők 60%-ában az axillaris dissectio után nem találnak metastaticus nyirokcsomót, így a beavatkozás felesleges. A szentinel-nyirokcsomók elemzése biztonságosabb és szenzitívebb, így több micrometastasist lehet felderíteni. Egyetlen akadálya van csak annak, hogy ezen módszer nem vált eddig standarddá a korai emlőtumorok stagingje során, az, hogy ezidáig nem jött létre konszenzus a metódus kivitelezésére. Eltérések figyelhetők meg a beadási hely, beadott volumen és aktivitás, valamint a radifarmakon milyensége és a felvételkészítés között.

Négy módszer alakult ki a beadás helyét illetően: ez lehet peritumoralis, subdermalis, intratumoralis és sub- vagy periaerolaris.

A szerzők széleskörű tanulmányt készítettek és arról számoltak be, hogy a peritumoralis és subdermalis metódus kombinációjával lehet legjobb eredményt elérni, de a teljes aktivitás nem haladhatja meg a 600 μCi mennyiséget. A legtöbb centrumban az intratumoralis módszert nem használják, egyrészt nehezen kivitelezhető a tumormassza konzisztenciája miatt, másrészt tartanak a tumor esetleges továbbterjedésétől. Az USA-ban inkább 99m-technécium-szulfát kolloidot használnak, mint radiofarmakont. Európában, Ausztráliában és Dél-Afrikában ^{99m}Tc-human-albumin és ^{99m}Tc-dextrán az elterjedtebb. Az alkalmazott partikulumok méretei 1 és 2000 nm között van. A beadást követően végzett felvételkészítés szükségessége is vita tárgya. Az így kimutatott nyirokcsomók 91,5%-a ugyanis kimutatható a műtét során, a sebész által használt detektorral. A két irányból – anterior és laterál – készült felvétel biztonsággal kimutatja azt a „forró" csomót, ami valóban a szentinel-nyirokcsomó, így nagy segítséget ad az operáló sebésznek. Ezenkívül láthatóvá válik az esetleges kapcsolat másik axillaris, supra- vagy infraclavicularis és az arteria mammaria interna mentén elhelyezkedő nyirokcsomók között.

Összefoglalóként a szerzők leírják, hogy a szentinel-nyirokcsomók biopsziája 5 cm-nél kisebb emlőtumorok stagingje során kevésbé invazív és hatékonyabb beavatkozás, mint az axillaris dissectio. A módszer standardizálására nagy szükség van, de különféle módszerek is sikeresek lehetnek. Az összes lehetséges módszert fel kellene használni a legjobb eredmények elérése érdekében.

Papp Zsófia dr.

HÍREK

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) és a **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) *közös tudományos ülést* tart.
Időpont: *2002. március 25. 14.30*
Helye: ORFI Lukács Klub
Program: Az ORFI II. Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Osztályának betegbemutatója
Szisztémás vasculitisek mozgásszervi vonatkozásai. Esetismertetések
Vezeti: *Dr. Hodinka László*
Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Hypophysis Nap *2002. április 17.*
Szervező: *Prof. Dr. Góth Miklós*
Quo vadis glandula thyreoidea?
XI. (Pajzsmirigy Nap) *2002. április 24.*
Szervező: *Prof. Dr. Szabolcs István*
Helye: Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest, XIII., Szabolcs u. 33. Oktatási épület 2. terem
Az endokrin centrumok közös továbbképző konferenciái belgyógyászok, gyermekgyógyászok, nőgyógyászok, endokrinológus jelöltek, endokrinológusok és doktori iskolák hallgatói számára
A tanfolyamok akkreditáltak.
A részvételi díj naponként 1000 Ft, amelyet szponzori támogatásból fedezünk.
Jelentkezés: OGYK 1389 Budapest Pf. 112. vagy tel. és fax: 359-42-64 (titkárnő), e-mailen goth@hiete.hu vagy szabolcs@hiete.hu
Jelentkezés a helyszínen is lehetséges.
Hypophysis Nap
2002. április 17. (szerda)
10.00–10.25 Angiogenezis az ép és kóros hypophysisben *(Dr. Tóth Béla)*
10.25–11.00 Hypophysis daganatok patogenezise *(Prof. Dr. Kovács Kálmán,* Kanada)
11.00–11.25 Prolactinomák egyes speciális kérdései *(Prof. Dr. Góth Miklós)*
11.25–11.55 Van-e indikációja a látszólag nem funkcionáló hypophysis adenomák gyógyszeres kezelésének? *(Prof. Dr. Gláz Edit)*
11.55–12.25 Acromegalia és egyéb daganatok *(Prof. Dr. Rácz Károly)*
13.25–13.55 Panhypopituitarismus és osteoporosis *(Dr. Lakatos Péter)*
13.55–14.20 Miben van konszenzus a gyermekkori GH kezelést illetően? *(Prof. Dr. Péter Ferenc)*
14.20–14.50 A Cushing kór (corticotrop adenoma) idegsebészeti kezelésének nehézségei *(Dr. Czirják Sándor)*
15.10–15.30 Növekedési hormon és a szív *(Dr. Csillag József)*
15.30–15.55 Centrális hypogonadismus: fertilitás, kezelés *(Prof. Dr. Szabolcs István)*
15.55–16.00 Zárszó
Quo vadis, glandula thyreoidea?
XI. *2002. április 24. (szerda)*
10.00–10.30 Iodide symporter for diagnosis and treatment of thyroidal and nonthyroidal malignancies *(Dr. Christine Spitzweg,* Mayo Clinic, Rochester)
10.40–11.00 Új lehetőségek a follicularis neoplasiák cytologiai differenciálásában *(Prof. Dr. Bodó Miklós)*
11.15–11.30 A contralateralis papillaris carcinoma klinikai jelentősége *(Dr. Konrády András)*
11.45–12.00 Rutin calcitonin screening nodosus strumában? *(Prof. Dr. Földes János)*
12.40–13.00 Túlélésbecslés pajzsmirigydaganatokban *(Prof. Dr. Ésik Olga)*
13.15–13.30 A humán TRAK assay. Előrelépés? *(Prof. Dr. Péter Ferenc)*
13.45–14.00 Thyroxin malabsorptio *(Dr. Nagy Endre)*
14.15–14.30 A struma ovarii *(Prof. Dr. Balázs Csaba)*
14.45–15.00 Subclinicus hypothyreosis update *(Dr. Görömbey Zoltán)*
15.15–15.45 Mit írtak 2001-ben a pajzsmirigybetegségek kezeléséről? *(Prof. Dr. Szabolcs István)*
15.45–16.00 Henning-Chinoin-Sanofi-Synthelabo Díj átadása

Pályázati felhívás
A **Magyar Endokrinológiai** és **Anyagcsere Társaság** díszoklevélből és 200 svájci frank értékű forintösszeg pénzjutalomból álló *„MEAT Ifjúsági Díjra"* hirdet pályázatot.
A pályázaton 35 év alatti MEAT tagok, az endokrinológia, neuroendokrinológia tárgykörébe tartozó, 2001-ben vagy 2002-ben megjelent (közlésre elfogadott) első szerzős dolgozattal vehetnek részt.
A dolgozatokat *2002. április 15-ig* a MEAT főtitkárának kell beküldeni.
További felvilágosítás:
Dr. Rácz Károly MEAT főtitkár,
Semmelweis Egyetem Budapest,
II. Belklinika 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

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

A **Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Gyermekklinika** és a **Debreceni Akadémiai Bizottság Orvosi Osztálya** tisztelettel meghívja a *Gyermekklinika tudományos ülésére.*
Időpont: *2002. március 25. 18.00 óra*
Helyszín: DAB Székház előadóterme (Debrecen, Thomas Mann u. 49.)
Program:
Bevezető: *Prof. Dr. Oláh Éva* egyetemi tanár, klinikaigazgató
Dr. György Ilona: Modern diagnosztikus és terápiás módszerek a gyermekkori epilepszia kezelésében
Prof. Dr. Ilyés István, Dr. Felszeghy Enikő: Autoimmun pajzsmirigy betegségek gyermekkorban
Dr. Nagy Béla: A XIII-as faktor a bronchoalveoláris felszínen a hörgőrendszer és a tüdő idült gyulladásos folyamataiban
Dr. Mogyorósy Gábor: A minőség mérésének lehetőségei a gyermekkardiológiában
Dr. Nemes Éva: Specifikus antitest meghatározás jelentősége humorális immundeficienciában
Dr. Csízy István: A szöveti microcirculatio mérése kísérletes ureter neoimplantációt követően
Dr. Kiss Csongor: Hematopoieticus citokinek hatása leukaemia sejtek klonális szaporodására
Dr. Oláh Éva: Korszerű genetikai módszerek alkalmazása gyermekkori malignus kórképekben
A Gyermekklinika fiatal orvosai poszteren mutatják be munkáikat.
A tudományos ülést követően szeretettel várjuk vendégeinket egy koccintásra az emeleti galérián.

Az Orvosi Hetilap *2002, 143, 279.* oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXIX. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

III. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság
Időpontja: *2002. április 12.*
A Magyar Fallabda Szövetség és a Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre 2002-ben hagyományosan áprilisban rendezi meg *III. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot,* a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben (1031 Budapest, Nánási út 67.)
Nagy örömünkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is. Ebben az évben egynaposra tervezzük a versenyt, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozhasson. Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti baj-

nokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre. Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. A napot állófogadással egybekötött ünnepélyes díjátadás zárja.
A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 4000,- Ft/fő
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.
A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.
Érdeklődés és jelentkezés:
Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda
Tel.: 374-7030, 331-5627,
Fax: 312-1582
E-mail: vamos@congress.blavo.hu

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Orvosi berendezéseket forgalmazó multinacionális cég magyarországi leányvállalata keres *2 fő munkatársat kereskedelmi képviselői, applikációs specialista* munkakörbe.
Ideális jelölt aneszteziológiában, intenzív ellátásban jártas orvos, aneszteziológus szakasszisztens vagy orvosi műszermérnök képzettséggel rendelkezik.
Alapkövetelmény a jogosítvány és az angol nyelvtudás is.
Jelentkezni a 251-8575-ös telefonon lehet.
Szakmai önéletrajzot a 251-9994-es faxra, illetve az info@draeger-medirex.hu címre kérjük megküldeni.

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet az *Égés és Plasztikai Sebészeti Osztály osztályvezető főorvosi* állás betöltésére: Pályázati feltételek:
Sebészeti, égés-plasztikai sebészeti szakvizsga, min. 10 év égés-sebészeti betegellátásban szerzett gyakorlat.
Előny: vezetői gyakorlat
A pályázatok elbírálásánál a bizottság figyelembe veszi a jelölt tudományos tevékenységét, szakmai-közéleti aktivitását, valamint idegen nyelv ismeretét.
A pályázathoz csatolni szükséges:
– részletes szakmai önéletrajzot,
– képesítést igazoló okiratok másolatát,
– alapnyilvántartásról szóló igazolást,
– kamarai tagsági igazolást,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt,
– az osztály működésére vonatkozó szervezési-vezetési elképzeléseket,
– hozzájárulást ahhoz, hogy a pályázatot elbírálók a pályázatot megismerhessék.
A pályázatokat az Intézmény címére (1096 Budapest, IX. Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani.

Az **Országos Onkológiai Intézet** (1122 Budapest, Ráth György u. 7–9.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Daganatpatológiai Osztályra főorvosi munkakörbe, osztályvezető főorvosi* megbízással.
Feltételek:
– kórbonctan-kórszövettani szakvizsga,
– tudományos minősítés,
– onkológiai diagnosztikában való jártasság,
– nyelvismeret (angol vagy német).
Bérezés: megegyezés szerint.
A pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– bizonyítványok másolatai,
– erkölcsi bizonyítvány, továbbá
– hozzájárulás ahhoz, hogy az illetékes bizottság a pályázati anyagot megismerje.
A pályázatot az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül az Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának kell benyújtani.

Az **ORFK Bűnügyi Szakértői- és Kutatóintézet** *Orvosszakértői Osztálya* üres *orvosszakértői* státusának betöltésére keres:
– általános orvosi diplomával rendelkező *igazságügyi orvostan és patológia* iránt érdeklődő munkatársat, vagy
– *igazságügyi orvostani* és/vagy *patológus szakvizsgával* rendelkező, vagy ezen szakvizsga előtt álló munkatársat.
A jelentkező feladata kórszövettani, humánbiológiai vizsgálatok végzése.
A jelentkezés feltételei:
– magyar állampolgárság,
– büntetlen előélet.
Bérezés megegyezés szerint.
A jelentkezést önéletrajzzal kérjük az ORFK Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézet, Orvosszakértői Osztály
1903 Budapest, Pf: 314/4 címre megküldeni.
Telefon: 252-7000/14-049 mellék

Budai könyvelőiroda vállalja egészségügyi BT-k, KFT-k könyvelését felelősséggel, visszamenőlegesen, nagy gyakorlattal, *havi tízezer Ft-tól kezdődően*. Könyvelési anyagért házhoz megyünk.
Tel.: 06-20-9-51-53-51

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

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

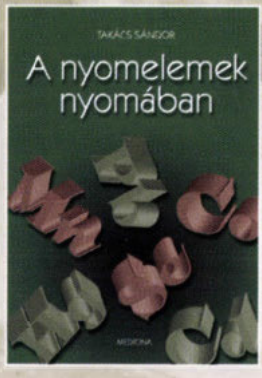
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



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

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



Takács Sándor

A nyomelemek nyomában

A nyomelemek iránti érdeklődés az utóbbi időben sem csökkent, széles körű alkalmazásuknak (talajjavítás, takarmányok dúsítása, gyógyászati felhasználás) lehetünk tanúi. A szerző reális képet ad a nyomelemek környezeti előfordulásáról, a hatásirányairól, az emberi szervezetben játszott kóroki szereéről.

Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 266 oldal
Bolti ár: 1580 Ft

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.

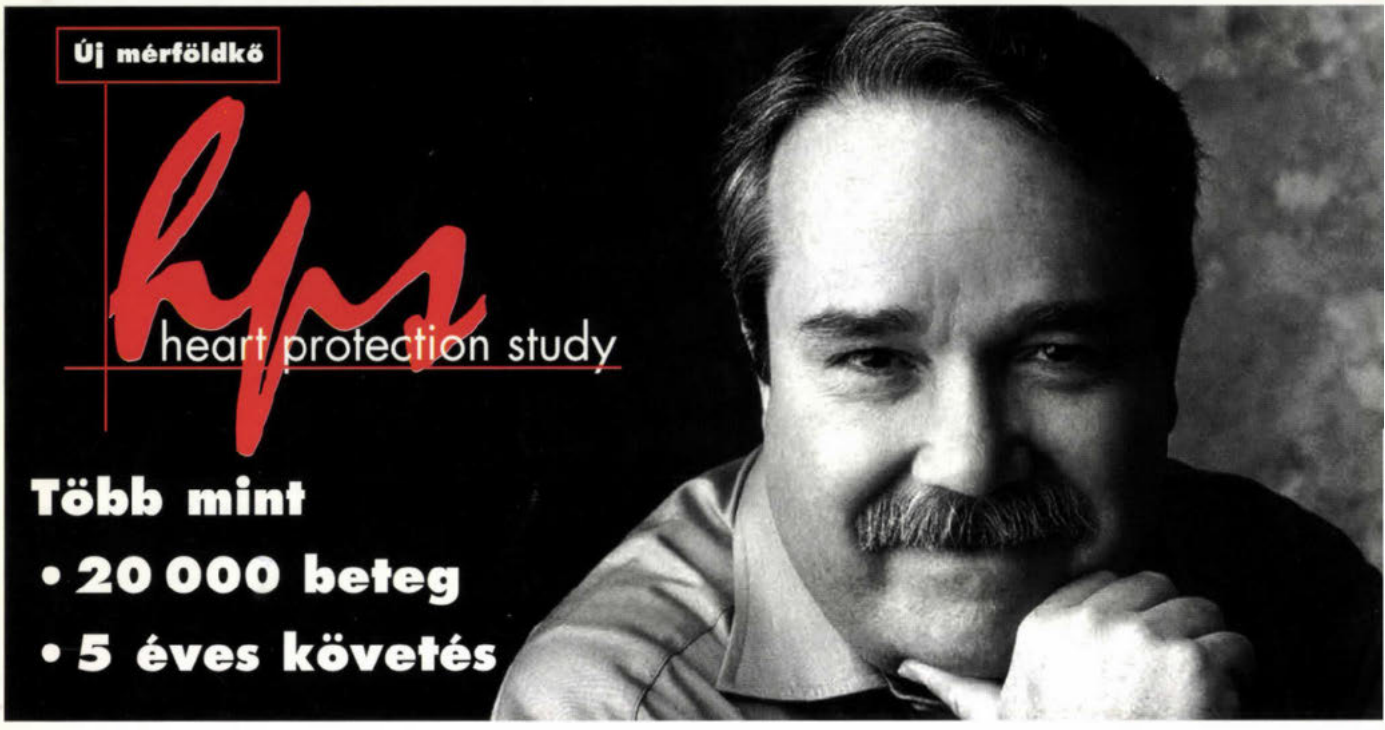
Formátum: 168 × 238 mm *Terjedelem:* 484 oldal *Bolti ár:* 4300 Ft

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

Az Oxfordi Egyetem vizsgálata

Heart Protection Study ZOCOR-ral

Az eddigi legnagyobb lipidcsökkentő vizsgálat



Kockázatcsökkenés magas rizikójú betegek széles körében[1]

- **Koronáriabetegség nélkül is**
- **Koleszterinszinttől függetlenül is**

Ismét igazolt biztonságosság

heart protection study

MSD

A ZOCOR felírása előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

ZOCOR®
(simvastatin, MSD)

ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ

Referencia
1. Collins R. Presentation at the American Heart Association 2001 Scientific Sessions, Anaheim, California, USA: November 13, 2001.
02-03-ZCR-02-H-06-J
http://www.hpsinfo.org

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 12. szám 2002. március 24.

490 Ft

A myocardium-prekondicionálás és gyakorlati jelentősége 587

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Primer hyperparathyreosis miatt végzett műtéteket követő kalciumanyagcsere-változások 597

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Egyéves növekedési hormon pótló kezelés hatása növekedési hormon hiányos felnőttek szérumbeli tumormarkerszintjeire 601

KAZUISZTIKA

Alopecia képében manifesztálódó subcutan panniculitisszerű T-sejtes lymphoma 607

HORUS

Egy szabad géniusz életrajza 611

1901-ben adták át először a Nobel-díjakat 614

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 617

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 635

BESZÁMOLÓK 636

HÍREK 637

ELMÉLETI ORVOSI KÖZÖS KÖNYVTÁRA



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 12 • 585–640 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

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

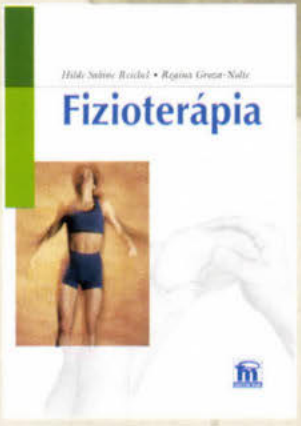


Albrecht Mária

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



Reichel • Groza-Nolte

Fizioterápia

Fordította: Cholnoky Péter

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

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

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

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 12. szám – 2002. március 24.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős 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 12. szám – 2002. március 24.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 24., 2002. Volume 143. No. 12.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A myocardium-prekondicionálás és gyakorlati jelentősége
Hejjel László dr., Rőth Erzsébet dr. 587

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Primer hyperparathyreosis miatt végzett műtéteket követő kalciumanyagcsere-változások
Berczi Csaba dr., Balogh Ádám dr., Balázs György dr., Lukács Géza dr. 597

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Egyéves növekedési hormon pótló kezelés hatása növekedési hormon hiányos felnőttek szérumbeli tumormarkerszintjeire
Hubina Erika dr., Kovács László dr., Szabolcs István dr., Rimanóczy Éva dr., Czirják Sándor dr., Góth Miklós dr. 601

KAZUISZTIKA

Alopecia képében manifesztálódó subcutan panniculitisszerű T-sejtes lymphoma
Török László dr., Gurbity Pálfi Tímea, Kirschner Ágnes dr., Krenács László dr. 607

HORUS

Egy szabad géniusz életrajza
Juhász-Nagy Sándor dr. 611

1901-ben adták át először a Nobel-díjakat
Vértes László dr. 614

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 617

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 635

BESZÁMOLÓK 636

HÍREK 637

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 639

Myocardial preconditioning
Hejjel, L., Rőth, E. 587

CLINICAL STUDIES

Changes in calcium metabolism after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism
Berczi, Cs., Balogh, Á., Balázs, Gy., Lukács, G. 597

ORIGINAL ARTICLES

Serum tumor marker levels during a 12-months growth hormone replacement therapy in patients with adult growth hormone deficiency
Hubina, E., Kovács, L., Szabolcs, I., Rimanóczy, É., Czirják, S., Góth, M. 601

CASE REPORTS

Panniculitis-like T-cell lymphoma clinically manifested as alopecia
Török, L., Gurbity, P. T., Kirschner, Á., Krenács, L. 607

HORUS

Life of a free genious
Juhász-Nagy, S. 611

Nobel Prize was first awarded in 1901
Vértes, L. 614

FROM THE LITERATURE 617

LETTERS TO THE EDITOR 635

CONGRESS REPORTS 636

NEWS 637

A myocardium-prekondicionálás és gyakorlati jelentősége

Hejjel László dr.[1] **és Rőth Erzsébet dr.**[2]

Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Általános Orvostudományi Kar, Szívgyógyászati Klinika (igazgató: Papp Lajos dr.)[1]
Kísérletes Sebészeti Intézet (igazgató: Rőth Erzsébet dr.)[2]

A szerzők a történeti előzmények rövid áttekintését követően a szív prekondicionálásának élettani alapjait ismertetik receptorok, szignalizáció és végrehajtó fehérjék szintjén. Tárgyalják a prekondicionálás klasszikus és késői (second window) formáját, valamint az utóbbi kapcsolatát a hősokkproteinekkel. Myocardialis ischaemia során az előzetes prekondicionálás mint endogén adaptációs mechanizmus hatékonyan csökkenti a szívizom-károsodás mértékét nem csak állatkísérletben, hanem emberi szív esetén is. Az állapot tervezett kiváltása vagy erősítése új terápiás eszköz lehet az ischaemiás betegségek kezelésében. A hatékonyságot és a betegek biztonságát, kényelmét figyelembe véve a jövőben fog eldőlni, hogy milyen gyógyszerek vagy más, nem farmakológiai módszerek kerülnek klinikai alkalmazásra a mindennapi gyógyító munkában, hatékonyan kiaknázva az endogén adaptációban rejlő lehetőségeket.

Kulcsszavak: szívizom-ischaemia, prekondicionálás, szívizomvédelem

Myocardial preconditioning. The authors review the history and physiological basis of myocardial preconditioning including its receptors, signalization and effectors. The classical and delayed (second window) type of preconditioning and relations of the latter to heat shock proteins are discussed. Preconditioning as a form of endogenous adaptation effectively reduces the degree of myocardial injury during a subsequent ischaemia in experimental models and in human as well. Intentional triggering or augmentation of the condition may become a new therapeutic tool in the treatment of ischaemic diseases. Utilizing the advantages of endogen adaptation, the optimal drug or procedure to be applied in the routine clinical practice will come out in the future considering its efficacy and the safety and convenience of the patient.

Key words: myocardial ischemia, preconditioning, myocardial preservation

Az ischaemiás szívbetegségek gyógyszeres, intervencionális kardiológiai és sebészi kezelésének utóbbi években észlelt gyökeres változása jórészt az alapkutatások és a műszaki fejlesztések újabb és újabb eredményeinek köszönhető. Továbbra is kulcskérdés a myocardium-károsodás mérséklése, illetve megelőzése, amely a szívizom-ischaemia komplexitásának megfelelően több oldalról is megközelíthető: ionmozgások, metabolizmus, energiafelhasználás, szabad gyökök, apoptosis, hősokkproteinek, neuroendokrin hatások, citokinek, immunrendszer, remodeling stb. Az endogén adaptációs mechanizmusok között a myocardium-protekció vonatkozásában legígéretesebb lehetőség a prekondicionálás, mely több szálon indult útjára.

Noble 1943-ban talán elsőként írta le a szervezet kisebb traumákat követő fokozott tűrőképességét. *Janoff* 1964-ben publikált cikkében „prekondicionálás"-nak nevezte a stressz indukálta fokozott ellenállóképességet az egyed szintjén (28).

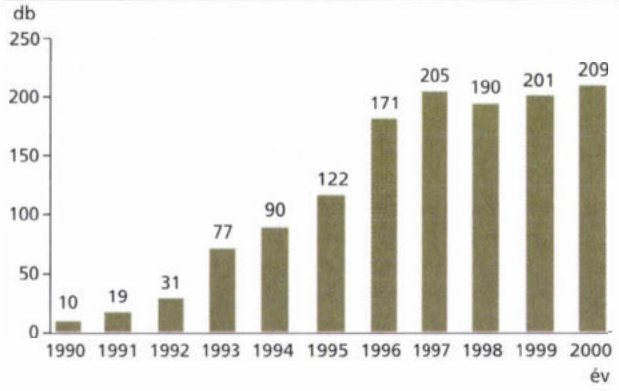
A 60-as évek elején Ritossa a *Drosophila* politen kromoszómáin tanulmányozta a génexpressziót. Akkoriban a fénymikroszkópban is jól látható óriáskromoszóma-„puffok" megjelenése és lokalizálása volt a génaktivitás közvetlen vizsgálatának egyetlen elérhető módszere. Egy véletlen kapcsán magasabb hőmérsékletre állított inkubátorban tartott muslicák nyálmirigyének óriáskromoszómáin új „puffok" megjelenését észlelte. Megismételve a kísérletet, ugyanazon gének expresszióját figyelte meg különböző fejlődési stádiumban levő, más-más Drosophila-fajok különböző sejtjeinek politen kromoszómáin hősokk, anoxia, és a sejtlégzés szétkapcsoló ágensei (dinitrofenol, szalicilát) hatására egyaránt, ráadásul igen gyorsan, 2–3 percen belül! Tehát egy (ártalmas) környezeti tényező által jól reprodukálhatóan indukált génexpressziót fedezett fel *Ritossa* (40). Később a képződő fehérjéket azonosították és hősokkproteineknek nevezték el, melyeknek manapság molekulatömegük szerint több családja ismert. Az igen konzervatív szekezetű „stresszproteineket" eddig minden vizsgált fajban sikerült kimutatni fiziológiás körülmények között is, stressz hatására viszont sokszorosára emelkedik mennyiségük. Egyetemességük és nagyfokú konzervativitásuk alapján esszenciálisak minden sejt, szövet és élőlény fennmaradásához. Szerepük sokrétű: az újonnan szintetizált fehérjék érésében, csomagolásában, intracelluláris transzportjában, térbeli szerkezetük megőrzésében, a – valamilyen károsító tényező által – denaturált fehérjék újraoldásában vagy eliminálásában segédkeznek, ezért is nevezik őket molekuláris „chaperonnak", illetve „gardedámnak" (4). *Currie* 1988-ban írta le, hogy a szívizom hősokkválasza egyúttal az ischaemia ellen is relatív védettséget jelent (12).

Az adenozinkezelés direkt cardioprotectiv hatását *Ely és munkatársai* 1985-ben publikálták, miszerint izolált patkányszív-preparátumban ATP-konzerváló hatású ischaemia alatt, valamint a reperfusio során elősegíti az ATP-raktárak regenerálódását, melyek a funkció jobb visszatérését

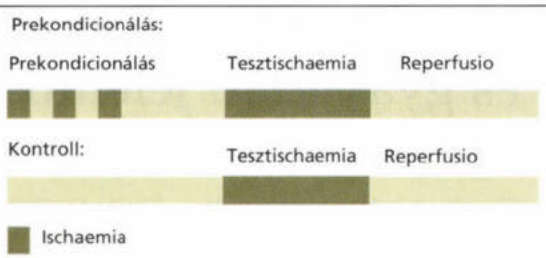
A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

eredményezik (16). *Lamping* már 1984-ben leírta a K_{ATP}-csatornát nyitó nicorandil (akkoriban ígéretes antianginás szernek tartották) myocardialis infarctust limitáló hatását állatkísérletben. Ugyanezt a nifedipin adásakor nem észlelte, holott a coronariaáramlást és az artériás középnyomást illetően a két szer hatása azonos volt (26). *Szekeres és munkacsoportja* a nyolcvanas évek derekán felismerte a prosztaglandin-I_2-(PGI_2-) előkezelés 48–72 óráig tartó antiischaemiás és antiarrhythmiás hatását, mely egyúttal a farmakológiai prekondicionálás első leírása volt (48). Azóta ismert, hogy többek között az adenozin és a PGI_2 – sokrétű cardiovascularis hatásuk mellett – a prekondicionálás induktorai, a K_{ATP}-csatorna pedig legfőbb celluláris szintű effektora (34, 38, 44, 59).

Reimer és *Murry* 1986-ban repetitív coronariaocclusio alkalmazásával tervezték elkülöníteni az ATP-hiány és a felgyülemlő katabolitok kóroktani szerepét az ischaemia során. Az ATP-hiány fokozódására és a katabolitok kimosására számítottak. Ezzel szemben a második occlusiót követően nem csökkent tovább az ATP, sőt egy másik kísérletsorozatban a necrosis kialakulását is megelőzte az előkezelés. Ezzel megdőlt az a korábbi nézet, miszerint a repetitív ischaemia infarctushoz vezethet (39). A szerzők tehát felismerték és bizonyították a szív intermittáló coronariaocclusio általi prekondicionálását állatkísérletes modellben, egyúttal valószínűsítették emberben is a jelenséget anginás epizódok kapcsán (31), melyet elsőként *Yellon és mtsai* igazoltak (58). Később egymástól függetlenül *Kloner* (25) és *Ottani* (36) nagyobb számú betegen is leírta az acut myocardialis infarctust megelőző angina cardioprotectiv hatását, vagyis az ishaemiás prekondicionálást, mely napjaink egyik legjobban kutatott témájává nőtte ki magát *(1. ábra)*. Kísérletes *in vivo* modellben egy koszorúérág néhány percig tartó, teljes vagy szubtotális leszorításával, vagy *ex vivo* szervpreparátumon a perfusio átmeneti megállításával (globális ischaemia) idézik elő az ischaemiát, melyet rövid reperfusio követ. Általában egy-négy ciklussal indukálható legegyszerűbben relatív védettség egy néhány órán belül bekövetkező tartós ischaemia ellen *(2. ábra)*. A leírt eljárást és a jelenséget egyaránt ischaemiás prekondicionálásnak nevezik. Yellon megfigyelése alapján a „védett állapotnak" van egy második fázisa is 12-72



1. ábra: A MedLine-on nyilvántartott, „preconditioning heart" kifejezést tartalmazó publikációk számának alakulása 1990–2000 között



2. ábra: Az ischaemiás prekondicionálás vázlata: háromszor ötperces ischaemia ötperces reperfusio közbeiktatásával előzi meg a 30 perces tesztischaemiát a példában. A kontrollcsoport nem kapott előkezelést a 30 perces ischaemia előtt. A 30 perces reperfusio alatt mérik a kamrafunkciót, ritmuszavarok gyakoriságát, enzimkiáramlást stb., ezt követően történik a szív feldolgozása: nagy energiájú foszfáttartalom, antioxidáns kapacitás stb. vizsgálatával

órával a kondicionáló beavatkozás után, melyet „second window"-nak vagy késői prekondicionálásnak nevezett, szemben a *Reimer* és *Murry* által előzőleg leírt korai vagy „klasszikus" prekondicionálással. A két fázis hátterében különböző intracelluláris mechanizmusok állnak: az első fázisban meglévő fehérjék, elsősorban membránfehérjék működése változik, míg a második fázisban a stressz által indukált, *de novo* szintetizált fehérjék – többek között hősokkproteinek, antioxidáns enzimek – cytoprotectiv hatása érvényesül (28, 59).

A prekondicionálás triggerei és receptorai

Rövid ischaemiás epizódokon kívül számos egyéb módszerrel és biológiailag aktív vegyülettel előidézhető a prekondicionálás, mely egy bizonyos időn belül bekövetkező ischaemia ellen relatív védelmet ad. Ez a jelenség a kereszttolerancia (cross-tolerance), mely potenciálisan terápiás lehetőségeket rejt magában.

A farmakológiai prekondicionálás tanulmányozását bonyolítja, hogy a különböző fajokban – beleértve az embert is – az egyes szerek más-más mértékben, vagy egyáltalán nem hatékonyak, illetve a prekondicionálás klasszikus és/vagy késői fázisát vagy csak a védelem egy bizonyos részét idézik elő. Az adenozin és adenozin-A_1-agonisták, acetil-kolin, angiotenzin, bradikinin, endothelin, interleukinek, nitrogén-monoxid (NO), noradrenalin (α_1-adrenergek), opioidok, prosztanoidok bizonyítottan képesek kiváltani a prekondicionálást. Az egyes anyagok ischaemiás prekondicionálás mechanizmusában betöltött természetes szerepét támasztja alá, hogy például a szelektív α_1-adrenerg-blokád, a reserpin indukálta noradrenalindepléció, továbbá adenozin-A_1, bradikinin-B_2 vagy opioidantagonisták megelőzik a védettség kialakulását. A nukleozidtranszportot gátló draflazine, mely megakadályozza az adenozin visszavételét a sejtbe, vagy a bradikinin lebontását gátló ACE-inhibitor perindoprilat (21) képes fokozni a prekondicionálás hatékonyságát. Humán vonatkozásban az adenozin látszik a legfontosabb mediátornak, míg például patkány esetében nem jelentős a szerepe (24, 28, 46, 59).

A bakteriális endotoxin (59), valamint az intracelluláris kaszkád és az effektorok egyéb, tisztázatlan vagy ismert úton ható aktivátorai (lásd ott) szintén előidézik a prekondicionálást. A gyors kamrai elektromos ingerlés által okozott átmeneti ischaemia (53), vagy a fokozott falfeszülés a gadoliniummal blokkolható feszülésérzékeny membránreceptor közvetítésével (59), a tranziens glukózdepriváció valószínűleg a fokozott adenozinfelszabadulás (2) vagy a redukált metabolizmus (17) útján mind-mind induktorok lehetnek. Vita tárgya vagy inkább nézőpont kérdése, hogy a Ca^{++}-terhelés (28), a szabad gyökök (13, 34, 41), a pH-csökkenés, az ATP-depléció, a metabolizmus cianiddal való gátlása (17), a glutationvesztés (10) intracelluláris stresszorként a prekondicionálás triggerei vagy inkább mediátorai, amennyiben valóban szerepet játszanak annak kiváltásában. Mindenesetre tény, hogy a szabadgyökfogó és SH-donor dimetil-tiourea- (13) vagy az N-acetil-cisztein- (10) előkezelés megakadályozza az ischaemias prekondicionálást, a laktátexpozíció viszont önmagában nem idéz elő védettséget (1).

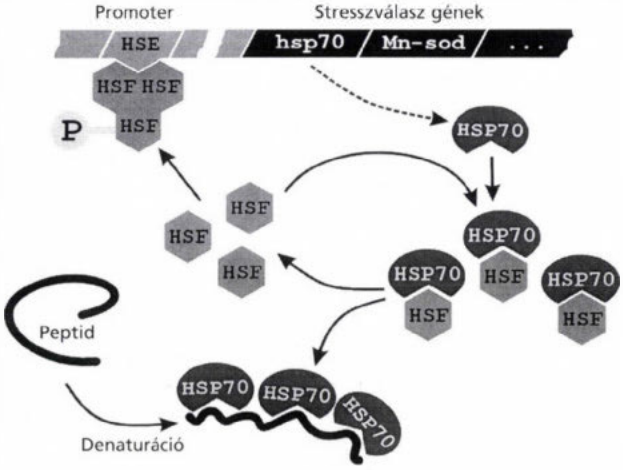
A prekondicionálás késői fázisában minden bizonnyal szerepet játszó hősokkproteinek indukciója számos – ha nem bármely – fizikai (hő, hideg, ozmotikus stressz, a myocardium fokozott feszülése) és kémiai (ischaemia, hypoxia, szabad gyökök, kalciumtúltöltés, nehézfémek), potenciálisan sejtkárosító ingerrel elérhető. A keresztolerancia jelensége ez esetben is fennáll, ami érthető, ha belegondolunk, hogy sejtszinten a különböző károsító tényezők nagyon hasonló sérüléseket okoznak. Citokinek, gyulladásos mediátorok, proteázok szintén indukálhatják a fokozott hősokkprotein-termelést (4, 28, 59). A szabadgyökfogó merkaptopropionil-glicin-előkezelés megakadályozza a hő által indukált reakciót, jelezve az oxigénradikálok trigger, illetve mediátor szerepét (57). A hazai fejlesztésű hidroxilaminszármazék bimoclomol egy nem ártalmas hősokkprotein-koinduktor, mely az ischaemias szívben cytoprotectiv és antiarritmiás hatású (32).

Tovább színezi a prekondicionálás jelenségét, hogy a különböző indukáló ágensek és ingerek sokszor csak a vizsgált paraméterek egy részében és egy bizonyos időintervallumon belül eredményeznek kedvező változást, míg a többiben nem (például infarctusméret versus ritmuszavarok gyakorisága, vagy ATP-raktárak versus funkció megőrzése). A prekondicionálás indukciójában felvetődik több mediátor együttes hatásának összegzése a kinázkaszkád valamelyik pontján (11, 29, 59).

Intracelluláris jelátvitel

Számos exogén eredetű vagy az ischaemia hatására a sejtekből felszabaduló agonista képes prekondicionálást előidézni. A receptorok egy része (adenozin, opioid, bradikinin) G-proteinhez kötött.

A receptorhoz kötődő agonista hatására a három különböző alegységből álló G-protein szabaddá váló és GTP-t hidrolizáló α-alegységei aktiválják a foszfolipáz C-t és/vagy D-t (PLC/D), melyek a membrán foszfatidilinozitol-biszfoszfátot inozitol-triszfoszfátra és diacil-glicerolra hasítják ($PIP_2 \rightarrow IP_3 + DAG$). Ez utóbbi a proteinkináz C-t a membránhoz köti (transzlokáció) és aktiválja. A prekondicionálás gátolható a G-protein-blokádot okozó pertussistoxinnal vagy a PKC inhibitoraival (polymyxin-B, celrythrine, staurosporin), az utóbbi aktivátoraival (1,2-dioctanoyl-sn-glicerol) pedig kiváltható az állapot. A mikrotubulusblokkoló colchicinnel, mely lehetetlenné teszi a PKC transzlokációját, szintén megakadályozható a védelem kialakulása. A transzlokációnak szerepe lehet a prekondicionált állapot fenntartásában is (memóriaeffektus). A proteinkináz C foszforiláció útján módosítja a K_{ATP}-csatornákat, szerkezeti és még egyéb szabályozó fehérjéket *(3. ábra)*. A PKC-nek 12 izotípusa ismert, melyek egy része valószínűleg a prekondicionálás más-más végpontjáért felelős (PKCη-funkcionális védelem, PKCδ-acidosis és necrosis megelőzése). Ugyanakkor a különféle módon indukált védelemben más izoenzimek transzlokációját igazolták (11, 24, 28, 59).

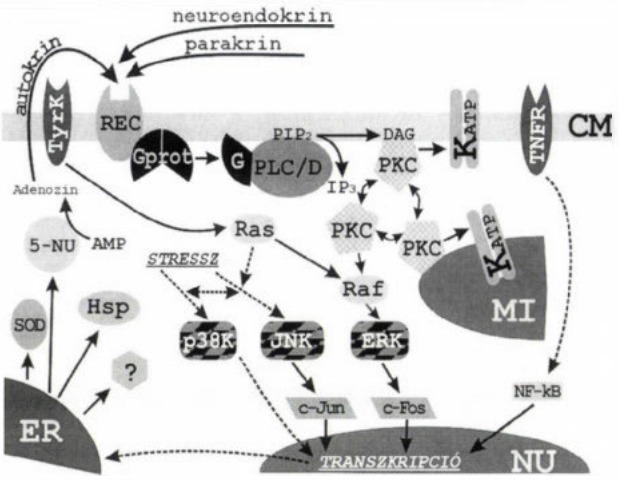


3. ábra: A hősokkfaktorciklus vázlata. A denaturált peptid szabaddá vált hidrofób részéhez nagyobb affinitással kötődik a HSP70, mint a HSF-hez. A szabaddá vált HSF homotrimereket képez, melyek foszforilált állapotban kötődnek a stressz indukálta fehérjék génjének promoter régiójához, a heat shock element-hez, és fokozzák a transzlációt.
HSP70 = 70 kD hősokkprotein; HSF = hősokkfaktor; HSE = heat shock element; hsp70 = a HSP70 génje; Mn-SOD = szuperoxid dizmutáz

Másik, több jelátviteli folyamatban szereplő elem a tirozinkináz, melynek membránhoz kötött és citoplazmatikus formája ismert.

Az előző csoporthoz tartozik például a PDGF-receptor (platelet-derived growth factor). A tirozinkináz-inhibitor genistein megakadályozza a prekondicionálást patkány- és nyúlszíven, ugyanakkor sertésben csak a PKC-gátló staurosporin együttes adásával blokkolható teljesen a prekondicionálás. A tapasztalt párhuzamos jelátvitel növeli a rendszer redundanciáját *(4. ábra)* (11, 34, 28, 59).

A fent ismertetett két proteinkináz egy nagyobb kinázkaszkád része. A sejtciklust, génexpressziót és egyéb folyamatokat szabályozó, igen konzervatív MAPK-szupercsalád (mitogen activated protein kinase) három szubcsaládja ismert: a G-proteinhez kapcsolódó, illetve tirozin-kináz-receptorok által aktivált ERK (extracellularly responsive kinase), valamint a két „stress-responsive" mitogén által aktivált proteinkináz szubcsalád, a c-jun N-terminalis kinázok és a p38-MAPK-ok *(4. ábra)*. A cytoprotectio mellett MAPK-szupercsalád tagjai felügyelik többek között a sejthalált, apoptosist, sejtosztódást (daganatképződés!), génexpressziót, továbbá a myofibrillaris rendszer és a cytoskeleton szabályozását. A tumornecrosis faktor (TNF) és valószínűleg más citoki-



4. ábra: A klasszikus és a késői prekondicionálás sejtszintű mechanizmusa. Magyarázat a szövegben.
CM = citoplazmamembrán (sarcolemma); ER = endoplazmatikus retikulum; MI = mitochondrium; NU = sejtmag; TyrK = tirozinkináz; Rec = G-protein asszociált receptor; TNFR = tumornecrosis faktor receptor; Gprot = G-protein; G = G-protein alfa-alegysége; PLC/D = foszfolipáz C/D; PKC = proteinkináz C; PIP_2 = foszfatidilinozitol-biszfoszfát; DAG diacil-glicerol; IP_3 = inozitol-triszfoszfát; K_{ATP} = ATP-függő káliumcsatorna; SOD = szuperoxid dizmutáz; Hsp = hősokkproteinek; 5-NU = 5-nukleotidáz; AMP = adenozin-monofoszfát; Ras és Raf = sG-proteinek; p38K és JNK és ERK = mitogén által aktivált proteinkinázok (MAPK); NF-κB = nukleáris faktor-kappa B; ? = egyéb stresszindukált fehérjék; c-Jun és c-Fos = celluláris onkogének (transzkripciót szabályozó fehérjék). A leegyszerűsített vagy részben ismert útvonalakat szaggatott nyíl jelzi

nek az előzőektől független úton, a nukleáris faktor-kappa-B (NF-κB) transzkripciós faktor közvetítésével szintén képesek prekondicionálást előidézni (11, 28, 34, 45, 59).

A szabad gyökök közvetlenül is képesek befolyásolni a proteinkinázok, a foszfolipázok, egyéb szabályozó fehérjék és ioncsatornák működését. A kondicionálás során adott gyökfogók megakadályozzák a védelem kialakulását (10, 13, 41).

A citoplazmában levő, AMP → adenozin átalakulást katalizáló 5`-ektonukleotidáz enzim gátlásával megelőzhető az ischaemias prekondicionálás, utalva az enzim mediátor szerepére. Az intracelluláris Ca^{++}-ion nem csak a kontrakció, hanem számos más folyamat szabályozásában, az ischaemia-reperfusio okozta károsodásban is főszereplő. Ca^{++}-csatorna-blokáddal megelőzhető, a sarcoplasmás retikulum Ca^{++}-csatorna gyógyszeres nyitásával pedig előidézhető a védettség kialakulása. Kérdéses, hogy a kalcium a prekondicionálásban inger vagy inkább másodlagos hírvivő. Az intracelluláris Ca^{++}-oszcillációk minden bizonnyal résztvevői a prekondicionálás indukciójának és fenntartásának (28).

Celluláris effektorok

A prekondicionálás korai fázisában a legfontosabb effektor a K_{ATP}-csatorna, mely egy korábbi feltételezés szerint „szabályozó szelepként" működik a sejtekben. Alacsony intracelluláris ATP-koncentráció hatására kinyílik, a kifelé irányuló K^+-áram rövidíti az akciós potenciált, ennek hatására alacsonyabb marad a citoplazmatikus Ca^{++}-szint, így mérséklődik a kontrakció ereje, valamint az energiafelhasználás.

Bármennyire is logikus a fenti teória, az akciós potenciál rövidülése nem korrelál az infarctus méretének csökkenésével, továbbá egyes K_{ATP}-csatorna-nyitók (bimakalim, cromakalim) annak ellenére védettséget idéznek elő, hogy nem befolyásolják az akciós potenciál időtartamát. A mitochondrium belső membránjában levő K_{ATP}-csatorna szelektív gátlásával (5-hidroxi-dekanoát), illetve nyitásával (nicorandil, diazoxid, BMS-191095) viszont befolyásolható a prekondicionálás. A pontosabb hatásmechanizmus még nem ismert, de annyi bizonyos, hogy mind a prekondicionálás kialakításában, mind pedig fenntartásában esszenciális a mitochondrialis K_{ATP} (11, 34, 59). Az ischaemiás sejt Ca^{++}-túltöltésében szerepet játszó Na^+/H^+-exchanger is lehet effektor, bár az exchanger gátlása és az ischaemiás prekondicionálás csak részlegesen additívak (59). A hypoxia hatására ATP-ázként működő F_1F_0-partikula gátlása (54) vagy a cytoskeleton szerkezeti változásai (11, 34) szintén szóba jövő végrehajtók, illetve mediátorok.

A prekondicionálás második fázisában a hősokkproteinek különböző típusain kívül még a kataláz, a szuperoxid dizmutáz és az indukálható nitrogénoxid-szintáz fokozott expresszióját is igazolták, tehát komplex génszintű válaszreakcióról van szó. A fehérjeszintézis inhibitorai – szemben a klasszikus prekondicionálásnál tapasztaltakkal – megakadályozzák a védelem kialakulását. Egyes tanulmányok a mitochondrialis K_{ATP}-csatorna szerepét itt is alátámasztják. Minden valószínűség szerint azonban még más faktorok is szerepet játszanak a késői prekondicionálásban (24, 28, 34, 57, 59).

A hősokkproteineket molekuláris tömegük szerint több családra osztják, többek között: Hsp27, Hsp70, Hsp90, Hsp110 (a génjeiket kisbetűvel jelölik mint: hsp27). Ezek közül a 70 kDalton tömegű a legjelentősebb és legintenzívebben kutatott család. Az indukálható forma a Hsp70, a konstitutív forma a Hsc70 (heat shock cognate). Az inzultus után perceken belül megjelenik a hsp70-mRNS, majd a Hsp70, mely a sejt összprotein-tartalmának akár 15–25%-át (!) is elérheti. Az állapot néhány órától két-három napig is fennállhat. Kívülről bevitt hsp70 gén vagy mutáció által több Hsp70-t expresszáló egyed szintén rezisztens az ischaemiás károsodással szemben (4). A hősokkproteinek és valószínűleg más stresszproteinek expressziója is a hősokkfaktorciklus szabályozása alatt áll *(4. ábra)* (30).

Intercelluláris kommunikáció, „távoli" prekondicionálás

A prekondicionálás megfigyelhető izolált sejteken vagy szövetdarabokon is, mint például a humán pitvari trabecula. Az ischaemiás sejtből felszabaduló adenozin és más anyagok autokrin módon az adott sejt, valamint parakrin úton a közeli sejtek citoplazmamembrán-receptorain fejtik ki hatásukat. Az adenozin és egyéb nukleozidoknak myocardiumra gya-

korolt hatásuk mellett jelentős szerepük van a koszorúér metabolikus adaptációjában is, melyet a K_{ATP}-csatorna-blokkoló glibenclamiddal meg lehet akadályozni (22). *Amrani és munkatársai* az egésztest hősokk hatására a szívben képződő Hsp70 jelentős részét az endothelsejtekben találták, az endothel szaponinnal történő eltávolítása után a myocardium-védelem nem alakult ki. A prekondicionált szívben levő szöveti macrophagokban szintén emelkedett Hsp70-tartalmat mutattak ki (28). Az adenozin és az adrenerg agonisták képesek csökkenteni a reperfusiós károsodásban fontos szerepet betöltő gyulladásos választ a csökkent TNF-termelés, a gátolt neutrophil adhézió, a macrophagok csökkent szuperoxid gyök és nitrogén-oxid produkciója által (28, 59). Tehát szoros kapcsolat igazolható (cross communication) a myocyta, az endothel és az immunsejtek között.

Az ischaemias prekondicionálás során nem csak az adott coronaria ellátási területe, hanem az egész szív prekondicionálódik. Még ennél is meglepőbb, hogy renalis (49), intestinalis (55) vagy akár végtagi (5) ischaemiával is prekondicionálható a szív! A háttérben vegetatív idegrendszeri és/vagy endokrin hatás állhat (interorgan communication) (59): kísérleti körülmények között a ganglionblokkoló hexamethoniummal, mások szerint a perifériás szerv reperfusiójának elhagyásával megelőzhető a távoli prekondicionálás (5).

A prekondicionálás komplex szabályozás alatt álló jelenség, melyben autokrin, parakrin és neuroendokrin hurkok vesznek részt, amit a fajok közötti eltérések mellett szintén figyelembe kell venni a különféle *ex vivo* kísérleti modellek – sejtkultúra, izolált szövet, krisztalloiddal perfundált izolált szív, vérrel perfundált izolált szív – klinikumba történő kivetítésekor.

Metabolikus és energetikai megfontolások

Régóta ismert, hogy a prekondicionálás késlelteti az ATP-raktárak kimerülését, a laktát felhalmozódását és az acidosis kialakulását a tesztischaemia során (17, 23, 24, 31, 58, 59). A háttérben a raktárak feltöltődése és/vagy a mérsékelt felhasználás állhat. A prekondicionált sejtben magasabb a kreatin-foszfát- és a glukóztartalom, míg kevesebb a glikogén (Murry in 24). Az ischaemia során a pH-esés később következik be, mint a foszfátraktárak kimerülése, utalva a csökkent felhasználás szerepére (23). A mitochondrialis F_1F_0-partikula gátlása szintén hozzájárulhat a makroerg-foszfátok megőrzéséhez (54).

Miyamae és mtsai in situ sertésszív-tanulmányukban a prekondicionált csoportra jellemző megőrzött nagyenergiájú foszfáttartalom nem befolyásolta a reperfusióban a stunningot (29), *Schjott* csoportja pedig a jobb pumpafunkció ellenére nem észlelt magasabb ATP- és kreatin-foszfátszintet vagy enyhébb acidosist a kontrollcsoporthoz viszonyítva izolált patkányszív esetén (42).

A prekondicionálás hatásai

A prekondicionálás által biztosított védelem mérsékli az ischaemia/reperfusio okozta károsodást, mely több paraméterrel is lemérhető. A reperfusióban a stunning és az esetleges necrosis csökkenti a kamrafunkciót, melyet a falmozgás, a nyomásváltozások, térfogatváltozások és az áramlás mérésével követhetünk. A metabolizmus *in vivo* elemezhető laktátkiáramlás, oxigénfelhasználás vagy pH-változás által, nukleáris mágneses rezonencia (NMR) spektroszkópiával direkt mérhető az intracelluláris foszfátok aránya és mennyisége, valamint kiszámítható az intracelluláris pH. A reperfusiós arrhythmiák, ischaemiás EKG-eltérések és a sejtszintű ionkisiklások (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}) szintén mérséklődnek a prekondicionálás által. A szövethomogenizátum redukált és oxidált glutationtartalma, illetve a kettő aránya, a szabadgyökfogó kapacitás mérése, ritkán alkalmazott módszerként a képződő szabad gyökök kvantitatív kimutatása is tükrözi a fokozott védelmet. A necrosis igazolható enzimkiáramlással (kreatininfoszfokináz, troponin T, troponin I), esetleg szcintigráfiával és pozitronemissziós tomográfiával (membránintegritás, illetve glukózakkumuláció igazolása), továbbá post mortem szövettani vizsgálattal vagy makroszkóposan különféle festési eljárásokkal. Az indukált stresszfehérjék mennyisége, illetve aktivitásuk (Hsp70, szuperoxid dizmutáz, kataláz stb.) vagy az mRNS-ük aránya szintén meghatározhatók a szövetből. A jobban megőrzött endothelfunkció is igazolható az endothel mediálta vasodilatatio előidézésével. A kísérleti állatok, illetve az izolált szivek túlélési aránya is lehet az egyik végpont. A klinikai gyakorlatban különbség mutatkozhat a rövid és hosszú távú túlélésben, a gyógyszerfelhasználásban, inotróp szer igényben, mechanikus keringéstámogatás szükségességében, az intenzív osztályon és kórházban töltött napok számában, a kórházi kezelés költségeiben (24, 28, 59).

Preklinikai megfigyelések

A szívátültetés és a többi extracorporalis szívműtét a rutinszerűen alkalmazott kardioprotektív eljárások ellenére reverzíbilis, ritkán irreverzíbilis morfológiai és funkcionális szívizom-károsodást okoz. Az egyre inkább térhódító kevésbé invazív coronariasebészet sokkal kisebb megterhelést jelent a beteg és a szív számára, viszont itt nem alkalmazható cardioplegia, mivel a szívmotor elkerülése céljából magának a szívnek kell biztosítani a megfelelő perctérfogatot a műtét alatt, a rajta végzett manipulációk „eltűrése" mellett. Az utóbbi években számos modellkísérletben bizonyították a prekondicionálás hatékonyságát és potenciális klinikai alkalmazhatóságát.

Több szerző leírta a humán pitvari izomszövet és kamrai izomsejtek ischaemiás és farmakológiai pre-

kondicionálását *in vitro* szimulált ischaemiával szemben (24, 59). A farmakonok közül kiemelendő az adenozin (38), az adenozin-A_1-agonista rPIA (24), a delta-opioid-agonista DADLE (3) és a K_{ATP}-csatornanyitó diazoxid (37).

Landymore – bárányokon végzett szívátültetés alkalmával az explantatio előtt ötperces globális ischaemiával majd tízperces reperfusióval prekondicionálta a szívet, mely kivédte a stunningot és megőrizte a nagy energiájú foszfátokat az implantált szívben (27). Izolált nyúlszíven a diazoxid fokozta a normotermiás K^+/Mg^{++}-cardiolplegia protektív hatását 30 perces ischaemia során (52). Más szerzők vérrel perfundált parabiotikus nyúlszíven 60 perces cardioplegia után nem észleltek additív védelmet a pinacidil kezelés által (15). Az inhalációs narcoticum isoflurane hatásmechanizmusában szintén szerepet játszik a K_{ATP}-csatorna, és a vártnak megfelelően az ischaemia előtt alkalmazva cardioprotectivnek bizonyult (9).

Tosaki és munkatársai szerint a streptozotocin-indukálta diabeteses patkányok szíve nem prekondicionálható rövid ischaemiás epizódokkal (51).

Eddigi klinikai tapasztalatok

A humán szívizom is prekondicionálható (24, 58, 59), sőt a prodromalis angina cardioprotectiv hatását is igazolták a klinikumban (25, 36). Az angina által kiváltott védett állapot két órán túli thrombolyticus reperfusio esetén elvész. *Ishiara és mtsa* cikke szerint hetven év feletti akut myocardialis infarctusos betegekben szintén nem érvényesül a prodromalis angina protektív hatása, holott az ennél fiatalabb betegek esetén a 24 órán belüli jósló angina redukálta az infarctus méretét (20). Szintén a prekondicionálással magyarázható a „warm-up" jelenség, amikor a koszorúérbeteg reggelente súlyosabbnak érzi az anginát, amely a nap folyamán javul (59), vagy egy másodszori terheléses vizsgálat kis pihenéssel az elsőt követően nagyobb terhelhetőséget mutat (24). *Napoli és munkatársai* angiográfiával igazolt koszorúérbetegeket vizsgáltak: az ischaemias küszöbnek megfelelő távolságot öt perc pihenő után ismét megtéve csökkent az átlagos maximális ST-depresszió és az ischaemia időtartama, valamint növekedett az ischaemiás küszöb az 51 éves korcsoportban, viszont a 76 éves csoportban nem észleltek hasonló kedvező változást (33). PTCA kapcsán sorozatos ballonfelfújásokkal az elsőhöz viszonyítva csökkent a fájdalom, az ST-eleváció és a laktátkiáramlás, bár ennek hátterében a collateralisok megnyílása is szerepet játszhat (46, 59). Már a prekondicionálás első leírását megelőzően rendelkezésre álló klinikai megfigyelések szerint a per os antidiabeticumok – amelyek a K_{ATP}-csatorna gátlói – kedvezőtlenül befolyásolták a cukorbetegek túlélését. Az előzetesen adott glibenclamiddal megakadályozható a prekondicionálás PTCA során (28).

Yellon coronaria bypass műtét kapcsán igazolta a humán myocardium ischaemiás prekondicionálását, ahol a globális ischaemia kizárta a collateralisok megnyílásának szerepét (58). Egy másik tanulmányban intermittáló hideg-véres cardioplegia előtt közvetlenül alkalmazott egyperces aortalefogás, majd ötperces reperfusio növelte a korai postoperativ szívindexet, csökkentette az inotrop szer igényt, de nem befolyásolta a korai postoperativ morbiditást és mortalitást 70 beteg prospektív randomizált vizsgálatában (19). Koszorúérműtét során a jobb kamra funkciója jelentősen romlik, főleg a jobb coronaria érintettsége esetén. *Wu és mtsai* 40 beteget magában foglaló prospektív randomizált tanulmányukban az aortalefogás előtt alkalmazott kétszer két perc ischaemia, három perc reperfusio hatására a korai postoperativ szakban kevésbé csökkent a jobb kamrai ejekciós frakció és a systolés térfogat index a kontrollhoz hasonlítva (56). *Mentzer és mtsai* a praeoperativan adott adenozin tolerálható dózisával a postoperativ első huszonnégy órában mérsékelt vasoactiv szer igényt és enyhébb regionális falmozgászavart tapasztaltak, elsők között bizonyítva a humán szív farmakológiai prekondicionálását *in vivo* (24). Az isoflurane K_{ATP}-csatornára gyakorolt hatásából kiindulva *Tomai és mtsai* alacsony praeoperativ ejekciós frakciójú betegeken igazolták az inhalációs narcoticum troponin I- és CK-MB-felszabadulást mérséklő hatását (50). A cardioplegiás arresttel összehasonlítva intermittáló hypothermiás aortalefogással is hasonló mértékű myocardium-prezerváció érhető el coronariaműtéteknél, amennyiben 40 percnél rövidebb az ischaemiás idő, bár nem egyhangú a szakirodalom. Valószínűleg itt is szerepet játszik az ischaemias prekondicionálás. (Szívműtét során rendszerint hideg, hyperkalaemiás oldattal állítják meg és védik a szívizmot az ischaemiás károsodástól, lokális jégkásapakolással kiegészítve. Egyes centrumokban – szív-tüdő géppel biztosítva a szervezet keringését, valamint a szív tehermentesítését – az aortagyök lefogásával függesztik fel a coronariakeringést egy-egy anastomosis elkészítéséhez elegendő, 10–15 perces időtartamokra, miközben a szív spontán vagy elektromos provokáció hatására fibrillálni kezd, megtakarítva a kontrakció energiaigényét) (47).

A myocardialis cytoprotectio egyéb lehetőségei

A kereszttolerancia jelensége nagyrészt magyarázatot ad a különféle, egymástól és a szívizom-ischaemia elleni védelmétől látszólag távol álló intervenciók hatékonyságára.

A téli álomban (hibernáció – nem keverendő a hibernált myocardiummal!) levő állat anyagcseréje köztudottan minimális. Aktuálisan hibernáló egyed szérumával egy akár másik hibernáló faj aktív egyedében bármikor kiváltható a jelenség, melynek hátterében egy $delta_2$-opioid hormon áll. Specifikus antagonistával megelőzhető vagy késleltethető az állapot kialakulása. Izolált nyúlszívben hibernáló állatok szérumával és $delta_2$-opioiddal történő előkezelés szignifikánsan csökkentette az ischaemiás károsodást (6). Az akut myocardialis infarctusban fájdalomcsil-

lapítás céljából adott opioid a myocardiumprotekció szempontjából is hasznos lehet, bár ez esetben nem előkezelésről van szó. Más megvilágításban a szervezet által termelt endogén opioidok nem csak analgeticus, hanem sejtvédő hatásúak is eszerint.

A Na^+/H^+-exchanger ischaemia során az intracelluláris acidosist csökkentendő nátriumot visz be és hidrogént dob ki a sejtből. Ezzel egyrészt a sejt nátriumtúltöltését okozza, másrészt a Na^+/Ca^{++}-exchanger által intracelluláris Ca^{++}-akkumulációt vált ki, mely proteázokat aktivál, csökkenti a kontraktilis elemek Ca^{++}-szenzitivitását, apoptosist indukálhat, összességében mechanikus dysfunctiót eredményez (24). A proteázinhibitor aprotinin, melyet a szívsebészetben is alkalmaznak, csökkenti a szevezet szisztémás gyulladásos válaszát (komplement- és bradikinin-rendszer) és az intracelluláris Ca^{++}-aktivált proteázok működését. A Na^+/H^+-exchanger cariporide-dal történő gátlásával, valamint az aprotininnel a korai reperfusiós kontraktilis dysfunctio sikeresen mérsékelhető a minimálisan invazív coronaria bypass műtét kíserletes modeljében (18).

Goodman csoportja Sciara coprophila-petén és patkányszívizomsejteken (8), *DiCarlo és munkatársai* csirkeembrión (14) igazolták, hogy a néhányszor tízperces gyenge (< 10 μTesla), 60 Hz frekvenciájú, koherens elektromágneses expozíció hősokkprotein-termelést indukál és hypoxia elleni relatív védettséget eredményez.

Állatkísérletes modellben elektroakupunktúrával sikerült csökkenteni a szívizom oxigénigényét. A hatásmechanizmusban „opioidok által mediált vegetatív neuromoduláció"-t valószínűsítenek (7).

Oron és mtsai kis energiájú lézersugár epicardialis alkalmazásával kutya és patkány krónikus myocardialis infarctus modellben mérsékelt necroenzim-kiáramlást, kisebb méretű necrosist, fokozott szérumkataláz-aktivitást és magasabb myocardialis ATP-tartalmat figyelt meg a kontrollhoz viszonyítva (35).

Összegzés

Irodalmi áttekintésünk korántsem teljes a konfúzió elkerülése céljából. A számos egymásnak ellentmondó tanulmányt a prekondicionálás jelenségének komplex volta magyarázza. Az eredményt nagyon sok tényező befolyásolja: a vizsgált faj, az egyed kora, a mért paraméterek és a mérés időzítése, a kísérleti modellek. A neuroendokrin hatások, a vérben levő fehérjék és alakos elemek, a sejtek közötti kontaktus kiküszöbölése áttekinthetőbbé, reprodukálhatóbbá, de egyúttal mesterségessé teszik a kísérleteti körülményeket. Az intracelluláris jeltovábbításban több receptor, szinte minden ismert másodlagos hírvivő és szignalizációs kaszkád részt vesz, ami a redundancia kialakításában lehet döntő. Az a tény, hogy ugyanezen messengerek „a kísérlet céljától függően" a stunning, az apoptosis, a necrosis, a remodeling közvetítői is lehetnek, felhívja a figyelmet az egyes jelátviteli rendszerek között fennálló, számunkra még csak részben ismert kapcsolatok összhangjának fontosságára, illetve ugyanazon kináz különböző izotípusainak létezésére. Az endogén adaptációs mechanizmusok felismerése paradigmaváltást eredményez az ischaemiás betegségek kezelésében. Több publikáció alátámasztja, hogy az enyhe károsító tényezők aktiválják a szervezet természetes védekező rendszerét, ugyanakkor a fokozott védelem „elaltatja" azt (lásd a szabadgyökfogó hatása alatti prekondicionálást), végső soron sebezhetőbbé téve a szervezetet egy soron következő, komolyabb stressz által. A gyakorlat vonatkozásában a hatékonyságot és a betegek biztonságát, kényelmét figyelembe véve a jövőben fog eldőlni, hogy milyen gyógyszerek vagy más, nem farmakológiai módszerek kerülnek klinikai alkalmazásra a mindennapi gyógyító munkában, kiaknázva az endogén adaptációban rejlő lehetőségeket.

IRODALOM: 1. *Aresta, F., Gerstenblith, G. és Weiss, R. G.:* Repeated, transient lactate exposure does not „precondition" rat myocardium. Can. J. Physiol. Pharmacol., 1997, *75(10-11)*, 1262-1268. – 2. *Awan, M. M., Makaula, S., Forresti, S. és mtsai:* Mechanisms whereby glucose deprivation triggers metabolic preconditioning in the isolated rat heart. Mol. Cell. Biochem., 2000, *211(1-2)*, 111-121. – 3. *Bell, S. P., Sack, M. N., Patel, A. és mtsai:* Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. J. Am. Coll. Cardiol., 2000, *36(7)*, 2296-2302. – 4. *Benjamin, I. J. és McMillan, D. R.:* Stress (heat shock) proteins. Molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. Circ. Res., 1998, *83*, 117-132. – 5. *Birnbaum, Y., Hale, S. L., Kloner, R. A.:* Ischemic preconditioning at a distance. Circulation, 1997, *96*, 1641-1646. – 6. *Bolling, S. F., Tramontini, N. L., Kilgore, K. S. és mtsai:* Use of „natural" hibernation induction triggers for myocardial protection. Ann. Thorac. Surg., 1997, *64*, 623-627. – 7. *Bussey, E.:* Acupuncture reduces myocardial ischemia in animal model of CAD. http://www.medscape.com/reuters/prof/2000/06/06.14/20000614scie003.html – 8. *Carmody, S., Wu, X. L, Lin H. és mtsai:* Cytoprotection by electromagnetic field-induced hsp70: a model for clinical application. J. Cell. Biochem., 2000, *79*, 453-459. – 9. *Cason, B. A., Gamprel, A. K., Slocum, R. E. és mtsa:* Anesthetic-induced preconditioning: previous administration of isoflurane decreases myocardial infarct size in rabbits. Anesthesiology, 1997, *87(5)*, 1182-1190. – 10. *Chen, W., Gabel, S., Steenbergen, C. és mtsa:* A redox-based mechanism for cardioprotection induced by ischemic preconditioning in perfused rat heart. Circ. Res., 1995, *77*, 424-429. – 11. *Cohen, M. V., Baines, C. P. és Downey, J. M.:* Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to K_{ATP}-channel. Annu. Rev. Physiol., 2000, *62*, 79-109. – 12. *Currie, R. W., Karmazyn, M., Kloc, M. és mtsa:* Heat-shock response is associated with enhanced postischemic ventricular recovery. Circ. Res., 1988, *63*, 543-549. – 13. *Das, D. K., Maulik, N., Sato, M. és mtsa:* Reactive oxygen species function as second messenger during ischemic preconditioning of heart. Mol. Cell. Biochem., 1999, *196(1)*, 59-67. – 14. *DiCarlo, A. L., Farrell, J. M. és Litovitz, T. A.:* Myocardial protection conferred by electromagnetic fields. Circulation, 1999, *99*, 813-816. – 15. *Ducko, C. T., Stephenson, E. R., Jayawant, A. M. és mtsai:* Potassium channel openers: are they effective as pretreatment or additives to cardioplegia? Ann. Thorac. Surg., 2001, *69*, 1363-1368. – 16. *Ely, S. W., Mentzer, R. M., Lasley, R. D. és mtsa:* Functional and metabolic evidence of enhanced myocardial tolerance to ischemia and reperfusion with adenosine. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1985, *90*, 549-556. – 17. *Headrick, J. P.:* Ischemic preconditioning: bioenergetic and metabolic changes and the role of endogenous adenosine. J. Mol. Cell. Cardiol., 1996, *28(6)*, 1227-1240. – 18. *Hendrikx, M., Rega, F., Jamaer, L. és mtsai:* Na/H-exchange inhibition and aprotinin administration: promising tools for myocardial protection during minimally invasive CABG. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2001, *19*, 633-639. – 19. *Illes, R. W. és Swoyer, K. D.:* Prospective, randomized clinical study of ischemic preconditioning as an adjunct to intermittent cold blood cardioplegia. Ann. Thorac. Surg., 1998, *65(3)*, 748-752. – 20. *Ishiara, M., Sato, H., Tateishi, H. és mtsai:* Beneficial effect of prodromal angina is lost in elderly patients with acute myocardial infarction. Am. Heart J., 2000, *139(5)*, 881-888. – 21. *Jaberansari, M. T., Baxter, G. F., Muller, C. A. és mtsai:* Angiotensin-converting enzyme inhibition enhances a subthreshold stimulus to elicit delayed preconditioning in pig myocardium. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, *37(7)*, 1996-2001. – 22. *Kékesi V., Fazekas L., Juhász-Nagy S.:* Éradaptáció gátlása glibenklamiddal akut miokardiális ischaemiában: az ade-

nin nukleozidok szerepe. Magyar Sebészet, 2001, *54(S1)*, 21. – 23. *Kida, M., Fujiwara, H., Kawai, C. és mtsai:* Ischemic preconditioning preserves creatine phosphate and inracellular pH. Circulation, 1991, *84(6)*, 2495-2503. – 24. *Kloner, R. A., Bolli, R., Marban, E. és mtsai:* Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning. An NHLBI workshop. Circulation, 1998, *97*, 1848-1867. – 25. *Kloner, R. A., Shook, T., Przyklenk, K. és mtsai:* Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? Circulation, 1995, *91(1)*, 37-45. – 26. *Lamping, K. A., Christensen, C. W., Pelc, L. R. és mtsai:* Effects of nicorandil and nifedipin on protection of ischemic myocardium. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1984, *6(3)*, 536-542. – 27. *Landymore, R. W., Bayes, A. J., Murphy, J. T. és mtsa:* Preconditioning prevents myocardial stunning after cardiac transplantation. Ann. Thorac. Surg., 1998, *66*, 1953-1957. – 28. *Meldrum, D. R.:* Mechanisms of cardiac preconditioning: ten years after the discovery of ischemic preconditioning. J. Surg. Res., 1997, *73*, 1-13. – 29. *Miyamae, M., Fujiwara, H., Kida, M. és mtsai:* Preconditioning improves energy metabolism during reperfusion but does not attenuate myocardial stunning in porcine hearts. Circulation, 1993, *88(1)*, 223-234. – 30. *Morimoto, R. I.:* Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes. Science, 1993, *259*, 1409-1410. – 31. *Murry, C. E., Jennings, R. B. és Reimer, K. A.:* Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation, 1986, *74*, 1124-1136. – 32. *Nánási, P., Jednákovits, A.:* Multilateral in vivo and in vitro protective effects of the novel heat shock protein coinducer, bimoclomol: results of preclinical studies. Cardiovasc. Drug Rev., 2001, *19(2)*, 133-151. – 33. *Napoli, C., Ligouri, A., Cacciatore, F. és mtsai:* „Warm-up" phenomenon detected by electrocardiographic ambulatory monitoring in adult and older patients. J. Am. Geriatr. Soc., 1999, *47(9)*, 1114-1117. – 34. *O'Rourke, B.:* Myocardial K_{ATP} channels in preconditioning. Circ. Res., 2000, *87*, 845-855. – 35. *Oron, U., Yaakobi, T., Oron, A. és mtsai:* Low-energy laser irradiation reduces formation of scar tissue after myocardial infarction in rats and dogs. Circulation, 2001, *103*, 296-301. – 36. *Ottani, F., Galvani, M., Ferrini, D. és mtsai:* Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning. Circulation, 1995, *91(2)*, 291-297. – 37. *Pomerantz, B. J., Joo, K., Shames, B. D. és mtsai:* Adenosine preconditioning reduces both pre and postischemic arrhythmias in human myocardium. J. Surg. Res., 2000, *90(2)*, 191-196. – 38. *Pomerantz, B. J., Robinson, T. N., Heimbach, J. K. és mtsai:* Selective mitochondrial K_{ATP} channel opening controls human myocardial preconditioning: too much of a good thing? Surgery, 2000, *128*, 368-373. – 39. *Reimer, K. A., Murry, C. E., Yamasawa, I. és mtsai:* Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. Am. J. Physiol., 1986, *251(6pt2)*, H1306-H1315. – 40. *Ritossa, F.:* Discovery of the heat shock response. Cell Stress Chaperones, 1996, *1*, 97-98. – 41. *Rőth E., Jaberansari, M. T.:* Reactive oxygen species in early and delayed cardiac adaptation. Exp. Clin. Cardiol., 2001, *6(2)*, 81-86. – 42. *Schjott, J., Bakoy, O. E., Jones, R. A. és mtsai:* Preconditioning by brief ischemic episodes in the isolated rat heart assessed by 31P NMR spectroscopy: dissociation between metabolic and functional recovery? Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1995, *55(1)*, 67-78. – 43. *Simkovich, B. Z., Przyklenk, K. és Kloner, R.:* Role of protein kinase C as a cellular mediator of ischemic preconditioning: a critical review. Cardiovasc. Res., 1998, *40*, 9-22. – 44. *Sommershild, H. T. és Kirkeboen, K. A.:* Adenosine and cardioprotection during ischemia and reperfusion – an overview. Acta Anaesthesiol. Scand., 2000, *44*, 1038-1055. – 45. *Sugden, P. H. és Clerk, A.:* „Stress-responsive" mitogen-activated protein kinases (c-jun N-terminal kinases and p38 mitogen-activated protein kinases) in the myocardium. Circ. Res., 1998, *83*, 345-352. – 46. *Sumeray, M. S. és Yellon, D. M.:* Myocardial preconditioning. What we have learned? Eur. Heart J., 1997, *18(sA)*, A8-A14. – 47. *Sunderdiek, U., Feindt, P. és Gams, E.:* Aortocoronary bypass grafting: a comparison of HTK cardioplegia vs. intermittent aortic cross-clamping. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 2000, *18*, 393-399. – 48. *Szekeres, L., Szilvássy, Z., Udvary, É. és mtsa:* 7-oxo-PgI2 induced late appearing and long-lasting electrophysiological changes in the heart in situ of the rabbit, guinea-pig, dog and cat. J. Mol. Cell. Cardiol., 1989, *21*, 545-554. – 49. *Takaoke, A., Nakae, I., Mitsunami, K. és mtsai:* Renal ischemia/reperfusion remotely improves myocardial energy metabolism during myocardial ischemia via adenosine receptors in rabbits: effects of remote preconditioning. J. Am. Coll. Cardiol., 1999, *33*, 556-564. – 50. *Tomai, F., De-Paulis, R., Penta-de-Peppo, A. és mtsai:* Beneficial impact of isoflurane during coronary bypass surgery on troponin I release. G. Ital. Cardiol., 1999, *29(9)*, 1007-1014. – 51. *Tosaki A., Pali, T., Droy-Lefaix, M. T.:* Effects of Gingko biloba extract and preconditioning on the diabetic rat myocardium. Diabetologia, 1996, *39*, 1255-1262. – 52. *Toyoda, Y., Levitsky, S. és McCully, J. D.:* Opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels enhances cardioplegic protection. Ann. Thorac. Surg., 2001, *71*, 1281-1289. – 53. *Vegh, A., Szekeres, L. és Parratt, J. R.:* Transient ischemia induced by rapid cardiac pacing in myocardial preconditioning. Cardiovasc. Res., 1991, *25(12)*, 1051-1053. – 54. *Vuorinen, K., Ylitao, K., Peuhkurinen, K. és mtsai:* Mechanisms of ischemic preconditioning in rat myocardium. Roles of adenosine, cellular energy state, and mitochondrial F_1F_0-ATP-ase. Circulation, 1995, *91(11)*, 2810-2818. – 55. *Wang, Y., Xu, H., Mizoguchi, K. és mtsai:* Intestinal ischemia induces late preconditioning against myocardial infarction: a role for inducible nitric oxide synthase. Cardiovasc. Res., 2001, *49(2)*, 391-398. – 56. *Wu, Z. K., Tarkka M. R., Pehkonen E. és mtsai:* Beneficial effects of ischemic preconditioning on right ventricular function after coronary artery bypass grafting. Ann. Thorac. Surg., 2000, *70*, 1551-1557. – 57. *Yamashita, N., Hoshida, S., Taniguchi, N. és mtsai:* Whole-body hyperthermia provides biphasic cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in the rat. Circulation, 1998, *98*, 1414-1421. – 58. *Yellon, D. M., Alkhulaifi, A. M. és Pugsley, W. B.:* Preconditioning the human myocardium. Lancet, 1993, *342(8866)*, 276-277. – 59. *Yellon, D. M., Baxter, G. F., Garcia-Dorado, D. és mtsai:* Ischemic preconditioning: present and future directions. Cardiovasc. Res., 1998, *37*, 21-33.

(Hejjel László dr., *Pécs*, Ifjúság u. 13. 7624)

MEDICINA
Könyvkiadó Rt.

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

Kereskedelmi osztály

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

Márkaboltjaink

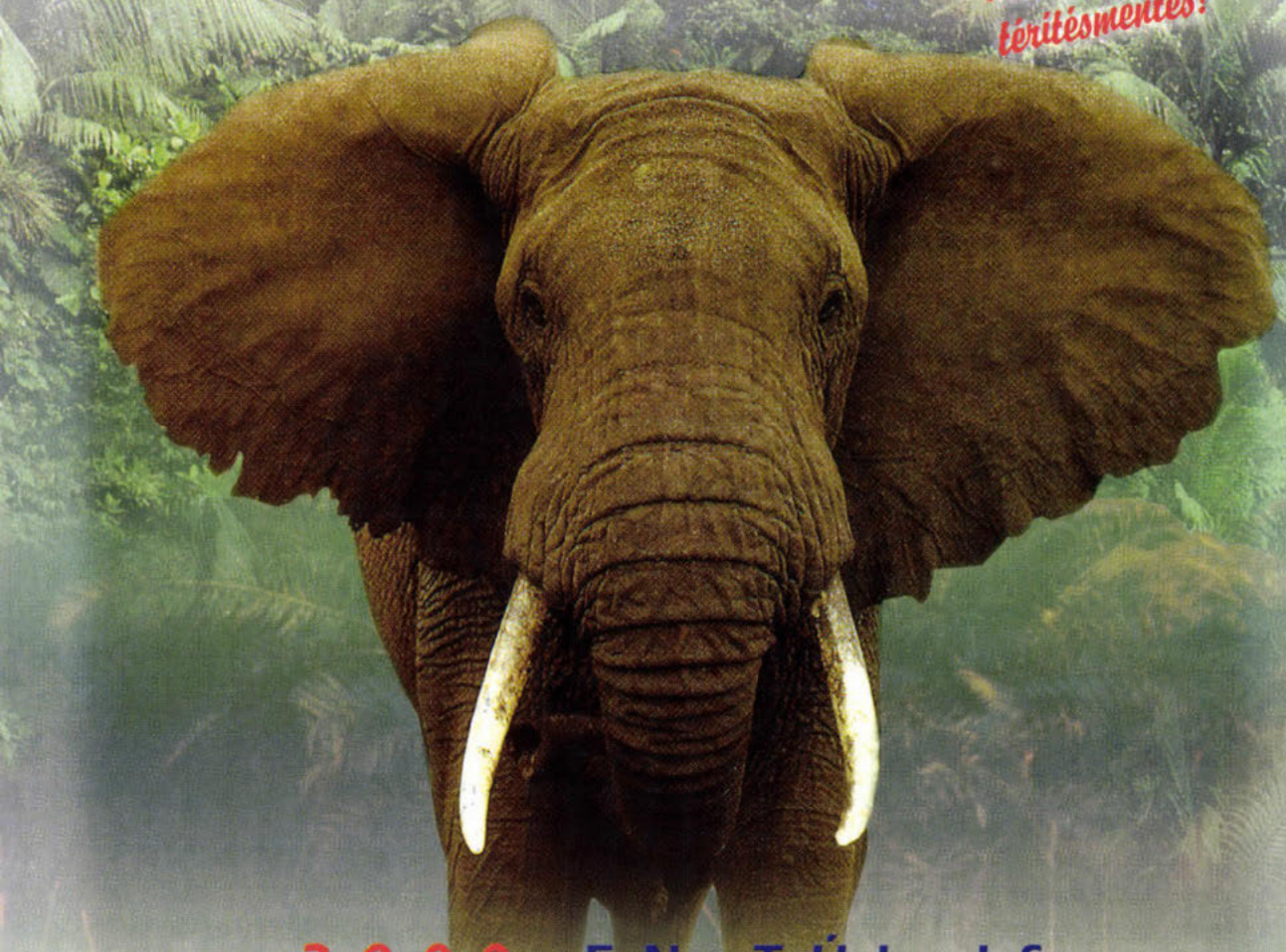
Medicina Könyvesbolt
1091 Budapest, Üllői út 91/A Telefon: 215-3786, 215-9618
Medicina Olvasószalon
1091 Budapest, Üllői út 89/C Telefon: 216-0596
Semmelweis Egyetem
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
Zsibongó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Telefon: 210-2930/6447
Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (52) 411-600/5967
Medicina könyvárusító pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2–26.
Medicina Könyvesbolt
7624 Pécs, Szigeti út 12. Telefon: (72) 536-000/1720
Medicina Könyvesbolt
6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. Telefon: (62) 420-418

EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

2000-BEN A LEGGYAKRABBAN ALKALMAZOTT GYÓGYSZER MAGYARORSZÁGON*

Közgyógyellátottaknak térítésmentes!



2000-EN TÚL IS OPTIMÁLIS VÉRNYOMÁSCSÖKKENTÉS

RG

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály 431-5773

További részletes információt az alkalmazási előirat tartalmaz!

**IMS Health Dataview 2000-es adatok.*

Design: 5° ART-Könnyes István

A Merck Sharp & Dohme (MSD) Kft.
NYILVÁNOS PÁLYÁZATI FELHÍVÁSA
tudományos rendezvényen való részvételre

MSD

A rendezvény neve: III. Magyar Osteológiai Kongresszus
Helye: Balatonfüred
Időpontja: 2002. május 22–25.

A részvétel tudományos célja:
Az osteoporosis korszerű diagnosztizálásának és kezelési módszerének megismerése

A rendezvényen való részvétel jellege:
❑ Előadás tartása ❑ Poszter bemutatás ❑ Hallgató ❑ Egyéb: .....

A pályázótól kérjük, hogy a pályázatában szíveskedjen megjelölni a rá vonatkozó meghatározást.

Az MSD a következő költség(ek)et téríti: regisztráció, szállás

Pályázatot nyújthatnak be mindazon orvos és gyógyszerész végzettségű szakemberek, akiknek posztgraduális képzését a rendezvényen való részvétel a megjelölt témákban elősegíti.

A pályázatban kérjük röviden megjelölni a pályázó szakképzetségét, jelenlegi munkahelyét, beosztását, a szakterületen eltöltött idő hosszát és szükséges továbbá a pályázó jelenlegi tevékenységi körének rövid leírása is. A pályázatnak ki kell térnie arra, hogy a részvétel milyen módon járul hozzá a pályázó szakmai fejlődéséhez, és a rendezvényen hallottakat a pályázó hogyan szándékozik kamatoztatni napi munkája során.
A pályázattal kapcsolatban semmilyen formai elvárás nincs.

A rendezvény hivatalos nyelve: magyar
Ha a rendezvény nyelve a magyartól eltérő, a pályázót arra kérjük, hogy nyilatkozzon arról, hogy az adott nyelvet milyen szinten sajátította el. A nyelv megfelelő ismeretének hiánya nem teszi lehetővé a pályázaton való részvételt.

A pályázat benyújtásával kapcsolatos információk:
Címzett: **MSD KFT., Pályázat Elbíráló Bizottság**
1126 Budapest, Tartsay V. u. 14.

A benyújtás határnapja: 2002. április 5, zárt borítékban.
A jelentkezéseket az MSD képviselőiből álló Pályázat Elbíráló Bizottság (PEB) értékeli és választja ki a rendezvényre meghívottak körét. Az elbírálás a fentiekben részletezett szempontok – a részvétel célja, a rendezvényen szerzett ismeretek gyakorlati hasznosításának módja, tevékenységi kör jellege, nyelvismeret, egyéb – szerint történik.

Pályázati eredményhirdetés
Tekintettel a pályázók várható nagy számára, a PEB csak a nyertes pályázóknak küld írásos értesítést 2002. április 18. ig.

Budapest, 2002. március 1.

Primer hyperparathyreosis miatt végzett műtéteket követő kalciumanyagcsere-változások

Berczi Csaba dr.[1], Balogh Ádám dr.[2], Balázs György dr.[1] és Lukács Géza dr.[1]

Debreceni Egyetem, Debrecen, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Sebészeti Klinika (igazgató: Lukács Géza dr.)[1]
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr.)[2]

Bevezetés: A primer hyperparathyreosis a betegek nagyrészében magas kalciumszintet és osteoporosist okoz. *Célkitűzés:* Szerzők a kalciumanyagcsere változásait vizsgálták primer hyperparathyreosis miatt operált betegekben. *Betegek:* 1995 és 2000 között 34 primer hyperparathyreosis miatt operált beteg esetén volt ismert a csontok ásványianyag-tartalmának csökkenése még a műtét előtt. A betegek között 26 nő (postmenopausában 17) és 8 férfi volt. A betegek átlagos életkora 54 év (19–64 év) volt. A laboratóriumi vizsgálatok során meghatározták a szérumkalcium-, foszfát-, -alkalikus foszfatáz és parathormonszintet a parathyreoidectomia előtt, majd azt követően évente. A csontok ásványianyag-tartalmának meghatározására csontdenzitometriás vizsgálatokat végeztek a lumbalis II-IV. gerincszakaszon a fenti időpontokban. *Eredmények:* A műtétet követően az átlagos szérumkalcium- és parathormonszint gyors, szignifikáns csökkenését találták (kalcium:2,77 mmol/l-ről 2,29 mmol/l-re, parathormon: 36,2 pmol/l-ről 4,71 pmol/l-re), mely a parathyreoidectomia után végig a normális tartományban maradt. Az átlagos szérum alkalikus foszfatáz szint is csökkent, de ez az esetek többségében nem volt szignifikáns. A lumbalis II-IV. gerincszakaszon a csontok ásványianyag-tartalma fokozódott az operáció előtti értékekhez képest. A csontok ásványianyag-tartalma a parathyreoidectomiát követőn 1., 2., 3., 4. és 5. évben a kiindulási értékhez képest 8,5%-kal, 12,5%-kal, 14,1%-kal, 13,5%-kal és 11,3%-kal emelkedett. A csontok ásványianyag-tartalmának növekedése az 1. évben még nem volt szignifikáns, de a 2. évtől ez a fokozódás szignifikánsnak bizonyult. A primer hyperparathyreosis fennállásakor 9 betegnek volt a T-score értéke –2,5 alatt. *Következtetés:* A szerzők megállapították, hogy a primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyreoidectomiákat követően a szérumkalcium-parathormonszint szignifikánsan csökkent. A hyperparathyreosis megszűnését követően szignifikánsan nőtt a csontok ásványianyag-sűrűsége, mérséklődött vagy megszűnt az osteoporosis.

Kulcsszavak: primer hyperparathyreosis, parathormon, osteoporosis, csontdenzitometria

Changes in calcium metabolism after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Introduction:* Primary hyperparathyroidism causes elevated serum calcium level and osteopenia in most patients. *Aims:* The authors measured the changes of calcium and bone mineral metabolism after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Patients:* From 1995 to 2000, osteopenia was detected in 34 patients with primary hyperparathyroidism before surgery. There were 26 females (16 women were post-menopausal) and 8 males. The mean age of the patients was 54 years (range 19 to 64).The serum levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and the parathyroid hormone were measured before the operation and every year thereafter. Bone densitometry was performed at the lumbar spine (L II-IV) during the same period. *Results:* The mean levels of calcium and parathyroid hormone rapidly decreased and varied in the normal range after the operation. The mean alkaline phosphatase concentrations also decreased after surgery, but in most cases the difference was not statistically significant. Bone densitometry showed increased bone mineral density at the lumbar spine (L II-IV) after the parathyroidectomy. One, 2, 3, 4 and 5 years after surgery the bone mineral density increased with 8,5%, 12,5%, 14,1%, 13,5% and 11,3 % compared to the preoperative value respectively. The changes in bone mineral density values were not statistically significant 1 year after parathyroidectomy. The increase in the bone mineral density was significant two years after the operation. Nine patients had T-scores less than –2.5 before parathyroidectomy. *Conclusion:* The authors conclude, that the serum levels of calcium and parathyroid hormone significantly decreased after the parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. After successful surgical treatment the bone mineral density significantly increases and the osteopenia decreases or resolves.

Key words: primary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, osteopenia, bone densitometry

A primer hyperparathyreosis (HPT) a ma már rutinszerűen végzett szérum-Ca-meghatározás és a parathormon- (PTH-) meghatározás elterjedése miatt egyre gyakrabban diagnosztizált kórkép. A primer HPT a betegek jelentős részében vesekövességet és csont- vagy izomfájdalmakat okoz, de az esetek egy részében tünetmentes. Sokszor a beteg denzitometriával kimutatott csontritkulása miatt végzett vizsgálat igazolja az azt kiváltó HPT-t.

Rövidítések: AP = alkalikus foszfatáz; BMD = csontok ásványianyag-sűrűsége; HPT = hyperparathyreosis; PTH = parathormon; SD = standard deviáció

Primer HPT fennállásakor a korábban gyakori klasszikus „osteitis fibrosa cystica" ma csak ritkán fordul elő. A csontdenzitometriás vizsgálatokkal és a csontbiopsziát követően végzett hisztomorfometriai vizsgálatokkal azonban a csontok ásványianyag-tartalmának csökkenése mutatható ki, melyet a folyamatosan fennálló magas PTH-szint okoz (8,12,13). A csontok ásványianyag-tartalmának csökkenése elsősorban a corticalis szerkezetű csontokat érinti, míg a szivacsos szerkezetű csontok viszonylag megkíméltek (4, 7, 11–13). Ennek hátterében a parathormonnak a különböző típusú csontokra kifejtett eltérő hatása áll. Az eddigi vizsgálatok eredményei alapján a parathormon a corticalis csontokon katabolikus hatású, de ez a jellegű hatás a szivacsos csontállományon alig érvényesül (7,13).

1. táblázat: A primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyreoidectomia indikációi (NIH Consensus Development Conference ajánlásai 1990.)

1. Szérum-Ca-szint > 2,99 mmol/l
2. Jelentős hypercalciuria (> 9,98 mmol/ nap)
3. A primer hyperparathyreosis bizonyos tünetei (vesekövesség, osteitis fibrosa cystica, neuromuscularis betegség)
4. A corticalis csontok denzitásának jelentős csökkenése
5. Csökkent kreatininclearence, melynek hátterében más betegség kizárható
6. 50 év alatti életkor

A parathyreoidectomia indikációjának szempontjából az NIH Consensus Development Conference (9) ajánlásai a meghatározóak *(1. táblázat)*. A sebészi beavatkozás az esetek 90–95%-ában a primer HPT gyors gyógyulását eredményezi. A sikeres parathyreoidectomiát követően a szérumkalcium- és PTH-szint gyors csökkenése észlelhető (5, 8, 12). A normalizálódott kalciumanyagcsere hatására a csontok ásványianyag-tartalma nő, az osteopenia mértéke csökken. Irodalmi adatok alapján a parathyreoidectomiát követően a csontátépülés normalizálódása és a BMD növekedése figyelhető meg (5, 8, 12–14, 16).

Jelen tanulmányunkban primer HPT miatt végzett műtétet követően vizsgáltuk a szérumkalcium és a PTH koncentrációjának, valamint az LII–IV. gerincszakaszon a csontok ásványianyag-tartalmának változásait.

Betegek és módszerek

1995. január 1. és 2000. január 1. között a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum (DEOEC) I. sz. Sebészeti Klinikáján primer HPT miatt 64 betegben végeztünk műtétet. Közülük 34 betegben (53%) történt a műtét előtt csontdenzitometria, mely minden esetben osteoporosist mutatott. A betegek átlagos életkora 54 év (19–64 év) volt. A 34 betegből 26 nő (77%) és 8 férfi (23%) volt. A nőbetegek közül 17 volt postmenopausában.

A tünetek jelentkezésétől a műtétig eltelt időtartam átlagosan 26 hónap volt (3 hónap és 6 év között változott). A betegek tünetei a következők voltak: csontfájdalom (34 esetben), izomfájdalom (27 esetben) és vesekő (17 esetben).

A műtét előtt végzett laboratóriumi vizsgálatok során meghatároztuk a szérum Ca, P, AP és PTH szintjét. Mindegyik betegnek normális kreatininszintje volt. A szérum-Ca-szint 2,77 ± 0,23 mmol/l (átlag ± SD), a szérum-P-szint 0,83 ± 0,14 mmol/l, a szérum-AP-koncentráció 317 ± 179 U/l volt. Az átlagos szérum-PTH-szint 36,2 ± 23,1 pmol/l volt (normál tartomány 0,9–6,8 pmol/l).

A csontdenzitometriás vizsgálatok a DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján Lunar DPX-L típusú (Lunar Radiation Corp.,Madison, Wi, USA) készülékkel történtek. A csontdenzitométerrel meghatároztuk a lumbalis (L2–4) gerincszakaszon a csontok ásványianyag-tartalmát (BMD) és T-score értékeit.

A laboratóriumi vizsgálatokat, valamint a csontdenzitometriás vizsgálatokat a műtét előtt, a korai postoperativ szakban, majd azt követően évente végeztük.

A műtét során minden betegben kétoldali nyaki feltárást végeztünk a 4 mellékpajzsmirigy felkeresésével. Adenoma esetén exstirpatio történt. A meghagyott normális mellékpajzsmirigyekből csak gyanús esetekben vettünk biopsziát. Diffúz hyperplasia esetén subtotalis parathyreoidectomiát végeztünk.

A szérum-Ca- és -P-szintet monitoroztuk a korai postoperativ szakban, s szükség esetén Ca-substitutiót alkalmaztunk. A szérum-Ca-szintet ellenőriztük közvetlenül a műtét után, majd naponta az intézeti kezelés ideje alatt. Alacsony szérum-Ca-koncentráció esetén naponta többször is kontrollt végeztük a kalciumpótlás mellett.

A primer HPT fennállása alatt egy betegben kalcitonin (Miacalcic, Novartis), egy betegben alendronat (Fosamax, MSD) és 1 esetben hormonpótló kezelést (Kliogest, Novo Nordisk) alkalmaztak. Esetükben a gyógyszerszedés időtartama 1 hét és 1 év között változott. A parathyreoidectomia után 4 beteg részesült hormonpótló kezelésben (mindegyikük végig a vizsgálat időtartama alatt), míg 6 beteg kalcitonin (2 esetben 1 évig, 3 esetben 2 évig, 1 esetben 3 évig) és 7 beteg alendronat (3 esetben 1 évig, 2 esetben 2 évig, 2 esetben 3 évig) terápiát kapott.

A betegek utánkövetése minimum 1 év volt.

Az eredményeket kétmintás Student t-próbával és Mann–Whitney U-teszttel elemeztük. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A 34 betegből 27-nek solitaer adenomája volt. Az adenomák közül 10 a bal alsó, 7 a jobb alsó, 5 a bal felső és 5 a jobb felső mellékpajzsmirigyben helyezkedett el. Hét betegnek diffúz hyperplasiája volt, s ezekben a betegekben subtotalis parathyreoidectomiát végeztünk.

Perioperativ morbiditás vagy mortalitás nem fordult elő betegeink között. A műtétet követőn valamennyi betegben csökkent a szérum-Ca-szint. Átmeneti postoperativ hypoparathyreosis 6 betegben alakult ki. Esetükben Ca-pótlást és kalcitriolterápiát alkalmaztunk. A műtétet követően 6 hónapon túl fennálló vagy 6 hónap után ismételten jelentkező HPT nem alakult ki. Hat hónapon túl fennálló postoperativ hypoparathyreosis nem lépett fel.

A műtétet követően néhány napon belül szignifikánsan csökkent az átlagos szérum-Ca-koncentráció (postoperativ szérum-Ca-szint: 2,29 ± 0,19 mmol/l), s az évenként végzett kontrollvizsgálatokon a nor-

2. táblázat: Az átlagos szérum-Ca-, -P-, -AP- és I-PTH-koncentráció műtét előtt és után

Idő	Ca (mmol/l)	P (mmol/l)	AP (U/l)	PTH (pmol/l)
Műtét előtt	2,77 ± 0,23	0,83 ± 0,18	317 ± 179	36,2 ± 23
Korai post.op. szak	2,29 ± 0,19*			
1. év (n = 34)	2,29 ± 0,24*	0,93 ± 0,20	252 ± 112	4,71 ± 1,91*
2. év (n = 32)	2,39 ± 0,27*	0,98 ± 0,30	233 ± 104	4,86 ± 1,74*
3. év (n = 26)	2,35 ± 0,14*	0,90 ± 0,20	197 ± 92	5,62 ± 1,86*
4. év (n = 11)	2,16 ± 0,16*	0,89 ± 0,16	174 ± 74*	5,74 ± 1,81*
5. év (n = 6)	2,41 ± 0,16*	0,83 ± 0,27	278 ± 128	5,16 ± 1,70*

(átlag ± SD értékek)
* Az eltérés szignifikáns a parathyreoidectomia előtti értékhez viszonyítva ($p < 0,05$)

máltartományban volt. Az átlagos szérum-Ca-koncentráció a hosszan tartó utánkövetés alatt 2,16–2,41 mmol/l között változott *(2. táblázat)*.

3. táblázat: Primer hyperparathyreosisos betegek LII–IV. gerincszakaszon mért BMD- (g/cm²) és T-score-értékei műtét előtt és után

Idő	BMD (g/cm²)	BMD (%)*	T-score
Műtét előtt	0,787 ± 0,020	69,0	–2,97 ± 1,06
1. év (n = 34)	0,808 ± 0,082	70,2	–2,75 ± 1,04
2. év (n = 32)	0,901 ± 0,091**	74,4	–2,63 ± 0,77
3. év (n = 26)	0,908 ± 0,119**	75,5	–2,45 ± 1,02
4. év (n = 11)	0,906 ± 0,052**	74,4	–2,49 ± 0,34
5. év (n = 6)	0,882 ± 0,058**	73,5	–2,74 ± 0,50

* BMD % = a nem szerinti csúcs-csonttömeghez viszonyítva, annak százalékában megadott BMD
** Az eltérés szignifikáns a parathyreoidectomia előtti értékhez viszonyítva ($p < 0,05$)

A parathyreoidectomia előtti átlagos szérum-P-koncentráció a normáltartományban volt, ehhez képest a műtétet követően végzett vizsgálatok nem mutattak lényeges eltérést (0,83–0,98 mmol/l).

Az operáció előtti AP-koncentrációhoz képest a későbbiekben elvégzett laboratóriumi vizsgálatok az AP-szint csökkenését mutatták. A parathyreoidectomiát követően az átlagos szérum-AP-koncentráció 174–278 U/l között változott. Az AP-szint csökkenése azonban csak a műtét utáni 4. évben bizonyult szignifikánsnak.

A szérum-PTH-szint a parathyreoidectomiát követően valamennyi betegben a normáltartomány szintjére csökkent. A kontrollvizsgálatok során észlelt átlagos szérum-PTH-szint-csökkenés szignifikáns volt a műtét előtti értékekhez képest.

A csondenzitometriás vizsgálattal a LII–IV. gerincszakaszon meghatározott BMD-értékek a műtét előttiekhez képest a csontsűrűség növekedését mutatták *(3. táblázat)*. A parathyreoidectomia után 1 évvel 8,5%-kal, 2 évvel 12,5%-kal, 3 évvel 14,1%-kal, 4 évvel 13,5%-kal, 5 évvel 11,3%-kal nőtt a BMD a LII–IV. gerincszakaszon. A BMD-értékekben észlelt növekedés a műtét utáni 1. évben még nem volt statisztikailag szignifikáns, ezt követően azonban igen.

A BMD a műtétet követő 1.,2.,3.,4. és 5. évben a korábbi értékekhez képest 0,012, 0,100, 0,128, 0,155 és 0,133 g/cm²-rel növekedett azokban a betegekben, akik antiresorptiv kezelést kaptak. Azokban a betegekben, akik ilyen kezelésben nem részesültek, a BMD növekedése 0,021, 0,114, 0,136, 0,139 és 0,127 g/cm² volt ugyanazon időpontokban. A két csoport BMD-változása közötti eltérés nem volt szignifikáns.

A parathyreoidectomiát követően csökkent azoknak a betegnek a száma, akikben a T-score értéke –2,5 alatt volt. A műtét előtt 9 betegnek volt –2,5-nél alacsonyabb T-score-értéke. A parathyreoidectomia után végzett kontroll csontdenzitometriás vizsgálatokon az 1. évben 1 férfi és 5 nőbetegben (4 beteg volt postmenopausában) volt a T-score –2,5 alatt. A 2. évben 6 (postmenopausában 4), a 3. évben 7 (postmenopausában 5), a 4. évben 5 (postmenopausában 4), az 5. évben 3 nőbeteg (postmenopausában 3) T-score-értéke volt –2,5 alatt.

Megbeszélés

A PTH fontos szerepet játszik a kalciumanyagcsere szabályozásában. A PTH serkenti az 1,25-dihidroxi-D_3-vitamin termelődését, mely fokozza a vékonybélből a kalcium és foszfor felszívódását és stimulálja a csontresorptiót. A PTH csontresorptióra kifejtett hatása indirekt módon valósul meg. A PTH direkt hat az osteoblastok PTH-receptoraira. Ezáltal a PTH fokozza az osteoblastok parakrin faktorainak termelődését, melyek növelik a csontresorptióért felelős osteoclastok számát és aktivitását (6).

Multicentrikus vizsgálatok alapján primer HPT fennállásakor a csonttörés kockázata szignifikánsan magasabb az egészséges népességéhez viszonyítva. A sikeres parathyreoidectomia után a kockázat az egészséges népesség szintjére csökken (17).

Korábbi vizsgálatok szerint primer hyperparathyreosis fennállásakor a csontvázrendszer azon területein, amelyek főleg corticalis csontokat tartalmaznak, a csonttömeg csökkenése figyelhető meg. Azokban a régiókban pedig, amelyek elsősorban szivacsos szerkezetű csontokat tartalmaznak, a csonttömeg viszonylag megőrzött marad (4, 7, 11–13). Ezt a szivacsos szerkezetű csontokban csontbiopsziát követő hisztomorfometriás vizsgálatok is alátámasztották (12, 13).

A szivacsos csontállomány tömegének és szerkezetének megőrzöttsége a postmenopausában levő nőbetegek esetén is megfigyelhető volt, annak elle-

nére, hogy esetükben az ösztrogénhiány miatt jelentős a csonttömeg csökkenése a szivacsos szerkezetű csontokban (11). Ennek hátterében a csontátépülés PTH hatására bekövetkező fokozódását mutatták ki. Eseteink során nem észleltünk lényeges eltérést a menopausa előtt és után levő betegeink között a LII–IV. gerincszakaszon azonos időpontokban meghatározott BMD értékeiben. Ezen megfigyelések alapján nem célszerű parathyreoidectomiát végezni postmenopausában levő nőkben mérsékelt primer HPT fennállásakor, mert a magas PTH-szint csökkenésekor jobban érvényesül az ösztrogénhiány hatása a csontokon (11).

Irodalmi adatok alapján a csontok ásványianyagtartalma már a műtétet követő első 6 hónap után szignifikánsan fokozódik, és a csontátépülésre utaló biokémiai markerek normalizálódnak (2, 3, 5). Saját anyagunkban a műtétet követően a szérum-Ca- és -PTH-szint gyors csökkenését figyeltük meg, s ezek a későbbiek folyamán is a normális tartományban voltak majdnem minden esetben. Egy betegben a parathyreoidectomiát követően a PTH-szint bár jelentősen csökkent, de a vizsgált időtartam alatt kissé meghaladta a normális tartományt (kevesebb mint 20%-kal). Az operáció után az AP koncentrációjának csökkenése lassabban következett be. Az általunk vizsgált LII–IV. gerincszakaszon a BMD jelentős növekedést mutatott, s ez az emelkedés a 2. évtől volt szignifikáns a műtét előtti állapothoz képest. A parathyreoidectomia után antiresorptiv kezelésben részesült betegcsoportban a BMD átlagos növekedése nem tért el szignifikánsan a gyógyszeres kezelésben nem részesült betegekéhez képest. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a primer hyperparathyreosis okozta csontritkulás sebészileg sikeresen kezelhető, s a parathyreoidectomia után nem szükséges antiresorptiv kezelést alkalmazni.

A parathyreoidectomiát követően a BMD azokban a régiókban nő szignifikánsan, melyek főleg szivacsos csontokat tartalmaznak, azokban a régiókban, melyek főleg corticalis csontokat tartalmaznak a BMD fokozódása nem annyira kifejezett (8, 12, 13). Ez paradox jelenségnek tűnik, mivel a szivacsos szerkezetű csontokon az anabolikus hatású magas PTH-szint csökkentését követően továbbra is anabolikus hatás érvényesül, s a BMD fokozódik. A corticalis szerkezetű csontokon, ahol katabolikus a magas PTH hatása, a parathyreoidectomiát követően a katabolikus hatás megszűnésével jelentősebb BMD-fokozódást várnánk. Mindezek a megfigyelések felvetik annak a lehetőségét, hogy primer HPT esetén a szivacsos szerkezetű csontokon a parathormonon kívül más faktorok és mechanizmusok is szerepet játszanak (13).

Összegzésül elmondhatjuk, hogy a primer hyperparathyreosis miatt végzett műtéteket követően a kalcium-, AP- és PTH-szint csökkenése, normalizálódása következik be. A parathyreoidectomiák után a LII–IV. gerincszakaszon a BMD szignifikánsan fokozódik. Sikeres parathyreoidectomiát követően az esetek jelentős részében nincs szükség antiresorptiv terápiára.

IRODALOM: 1. *Abe, Y., Ejima, E., Fujiyama, K. és mtsai:* Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism induces positive uncoupling and increases bone mineral density in cancellous bones. Clin. Endocrinol-Oxf., 2000, *52*, 203-209. – 2. *Christiansen, P., Steiniche, T., Brixen, K. és mtsai:* Primary hyperparathyroidism: short-term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. Bone, 1999, *25*, 237-244. – 3. *Christiansen, P., Steiniche, T., Brixen, K. és mtsai:* Primary hyperparathyroidism: effect on parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients: a three-year follow-up study. Bone, 1999, *25*, 589-595. – 4. *Dempster, D. W., Parisien, M., Silverberg, S. J. és mtsai:* On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, *84*, 1562-1566. – 5. *Fuliehan, G. E., Moore, F. Jr., LeBoff, M. S.és mtsai:* Longitudinal changes in bone density in hyperparathyroidism. J. Clin. Densitom., 1999, *2*, 153-162. – 6. *Grey, A., Mitnick, M., Masukiewitcz, U. és mtsai:* A role for interleukin-6 in parathyroid hormone induced bone resorption in vivo. Endocrinology 1999, *140*, 4683-4690. – 7. *Khan, A., Bilezikian, J. P.:* Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. CMJ, 2000, *163*, 184-187. – 8. *Nakaoka, D., Sugimoto, T., Kobayashi, T. és mtsai:* Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85*, 1901-1907. – 9. *National Institute of Healths.* Consensus development conference statement on primary hyperparathyroidism. J. Bone Miner. Res., 1991, *6*, s9-13. – 10. *Orr-Walker, B. J., Evans, M. C., Clearwater, J. M. és mtsai:* Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. Arch. Intern. Med. 2000, *160*, 2161-2166. – 11. *Silverberg, S. J., Gartenberg, F., Jacobs, T. P. és mtsai:* Longitudinal measurements of bone density and biochemical indicis in untreated primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, *80*, 723-728. – 12. *Silverberg, S. J., Gartenberg, F., Jacobs, T. P. és mtsai:* Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, *80*, 729-734. – 13. *Silverberg, S. J., Locker, F. G., Bilezikian, J. P.:* Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, *81*, 4007-4012. – 14. *Steinichel, T., Christiansen, P., Vesterby, A. és mtsai:* Primary hyperparathyroidism: bone structure, balance, and remodeling before and 3 years after surgical treatment. Bone, 2000, *26*, 535-543. – 15. *Thorsen, K., Kristoffersson, A. O., Lorentzon, R. P.:* Changes in bone mass and serum markers of bone metabolism after parathyroidectomy. Surgery, 1997, *122*, 882-887. – 16. *Tritos, N. A., Hartzband, P.:* Rapid improvement of osteoporosis following parathyroidectomy in a postmenopausal woman with acute primary hyperparathyroidism. Arch. Intern. Med., 1999, *159*, 1495-1498. – 17. *Vestergaard, P., Mollerup, C. L., Frokjaer, V. G. és mtsai:* Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. BMJ, 2000, *321(7261)*, 598-602.

(Berczi Csaba dr., *Debrecen*, Pf. 27. 4012)

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

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Medicina Könyvkiadó Rt.

Egyéves növekedési hormon pótló kezelés hatása növekedési hormon hiányos felnőttek szérumbeli tumormarkerszintjeire

Hubina Erika dr.[1], Kovács László dr.[1], Szabolcs István dr.[1], Rimanóczy Éva dr.[2], Czirják Sándor dr.[3] és Góth Miklós dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Belgyógyászati és Geriátriai Klinika (igazgató: Császár Albert dr.)[1]
Klinikai és Kísérleti Laboratóriumi Intézet (igazgató: Ferencz Antal dr.)[2]
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (igazgató: Nyáry István dr.)[3]

Bevezetés: A kórosan emelkedett növekedési hormon szint onkogén hatású lehet mind állatkísérletekben, mind acromegaliában. A növekedési hormon pótló kezelés esetleges daganatkeltő hatása nem ismert, bár néhány növekedési hormon hiányos felnőttben a kezelés során megfigyelték Hodgkin-kór, osteosarcoma, coloncarcinoma és basalioma kialakulását. *Célkitűzés:* Miután a tumormarkerszintek változását eddig nem tanulmányozták, a szerzők különböző tumormarkerek koncentrációját (carcinoembrionalis antigén, humán choriogonin, alfa-foetoprotein, prostata-specifikus antigén, szöveti polipeptid antigén-M, ferritin, carcinoma antigén 19-9, -125, -15-3 és 50) határozták meg a kezelés előtt, valamint 3, 6 és 12 hónapos kezelést követően. *Betegek/módszerek:* A tanulmányba 3 nő- és 6 férfi beteget (életkor: 21–52, medián: 36 év) vontak be. Két betegnek gyermekkori, 7 betegnek felnőttkori kezdetű növekedési hormon hiánya volt. Közülük 6 személynek többszörös hypophysishormon-kiesése igazolódott, amit megfelelő hormonpótlással kezeltek (thyroxin: 2, cortison: 1, nemi hormon: 6, desmopressin: 2 beteg). A növekedési hormon hiány okai: műtött hormonálisan inaktív hypophysisadenoma (n = 6), műtött craniopharyngeoma (n = 2), idiopathiás (n = 1). A növekedési hormon átlagos dózisa nőkben 0,53, férfiakban 0,51 mg/nap volt. *Eredmények:* A növekedési hormon pótló terápia minden vizsgált időpontban emelte az inzulinszerű növekedési hormon faktor-1 standard deviációs score szintet (alap: –4,1 ± 0,5; 3 hó: –0,3 ± 0,3; 6 hó: 0,7 ± 0,2; 12 hó: –0,2 ± 0,6, $p < 0,001$ vs. alap). A kezelés előtt valamennyi vizsgált tumormarker a normális tartományban volt és a növekedési hormon kezelés hatására nem emelkedett. *Következtetések:* Egyéves növekedési hormon pótló kezelés esetleges onkogén hatása növekedési hormon hiányos felnőttekben a tumormarkerszintek alapján nem igazolható. A kis esetszám és a rövid követési idő miatt az eredményekből messzemenő következtetéseket nem lehet levonni, de a tumormarkerek mérése a hosszú távú kezelések monitorozásának eszközét gazdagíthatja, és rendszeres meghatározásuk az esetleges okkult carcinoma korai kórismézését tenné lehetővé.

Kulcsszavak: felnőttkori növekedési hormon pótló kezelés, tumormarkerek

Serum tumor marker levels during a 12-months growth hormone replacement therapy in patients with adult growth hormone deficiency. *Introduction:* High growth hormone/insulin-like growth factor-1 level may have oncogenic potential in animal experiments, and in patients with acromegaly. There are also some data suggesting the development of different neoplasms in animals after growth hormone administration and in humans upon growth hormone replacement therapy. *Aims:* The general opinion is however, that growth hormone replacement therapy has no oncogenic effect, but the tumor marker levels have not been studied so far. *Patients/Methods:* Nine patients participated in the study: 3 women, 6 men, aged between 21-52 years. 6 of them had multiple pituitary hormone deficiency and were on replacement therapy (thyroxine: 2, cortisone: 1, sexual steroids: 6 and desmopressin: 2 patients). The cause of growth hormone deficiency was the removal of pituitary tumor (6 patients) or craniopharyngeoma (2 patients), and in 1 case the deficiency was idiopathic. The mean dose of growth hormone was 0.53 in female and 0.51 mg/day in male patients. Insulin-like growth factor-1, carcinoembrional antigen, human choriogonadotropin hormone, alpha-fetoprotein, prostate specific antigen, tissue polypeptide antigen-M, ferritin, gastrointestinal carcinoma antigen, ovarian antigen, breast specific antigen, carcinoma antigen 50 were measured at baseline and after 3, 6 and 12 months of GH replacement. *Results:* Insulin-like growth factor-1 standard deviation score increased: baseline: –4.1 ± 0.5; 3 months: –0.3 ± 0.3; 6 months: 0.7 ± 0.2; 12 months: –0.2 ± 0.6, $P<0.001$ vs. baseline. The mean value of all tumor markers remained within the normal range and there was no significant increase within the normal range either. *Conclusion:* The lack of increase of tumor marker levels does not indicate possible oncogenic effect of one-year GH treatment in hypopituitary adults. The authors can not draw any far-reaching conclusions because of the low patient number and the short follow-up, but the measurement of tumor marker levels may provide useful means to follow up long-term therapy and for the early diagnosis of possible occult malignancy.

Key words: growth hormone replacement therapy, tumor markers

A GH/IGF-1-tengely és a daganatos megbetegedések előfordulása közötti esetleges összefüggés mintegy másfél évtizede számos vizsgálat tárgyát képezi. Különböző kísérletes és klinikai tanulmányok során azt találták, hogy a tartósan emelkedett GH- és IGF-1-értékek, mint a tumorgenezis és mitogenezis induktorai, jelentősen befolyásolják a daganatok biológiáját és azok kialakulásának rizikóját állatkísérletekben és acromegaliában egyaránt (1, 2, 26–28, 30). Kísérletesen a malignus daganatok különféle formáit lehet előidézni patkányokban farmakológiai dózisú GH adásával (7), míg GH-hiányos állatokban a normálisnál alacsonyabb incidenciájúnak találták különböző daganatok előfordulását (4, 7). Mind a humán, mind az állatkísérletes megfigyelések felvetik, hogy a kórosan emelkedett GH- és IGF-1-szintek (ami az acromegalia betegség jellemzője) hajlamosíthatnak mind benignus, mind malignus daganatos megbetegedések előfordulásának növekedésére, különösen a gastrointestinalis rendszerben, főleg a colonban (8, 10, 33, 37). A colorectalis daganatok relatív rizikója 13–14-szer nagyobb acromegaliás betegekben, mint a kontroll népességben (17, 18, 21, 31, 38), bár néhány kutató ezt nem látja igazoltnak (9). Arra is utalnak adatok, hogy acromegaliában emelkedett az emlő-, a pajzsmirigy-, a tüdő-, a prostata-, a bőrdaganatok és a malignus lymphohaematologiai megbetegedések előfordulása (27). Mások viszont nem észlelték a prostata-, az emlő- és a tüdődaganatok fokozott rizikóját ebben a betegségben (4, 19, 34).

A daganatkeltő hatások és annak következményei nem teljesen tisztázottak. *In vitro* megfigyelésekben bizonyították a GH és IGF-1 autokrin-parakrin jelentőségét a sejtek proliferációs folyamataiban (13, 41). Humán megfigyelések és állatkísérletek alapján összefüggés volt kimutatható a daganatok rizikója (emlő, prostata, colon) és a keringő IGF-1-szintek között (7, 15, 36). A legtöbb daganatos sejt rendelkezik IGF-1-receptorral, és az IGF-1-gyel történő kötődésre a sejtnövekedés fokozódásával válaszolnak. Az IGF-1-receptorok fokozott expressziója daganatnövekedést indukálhat állatkísérletekben (20). Nem ismert azonban olyan adat, hogy IGF-1 adásával *de novo* daganatot lehetne előidézni. Újabb tanulmányokban a szérum-IGF-1-értékeket emelkedettnek találták prostata-, emlő-, tüdő- és colondaganatos betegekben, míg az IGFBP3-értékek negatív korrelációt mutattak a daganatok előfordulásának rizikójával (3, 6, 14–16, 22, 40–42). Ok-okozati összefüggés azonban mindeddig nem igazolódott sem az IGF-1-, sem az IGFBP3-szintek és a daganatok rizikója között.

Ezek a részben ellentétes adatok késztettek minket a felnőttekben folytatott GH-pótló kezelés esetleges onkogén potenciájának követésére különböző tumormarkerszintek laboratóriumi mérésével.

Betegek és módszerek

A vizsgálatban 9 súlyos GH-hiányos felnőtt (3 nő, 6 férfi, életkor: 21–52 év között, medián 36 év) vett részt. A GH-hiány 2 betegben gyermekkori, 7 betegben felnőttkori kezdetű volt. A diagnózis felállításának ideje a GH-pótlás megkezdése előtt 1–6, átlagosan 4 évvel történt. A primer diagnózis 6 esetben hypophysisadenoma (ebből 5 hormonálisan inaktív, 1 prolactinoma), 2 esetben craniopharyngeoma, 1 esetben pedig a hyposomatotropinaemia ismeretlen eredetű volt. Nyolc betegben történt transsphenoidalis hypophysisműtét. A súlyos GH-hiány kórismézét a hat többszörös hypophysishormon-hiányban szenvedő betegben ITT alapján (maximális GH-válasz < 3 µg/l) állítottuk fel, hormonhiányuk pótlását a kezelés megkezdése előtt legalább 3 hónappal megkezdtük (thyroxin: 2, cortison: 1, nemi hormonok: 6, DDAVP: 2 beteg). A 3 izolált GH-hiányos betegben az ITT mellett elvégeztük az argininteszt is (maximális GH-válasz < 3 µg/l). A betegek az egyéves vizsgálati időszak során Humatrope (Lilly) készítményt kaptak, a nők átlagosan napi 0,53 mg-ot, a férfiak 0,51 mg-ot, amit a betegek naponta este 8 órakor adtak be maguknak a rendelkezésükre bocsátott pennel. A szükséges GH-adagot a betegek egyéni igénye szerint az IGF-1-szintek követésével, az abból számított kor- és nemspecifikus IGF-1 SD-score alapján határoztuk meg, a céltartomány –0,5 és +2 között volt. A máj- és vesefunkciók mindegyik betegben normálisak voltak. A hormonmeghatározások és a 10 klinikailag legjelentősebb tumormarker meghatározása a kereskedelmi forgalomban elérhető immunoassay kitekkel történt. Az *1. táblázatban* összegeztük az alkalmazott tumormarkerek érzékenységét a különböző daganatos megbetegedések diagnosztikájában. A *2. táblázatban* felsoroltuk ezek mérési metodikáját, normális mérési tartományát és a markerek érzékenységét különböző szervek rosszindulatú megbetegedéseiben. A paramétereket a GH-pótló kezelés megkezdése előtt, majd utána 3, 6 és 12 hónappal mértük. A PSA-értékeket csak férfiakban határoztuk meg.

A statisztikai számításokat az SPP 7,5 programcsomaggal végeztük, Student-féle egymintás t-próbát és Pearson-féle korrelációanalízist használva. Eredményeinket az átlag ± S.E. megadásával fejeztük ki, a 0,05-nél kisebb p-értéket tekintettük szignifikánsnak. Az IGF-1 SD-score egy kort és nemet figyelembe vevő standardizáló érték, amely megfelelő nagyságú referenciapopuláció adataiból regressziószámítás alapján megalkotott képlettel számolható ki. A normális 3 és 97 közötti percentilise az SDS –2-től +2-ig terjedő tartományának felel meg.

Eredmények

A kezelést követő 3, 6, és 12 hónap múlva a súlyos növekedési hormon hiányra jellemző kórosan alacsony IGF-1- (alap: 80,3 ± 9,1; 3 hónap: 191,9 ± 23,7; 6 hónap: 245,8 ± 18,2 µg/l; $p < 0,001$ vs. alap, 12 hónap: 268,2 ± 75,6 µg/l, $p < 0,05$ vs. alap) és

Rövidítések: AFP = alfa-foetoprotein; CA 15-3 = emlőtumor-antigén; CA 19-9 = gastrointestinalis antigén; CA 50 = carcinomaantigén 50; CA 125 = ovarialis antigén; CEA = carcinoembrionalis antigén; GH = growth hormone, növekedési hormon; hCG = humán choriogonadotropin; IFMA = immunfluorometria assay; IGF-1 = inzulinszerű növekedési faktor-1; IGFBP3 = IGF-kötő fehérje-3; ITT = inzulin hypoglykaemiás teszt; MEIA = microparticularis enzim immunoassay; NS = nem szignifikáns; PSA = prostataspecifikus antigén; SDS = standard deviáció score; TPA-M = szöveti polipeptid antigén-M

1. táblázat: A tumormarkerek érzékenysége (%) malignus betegségekben (gyártók adatai)

Tumorlokalizáció	CEA	CA 19–9	CA 50	AFP	PSA	hCG	CA 125	CA 15–3	TPA-M	Ferritin
Fej és nyak	60–80								60–80	
Máj	30–40	22–51	22–51	50–75		17–21	77	10–71	80–90	40–70
Tüdő	50–70	7–42	7–42				30–57	10–71	90–95	40–70
Epehólyag		55–75	55–75	21						
Hasnyálmirigy	40–70	70–95	70–95	21		11–80	59–79	10–71	80–90	
Gyomor		26–60	26–60	21		50	40	10–71		
Vastagbél	10–85	17–60	17–60			0–37	20–40		10–85	40–70
Végbél				21						
Petefészek	20–70	15–50	15–50			18–41	45–98	39–71	80–90	
Méh	50–70	13	13				5–25	14–26		
Emlő	40–95	10–14	10–14			7–25	8–13	16–91	40–95	
Here				50-80		10–86				
Prostata					70				80–90	40–70
Choriocarcinoma						100				
Differenciálatlan teratoma				70-72						
Entodermalis sinustumor				64						
Húgyhólyag									80–90	
Vese						10				
Pajzsmirigy									40–60	
Akut leukaemia										40–70
Hodgkin-lymphoma										40–70

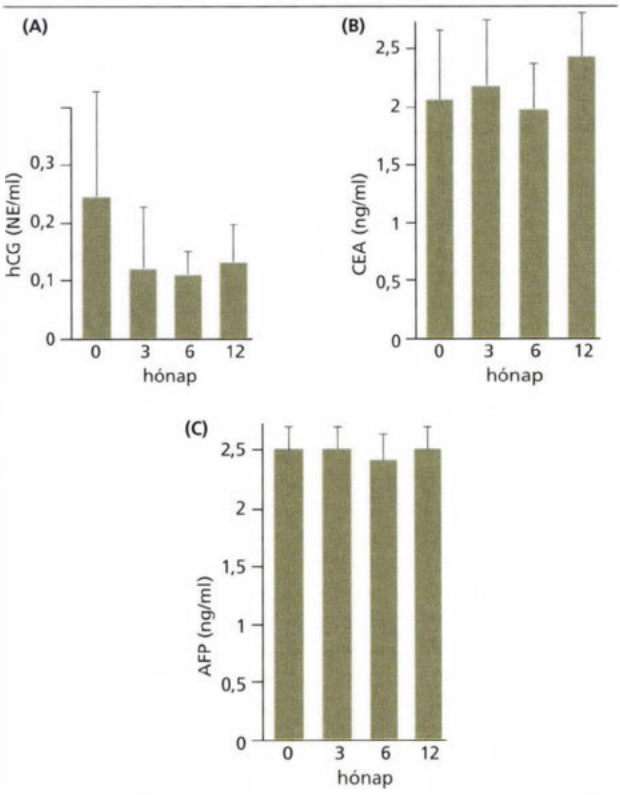
2. táblázat: A tumormarkerek laboratóriumi jellemzői (gyártók adatai)

Mért paraméterek	Immunoassay	Normális tartomány	Érzékenység	Intraassay variációs koefficiens %	Interassay variációs koefficiens %
CEA	MEIA (ABBOTT AxSYM)	0–5 ng/ml	0,5 ng/ml	4,90	6,00
CA 19-9		0–35 NE/ml	2 NE/ml	6,90	3,10
Ferritin		nő: 7–28 ng/ml férfi: 18–323 ng/ml	1 ng/ml	3,60	0,87
AFP		0–5 NE/ml	0,33 NE/ml	3,00	3,90
PSA		0–5 ng/ml	0,02 ng/ml	3,73	3,45
hCG		nő: 0–2 NE/ml férfi: 0–0,5	0,2 NE/ml	3,06	19,43
CA 125		0–40 NE/ml	2 NE/ml	7,10	3,10
CA 15-3		0–30 NE/ml	0,3 NE/ml	3,50	1,90
TPA-M	LIA-mat TPA-M Prolifigen-AB Santec Medical	0–72 NE/l	2 NE/l	3,40	3,40
CA 50	IFMA WALLAC-Turku, Finland	0–15 NE/ml	0,2 NE/ml	7,90	5,20
IGF-I	Nichols RIA	nő: 84–398 ng/ml férfi: 104–450	20 ng/ml	2,9	9,8

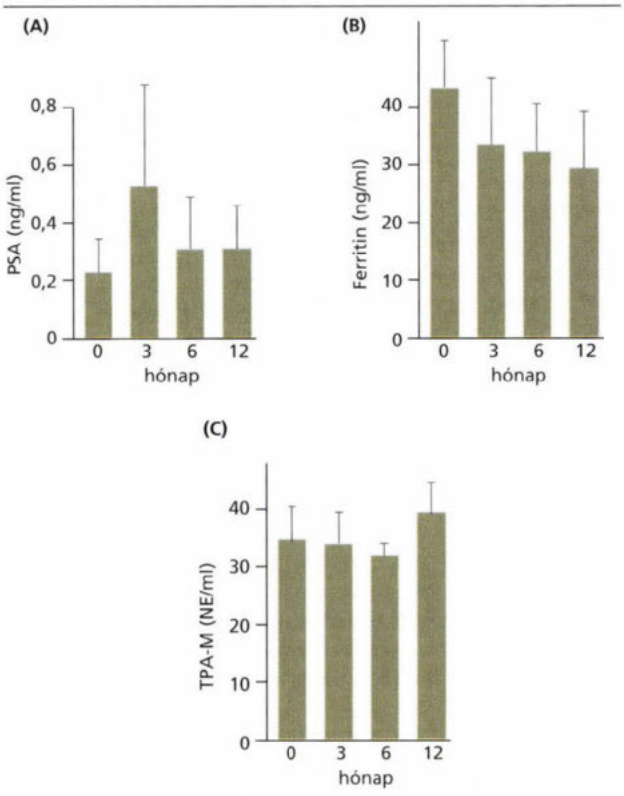
IGF-1 SD-score- (alap: $-4,1 \pm 0,5$; 3 hónap: $-0,3 \pm 0,3$; 6 hónap: $0,7 \pm 0,2$; 12 hónap: $-0,2 \pm 0,6$, $p < 0,001$ vs. alap) értékek szignifikánsan emelkedtek, illetve normalizálódtak. A tumormarkerek átlagos értékei a kezelés alatt a normális tartományban voltak és a normális tartományon belül sem volt értékelhető szignifikáns emelkedés *(1–3. ábra)*. Három betegben a szérum-CEA, -hCG és -CA50-értékek enyhén meghaladták a normális tartomány felső határát, de a kezelés alatt nem változtak. Egy esetben a kezdeti normális AFP-érték 6 hónap múlva a normális érték fölé emelkedett, de később visszatért az élettani tartományba.

Megbeszélés

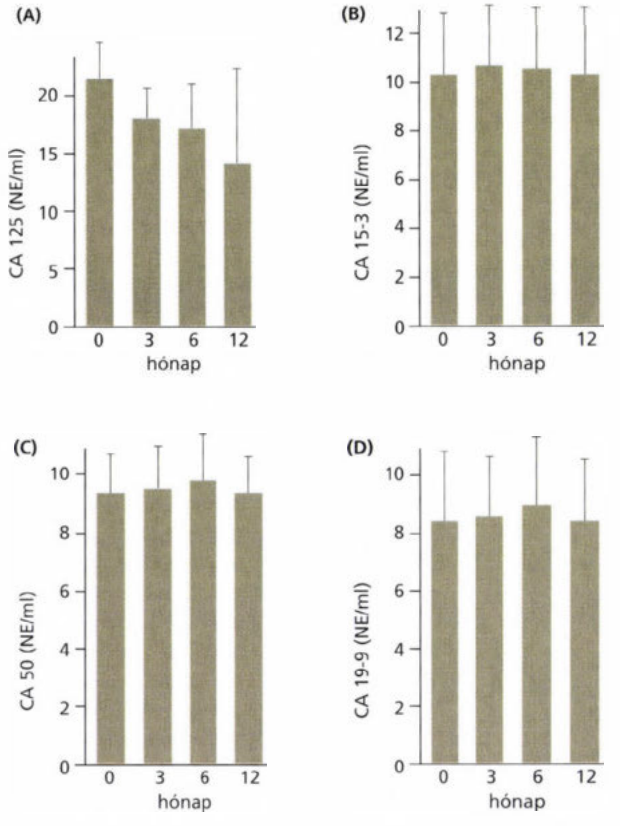
Több tanulmány felveti az összefüggés lehetőségét a GH/IGF-1-tengely, beleértve az IGFBP-eket is, és a daganatos betegségek rizikója között (23, 27, 30). Ha a GH-nak és/vagy IGF-1-nek lehetséges az onkogén hatása, ennek rizikója a GH-kezelések kapcsán is növekedhet. Állatkísérletekben farmakológiás dózisú GH-adásával a daganatok rizikójának növekedését észlelték a nyirokrendszerben, a mellékvesében, az ovariumban, az emlőben (25). GH-kezelés során daganat előfordulásáról számoltak be fiatalokban (11, 12, 39) és felnőttekben (5), bár ezen utóbbi munkacsoport még nem humán rekombináns GH-t alkalmazott. Az általánosan elfogadott nézet az, hogy a GH-pótló kezelésnek nincs daganatkeltő hatása, hiszen az IGF-1 és IGF-1 SD-score adekvát kezelés során a normális tartományba kerül (32, 35, 36). A KIMS tanulmány szerint (Pharmacia Corporation nemzetközi adatbázisa, amely 1994-ben indult, jelenleg 25 ország 4052 felnőtt GH-hiány miatt GH-val kezelt beteg adatait tartalmazza) bármely típusú daganat kifejlődésének relatív rizikója nem magasabb, mint a kontrollpopulációban, kivéve a központi idegrendszert és a nem melanomatosus bőrlaesiókat, amelyekkel kapcsolatos nemzetközi normatív adatok nem állnak rendelkezésre (24). Vizsgálata-



1. ábra: Szérum-hCG- **(A)**, -AFP- **(B)** és -CEA- **(C)** értékek GH-pótló kezelés előtt és alatt (átlag ± S.E.)



3. ábra: Szérum-PSA- **(A)** férfiakban, ferritin- **(B)** és TPA-M- **(C)** értékek GH-pótló kezelés előtt és alatt (átlag ± S.E.)



2. ábra: Szérum-CA 125- **(A)**, -CA 15-3 **(B)**, -CA 50- **(D)** és -CA 19-9-értékek GH-pótló kezelés előtt és alatt (átlag ± S.E.)

inkban mind kiinduláskor, mind a 12 hónapos GH-pótló kezelés ideje alatt az átlagos tumormarker-értékek a normális tartományban voltak. A kis esetszám és a rövid követési idő miatt az eredményekből messzemenő következtetéseket nem lehet levonni. Miután azonban a GH-pótló kezelés esetleges onkogén hatása a terápia egyik ma is vizsgált, fontos területe, a tumormarkerek mérése a hosszú távú kezelések monitorozásának eszköztárát gazdagíthatja és rendszeres meghatározásuk az esetleges okkult carcinoma korai kóismézését tenné lehetővé.

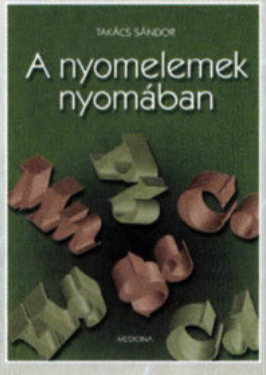
Köszönetünket fejezzük ki Paksy András dr.-nak a statisztikai számítások elvégzéséért. A munka az ETT 258/2000 és OTKA T 035216 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Barzilay, J., Heatley, G. J., Cushing, J. G.:* Benign and malignant tumor in patients with acromegaly. Arch. Intern. Med., 1991, *151,* 1629-1632. – 2. *Bengtsson, B. A.:* Growth hormone deficiency and the risk of cancer. Growth Horm IGF Res., 2000, *10,* S34. – 3. *Bohlke, K., Cramer, D. W., Trichopoulos, D. és mtsai:* Insulin-like growth factor-I in relation to premenopausal ductal carcinoma in situ of the breast. Epidemiology, 1998, *9,* 570-573. – 4. *Brunner, J. E., Johnson, C. C., Zafar, S. és mtsai:* Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. Clin. Endocrinol., 1990, *32,* 65-71. – 5. *Buchanan, C. R., Preece, M. A., Milner, R. D.:* Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt-Jakob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in the United Kingdom. Br. Med. J., 1991, *302,* 824-828. – 6. *Chan, J. M., Stampfer, M. J., Giovannucci, E. és mtsai:* Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. Science, 1998, *279,* 563-566. – 7. *Cohen, P.:* Epidemiological and mechanistic interpretations of the role of GH in cancer initiation. Topical Endocr., 2000, *7,* S18-S20. – 8. *Colao, A., Balzano, A., Ferone, D. és mtsai:* Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subsets in the colonic lamina

propria in acromegaly. Clin. Endocrinol., 1997, *47*, 23-28. – 9. *Colao, A., Marzullo, P., Spiezia, S. és mtsai:* Acromegaly and prostate cancer. Growth Horm IGF Res., 2000, *10*, S37-S38. – 10. *Delhougne, B., Deneux, C., Abs, R. és mtsai:* The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, *80*, 3223-3226. – 11. *Fradkin, J. E., Mills, J. L., Schonberger, L. B. és mtsai:* Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. JAMA, 1993, *270*, 2829-2832. – 12. *Frisch, H., Thun-Hohenstein, L., Balzar, E.:* Leukemia and growth hormone. Lancet, 1988, *331*, 1335. – 13. *Giovannucci, E.:* Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and risk of cancer. Horm. Res., 1999, *51*, S34-S41. – 14. *Grimberg, A., Cohen, P.:* Growth hormone and prostate cancer: guilty by association? J. Endocrinol Invest., 1999, *22*, S64-S73. – 15. *Hankinson, S. E.:* The IGF-I system and cancer-interpreting the epidemiology. Topical Endocr., 2000, *7*, S20-S21. – 16. *Hankinson, S. E., Willett, W. C., Colditz, G. A. és mtsai:* Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. Lancet, 1998, *351*, 1393-1396. – 17. *Jenkins, P. J.:* Acromegaly and colon cancer. Growth Horm IGF Res., 2000, *10*, S35-S36. – 18. *Jenkins, P. J., Fairclough, P. J., Richards, T. és mtsai:* Acromegaly, colonic polyps and neoplasia. Clin. Endocrinol., 1997, *47*, 17-22. – 19. *Jenkins, P. J., Frajese, V., Jones, A. M. és mtsai:* Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85*, 3218-3221. – 20. *Khandwala, H. M., McCutcheon, I. E., Flyvbjerg, A. és mtsai:* The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. Endocr. Rev. 2000, *21*, 215-244. – 21. *Lincoln, D. T., Kaiser, H. E., Raju, G. P. és mtsai:* Growth hormone and colorectal carcinoma: localization of receptors. In Vivo., 2000, *14*, 41-49. – 22. *Ma, J., Pollak, M., Giovannucci, E. és mtsai:* Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein-3. J. Natl. Cancer, 1999, *91*, 620-625. – 23. *Maison, P., Balkau, B., Simon, D. és mtsai:* Growth hormone as a risk for premature mortality in healthy subjects: data from the Paris prospective study. Br. Med. J., 1998, *316*, 1132-1133. – 24. *Monson, J. P.:* Growth hormone (GH) replacement therapy: cancer in adults treated with GH. Growth Horm IGF Res., 2000, *10*, S50-S51. – 25. *Moon, H. D., Simpson, M. E., Li, C. H. és mtsai:* Neoplasms in rats treated with pituitary growth hormone. Pulmonary and lymphatic tissues. Cancer Res., 1950, *10*, 297-308. – 26. *Ogilvy-Stuart, A. L., Ryder, W. D., Gattamaneni, H. R. és mtsai:* Growth hormone and tumor recurrence. Br. Med. J., 1992, *304*, 1601-1605. – 27. *Orme, S. M., McNally, R. J. Q., Cartwright, R. A. és mtsai:* Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83*, 2730-2734. – 28. *Peyrat, J. P., Bonneterre, J., Hecquet, B. és mtsai:* Plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) concentrations in human breast cancer. Eur. J. Cancer, 1993, 492-497. – 29. *Pollak, M.:* The question of a link between insulin-like growth factor physiology and neoplasia. Growth Horm IGF Res., 2000, *10*, S21-S24. – 30. *Pollak, M., Beamer, W., Yhang, J. C.:* Insulin-like growth factors and prostate cancer. Cancer Metast. Rev., 1998–1999, *17*, 383-390. – 31. *Renehan, A. G., Bhaskar, P., Painter, J. E. és mtsai:* The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85*, 3417-3424. – 32. *Ritzén, E. M.:* Does growth hormone increase the risk of malignancies? Horm. Res., 1993, *39*, 99-101. – 33. *Ron, E., Gridley, G., Hrubec, Z. és mtsai:* Acromegaly and gastrointestinal cancer. Cancer, 1991, *8*, 1673-1677. – 34. *Rosén, T., Bengtsson, B. A.:* Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet, 1990, *336*, 285-288. – 35. *Shalet, S. M., Brennan, B. M., Reddingius, R. E.:* Growth hormone therapy and malignancy. Horm. Res., 1997, *48*, S29-S32. – 36. *Shim, M., Cohen, P.:* IGFs and human cancer: implications regarding the risk of growth hormone therapy. Horm. Res., 1999, *51 (Suppl 3)*, 42-51. – 37. *Terzolo, M., Tappero, G., Borretta, G. és mtsai:* High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Arch. Intern. Med., 1994, *154*, 1272-1276. – 38. *Vasen, H. F., van Erpecum, K. J., Roelfsema, F. és mtsai:* Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. Eur. J. Endocrinol., 1994, *131*, 235-237. – 39. *Watanabe, S., Mizuno, S., Oshima, L. H.:* Leukemia and other malignancies among growth hormone users. J. Pediatr. Endocrinol., 1993, *6*, 99-108. – 40. *Wolk, A., Mantzoros, C. S., Andersson, S. O. és mtsai:* Insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: population-based, case control study. J. Natl. Cancer, 1998, *90*, 911-915. – 41. *Yu, H., Berkel, H.:* Insulin-like growth factors and cancer. J. La State Med. Soc., 1999, *151*, 218-223. – 42. *Zu, H., Spitz, M. R., Mistry, J. és mtsai:* Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case control analysis. J. Natl. Cancer, 1999, *91*, 151-156.

(Góth Miklós dr., *Budapest*, Pf. 112. 1389)

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 szereéről.

Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 266 oldal
Bolti ár: 1580 Ft



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 repagliniddel, 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 gyógyszerrel hypoglycaemiát okozhat.

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: 325 91 61, 325 91 62, Fax: 325 91 69

Alopecia képében manifesztálodó subcutan panniculitisszerű T-sejtes lymphoma

Török László dr.[1], Gurbity Pálfi Tímea[2], Kirschner Ágnes dr.[1,2] és Krenács László dr.[2]

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Kecskemét, Bőrgyógyászat (osztályvezető főorvos: Török László dr.)[1]
Bay Zoltán Alkalmazott Kutatási Alapítvány Patológiai, Molekuláris Diagnosztikai és Biotechnológiai Intézete, Szeged (igazgató: Kálmán Miklós dr.)[2]

A szerzők 45 éves nőbeteget ismertetnek, akinek a hajas fejbőrén gyulladásos alapon, több gócú, alopecia areata alakult ki. A szövettani vizsgálatok alapján először histiocytás cytophag panniculitisre gondoltak, de nem tudták kizárni a „kiégett" panniculitises T-sejt-lymphoma lehetőségét sem. Kétéves megfigyelési idő után módjuk nyílt a T-sejt-receptor-gén átrendeződésének vizsgálatára, amely alapján a subcutan panniculitisszerű T-sejtes-lymphoma diagnózisát állították fel. Esetük fő érdekessége a betegség izolált manifesztációja és a benignus, elhúzódó lefolyás volt.

Kulcsszavak: panniculitisszerű T-sejtes lymphoma, alopecia

Panniculitis-like T-cell lymphoma clinically manifested as alopecia. A 45-year-old female patient discussed herein had a multifocal, alopecia areata of inflammatory character. Histological findings first suggested histiocyte cytophagic panniculitis, although a „burned-out" panniculitis-like T-cell lymphoma could not be excluded. After a two-year follow-up period assessment of the T-cell receptor gene rearrangement verified the diagnosis of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. This case is interesting because of its isolated manifestation and a long-standing, benign course of the disease.

Key words: panniculitis-like T-cell lymphoma, alopecia

A subcutan panniculitisszerű T-sejtes lymphoma (SPTL) a perifériás T-sejtes lymhomák ritka típusát képezi, amely mind klinikailag, mind szövettanilag a benignus panniculitis képét utánozza. Az elnevezést az „International Lymphoma Study Group" 1994-ben „provizórikus entitásként" építette be a REAL-klasszifikációba, míg a WHO-felosztás már mint elfogadott diagnózist tartalmazza (5, 6). Újabban a kórképet az aktivált cytotoxicus T-lymphocyták daganatának tartják (9). 1984 óta mintegy 50 esetet közöltek, de valószínű, hogy a histiocytás cytophag panniculitis (HCP) néven publikált esetek egy része is ennek felelhetett meg (3, 11–13). Közleményünkben csak bőrtünetekkel járó és benignus lefolyást mutató formát ismertetünk.

Esetismertetés

A 45 éves, egyébként egészséges nőbeteg hajas fejbőrén fél éve panaszokat nem okozó, kopasz gócok jelentek meg. Felvételkor a parietalis és a temporalis területeken összefolyó, policiklikus szélű alopeciás területek volt láthatók *(1. ábra)*. A gócoknak megfelelően a bőr élénkvörös színű, kissé egyenetlen felszínű és gyulladásosan infiltrált. A tájéki nyirokcsomók nem tapinthatók. A rutin laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérés nélküliek.



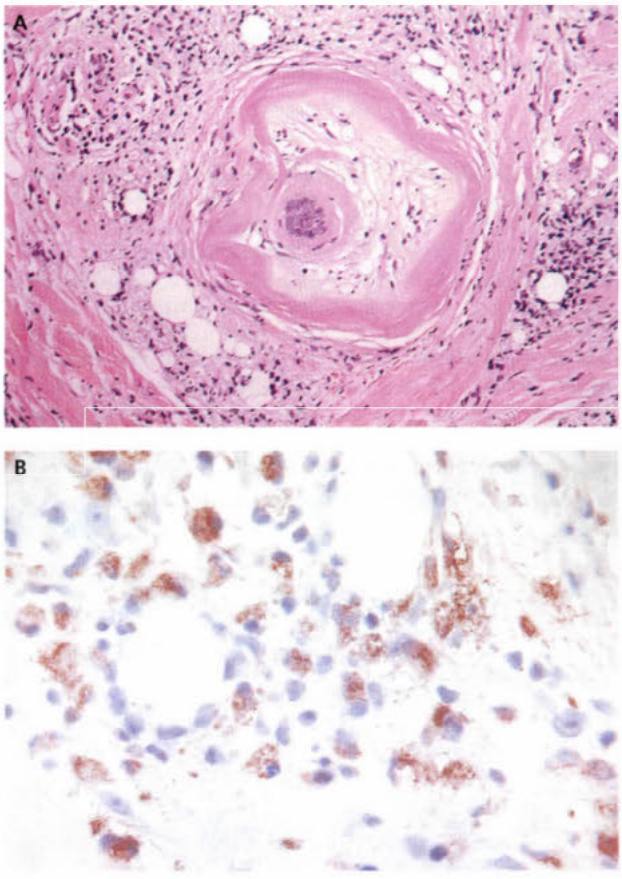
1. ábra: Gyulladásos alapú, részben összefolyó alopeciás gócok

Patológiai vizsgálat

A szövettani vizsgálat során a hám és a dermis felső harmada ép volt. Ez alatt a subcutisba is leterjedő excesszív necrosis látszott a folliculusok körül és a zsírszövet, valamint a septumok területén. A nagy kiterjedésű, összefolyó

Rövidítések: HCP = histiocytás cytophag panniculitis; PIF = phagocytosis inducing factor; SPTL = subcutan panniculitisszerű T-sejtes lymphoma

necrosis szélében „tingibilis" macrophagok voltak megfigyelhetők lymphocyták kisebb-nagyobb csoportjaival *(2. ábra)*. Egy-egy gócban kevés hyperchrom, atípusos lymphocyta fordult elő, amelyek CD3, CD8, TIA-1 pozitívak voltak. Egy-egy zsírsejtnek megfelelően az úgynevezett „rimming" jelensége is észlelhető volt *(Kumar)*. A szövettani képet uraló necrosis és az atípusos lymphocyták kis száma miatt a malignitás fennállta a morfológiai és immunmorfológiai vizsgálat alapján nem volt egyértelműen megállapítható, ezért az elváltozást ekkor histiocytás cytophag panniculitisként értékeltük, annak a lehetőségnek a nyitva hagyásával, hogy a hátterében esetleg egy „kiégett" panniculitisszerű T-sejtes lymphoma húzódhat meg.



2. ábra: (A) Necroticus szőrtüsző a környező subcutisban lévő necrosissal, a zsírsejtekben az ún. „rimming" jelenséggel. HE, 100 ×. **(B)** A macrophagok nagy számát a CD68 immunhisztokémiai reakció emeli ki (sABC-peroxidáz). 400 ×

Később egy frissebb gócból újabb bőrbiopsiát végeztünk. Az ismételt biopsiában granulomatosus panniculitist lehetett látni, helyenként összefolyó necrosisokkal. A szőrtüszők egy része atrophiás volt, illetve fibrinoid necrosisra emlékeztető károsodást mutatott. Ez magyarázta az alopeciát. Az infiltrációt alkotó lymphoid sejtek vegyes összetételt mutattak, kis (CD3+) T-lymphocyták domináló jelenlétével. Olyan mértékű citomorfológiai atípiát, vagy CD8 pozitivitást, amely egyértelműen lymphoma mellett szólt volna, nem észleltünk. Véleményünk ekkor is histiocytás cytophag panniculitis volt. A T-sejtek klonalitásának megállapítására molekuláris biológiai vizsgálat elvégzését tartottuk szükségesnek.

2001 nyarán, mintegy kétéves megfigyelési idő után, lehetőségünk nyílt mindkét paraffinba ágyazott biopsiás mintából molekuláris biológiai vizsgálatot végezni, a T-sejt-receptor-gamma génátrendeződés PCR alapú detektálásával. Ennek során az első alkalommal vizsgált biopsiában monoklonális T-sejt-populáció jelenlétét bizonyító mintázatot (reprodukálható, domináns „band") kaptunk. Ennek alapján a végleges diagnózisunk subcutan panniculitisszerű T-sejtes lymphoma lett *(3. ábra)*.



3. ábra: PCR-reakció: a poliakrilamid gél elektroforézis mutatja a TCR gamma-lánc gén átrendeződését (nyíl)

Kórlefolyás és kezelés

A betegnél a folyamatos külső és a három alkalommal végzett intrafokális szteroidterápia eredménytelen maradt, a gócok fél év után is fennmaradtak. Ugyancsak nem hozott érdemi változást az elhúzódó antibiotikus (doxycyclin) kezelés sem. Kétéves megfigyelési idő után is panaszmentes, jóllehet az alopeciás, gyulladásosan beszűrt hajas fejbőr gócai kissé megnagyobbodtak. Fizikális vizsgálattal továbbra is negatív. A perifériás vérkép, vese- és májfunkciós értékek kóros eltérés nélküliek. A mellkas-röntgenfelvétel, hasi UH és a regionális nyirokcsomók UH-vizsgálata szintén negatív.

Megbeszélés

A panniculitisek etiopatogenetikai szempontból igen különfélék lehetnek (parainfekciós, pancreatogen, lupus, alfa-1-antitripszin-hiány, kalcifikáló stb). A korábban ismert panniculitisekben az volt a közös, hogy a zsírszövet károsodásáért mindig valamilyen gyulladásos folyamat volt felelőssé tehető (benignus panniculitisek).

A panniculitisek újabb etiopatogenetikai aspektusára 1980-ban *Winkelmann* és *Bowie* hívták fel a figyelmet a histiocytás cytophag panniculitis leírásával (14). A klinikai kép itt is hasonló volt a szokásos panniculitisekhez (subcutan gyulladásos csomók), de a szövettani képet a zsírszövet aktivált, histiocytás beszűrődése jellemezte. A citológialag benignusnak látszó histiocyták a jellemzőek, amelyek sejttörmeléket fagocitáltak („babzsák" histiocyták). A későbbiekben ismertté vált, hogy a panniculitises klinikai képhez az ún. haemophagocytosis syndroma társulhat. Ez utóbbit elesettség, láz, lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia, anaemia, leukopenia és thrombocytopenia jellemzi. A tünetegyüt-

tes a gyakori pancytopenia miatt sokszor halálos kimenetelű (12).

A histiocytás cytophag panniculitis és a subcutan panniculitisszerű lymphoma kapcsolata még nem teljesen tisztázott, de valószínű, hogy az előbbi esetek többnyire *ab ovo* T-sejtes lymphomának felelnek meg. A histiocyták aktiválódásáért a malignus T-sejtekből származó citokineket teszik felelőssé (phagocytosis inducing factor, PIF), de ugyanígy szerepelhet a necrosis induktív hatása is (15). A necrosis ebben a esetben excesszív apoptosisnak felel meg, amelyet az aktivált cytotoxicus lymphocytákból nagy mennyiségben felszabaduló granularis fehérjék keltenek. E fehérjék között szerepel többek között a TIA-1 és a granzim B, amelyek apoptosist keltenek a célsejtekben.

Az SPTL-es betegek átlagos életkora 46 év, a nők valamivel gyakrabban érintettek mint a férfiak. Klinikailag a kórképet a törzsön és a végtagokon fellépő subcutan, gyulladásos csomók jellemzik. A legtöbb betegben általános tünetek is jelentkeznek mint láz, fogyás, éjszakai izzadás és gyengeség. Az esetek egy részében – mint arra már korábban utaltunk – a bőrjelenségekhez a haemophagocytosis syndroma tünetei társulhatnak (1, 2, 4, 7, 8).

A szövettani képet a subcutis atípusos T-sejtből felépülő infiltrációja jellemzi, amelyhez rendszerint zsírnecrosis társul, melyre a nuclearis debris tömeges jelenléte jellemző (8, 9, 10). Típusos és sokszor a benignus panniculitisektől történő elkülönítést segíti az ún. „rimming" jelenség, amelyet az érintett zsírsejtek citoplazmamembránjába befűződő, a zsírsejteket belülről, gyűrűszerűen övező atípusos lymphocyták képeznek (8, 9, 10). Immunmorfológiailag legtöbb esetben az atípusos lymphocyták CD3 és CD8 pozitívak, ritkábban CD4/CD8 negatívak vagy CD4 pozitívak. Az atípusos sejtekben cytotoxicus granularis proteinek detektálhatók (TIA-1/GMP-17, granzim B és perforin), amely a CD8 pozitivitással együtt aktivált cytotoxicus T-sejt eredetre utal (8, 9, 10). Típusos képnél a citomorfológiai atípia és a jellegzetes immunfenotípus detektálása elégséges a diagnózishoz. A legtöbb esetben a T-sejt-antigén-receptor-gének monoklonális átrendeződése figyelhető meg, amely a diagnózis megerősítését szolgálja.

Korábban az SPTL-t rossz prognózisúnak tartották, de vannak olyan közlések is, ahol a betegek hosszú túlélést mutatnak (5–28 év). A nem fatális esetekben a szisztémás tünetek és a belszervi érintettségre utaló tünetek is hiányoztak. Ez alapján újabban két klinikai típust lehet elkülöníteni. Az elsőt az elhúzodó, HCP-szerű fázis, míg a másodikat a rapid, progresszív klinikai lefolyás jellemezi (11). A szövődményt a hemophagocytosis syndroma fellépése jelentheti, de valódi belszervi lymphomás érintettség lényegében nem fordul elő.

Differenciáldiagnosztikusan a primer SPTL-t a benignus panniculitisektől, a Pfeiffer–Weber–Christian-syndromától és a subcutan zsírszövetet másodlagosan érintő malignus lymphomától (nasalis T/NK-sejt-lymphoma, anaplasiás nagysejtes lymphoma és más perifériás T-sejt-lymphoma) kell elkülöníteni (4).

Bemutatott betegünk több szempontból is érdekes. A panniculitises tünetek igen ritka lokalizációban jelentkeztek, a hajas fejbőrön, míg az általános tünetek és a belszervi érintettség hiányzott. A szövettani képet a HCP-szerű kép uralta. Ennek alapján esetünket az első, protrahált lefolyású csoportba soroltuk. Ennek a besorolásnak terápiás jelentősége is van, hiszen ilyenkor a kevésbé agresszív kezelések választandók (ciclosporin-A, sugárterápia). Esetünk továbbá arra hívja fel a figyelmet, hogy a gyulladásos, beszűrt talajon kifejlődő alopeciák vizsgálatakor az ismert dermatosisok mellett (például erythematodes, lichen planus, mucinosis follicularis) érdemes gondolni a T-sejt-lymphomákra is. A pontos diagnózis felállításához ma már az immunhisztokémiai vizsgálatok mellett a molekuláris biológia technikái is nélkülözhetetlenek.

IRODALOM: 1. *Au, W. Y., NG, W. M., Choy, C. és mtsai:* Aggressive subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: complete remission with fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone. Brit. J. Dermatol., 2000, *143*, 408-410. – 2. *Benez, A., Flerlbeck G., Lischka G.:* Subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom. Hautarzt., 2000, *51*, 513-516. – 3. *Craig, A. J., Cualing, H., Thomas G. és mtsai:* Cytophagic histiocytic panniculitis – a syndrome associated with benign and malignant panniculitis: Case comparison and review of the literature. J. Am. Acad. Dermatol., 1998, *39*, 721-36. – 4. *Gonzalez, C. L., Medeiron, L. J., Braziel, R. M. és mtsai:* T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue. Am. J. Surg. Pathol., 1991, *15*, 17-27. – 5. *Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H. és mtsai:* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood, 1994, *84*, 1361-1392. – 6. *Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J. és mtsai:* The World Health Organization classification of neoplastic disease of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology, 2000, *36*, 69-87. – 7. *Ikeda, E., Endo, M., Baba, S. és mtsai:* Phagocytized apoptotic cells in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2001, *15*, 159-162. – 8. *Jaffe, E. S., Krenacs, L., Raffeld, M.:* Classification of T-cell and NK-cell neoplasms based on the REAL Classifiaction. Annals of Oncology, 1997, *8 (Suppl 2)*, 17-24. – 8. *Jaffe, E. S., Krenacs, L., Kumar, S. és mtsai:* Extranodal peripheral T-cell and NK-cell neoplasms. Am. J. Clin. Pathol., 1999, *111 (Suppl 1)*, S46-S55. – 10. *Kumar, S., Krenács, L., Medeiros, J. és mtsai:* Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma is a tumor of cytotoxic T lymphocytes. Human Pathology, 1998, *29*, 397-403. – 11. *Marzano, A. V., Berti, E., Paulli, M. és mtsai:* Cytophagic Histiocytic Panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell Lymphoma. Arch. Dermatol., 2000, *136*, 889-924. – 12. *Schettert, I. T., Cardinalli, I. A., Ozello, M. C. és mtsai:* Hemophagocytic syndrome: pitfalls in its diagnosis. Rev. Paul Med., 1997, *115*, 1548-1552. – 13. *Wick, M. R., Patterson, J. W.:* Cytophagic histiocytic panniculitis-a critical reappraisal. Arch. Dermatol., 2000, *136*, 922-924. – 14. *Winkelmann, R. K., Bowie, E. J.:* Hemorrhagic diathesis associated with benign histiocytic, cytophagic panniculitis and systemic histiocytosis. Arch. Intern. Med., 1980, *140*, 1460-1463. – 15. *Zollnr, T. M., Podda, M., Ochsendorf, F. R. és mtsai:* Monitoring of phagocytic activity in histiocytic cytophagic panniculitis. J. Am. Acad. Dermatol., 2001, *44*, 120-123.

(Török László dr., *Kecskemét*, Pf. 109. 6001)

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

Santayana



Glucobay* - A ma terápiája és a holnap záloga

- Hatékonyan csökkenti a postprandialis hyperglycaemiát és a HbA_{1c} szinteket
- Hatékonysága évek múlva sem csökken
- Nem okoz hypoglycaemiát
- Kedvező hatással van a testsúlyra
- Kedvező interakciós profillal rendelkezik

* A Magyar Diabétesz Társaság ajánlása szerint a 2-es típusú diabéteszben az egyik elsőként választandó gyógyszer.

Bayer

Glucobay®

Részletes információért kérjük olvassa el az alkalmazási előírást. Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel: 212-1540

BrandCom

Egy szabad géniusz életrajza*

Az élet nivellál, a különbet a halál emeli ki – ha kiemeli. A mindennapok szellemi életében (legyen az művészet vagy tudomány) ennek az a jelentése, hogy azt, ki az igazi nagyság közöttük, a kortársak tudni többnyire nem szokták. Az emberi belátásba és ítélőképességbe vethető halvány reményt táplálják azok a kivételek, amelyek az ellenkezőre szolgáltatnak példát. Különösen áll ez Magyarországra, a magyar tudományra, mely a magános rögeszmékbe torzult Bolyai Jánostól vagy az őrületbe zuhant Semmelweistől kezdődően olyannyira bővelkedik elátkozott tehetségekben. A XX. században a legnagyobb ellenpélda Szent-Györgyi Albert, megérdemelten a „szerencse fia". Hogy miért volt lehetetlen zsenialitását már kortársainak félreismerniük? Hogyan adadhatott meg neki kivételesen hosszú, átütő eredményeket átütő eredményekre tornyozó termékeny alkotói pálya még akkor is, ha életének legutolsó periódusa – nagy tisztelője, a „kettős spirálos" Watson szerint – sokkalta inkább hasonlított a Lear királyéhoz, mint a kiegyensúlyozott öregkort megért bölcs pátriárkákéhoz? Ezekre felel egy hallatlanul adatgazdag, szakszerű, és remek íráskészséggel megírt biográfia, Ralph Moss műve.

Moss életének jelentős hányadát szentelte annak, hogy a tőle telhető mélységig behatoljon a Szent-Györgyi életmű összetett világába – egyedül e könyv megírására hét esztendőt fordított. Márpedig joggal beszélhetünk komplex életműről, hiszen ennek csak egyik – bár kétségtelenül legnagyobb és legmaradandóbb – része a tudományos teljesítmény, ám nem hanyagolható el a pálya még legalább két másik vetülete sem: a tudós politikai tevékenysége és soha nem szűnő küzdelme a merev konvenció, a tudományos „establishment" ellen. (Erre utal a könyv többértelmű „beszélő címe" is!) A feladat nehézségét és Moss teljesítményének értékét csak növeli, hogy egy Brooklynban született, tényleges „magyar háttér" nélküli amerikainak kellett itt beleásnia magát olyan magyar történelmi és társadalmi kérdésekbe, melyek megértése, személyes átlényegítése ma már egy fiatal hazai, természettudományos képzettségű értelmiséginek sem könnyű. A könyv szerzője ugyanis ilyen képzettséggel rendelkezik, s Ph. D. fokozatot szerezve olyan hivatásra adta a fejét, melynek képviselőit „tudományos szakírónak" nevezhetjük – a műfaj legjobb angolszász hagyományai szerint. Ellentétben a Közép-Európában inkább megszokott „ismeretterjesztés" (régebben többnyire gügyögő, manapság gyakran inkább nagyotmondó vagy viccelődő) képviselőivel, az ilyen szerző úgy képes írni a művelt emberek legtágabb körének – méghozzá a leghajlékonyabb esszé nyelven – elvont tudományos kérdésekről is, hogy a közlendő tartalom nívójából nem ad le egy fikarcnyit sem. (Hazánkban Vekerdi László képviseli ezt, ill. az ennél jobb színvonalat.) Tudományos vonatkozásban művében alig van, vagy egyáltalán nincs tévesztés. A magyar társadalmi-politikai vonatkozásokban azért természetesen van (nem annyira tényszerű – ilyen is akad –, mint inkább az értékítéletek arányaiban), s az utóbbiakról nem tudhatjuk, mennyiben felelős értük a szerző maga és mennyiben Szent-Györgyi színes, vibráló személyisége, akivel nem csak legendák estek meg, de aki körül a banális tények is legendákká, olykor „poémákká" kerekedtek ki.

De mi mást, mint állandó drámát várhatnánk egy olyan ember élettörténetében, akinek fejét Hitler üvöltve követelte a Klessheimbe raportra rendelt Horthytól, s aki körül még a tudományos közéletben is állandóan felforrósodott a levegő. Nobel-díjának odaítélésekor 1937-ben Stockholmban személyéről olyan ádáz vita dúlt, hogy mikor a hosszú egyeztetés után végre felnyílt az ajtó és a díjodaítélő bizottság elnöke, Jacobaeus Karolinska-professzor bejelentette, hogy a nyertes Szent-Györgyi Albert, ezután azon nyomban összeesett és a helyszínen szívbénulásban meghalt.

A mű jó lehetőséget ad arra, hogy áttekintsük Szent-Györgyi életpályájának főbb állomásait, kiemelve vagy hozzátéve azokat a vonatkozásokat, melyek a magyar olvasót különösen érdekelhetik.

Szent-Györgyit a közvélemény, joggal, mint a C-vitamin felfedezőjét tartja számon. Ám ez a jelentős tudományos vívmány akkori vizsgálódásainak, a biológiai oxidációk kutatásának csak mintegy „melléktermékе" volt. Tanulságos az aszkorbinsav (vagy ahogyan akkor Szent-Györgyi nevezte: a hexuronsav) C-vitaminként való azonosításért folyó éles nemzetközi verseny előtörténete. A skorbut elleni hatóanyag kémiai természetének kiderítésében mindenki a citrusfélékből való fáradságos izolálás útját járta – kivéve őt. Szent-Györgyi (még jóval előbb) a mellékveséből kristályosított ki egy hőre bomlékony cukorszármazékot, a hexuronsavat. Vizsgálta, aztán félretette, majd egy nap beállított hozzá egy második generációs fiatal amerikai orvos, Joseph Svirbely dr. (egy kivándorolt magyar acélöntő munkás fia) azzal, hogy szülei kívánságára egy-két évet az óhazában szeretne dolgozni. A professzor megkérdezte tőle, mihez ért, s ő tört magyarsággal elmondta: tengeri-

*Ralph W. Moss: Free Radical – Albert Szent-Gyorgyi and the Battle over Vitamin C. Paragon House, New York, 1988, XVIII + 316. old.

malac-kísérletben meg tudja állapítani, tartalmaz-e valamilyen tápanyag C-vitamint. Szent-Györgyi átnyújtott neki egy fiolát a hexuronsav maradékával: „Fogja, vizsgálja meg ezt – szerintem ez a C-vitamin". Az volt. (Szent-Györgyi maga – élete végéig – utált élő állatokon kísérletezni.) A kivételes elme ilyenfajta „telibe találását" nehéz, sőt lehetetlen megbocsátani. A narancs- és citromlésűrítő-kotyvasztó riválisok jó ideig szélhámosnak tekintették Szent-Györgyit, mindenekelőtt King pittsburgi professzor, aki közülük a célhoz legközelebb jutott. (A narancsfélék magas cukortartalma – figyelembe véve a laboratóriumi metódusok akkori fejlettségi szintjét – meggátolta a rokon vegyület aszkorbinsav izolálásának sikerét; a cukormentes paprika hasznosítása e célra a magyar tudós ezt követő másik telitalálata volt!) King élete végéig eredményei elorzásával vádolta Szent-Györgyit; a valóságban éppen fordítva történt: ő kísérelte meg az utolsó pillanatban saját magának tulajdonítani a siker oroszlánrészét – de ez hosszú történet. Ám az amerikai sajtó „patriotizmusból" sokáig, egy része Szent-Györgyi '47-es amerikai emigrációjáig terjedően sőt tovább, King mellé állt, aki voltaképpen mindvégig Szent-Györgyi „bête noire"-ja maradt az USA-ban.

Ha másért nem, a fenti – nem éppen épületes – prioritási vita kontrasztjaként hozható fel az akkor növényi metabolitként számon tartott dikarbonsavak (fumarát, malát, szukcinát) általános biológiai érvényű, „ciklikus" kulcsszerepének felismerése Szent-Györgyi részéről, mellyel eldöntötte a klasszikus biokémiai legnagyobb vitatott kérdését, az évtizedes Wieland–Warburg vitát – azaz, hogy a tápanyag hidrogénjének aktivációja avagy az oxigén aktivációja szabályozza-e a szöveti légzést. Szent-Györgyi felismerte, hogy *mindkettő*, melynek kapcsán az említett metabolitok nem egyszerűen köztes égéstermékként szerepelnek, hanem mintegy katalizátor feladatuk van egy körfolyamatban. Hipotézisében azonban több hibás mozzanat és hézag is volt, amit Hans (később: Sir Hans) Krebs korrigált a citrát szerepének tisztázásával, ma ismert végső formájába kerekítve a kört. (Így lett a dikarbonsavból trikarbonsav-ciklus, s a folyamatból citrátkör, mindenütt a világon – Magyarországot kivéve – egyszerűen Krebs-ciklus.) Ha valamire, Hans Krebs tehetségére lehetett volna Szent-Györgyi féltékeny, hiszen ennek a kérdésnek a végső megoldása nagyobb dolog a biokémiában, mint a C-vitamin. Ámde amikor Krebs – zsidó származása miatt – a náci Németországban nagy bajba került, Szent-Györgyi szerzett neki, a fiatalabb pályatársnak, Cambridge-i összeköttetéseinek „mozgósításával" munkalehetőséget és állást ottani korábbi professzora, Frederick Hopkins intézetében. (A harmincas években, a kutatók mostaninál összehasonlíthatatlanul kisebb mobilitásának idején, ez nem volt olyan viszonylag egyszerű dolog, mint manapság.) Szakmai vitáik voltak Krebsszel, de a két nagy biokémikus közti barátság mindhalálig fennmaradt.

Semmi sem volt jellemzőbb Szent-Györgyi magatartására a témaválasztásban, mint mélységes, alkati irtózása a kutatás kitaposott csapásainak követésétől. A biológiai oxidációk terén ekkortájt világszerte tapasztalt hatalmas előrehaladás után úgy vélte, hogy ez a témakör már érdemben lezárult, holott biokémikusok – kitűnő biokémikusok! – százai dolgoztak még évtizedekig benne, értékes eredményeket érve el. Ő azonban mindezt csupán szürke rész-, ill. utánvizsgálódásnak tartotta. (A maga szempontjából, de csakis az ő invenciókészségének szintjén, ebben igaza is lehetett.) Ekkor fordult érdeklődése az izomműködés vizsgálata felé. Munkái közül minden magyar szívéhez ezek a kutatások állhatnak legközelebb. Itt ugyanis bármifajta külföldi laboratóriumi inspiráció nélkül, egyértelműen és kizárólag hazai talajon fogantak és születtek meg azok a világraszóló eredmények, melyek azóta is szilárdan álló új alapokra helyezték az izomműködés biokémiáját. Emellett ekkor alakult ki Szegeden a tulajdonképpeni „Szent-Györgyi iskola", tehetséges tanítványok sokaságával, akik a mester szellemét itthon és külföldön egészen a közelmúltig törekedtek éltetni. Szent-Györgyinek ismét majdnem mindenben szerencséje volt, egyetlen dolgot kivéve: a kutatás megint csak „Nobel-díjas színvonalú" nagyszerű találatai időben pontosan egybeestek Európa, benne Magyarország szerencsétlenségével: a II. világháborúval. Ez egyrészt elzárta laboratóriumát a nagyvilág tudományos fórumaitól, másrészt előrevetítette az iskola hamarosan bekövetkező szétszóródását.

Eredményeinek lényege – mint minden alapvetően nagy eredményé – igen tömören összegezhető. Első ízben sikerült reprodukálni az izomösszehúzódást a feltárt szövetből preparált fehérjékkel az élő organizmuson kívül („üvegben", azaz *in vitro*), bebizonyítva, hogy ennek lényege két alapfontosságú protein, az aktin és a miozin kölcsönhatása a hozzá energiát szolgáltató adenozin-trifoszfát (ATP) és bizonyos ionok jelenlétében. A felismerés kulcsmozzanata egy addig ismeretlen fehérje-összetevő: az aktin felfedezése volt. (A miozint ekkor már csaknem 80 éve ismerték, de a kutatók önmagában egyszerűen nem tudtak mit kezdeni vele.)

Az aktin jelentősége az időközben eltelt 60 év során hatalmas mértékben megnőtt, általános biológiai fontosságot nyert. Kitűnt, hogy a hozzá kapcsolódó rendszernek korántsem egyedül az izomban van szerepe, hanem az életműködések minden területén, ahol aktív mozgás van (sejtosztódás, phagocytosis stb.), és felelős az eukaryoták legáltalánosabb értelemben vett „kontraktilis tónusáért" is, megakadályozva az ozmotikus sejtduzzadást. Felfedezésének története sokszor megírt, de nem ellentmondásmentes történet.

Mára azonban már, amikor a főszereplők mindegyike – sajnos – halott, úgy hiszem nincs akadálya a valós tényállás egyéni presztízsbe nem ütköző, személyes érzékenységeket meg nem bántó megállapításának. E szerint az aktint mesterével karöltve Banga Ilona fedezte fel, ő ismerte fel, hogy itt egy teljesen önálló, az összfehérje-kivonatról leválasztható proteinről van szó, Szent-Györgyi nevezte azt el, és a munkálatokba később bekapcsolódó Straub F. Brunó végezte el a végső preparatív tisztítást. Vagyis szerepük – nevük említésének sorrendjében

– nagyjából a szülő, a keresztapa és az újszülöttet tiszta pólyába rakó nörsz szerepének felel meg. A köztudatban (nem szándéktalan csúsztatással) mindez másként él. A tényleges felfedező – Banga Ilona – érdeme teljesen kiiktatódott, s minden dicsfény a végső technológiai simítás végrehajtójára szállt. Nem volt vétlen mindebben Szent-Györgyi maga sem; úgy tűnik ő sem volt mentes a „boss"-ok (tudományosak vagy nem-tudományosak) örök hibájától, az embereik sorsával történő taktikázástól, mintegy valami nagy sakkjátszma figuráinak tekintve őket. A majdan őreá is visszaáramló társadalmi siker nagyobb lehetőségét látta a dinamikusan előre törekvő Straubban, mint a szerény, egyedül a kutatás szépségének bűvöletében élő Bangában, emberi és tudományos kvalitások tekintetében egyaránt legkiválóbb tanítványában. Számítása helyes is lehetett volna, ha nem jön közbe a „fordulat éve" (1948/49), ami után ő, az emigráns, megbélyegzett és kitaszított árulóvá vált ugyanazon a Magyar Tudományos Akadémián, ahol Straub Brunó fényes karriert futott be. Ezen közben Banga Ilona, akiben nyoma sem volt a pártállamhoz való törleszkedés hajlamának, egyre inkább háttérbe szorult; viszont későbbi munkáival bebizonyította, hogy önállóan, Szent-Györgyi nélkül is nagyszerű tudományos eredmények elérésére képes, ami a másikukról nem mondható el. Életének utolsó évtizedében Szent-Györgyi megtörte – lelkiismerete szavára hallgatva – hosszú némaságát az ügyben, és nyilvánosan hangoztatta Banga Ilona érdemének elsődlegességét, sőt erről levelet írt az Akadémia akkori (egyébként kiemelkedő élettudományi kutatóként általa is nagyrabecsült) elnökének is. (Ekkor már, különösen azóta, hogy 1978-ban Szent István koronájának Cyrus Vance külügyminiszterrel egyetemben egyik „hazamentője" volt, itthon ismét megkapta a legalább külsődleges hivatalos elismerést.) Kényes kérdést bolygatott, választ sem kapott.

Akár jelképes jelentőségűnek is láthatjuk azt az ellentétet, mely Szent-Györgyi életpályájában a valódi tudományos siker és a társadalomjobbítói, ill. tudományszervezői sikertelenség között feszült; az utóbbi területeken valahogy mindig sikerült magát ellenzéki pozícióba játszania. És ez nem szól személyiségének nagysága ellen! Érdekes mindjárt az ő és a Straub társadalmi karrierje közötti összevetés, amely véleményem szerint éppen nem plutarkhoszi, hanem sokkal inkább nietzschei párhuzam. Nietzsche írja valahol, hogy az emberi történések során minden esemény kétszer játszódik le: először mint szomorújáték (komoly színmű), másodszor mint komédia. Meglepő, mily sok analóg példát szolgáltat erre a (látszatra felületesen szellemeskedő) megállapításra maga a történelem. (Nem egyszer nagyon is véreset: lásd például Napóleont és utána Hitlert.) Szent-Györgyi amerikai emigrációjához a döntő lökést az adta meg, hogy államelnöki ambícióját, amihez ő '46-ban komoly reményeket fűzött (más kérdés, hogy realista módon e, de teljesítményének méreteit és a fasizmus ellenében szerzett erkölcsi tőkéjét tekintve nem alaptalanul), a kommunista párt keresztülhúzta. Ezt a törekvését a már rogyadozó diktatúra idején ugyanezen a poszton végülis Straub teljesítette be az „Elnöki Tanács" utolsó elnökének komikus szerepében.

Végső soron hasonló sikertelenség kísérte Szent-Györgyinek azt a próbálkozását, hogy közvetlenül a háború után (a megszületőnek vélt demokrácia rövid „mézeséveiben") ujjászervezze és megreformálja az áporodott középszerűség szellemét árasztó Magyar Tudományos Akadémiát. Bár kezdetben több kiváló segítőtársra talált ebben (Bay Zoltán, Gombás Pál, Illyés Gyula, Karácsony Sándor, Kodály Zoltán és mások), a törekvés, az ilyenirányú törekvésekben törvényszerű módon, vakvágányra futott.

S legvégül az amerikai évek. Furcsa magunkban tudatosítanunk, pedig úgy van, hogy Szent-Györgyi igazán aktív tudósi életszakának nagyobbik hányadát (legalább háromötödét) az Egyesült Államokban élte le. Vajon csodálkozásunkban eufemisztikusan takarva nem az rejlik-e, hogy igazán jelentős alkotásait már ottani tevékenysége előtt létrehozta? Van ebben igazság, de sommás ítéletként mindenképpen méltánytalan. Először is: a tudományos munka nem egysíkú tevékenység, még az olyan kézzelfogható tényanyaggal operáló területen sem, mint a kísérletes élettudomány. Mást csinál, mást hoz létre a való világ töredékes részjelenségein felülemelkedni képes idősödő kutató mint a fiatal, még akkor is, ha mint Szent-Györgyi (makacsul ragaszkodva ifjúkori magatartásmintáihoz) tudatosan nem kíván kiszakadni az újabb és újabb „felfedezések" egymásutáni forgatagából, azt híve, hogy egy következő, még ismeretlen szubsztancia azonosítása lesz a számára éppen megteendő lépés. De hogy ez sikerül-e vagy sem, esetleg másodlagos azokhoz a távlatokhoz képest, amelyeket csak ő tudhat belátni.

Másodszor pedig: Szent-Györgyi igazi „világnagysággá" mégiscsak Amerikában lett, kiteljesítve egy szuverén magatartásformát, mely külsődlegesen ugyan, de legkönnyebben olyan kortárs tudósnagyságok bámulatán és szeretetén volt lemérhető, mint Ilya Prigogine, James Watson, Linus Pauling vagy Sir Hans Krebs. A szellemi emberek szélesebb körében való megismertségéhez pedig jelentősen hozzájárultak Szent-Györgyinek az emberi nem jelenével és jövőjével kapcsolatos szaktudományon túli állásfoglalásai. Magyarságát meg nem tagadva „jó amerikaivá" vált, s ezáltal feljogosítva érezte magát az új hazájának politikájával szembeni legerőteljesebb kritikára is. Főként a fegyverkezés kérdésében. Heves hatalom- és hadseregellenes érzelmei még az I. világháborúban katonaként átélt megrázó élményeiben gyökereztek. „Kis katekizmus" c. művében ezt írta: „Ha embertársadat megölöd, az gyilkosság, függetlenül egyenruhádtól, nyelvedtől, meggyőződésedtől, bőröd színétől és a jelszavaktól."– Határozottan nem egy felsőbbségnek engedelmes, jogkövető állampolgár szavai, mert a tételes törvényeken túli mélyebb igazság hangján szólnak. Az amerikai társadalom – újabban nálunk divatból ismét kétségbe vont – nagyságának bizonyítéka, hogy ezt az embert, aki nézeteiben a középtől egyértelműen és jelentősen balra állt, az elmúlt évszázad „legjobboldalibb" elnöke, Ronald Reagan 90. születésnapján a legmelegebb szavakkal köszöntötte fel.

Ami pedig az USA-ban folytatott sok évtizedes kutatómunkáit illeti: soha nem állította Szent-Györgyi önmaga elé olyan magasra a mércét, mint ezekben. Az életjelenségek lényegét kívánta szubmolekuláris szinten megfejteni, s ennek alapján megtalálni a rosszindulatú sejtburjánzások hatékony kezelését. Vélekedése szerint közel került a rák keletkezését és visszafejlődését megszabó legfontosabb sejtszintű faktorok azonosításához. (Az ilyen igények mellett szinte eltörpültek az izomkutatás terén még jó ideig folytatott – igen jelentős – vizsgálatai, például a glicerinnel kezelt sejtmembránmentes izomroston, azaz az általa kifejlesztett, az izomkutatás történetében valaha is legtöbbet hasznosított, páratlan célszerűségű preparátumon.) Vizsgálódásai fővonalában azonban mottóként megfogalmazott szavaihoz tartotta magát: „...be modest in everything except your aims" – és nála a hangsúly nem az első, hanem az utolsó szavakra esik! Elképzeléseit itt lehetetlen teljes kifejtésükben ismertetni. Lényegében az „életet" mint a fehérjemolekulák (mint elektromos vezetők) mentén történő elektronmozgást fogta fel, ahol is az élő állapot nem más, mint elektronikusan „deszaturált" státusa az egymásra ható fehérjeelemeknek. Hívhatjuk ezt a folyamatot protometabolizmusnak is. Különös kijelenteni, de idevágó kutatásainak legvonzóbb vonása talán az, hogy ma sem tudjuk megmondani mennyiben (lesz) jelentős és mennyiben tévút ez a megközelítés. Számunkra, mai mindennapi kutatók számára egy tekintetben legalább mindenképpen jelentős: felhívja figyelmünket, hogy a ma általános „molekulárbiológiai" (genetikai) megközelítése az élő világ kutatásának, legyen bármennyire divatos, nem az „utolsó szó" a biológiában. Többek között a szubmolekuláris mechanizmusok jobb megismerése nyithatja meg a mihamarabbi továbblépés útját.

A mindennapok tudományának rutin megközelítéseiből történő ilyen mértékű kiszakadás a már a végtelenbe (az ő esetében: a végtelen kicsibe, az atomok mögé) tekintő nagy tudós részéről az életrajzban óhatatlanul konfliktusokat jelent. Igényei sehogy sem illettek az artisztikusan eredeti, egyéni invenció helyett a rutint díjazó hivatalosságok elképzeléseibe, a mai világ „nagyipari szervezettségű", ötletmentes, de a kis dolgokban célratörő tudományának keretei közé. Egyre többször került összeütközésbe nem csupán a grantokat osztó szervezetekkel, hanem az őt támogató (és nagyra értékelő) magánalapítványokkal, sőt családtagjaival is. Emberileg mindebben ő, a 90. évéhez közeledő, majd azt betöltő öreg tudós sem volt hibátlan. Egyre magányosabbá lett. 1986. október elején Woods Hole-i laboratóriumát bezárták. Oda többé nem mehetett; három hét múlva, október 22-én, 93 éves korában otthonában meghalt.

Moss nagy emberi, mondhatnánk tanítványi együttérzéssel, de egyúttal tiszteletreméltó tárgyilagossággal írja le az utolsó évek történéseit, melyeknek szépségét és tragikumát mi magyarok talán az amerikaiaknál jobban megérthetjük. Ezek után csak egyetlen – de az adott esetben nehezen megfejthető – kérdés marad csak nyitva: miért nem jelent meg még mindig, a megírását követő jó egy évtized után sem, ez a könyv itthon, magyarul, holott egész újkori történelmünk egyik legnagyobb magyarjáról (nem csupán „magyar tudósáról") szól, emellett – közhelyesen szólva – letehetetlenül érdekes is. Talán még mindig sért bizonyos érzékenységeket? Talán mert hőséről nem csupán a „jót" mondja el (az újult tisztelet hangján), hanem fogyatékosságait is említi? Szomorú lenne, ha így lenne, és nemzeti önismeretünk (mely sajnos túlzottan sohasem volt fejlett) aggasztó hiányosságára vallana.

Ezért nem állhatom meg, hogy ide ne írjam – záradékul – Mikszáth Kálmánnak az enyémnél átütőbben és egyszerűségüknél fogva szebben megfogalmazott sorait. Neki hasonló vád (?) ellen kellett védekeznie, mivel csodálatraméltó Jókai-életrajzában hőse életének kényesebb vonásait, árnyoldalait is szóba hozta. Így írt: „...a legszebb festéket az igazság adja a megörökíteni szándékolt archoz". Aztán: „Végre is gondoljuk meg, hogy egy Jókairól van szó. Ha ő, az emberek egyik legnagyobbika és legjobbika, se bírná meg, hogy igazat írjanak felőle, mit kelljen akkor tartani az emberiségről? Hiszen az borzasztó volna. Hiszen akkor csakugyan nem biographiák kellenének már ide, hanem megint egy kis özönvíz".

Juhász-Nagy Sándor dr.

1901-ben adták át először a Nobel-díjakat

Első alkalommal 1901-ben nyújtották át a Nobel-díjakat. Az Orvosi Hetilap szerkesztősége kedves erkölcsi kötelmének érzi, hogy megemlékezzen az évfordulóról. Választásunk alapján felidézzük Alfred Nobel korabeli rendelkezését és az Orvosi Hetilap szerkesztőségének reflexióit az első magyar kitüntetett, Dr. Szent-Györgyi Albert professzor Nobel-díja alkalmából.

Alfred Nobel. Az érvényes végrendelet dátuma 1895, nemrég volt 105 éve. 1890-ben végrendelkezett először, s elsősorban az orvostudomány és az élettan kutatóit díjazta volna. 1893. március 14-i keltezéssel újabb végrendelet született, amely a korábbiakat semmisnek jelenti ki. A végleges testamentum 1895. november 27-i keltezésű, s a mai Nobel-díjakra vonatkozó rendelkezése így hangzik:

„Egyéb hátramaradó, hasznosítható vagyonom a következőképpen használandó fel:

Hagyatékom gondnokai által biztos értékpapírokban elhelyezett tőkém alapot képvisel majd, amelynek évi kamatai azok számára osztassanak fel, akik az elmúlt esztendőben az emberiségnek a legnagyobb hasznot hajtották.

E kamatok öt egyenlő részre osztassanak, amelyből egy rész azé, aki a fizika terén a legfontosabb felfedezést vagy találmányt érte el;

egy rész azé, aki a legfontosabb kémiai felfedezést vagy tökéletesítést érte el;

egy rész azé, aki a fiziológia vagy az orvostudomány terén a legfontosabb felfedezést tette;

egy rész azé, aki az irodalomban eszmei értelemben a legjobbat alkotta;

egy rész azé, aki a legtöbbet vagy a legjobban működött közre a népek testvériségéért, az állandó hadseregek megszüntetéséért vagy csökkentéséért, valamint a békekongresszusok megrendezéséért és követeléséért.

A díjakat a fizikában és a kémiában a Svéd Tudományos Akadémia, a fiziológiában vagy az orvostudományban a stockholmi Karolinska Intézet, az irodalomban a stockholmi Akadémia, a béke ügyében pedig egy öttagú bizottság adja ki, amelyet a norvég Storting választ.

Kifejezett akaratom, hogy a díjak odaítélésében a nemzetiség kérdése fel ne merüljön, így tehát a díjat a legméltóbb nyerje el, akár skandináv az, akár nem."

Szent-Györgyi Albert orvosi Nobel-díjáról az Orvosi Hetilap felelős szerkesztője, Vámossy Zoltán egyetemi tanár emlékezett meg 1937. november 6-án, a 81. évfolyam 45. számának 1119-1120. oldalán:

Vámossy Zoltán így emlékezett:

„A Karolin-intézet tanári kara mai ülésén elhatározta, hogy az ezévi orvostudományi Nobel-díjat élettani és orvostudományi működéséért Önnek ítéli azokért a felfedezéseiért, amelyek a biologiai égési folyamatokra vonatkoznak, különös tekintettel a C-vitaminra és a fumarsav-katalysisre. – Gunar Holmgreen, a Karolin-intézet rectora."

„Ez a szűkszavú távirat hozta meg Szent-Györgyi számára a világ tudósainak elösmerését és nekünk magyaroknak azt a kitüntetést, hogy a nagy nemzetek a cultura és tudomány növelése terén magukkal egyenrangúaknak ismernek el bennünket. Az élő szervezetekben végbemenő égés kezdetleges elgondolásától, az oxygen támadásaként keletkezett szénsavtól és víztől a rejtélyek milyen hosszú útja vezet mai tudásunkhoz, melynek első kapuit *Warburg Ottó, Wieland Henrik* és *Keilin Dávid* nyitogatták ki a lélegzési fermenttel, a hydrogen-activalással és a cytochrommal. Tíz év megfeszített munkája kellett hozzá, hogy Szent-Györgyi a borostyánkősavon, fumarsavon, almasavon és oxalecetsavon keresztül ezt a bonyolult folyamatot az állati szervezetben fel tudta deríteni. De még evvel sem elégedett meg; őt a növények égési folyamatai is érdekelték és kimutatta, hogy az másképp folyik le, s hogy abban lényeges szerepet játszik az ascorbinsav, mit az állati szervezet sem tud nélkülözni. Ennek azonosságát a C-vitaminnal ő derítette ki, s csupán a véletlen műve volt, mi a paprikában foglalt nagy mennyiségére rávezette. Önzetlen, tudós lelkületére legjellemzőbb, hogy a kezében levő kristályos kincsből minden vele foglalkozni akaró kutatónak juttatott, s így nagyban elősegítette az anyag és hatása felderítését. Alig egy esztendeje, hogy a rejtély újabb kulcsát adta kezünkbe a flavonok szerepének kiderítésével, melyek az oxydatiót közvetítik az ascorbinsav és a peroxydase között, s amelyek hiánya a scorbut előidézésében, szerepe annak gyógyításában a C-vitamin mellett igen számottevő. Mivel vitaminjellege kétségtelen és különösen a hajszáledények vérzékenységét csökkenti, permeabilitasi (P)-vitaminnak nevezte el.

Ez Szent-Györgyi kutatómunkájának rövid foglalata. Az a gyakorlati haszon, ami a két vitaminból az emberiségre hárul, csaknem eltörpül a sejtben lefolyó oxydatio felderítésének érdeme mellett. Az élet nagy titkához jutottunk vele közelebb egy magyar kutató révén, kinek ezért hálás a tudomány maga és az egész világ, mert osztatlanul és egyhangúlag ítélték oda neki a babért. – A Szegedről sugárzó fényből jut a munkatársaknak is, kikről a legbarátibb főnök sohasem feledkezik meg és jut nekünk is, szegény magyaroknak egy biztató sugár, amit köszönünk Neked, dicső Kartársunk, Szent-Gyögyi Albert!"


81. évfolyam. 45. szám. Budapest, 1937. november 6.

ORVOSI HETILAP

Alapította MARKUSOVSZKY LAJOS 1857-ben.

Folytatták:

ANTAL GÉZA, HÖGYES ENDRE, LENHOSSÉK MIHÁLY, SZÉKELY ÁGOSTON

Szerkesztőbizottság:

HERZOG FERENC, MESSOLOZY DEZSŐ, GORKA SÁNDOR, HÜTTL TIVADAR, VÁMOSSY ZOLTÁN, VIDAKOVITS KAMILLÓ, REUTER KAMILLÓ, JENEY ENDRE

FELELŐS SZERKESZTŐ: VÁMOSSY ZOLTÁN EGYETEMI TANÁR — KIADÓHIVATALI FŐNÖK: FRITZ ERNŐ

Szent-Györgyi Albert
az idei orvosi Nobel-díj nyertese

101 esztendő telt el, évszázad alatt vehették át a Nobel-díjat azok, akiknek odaítélték. Emlékezünk a centenárium alkalmából.

Vértes László dr.

„Be kell vinni az életet a tudományba, hogy a tudományt kivihessük az életbe."

Kossuth Lajos

NOVYNETTE®



A NOVYNETTE

alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta.

A NOVYNETTE

fogamzásgátló tabletta a német Grünenthal Gmbh és a Richter Gedeon Rt. terméke, mely megfelel az Európai Uniós előírásoknak.

A NOVYNETTE

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



„A virágnak megtiltani nem lehet..."!

RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.
Tel.: 431-4000
Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:
RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

Alkohológia

Alkohol és emlőrák: epidemiológiai és kísérleti bizonyítékok, valamint a lehetséges mechanizmusok áttekintése. Singletary, K. W. és Gapstur, S. M. (Dep. of Food Science and Human Nutrition University of Illinois, 905 S Goodwine Ave., 467 Bevier Hall, Urbana, IL 61801, USA): JAMA 2001, *286*, 2143-2150.

Miután *Williams* és *Horm* 1977-ben közzétett esetkontroll-tanulmányukban elsőként mutattak rá az alkoholfogyasztásnak az emlőrák kockázatát növelő hatására, tanulmányok sora foglalkozott a kérdéskörrel az azóta eltelt időszakban. Még ha részben ellentmondásos eredmények láttak is napvilágot ezek nyomán, a „pozitív összefüggés" ténye markánsan kirajzolódott, mi több: a 90-es évek derekáig készült metaanalízisek és áttekintések szerzői az addigi vizsgálati eredmények alapján nem csak a viszony dózisfüggő voltának kimondására találtak elégséges bizonyítékot, de azon következtetés levonására is, hogy az emlőrák kockázatát már a mérsékelt alkoholfogyasztás is növeli.

Jelen áttekintésükben az 1995-től 2001-ig megjelent közlemények eredményeiből levonható epidemiológiai és kísérleti bizonyságok, valamint a humán- és állatkísérletek, ill. sejtkultúrákon végzett kísérletek tapasztalatai alapján szóbajöhető mechanizmusok számbavételezésére vállalkoznak.

Az újabb keletű epidemiológiai tanulmányok némelyike bizonyítékokkal felérő adatokat szolgáltatott arra nézve, hogy a 60 g/die határig növekvő mértékű alkoholfogyasztás „független, lineáris viszonyt" mutat az emlőrák-kockázat emelkedésével: a 0–60 g/die alkoholfogyasztási tartományban az alkoholbevitel 10 g-kénti emelkedése e rákféleség relatív kockázatát 9%-kal növeli. E dózisfüggő viszony a tekintetben is bizonyító érvényű, hogy a keveset és mérsékelten ivó nők körében az emlőrák-kockázat már szignifikánsan nagyobb, mint az absztinens nők körében. Noha az USA-ban nyilvántartásba kerülő összes emlőrák esetnek csupán 2%-át becsülik alkoholkövetkezményesnek – a nők körében kiterjedtebb alkoholfogyasztási szokásnak tulajdoníthatóan Olaszországban már 15%-ra rúg fel e viszonyszám! –, lévén, hogy mind az USA-ban, mind Európában (a bőrlokalizációk leszámításával) az emlőrák a leggyakoribb rákféleség a nők soraiban, a feltárt epidemiológiai összefüggés igencsak figyelmet érdemlő. Az epidemiológiai jellegű vizsgálatok nem szolgáltattak adatokat valamely szeszesital-féleség megkülönböztetett szerepére (az összefüggésben a tisztaszesz-fogyasztás mértéke a döntő); arra nézve viszont igen, hogy a dózisfüggő viszony mind a prae-, mind a postmenopausalis emlőrák vonatkozásában fennáll.

Közleményükben bővebb terjedelemben foglalkoznak a kísérleti bizonyítékok és potenciális mechanizmusok rendszerbe állításával. E fejezetek részletes ismertetése meghaladja a referátum kereteit. *[Ref.: Irodalomjegyzékük 1-től 221-ig sorszámozott! E körülményből következtethető, hogy a cikk bizonyos vonatkozásai mindenekelőtt a kutató orvosok számára hasznosíthatók.]* A kísérleti megfigyelések alapján valószínűsíthető, a dózisfüggő viszonyt is magyarázó mechanizmusok röviden: az alkohol és/vagy annak primer, reaktív („genotoxikus") metabolitja, az acetaldehid koncentrációjának arányában a keringő ösztrogének és androgének szintjének fokozódása, az emlőmirigy carcinogenezis iránt fogékonyságának növekedése, az emlőmirigy-carcinogén indukálta DNS-károsodás (-„instabilitás") fokozódása, ill. az emlő-rákscjt megnövekedett metasztatikus potenciálja. Az emlőrák alkoholbevitel hatására növekvő kockázatát befolyásolhatják egyéb táplálkozási tényezők (mint alacsony folsav-bevitel), életstílus szokások (mint hormonpótló kezelés) vagy biológiai jellegzetességek (mint a tumor hormon-receptor státus). A jövő kutatásainak irányultsága az alkohol és egyéb kockázati tényezők közti interakciók, valamint az összetett biológiai mechanizmus egyéb részleteinek tisztázása.

Közleményüket ajánlásokkal zárják. Az alkoholfogyasztásnak akár mint (potenciálisan) kockázati, akár mint (potenciálisan) protektív hatásáról megfontoltan nyilatkozzunk. Természetes, hogy az alkohol-abúzus és az excesszív ivás – megannyi káros kihatása miatt – helytelenítendő. Ugyanígy az, hogy egy bármely meggondolásból absztinens nőt – az alkohol „jótékony" hatására hivatkozással – akár kismértékű alkoholfogyasztásra se ösztönözzünk. A sporadikus vagy alkalmi szociális ivás az emlőrák kockázatát nem fokozza. Ám ha „napi egy italt" meghaladó mértékben fogyasztóval találjuk magunkat szemben – egy nő átlagos kockázati profilját szem előtt tartva –, a nőt a legfeljebb „napi egy ital" szint betartására sarkalljuk. Mivel pedig az alkoholfogyasztás egyike azon, az emlőrák kockázatát növelő igen kis számú tényezőknek, amelyeket ez ideig beazonosítani sikerült, ajánlásuk arra is kiterjed, hogy a kutatómunka az eddiginél is nagyobb figyelemmel folytatódjék e területen.

Péter Árpád dr.

Belgyógyászat

A pleuralis folyadékgyülem vizsgálata szívbetegekben. Gotsman, I. és mtsai (Div. Med., Hadassah Univ. Hosp., Jerusalem, Izrael): Am. J. Med., 2001, *111*, 375-378.

Szívbetegek pleuralis folyadékgyülem típusos esetben transsudatum (T). Számos esetben azonban exsudatum (E) észlelhető, melyet egyéb betegségek okoznak. A szerzők retrospektív vizsgálata szerint a folyadék klinikai és laboratóriumi jellemzőit a diureticus kezelés módosíthatja.

82 echokardiográfiával igazolt, thoracocentesisen átesett, enyhe, közepes és súlyos szívbetegségben szenvedőn a kórismét a klinikai tünetek és a mellkas-röntgenfelvételen észlelt cardiomegalia is alátámasztotta. A T és E megkülönböztetése a Light-kritériumok alapján történt. E-t bizonyított a 0,5-nél magasabb pleuralis/szérumösszfehérje arány, ugyanez a hányados az LDH-ra vonatkoztatva meghaladta a 0,6 értéket, vagy a pleuralis folyadék LDH-koncentrációja több volt, mint a normális szérumszint 2/3-a (> 406 E).

Vizsgálták továbbá a folyadék sejtes elemeit, cukortartalmát, Gram-festés és tenyésztés is történt. Pulmonalis embolia gyanúja esetén CT, an-

giográfia történt. Gyulladásos folyamat gyanúját keltette a gyorsult vérsüllyedés. A folyadékgyülem hátterében gondoltak idült máj- és vesebetegségre is.

A betegek sorsát – egy kivétellel – az elhalálozásig, ill. legfeljebb 5 évig követték. Összesen 95 folyadékmintát vizsgáltak, mivel 14 esetben kétszer történt mellkascsapolás. 34 beteg 41 anyagának vizsgálata T-t igazolt, 47 beteg 54 folyadékmintája E-t bizonyított. 32 E (27 beteg) esetében specifikus kórokat találtak, 20-nál viszont az E ismeretlen eredetű volt. Egy E és 2 T hátterében pulmonalis emboliát tételeztek fel.

A pleuralis folyadékgyülem mindkét típusában szenvedők demográfiai mutatói hasonlóak voltak. Specifikus okú E-t nőkön észleltek gyakrabban. Az ismeretlen okú E-t kísérte leginkább lázas állapot. Utóbbiak és a T-ban szenvedők bal kamra funkciója károsodott gyakrabban. Ismeretlen eredetű E-ban többször és nagyobb adagban alkalmaztak akut diureticus kezelést, mint az ismert okú E és T kezelésében. Az iv. furosemid adagolása minden esetben megelőzte a thoracocentesist.

A pleuralis folyadékgyülem két típusában nem találtak különbséget a betegek túlélésében: 36 hónap múltán a betegek 30%-a, 48 hónap után 15%-a élet.

A szerzők szívbetegek pleuralis E-ának hátterében magas arányban, 40%-ban nem derítettek ki specifikus okot. Az eredmény lehetséges magyarázata, hogy retrospektív vizsgálattal nem mindig lehetséges pontos kórismét megállapítani. Szívbetegek E-ának hátterében felmerül a diureticus kezelés szerepe, melynek hatására a pleuralis T-ból folyadék lép ki, s a fehérje- és LDH-szint megemelkedik. Diuresist követően a pleuralis folyadék protein- és LDH-koncentrációjának növekedését – a fent leírtaknál ritkábban – mások is észlelték. A T átalakulását E-má azokban az esetekben figyelték meg, akinél specifikus okot nem találtak, s az észlelést minden esetben akut diureticus terápia előzte meg.

Holländer Erzsébet dr.

Ulcusprofilaxis tartós glucocorticoidkezelés mellett? Töx, U. és mtsai (Klinik f. Innere Medizin, Klinikum d. Universität zu Köln, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 764-766.

A glukocorticoid- (GK-) kezelés fél évszázada alatt kétségtelenné vált, hogy tartós GK-adagolás hatására növekedett a peptikus fekély és szövődményeinek kockázata. Az említett időszakban a problémával, majd annak újragondolásával több mint 500 közlemény foglalkozott.

Az 1950–60-as évek tanulmányaiban megállapították, hogy a terápia során gyakoriak a szövődmények. Tíz évvel később metaanalízis mutatott rá a GK-kezelés és a peptikus fekély összefüggésére. Utóbbi korrelációt 10 000 betegen további 120 vizsgálat erősítette meg. Egyik, placebokontrollált tanulmány a relatív fekélyrizikót 2,3-nek találta. A feltételezést alátámasztja a résztvevők nagy száma, a randomizált, kettős vak, placebokontrollált módszer, a tanulmányban leírt egyéb GK-mellékhatások: diabetes, hypertonia, bőrelváltozások, psychosis, sepsis, tbc. A felsorolásból csak az osteopenia hiányzik, valószínűleg a követési idő rövidsége miatt ennek előfordulása nem volt szignifikáns.

A későbbi években végzett metaanalízisek az ulcus relatív rizikóját 0,5–3,7 gyakoriságúnak jelölték meg. A nagy különbségek magyarázata lehet a tartós GK-terápia eltérő javallata, például rheumatoid kórképek kezelése nem kizárólag GK-dal történt, hanem nem steroid antirheumaticumokkal (NSAR) is. Már ekkor megfigyelték, hogy a két gyógyszer együttes alkalmazása növeli a fekély kockázatát. Valószínű, hogy a magasabb életkor, ill. korábbi fekélybetegség mind a kombinált kezelés, mind az NSAR-terápiát kísérő fekély gyakoriságát növeli. A metaanalízisekből azért nem lehet egységes következtetéseket levonni, mert nem jelölik meg a GK-adagolás mellett alkalmazott egyéb gyógyszereket.

A tartós NSAR-kezelés ulcuskockázatot növelő tényezőit egy 36 000 beteg megfigyelésén alapuló epidemiológiai tanulmány foglalta össze. Megállapítása szerint a GK-kezelés a fekély kockázatát 2-szeresére növeli. További kofaktorok: időskor, fekély az anamnézisben, nagyobb NSAR-adag, vagy egyidejűleg több készítmény alkalmazása, anticoagulanskezelés és súlyos szervi betegség.

A rheumatoid arthritist gyakran kezelik GK-dal, ezért sokan a betegséget önmagában a peptikus fekély rizikótényezőjének tekintik. Egy 13 éves követési vizsgálat nem talált különbséget a rheumatoid arthritis, ill. osteoarthritis miatt NSAR-rel kezelt betegek fekélygyakoriságában, de a GK-dal kezelt rheumatoid arthritises csoportban szignifikánsan nagyobb volt a fekély kockázata. A tanulmány szerzői ebből azt a következtetését vonták le, hogy a rheumatoid arthritis potenciálisan ulcerogen tulajdonságú. Megjegyezték továbbá, hogy a nagyobb fekélygyakoriságban közrejátszhatott a rheumatoid arthritises betegek gyakoribb dohányzása is.

A GK-kezelésben részesülők ulcusprofilaxisáról nincs elég adat, így ajánlás sincs. Tartós NSAR-, vagy kombinált NSAR-GK-terápia mellett gyomorprotectiv szerek, főként protonpumpagátlók alkalmazását sokan szükségesnek tartják. A fekélyrecidíva megelőzésében a H_2-receptor-antagonistáknál hatásosabb a misoprostol. A COX_2-gátló NSAR-szerek elterjedésétől pedig az ulcuskockázat csökkenése várható.

Holländer Erzsébet dr.

Biológia

Aminosav-kinetika és fehérjeszintézis az izomban egészséges fiatal és idős férfiakban. Volpi E. és mtsai (Department of Internal Medicine, The University of Texas Medical Branch at Galveston, and Shriners Hospital, Galveston, Tex., and Departments of Medicine University of Southern California, Los Angeles, Calif., USA): JAMA, 2001, *286*, 1206

A klinikumban az izomtömegnek és ezzel összefüggésben az izomerőnek és funkciójának az életkorral bekövetkező csökkenését „sarcopenia"-nak nevezik. A kórkép kialakulásának mechanizmusa jelenleg sem tisztázott. A korábbi vizsgálatok alapján a myofibrillaris és kevert izomfehérjeszintézisben a korral bekövetkező 30-40%-os csökkenés mintegy 60%-os nettó izomtömeg-csökkenést okozna egy éven belül, ami nincs összhangban a „sarcopenia"-nak nevezett kórkép természetes lefolyásával, mivel az csak évtizedek alatt fejlődik ki. A szerzők a kialakulás mechanizmusára vonatkozó hipotézisek (DNS-sérülés, csökkent fehérjeszintézis, izomrosttípus-változás, csökkent fizikai aktivitás és táplálkozás, hormonális változások) közül újra vizsgálták azt a feltevést, miszerint a fehérjeszintézis és -lebomlás egyensúlyának felborulásáról lenne szó. Ez az első olyan tanulmány azonban, amelyben nem csak az izomfehérje-szintézisre vonatkozó adatokat határozták meg, hanem közvetlen méréseket is végeztek az izomfehérje lebomlására, valamint a nettó izomfehérje-egyensúlyra vonatkozólag.

A szerzők a bazális izomfehérjeforgalmat és aminosavtranszportot

(artéria-izom, izom-véna) 26 fiatal (28 ± 2 éves), és 22 idős (70 ± 1 éves), egészséges, normális életritmusú és fizikai aktivitású, valamint össz-tesztoszteron-koncentrációjú önként vállalkozó férfiben mérték 1997–2000 között. Méréseikben a fehérjeszintézisben és lebomlásban részt vevő esszenciális aminosav, a fenil-alanin artériás, vénás és izomszövetbeli koncentrációváltozását követték nyomon izotópos technika és izombiopszia segítségével. A fenil-alanin az izomban nem oxidálódik, így az izomban történő felhasználása az izomfehérje-szintézis indexének, az izomból történő felszabadulása pedig a fehérjelebontás mértékének tekinthető.

Az általánosan elfogadott véleménnyel szemben a szerzők azt találták, hogy a fehérjeszintézis időskorban nő, a fehérjelebontás viszont – a korábbi és a jelenlegi mérések szerint is – a korral nem változik. Megfelelő módszer hiányában azonban ez a tanulmány sem tud választ adni arra a kérdésre, hogy a kor vajon befolyásolja-e a specifikus izomfehérjék (myofibrillaris fehérjék, miozin nehéz lánc) lebomlásának sebességét. A szerzők véleménye szerint a korfüggő izomtömeg-csökkenést nem lehet csupán az izomfehérje-metabolizmus alapján értelmezni, a táplálkozás, fizikai aktivitás, hormonális változások szerepét is vizsgálni kell.

Gilányi Tiborné dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

A gyermekkori Pneumococcus-fertőzések megelőzése. Giebink, G. S. (Dept. Pediatrics, Univ. Minnesota School of Medicine, MMC-296, 420 Delevare St. S. E. Minneapolis, MN 55455, USA): N. Engl. J. Med. 2001, *345*, 1177-1183.

Az Egyesült Államokban évente kb. 20 millió orvosi vizit történik gyermekkori otitis media miatt. Ezek felét *Streptococcus pneumoniae* okozza. A *Streptococcus pneumoniae* a gyermekkori halálozás egyik fő oka (meningitis, pneumonia, otitis). Évente legalább egymillió gyermek halálát okozza, főképp a fejlődő országokban.

2000. februárban engedélyezték az Egyesült Államokban a hétkomponensű, konjugált *Pneumococcus-vakcinát*. Ez lehetőséget teremt a *Pneumococcus*-fertőzések megelőzésére.

Az antibioticumok mértéktelen használata miatt egyre gyakoribbak a polirezisztens *Pneumococcus*-törzsek. Gyakorlatilag minden otitises gyermeket antibioticummal kezelnek, holott az enyhe otitisek 90, a súlyosak 70%-a placebóra is meggyógyul (*Kaleida, P. H. és mtsai:* Pediatrics, 1991, *87*, 466-474.). Hajlamosít otitisre és *Pneumococcus*-fertőzésre a fiú nem, a gyermekközösség, a mesterséges táplálás, a dohányfüst és az otitises testvér. Gyermekek nasopharynxában gyakran megtelepszik a Pneumococcus, és sok közöttük a polirezisztens törzs. A légúti hurutok leggyakoribb kórokozói vírusok. Ha ezeket antibioticummal kezelik, a nasopharynxban lévő Pneumococcusok rezisztensek lesznek velük szemben. Ha otitises a gyermek, nem kell antibioticumot adni, ha nincs a középfülben váladék. Ha van, akkor a paracentesissel nyert váladék bakteriológiai vizsgálata segít megválasztani az antibioticumot.

Ha amoxycillinnel nem sikerül meggyógyítani az otitist, olyan antibioticumot kell választani, amelyik hatékony a béta-laktamázt termelő *Haemophylusokra*, a *Moraxella catharrhalisra* és a rezisztens *Pneumococcusokra*. Magas adagú amoxicyllin + klavulánsav, cefuroxim vagy ceftriaxon felel meg, rezisztens *Pneumococcus* ellen a clindamycin is hatékony.

A Pneumococcus alapvető virulenciafaktora tokjának poliszacharidja. Ez T-sejttől független antigén, így nem vált ki immunválaszt csecsemőkben, akiknek hiányzik a T-sejttől független antitest közvetítette immunválaszhoz szükséges érett B-lymphocytájuk. 1977 óta rendelkezésre áll a 23 komponensű Pneumococcus poliszacharid vaccina, de ez T sejt független, ezért csecsemőkben nem vált ki immunválaszt.

Ha a tok poliszacharidját fehérjéhez kötik, T-sejttől függővé válik az antitestválasz. A b típusú *Haemophylus influenzae* konjugált vakcinával végzett vizsgálatok megmutatták, milyen hatékony az ilyen vakcina kisgyermekekben. A most engedélyezett CRM1976 jelű konjugált *Pneumococcus*-vaccina ilyen oltóanyag. Hat capsularis poliszacharidot és egy oligosacharidot tartalmaz nem toxikus diphtheriatoxinhoz kötve. A hét szerotípus (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F és 23F) okozza az invazív *Pneumococcus*-fertőzések 80 és az otitisek 60%-át. Ha 2, 4, 6 és 12–15 hónapos korban oltanak vele, 97%-os védettség érhető el az invazív *Pneumococcus*-fertőzések ellen, de csökkenti a nasopharynx colonisatióját is Pneumococcussal és az akut otitisek számát.

37 000 gyermek oltása során a Pneumococcus-CRM197-vakcina az akut otitisek számát 7%-kal csökkentette, a gyakran (ötnél többször) kiújuló otitisek számát 22,8%-kal.

Egy jóval kisebb esetszámú finn tanulmányban a CMR197-vakcina 6%-kal csökkentette az akut otitisek számát, ezen belül 34%-kal az akut *Pneumococcus*-otitisek számát és 57%-kal az olyan akut Pneumococcus-otitisek számát, melyeket az oltóanyagban foglalt 7 Pneumococcus-szerotípus okozott. 500 akut otitisből izolált Pneumococcus-törzset vizsgálva az izolátumok 67%-a volt az oltóanyag hét törzsével azonos szerotípusú.

A védőoltás csekély mellékhatású az oltott egyénre, de amerikaszerte évi 12 000 meningitist és bacteriaemiát, 53 000 pneumoniát és egymillió otitisepizódot előzhetne meg, ha minden csecsemőt oltanának. A védőoltás nagyon hatásos az invazív Pneumococcus-fertőzések ellen, de az otitist nem tudja oly hatékonyan kivédeni, mint más védőoltások a fertőző betegségeket (mivel nem csak *Pneumococcusok* okoznak otitist). Hatása fokozható lenne, ha további Pneumococcus-szerotípusokat tudnának a vakcinába foglalni. A későbbiekben egy alternatíva lehet, ha a Pneumococcusok egyes, fehérjetermészetű virulenciafaktorai ellen termeltetnek ellenanyagot. Ez a védőoltás szerotípustól függetlenül biztosítana védő hatást. További lehetőség az otitis media gyakoriságának csökkentésére, ha az otitis talajául szolgáló vírusbetegségek ellen immunizálják a csecsemőket. Egy finn tanulmányban az influenza elleni védőoltás 36%-kal csökkentette az otitis előfordulását az oltatlan kontrollokkal szemben.

Jelenleg a CRM197 *Pneumococcus* konjugált vakcina rutin adása a legjobb stratégia a kora gyermekkori Pneumococcus-betegségek gyakoriságának csökkentésére.

Jójárt György dr.

Diabetológia

***Candida glabrata* okozta epididymitis.** Giannopoulos, A. és mtsai (Katsilambros N. = First Dept. of Propaedeutic Med., 5 Doryleou ST., GR 115 21 Athens, Görögország): Diabetes Care, 2001, *24*, 2003-2004.

A diabeteses betegekben észlelt infekciók között újabban megjelentek a gombás fertőzések is, ezeknek különösen idős betegeken van jelentőségük, mert az idősebb férfiak gyakran szorulnak tartós katéterezésre. Ilyen beteg kórtörténetét közlik az athéni szerzők.

81 éves, 2-es típusú diabeteses férfi beteg jelentkezett friss panaszokkal a szerzők intézetében. Naponta kétszer kapott inzulint, az előzetes ellenőrzésekről nincsenek friss adatok. Két évvel korábban stroke-ot szenvedett, és akkor állandó húgyhólyag-katéterezésre szorult, az esetleges fertőzéseket rövid per os antibioticumokkal védték ki. A kétnapos előzmény intermittáló lázak fellépéséből és egyre zavartabbá váló tudati állapotból állt. Vizsgálatakor az érzékeny bal scrotum a gyulladás minden jelét viselte. Mérsékelt anaemia mellett igen jelentős hyperglykaemiat (201 mmol/l) és kétszeresére emelkedett szérumkreatinin-szintet találtak. Ultrahangvizsgálattal a bal herét nagyobbnak találták, fokozott vascularisatióval, benne szolid masszával. A vizelet mikroszkópos vizsgálata során gombát találtak, ez tenyésztéssel *Candida glabrata*-nak bizonyult.

Fluconazol-terápiát kezdtek naponta 2 × 200 mg intravénás formában, és 3 nappal később bal oldali epididymoorhiectomia történt az abscessus drainage-aval. Az abscessusban számos pseudohyphát találtak és a gennyből is *Candida glabrata* nőtt ki. A műtét után a fluconazolt még egy hétig adták intravénásan, majd további 10 napon keresztül szájon történő szedését javasolták. A 3 hónappal későbbi ellenőrzés során a beteg tünet- és panaszmentes volt.

A szerzők áttekintették az utolsó 34 év ide vonatkozó irodalmát, és mindössze 5 olyan esetet találtak 2-es típusú diabeteseseken, akiknek gombás epididymitisük volt. Saját esetükben az állandó katéter használata és a korábban alkalmazott antidiabeticumos kezelések megteremtették a feltételeket a gombás fertőzés kialakulására, melyet a fentiekben ismertetett módon sikeresen megoldottak.

Iványi János dr.

Az enyhébb testmozgás értékelése a gestatiós diabetesesek kezelésében. Garcia-Patterson, A. és mtsai (Corcoy R. = Servei d'Endocrinologiai i Nutricó, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Avinguda Sant Antoni, Ma Claret, 167, Barcelon 08025, Spanyolország): Diabetes Care, 2001, *24*, 2006-2007.

A gestatiós diabetesesek anyagcseréjében a legfontosabb teendő az euglykaemia biztosítása, s ha ez nem megy diétával, akkor inzulin hozzáadásával. Ismeretes, hogy a szénhidrát-anyagcserét diabetesesek körében a testmozgás jelentősen és jó irányban tudja befolyásolni, ennek megítélése azonban nem egyértelmű gestatiós diabetesesek körében, mert különösen az intenzívebb mozgás méhkontrakciók kiváltásához vezethet. Ezért a katalán szerzők keresztezett, kontrolált vizsgálatban az enyhébb mozgás szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatását tanulmányozták. Ez a mozgás a reggeli étkezés utáni első órában maximálisan 2,52 km távolságú sétát jelentett a kontrollokkal szemben, akik a reggeli után különösebben nem mozogtak, csak pihentek.

A vizsgálatot úgy végezték, hogy 20, addig különösebb mozgásterápiában nem részesült gestatiós diabeteses nőt választottak ki részvételre. A diagnózis megállapítása utáni 3–7. napban váltva végeztették a nyugalmi és mozgási periódusokat a leírt módon úgy, hogy ezeket a reggeli étkezés után 1 órával bonyolították le, és összekötötték éhomi, valamint a 20 g szénhidrátot tartalmazó reggeli elfogyasztása után 2 órával történt vércukor-meghatározással. Az asszonyok átlagos életkora 33,5 ± 4,6 év volt, a gestatiós idő 30,7 ± 5,5 hét volt, testtömegük ekkor 69,6 ± 9,4 kg volt.

Az eredményeket a pihenőnapok értékeivel hasonlították össze. Így azt találták, hogy a pihenők 1 órás postprandialis vércukra 6,02 mmol/l volt, szemben az enyhébb testmozgást végzők 5,35 mmol/l-es vércukorszintjével. A nyugalmi szívfrekvencia 82 vs. 91/min volt. Ezek az értékek csak 1 órás vonatkozásban tértek el egymástól, a 2 óra múlva vizsgált értékek nem mutattak a 2 csoport között értékelhető különbséget. Mellékhatást nem észleltek.

Összegezésként a szerzők úgy látják, hogy a gestatiós diabetesesek enyhébb testmozgása hozzájárulhat a cukortolerancia javulásához a diéta és az esetlegesen szükséges insulin mellett.

Iványi János dr.

Az inzulin glargin és az NPH inzulin összehasonlító elemzése 1-es típusú diabeteses gyermekekben és serdülőkben. Schober, E. S mtsai (Univ. Children's Hos., Waehringer Guertel 18-20, 1090 Vienna, Ausztria): Diabetes Care, 2001, *24*, 2005-2006.

Gyermek- és serdülőkori diabetes beállításában a tradicionális NPH inzulin és a basalis ultralente inzulin adása nem mindig biztosítja a betegek számára 24 órán keresztül az ingadozásoktól mentes vércukorszintet, sőt az éjszaka jelentkező hypoglykaemiákat sem lehet teljes biztonsággal kivédeni ezzel a kezelési formával.

A szerzők nagyobb számú betegben hasonlították össze az új, tartós hatású inzulin analóg, a glargin hatását az NPH inzulinéval. Multicentrikus nyílt randomizált terápiás vizsgálatban (Ausztria, Horvátország, Finnország, Németország, Csehország, Belgium, Dél-Afrika, Svájc és Hollandia) 349, 1-es típusú diabeteses és 5–16 éves korú fiatalokat vontak be a vizsgálatba, akik legalább naponta háromszor kaptak praeprandialis normális inzulint és ezek mellé vagy este, vagy reggel és este NPH inzulint. Ezeket a betegeket kétfelé osztották, és közülük 174 fiatal – függetlenül az előzetes kezelésüktől – kapott este 1 alkalommal inzulin glargint, a többi pedig változtatás nélkül kapta NPH inzulinját. Arra törekedtek, hogy az esti inzulinadaggal a másnapi éhomi vércukorszint 4,4–8,8 mmol/l közzé essék. A normális inzulin napi bevitelén nem változtattak. Az így 2 részre osztott betegcsoport nem tért el jelentősebben egymástól életkorban, testtömegben, etnikumban, a gyermekkorúak és serdülők arányában, valamint a diabetes időtartamában. A kezelést 6 hónapon keresztül folytatták.

Az elsődleges értékelési szempont a GHb-szint alakulása volt a kiindulástól számítva, a következő kritérium az éhomi vércukorszint alakulását, továbbá a hypoglykaemiák gyakoriságát vette figyelembe.

A kétfajta inzulinnal kezeltek között a GHb tekintetében nem volt számottevő különbség, az éhomi vércukorszint viszont a glargin inzulinnal kezeltek között jelentősebben csökkent, mint az NPH inzulinos csoportban (–1,29 mmol/l vs. 0,68 mmol/l). A kezelés végén megállapítható volt, hogy glargin inzulinnal kezeltek között az optimálisnak jelölt vércukorszintet nagyobb arányban lehetett elérni, mint az NPH inzulinnal kezeltek között (43,9% vs. 39,0%). A hypoglykaemiás eseményeket tekintve nem volt a 2 csoport között különbség, súlyos hypoglykaemia minimálisan kisebb számban fordult elő a glargin inzulinnal kezeltek között, úgyszintén az éjszakai hypoglykaemia is. Az injekciós kezelést a betegek jól tűrték, helyi injekciós reakció a glargin inzulinosok között minimálisan nagyobb számban fordult elő.

Úgy tűnik tehát, hogy az intenzív módon kezelt fiatalok NPH bedtime inzulinja előnyösen helyettesíthető a tartós hatású glargin inzulin analóggal.

Iványi János dr.

Érbetegség

A peripherias arterias betegség és a claudicatio gyógyszeres kezelése. W. R. Hiatt. Colorado Prevention Center. Denver. USA. N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1608-1621

Közismert tény, hogy az atherosclerosis generalizációra hajlamos megbetegedés. A myocardialis infarctus vagy stroke gyakran társul perifériás obliterativ érbetegséggel. Ez a tény meghatározza a diagnózis, kezelés és prevenció irányát. A közlemény részletezi az egyes kockázati tényezőket. A perifériás érbetegségek kiemelt rizikófaktora a diabetes mellitus, dohányzás, hyperlipidaemia, hyperhomocysteinaemia, hypertensio. A szerző külön foglalkozik a perifériás érbetegségek leggyakoribb tünetével a claudicatio intermittensszel, meghatározza a fogalom definícióját.

Az érbetegségek gyógyításának jelenlegi koncepciója a kockázati tényezők csökkentése, a thrombocyta-aggregatio-gátló kezelés, a tüneti szerek alkalmazása. Az egyes rizikófaktorok közül hangsúlyozott szerepe van a dohányzásnak. Ennek felfüggesztése némileg csökkenti a perifériás érbetegség tüneteit, lassítja progresszióját. A lipidcsökkentő szerek javítják az endothelfunkciót. A közlemény felsorolja és értékeli azokat a tanulmányokat, melyek felmérték az egyes gyógyszerek hatását az érbetegségek progressziójára. A *diabetes mellitus* megfelelő kezelése általános anyagcserehatásával mérsékelheti az érszövődmények kialakulását. Fontos a vércukorszint megfelelő kontrollálása. Tapasztalatok szerint az inzulinterápia az arteriosclerosis obliterans (ASO) progresszióját kevésbé befolyásolta, mint a cardiovascularis eseményeket. Megfigyelték, hogy a sulfanilurea készítmények, megfelelő diéta vagy inzulin csökkentették az AMI kockázatát, de érdemben nem tudták befolyásolni az ASO-t. A *hypertonia* ismert kockázati tényező, de még egyértelműen nem bizonyított, hogy a tenzió rendezésével az ASO gyakoriságát mérsékelni lehet. Régi kérdés a *béta-receptor-blokkolók* hatása a perifériás érszűkületes betegben. A szerző állásfoglalása szerint a béta-receptor-blokkolók kedvezőtlenül befolyásolják a perifériás érbetegséget. Ezzel kapcsolatban az irodalom állásfoglalása még nem végleges. Szóba került az *ACE-gátlók* alkalmazásának létjogosultsága is a tárgyalt kórképben.

A *homocisztein* fokozza az endothel proliferációját, elősegíti az atherosclerosis kialakulását. Emelkedett szintje ASO-ban önálló kockázati tényező, de növeli a cardiovascularis halálozás kockázatát is. Egyes szerzők a graftok túlélési százalékában vizsgálták az aspirin hatásosságát. Megfigyelték, hogy az *aspirin-dipiridamol* összetételből az *aspirin* önállóan legalább olyan hatásos volt, mint a gyógyszerkombináció. A közlemény felsorolja a thrombocytafunkcióra ható szereket, kiemelve a *ticlopidin*, illetve a *clopidogrel* szerepét.

Idézi a CAPRIE tanulmányt, melynek eredményei lehetővé tették a clopidogrel használatát a perifériás érbetegségek másodlagos prevenciójában. Utóbbi valószínűleg az aspirinnél hatékonyabb lesz.

A *gyógyszeres* terápiában a vasodilatatorok napjainkban kevésbé érvényesülnek, illetve mindinkább elterjednek a több támadáspontú készítmények. Míg Magyarországon a *pentoxifillin* bázisterápiának tekintendő, a szerző még nem tartja lezártnak a pentoxifillin hatékonyságát érintő vitát. A *cilosztazol* elsősorban a remodellingfunkciót befolyásolja, javítja a haemorheologiai tényezőket. A közlemény részletesen elemzi a készítmény hatásmechanizmusát. A *naftidrofuryl* említésekor rámutat a szer sokirányú érrendszeri hatására. Az ASO miatt kezeltek vázrendszerében metabolikus zavarok alakulnak ki. A *levocarnitin* az ischaemias végtagizomzat anyagcsere-állapotát javíthatja. A *prosztaglandinok* mindinkább elterjedt szerek, fokozatosan tért hódítanak a perifériás érbetegségek kezelésében.

A szerző megemlíti a claudicatio *nem gyógyszeres* terápiáját is. A perifériás érbetegségben szenvedők mozgáskészsége közismerten gyengébb, s ez természetszerűleg az életminőség rosszabbodásával jár. A *testedzés* javítja a végtag oxigénfelhasználását.

[Ref: A perifériás érbetegségek kezelése évtizedek óta megoldatlan probléma. A haematometakinezia fogalmának bevezetésével a vasodilatatorkezelés egyeduralma megtorpant. A haematometakinezia lényege: a systemás vasodilatatorok a vérnyomást az ischaemias területen is csökkentik, így csökken a rossz vérellátású terület lokális perfusiója. A terápiának új irányt adott a 90-es évek haemorheologiai *szemlélete. A rizikofaktorok kiiktatása, a különböző támadáspontú gyógyszerek alkalmazása lényegében ezt az irányt követi. Mindezek mellett is a perifériás érbetegségek kezelése és megelőzése egyértelműen ma sem megoldott kérdés.]*

Meskó Éva dr.

Fül-orr-gégészet

Az alvási apnoe sebészi kezelése. Zoidis, J. D. (P.O. Box 21645, St. Paul, MN 55121-0645 USA): RT International, 2001, *10*, 17-20.

Az obstruktív alvási apnoe syndroma (OSAS) a középkorú felnőttek 4, az idősek 20–50%-ában fordul elő. Az OSAS potenciálisan életet veszélyeztető állapot, mivel a felső légutak collapsusa miatt a légzés megállhat. A betegség súlyossága és klinikai megjelenése igen változatos, patomechanizmusa nem ismert.

A felső légutak fokozott rezisztenciáját és collapsusát okozhatják anatómiai okok, tumor, gyulladás, elhízás, trauma stb. A legtöbb horkoló, vagy OSAS-ban szenvedő személy nyitott szájjal alszik, de ezt a megfigyelést szisztematikusan eddig nem vizsgálták.

Az OSAS kezelése lehet a magatartás megváltoztatása (altató, nyugtató elhagyása, fogyás, alvási testhelyzet változtatása stb.) mechanikus eszközök alkalmazása vagy gyógyszeres kezelés. Sajnos a gyógyszeres kezelés legtöbbször hatástalan, a mechanikus eszközöket pedig a betegek egynegyede rosszul tolerálja. A sebészi kezelés tracheostomia, uvulo-palato-pharyngoplastica, vagy lézeres uvulopalatoplastica lehet, esetleg egyéb kiegészítő eljárással kombinálva. A sebészi kezelés indikációjának felállítása nehéz, mivel ezt nem csupán a polysomnographiás eredmény, hanem a fizikális vizsgálat és a tünetek, illetve esetleg további vizsgálatok eredményének gondos mérlegelése alapján kell meghatározni.

Károlyi Alice dr.

Genetika

Asszociáció az NOD2 gén inszerciós mutációi és a Crohn-betegség között német és brit populációkban. Hample, J., Cuthbert, A., Croucher, P. J. P. és mtsai. (Dept. of General Internal Medicine, Christian-Albrechts-University, Kiel Schittenhelmstr. 12. D-24105 Kiel [Prof. Dr. Stephan Schreiber] Németország): Lancet, 2001, *357*, 1925-1928.

A 20 tagú szerzői kollektíva arra próbált választ keresni, hogy milyen genetikai tényező(k) állhat(nak) a gyulladásos vastagbélbetegség (inflamma-

tory bowel disease, IBD) hátterében. Ehhez 148 (95 + 53) brit (összesen 159 + 79 = 238 személy) és 161 (99 + 62) német (összesen 176 + 98 = 274 fő) család tagjait (ahol az összeadásban szereplő első szám a Crohn-betegségben szenvedőket, a második a colitis ulcerosa pácienseket jelenti), valamint 369 német hármas [érintett gyermek (sporadikus eset) és nem beteg szülők] célzott génvizsgálatát végezték el.

Kiindulásul a következő adatok szolgáltak: Epidemiológiai tanulmányokból ismert volt, hogy az IBD (és az ezt a csoportot alkotó Chrohn-betegség és colitis ulcerosa) kialakulásában van génikus tényező (család- és ikervizsgálatok). Az IBD1 fogékonysági régiót kiterjedt genetikai vizsgálatok a 16-os kromoszómára lokalizálták. Patofiziológiai kutatások kimutatták a tumornecrosis faktor szignalizációs szerepét és mononuclearis sejtekben a nuclearis κ-B-faktor (NFκB) aktiválódását, amelyek kulcsszerepet játszanak az IBD-ben. Így az olyan genetikai variánsok, amelyek az NFκB perzisztáló aktiválásával járnak, különleges érdeklődésre tarthatnak számot. A NOD2 a NOD1/APAF1 géncsalád tagja, amelynek kromoszomális lokalizációja 16q12, és amelyről korábban már igazolták, hogy a bakteriális tényezőkre, mindenekelőtt a lipopoliszacharidokra adott gyulladásos válaszokban szerepet játszik az NFκB aktiválása révén. Elektronikus adatbázisokban fellelhető adatok az NOD2 polimorfizmusnak a Crohn-betegségben játszott esetleges szerepére utaltak.

Az NOD2 gén kizárólag monocytákban fejeződik ki. Azok a konstrukciók, amelyek az általa kódolt fehérje leucingazdag részében okoztak kieséseket, az NFκB megemelt aktiválásával jártak.

A szerzők célzott PCR-amplifikálással és szekvenálással, génbanki adatokkal való összehasonlítással tanulmányozták az átvizsgált IBD beteganyagot és a kontrollszemélyeket. Az NOD2 gén 11. exonjában (ami a leucingazdag régiót kódolja a fehérjében) azonosítottak egy C-inszerciós, kereteltolást okozó mutációt, amelynek eredményeként egy stop kodon alakult ki az 1007. aminosav helyén, megrövidült fehérjét eredményezve, amelyben az említett leucingazdag szakasz funkciója elégtelen lett. A továbbiakban erre a mutációra koncentrálták figyelmüket.

A kontrollok (n = 272) közül 248 (91,2%) volt (/) nem mutáns, és 24 (8,8%) heterozigóta (/+), míg homozigóta mutáns egy sem. A Crohn-betegségben szenvedők (n = 304) közül 227 (74,7%) mutatkozott mentesnek a mutációtól (/), 57 (18,8%) bizonyult heterozigótának (/+) és 20 (6,5%) volt homozigóta (+/+). Colitis ulcerosa (n = 65) esetén ezek a számok a következőképpen alakultak: (/) 61 (93,8%), (/+) 4 (6,2%) és (+/+) 0.

A statisztikai értékelés a Crohn-betegség és az említett NOD2 mutáció szignifikáns asszociációját mutatta, míg ugyanez az összefüggés a colitis ulcerosa esetében nem állt fent a vizsgált beteganyagban.

A hibás allél penetranciája azonban – a Crohn-betegség szempontjából – alacsony, olyannyira, hogy ebből a Crohn-betegség relatív kockázatát a (+/+) genotípusra a (/)-val szemben nem is tudták kiszámítani. Hardy–Weinberg-egyensúlyt feltételezve (egy indirekt módszer alkalmazásával) azonban ez a relatív kockázati érték 42,1-nek adódott, ami a mutáció homozigóta hordozóit illetően komoly figyelmeztető jel.

Schlammadinger József dr.

Progresszív vállövi izomdystrophiák. Eger, K., Zierz, S. (Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Ernst-Grube-Straße 40, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 655-658.

A szerzők egy rövid áttekintő munkában a vállövi izomdystrophiák kialakulásának okát illetve azok klasszifikációját tárgyalják.

Miután 1987-ben felfedezték, hogy a dystrophin a Duchenne- és Becker-típusú izomdystrophiák meghatározó génterméke, újabb dystrophiafüggő fehérjemutációk meghatározására nyílt lehetőség, mint például a sarcoglykanok. További génproduktumok azonosításával egyébként nagyon hasonló tünetegyüttesű LGMD-típusokat azonosíthatunk. Az autoszomális domináns formánál 6, a recesszív formánál 9 kórkép különíthető el.

Minden izomdystrophiában közös, hogy génmeghibásodások és a velük összefüggő dystraglykan-, sarkoglykan- és synthropinkomplexek zavarai következtében az izomsejt stabilitása jelentősen megváltozik. A sarkoglykant kódoló gén hibáit összefoglaló néven sarkoglykanopathiáknak nevezzük.

Valószínű, hogy az LGMD2B-t (az ún. dysferlinopathiát) a 2p13-as kromoszómán található dysferlint (a plazmamembránban található fehérje, melynek a membránfúzióban van jelentősége) kódoló gén elváltozása okozza. A kutatók az LGMD2G esetében a telethonin nevű génterméknél sejtik a hiba forrását.

Nem csak a szerkezeti fehérjék, hanem az enzimek meghibásodásai is hozzájárulhatnak az LGMD kialakulásához, mint például az LGMD2A, az ún. calpainopathia, mely a 15q15-ös kromoszómán bekövetkező mutáció következménye. Az LGMD1C esetében a vaveolin-3 (génhely a 3p25-ös kromoszómán), míg az LGMD1A esetében a myotilin a probléma okozója.

Pillanatnyi felismerések szerint Európában az autoszomális recesszív (34–40%) és a sporadikus (32–52%) LGMD gyakrabban fordul elő, mint az autoszomális domináns (14–28%). A sarkoglykanopathiák (LGMD2C – 2F) gyakorisága az összes LGMD 11%-a.

A pontos diagnózis a sarkoglykanok és a dysferlin immunhisztokémiai analízisére kell támaszkodjon. Kívánatos továbbá minden LGMD-formában a génmeghibásodás igazolás.

Schulz-Várszegi Mária dr.

Hematológia

Aktuális terápiás koncepciók akut promyelocytás leukaemiában. Lengfelder, E., Hehlmann, R., Büchner, Th. (III. Medizinische Universitätsklinik Mannheim, Wiesbadener straße 7-11. D-68305 Mennheim, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 1073-1079.

Az akut leukaemiák terápiás stratégiájának alapelve a leukaemiás klón gyökeres eradikálása intenzív kemoterápiával, aminek korlátai jól ismertek. Újabb szempont szerint ez a probléma szelektív, leukaemiás sejtekre irányuló célzott terápiával jórészt elkerülhető. Akut promyelocytás leukaemiában (APL) – az akut myeloid leukaemia egyik típusa (AML-M3) – ezt teljes transz-retinsavval próbálták megoldani a 80-as évek második fele óta. Az APL az első leukaemiás forma, melyben specifikus hatású szer áll rendelkezésre.

Az APL tünetei régóta ismertek, és nem csak haemopoeticus insufficientia jellemzi, hanem alvadásaktív anyagok kiáramlása a blastsejtekből, aminek sokszor fatális vérzés az eredménye, sokszor a terápia kezdetén vagy éppen elkezdése előtt. Diagnosztikájában bizonyító erejű a specifikus t/15;17//q22;q21/ kromoszómatranszlokáció, ill. a PML/RARa és RARa/PML fúziós gének.

Tartós remissziót először a 60-as években sikerült daunorubicinnel elérni, amit cytosin-arabinosiddal (Ara-C) kombináltak 100–200 mg/m² napi adagban 5–10 napon át adva. Kiderült, hogy rendkívül nagy dózis Ara-C (1000–3000 mg/m²) naponta kétszer 3–6 napon át adva még hatásosabb volt, elsősorban a rezisztencia elkerülésében. A konvencionális daunorubicin és Ara-C-vel szembeni alternatív kombinációkkal sem sikerült jobb eredményeket elérni – idarubicin, mitoxantron, amsacrin, etoposid, thioguanin.

A teljes transz-retinsavnak (ATRA) speciális differenciáló effektusa van: 4–5 hétig tartó adagolása után a blastok érett sejtekké differenciálódnak és a betegek 90%-ában komplett remisszió következik be. Stabil remissziót azonban nem sikerült elérni, ezért potens kemoterápiával kombinálják.

Ugyancsak Kínában próbáltak ki arzénszármazékokat. *In vitro* vizsgálatok szerint az arzén-trioxidnak (As_2O_3) NB4-sejtekre differenciáló hatása van, akárcsak az ATL-sejtekre. Már kis koncentrációban képesek a sejtek differenciálódni, nagyobb adagok hatására apoptosis jön létre. A betegek átlagosan 80%-ában sikerült remissziót elérni, akiknél ATRA + kemoterápia után recidíva következett be. Hátrány, hogy a primer terápiában súlyos, részben fatális hepatotoxicitas következett be, viszont nem fordult elő recidíva kezelésében; éppen ezért kizárólag ebben a stádiumban alkalmazható.

Az allogen és autolog csontvelő- és őssejt-transzplantáció eredményei leukaemiában ismertek, ilyképpen sor kerülhet rájuk, ha az ATRA-kezelés és a kemoterápia eredménytelen. Fiatal betegekben az első, vagy későbbi relapsusban ajánlatos a beavatkozás. Azokban az esetekben, ahol a recidíva kockázata nagyfokú, elsősorban PML/RARa perzisztencia során kerülhet rá sor.

Az ATRA-kezelés bevezetése előtt konvencionális anthracyclin és Ara-C standard kemoterápiával 50–80%-ban értek el komplett remissziót (CR) a betegek 25%-ában. Az újabb, kizárólag kemoterápiás protokollokat táblázatban teszik közzé, megjelölve a betegek élettartamát, a recidivamentességet és az eseménytelen túlélést. Ugyancsak táblázatban demonstrálják az ATRA-val kombinált szereket, melyeket az APL indukciós és konszolidációs fázisában alkalmaztak – idarubicin, daunorubicin, Ara-C, anthracyclinek, mitoxantron, nagy adag arabinosid-C6, thioguanin.

A következő fejezet különböző munkacsoportok vizsgálatait ismerteti nagy beteganyagon, szemléltetve az ATRA és a kemoterápia eredményeit, a CR százalékát indukciós terápia után, ami 70–95%-osnak bizonyult, molekuláris CR viszont kisebb fokban volt elérhető, de akadt két olyan csoport, ahol ez a két érték 91, ill. 94% volt.

Általában kedvezőbb a prognózis, ha a beteg kezdeti fvs-száma 10 000 µl/l alatt van, thrombocytaszáma viszont 40 000/ml feletti, szemben azokkal, ahol a fvs-ek száma 10 000/µl-nél több. Prognosztikusan kedvezőtlen jel emellett a magas életkor és az APL-M3-as variáns. Nem csak a magasabb halálozási és recidívaráta jellemző, hanem rövidebb az ún. eseménytelen élettartam is. Mindezeket hosszasan mérlegelve, a legjobban a TAD/HAM kettős indukció (TAD = 6-thioguanin, Ara-C standard oldatban, daunorubicin; HAM = daunorubicin, Ara-C, mitoxantron) bizonyult nagy adag Ara-C-vel együtt (3 g/m²), majd ATRA a CR eléréséig. Ezután következik a konszolidáció TAD-dal és hároméves fenntartó kezelés. 60 éven felüli betegekben második indukciót (HAM csökkent Ara-C adaggal) csak akkor végeznek, ha az elsőt nem követi CR. 1994 óta 99 felnőttet ezen protokollal kezeltek, és a többivel összehasonlítva a recidívák aránya csökkent. Összesen 71 remisszióban lévő betegnél mindössze két relapsus fordult elő három és fél év után. Érdekes, hogy itt nem volt különbség az iniciális fvs-szám szerint, akár alacsony, akár magas volt. Átlagos 33 havi megfigyelés után a betegek hároméves túlélése 87% volt.

Milyen problémák adódnak az ATRA-terápia alatt? Súlyos mellékhatás az ún. ATRA-szindróma: nehézlégzés, láz, tüdőödema, tüdőinfiltratumok, pericardialis és pleuralis folyadékgyülem, hypotonia, csontfájdalom, főfájás, szívelégtelenség és akut veseelégtelenség. Az ATRA-szindróma leginkább kezdeti magas vagy gyorsan emelkedő fvs-számmal együtt fordul elő, differenciálisan primer cardiopulmonalis folyamatoktól sokszor nehéz. Patomechanizmusa nem egészen világos. Elképzelhető az adhéziós molekulák expressziója a differenciálódó sejteken, endothelkárosodás és leukaemiás sejtek migrációja a szövetekben. Az ATRA-szindróma incidenciája és magas mortalitása (33%) corticosteroidokkal lényegesen csökkenthető. Másik mellékhatás alvadásaktív anyagok felszabadulásával keletkező disszeminált intravascularis coagulatio (DIC) és hyperfibrinolysis. Utóbbi hamar megszűnik, a DIC viszont több héten keresztül perzisztálhat. Ebben a fázisban hypercoagulatio áll fenn, és fokozott a thromboemboliás komplikáció veszélye, ezért heparinprofilaxis ajánlott.

ATRA-val szembeni primer rezisztencia rendkívül ritka, szekunder forma viszont minden betegben előfordulhat elsősorban azokban, akikben az ATRA-terápia után röviddel visszaesés jelentkezett. Hosszabb ATRA-szünetek utáni recidívában – 3–4 hónap múlva – újabb remisszió indukálható.

Az APL-specifikus t/15;17/ transzlokáció molekuláris szinten két fúziós gént eredményez, PML/RARa-t a 15q kromoszómaszármazékon és RARa/PLM-t a 17q kromoszómaszármazékon. Az újabb pozitivitás hematológiai remisszióban előrevetíti a recidívát, ami RT-PCR-rel megállapítható. Negatív eredményből viszont nem lehet a remisszió stabilitására következtetni.

Végeredményben a két terápiás forma kombinálásával, melyek hatékonysága ugyan különböző, a gyógyulási ráta felnőtteknél elérheti a 70–80%-ot. Intenzív dupla indukcióval, nagy adag Ara-C-vel szimultán együtt adott ATRA-val 60 év alatti betegekben nem csak a recidívák száma csökken, hanem az élettartam is emelkedik.

A recidiv terápia keretében nőnek a sikeres allogen és őssejt-transzplantáció esélyei, sőt arzénszármazékokkal sokáig tartó remisszió indukálható. Randomizált vizsgálatokra és nemzetközi együttműködésre mindenesetre szükség van ahhoz, hogy meg tudják ítélni a különböző terápiás stratégiák eredményeit.

Bán András dr.

Igazságügyi orvostan

A gyógyítás hibáiból fakadó kórházi halálozás becslése. Hayward, R. A. és Hofer, T. P. (P.O. Box 130170, Ann Arbor, MI 48113-0170, USA): JAMA, 2001, *286*, 415.

Az utóbbi időben az USA-ban egyes kórházakban a gyógyítás hibáiból fakadóan kínosan magas halálozást jeleznek. A különböző beszámolók 44–98 000 beteg elvesztését kalkulálják évente, ami komoly betegbiztonsági probléma lehet. Ezek a számok azt jelzik, hogy minden 6 hónapban annyi amerikai hal meg a gyógykezelés hibája kapcsán mint Vietnamban a katonai veszteség összesen volt, vagy más hasonlattal, mintha az év során minden második nap három teljesen teli jumbo zuhanna le. Egy tanulmány szerint ez a szám 180 000 és ezáltal az ötödik vezető halálok az

USA-ban. Ez már azt jelentené, hogy az egészségügyi ellátó rendszer az egyik legnagyobb közveszély okozója önmagában. Ezeket a felméréseket gondosan előkészítették, kidolgozták az esettanulmányozás módját, azt, hogy hogyan véleményezze a kórlap alapján az esetet a vizsgálatot végző, a bekövetkezett nem kívánatos hatásokat, az egészségügyi ellátás minőségét és mindezek hatását az eset kimenetelére.

Az alkalmazott metódusok minden tanulmányban hasonlóak voltak. Számos tanulmány fő kérdése az volt, hogy a bekövetkezett halál az adott időpontban megelőzhető lett volna optimális minőségű egészségügyi ellátással. Többen kifogásolják azonban, hogy ezek a tanulmányok nem foglalkoznak a halálesetek kapcsán a kifogásolható gyógyítási hiba híján a halál bekövetkeztének rizikójával és valószínűségével. Maguk a felmérők többen utólag azt állították, hogy ilyen megközelítésben nem lehet állítani, hogy a halálesetek 100%-ban megelőzhetők lettek volna. Végül is kérdés maradt, hogy a megelőzhető halálesetek kapcsán, ha nincs hiba az egészségügyi ellátásban, 90 vagy legalább 10%-ban (igen valószínű – nem valószínű) biztos-e, hogy túlélt volna a beteg. És további kérdés, hogy mennyi ideig élt volna még a beteg, ha a kezelés optimális. Ilyen előzmények után a szerzők orvoskollégákat képeztek ki arra, hogy kórlapokat tudjanak értékelni és gyógyítási hibákat tudjanak azonosítani az elhunytak kórlapjaiban. Hét nagy kórházban és egészségügyi centrumban végezték a felméréseiket és próbálták megállapítani annak a valószínűségét, hogy a bekövetkezett halálesetek optimális egészségügyi ellátás esetén megelőzhetők lettek volna-e. A korábbi tanulmányokkal ellentétben kizárták a vizsgálatból a terminális állapotban kórházba került betegek eseteit. Az esettanulmányozóknak figyelembe kellett venni az eset specialitásait (például volt-e idő a vizsgálatokra vagy hamarabb meghalt a beteg). Választ kellett arra adniuk, hogy a felfedezett hibák, ha nem lettek volna, ezzel megelőzhető lett volna-e a halál, és az egész egészségügyi ellátást együttvéve is kellett értékelniük a bekövetkezett halál viszonylatában. A megelőzhetőséget százalékos valószínűségben kellett megadni, ezen kívül arra is nyilatkozni kellett, hogy három hónap elteltével milyen valószínűséggel lett volna a beteg jó, elfogadható életminőséget biztosító fizikai és szellemi állapotban, és alkalmas tartalmas szociális működésre. A vizsgálat során a jobb vagy optimális ellátás lehetősége csak akkor volt említhető, ha a tényleges ellátás valóban a standard alattinak bizonyult. 111 halálesetet tanulmányoztak, ezekről 383 vélemény született, azaz egy-egy esetet többen is értékeltek.

A szerzők esettanulmányozási szemléletét alkalmazva a vélemények 7%-ka említett elmarasztalható (szubstandard) körülményt, ez a halálesetek 6%-ára vonatkozott. Az esettanulmányok további 14,1%-ka volt határeset illetve a halálesetek 10,2%-ka. Bizonytalanul vagy lehetséges módon megelőzhetőnek véleményezett haláleseteket a tanulmányok 25,6%-ka ami a halálesetek 22,7%-ára vonatkozott. Határozottan és valószínű módon a haláleseteket megelőzhetőnek tartotta a tanulmányok 8,6%-ka a ténylegesen bekövetkezett halálesetek 6%-ában.

Más szerzők hasonló módon végzett munkáihoz nagyon hasonlóak az eredmények. A szerzők helyesen említik, hogy az apró hibák, amik a halál bekövetkeztében nem játszottak szerepet, szintén figyelmet érdemelnek a minőség javítása érdekében. Az esettanulmányok elemzése során a szerzők megállapították, hogy úgy tűnik, hogy minél több elemző néz át egy esetet, annál valószínűbb, hogy akad egy, aki azt hiszi, hogy valamilyen hiba okozta a halálesetet. Nagyon fontosnak tartják, hogy az esetelemzéskor figyelembe kell venni az elhunytak alapbetegségét, betegségük hosszú- és rövidtávú prognózisát és a felvételkori állapotát.

Ahogyan azt várták a megelőzhetőnek jelzett, a gyógyítás hibájából bekövetkezett halálesetek többsége a végállapotú vagy kritikus állapotban lévő betegeknél következett be, akiknél a várható kimenetel egyébként is a halál volt. Azt is külön kell elemezni, hogy ha egy hiba nem következett volna be, kissé vagy egyáltalán változott volna-e a kimenetel. Általában megemlíthető, hogy az elemzők túlértékelik a hibák következményeit, túlértékelik az optimális körülmények nyújtotta lehetőségeket és túlbecsülik a betegek várható élettartamát.

A szakértők komoly vitákat folytattak, arról hogy egy hiba okozta-e a bekövetkezett káros jelenséget vagy kimenetelt, sőt, hogy egyáltalán bekövetkezett-e hiba. A rossz módszert követő vagy nem körültekintő tanulmányok rossz egészségügypolitikai előterjesztések vagy közviták generálói lehetnek.

A szerzők szerint sincs azonban tökéletes eljárás ezért óvatosságra intenek a hasonló statisztikai munkák értékelésében, mert sok a hibalehetőség az értelmezésben és nagy a jelentősége a levont következtetéseknek. Mindemellett a szerzők nem akarják lebecsülni az apróbb hibákat sem, mert nem csak a fatális hibák jelentenek problémát, hanem a kisebbek is pl a költségnövelésben. A specifikus hibákat gondosan fel kell tárni és ellenük hibamegelőző programokat kell indítani.

A szerzők semmiképpen nem támasztják alá azt a nézetet, hogy a kórházak veszélyesek lennének a betegekre. A gyógyászatban elkövetett hibák és jelentőségük megértése és interőretálása nagyon fontos, mivel a közfelfogásban ezek a hibák alapvetően eltérő és torz módon kapnak visszhangot.

Varga Mihály dr.

Immunológia

IgM-típusú hideg agglutininek előfordulása egy IgA-típusú monoklonális gammopathiás betegben. Strobel, E., Scheidegger, C., Obermaier-Kusser, B., Roelcke, D. (Inst. für Med. Mikrobiologie, Immunologie und Krankenhaushygiene, Städtisches Krankenhaus München-Schwabing Kölner Platz 1. 80804 München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 872-875.

Hideg agglutinineknek azokat az ellenanyagokat hívják, melyek a reakciója vörösvérsejtekkel 0 °C-on a legkifejezettebb. Alacsony titerű hideg antitestek (HA) általában nem szoktak klinikai tüneteket kiváltani, viszont magas titer esetében már 4 °C-on is haemolysist okoznak perifériás keringési zavarokkal. Az autoimmun haemoliticus anaemiák mintegy ötödét HA-k okozzák. Jóllehet a hideg típus spontán is gyógyulhat, de előfordul krónikus és irreverzíbilis lefolyás is. Míg az akut átmeneti forma legtöbbször infekciókkal kapcsolatos, addig a krónikus típus hematológiai malignus betegségekben egyaránt lehet tüneti és idiopathiás. Az esetismertetésben krónikus hideg agglutinációról számolnak be olyan bizonytalan szignifikanciájú monoklonális gammopathiával együtt, melynek során meglepő eredményeket kaptak.

A 61 éves férfi ambuláns vizsgálatot követően került felvételre három éve tartó panaszok miatt, melyek között jelentős testtömegcsökkenés és ismétlődő fejfájás is szerepelt. Gyermekkora óta pajzsmirigy-megnagyobbodása van, ezenkívül gyomorresectión, és cholecystectomián esett át.

Fizikális vizsgálata alkalmával mindkét hónaljban 1 cm-es nyirokcsomókat tapintottak, pajzsmirigye nagyobb volt.

Abdominalis UH-vizsgálat alkalmával kifejezett splenomegaliát találtak prostatamegnagyobbodással. A máj, a pancreas, a hasi nyirokcsomók nem voltak nagyobbak.

Laboratóriumi paraméterek közül a vvs-szám kissé alacsonyabb, a fvs- és thrombocytaszám normális volt. Kisfokú haemolysis jeleként a haptoglobin kissé alacsonyabb, az összbilirubin és a reticulocytaszám viszont mérsékelten emelkedett volt. A csontvelőben enyhén fokozott erythropoesisen kívül nem találtak kóros eltérést.

Szérumelektroforézis alkalmával a β-globulin-frakcióban viszont M-grádiens volt észlelhető, az immunfixációs elektroforetikus vizsgálat alkalmával IgA-κ-típusú monoklonális gammopathia igazolódott.

Vércsoportvizsgálatnál derült ki kifejezett reakció 0 csoportú erythrocytákkal, ezért csak melegen és mosott vvs-ekkel lehetett a vércsoportot meghatározni. Az indirekt Coombs-próba polispecifikus antihuman globulinnal és anti-C3d-vel erősen pozitív, ezzel szemben anti-IgG-vel, -IgM-mel, -IgA-val, -C3b-vel és -C4-gyel negatív volt. Jelentősen emelkedett volt a hideg agglutinációs titer: 2048. A beteg szérumának négyszeres hideg abszorpciója után nem lehetett alloantitesteket kimutatni.

Öt éven keresztül ezek az értékek nem változtak lényegesen, viszont későbbi kontroll alkalmával felvetődött egy interkurrens, de klinikailag nem releváns EBV-infekció. A beteg vörösvérsejtjein I-antigént egyértelműen ki lehetett mutatni. A beteg plazmája szobahőmérsékleten is kifejezetten reagált az összes teszterythrocytával. A beteg plazmájában az autoagglutininek titere 32 °C-os hőmérsékleten 32,4 °C-on viszont 1024. További Ha-titer-vizsgálat céljából ugyanezen a hőfokon autoabszorbeálták a beteg plazmáját saját erythrocytáival. A részletes vizsgálatokból végül kiderült, hogy specifikus auto-anti-I hideg autoantitestekről van szó, ami az IgM-osztályhoz tartozást támasztja alá. A vizsgálatok eredményeit kettős immundiffúziós módszerrel a heidelbergi egyetem referencialaboratóriumban is megerősítették. Immunszuppresszív terápiára vagy transzfúzióra nem volt szükség, a beteg állapota lényegében változatlan maradt. Hidegexpozíció kerülését, további kontrollt javasoltak.

A HA-k a vvs-ek felszínén különböző szénhidrátantigéneket ismernek fel: 1. Elágazó, lineáris vagy kombinált 2-es típusú láncokat (I, i, j antigének). 2. Szializált, elágazó, lineáris vagy kombinált 2-es típusú láncokat (Sia-b1 = F1, Sia 11 = Vo, Sia-Ib1 = Gd). 3. Glikoforinok 0-glikánjait (Pr, Sa antigének).

A 2-es típusú szénhidrátláncoknál keletkező antigének esetében olyanokról van szó, melyek újszülöttek vörösvérsejtjein (lineáris láncok antigénjei: i, Sia 11) vagy felnőttek erythrocytáin jutnak kifejezésre.

HA-k immunglobulin osztályba való sorolása specificitásukkal korrelál. Gyakorlatilag minden HA, melyek proteázstabil antigénekkel reagálnak, az IgM-osztályhoz tartozik. Viszont azok, melyek anti-Pr-specifikusak, néha az IgG-típushoz (kb. 10%) vagy az IgA-hoz (6%) sorolhatók. Ilyképpen az ismertetett betegnél előfordult IgM-típusú HA a leggyakoribb csoportba sorolható, ami anti-I-specifikus.

Az ismertetett esetben végeredményben olyan monoklonális gammopathiáról van szó az IgA-típus bizonytalan szignifikanciájával, amiből ha tévesen is, az IgA-immunglobulinosztály monoklonális gammopathiájára következtettek, ezért a HA-specificitás és haemolysis váratlan jelenség volt. Szokatlan esetekben éppen ezért fontos a HA-osztályok specificitásának pontos elemzése, mellyel a téves értelmezés elkerülhető.

Bán András dr.

Katasztrófamedicina

Útváltás súlyos éhezési malnutritiónál. Collins, S. (37 Squires Court, Binfield Road. Stockwell, London SW4 6TD, Anglia): Lancet, 2001, *358*, 498-501.

Az éhínséggel sújtott afrikai területeken, főként Etiópiában és Bangladeshben szerzett tapasztalatairól számol be a szerző.

Az általánosan alkalmazott eljárás szerint a súlyos állapotban lévő éhezők számára a segélyprogramok keretében szükséglétesítményeket, terápiás táplálást végző intézményeket állítanak fel, és a páciensek itt kapják meg a visszatápláláshoz a tej alapú készítményeket, amelyek mennyiségét az egyén metabolikus igényéhez igazítják. A szokásosan 30 napig tartó kezelés komplex a gyakori fertőzések leküzdésére is irányul, továbbá ökonómiai, pszichés és szociális elemeket is tartalmaz. A kezelés során jelentős az infekciók akvirálásának a veszélye. A nemzetközileg elfogadott standard szerint egy központban 100 beteg látható el. Ugyanakkor az ellátásra szorulók száma sok ezer, több tízezer lehet, tehát sok központot kell felállítani, de ennek ellenére nem lehet egyszerre minden rászorulót azonnal ellátni, ezért nő a letalitás, amelyet nem is lehet pontosan regisztrálni. A központok működésének beindítása hosszabb időt vesz igénybe, nagyszámú szakképzett személyzetet igényel és a kezeltek kibocsátása után nincs további gondozás.

Ezért alakítottak ki egy közösségi alapúnak nevezett (community-based) gondozási segélyprogramot, amelynek a lényege az, hogy a kezelést otthon, a falvakban, a családokban végzik. Tapasztalatuk szerint ez négyszer olcsóbb és – mivel az éhezés kiemelten érinti a gyerekeket – az anyák számára is kedvezőbb, a gyermek az anyával marad. A kezelés során megtanítják az anyákat a rendelkezésre álló táplálékforrások ésszerű kihasználására, sőt a helyi lakosok közül az ügyesebbeket bevonják a munkába, tapasztalataik átadásával. Kialakítottak egy közvetlen fogyasztásra alkalmas készítményt, amely összetételében hasonló a központokban is használt egyik formulához. Összetevői között földimogyoró, sovány tejpor, cukor, vitamin- és ásványi anyag keverék szerepel. Az utóbbiak kivételével a hozzávalók a kevéssé fejlett országokban is megszerezhetők és a készítmény helyileg előállítható. Sokáig egy fazékban is hónapokig eltartható. Kevéssé érzékeny a mikrobás fertőzésekkel szemben.

A megvalósítás lényege, hogy a közösségi alapú kezelés azonnal elkezdhető, nem kell kezelési központokat felállítani, az egyébként ehhez szükséges idő alatt is már folyik a beavatkozás. Az érintett populációt jobban kézben lehet tartani, minden esetet regisztrálni lehet. Ezért a letalitás látszólag nagyobb lehet. Antropometriás mérésekkel ellenőrzik a malnutritio mértékét, majd a rehabilitáció eredményességét. A súlyos eseteket, akikre különös gondot kell fordítani, vörös csuklószalaggal jelölik meg. Széles spektrumú, elhúzódó hatású antibiotikumprofilaxist is alkalmaznak, egyszeri dózissal. Az ellátáshoz kevesebb szakképzett személy kell, de ugyanakkor nagyobb mozgékonyságra van szükség (terepjáró gépkocsik, rádió, szálláshely). Nagyon jól bevonhatók a helyi, nem szakképzett személyek az ellátásba, megfelelő orvosi irányítás mellett. Orvosok szükségesek a páciensek kiválasztásához, szűréséhez, gyógyintézetbe utalásához.

[Ref.: A cikkben sajnos nincsenek konkrét adatok: a tényleges szervezés be-

mutatása, a szükséges személyzet struktúrája, az ellátandók és ellátók aránya, a kiegészítő táplálék, a gyógyszerek szükséges mennyisége, a munkarend, a helyszíni irányítás rendszere stb. Hiányoznak a gazdaságossági számvetések is. A leírt gondolatok feltehetően értékesek és valóban hasznosíthatók lehetnek, de a közleményben foglaltak alapján nem reprodukálhatók.]

Biró György dr.

Költség és haszon

Gazdaságosság a sebészetben. Brazier, J. E., Johnson, A. G. (Sheffield Health Economics Group, School of Health and Related Research, University of Sheffield, Anglia): Lancet, 2001, *358*, 1077-1081.

A szerzők az epekövességen keresztül elemzik a gazdaságossági kérdéseket a sebészetben, vizsgálják, hogy kit, mikor és hogyan kell kezeli. Megállapítják, hogy a felnőtt lakosság 10%-a epekőhordozó, bár többségük tünet- és panaszmentes.

Az első fontos kérdés, hogy kit kell kezelni? A brit sebészek között a profilaktikusan végzett cholecystectomia tünetmentes betegeknél a későbbi szövődmények megelőzése céljából nem általánosan elfogadott. A tünetmentes epekőhordozók 25%-ánál várható a felfedezéstől számított 10 éven belül valamilyen tünet jelentkezése és 3,5%-nál komolyabb szövődmény előfordulása. A cholecystectomia az egyik legelterjedtebb műtét, az Egyesült Királyságban évi 50 000 történik, költségük eléri az évi 50 millió angol fontot.

Milyen kezelést alkalmazzanak? A 90-es évekre széles körben elterjedt a laparoscopos és minimálisan invazív cholecystectomia. Ezek a módszerek gyakorlatilag leváltották a hagyományos epeműtéteket, és egyúttal a műtéti szám megugrásához is vezettek. Az igazán minimálisan invazív módszer, a kőtörés ugyanakkor nem terjedt el, mivel használhatósága csak az ürülő epehólyagokra korlátozódik, és a kövesség visszatérésének nagy a valószínűsége. A sebészi beavatkozás költségei jóval nagyobbak, mint egyszerűen a műtői költségek, beletartoznak a kivizsgálás, a kórházi ápolás, utókezelés költségei is. Érdekes az is, hogy milyen kihatása van a műtétnek a munkából való kiesésre. A beteget érinti, hogy milyen költségek hárulnak rá a különböző kezelési lehetőségek esetén. Így például a kórház szempontjából a hagyományos cholecystectomia olcsóbb a laparoscoposnál, de ugyanakkor szociális perspektívából nézve a laparoscopos megoldás az olcsóbb (rövidebb a munkából való kiesés). A beteg számára a legfontosabb a tünetek és az életminőség kérdése. Máig nem tisztázott a profilaktikus epeműtét helye a terápiában. A mérlegelés tárgya a társadalombiztosítási költségek, a hospitalizáció kényelmetlenségei, valamint a sebészi beavatkozás lehetséges szövődményei az egyik oldalon, és a lehetséges epekövességből származó szövődmények megelőzése a másik oldalon. 10 év alatt az epekövet hordozó betegek 3%-ánál várható komplikáció. Tehát feltételezhető, hogy 10 000 epekőhordozó közül 200-nak lesz 10 éven belül akut cholecystitise 2,5%-os mortalitással (5 halálos kimenetel) és 100-nak lesz akut pancreatitise 10%-os mortalitással (10 halálos kimenetel). Ha mind a 10 000 beteget megoperálnánk, várhatóan 10–50 beteget veszítenénk el a műtét vagy az anaesthesia komplikációja miatt. Feltételezve, hogy egy elektív epeműtét ápolási ideje 2 nap, egy cholecystitisé 8 nap és egy pancreatitisé 9,5 nap, a 10 000 elektív epeműtét esetén a betegek 17 450 ápolási nappal több időt töltenek kórházban, mint ha csak a szövődményes esetek kerülnének be. Ez költségben 4 millió angol font többletet jelent.

Laparoscopos vagy minimálisan invazív cholecystectomia? McMachon és mtsai közleményükben igazolták, hogy a laparoscopos cholecystectomia drágább, mint a mini laparotomiás módszer, aminek oka a drágább felszerelés. A kórházi ápolási időben nincs különbség. Epeúti sérülések gyakrabban fordulnak elő laparoscopos műtét során, ami további költségnövelő tényező. A munkába állás időpontjában, az életminőségben és a kozmetikai eredményben nincs különbség.

Kőtörés vagy sebészi megoldás? Eleinte úgy vélték, hogy a kőtörés jelentősen csökkentheti az epekőbetegség kezelési költségeit. Később kiderült, hogy a kövek teljesen nem tűntek el, több beteget kőtörés után meg kellett operálni. A kőtörés soha nem vált széles körben használatossá. Azoknál a betegeknél jöhet szóba, akik egyértelműen elutasítják a műtéti kezelést. Náluk a tüneteket csökkentheti, az életminőséget javíthatja. Előnye, hogy az epevezeték nincs veszélyben.

A cikk végén felteszik a kérdést: vajon befolyásolja-e a műtétek számát a költségtényező, és a sebészek valamint az intézetek díjazási módja? Véleményük szerint az USA-ban észlelt magasabb műtéti szám részben azzal magyarázható, hogy a sebészeket teljesítmény alapon az elvégzett műtétek után fizetik, szemben az Egyesült Királyságban alkalmazott teljesítményfüggetlen bérezéssel.

Összefoglalva megállapítják, hogy gazdaságossági mutatókat a sebészeti beavatkozások esetén is kell vizsgálni, és ezek eredménye rugalmasan kell, hogy befolyásolja tevékenységünket.

[Ref.: A gazdaságossági megfontolások is arra intenek, hogy a panasz- és tünetmentes, akcidentálisan felismert epekövesség esetén minden szempont figyelembevételével, betegre szabottan kell mérlegelni a műtéti indikációt. Egy eljárás „gazdaságosabb" volta (minimálisan invazív cholecystectomia) még nem legitimálja annak előnyben részesítését egy korszerűbb technikával (laparoscopos cholecystectomia) szemben.]

Ondrejka Pál dr.

Mammográfia

Mammográfiás szűrés: nemzetközi kitekintés. Warren Burhenne, L. J. Smith, R. A., Tabar, L. és mtsai (Department of Radiology University of British Columbia, Vancouver, Kanada): Semin. Roentgenol., 2001, *36*, 261-269.

A XX. század végén a mammográfiás szűrés egyedülálló értéke nemzetközileg bizonyított: a korai beavatkozás lehetőségének biztosításával csökkenti a metastasisok számát és a konzerváló (emlőmegtartó) műtéteknek köszönhetően javítja az életminőséget. Az Egyesült Államokban 1998-tól mammográfiás minőségbiztosítási elveket vezettek be (Mammography Quality Standards Act). Széleskörűen elismert, hogy a technikai standardokon kívül a leletezés, a képolvasás, és különösképpen a diagnoszták folyamatos elméleti, gyakorlati továbbképzés is szükséges, ezt gazdasági megfontolások is indokolttá teszik. Öt nemzetközileg elismert vezető szakember nyilatkozik arról, hogy mik azok a minőségi elemek, amelyekkel szembekerül egy szűrőcentrum.

Rizikó szerinti emlőrákszűrés: mik a lehetőségek? Az 1990-ben diagnosztizált ún. új daganatok 21%-a emlőrák volt. 2010-re 1,45 millió új emlőrákos esettel kell számolni, ami 82%-kal több. A legmagasabb kor szerinti incidencia a fejlett országokban figyelhető meg, míg a kevésbé fejlett

országokban a kor előrehaladtával alacsonyabb arányban kevésbé nő az emlőrák gyakorisága. Az Egyesült Államokban ez a korszerinti megoszlási arány évek óta változatlan, de a többi, főleg fejlődő országban növekszik. Minden populációban az emlőrák kockázati tényezői ugyanazok: elsősorban a kor és a pozitív családi anamnézis, kevésbé, de konzekvensen a hormonális státus. A korral összefüggő tumorgyakoriság-növekedés sokkal meredekebben emelkedik praemenopausalisan, mint postmenopausalisan. Ritka 30 éves kor alatt, de 30 év felett egyenletesen nő. A kronológiai korral való összefüggés a legmarkánsabb, ezért az, hogy mikor kezdődjön a szűrés, ezen alapszik.

Shapiro és munkatársai korspecifikus szűréssel foglalkozó elemző tanulmánya alapján alsó határnak a 40. életévet jelölte meg. Habár az incidencia a 40 éves nők esetében alacsonyabb, a 80 éves kor alatti tumorok 34%-a 40–49 éves kor között fordul elő. Történtek kísérletek a koron kívüli egyéb kockázati tényezők alapján rizikócsoportok felállítására, de ennek hatékonyságát sem retrospektív, sem prospektív analízissel nem lehetett igazolni. A koron kívül figyelembe vettek más rizikófaktort is (korai menarche, gyermektelenség, az első szülés ideje, családi anamnézis, korábbi benignus emlőelváltozás, fogamzásgátló szedése), de ez sikertelennek bizonyult, mivel a daganatok jelentős részét nem sikerült kiszűrni.

Paci és Duffy multicentrikus olaszországi tanulmányában kimutatta, hogy a populáció 87%-a részt kell vegyen a szűrővizsgálaton ahhoz, hogy a tumorok 95%-át detektálni lehessen. A kutatók megállapították: azokat a 40 év alattiakat is kell szűri, akiknek pozitív a családi anamnézisük, és azokat a perimenopausalis nőket is évente, akiknek pozitív a családi anamnézisük (rövidebb a preklinikai fázis). Előre látható, hogy a szűrés egyetlen praktikus alapja a jövőben is a kor szerinti szűrés lesz, bár a molekuláris markerek vizsgálata, kimutatása eredményezhet szelektív szűrési lehetőséget a jövőben.

Radiológusképzés a mammográfiás és a szövettani kép összefüggésében. Ahhoz, hogy a szűrés magas színvonalú legyen, a radiológusnak részletesen kell ismernie az emlő anatómiáját. A hagyományos, 2 × 2 cm-es, kétdimenziós, ún. vékony szövettani metszetekkel szemben 8 × 10 cm-es, háromdimenziós szeletek (ún. vastag szelet technika) könnyebben összevethetők a szummációs mammogrammal, könnyebben megtanulható az emlő anatómiája, patológiája. A patológiás laesiók egészükben vizsgálhatók, a környező normális szövet is ábrázolható. Ideális körülmények között az 1–2 mm-es nodulus kiválóan látható a mammogramon, amely a terminális ductalis lobularis egységet (TDLE) reprezentálja különböző fázisokban, a proliferációtól az involúcióig. Ezt az emlődiagnosztának is ismernie kell, hogy képes legyen a megnövekedett nodularis denzitások felismerésére és elemzésére. Ezek az elváltozások rendkívül gyakoriak a felesleges visszahívások a leggyakoribb okai.

Minimális szűrési mennyiségi kritériumok a mammográfusok számára. Az emlődiagnoszták hisznek abban, hogy minél több képet olvasnak, annál hatékonyabbak lesznek. Az Egyesült Királyságban a mammográfustól elvárják, hogy legalább másfél-két napot töltsön hetente emlődiagnosztikai képolvasással, amivel elérhető az egy évre előírt és kívánatos minimális röntgenmammogram elemzési szám. Igen magas megbízhatóságot követelnek meg, amit csak kemény tréning és több ezer mammogram elemzése folytán érhet el. A legtöbb szűrőprogram kritériuma a mennyiség, a rutin és az egyéni képzettség. A Royal College of Radiologists a szűrő mammográfusoknak 5000 értékelést ajánl évente, a klinikai mammográfiát végzők esetében 500 vizsgálat is elegendő. Azokban a fejlett országokban, ahol szervezett emlőrákszűrés folyik, alapvető minőségbiztosítási feltétel, hogy a szűrő mammográfus minimum 3–5000 mammogramot értékeljen évente. Olaszországi tanulmány alapján (117 radiológus részvételével) megállapítást nyert, hogy a kívánatos 80%-os szenzitivitást a legfeljebb évi 1000 felvételt értékelők 54%-a érte el, 45%-uk pedig a 15% alatti visszahívási arányt. Ezzel szemben a legalább 2000 mammogramot olvasók esetében 85% és 75% az arány, azaz a nagyobb gyakorlat magasabb szenzitivitást eredményez kevesebb visszahívási költséggel. Ez természetesen függ az egyéni készségektől és a képzettségtől is.

Mammográfiás audit: a folyamatos továbbképzés alakítása. A mammográfiás audit célja az, hogy lehetővé tegye a radiológusok számára hatékonyságuk értékelését és ennek összehasonlítását azonos körülmények között dolgozó munkatársaikéval. A radiológus legjobb mérője az, hogy milyen arányban ismeri fel a klinikailag okkult, korai rákot, és hogy ezt milyen visszahívási aránnyal teljesíti. Lehetővé teszi, hogy célzottan vegyenek részt a különböző továbbképzési programokon. Azonban, ha a feldolgozott esetszám túl alacsony, óvatosan kell értékelni az audit eredményét. Például, ha az értékelt esetszám 1000-nél kisebb és a tumorincidencia 2–4 között alakul, igen nagy az egyéni szórás évenkénti viszonylatban (például nincs rák az egyik évben, a következőben pedig 3). Ezért jobb, ha több év anyagát dolgozzák fel egy évre átlagolva. A másik korlátozó tényező, hogy a nem szervezett szűrőprogramban részt vevő radiológusok nem diagnosztizálnak ún. intervallumcarcinomát. A leghatékonyabb feltétel az intervallumcarcinomák azonosítására a rákregiszter megléte. Az audit nagy buktatója még, ha összekeveredik a klinikai mammográfia és a szűrőprogram, ugyanis a panasszal és tünettel rendelkezők esetében jóval nagyobb arányban lehet rákot detektálni, mint tünet- és panaszmentes nőknél. Mindezen korlátok ellenére az audit jó mérője a mammográfus egyéni képzettségének, teljesítményének. Hasznos segítség a kettős képolvasás („második" radiológus) és a komputerizált analizáló szoftver. Ha a visszahívási arány nagyobb, mit 10%, akkor egyrészt alaposan tanulmányozni kell az ún. szummációs műtermékeket és azokat az elváltozásokat, amelyek a két felvételből csak ez egyiken láthatók, ezen kívül a korábbi felvételekkel való összehasonlítás vihet előbbre. Segít, ha a visszahívandó esetek második olvasását olyan diagnoszta végzi, akinek a visszahívási aránya 5–10% közötti.

Amennyiben 20% alatti a ductalis in situ carcinomák (DCIS) aránya a kiszűrt rákok között, akkor szükségesnek látszik a részvétel olyan kurzuson, ami a csoportos microkalcificatumok elemzésével foglalkozik. Ha a talált daganatok átlagos átmérője 20 mm feletti, javasolt az ún. kicsi tumorok tanulmányozása. Az ilyen kurzusok ma már széles körben elérhetők, számos egyetem biztosít olyan tutoriális képzést, amit rutinos specialisták tartanak. Sőt, számos interaktív számítógépes képzési program is létezik.

Összefoglalva: a mammográfiás szűrés megvalósulása sok-sok szakember és team közös munkájának, összefogásának eredménye. A nemzetközi kommunikáció, a tapasztalatok és ötletek cseréje további fejlődést tesz lehetővé.

[Ref.: Hazánkban ezekben a napokban indul el az egész országra kiterjedő szervezett emlőrákszűrés. Vitathatatlan rövid és hosszú távú hasznát ismerjük. Versenyhelyzetben fog eldőlni, hogy ki alkalmas minőségi szűrésre, pontos diagnózis felállítására, ki képes a betegek leg-

jobb, legmagasabb szintű menedzselésére, beleértve a műtéti, sugaras és gyógyszeres terápiát, a gondozást, a rehabilitációt. Az eredményesség, az eredmény a legfontosabb! Nagyon nagy reményt fűzünk hozzá!]

Szalai Gábor dr.

Molekuláris orvostudomány

A Gaucher-kór. Elstein, D., Abrahamov, A., Hadas-Halpern Z. és mtsai. (Gaucher Clinic, Shaare-Zedek Medical Center, Jeruzsálem, Izrael): Lancet, 2001, *358*, 324.

A Gaucher-kór autoszomális recesszív öröklődésű glikolipid tárolási megbetegedés, mely a béta-glukocerebrozidáz enzim génjében (1q21) bekövetkező mutációk következtében alakul ki. A reticuloendothelialis rendszer macrophagjaiban glukozilceramid halmozódik fel. A neurológiai tünetek jelenléte (II. és III. típus) vagy hiánya (I. típus) alapján szubtípusok különböztethetők meg. A betegség minden etnikumban előfordul. Az eddig azonosított, 200-nál is több mutáció közül a 1226G (N370S) következtében az I. típusú (ún. felnőttkori, jó prognózisú) betegség, míg a 1448C (L444P)-re homozigótákban a neurológiai tünetekkel járó forma alakul ki. A betegség 5 éves kor alatti manifesztálódása a legsúlyosabb kórlefolyással jár.

A Gaucher-kórt a fenotípus heterogenitása jellemzi. Tünetei a máj- és lépmegnagyobbodás, vérszegénység, thrombocytopenia és csontfájdalmak. A diagnózis korábban a Gaucher-sejtek csontvelői kimutatásán, jelenleg a specifikus enzimmeghatározáson és molekulárgenetikai bizonyítékon alapul. Az aktivált macrophagok által termelt kitotriozidáz új markerként szolgál, mivel szintje a betegekben többezerszeresen emelkedett lehet.

A Gaucher-kór akut, infantilis, ún. II. formájában az idegrendszeri tünetek dominálnak: strabismus, trismus, a fejtartás retroflexióban, görcsrohamok, spasticitás, dysphagia, extrapiramidalis tünetek. A túlélés 2 év. A III. szubakut vagy visceralis forma horizontális-supranuclearis tekintésbénulással jár. Ebben a juvenilis típusban a betegek elérik a fiatal felnőttkort.

Az enzimpótló kezelés forradalmasította a Gaucher-kór ellátását. Napjainkban a rekombináns géntechnikával előállított imigluceráz hatására csökken a máj és a lép mérete, rendeződik a vérkép, normalizálódnak az enzimszintek, csökken a csontfájdalom és beindul a csontremodelling. Az enzim 15–240 IU/kg havi adagban alkalmazható. Egy beteg évi kezelési költsége elérheti a 400 000 USD-t. Az I. típusú megbetegedésben génterápiával és az ún. nem myeloablativ őssejt-transzplantációval történtek próbálkozások. A szubsztrátgátló N-butyl-deoxynojirimycin hatására a glikolipidszintézis csökken. Kis molekulatömege révén átjut a vér-agy gáton, ezért a neurológiai tünetekkel járó formákban is kedvező hatással kecsegtet.

Várkonyi Judit dr.

Neonatológia

Köldökzsinórból vett vérminta vérgázanalízise szüléseknél: kérdőíves feldolgozás az Egyesült Királyságban alkalmazott gyakorlatról. Waugh, J., Johnson, A., Farkas, A. (Dept. of Obstetrics and Gymaecology, Royal Hallamshire, Anglia): BMJ, 2001, *323*, 727.

Az akut perinatalis hypoxia definíciójának kritériumait egy nemzetközi, cerebralis károsodásokat vizsgáló bizottság állította össze. A kritériumok közé sorolták a magzati köldökartériából vett vérminta vizsgálata alapján igazolt metabolikus acidosist vagy a korai neonatalis életkorban végzett sav-bázis vizsgálat eredményét (pH < 7 és BE > 12 mmol/l). A patológiás mértékű acidosis ugyanis kapcsolatban lehet a neurológiai károsodás nagyobb rizikójával.

A Royal College of Obstetricians and Gynaecologists és a szülésznők hasonló intézménye úgy határozott, hogy a köldökzsinórból vett minta vérgázanalízisét a rutin vizsgálatok közé sorolja császármetszés és műszeres szülésbefejezés után a magzati distressz kimutatására, és megfontolás tárgyává teszi, hogy minden más szülés esetén is rutin vizsgálat legyen. Normális sav-bázis értékek – nem csak a pH vizsgálata –, kizárják a hypoxiát, mint az agyi károsodás okát, s ezért a vizsgálatnak fontos szerepe van.

A szerzők a hazai gyakorlat feldolgozására vállalkoztak az Egyesült Királyságban. Kérdőívet küldtek 285 szülészeti intézménynek, amit névtelenül tölthettek ki. Az intézmények 74%-ában az a gyakorlat, hogy változó indikációval végeznek vérgázanalízist a köldökvérből (például csak sürgős császármetszés, magzati distressz jelei vagy meconiumos magzatvíz esetén). Az osztályok 54%-a artériás és vénás vérmintát is vizsgál, 33% pedig csak a vena umbilicalisból nyert vért. Teljes sav-bázis vizsgálatot 54%, csak pH-mérést 43% alkalmaz. A vélemények megegyeztek abban, hogy ezek a vizsgálatok hasznosak mind a gyakorlat, mind az oktatás számára, és felhasználhatóak igazságügyi orvostani esetekben is. Csak a megkérdezettek 3%-a gondolja, hogy nincs a köldökzsinórvérből végzett vérgázanalízisnek jelentősége a szülészeti gyakorlatban, mégis 34% válaszolta azt, hogy nem végzik a vizsgálatot rendszeresen.

Ma még megoszlanak a vélemények a vérgázanalízis szülészeti jelentőségéről. Az agykárosodás gyakorisága 2 ezrelék körül van, tehát egy átlagos osztályon, ahol 3000 szülés van, évente 6 esetre lehet számítani. Közülük várhatóan 1 olyan újszülött lehet, akinél a károsodás perinatalis asphyxiára vezethető vissza. A szülések jó része szövődménymentes, a magzati distressz jelei nélkül, s a cerebralis károsodás diagnózisa gyakran csak gyermekkorban lehetséges. A szerzők úgy gondolják, hogy a vizsgálat rutinszerű alkalmazása hasznos lehetne a kártérítési perekben, márcsak olcsósága miatt is.

Görbe Éva dr.

Nukleáris medicina

A PET jelenlegi helye az emlőcarcinoma diagnosztikájában, a stagingben és a terápia követésében. Wahl, R. (Division of Nuclear Medicine, John Hopkins Medical Institutes, Baltimore, MD, USA): Semin. Roentgenol., 2001, *36*, 250-260.

A cikk első része a PET fizikai alapjaival, a PET és SPECT közti különbségekkel foglalkozik. Az emlő PET-vizsgálata során egésztest-leképezés történik, ami limitálja a felbontást, nehezíti az 1 cm-nél kisebb gócok felismerését. A tumoros szövetben fokozódik a glukózmetabolizmus, az aminosavtranszport, a fehérjeszintézis, a receptorexpresszió (epidermalis növekedési faktor receptor, oestrogenreceptor), DNS-szintézis, csökken az oxigénszaturáció.

A [^{18}F]fluoro-17-oestradiol (FES) oestrogenreceptor- (ER-) specifikus marker. Egy tanulmány alapján szo-

ros korreláció van (r = 0,96) az ER-koncentráció és az FES-felvétel között. A módszerrel 57 axillaris nyirokcsomó-metastasisból 53-at (93%) észleltek. A marker azonban, tekintettel arra, hogy ER negatív tumorokat nem jelez, a gyakorlatban nem terjedt el.

Az L-[^{11}C-metil]-metionin felvétele az S-fázis-frakció arányával korrelál, féléletideje azonban mindössze 20 perc, csak ciklotronközeli vizsgálatokra alkalmas.

Az emelkedett cukormetabolizmus legkönnyebben ^{18}fluoro-2-deoxi-D-glukózzal (FDG) képezhető el. A tumorok FDG-felvétele *in vitro* és *in vivo* körülmények közt jól korrelál az életképes daganatsejtszámmal. Az emelkedő cukorszinttel csökken az FDG-felvétel, ezért a vizsgálatot éhgyomorra kell végezni. A korai tanulmányok magas szenzitivitásról számoltak be (88–100%), de a későbbi, nagy beteganyagon elvégzett vizsgálatok ezt nem erősítették meg (64–79%). A 2 cm-nél kisebb tumorok felismerése nehéz (68%), míg a nagyobb (2–5 cm) daganatok már jobban detektálhatók (92%). Az invazív lobularis carcinomát FDG PET-vizsgálattal csak 35%-ban tudták kimutatni. Több tanulmány utal arra, hogy a parciális volumeneffektus korrigálásával a szenzitivitás és specificitás egyaránt növelhető.

A szerző ismerteti egy születőben levő új vizsgálómódszer, a pozitron emissziós mammográfia, (PEM) lehetőségeit. Ezek kisebb és olcsóbb készülékek lesznek, kizárólag az emlő vizsgálatára. Az axilla vizsgálatáról megjelent tanulmányok mind a szenzitivitás, mind a specificitás terén szélsőségesen eltérő adatokat mutatnak. Az Egyesült Államokban zajlik jelenleg egy multicentrikus tanulmány, mely a PET pontosságát hivatott tisztázni az axilla megítélésében. A távoli metastasisok esetében a PET szenzitivitásának meghatározására jelenleg folynak a tanulmányok. Az már ismert, hogy a scleroticus csontmetastasisok, agyi áttétek, kis tüdőgócok kimutatásában a módszer értéke korlátozott. A terápiás effektus megítélése is kutatás tárgyát képezi, jelenleg annyi tűnik biztosnak, hogy amennyiben a cytostaticus kezelés során nem csökken a daganat FDG-felvétele, megfelelő terápiás hatással számolni nem lehet.

A szerző véleménye szerint a vizsgálómódszer bizonyos betegek differenciáldiagnosztikai problémáinak megoldására alkalmas, rutin vizsgálatként nem ajánlható.

Rostás Tamás dr.

Obesitológia

Van aki forrón szereti: a termogenezis szerepe az energiaforgalomban és a kövérség kezelése. A. Hamann, H. Münzberg, J. Tafel, R. Ziegler Németország, Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 241-246.

Németországban a lakosság fele túlsúlyos, BMI-je 25-ön felüli. Minden ötödik polgár kövér (30-on felüli), kb. 1% BMI-je 40 felett van, tehát extrém mértékben elhízott. Az adipositas a társuló 2. típusú cukorbetegség, hypertonia és dyslipoproteinaemia miatt fokozott cardiovascularis morbiditással és mortalitással jár együtt. A konzervatív kezelés hosszan tartó eredményei kiábrándítóak, mert a szignifikáns súlycsökkenés csak kevés betegnél marad fenn tartósan.

Mivel a túlsúlyt az energia egyensúly felborulása okozza, a döntő patogenetikai tényezőnek általában a túlzott energiafelvételt, a táplálék túl magas zsírtartalmát és a túl kevés fizikai aktivitást tartjuk.

A fizikai aktivitás általában az összes energiafogyasztás 25%-át teszi ki, az alapanyagcsere a 2/3-át. Alapanyagcsere alatt a test egyes szervei és szövetei anyagcsere-aktivitásának összegét értjük, amely nyugalomban a funkciók fenntartásához szükséges. Felnőttnél az alapanyagcsere 4,2 kJ (1 kcal) testtömeg-kilogrammonként és óránként, ami 70 kg esetén kb. 1700 kcal/nap. Könnyű fizikai munkánál és csekély fizikai aktivitás mellett az alapanyagcsere értékét 1,4-del szorozzuk, amiből a napi energiafogyasztás hozzávetőleg 2400 kcal-nak adódik. *[Ref.: Érdekes felvetés az irodalomban az izgés-mozgás szerepe az energiafogyasztásban.]* Az indirekt kalorimetriával mért alapanyagcsere szoros korrelációt mutat a zsírmentes testtömeggel. Ez, éppúgy, mint az izomtömeg, csökken az életkor előrehaladtával, és nőknél kisebb, mint férfiaknál. Az alapanyagcserét genetikus tényezők, a pajzsmirigy-tevékenység és a külső hőmérséklet is befolyásolja.

Végül a termogenezis részesedése az összes energiafogyasztásból kb. 10%:

– a hidegnek, mint a hőtermelés ingerének, emberben alárendelt a szerepe. A hőmérséklet-ingadozások ennek következtében csak csekély változásokat okoznak az energiaforgalomban, amit részint a viselkedés megváltoztatására, mint a ruházat hozzáigazítására lehet visszavezetni (felöltözünk).

– a táplálék által kiváltott termogenezisnek nagyobb a jelentősége.

Ez utóbbit a táplálék összetétele határozza meg. A táplálék emésztése, felszívódása, metabolizmusa és tárolása során a hő formájában felszabadult energia zsír esetében 2%, glukóznál 8%, fehérjénél 20–30%, alkoholnál kb. 22%. Nagy egyéni különbségeket okozhatnak genetikai, nemi, hormonális, sympathicus idegrendszeri hatások. Az adaptív termogenezis a tápláltsági állapothoz és aktuális táplálkozási feltételekhez egyedileg különböző mértékben mért hőtermelést jelenti.

Az energiaforgalom szerepére a testtömeg szabályozásában egy olyan vizsgálatnál irányult a figyelem, ahol mindig meghatározták azt a testtömeg megváltozása előtt és után. 10% testtömegemelkedésnél az energiaforgalom (sovány) testtömegkg-onként 8 kcal/d-vel nőtt, míg 10% fogyásnál az energiaforgalom 8 kcal csökkenésére vezetett sovány testtömegkg-onként és naponta. Ez az alapja a diétánál olyan gyakran megfigyelt jojo-effektusnak. Bár az energiafogyasztás változásai csak igen csekélyek és nehezen mérhetők, hosszú távon mégis kövérség kialakulására vezetnek.

Az oxidatív anyagcsere keretében az oxigénfogyasztásnál mért energiafogyasztás nem ekvivalens az ATP szintézisével, mint az energia intermedier tárolási formájával. Ehelyett egy jelentős részt képvisel az energiaforgalomból az az energia (kb. 20–40%), amely egy protonhiány következtében a belső mitochondriummembránon elektrokémiai protongradiens mentén hő formájában szabadul fel. Ebben fehérjemolekulák egy csoportja is részt vesz, amelyeket az utóbbi években mint uncoupling proteineket (UCP) ismertünk meg, és nagy figyelmet váltottak ki (1985). Termogenineknek, szétkapcsoló proteineknek is nevezik *[Ref.: a tápanyagok oxidációját szétválasztja az ATP-(energia-) termeléstől].*

Az UCP1-t a barna zsírszövet adipocytáiban találták meg, más sejttípusban nem. Ezek kis zsírsejtek számos lipidvacuolával, mitochondriumban gazdagok, innervatiójuk és érellátásuk igen kifejezett. A normális sejtanyagcsere keretében a zsírsavoxidációban keletkezett redukált koenzim a légzési lánc során reoxidálódik. Emellett a belső mitochondriummembrán szabaddá vált protonjai elektrokémiai grádiensük irányában ismét a matrixba vándorolnak, ami közben ATP keletkezik. A barna zsírszövetben a protonok újra belépése a belső mitochondriummembránon keresztül csak az UCP1 segítségével lehetséges. A sejtek oxidálják a tápanyagot, és a

keletkező energia nem ATP (energia) formájában tárolódik, hanem hő formájában szabadul fel (és elvész = fogyás). A termogenezis a barna zsírszövetben az autonom idegrendszer révén a noradrenalinnak a béta-adrenerg-receptorhoz kötődésével megy végbe, és a lipolízis fokozódása több lépésben jön létre. Az ekkor képződő szabad zsírsavak az UCP1-et aktiválják és ezzel egyidejűleg a termogenezist is.

Az UCP1-expresszió legfontosabb fiziológiai stimulusa a hidegexpozíció és a táplálékfelvétel. Míg egerekben és patkányokban egész életükben kimutatható a barna zsírszövet, emberben csak az első életnapokban különíthető el egyértelműen a fehértől. Utána atrophizál, de felnőttekben minden zsírdepóban kimutatható a specifikus UCP1-expresszió segítségével. Megtalálható perirenalisan, valamint a nagy véredények mentén a mellkasban és a hasban. Kövér személyek UCP1-expressziója csekélyebb, mint normális súlyúaké az intraperitonealis zsírszövetben. Magas termogenetikus kapacitása alapján lehetséges lenne, hogy igen csekély mennyisége esetén is hozzájáruljon az ember energiaháztartásához. Protonhiány a barna zsírszöveten kívül minden emberi szövetben kimutatható, a termogenezisben mégis a vázizomzatnak van a legnagyobb jelentősége. Ezért az izomzatban és másutt is további UCP-k után kutattak.

Az UCP2 (1997) jelentős különbsége az UCP1-hez képest, hogy csaknem minden szövetféleségben megtalálható, de mégis elsősorban a zsírszövetben, vázizomzatban, az immunrendszer sejtjeiben és szöveteiben. Az UCP2 mRNS nagysága (messenger RNS, mennyiségét a génexpresszió mértékének tekintjük) a zsírszövetben pozitív korrelációt mutat a testtömeggel és a zsírtömeggel. Kövérek izmaiban ezzel szemben az UCP2 mRNS csökkenése figyelhető meg. Éhezés vagy csökkent energiabevitel az izomban az UCP2 mRNS fokozódásával jár. Mivel az energiamegszorítás normálisan az energiaforgalom csökkenéséhez vezet, ezek a leletek az UCP2 szignifikáns részvétele ellen szólnak az adaptív termogenezisben.

UCP3-nak (1997) emberi izomban mutatható ki a legmagasabb expressziója, négyszer akkora, mint az UCP2-é. Az éhezés az izomban az UCP3 mRNS jelentős emelkedéséhez vezet. A testtömeg 20%-os vesztesége kövérségben ismét az UCP3 mRNS csökkenéséhez vezet. Sok adat szól ugyan az UCP2 és UCP3 szétkapcsoló funkciójáról, ami hasonlít az UCP1-éhez, a végső bizonyíték azonban az emberben való érvényességére még hátra van.

Állatkísérletekben megváltozott energiafogyasztású modelleket hoztak létre. A zsírban gazdag táplálék normális egerekben a testzsír csak csekély, a transzgénikus egerekben a csökkent termogenezis miatt az élet folyamán masszív megszaporodásához vezet és súlyos kövérség fejlődik ki. Ez másodlagosan, amint a kövér emberekben is, inzulinrezisztenciát és dyslipoproteinaemiát eredményez.

Ez a fenotípus különbözik az UCP1-knockout egerektől, amikben az UCP1-gént az embrionális őssejtekből eliminálták. Ezek jelentős intoleranciát mutatnak a hideggel szemben, ami a hibás termogenezis jele és béta-3-sympathicomimeticum adására az oxigén felhasználásnak kisebb mértékű emelkedését. Mégis az a döntő, hogy az UCP1-knockout egerek sem normális, sem zsírgazdag táplálás következtében nem lesznek kövérek.

Nemrég sikerült olyan knockout egereket előállítani, amikből az UPC2 és UPC3 géneket eliminálták. Mindkét esetben a testtömeg emelkedése elmaradt mind normális, mind zsírdús táplálás mellett. Szemben az UCP1-knockout egerekkel, a testhőmérséklet fenntartása hidegexpozicióra érintetlen maradt.

Az UCP3 és UCP1 egerek keresztezése után a keletkezett fenotípus azonos maradt azokkal az egerekkel amelyekből az UCP1-et eliminálták, ami az UCP3-nak az energiaforgalomban való jelentősége ellen szól.

A transzgénikus egerekben az izomban az UCP1, ill. UCP3 túlzott expressziója a testtömeg csökkenéséhez, ill. az adipositas kifejlődésével szembeni bizonyos rezisztenciához vezetett. Ezt mindig fokozott inzulinérzékenység és csökkent vércukorszint kíséri. Az eddigi vizsgálatok szerint legalábbis állatmodellben az UCP-kikapcsolás nem vezet pozitív energia-egyensúlyhoz (hízáshoz), és csak az UPC1-expresszió látszik fontosnak a testhőmérséklet fenntartásában. Az UCP-expresszió művi emelkedése ezzel szemben negatív energia-egyensúlyt okoz a termogenezis fokozásával, és ez felveti alkalmazásának lehetőségét emberi kövérség kezelésében.

A 25–55. életév között a testtömeg gyarapodása a Framingham-tanulmány szerint csak kb. 9 kg-nyi. Ez az energiafelvétel és energiafelhasználás különbségének kevesebb, mint 0,3%-os különbségéből adódik, és a testtömeg igen pontos szabályozása mellett szól. Kóros esetben, ha adipositas keletkezésére hajlamosító genetikai variációk vannak, már az alapanyagcsere csupán 1%-os csökkenése is elegendő a hízáshoz. Már 1994-ben felfedeztek egy gyakori polimorfizmust az UCP1 gének promóciós régiójában. Új vizsgálati leletek csökkent UCP1-expressziót mutattak ki az intraperitonealis szövetekben mutációs allélek hordozóinál. Később azonosították a béta-3-adrenerg-receptorban egy variánst, amelynek a termogenezis és lipolízis csökkent sympathicus aktivációja következtében jelentősége lehet a túlsúly keletkezésében. Nem jutott egyértelmű eredményre az a számos vizsgálat, amely ezen adipositassal járó polimorfizmus és a 2. típusú cukorbetegség között keresett összefüggést. Az eddigi leletek inkább ellene szólnak, hogy egy, vagy több UCP gén defektusa az adipositas patogenezisében meghatározó. Nem szabad figyelmen kívül hagyni a fontos gén-gén interakciók lehetőségét sem.

A kövérség kezelésében a táplálékfelvétel gátlása mellett a termogenezis felhasználása egy másik lehetőség. A sibutramin (S) a szerotonin (újrafelvételének) centrális gátlása mellett a noradrenalin újrafelvételét is gátolja a praesynapticus neuronban. Állatkísérletek szerint mindkét komponensre szükség van az S testtömegre gyakorolt hatásához. Míg a szerotonin újrafelvételének gátlása a jóllakottságérzést fokozza, az S adása mellett megfigyelt energiafelhasználás fokozásáért a centrális noradrenalinkoncentráció befolyásolását teszik felelőssé. Ez a sympathicus idegrendszer közvetítette hatás rágcsálókban jól dokumentált és túlnyomóan a termogenezis barna zsírszövetben való stimulálásán alapul a béta-3-adrenerg-receptorok révén. Még nem világos azonban, hogy az S terápiás hatásában emberben milyen szerepe van az energiafogyasztás fokozásának. 12 hetes S-adás mellett 4–6 kg testtömegcsökkenést figyeltek meg, szemben azzal, ha a páciensek csak csökkentett energiatartalmú táplálékot kapnak.

Az S-t a súlytartó fázisban is lehet adni. Az STORM-tanulmányban előfordult, hogy a kezdeti súlyvesztés után (11 kg) energiamegszorítás és S-adás alatt a gyógyszeres kezelés folytatása szignifikánsan jobb súlytartást ért el. A különbség a testtömegben az S- és placebocsoport között még 2 év múltán is 5,5 kg-ra rúgott és a kezelt csoport lipidprofilja is jelentősen kedvezőbb volt. Az S-csoportban egy sikeres formulatáplálás után legkevesebb 6 kg-t adtak le 4 hét alatt, és a csatlakozó 1 éves S-adás nem csak a testtömeg stabilizálását váltotta ki, hanem további 5,7 kg testtömegleadást is, szemben a placeboval. Ez valószínűleg a S sympathomimeticus hatás-

komponensének köszönhető. Az S kihagyása után újabb tömegemelkedés indul meg, ami az ellen szól, hogy az energiaforgalom hosszasan igazodna a csökkent tömeghez.

Az S sympathicus idegrendszert stimuláló hatásának következtében a vérnyomás és a szívfrekvencia is emelkedik. Az STORM-tanulmányban csak 0,1 Hgmm volt a systolés és 2,3 Hgmm a diastolés vérnyomás emelkedése, a szívfrekvenciáé 4,1 percenként. Ezért cardiovascularis kísérő betegségek, mint arterialis hypertonia 145/90 Hgmm felett, coronaria betegség, nagyfokú szívelégtelenség vagy szívritmuszavarok fennállásakor a lehetséges magasabb emelkedés miatt az S nem rendelhető.

Egy további kezelési lehetőség az energiaforgalom fokozására a béta-3-adrenerg-receptorokhoz kötődik. Egy ilyen gyógyszernek olyan magas specificitásúnak kellene lennie, aminek nincs a szívre és bronchusokra említésre méltó béta-1- és béta-2-receptor közvetítette mellékhatása. A béta-3-adrenerg-receptorok expressziójának szívre vonatkozó lehetséges hatásainak tanulmányozása olyan adatokkal szolgált, amelyek végül is a kezelésben való használatuktól visszatartanak. Az elmúlt években egy sor béta-3-sympathicomimetikumot fejlesztettek és kipróbáltak ki állatkísérletekben. Számos közülük fokozza a termogenezist, csökkenti a testtömeget és enyhíti a hyperglykaemiát és inzulinrezisztenciát kövér kísérleti állatban, ami a barna zsírszövet aktivációjával és hypertrophájával van összefüggésben. A sok kipróbált anyag hatása az energiaforgalomra emberben kevésbé érvényesül.

Az eddig a piacon elérhető orális antidiabetikumok közül a metforminnak gyakran van mérsékelt testtömegcsökkentő hatása a zsírszövet rovására. Nincs adat arra, hogy a termogenezist érintené. A metforminhoz hasonlóan fokozott inzulinérzékenységet okozó tiazolidindion hatása specifikusan a PPAR-gamma transzkripciós faktorhoz kötött, és a zsírsejtek fokozott differenciálódása mellett az UCP1 és UCP2 fokozott szintézisét is okozza. A pajzsmirigyhormon az energiaforgalmat emelik és ezért régebben bevezették az adipositas kezelésébe. Klinikai tanulmányok szerint a testzsír mérsékelt csökkenése mellett a zsírmentes testtömeg aránytalan csökkenését is okozza. Szignifikáns terápiás hatást euthyreosisban csak nagy mennyiségű L-thyroxin adásával lehet elérni, amikor is a művi hyperthyreosis rizikója nagy, és mellékhatásokra is kell számítani. Ezért ilyen kezelés nem tanácsos.

Végül megfontolandó gondolat specifikus UCP-aktivátorok kifejlesztése. Sokat mondónak látszik erre a termogenezis stimulálása UCP3-mal. Ennek jelentős előnye kiterjedt expressziója a vázizomzatban, míg a szívben és más szervekben nem, ami azért fontos, mert az utóbbiakban nem lenne előnyös a hőképződés.

A legfontosabb és legelőnyösebb lehetőség az energiaforgalom emelésére és a túlsúly leépítésére továbbra is a testmozgás. A csökkentett energiatartalmú diéta mellett az alapanyagcsere szabályszerűen bekövetkező csökkenését rendszeres mozgással ki lehet védeni. Ez a hatás különben a zsírmentes szövet egyidejű, nemkívánatos csökkenésével is jár. A csak diétára épülő stratégiák a testimozgás fokozása nélkül hosszú távon zátonyra futnak. És míg a testmozgások kedvező hatása a morbiditás és mortalitás rizikójára sokszorosan bizonyított, nincs ilyen bizonyíték a már elfogadott és a jövőben bevezetendő gyógyszeres terápiákra.

Rodé Magdolna

Patológia

Immundiagnosztikai módszerek alkalmazása nodularis pajzsmirigy-elváltozások preoperatív kórismézésének javításában. Bartolazzi, A. és mtsai (Karolinska Kórház, Stockholm, Svédország): Lancet, 2001, *357*, 1644.

A vékonytű-aspirációs citológia (FNAC) szerepe a jó- és rosszindulatú pajzsmirigyelváltozások kórismézésében vitathatatlan; ugyanakkor korlátai a follicularis laesiók elkülönítésében is közismertek. Mivel a jól differenciált follicularis carcinomák diagnózisa az egyértelmű tokinvázió vagy érinvázió kimutatásán alapul, ezek kórismézése szövettanilag is nehéz, az FNAC is többnyire csak „follicularis nodulus" leírásához vezet, ami miatt a betegek jelentős része diagnosztikus műtétre kerül. Az operáltak kevesebb, mint 10%-a profitál a műtétekből, mivel náluk igazolódik carcinoma.

A CD44 egy sejtfelszíni glikoprotein, amelyiknek a sejt-sejt és a sejt-matrix kölcsönhatásokban, a sejtmigrációban és a tumornövekedésben és -progresszióban van szerepe; izoformáinak (CD44v) expressziója a tumornövekedés és progresszió során eltéréseket mutathat. A galectin-3 (gal3) egy sejt-sejt és sejt-matrix kölcsönhatásokat szabályozó fehérje, amelyik a malignus pajzsmirigysejtekre jellemző. A szerzők 6 intézmény 1009 pajzsmirigy anyagában vizsgálták a CD44v6 és gal3 immunhisztokémiai reakciót, és elemezték ezek diagnosztikus értékét a malignus laesiók felismerésében. Az immunhisztokémiai reakciók kivitelezésére, értékelésére, valamint a viszonyítási alapul szolgáló szövettani osztályozásra a 6 intézmény közös irányelveket alkalmazott.

Retrospektív vizsgálatban 618 formalinnal fixált és paraffinba ágyazott pajzsmirigyminta elemzése során 75 normális pajzsmirigyszövetben sem CD44v6, sem gal3 pozitivitás nem mutatkozott; 287 benignus laesio közül 280-ban gal3 expresszió nem mutatkozott, míg a CD44v6 a proliferáló laesiókban (hyperplasia, adenoma) pozitív volt. A hét gal3 pozitív benignus elváltozás közül 5 heterogén expressziót mutató follicularis adenoma volt, és az immunhisztokémiai pozitivitás a sejtek < 20%-át érintette. A fennmaradó 2 eset Hashimoto-thyreoiditisnek felelt meg, és a gal3 pozitív pajzsmirigysejtek aktivált nyiroktüszőkkel összefüggésben mutatkoztak. A 7 közül 6 esetben CD44v6 koexpresszió is volt. A 311 rosszindulatú pajzsmirigytumor közül 293 (94,2%) gal3 pozitív, 253 (81,4%) CD44v6 pozitív volt. Az utóbbi a rosszul differenciált tumorok kb. 50%-ában volt negatív, míg a gal3 6/201 papillaris carcinomában és 9/40 differenciálatlan tumorban maradt negatív; a 40 minimális inváziót mutató follicularis carcinoma közül csak 3 volt gal3 negatív. Összesen 13 „bizonytalan malignitású follicularis neoplasia" fordult elő a sorozatban: 7, illetve 11 mutatott változó fokú CD44v6 és gal3 pozitivitást. A medullaris carcinomák természetesen negatívak voltak – eltérő sejttípusuknak megfelelően.

Ugyancsak retrospektív vizsgálatban 165 sejtblokkot is vizsgáltak. Itt gal3 pozitivitás thyreoiditisben, nodularis hyperplasiában nem mutatkozott, és 5/46 adenoma, valamint 75/83 pajzsmirigyrák bizonyult pozitívnak ezzel a markerrel.

Prospektív vizsgálatban 226 friss citológiai mintát elemeztek. A nodularis hyperplasiák 126/151 (83,4%) része és a papillaris carcinomák 10/12 része könnyen felismerhető volt. A fennmaradó esetekben (25/151 hyperplasia, minden adenoma és follicularis carcinoma, 2 follicularis papillaris carcinoma) az FNAC inkonkluzív volt, „follicularis nodulus" véleményt eredményezett. A gal3 pozitivitás minden malignus laesiót azonosított, ezek java részében CD44v6 koex-

presszió is volt. Utóbbi reakció több proliferáló benignus laesióban is pozitív volt, míg az előbbi csak gyenge és elszórt pozitivitást mutatott 1/151 hyperplasiában és 2/35 follicularis adenomában.

A két marker együttes expressziójának szenzitivitása, specificitás, a pozitív prediktív értéke és megbízhatósága 88%, 98%, 91%, illetve 97% volt, míg a gal3 reakcióra vonatkozóan ugyanezen értékek > 99%, 98%, 92%, illetve 99% voltak. Ezek az értékek minimális ingadozást mutattak az intézmények között; 1–1 intézménynél alacsonyabb szenzitivitást (87%-os), illetve specificitást (82%-os) regisztráltak, de ezek esetén fordult elő a legtöbb gal3 negatív eredményt adó differenciálatlan carcinoma, illetve a legkevesebb adenoma, ami az átlagtól való nagyobb eltérést magyarázhatja.

Fentiek értelmében a gal3 immunhisztokémia beépítése a hagyományos FNAC diagnosztikába érzékeny és megbízható megközelítést biztosíthat a rosszindulatú pajzsmirigyelváltozások preoperatív kórismézésében.

Cserni Gábor dr.

Sportorvostan

A fizikailag aktív emberek EKG-ja. Estes, N. A. és mtsai (New England Cardiac Arythmia Center, Boston, USA E-mail: Nestes@lifespan.org.): Physician and Sportsmedicine, 2001, *29*, 67.

A sportolók EKG-ja gyakran eltér a „normálistól", s mindennapos feladat ezen eltérések minősítése. Erről szól az összefoglaló cikk.

A sinusbradycardia nyugalomban akár 25/perc is lehet, 2–28 másodperces pauzákkal s ha nem okoz panaszt, nem igényel edzéscsökkentést, gyógyszert vagy pacemakert. A sinusfunkció épségét a terheléses teszt bizonyítja.

Elsőfokú AV-blokk 10–30%-ban is észlelhető, a sorozásra kerültek 0,65%-ában fordul elő. A Mobitz 1. típus is sokkal gyakoribb, mint nem sportolókban, terhelésre eltűnik. A Mobitz 2. típus viszont potenciálisan strukturális szívbetegséget vagy az AV-csomó alatti vezetési zavart jelez. A komplett blokk rendszerint tünetmentes, ha synkopéval társul, fél évig kezelni kell. Pacemakerrel a kontakt sportok tilosak. Az inkomplett jobb Tawara-szár-blokk egyes sportoló csoportokban akár 50 % gyakorisággal észlelhető, de nem hosszabb 0,12 mp-nél a QRS. A 0 foknál kisebb QRS-tengely nagyon ritka. A P-hullám magasabb.

A bal kamra hyperthrophia EKG-jelei akár 70%-ban mutatkozhatnak, főleg az állóképességi sportolókon, az edzést abbahagyva csökkennek. Lehet, hogy a vékony mellkasfal is hozzájárul e jelek kialakulásához.

A J-pont emelkedése, ST-eleváció és T-hullám-eltérések nagy gyakorisággal láthatók, az ST-depresszió szokatlan. A praecordialis elvezetésekben inverz T, bifázisos, csúcsos T megszokott a sportolók esetében.

A supraventricularis arrhythmiák csak akkor igényelnek beta-receptor-blokkoló (atenolol 25–50 mg) vagy verapamil (120–240 mg) adást, ha tünetet okoznak. Ha nem áll fenn szívbetegség, nem kell korlátozni a sportolást. Fenntartott arrhythmia rendszerint az AV-csomóból reentry mechanizmussal keletkezik, pszichés vagy egyéb kiváltó okokra. Iv. adenosin 6, 12 mg rendszerint megszünteti, ilyenkor iv. verapamilra nincs szükség. A rádiofrekvenciás abláció nagyfokban eredményes, a visszatérő esetekben indokolt. A kezelések után fél év tünetmentesség szükséges, hogy a sportoláshoz visszatérhessen a beteg. IA és IC antiarrhythmás szereket a kórházban kaphat.

A WPW-szindroma normálisan 3‰ gyakoriságú. Ha a sportolónak nem okoz tünetet, nem korlátozzuk a sportolását, az 1:1000 beteg-év ritkaságú hirtelen szívhalál esélyét is ismerve, mert nincs adat, hogy a sportolás növelné ennek veszélyét. Tünetek esetén elektrofiziológiai vizsgálat indokolt. Leggyakoribb az ortodrom atrioventricularis reentry tachycardia, kezelése a klinikai szabályok szerint történik, a megelőzésre az IC antiarrhythmiás szereket használjuk.

A pitvarfibrilláció és -remegés jóval gyakoribb a sportolókon, mint az inaktív személyeken. A paroxysmusok alvás, étkezés, alkoholfogyasztás után indulhatnak az ép szívű fiatalokon, a digoxin nem hat jól. Hyperthyreosis kizárandó. Ha gyógyszerre nem szűnik meg, cardioversio szükséges 48 órán belül, azután csak 3 hetes antikoaguláns terápiát követően végezhető. A test ütközése antikoagulációt alatt elkerülendő.

Kamrai extrasystolék gyakoriak, persze a szív betegsége kizárandó: hosszú QT, hypertophiás cardiomyopathia, arrhythmogen jobb kamrai hyperplasia, rendellenes coronariaeredés. Ezek hiányában béta-receptor-blokkoló szüntetheti a panaszt, de ha nincs panasz, nem kell sem gyógyszer, sem edzéskorlátozás. A 30 mp-nél nem hosszabb kamrai tachycardiák nem jelentenek fokozott veszélyt, a tartósabbak alapos szívvizsgálatot indikálnak. A jobb kamrai kiáramlási pálya tachycardia, a hypertrophiás cardiomyopathia és a jobb kamrai dysplasia a terhelésre fokozódó arrhythmiával szokott együtt járni, emiatt a terhelés korlátozása indokolt, ahogyan hosszú QT-szindroma estében is. (A frekvenciakorrigált QT gyakran a normáltartomány felső részében mérhető.) Senki nem tudja, hogy az implantálható kardioverter defibrillátor milyen mértékben csökkenti a terhelés által kiváltott halálos arrhythmiát, ezért csak kis intenzitású testmozgást engedjünk meg.

[Ref.: Egy igen gyakori kép a terhelés után 30–80 mp-cel megjelenő és 1–2 percig észlelhető vándorló ingerképzés, a pulzus gyors csökkenése 100 alá is, majd a 2–3 percre újra emelkedése elsősorban a sportpályán észlelhető. Inkább alkati jelnek véljük, mint túlzott vagustónus következményének a „parasympathicus overshoot"-nak elnevezett jelenséget.]

Apor Péter dr.

A túledzés. Uusitalo, A. L. T. (Kuopio Univ. Hosp., Finnország E-mail: arja.uusitalo-koskinen@kuh.fi): Sports Med., 2001, *29*, 5, 36.

Áttekintő cikk az egyik örökzöld sportorvosi témáról. Az edzés stresszét kompenzáció, majd szuperkompenzáció követi normális/ideális esetben, a funkcionális állapot (teljesítmény) nő. Ha nem volt a szervezetnek elég ideje a terhelés akut hatását feldolgozni vagy ha ezt egyéb körülmény zavarta, „túlnyúlás", súlyosabb esetben túledzés következik be. A „túlnyúlás" néhány hét alatt rendezhető, a túledzés sok hónap-félévek alatt szűnik meg – egyéb diagnosztikus eszközünk nincs is a megkülönböztetésükre.

Az edzések ellenére stagnál vagy romlik a teljesítmény és pszichológiai, pszichoszomatikus és fiziológiai jelek utalnak az állapotra, enyhétől a súlyos fokozatig, amely lehet depresszió, tartós insomnia, tartós izomfájdalom, érzékelési zavarok. A sympathicus és a parasympathicus túlsúlyú túledzés a klasszikus formák, klasszikusan e sorrendben észlelhetők a tünetek, de a klasszikus kórkép itt is ritka. A kimerülés, a kiégés rendszerint a szívfrekvencia-változékonyság csökkenésével is jár. Ám mindezek inkább munkahipotézis szinten érvényesek, az egyéni, az öröklött reagálási mód jelentősen különbözik. Szoktak helyi túledzésről,

az izomzat túlterheléséről beszélni, szemben a sokkal komplexebb centrális túledzéssel. A jelek, a tünetek nem szoktak egybevágni, nagy az egyéni variancia.

A külső okok között a nagy volumenű intenzív edzés a leggyakoribb. Az edzés és az életvezetés monoton volta, a jet lag, az időjárás egyformasága vagy éppen a változásai, a nem elegendő étkezés, alvás az ismertebbek.

A hypothalamus dysfunctiója a sokszor gyanúsított patomechanizmus. Aminosavbeviteli egyenetlenség elméletileg triptofánfelszaporodáshoz vezet, az agyban szerotonin és dopamin szaporodhat fel. A „kimerült" sportoló ACTH szintje nő a terhelés hatására, de a cortisolszint ezt nem követi, vagy az ACTH sem nő. A vegetatív idegrendszer egyensúlyzavarára az RR-távolságok spektruma utalhat. Az adrenoreceptor-érzékenység és -sűrűség is változik az edzéssel kérdés, hogy e változásokból mennyi és mi a normális és mi a túlzott.

A perifériás alkalmazkodás a hormonszintek, az izomkontraktilitás, az izomkontrakció centrális irányítása mutatóiban jelentkezik, és ezek mássága utalhat a túledzésre.

Alapvető probléma, hogy nincsenek a túledzettségnek egzakt kritériumai. A diagnózis az anamnézisen, az egyéb kóros állapotok kizárásán és egyes laboratóriumi jeleken nyugszik.

A javasolt mutatók és teendők a következők: növekvő fáradtság: 1–2 hétig edzéscsökkentés. Romló hangulat, a pozitív érzelmek csökkenése, a negatívok sokasodása, az izomfáradtság növekedése az elegendő pihenő ellenére 1–2 hetes edzéscsökkentést sugall. Ha az adott távot/teljesítményt lassabban képes csak teljesíteni, ha ezt magasabb pulzussal teszi, ha a maximális erőkifejtés csökken, ha a reggeli pulzus vagy az orthostaticus próba eltér a korábban észlelt pulzusvariabilitástól, fenyeget a túledzés. Erre gyanakszunk, ha a tesztoszteronszint vagy a növekedési hormon szintje alacsonyabb az eddig észleltnél, ha magasabb a cortisol, ha a maximálisan elérhető tejsavszint alacsonyabb, ha az izomenzimek szintje erősebben nő a terhelésre, mint korábban. A legérzékenyebb az észlelt fáradtság mérése, a fokozott feszültség, a depresszió, az ingerlékenység észlelése. A plazmavolumen mérése alig szerepel a paraméterek között, holott ígéretes mutató. A mozgás mechanikai és aerob hatásfoka, a mozgáskoordináció igen érzékeny mutatónak tűnnek. A pulzus és annak variabilitása, a terhelések során mért tejsav könnyebben elérhető paraméterek.

A tesztoszteronszint az állóképességi edzésekkel csökken, az erőedzések során nő. A cortisolszint növekedése kisebb túledzett állapotban – a nyálból is meghatározható. A terhelést követő maximális cortisolszint csökkenése és a katecholaminok túlzott emelkedése is intő jel lehet. A glutaminszint jelezheti az immunfunkciókat, szintjének csökkenése az izomban együtt jár a szekretoros IgA és a fehérvérsejtek immunfunkciói csökkenésével, de a túledzettség jelzésére nem látszik alkalmasnak. A húgysavszintnek van köze az anaerob küszöbhöz, így jelző értéke lehet a túledzés megállapításában is.

A túledzés megelőzése az edzésperiódusok helyes tervezése. Az egyhetes – 10 napos mikrociklusok is tartalmazzanak pihenőnapot, a 3–4 mikrociklusból előálló mezociklus egyik mikrociklusa könnyű edzés, pihenés, „mást csinálás" legyen. Az alapozó, a versenyre előkészítő, a versenyidőszak és a levezető szakasz a makrociklus részei. Ha túledzésre utaló jeleket észlelünk, leghelyesebb az edzést elhagyni 1–2 hétre, de egyéb sportokat folytasson a személy: „mást csinálási effektus". A depresszió gyógyszert és pszichoterápiát igényel! Megfelelő táplálkozás (vasbevitel!), C- és E-vitamin indokolt, az aminosavak hatásosságát nem bizonyították. A nyugodt, tartós alvást biztosítani kell. A masszázs, a fizioterápia óvatosan alkalmazandó, a flegmatikus sportolót koffein zökkentheti ki e lelkiállapotból.

[Ref.: A gyakorló sportorvos mindennapjainak nagy kihívása, hogy időben érzékelje a fenyegető túledzést: ha nem tesz ellene, akár fél-egy évre csökken a sporteredmény, akár egy karrier vész el. Ha indokolatlanul veri félre a harangot, nehezítel az edző, türelmetlen a sportoló, akit anyagilag is érint az eltiltás. E feladatokhoz igen kevés „evidencián alapuló ismeret" és általában igen gyér műszeres és laboratóriumi háttér járul. A túledzésről a mai magyar sportorvosok nagy tanítója, Kereszty Alfonz írt egy fejezetet a Sports Medicine kézikönyvbe 1980-ban, akkor a vegetatív eltolódásokat hangsúlyozva.]

Apor Péter dr.

Szív- és keringési betegségek

A családi anamnézis a korai szívinfarktus egyik kockázati tényezője fiatal nőkben. Friedlander, Y., Arbogast, P., Schwartz, S., Marcovina, S. M. Atherosclerosis. 2001, *156*, 2001-2007.

Számos bizonyíték van arra, hogy a szívinfarktus családokban halmozódik. A coronariabetegség kifejlődésének főbb kockázati tényezőit genetikai faktorok határozzák meg. Felmerül a kérdés, vajon a szívinfarktus familiaris halmozódása ezen ismert kockázati tényezők családi halmozódásának és/vagy környezeti tényezőknek köszönhető. Még nem vizsgálták részletekbe menően a korai szívinfarktus megjelenését nők körében.

Az alapfeltételezés szerint a myocardialis infarctus kockázatának a családi anamnézissel való összefüggése független – legalábbis részben – a koszorúér-betegség más ismert, vagy újonnan felfedezett kockázati tényezőitől.

A hipotézis igazolására Washington megye (Egyesült Államok) 18 és 44 év közötti lakosait vonták be egy populáció alapú, esetkontroll tanulmányba. A betegek csoportja 107 nőből állt, akik életükben először, 1991 és 1995 között szívinfarktust kaptak. A kontrollcsoport 526, hasonló életkorú nőből állt, akik a közösséghez tartoztak és anamnézisükben nem szerepelt szívinfarctus vagy stroke. Strukturált kérdőív segítségével képzett szakemberek részletes anamnézist vettek fel az egyenesági rokonok körében esetlegesen előfordult szívinfarktusról. A myocardialis infarktus más ismert kockázati tényezőiről (életkor, rasszbeli hovatartozás, iskolázottság, testtömeg, testmagasság, orvos által felismert diabetes, hypertonia, dohányzás stb.) szintén gyűjtöttek adatokat. Laboratórium paraméterek közül mérték a vérlipidszintet, többek között a lipoprotein(a)- szintet. Meghatározták a V. faktor, a protrombin és a vérlemezke glikoprotein IIb gének polimorfizmusait.

A szívinfarktuson már átesett személyek, illetve a kontrollszemélyek egyenesági rokonai körében összehasonlították a szívinfarktus gyakoriságát. A szívinfarktuson már átesett nők rokonainak közel kétszer akkora esély volt arra, hogy szívinfarktusuk legyen, mint azon nők rokonainak, akiknek még nem volt szívinfarktus. Ez a relatív kockázat mindegyik rokoni kapcsolatra fennállt. Például a szívinfarktuson átesett nők testvéreinél a szívinfarktus előfordulási gyakorisága 10 000 főből évi 28,5 volt, míg a kontrollok testvéreinél 10 000 főből évi 4,1. Összességében a szívinfarktus gyakorisága

majdnem kétszer olyan nagy volt a szívinfarktuson átesett nők hozzátartozói körében, mint a kontrollokéban. Az ismert coronariabetegségre hajlamosító tényezőkkel való adjusztálás után a testvérek között megmaradt a szívinfarktus családi kockázatával való összefüggés, ezzel szemben a szülők szívinfarktusával való kapcsolat eltűnt.

A vizsgálatba bevont személyek egy kisebb csoportjánál, ahol a lipidparamétereket is meghatározták, a lipid- és lipoproteinszintek, illetve bizonyos genetikai faktorok figyelembevétele után a testvérek anamnézisében szereplő szívinfarktussal való összefüggés kissé gyengébb lett. Az első modellben, amelyben nem szerepeltek a biokémiai illetve genetikai markerek az esélyarány 5,17 volt (95%-os konfidenciaintervallum 1,93–13,85), míg a komplexebb modellben ez 3,97-re (95%-os konfidenciaintervallum 0,92–17,17) csökkent.

A vizsgálatba csak azok a személyek kerültek be, akik túlélték a szívinfarktust, ezért a tanulmány nem nyújt új ismereteket a fatális szívinfarktus családi halmozódásáról.

Összefoglalásul elmondható, hogy a családban előfordult szívinfarktus pozitív összefüggést mutat a nők korai szívinfarktusára való kockázattal. Érdekes módon, a szülők szívinfarktusával való kapcsolat más rizikófaktorok csoportosulásával magyarázható. Ezzel szemben fiatal nők körében a testvérek szívinfarktusával való összefüggés csak részben tulajdonítható az ismert és újonnan felfedezett kockázati faktorok együttes megjelenésével.

Veres Amarilla dr.

WHO-tájékoztató

Az ENSZ képviseletei új tervet kezdeményeznek a „nagy gyilkos", a kanyaró halálozásának felére csökkentésére. Joint WHO UNICEF Press Release WHO/16.

2001 márciusában a WHO és az UNICEF együttműködést jelentett be, hogy 2005-re felére csökkentik a világon a kanyaró halálozását. Napjainkban évi 30 millió kanyarós megbetegedést regisztrálnak, és közel 900 000 ebből a halálos esetek száma. Ez azért megrázó, mert több, mint 30 éve áll rendelkezésünkre a kanyaró elleni védőoltás, melynek költsége (tűvel, fecskendővel együtt) 0,26 USD-ba kerül. Egy 3–5 évre szóló tervet dolgoztak ki, melyben a világ minden csecsemőjének legalább egy alkalommal morbilli elleni védőoltásban kell részesülnie. Biztosítani kell lehetőleg egy második vakcinációt is a jobb eredményesség érdekében. A lefedettség és hatékonyság ellenőrzésére egy szervezetet kívánnak létrehozni. A szövődményes esetek kezelését javítani kell, biztosítani az A-vitamin-supplementatiót. A kanyaró elleni védőoltás gazdaságilag a leghatékonyabb védekezés a betegség megelőzésében. 1999-ben 14 országban (legtöbbjük afrikai) 50% alatt volt a kanyaró elleni védettség, ezt 90% fölé szeretnék emelni.

Hidvégi Edit dr.

Nő a halált okozó gyógyszerek száma – a WHO Bulletin figyelmeztetése. Bulletin WHO/1, 2001. február 7.

A fagyálló folyadékokban alkalmazott dietilénglikol a közelmúltban 30 gyermek halálát okozta Indiában, mivel azt köhögéscsillapító szirup alkotórészeként használták.

Az utóbbi időben Indiában és Bangladesben egyre többször fordul elő, hogy propilénglikol helyett etilénglikolt alkalmaznak, nem ellenőrzött körülmények között gyártott gyógyszerkészítményekben. Hasonló problémák fordultak elő Argentínában, Nigériában és Haitin is. A Bulletin figyelmeztet, hogy ha nem is halálos kimenetelű, de életveszélyes állapotok idézhetők elő a nem standardizált gyógyszerkészítmények alkalmazásával. A gyógyszerek hármas követelménye: a minőség, hatékonyság és biztonságosság alapvető, és minden körülmények között betartandó a gyógyszer-engedélyező hatóságok által.

[Ref.: A fejlett országokban érvényes PIC (Pharmaceutical Inspection Convention) és gyógyszer-regisztrációs eljárási rend (GCP) biztonsággal kizárja hasonló tragikus események előfordulását.]

Soós Gyöngyvér dr.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

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.



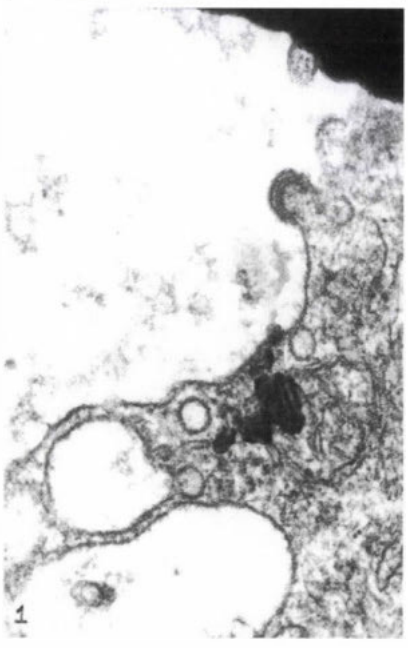
Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 220 oldal *Bolti ár:* 1200 Ft

A szisztémás lupus erythematosus patogeneziséhez

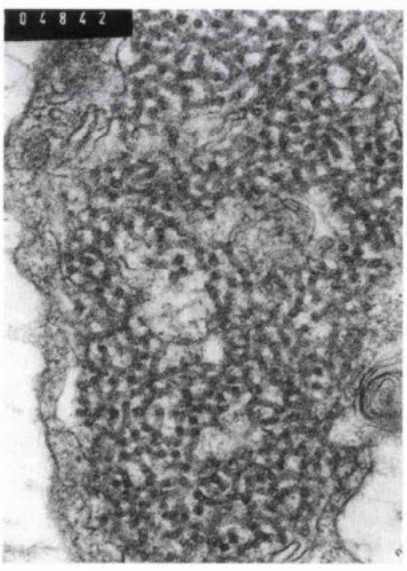
T. Szerkesztőség! A szisztémás lupus erythematosus (SLE) kóroktanáról 1992-ben írtunk az Orvosi Hetilapban (10). Megjegyeztük, hogy alfa-interferon- (IFN-) kezelés súlyosbítja a kórfolyamatot, és az endogén IFN gátlástalan túltermelődésének károkozó jelentősége lehet (10). Azóta kiderült, hogy SLE-ban éretlen plasmacytoid dendritsejtek (PDS) túltermelik az alfa-IFN-t (2, 4). Ezek a sejtek alkotják a vírusellenes védekezés első vonalát (1). Míg az SLE kórfolyamatában defektív retrovírusoknak lehet elsődleges szerepük (6, 9) *(1. ábra)*, addig bármely IFN-indukáló vírusfertőzés rontja a betegség kimenetelét. Aktív SLE-ben a vérben keringő PDS száma csökken, mert ezek a sejtek a betegség bőr- és más elváltozásaiban halmozódnak fel (4). A PDS IL-3 és CD40 ligand hatására érett antigénprezentáló dendritsejtekké differenciálódnak (4). Továbbá az éretlen PDS által termelt alfa-IFN monocytákból dendritsejteket érlel (3). A lupus nucleosomák apoptoticus sejthalál következményei. A nucleosomákból származó autoantigéneket az érett dendritsejtek CD4 lymphocytáknak prezentálják, amelyek autoreaktív klónokként terjeszkedve serkentik autoellenanyagokat termelő B-sejt-klónok elszaporodását. Cirkuláló antigénekből és önellenanyagokból formálódnak az immunkomplexumok, amelyek az érfalakban – különösen a glomerulusokban – lerakódva a vasculitis folyamatát idézik elő.

Az általunk leírt tubuloreticularis képletekről *(2. ábra)* azt tartottuk, hogy azok éretlen vírusrészecskék nucleoprotein fonalai (5). *Schaff* azonban nem talált nukleinsavakat bennük (8), és *Rich* kimutatta, hogy lymphocytákban alfa- vagy béta- (de nem gamma-) IFN hatására képződnek (7). SLE bőr- és veseelváltozásainak sejtjeiben, ahol azok Golgi-apparátusaiban rengeteg ilyen képlet képződik (5, 11). Ma megértjük, hogy alfa-IFN túltermelődése idézi elő kialakulásukat. Ezek a képletek sejtlizátumok differenciált centrifugátumában rétegeket képeznek, és állatoltásokkal kórokozó képességük tanulmányozható (nem közölt kísérletek).

Tehát SLE-ben a dendritsejtek egyensúlya felborul: éretlen PDS túltermelik az alfa-IFN-t és monocyták dendritsejtekké érlelődve autoantigénekkel reagáló T- és B-sejt közvetítette immunreakciókat váltanak ki.



1. ábra: Retrovíruspartikula veseglomerulusban SLE esetében. Elektronmikroszkópos készítmény (1983); eredeti nagyítás × 112 500



2. ábra: Tubuloreticularis képlet veseglomerulusban SLE esetében. Elektronmikroszkópos készítmény (1974); eredeti nagyítás × 142 500

IRODALOM: 1. *Asselin-Paturel, C., Boonstra, A., Dalod, M. és mtsai:* Mouse type I IFN-producing cells are immature APCs with plasmacytoid morphology. Nature Immunol., 2001, *2*, 1144-1150. – 2. *Björck, P.:* Isolation and characterization of plasmacytoid dendritic cells from Flt3 ligand- and granulocyte-macrophage colony stimulating factor-treated mice. Blood, 2001, *98*, 3520-3526. – 3. *Blanco, P., Palucka, A. K., Gill, M. és mtsai:* Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. Science, 2001, *294*, 1540-1543. – 4. *Farkas, L., Beiske, K., Lund-Johansen, F. és mtsai:* Plasmacytoid dendritic cells (natural interferon-alpha/beta-producing cells) accumulate in cutaneous lupus erythematosus lesions. Am. J. Pathol., 2001, *159*, 237-143. – 5. *Györkey, F., Sinkovics, J. G., Min, K. W. és mtsai:* A morphological study on the occurrence and distribution of structures resembling viral nucleocapsids in collagen diseases. Am. J. Med., 1972, *53*, 148-158. – 6. *Perl, A., Banki, K.:* Human endogenous retroviral elements and autoimmunity: data and concepts. Trends Microbiol., 1993, *1*, 153-166. – 7. *Rich, S. A., Owens, T. R., Bartholomew, L. E. és mtsai:* Immune interferon does not stimulate formation of alpha or beta interferon-induced human lupus type inclusions. Lancet, 1983, *1*, 127-128. – 8. *Schaff, Z., Berry, D. W., Grimley, P. M.:* Cytochemistry of tubuloreticular structures in lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and in cultured human lymphoid cells; comparison to a paramyxovirus. Lab. Invest., 1973, *29*, 577-586. 9. *Sinkovics, J.:* Working hypothesis: viral etiology of autoimmune diseases. N. Engl. J. Med., 1969, *280*, 903-904. – 10. *Sinkovics, J. G., Györkey, F.:* Cytokin termelés systémás lupus erythematosusban. Orv. Hetil., 1992, *133*, 1333. – 11. *Zucker-Franklin, D.:* „Looking" for the cause of AIDS. N. Engl. J. Med., 1983, *300*, 837-838.

Sinkovics József dr.
†Györkey Ferenc dr.
†Györkey Phyllis
Gergely Alex Sándor

12. Nemzetközi Hőtechnikai és Termogrametriai Konferencia

Budapest, 2001. június 13–15.

Az egyébként 2 évenként tartott Hőtechnikai és Termogrametriai Konferencia 12. alkalommal került megrendezésre, mely már magában is a termológia tudományának életképességét jelzi, az első ilyen konferencia 1977-ben, tehát 24 éve zajlott. A résztvevők száma ezúttal sem volt sok, de a 135 regisztrált külföldi érdeklődő a világ legkülönbözőbb tájairól érkezett, és a termológia olyan kiválóságai is jelen voltak, mint *Ammer és Ring*. Volt résztvevő Szaúd-Arábiából, küldöttség érkezett Taiwanból, feltűnő volt a török résztvevők nagy száma. A magyar résztvevők száma 142 volt, ami ugyancsak a téma iránti érdeklődést bizonyítja.

Az összejövetel célja az európai integráció és a hazai továbbképzés volt. Elnöke – mint eddig is – *Benkő Imre* professzor, titkára *Kovacsics István* volt.

A helyszín ismét az OKK-OSSKI Központ, a budafoki volt Törley-kastély díszterme volt, mely méltóságteljes, mégis intim képével méltó hangulatot adott az összejövetelnek.

A háromnapos konferenciát magyar nyelvű továbbképző jellegű előszekció vezette be, majd maga a konferencia plenáris előadásokkal kezdődött, és a különböző témák szerint csoportosított előadásokkal folytatódott. A továbbiakban a konferencia nyelve végig angol volt.

Már az előszekcióban is hangzott el orvosi szempontból érdekes előadás: *Köteles, Horváth és Benkő: Helyi sugársérülések és a termográfia alkalmazása a diagnózisban.* Kiemelték: a sugársérülések exact diagnózisának kevésbé ismert módja az infravörös képalkotás. A mérésekhez a hisztogramok által nyújtott adatokat használták fel. A módszer érzékenysége igen nagy. A sugársérülések mértékének igen pontos megítélésén kívül az emlőműtétek utáni besugárzás okozta hőmérsékletnövekedés is pontosan meghatározható. A hőmérséklet normalizálódása jelenti a bőr gyógyulását. Az így nyert adatok jelentős segítséget nyújthatnak a kezelőorvosnak. (Az előadás angol nyelven is elhangzott.)

A plenáris előadások között szerepelt *Benkő* előadása: *Az infravörös képek elemzési módszereinek egymásra épülése.* Méréseit hisztogramok segítségével végezte. Bizonyította a termográfia rendkívüli érzékenységét. A módszer emlőműtét utáni besugárzás hatásának mérésére, vagy esetleges sugársérülés mértékének meghatározására egyaránt alkalmas.

A termográfiát más, a keringési viszonyok meghatározására szolgáló vizsgálatokkal egybevetve (angiográfia, izotópvizsgálatok, MR, UH) határozható meg értéke, mely egyszerűsége, fájdalommentessége, pontossága miatt feltétlenül a jelenleginél nagyobb figyelmet érdemel.

Az orvosi, ill. biológiai tárgyú előadásokat ismét egy napra tömörítették. Az ezzel kapcsolatos ülést 7 előadás alkotta. Ezek között feltűnt, hogy számos előadó a már korábban is előadott témáját folytatta, és a már korábban említett tárgykörben elért újabb eredményeket ismertette. Ez számomra nagyon megnyugtató volt, mert a rendszeres munkát és ennek értelmét bizonyította, gyanúsan lezárt, csekély számú vizsgálatból leszűrt „kongresszusi tudományok" helyett.

A korábban kialakult szokásnak megfelelően az előadások teljes szövegét, de legalább bő vázlatát angol nyelvű kötetben jelentették meg a szervezők.

A leginkább figyelemre méltó előadások az alábbiak voltak:

Ammer és mtsai (Bécs): *Hideg ujjak gépírás után: kapcsolat a gépírás időtartamával.* Számítógép klaviatúrán való írás után az ujjpercek lehűlésének idejét mérték, bizonyítva, hogy a gépírás vasoconstrictiót idéz elő, holott pontosan ennek ellenkezője, vasodilatatio volna várható.

Berz (Neu-Ulm): *Új megközelítés az emlőrák diagnózisához és megelőzéséhez.* A termográfia iránti rajongás túlzásokba viheti a szerzőket – ezt bizonyította ez az előadás. A mammográfia hatásfokát a szerző hihetetlenül alacsony szinten adja meg, a megoldást a termográfiától várja. Abból kiindulva, hogy a termoreguláció tájékoztat az egyén egészségi állapotáról, állítja, hogy a termográfiás vizsgálattal az emlőrákot nem csak felfedezni, de megelőzni is lehet. A meleg foltot komoly kórjelző tényezőnek tartja, megfigyelései szerint ez fiatalokban gyanút kelt arra, hogy a későbbiekben ott fog az emlőrák kialakulni. Erre feltűnően magas arányt ad meg. Kissé messze vezető következtetése, hogy minden szabálytalan termogramot kezelésnek vagy beavatkozásnak kell követnie. Azzal viszont csak egyet lehet érteni, hogy a mammográfia és a termográfia egymást kiegészíti, mivel a mammográfia morfológiai, a termográfia funkcionális felvilágosítást ad. Abban is igaza van, hogy a gyógyításban szerepet kell játszania az immunrendszer támogatásának, az életstílus megváltoztatásának, az egészséges táplálkozásnak.

Bakos és Thuróczy (Budapest): *Mobiltelefonok elektromágneses dozimetriája és termikus modellezése.* A rádiófrekvenciás sugárzások egészségre gyakorolt hatását feltétlenül vizsgálni kell. A kisugárzott frekvenciák legalább fele a fejben nyelődik el, a rádiófrekvenciás tér rendkívül inhomogén, térben, időben egyaránt. Az agyszövetre gyakorolt hatás az agy melegedésével fejezhető ki, de ez maximum 0,1 °C lehet. (Ez az előadás az előszekció programjában is szerepelt.)

Ring és Ammer (Anglia-Ausztria): *Infravörös termikus képek alkalmazási technikája az orvostudományban.* Hangsúlyozták: a minimumkövetelmények, a leletezés egységes irányelveinek és a képek digitális cseréjének kidolgozása feltétlenül szükséges.

Az első európai konszenzus 1979-ben a mozgásszervekre vonatkozólag jelent meg, azóta már más irányelvek is kidolgozásra kerültek, egyéb szervekkel kapcsolatban. A legfőbb alapelvek: kontakt termográfia helyett az infravörös képalkotást helyezik előtérbe, egységes szempontok szükségesek a beteg előkészítéséhez, a vizsgálóhelyiség hőviszonyainak ellenőrizhetősége, ennek standardizálása a vizsgálat pontosságát fokozza. A vizsgálatokhoz csak megfelelő készülék használható, a beteg beállításának, a készüléktől való távolságának egységesítése is feltétlenül szükséges.

Más előadások a módszer használhatóságát egyéb, nem orvosi területeken is bizonyították, például földbe temetett tárgyak felfedezése termográfiával, műemléképületek termográfiás vizsgálata (például a római Szent Péter Bazilika kőanyagának állapotát a mostani renoválás alkalmából termográfiával is vizsgálták.)

Az ugyancsak kialakult szokás szerint a konferencia idején kiállítás volt látható a hőtechnikában és a termográfiában alkalmazható készülékekből.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a termográfia a diagnosztikus paletta érdekes, új színe, megfelelő területen megfelelő színvonalon alkalmazva (például a munkaegészségügyben, onkoterápiában) újszerű, érdekes és figyelemre méltó, más módszerekkel meg nem közelíthető eredményeket nyújt.

Göblyös Péter dr.

HÍREK

Meghívó
Örömmel értesítünk minden pszichoonkológiai munkát végző és a tevékenység iránt érdeklődő kollégát, hogy *Pszichoonkológiai Konferenciát* rendezünk *2002. április 26-án és 27-én* Kecskeméten.
Ez az alkalom kitűnő lehetőség a tudományos program mellett a találkozásra, egymás megismerésére és egyben a *Magyar Pszichoonkológiai Társaság* megalakítására.
Jelentkezési határidő: *2002. április 5.*
Jelentkezési címek:
Dr. Molnár Mária
Megyei Kórház, Onkoradiológiai Központ, 6000 Kecskemét, Nyíri u. 38.
Tel.: 76/516-700/5925 m.
Fax: 76/481-840
e-mail: molnarm@kmk.hu
Rohányszky Magdolna
Szt. László Kórház, Onkológiai Osztály, 1097 Budapest, Gyáli u. 5–7.
Tel.: 1/455-81-00/8324 m.
e-mail: ariadne@euroweb.hu
A jelentkezőknek a végleges programról tájékoztatást küldünk.

Hypophysis Nap *2002. április 17.*
Szervező: *Prof. Dr. Góth Miklós*
Quo vadis glandula thyreoidea? XI. (Pajzsmirigy Nap) *2002. április 24.*
Szervező: *Prof. Dr. Szabolcs István*
Helye: Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest, XIII., Szabolcs u. 33. Oktatási épület 2. terem
Az endokrin centrumok közös továbbképző konferenciái belgyógyászok, gyermekgyógyászok, nőgyógyászok, endokrinológus jelöltek, endokrinológusok és doktori iskolák hallgatói számára
A tanfolyamok akkreditáltak.
A részvételi díj naponként 1000 Ft, amelyet szponzori támogatásból fedezünk.
Jelentkezés: OGYK 1389 Budapest Pf. 112. vagy tel. és fax: 359-42-64 (titkárnő), e-mailen *goth@hiete.hu* vagy *szabolcs@hiete.hu*
Jelentkezés a helyszínen is lehetséges.
Hypophysis Nap
2002. április 17. (szerda)
10.00–10.25 Angiogenezis az ép és kóros hypophysisben *(Dr. Tóth Béla)*
10.25–11.00 Hypophysis daganatok patogenezise *(Prof. Dr. Kovács Kálmán,* Kanada)
11.00–11.25 Prolactinomák egyes speciális kérdései *(Prof. Dr. Góth Miklós)*
11.25–11.55 Van-e indikációja a látszólag nem funkcionáló hypophysis adenomák gyógyszeres kezelésének? *(Prof. Dr. Gláz Edit)*
11.55–12.25 Acromegalia és egyéb daganatok *(Prof. Dr. Rácz Károly)*
13.25–13.55 Panhypopituitarismus és osteoporosis *(Dr. Lakatos Péter)*
13.55–14.20 Miben van konszenzus a gyermekkori GH kezelést illetően? *(Prof. Dr. Péter Ferenc)*
14.20–14.50 A Cushing kór (corticotrop adenoma) idegsebészeti kezelésének nehézségei *(Dr. Czirják Sándor)*
15.10–15.30 Növekedési hormon és a szív *(Dr. Csillag József)*
15.30–15.55 Centrális hypogonadismus: fertilitás, kezelés *(Prof. Dr. Szabolcs István)*
15.55–16.00 Zárszó
Quo vadis, glandula thyreoidea? XI. *2002. április 24. (szerda)*
10.00–10.30 Iodide symporter for diagnosis and treatment of thyroidal and nonthyroidal malignancies *(Dr. Christine Spitzweg,* Mayo Clinic, Rochester)
10.40–11.00 Új lehetőségek a follicularis neoplasiák cytologiai differenciálásában *(Prof. Dr. Bodó Miklós)*
11.15–11.30 A contralateralis papillaris carcinoma klinikai jelentősége *(Dr. Konrády András)*
11.45–12.00 Rutin calcitonin screening nodosus strumában? *(Prof. Dr. Földes János)*
12.40–13.00 Túlélésbecslés pajzsmirigydaganatokban *(Prof. Dr. Ésik Olga)*
13.15–13.30 A humán TRAK assay. Előrelépés? *(Prof. Dr. Péter Ferenc)*
13.45–14.00 Thyroxin malabsorptio *(Dr. Nagy Endre)*
14.15–14.30 A struma ovarii *(Prof. Dr. Balázs Csaba)*
14.45–15.00 Subclinicus hypothyreosis update *(Dr. Görömbey Zoltán)*
15.15–15.45 Mit írtak 2001-ben a pajzsmirigybetegségek kezeléséről? *(Prof. Dr. Szabolcs István)*
15.45–16.00 Henning-Chinoin-Sanofi-Synthelabo Díj átadása

III. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság
Időpontja: *2002. április 12.*
A *Magyar Fallabda Szövetség* és a *Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre* 2002-ben hagyományosan áprilisban rendezi meg *III. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot,* a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben (1031 Budapest, Nánási út 67.)
Nagy örömünkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is. Ebben az évben egynaposra tervezzük a versenyt, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozhasson. Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti bajnokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre. Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. A napot állófogadással egybekötött ünnepélyes díjátadás zárja. A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 4000,- Ft/fő
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.
A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.
Érdeklődés és jelentkezés:
Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda
Tel.: 374-7030, 331-5627,
Fax: 312-1582
E-mail: vamos@congress.blavo.hu

Meghívó
a **Debreceni Egyetem, OEC, OTK, Gyermekklinika** által rendezett kongresszusra, melynek címe:
„MAMH (Medical Aspects of Mental Handicap) III. Nemzetközi Kongresszusa"
Helyszín: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum főépülete, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Időpont: *2002. június 6–8.*
Fő téma: Az értelmi fogyatékosság diagnosztikájának és terápiájának új lehetőségei, a fogyatékos emberek beilleszkedése a társadalomba
Szervező: DEOEC Gyermekklinika (4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., Tel./fax: 52/414-992)
További információ:
www.pediatrics.dote.hu

Meghívó
a **Debreceni Egyetem, OEC, OTK, Gyermekklinika** által rendezett kongresszusra, melynek címe:
„WHMA (Worldwide Hungarian Medical Academy) V. Nemzetközi Kongresszusa"
Helyszín: Hotel Aranybika, Debreceni Piac u. 11–15.
Időpont: *2002. augusztus 29–31.*
Fő téma: Az elméleti kutatástól a klinikai gyakorlatig (az orvostudomány bármely területe szerepelhet témaként egy-egy szekcióban)
Szervező: DEOEC Gyermekklinika (4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., Tel./fax: 52/414-992)
További információ:
www.pediatrics. dote.hu

Műtéti kivizsgálás, kísérőbetegségek szerepe a műtéti előkészítésben

Tanfolyam aneszteziológus-intenzív terápiás szakorvosok, szakorvos jelöltek, rezidensek, sebészek, gyermeksebészek, gyermekgyógyászok, családorvosok, PhD hallgatók, aneszteziológus és intenzív terápiás asszisztensek részére

Tanfolyam ideje: *2002. április 23. (kedd)*

Helye: Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Sebészeti Klinika, Tanterem 1082 Budapest, Üllői út 78.

Tanfolyam szervezője: Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Sebészeti Klinika, *Dr. Darvas Katalin* egyetemi tanár

9 órától Regisztrálás

9^{45}–10^{00} Tanfolyam megnyitása: *Dr. Darvas Katalin* egyetemi tanár

10^{00}–10^{45} A beteg műtéti kivizsgálásának általános szempontjai *Dr. Darvas Katalin* egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Sebészeti Klinika

10^{50}–11^{30} A beteg műtéti előkészítésének általános szempontjai *Dr. Vimláti László* egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem, ETK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika

11^{30}–12^{15} Szívbetegek műtéti kivizsgálása és előkészítése *Dr. Janecskó Mária* med. habil. egyetemi docens, Semmelweis Egyetem, ÁOK, Kútvölgyi Klinikai Tömb

12^{15}–13^{00} Légzőszervi betegek műtéti kivizsgálása és előkészítése *Dr. Pénzes István* egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem, ÁOK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika

13^{00}–13^{30} *Ebédszünet*

13^{30}–14^{15} Vesebetegek műtéti kivizsgálása és előkészítése *Dr. Tarjányi Mária* egyetemi docens, Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Sebészeti Klinika

14^{15}–15^{00} Anyagcserebetegségek kivizsgálása és műtéti előkészítése *Dr. Gerő László* egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Belklinika

15^{00}–15^{45} Gyermekek műtéti kivizsgálása és előkészítése *Dr. Szentirmai Csaba* osztályvezető főorvos, Heim Pál Gyermekkórház

15^{45}–16^{30} Tesztvizsga

Kreditpont: meghatározás alatt

Tanfolyamfelelős: *Dr. Tarjányi Mária* egyetemi docens, Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. Sebészeti Klinika 1082 Budapest, Üllői út 78.

Tanfolyam díja: 2000,- Ft, rezidensek és PhD hallgatók részére térítésmentes.

Kapuvárott felnőtt *háziorvosi* praxis azonnal eladó. Csatolt község nincs. Hétközben is van ügyelet.
Telefon: 06-96-241-982

Meghívó

Kedves Egykori Diáktársaink!

Immár hagyománnyá kezd válni, hogy a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karain végzett hallgatók kerek évfordulóinak évfolyamtalálkozóin, az Öregdiák Hétvégén, az évfolyamok saját programjai mellett az Egyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének szervezésében lehetőség nyílik az Egyetem legutóbbi eredményeinek, jelenlegi helyzetének megismerésére, igény szerint sport és kulturális programok lebonyolítására. Szintén e program keretében történik az Öregdiák Szövetség pályázati felhívására beadott munkák díjainak átadása.

A jelenleg szervezés alatt álló *VII. Öregdiák Hétvégére* az 1952., 1957., 1962., 1972., 1982. és 1992. években végzett orvos és gyógyszerész évfolyamok hallgatóit hívtuk meg. Kérjük, hogy az érintett évfolyamok képviselői vegyék fel Öregdiák Szövetségünkkel a kapcsolatot, hogy ha szükséges, az évfolyamtalálkozók saját programjainak szervezésében segíteni tudjunk.

Az Öregdiák Szövetség által szervezett, állófogadással egybekötött közös rendezvény helye a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara Szemészeti Klinikájának tanterme (6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.) *2002. október 12-én 11–13 óráig.* A közös program után lehetőség nyílik az évfolyamok saját programjainak lebonyolítására: évfolyamonként külön-külön, az egyetem egyik tantermében kötetlen beszélgetésekre, évfolyamfénykép készítésére, évfolyam banketten vagy vacsorán való részvételre, igény szerint sport és kulturális programok lebonyolítására. Az évfolyamok egyéni programjainak megszervezésében, szállásigénylésben Öregdiák Szövetségünk tud segíteni.

A programok természetesen a közös szervezésben nem érintett volt diáktársaink számára is nyitottak és a programokon házastársak, családtagok részvételére is számítunk.

Bízva abban, hogy hamarosan ismét találkozunk, további kérdésekben szívesen adunk tájékoztatást:

1. A SZTE Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége honlapjának címén: egeszsegmagazin.hu/szodisz
2. Levélben a SZTE Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének címén: 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11. Fax: 62-544-573, e-mail: vegh@opht.szote.u-szeged.hu
3. Személyesen a 62-545-090 telefonon

Pályázati felhívás

A Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége pályázatot hirdet egyetemi diplomát szerzett kollégák és egyetemi hallgatók számára.

A pályázat témaköre:

Dr. Miskolczi Dezső egyetemi tanár, az Ideg- és Elmegyógyászati Klinika és Agykuktató Intézet egykori igazgatójának *munkássága*

Dr. Dávid Lajos egyetemi tanár, a Gyógyszerészeti Intézet egykori igazgatójának *munkássága*

A pályázatok benyújtási címe: Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége (Szemészeti Klinika címén), 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11.

A pályázatokat 2 példányban kell beküldeni. Terjedelme maximum 50 oldal (ábrákkal, táblázatokkal, képekkel és irodalmi hivatkozásokkal együtt).

A pályázatok formai követelménye: A/4-es ív egyik oldalán maximum 45 sor és soronként maximum 80 leütés. A pályázatokhoz mellékelni kell egy saját névre megcímzett válaszborítékot is.

A benyújtás határideje: *2002. szeptember 20.*

Pályázati díjak (a Makói Sanitas Bt., a Kalocsa Város Önkormányzat Kórház-Rendelőintézete és a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetségének támogatásával):

I. díj: 40 000 Ft
II. díj: 20 000 Ft
III. díj: 10 000 Ft

A pályázatok elbírálásának eredményéről a pályázók 2002. szeptember 30-ig értesítést kapnak.

A díjak átadása a Szövetség által 2002. október 12-én (szombaton) 11–13 óráig megrendezésre kerülő „Öregdiák Hétvége" programjaihoz kapcsolódva történik.

A pályázatok témakörei hagyományápolás céljából a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum által *2002. november 7–8.* megrendezésre kerülő „Szent-Györgyi Napok" tudományos programjában is bemutatásra kerülnek.

További információk a Szövetség egeszsegmagazin.hu/szodisz honlapján, vagy a 62 545-090 telefonszámon érhetők el.

Dr. Végh Mihály elnök,
Dr. Sahin-Tóth István alelnök
a SZTE Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetség

A **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *2002. március 28-án 14 órai* kezdettel tudományos előadást rendez.
Üléselnök: *Prof. Dr. Lipcsey Attila*
Program:

Dr. Kurimay Tamás: Pszichiátria a XXI. században. A családközpontú pszichiátriai modell bevezetése és klinikai gyakorlatának lehetőségei
Dr. Siket Ferenc: Az operatív endoszkópos beavatkozások új lehetőségei

Dr. Kovács Csilla: A coeliakia diagnosztikája és terápiája – felnőttkori problémák
Az ülés helye:
A kórház Auditóriuma
1125 Budapest, Diós árok 1.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az **ORFK Bűnügyi Szakértői- és Kutatóintézet** *Orvosszakértői Osztálya* üres *orvosszakértői* státusának betöltésére keres:
– általános orvosi diplomával rendelkező *igazságügyi orvostan és patológia* iránt érdeklődő munkatársat, vagy
– *igazságügyi orvostani és/vagy patológus szakvizsgával* rendelkező, vagy ezen szakvizsga előtt álló munkatársat.
A jelentkező feladata kórszövettani, humánbiológiai vizsgálatok végzése.
A jelentkezés feltételei:
– magyar állampolgárság,
– büntetlen előélet.
Bérezés megegyezés szerint.
A jelentkezést önéletrajzzal kérjük az ORFK Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézet, Orvosszakértői Osztály
1903 Budapest, Pf: 314/4 címre megküldeni.
Telefon: 252-7000/14-049 mellék

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

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a *Klinikai Laboratóriumába osztályvezetői állás* betöltésére:
Pályázati feltételek:
– egyetemi diploma
– szakirányú képesítés,
– legalább 10 éves szakmai gyakorlat.
Előny: vezetői gyakorlat
A pályázatok elbírálásánál a bizottság figyelembe veszi a jelölt tudományos tevékenységét, szakmai-közéleti aktivitását, valamint idegen nyelv ismeretét.
A pályázathoz csatolni szükséges: részletes szakmai önéletrajzot, képesítést igazoló okiratok másolatát, alapnyilvántartásról szóló igazolást, kamarai tagsági igazolást, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt, az osztály működésére vonatkozó szervezési-vezetési elképzeléseket, hozzájárulást ahhoz, hogy a pályázatot elbírálók a pályázatot megismerhessék.
A pályázatokat az Intézmény címére (1096 Budapest, IX. Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani.

Orvosi berendezéseket forgalmazó multinacionális cég magyarországi leányvállalata keres *2 fő munkatársat kereskedelmi képviselői, applikációs specialista* munkakörbe.
Ideális jelölt aneszteziológiában, intenzív ellátásban jártas orvos, aneszteziológus szakasszisztens vagy orvosi műszermérnök képzettséggel rendelkezik.
Alapkövetelmény a jogosítvány és az angol nyelvtudás is.
Jelentkezni a 251-8575-ös telefonon lehet. Szakmai önéletrajzot a 251-9994-es faxra, illetve az info@draeger-medirex.hu címre kérjük megküldeni.

Az **Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézet** (1475 Budapest, Pf. 22.) pályázatot hirdet *neurológus és pszichiáter* szakorvosok részére.
Feltétel:
– büntetlen előélet
– szakvizsga, illetve szakvizsga előtt álló rezidens képzésben való részvétel.
Az állások nyugdíjasként, részmunkaidőben is betölthetők.
A pályázatot az orvosigazgatóhoz kell benyújtani: *Dr. Hamula János*
Tel.: 06-70-213-7711 vagy 264-2661

Az **Országos Vérellátó Szolgálat Budai Regionális Vérellátó Központja** (Budapest, Karolina u. 19-21.) felvételre keres *orvos munkatársakat.*
Bérezés megegyezés szerint.
Részfoglalkozás, esetleg megbízásos jogviszony is lehetséges.
Érdeklődni a 372-4231 telefonszámon.

A **Budapesti Igazságügyi Orvosszakértői Intézet** (Budapest, II., Gyorskocsi u. 25.) pályázatot hirdet *általános igazságügyi orvosi szakvizsgához,* valamint *pszichiátriai szakvizsgához kötött 1-1 szakértői* munkakör betöltésére.
(A pszichiátriai szakorvosi képesítés megszerzése óta legalább 5 évnek kellett eltelnie.)
Pályázathoz csatolandó:
– pályázati kérelem,
– szakmai önéletrajz,
– diploma,
– működési bizonyítvány,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.
Bérezés: az igazságügyi alkalmazottak jogviszonyáról szóló törvény szerint.
Pályázati határidő: a megjelenéstől számított 30 napon belül.
Pályázatok elbírálása után az állás betölthető.
Pályázatok *Dr. Baraczka Balázs* igazgató fenti címére küldhetők.

Budai könyvelőiroda vállalja egészségügyi BT-k, KFT-k könyvelését felelősséggel, visszamenőlegesen, nagy gyakorlattal, *havi tízezer Ft-tól kezdődően*. Könyvelési anyagért házhoz megyünk.
Tel.: 06-20-9-51-53-51

Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *ifjúsági orvos* részére.
Pályázati feltételek:
– gyermekgyógyász vagy ifjúsági orvos szakorvosi képesítés,
– orvosi diploma,
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány ,
– MOK tagság igazolása,
– diploma és szakvizsga bizonyítvány másolata.
Bér: Kjt. alapján
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni.

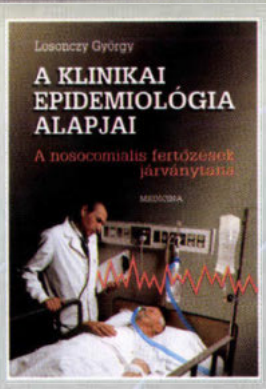
Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Védőnői Szolgálat 2 fő körzeti védőnő* részére.
Pályázati feltétel:
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma másolata.
Bér: Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Egyéb juttatás: albérleti támogatás megegyezés szerint.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni.

Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Rehabilitációs Osztályra 2 fő gyógytornász* részére.
Pályázati feltétel:
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma másolata
Bér: Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni.

Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Rehabilitációs Osztály Kardiológiai Részlegébe kardiológus szakorvos* részére.
Pályázati feltétel:
– kardiológiai szakképesítés
– orvosi diploma
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– MOK tagság igazolása,
– diploma és szakvizsga bizonyítvány másolata
Bér: Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Az állás azonnal betölthető.
Közvetlenül kardiológia szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni. Részletes információk az 53/351-761-es telefonon szerezhetők be.

Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Radiológiai Osztályára radiológus szakorvos* részére.
Pályázati feltétel:
– radiológiai szakképesítés
– orvosi diploma
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– MOK tagság igazolása,
– diploma és szakvizsga bizonyítvány másolata.
Bér: Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni. Részletes információk az 53/351-761-es telefonon szerezhetők be.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



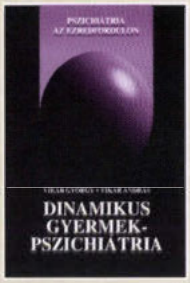
A klinikai epidemiológia alapjai
Szerkesztette: Losonczy György

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

MEDICINA

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

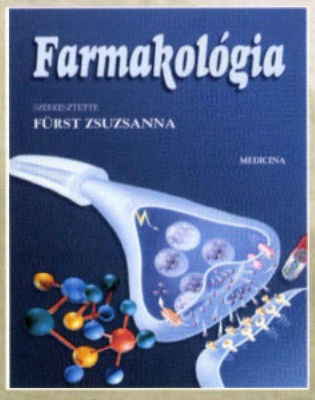
Klinikai mikrobiológiai esetismertetések

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



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.

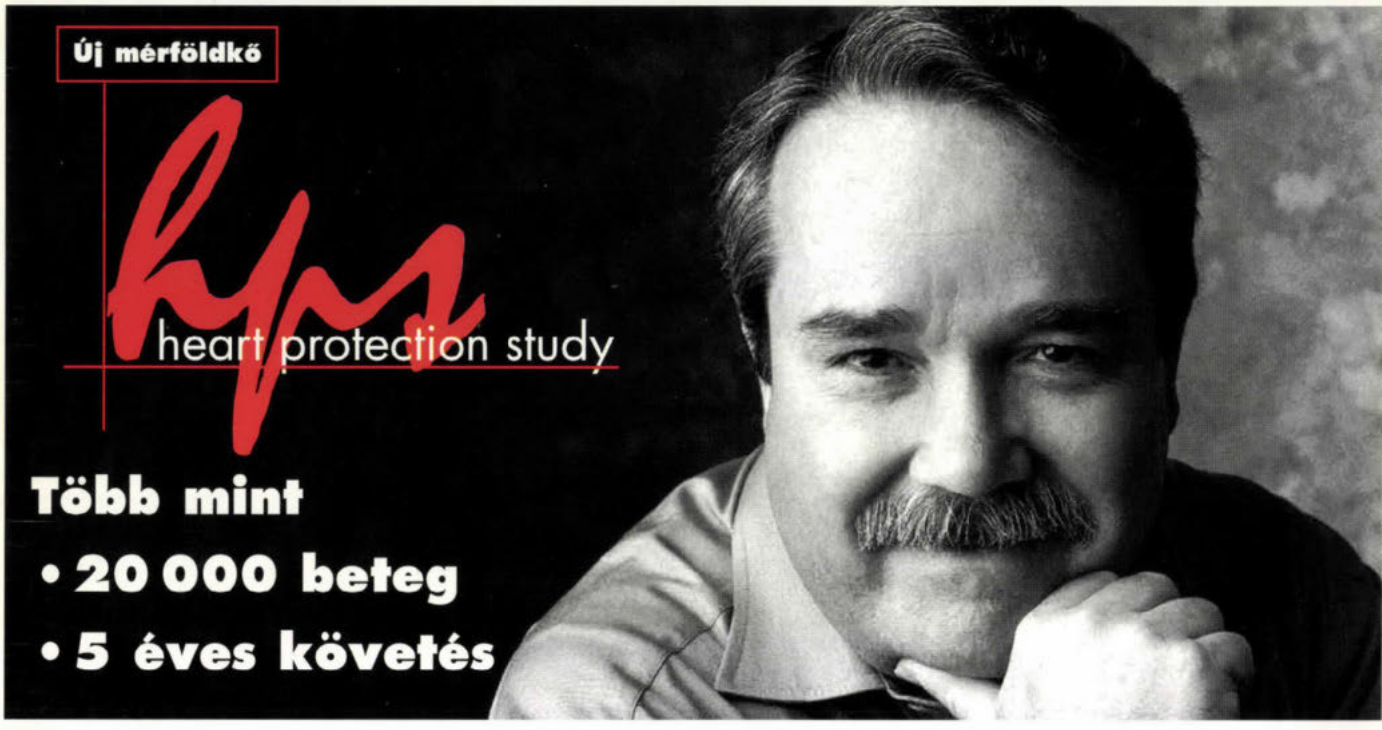
Formátum: 202 × 253 mm *Terjedelem:* 1248 oldal *Bolti ár:* 7600 Ft

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

Az Oxfordi Egyetem vizsgálata

Heart Protection Study ZOCOR-ral

Az eddigi legnagyobb lipidcsökkentő vizsgálat



Kockázatcsökkenés magas rizikójú betegek széles körében[1]

- **Koronáriabetegség nélkül is**
- **Koleszterinszinttől függetlenül is**

Ismét igazolt biztonságosság

heart protection study

MSD

A ZOCOR felírása előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

ZOCOR®
(simvastatin, MSD)

ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ

Referencia
1. Collins R. Presentation at the American Heart Association 2001 Scientific Sessions, Anaheim, California, USA; November 13, 2001.
02-03-ZCR-02-H-06-J
http://www.hpsinfo.org

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 13. szám 2002. március 31.

490 Ft

Az instabil coronaria arteria betegség kóreredete és klinikuma 643

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK
Hodgkin-lymphomák: a patogenezis és a patomorfológia mai értelmezése 651

KLINIKAI TANULMÁNYOK
Hyperkalaemia okozta malignus ritmuszavarok:
a gyógyszer indukálta elektrolitzavarok új korszaka 663

EREDETI KÖZLEMÉNYEK
Holtágszerű mellkasi nyelőcsőszakasz:
cutoff-tünet a felső emésztőcsatornában 669

BALNEOLÓGIAI KÖZLEMÉNYEK
A lumbalis gerinc nyúlásának meghatározása súlyfürdőben
biomechanikai kísérletek alapján 673

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 687

BESZÁMOLÓK 700

KÖNYVISMERTETÉSEK 701

HÍREK 703

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



MEDICINA

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 13 • 641–704 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

COVEREX® 4 mg

PERINDOPRIL

Mindig naponta egyszer



A perindopril alapú terápia* relatív rizikócsökkentő hatása a PROGRESS vizsgálatban[1]

PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY

"evidence based medicine" *6105 beteg, nemzetközi, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált, prospektív vizsgálat. Követési idő átlag = 4 év.*

-28%* **az összes stroke esetén**

-33%* **a halálos kimenetelű, vagy rokkantsághoz vezető stroke esetén**

-24%* **az ischaemias stroke esetén**

-50%* **a haemorrhagias stroke esetén**

-38%* **a nem halálos MI esetén**

(*p<0.0001)

(1) *LANCET* 2001; 385:1033-1041

* perindopril ± indapamid

Rendelés előtt kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.
Termékosztály, 1146 Budapest, Hungária krt. 179-187.
Tel.: 469-2222, Fax: 383-9259, E-mail: marketing.opr@egis.hu

EGIS

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 13. szám – 2002. március 31.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

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

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

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

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

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

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős 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 13. szám – 2002. március 31.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

March 31., 2002. Volume 143. No. 13.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Az instabil coronaria arteria betegség kóreredete és klinikuma
Préda István dr. 643

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Hodgkin-lymphomák: a patogenezis és a patomorfológia mai értelmezése
Pajor László dr. 651

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Hyperkalaemia okozta malignus ritmuszavarok: a gyógyszer indukálta elektrolitzavarok új korszaka
Tomcsányi János dr., Somlói Miklós dr., Arbadzisz Hrisula dr., Horváth Lajos dr. 663

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

Holtágszerű mellkasi nyelőcsőszakasz: cutoff-tünet a felső emésztőcsatornában
Szántó Dezső dr., Szűcs Gabriella dr. 669

BALNEOLÓGIAI KÖZLEMÉNYEK

A lumbalis gerinc nyúlásának meghatározása súlyfürdőben biomechanikai kísérletek alapján
Kurutzné Kovács Márta dr., Bene Éva dr., Lovas Antal dr., Molnár Péter dr., Monori Erika dr. 673

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 687

BESZÁMOLÓK 700

KÖNYVISMERTETÉSEK 701

GYÓGYSZERHÍRADÓ 702

HÍREK 703

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 703

Etiology, pathogenesis and clinical course of unstable coronary artery disease
Préda, I. 643

REVIEW ARTICLES

Hodgkin lymphomas: current presentation of pathogenesis and pathomorphology
Pajor, L. 651

CLINICAL STUDIES

Hyperkalaemia caused malignant arrhythmias: a new area of drug induced electrolyt abnormalities
Tomcsányi, J., Somlói, M., Arbadzisz Hrisula, Horváth, L. 663

ORIGINAL ARTICLES

A stagnant water-like part of thoracic esophagus: cutoff sign in upper gastrointestinal tract
Szántó, D., Szűcs, G. 669

BALNEOLOGICAL ARTICLES

In vivo biomechanical experiments for measuring traction deformations of human lumbar spine during weightbath therapy
Kurutz-Kovács, M., Bene, É., Lovas, A., Molnár, P., Monori, E. 673

FROM THE LITERATURE 687

CONGRESS REPORTS 700

BOOK REVIEWS 701

DRUG NEWS 702

NEWS 703

Az instabil coronaria arteria betegség kóreredete és klinikuma

Préda István dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar
II. sz. Kardiológiai Tanszék (igazgató: Préda István dr.)
és Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest

Az ischaemiás szívbetegség klinikai megjelenési formái közül a heveny coronaria syndromák (instabil angina, nem Q-hullámú szívizominfarctus, Q-hullámmal járó „transmuralis" szívizominfarctus és hirtelen halál) közül is közös nozológiai egységbe foglaljuk az instabil anginát és a nem Q-hullámú szívizominfarctust. Mindkét kórkép közös tulajdonsága, hogy coronaria plaque-ruptura vagy -erosio talaján jön létre. A plaque képlékeny magjából a lokális keringésbe került thrombogen faktorok kiáramlása következtében thrombocytában gazdag (fehér) thrombus alakul ki, mely vagy nem zárja el teljes mértékben az érintett coronariaér lumenét, vagy adaequat collateralisrendszer áll fenn, ezért transmuralis szívizomnecrosis nem jön létre. A két kórforma közös elnevezése instabil coronaria arteria betegség (ICAB), amit az egységes etiológia, rizikóstratifikáció, kezelési elvek indokolnak, amelyek alapvetően különböznek az ST-elevációval járó (transmuralis) szívizominfarctus hatékony gyógyszeres és invazív kezelésétől. A kórkép etiológiáját, patofiziológiáját, a lehetséges gyulladásos tényezők szerepét, a klinikai diagnosztika és a rizikóbecslés kérdéseit az Európai Kardiológus Társaság legújabb ajánlásai alapján és a tényeken alapuló nagy multicentrikus tanulmányok fényében tárgyalja a dolgozat.

Kulcsszavak: instabil angina, nem Q-hullámú szívizominfarctus, transmuralis infarctus, plaque-ruptura, thrombocytathrombus, collateralis coronariakeringés

Etiology, pathogenesis and clinical course of unstable coronary artery disease. The clinical presentations of ischemic heart disease comprises the term of acute ischaemia syndromes, that include unstable angina pectoris, non-Q-wave myocardial infarction, Q-wave-myocardial infarction and sudden death. Among the different presentations of acute ischemic syndromes, tha unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction can be regarded together. In both pathologic entity, the plaque rupture, or erosion signifies the primary event, which is the source of the highly thrombogenic substances coming out from the core of the atherosclerotic plaque and entering to the coronary and systemic circulation. They cause a thrombocyte-rich „white" intracoronary thrombus, that is not fully obstructive, or there is adequate collateral circulation, being the pathogenetic substrate that prevents the development of transmural necrosis. The nosologically-bound two clinical entity can be called as „unstable coronary artery disease" (UCAD), since they have uniform etiologic, risk stratification and therepeutic backgrounds and also therapeutic targets that are basically distinct, they are admitted for transmural „ST-elevation" infarction. The review is discussing the etiology, pathophysiology, the role of inflammation factors, the problems of diagnostics, as well as risk stratification of the disease in the light of the recent guidelines of the European Society of Cardiology and multicenter evidence based studies.

Key words: unstable angina, non-Q wave myocardial infarction, transmural myocardial infarction, plaque rupture, thrombocyte thrombus, collateral coronary circulation

Az ischaemiás szívbetegség klinikai megjelenési formái között megkülönböztetjük a stabil angina pectorist, a „néma ischaemiát", az instabil angina pectorist, a szívizominfarctust, az ischaemiás eredetű szívelégtelenséget és az ischaemiás eredetű hirtelen halált (25). Az instabil angina tünetcsoportot már több mint egy évtizede a krónikus stabil angina és heveny szívizominfarctus határán elhelyezkedő, úgynevezett „intermedier", vagy „közti" syndrómának képzeltük el, azonban az utóbbi években az instabil angina patofiziológiai háttere is jórészt tisztázódott. Kiderült, hogy morfológiai (kórszövettani, angioszkópos), valamint biológiai szempontból is a kórkép hátterében egy atherosclerotikus plaque rupturája (vagy ritkábban erosiója) áll, melyből a kiáramló aktív, prothromboticus potenciállal rendelkező anyagok a plaque felületén kialakuló thrombosishoz és az érintett érszakasz distalis részén gyakran kialakuló többszörös embolisatióhoz vezetnek (10, 11, 14).

Amennyiben a thrombus az ér lumenét teljesen nem zárja el, illetve megfelelően funkcionáló collateralis érrendszer van jelen, akkor instabil angina (IA), vagy nem Q-hullámmal járó szívizominfarctus (non-Q MI) jön létre. Ellenkező esetben a szívizomelhalás transmuralissá válik, vagyis transmuralis, az EKG-vizsgálattal Q-hullámmal járó szívizominfarctus (Q-MI) alakul ki. A Q-MI-t újabban ST-elevációval járó szívizominfarctusnak is nevezzük, mivel a klinikai tünetek kialakulása az EKG-n elhúzódó ST-elevációval jár együtt.

Az újabb irodalmi adatok alapján az összes szívizominfarctus mintegy 30–50%-a non-Q-MI (6, 9, 22). Az IA és non-Q-MI (azaz az instabil coronaria arteria betegség) nem csak patofiziológiai és tünetta-

Rövidítések: IA = instabil angina; non-Q MI = nem Q-hullámmal járó szívizominfarctus; Q-MI = Q-hullámmal járó (transmuralis) szívizominfarctus; CRP C-reaktív protein; IL-6 = interleukin-6; ICAM-1 = oldékony intracellularis adhéziós molekula; CK = kreatininkináz; MBCK = szívizomhoz kötött kreatininkináz; ICAB = instabil arteria coronaria betegség; RDA = ramus descendens anterior art. coronariae; PTCA = percutan transluminalis coronaria angioplastica; FDP = fibrindegradációs termékek

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

ni sajátosságaiban, hanem kezelésében is rendkívül hasonló, hiszen a közös kórformában az aktivált coronaria plaque felett thrombocytákban gazdag, úgynevezett „fehér" thrombus található, és az elzáródás nem komplett. Az ST-elevációval járó Q-MI-ben a coronarialumen elzáródása teljes, és a thrombus fibrinben gazdag, úgynevezett „vörös" thrombusnak felel meg (6, 29).

Patofiziológia

Az atherosclerosis mint gyulladásos folyamat. Bizonyítékok és markerek

Az újabb biológiai és patofiziológiai evidenciák azt igazolják, hogy az arteriosclerosis patogenezisében, és különösképpen a plaque-ruptura vagy -erosio létrejöttében, azaz a heveny coronaria syndromák kialakulásában a krónikus gyulladás és következményes sejtpusztulás játszik alapvető szerepet. Mindez nem új, hiszen több mint 100 évvel ezelőtt az atherosclerosis folyamatát már Virchow gyulladásos eredetűnek tartotta (30), és az utóbbi időben egyre gyakrabban vetődik fel, hogy a klasszikus aspirin valószínűleg nem csak a thrombocytaaggregatiót gátló, hanem inkább klasszikus gyulladáscsökkentő hatásán keresztül bizonyul kedvezőnek a szívinfarctus és stroke megelőzésében. A cardiovascularis rendszer ilyen krónikus gyulladásos állapotában, melyet gyulladásra jellegzetes sejtalakok jellemeznek, valószínűleg a citokinek és a „sejtadhéziós molekulák" játszanak kiemelt szerepet. Ezek mellett a plazmában mindvégig detektálható, a gyulladást jellemző szöveti anyagok, úgynevezett „solubilis markerek" nem csak a gyulladás, hanem a várható cardiovascularis események többé-kevésbé megbízható előrejelzőinek tekinthetők. Újabb vizsgálatok (28) azt mutatják, hogy a plazma C-reaktív protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), valamint oldékony intracellularis adhéziós molekula-1 (ICAM-1) szintek az akut coronaria syndromák korai szakaszában már emelkednek (4, 5). Az IL-6 és CRP plazmaszint korai (3 hónap) normalizációja a heveny coronaria syndromával jellemzett tünetcsoportot követően már indikátora lehet a bekövetkezett életmódváltozásoknak (például a dohányzás elhagyása vagy más rizikófaktor-modifikáció), vagy a sikeres terápiás beavatkozásnak (5). Az elmúlt évek vizsgálatai alapján úgy néz ki, hogy a már 30 évvel ezelőtt kiterjedten alkalmazott, majd elfelejtett CRP-vizsgálat az egyik legjobb előrejelzője a bekövetkező cardiovascularis eseményeknek vagy szövődményeknek (2, 12, 30, 33).

A másik két fontos szöveti anyagot, az ICAM-1-et és az endothelialis selectint az aktivált endothelium választja ki, és mindkettő elsődleges feladata, hogy a keringő leukocytákat az endothelsérülés helyén lokalizálja.

Az ICAM-1 ezenkívül a keringő leukocyták sérült myocardiumba történő migrációját is elősegíti, ahol toxikus metabolitok kibocsátásával további károsodást okoz (19, 21). Az ICAM-1 aktiválódásának pontos mechanizmusa nem ismert, de bizonyos, hogy ebben genetikai faktorok és környezeti tényezők is szerepet játszanak, és ezen hatások egy része az IL-6 mediátoron keresztül valósul meg (9). Újabban számos klinikai evidencia is azt igazolja, hogy az instabil coronaria arteria betegség gyulladásos teóriája rendkívül valószínű. Az akut coronaria syndroma első lépése szorosan kötődhet a leukocytamigrációhoz, melyet az ICAM-1 mediál. Az ICAM-1-szint a heveny coronaria syndromában jelentős mértékben megemelkedik, és mintegy 3 hónapig magas marad, és ez egybeesik a klinikai szempontból is elhúzódóan fennálló plaque-aktiváció időszakával. A másik elvi bizonyíték, hogy az ICAM monoclonalis antitestekkel történő passziválása csökkenti az infarctusos terület kiterjedését és mérsékli a reperfúziós károsodást (31, 37). Végül, az IL-6, mint nem a szív által termelt citokin, a coronariaesemény okozta akut fázis választ látszik regulálni (32).

Plaque-ruptura és/vagy -erosio

Az atherosclerosis gyulladásos teóriája nem mond ellent annak a klinikai megfigyelésnek, hogy a patológiai eltérések nem folyamatosan és lineáris módon alakulnak ki, hanem szakaszos jelleggel, azaz a betegségfolyamatnak vannak stabil és instabil szakaszai. A hirtelen kialakuló, sokszor váratlan rosszabbodások általában plaque-rupturának felelnek meg (25). A rupturáló plaque jellegzetessége, hogy általában csak mérsékelt, esetleg subtotalis szűkületet okoz a coronarialumenen, hogy nagy, képlékeny, lipidben gazdag magja van, mely kevés izomsejtet és sok macrophagot tartalmaz és egy vékony, fibrosus köpeny (sapka) fedi, ami kollagénelemekben és szöveti faktorban gazdag (17, 18). Maga a mag lipidben gazdag „habos sejtek" és szöveti anyagok, metalloproteinázok passzív tömörülése, mely koleszterinben és – főleg centrális állománya – többszörösen telítetlen zsírsavakban dús. A „mag" széli részeiben több a telített zsírsav, ezek többségének a thrombocytaaktivációban is aktív szerepe van.

Maga a plaque-ruptura többféle formában valósulhat meg: *Aktív ruptura*, melyet valószínűleg a proteolitikus enzimek és macrophagok iniciálnak, a fibroticus köpeny fokozatos „emésztésén" keresztül. Ezzel ellentétben passzív plaque-ruptura alatt olyan folyamatot értünk, amikor a ruptura a fibrosus köpeny leginkább sérülékeny, a coronarialumenhez való áthajlási szakaszában alakul ki, ugyanis a rupturát okozó circumferenciális erők itt a legerősebbek (17, 18). Nem véletlen tehát az a patológiailag is igazolt megfigyelés, hogy az aktív plaque rupturája általában annak széli részein következik be (17). A plaque-ruptura mellett az esetek kisebb hányadában, de nőkben gyakrabban plaque-erosio a thrombosis kiváltó mechanizmusa (8). Érdekes módon a hirtelen halál kialakulásában a plaque-erosio jóval gyakrabban, az esetek 40%-ában szerepelt, míg 25%-ban heveny szívizominfarctus jött létre, azonban az infarctus kialakulása nőkben gyakrabban fordult elő, mint férfiakban (3, 16). Figyelemre méltó az a megfigyelés is, hogy erosio eseteiben a thrombus mindig a plaque tetején alakul ki, míg ha plaque-ruptura a kiváltó ok, a thrombus beterjed a lipidmag mélyebb rétegeibe, és ha a beteg túléli az

attakot, akkor a plaque mérete az ér átmérőjéhez képest progrediál.

Intracoronariás thrombosis

A thrombosis a plaque-ruptura vagy -erosio fölött jön létre, és az intracoronariás lumen gyors szűkítésével subtotalis vagy teljes coronariaocclusio keletkezhet. Az instabil anginában létrejövő thrombus legtöbbször thrombocytákban gazdag (3, 10, 14, 16), úgynevezett „fehér thrombus", az eruptio után a vérpálya lumenébe kerülő „lipoid mag" thrombogen anyagokkal teli, és főleg szöveti faktorban gazdag (34). Érdekes módon a szöveti faktor koncentráció és macrophag sejtalakok jelenléte szorosan összefügg (26).

Jelentős továbbá a fokozott alvadékonyságot elősegítő systemás faktorok szerepe, így a hypercholesterinaemia, fokozott fibrinogénkoncentráció, csökkent fibrinolysis és a fertőzések jelenléte szintén számottevő. A spontán thrombolysis, illetve reocclusio a klinikai észlelés folyamán magyarázza a változó tünetcsoport és az EKG-eltérések dinamikáját (25). A plaque-ruptura területén kialakult thrombus végül apró partikulumokra eshet szét, és az arteriás érpálya distalisabb szakaszain microemboliasist hozhat létre. Mindez enzimkiáramlást, microinfarctusokat okozhat, valamint a contractilitás többnyire átmeneti csökkenését vagy kiesését (helyi stunning) hozhatja létre.

További, és gyakran klinikailag igen jelentős következmény, hogy a thrombus szétesése kapcsán a keringésbe került vasoconstrictor anyagok, elsősorban a tromboxán (36) érspasmust indukálhat a szétesés területe alatt, valamelyik fő koszorúér területén vagy perifériásan a mikrocirkulációban, aminek patofiziológiai hatása hasonló a thrombusszétesés okozta microembolisatióhoz (helyi stunning). Ezen mechanizmustól elkülönítendő a Prinzmetal-angina és következményes vasospasmus, mely kizárólag egy nagy subepicardialis coronariaarteriára vonatkozik, és a folyamat létrejöttét lokális átáramlási zavar (thrombus), valamint vasoconstrictor anyag kiáramlása nem előzi meg.

Szívizom-érintettség

Az ST-szegmentum-eleváció nélküli heveny coronaria syndromák kórbonctani és kórszövettani vizsgálata a patológiai szempontból kérdéses ér (culprit vessel) által ellátott myocardium széles skálán mozgó eltéréseit mutatja. Instabil angina eseteiben a szívizom lehet intact, azonban legtöbbször microinfarctusok, vagy akár valódi szívizominfarctus is állhat a patológiai folyamat hátterében (13, 14, 15). A microinfarctusok gyakran még a CK- vagy MBCK-vizsgálatok normáltartományain belüli értékeket mutatnak, épp ezért az érzékenyebb troponin-T-, és troponin-I-vizsgálatok, mint a korábbinál érzékenyebb és specifikusabb indikátorok alkalmazása nyertek polgárjogot. Az emelkedett troponinértékek kóros CK-enzimértékek hiányában kis és körülírt szívizom-károsodásra utalnak.

Diagnózis és a veszélyeztetettség felmérése

Klinikai diagnózis

Az ICAB elsősorban klinikai diagnózis, melyet a beteg kórelőzményének, fizikális vizsgálatának és EKG-eltéréseinek ismeretében állíthatunk fel. Ezt a diagnózist megerősítheti (alátámasztja) a biokémiai marker(ek) pozitivitása. A klinikai megjelenés 5 nagy csoportba sorolható:

1. a korábban is meglévő anginás tünetcsoport gyakoribbá és klinikailag kifejezettebbé válása;
2. frissen fellépett angina pectoris;
3. nyugalmi (friss) angina;
4. postinfarctusos angina;
5. non-Q-hullámú szívizominfarctus (progresszív infarctus).

A non-Q-hullámú szívizominfarctus (non-Q-MI) diagnosztikája a szívizominfarctusra jellegzetes klinikai tüneteken, az enzimdiagnosztikán (CK, MBCK) és a transmuralis infarctusra jellegzetes akut ST-eleváció, majd később a transmuralis necrosist jelző Q-hullám hiányán alapul. Épp ezért nyilvánvaló, hogy a non-Q-MI diagnózisa a felvételkor általában biztonsággal nem igazolható, csak olyan esetben, ha az ezt bizonyító biokémiai tesztvizsgálatok már rendelkezésre állnak (6, 9, 20).

Az ICAB diagnózisának felállítása egyben azt is jelenti, hogy a végleges kórisme még (néhány órát) várat magára. A diagnózis ismételt felülvizsgálata tehát szükséges. Az ilyen (egyelőre csak klinikai diagnózisú) kórkép transmuralis (Q-hullámú) infarctusba való progressziójának valószínűsége nagy, azaz szívelégtelenség, életveszélyes arrhythmiák vagy akár hirtelen halál fellépte várható. Épp ezért a beteget intenzív terápiás osztályon vagy megfelelően felszerelt coronariaőrzőben kell elhelyezni, ennek elmulasztása a hazai egészségügyi ellátás feltételei mellett súlyos hiba. Az *1. táblázatban* azokat a tevékenységeket soroljuk fel, amelyek a beteg felvételét követően alapvetően szükségesek.

1. táblázat: ICAB gyanúja esetén értékelendő, illetve monitorozandó paraméterek

Rutin vérvétel, biokémiai paraméterek [troponin-T vagy, I, CK, MBCK vérlipidek (ez utóbbiak nem befolyásolják az akut, csak a folyamatos kezelést)]
Második troponin-T (I) 24 óra múlva a folyamat igazolására/kizárására
Folyamatos EKG-monitorozás az első 24–48 órában (V2 és V5 elvezetések vagy vektorelektrokardiográfiás [Frank-] elvezetések).
Legmagasabb Troponin-T és EKG- monitorozás együttes értékelése prognosztikus, a terápia irányítására alkalmas információkat nyújt

Az ICAB kezelésének elsődleges célja a beteg állapotának stabilizálása, a fájdalom megszüntetése, a recidív attakok és a folyamat Q-hullámú (Q-AMI) infarctusba (hirtelen halálba) torkollásának meg-

előzése, valamint az, hogy a beteg mihamarabb visszanyerje egészségét és munkaképességét. Mindez egyben arra is utal, hogy a beteg állapotának stabilizációja, mint közeli cél (3–14 nap), nem azonos az instabil plaque teljes biológiai stabilizációjával, mivel ez jelen tudásunk szerint hosszabb időt vesz igénybe. A plaque-rupturát követő hypercoagulatiós szakasz (fokozott trombin- és thrombocytaaktiváció) hat hétig, de az akut szak lezajlását követően akár hónapokig is eltarthat.

A betegek veszélyeztetettségének felismerése

A betegek rizikómeghatározása a kezelés integráns része. Az általános cél annak megítélése, hogy a beteg milyen mértékben veszélyeztetett 1. fatális szívizominfarctus és/vagy hirtelen halál kialakulására, 2. az instabil angina transmuralis szívizominfarctusba való progressziójára és 3. arra, hogy az első roham(ok) után a tünetek kiújuljanak. Ez a rizikófelmérés („stratifikáció") teszi lehetővé, hogy megállapítsuk, mely betegek esetében szükséges sürgősségi angiográfiát végezni, és kik azok, akiknél szövődménymentes klinikai kórlefolyás várható. A teljes rizikóbecslés tulajdonképpen két tényező mérlegelésén alapul:

1. A meglévő ischaemiás szívbetegség, mint alapbetegség által meghatározott veszélyeztetettség, amely több paraméterében mérhető (bal kamrafunkció, esetleges szívelégtelenség, terheléses tolerancia megromlása, a coronaria atherosclerosis kiterjedtsége). Az alapbetegség ezen tényezőkön keresztül egyben meghatározza az instabilitás súlyosságát, a szív válaszát az újabb ischaemiás attakokra, tehát nagymértékben behatárolja a betegség prognózisát.

2. Az instabilitás súlyossága (melyet az ischaemiás, fájdalommal járó vagy akár fájdalom nélküli rohamok frekvenciája, súlyossága határoz meg). Épp ezért az anamnézis gondos felvétele, valamint az események szigorú nyomon követése és értékelése a rizikómeghatározás alapvető elemei.

A rizikómeghatározás az ICAB eseteiben tehát egy folyamatosan megvalósuló és egyben az egyéni megfigyelések folyamán módosuló processzus, ami a beteg kórházból való kibocsátásáig tart. A beteg veszélyeztetettségének mértéke a soron következő események és leletek értékelése alapján bármikor felülvizsgálható. Jelenleg egyetlen olyan veszélyeztető tényezőt sem ismerünk, amelyik egymagában meghatározhatná a betegség kimenetelét, és úgy tűnik, hogy csak az összes bizonyított veszélyeztető faktor kombinációja alkalmas a megközelítő veszélyeztetettségbecslés kialakítására. Ezek a következők (9, 11, 14):

a) *A beteg életkora.* Az ICAB szívizominfarctusba való progressziója az életkorral növekszik, 65 éves kor alatt azonban ennek hatása jelentéktelen, és 70 éves életkor felett válik szignifikánssá.

b) *A szívizom-ischaemia súlyossága.* Minél gyakoribbak az ST-eltéréssel (depresszióval vagy elevációval) járó rohamok, annál nagyobb a korai szívinfarctus vagy szívhalál kifejlődésének/beállásának valószínűsége. Folyamatos szívizom-ischaemia (fájdalommal vagy anélkül) különös veszélyeztetést mutat, mindemellett a fájdalommal járó ischaemia prediktív értéke nagyobb, mint az úgynevezett néma (silent) ischaemiáé. Az adequát kezelés ellenére a több mint 60 percig tartó fájdalom nagyon súlyos prognosztikai jel. Amennyiben a felvételkor már non-Q-MI a diagnózis, akkor nagyobb az esély a transmuralis infarctusba való progresszióra, mint ha csak instabil angina a felvételi kórisme. Végül, minél hosszabb idő telik el fájdalommentesen a kezelés folyamán, annál kedvezőbb a beteg hosszú távú prognózisa.

c) *EKG-eltérések a felvételkor.* Az ICAB-ban észlelhető EKG-eltérések többféle ST-és T-hullám abnormalitásból állhatnak, és a betegség lefolyása közben is változhat az EKG. Típusos anamnézis, a több elvezetésben észlelt mély és szimmetrikus negatív T-hullám vagy ST-szakasz-depresszió alátámasztja a kórismét. Mély negatív T-hullám, mely fájdalom hatására mérséklődik vagy megszűnik, különösen a mellső fali praecordialis elvezetésekben (V_2-V_5), subtotalis RDA-stenosisra vagy az I. diagonalis arteria közel teljes occlusiójára utal, amit az esetek többségében falmozgászavar (lokális stunning) kísér. Amennyiben a fájdalom alatt EKG-eltérés nem észlelhető, a beteg hosszú távú prognózisa általában jó, és nagy a valószínűsége, hogy a fájdalom oka nem is ICAB, hanem az valamilyen extracardialis betegségben vagy tényezőben keresendő.

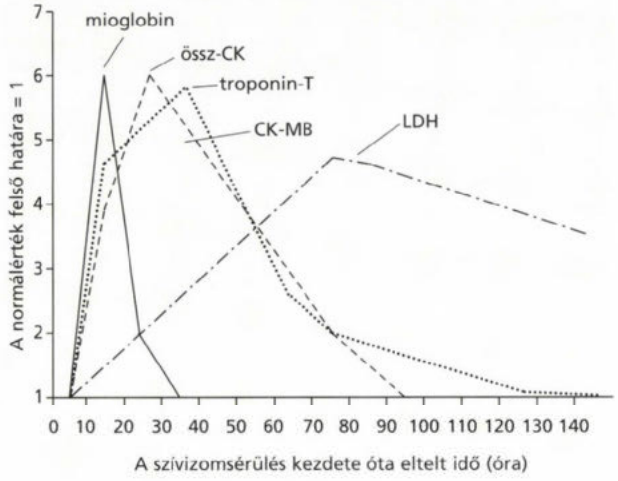
Frissen fellépett és intravénás nitrátkezelésre is fennálló ST-eleváció a transmuralis infarctus diagnózisát erősíti. Ez az az eset, ami azonnali thrombolyticus vagy PTCA-kezelést indikál.

Mellkasi fájdalom és izolált (nem mély és szimmetrikus) negatív T-hullám – különösen fiatal, középkorú nőbetegek eseteiben –, amennyiben ST-eltéréssel nem jár, gyakran társul negatív koronarogramhoz, illetve az esetek egy részében kifejezetten kanyargós coronaria arteria (többségében RDA) lefutást (coronaria kinking) találunk. Az ilyen esetek kórjóslata lényegében nem különbözik a panaszmentes és negatív EKG-val bíró betegcsoportétól.

A szívizomsérülés biokémiai markerei

A CK, az MB-CK, a troponin-T és a troponin-I valamennyien a szívizomsérülés markerei, és amennyiben ezek szintje tartósan emelkedett, akkor a beteg a nagyon veszélyeztetett csoportba tartozik még akkor is, ha a klinikai kép közben stabilizálódni látszik. Az enzimértékek csekély mértékű emelkedése valószínűleg kevéssé kiterjedt és gócos jellegű szívizomnecrosist jelez, de tudni kell, hogy az elhalás kifejlődése és az enzimtükör mozgása között néhány óra időeltolódás van. Mindez egyben azt is jelenti, hogy a klinikai tünetek és az EKG-eltérések miatt javallt kezelés megkezdését az enzimértékek korai negativitása miatt nem halaszthatjuk. Jelentősebb enzimemelkedés valódi szívizominfarctust reprezentál, az egyes laboratóriumok azonban más-más határértékeket fogadnak el a definitív infarctus diagnózisához *(1. ábra)*.

A troponin-T és a troponin-I elsősorban az ICAB nagy rizikójú betegeinek kiszűrésére használatos, a legtöbb közleményben a troponin-T-tesztet alkal-



1. ábra: A szívizomnecrosist jelző biokémiai markerek időbeni változása a szívizomsérülést követő időszakban

mazták. Ez szívizom-károsodásra érzékenyebb, mint az MB-CK-teszt. Az ICAB független prognosztikai markere, és a halálozást érzékenyebben jelzi, mint a specifikusnak tartott ST- és T-hullám-eltérések az EKG-n. Amennyiben a troponin-T-érték 0,1 mg/l felett van, úgy szívizomelhalás igazolható, és az érték további emelkedése gyakorlatilag lineáris mértékben jelzi a fokozott veszélyeztetettséget. Ezzel ellentétben, ha a troponin-T-érték 0,1 mg/l alatt van, az infarctus- vagy hirtelen szívhalál-veszélyeztetettség csekély. A kórlefolyás pontosabb ismeretére legalább két ízben, 12–24 órás eltéréssel szükséges a troponin-T-teszt elvégzése. Fontos, hogy a troponin-T-teszt a kismértékű szívizomszétesést követően már 6–8 óra múlva kórjelző, és az emelkedés több mint egy hétig tart. Mindez azt is jelenti, hogy az MB-CK-hoz képest a troponin vizsgálata egy „megnyitott diagnosztikus ablak". Az esetek egy részében, amennyiben a klinikai tünetek ezt szükségessé teszik, újabb teszt(ek) elvégzése is indokolttá válhat.

Troponin-I a nem veszélyeztetett esetekben detektálható, azaz a troponin-T-vizsgálatnál specifikusabb, ugyanakkor költségesebb is. Ezen tesztvizsgálat normális felső határértéke a módszer beállításának függvénye.

Az MB-CK esetében az infarctus fennállását a normálérték felső határát 100%-kal meghaladó enzimérték igazolja. A határértéknél magasabb, de a kritikus értéknél még alacsonyabb szintek infarctusra nem diagnosztikus értékűek, de újabb ischaemiás események bekövetkezését jelezhetik. Ilyen esetekben a troponin-T- vagy troponin-I-vizsgálat általában pozitív (9, 20).

Fokozott alvadékonyság és gyulladásos készség

A szérumfibrinogén-szint emelkedése a szervezet gyulladásos készségének nem specifikus indikátora. Magasabb szérumfibrinogén-szint esetén a vér viszkozitása is fokozott. A fibrinogén részt vesz a vérlemezke-összecsapzódás és a thrombusképződés mechanizmusában. Az emelkedett szérumfibrinogén instabil anginában önálló veszélyeztető tényező, és más prognosztikai faktorokkal közösen (troponin-T-szint, EKG-eltérések) a veszélyeztetettség mértékének megítélésére is alkalmas.

A fibrindegradációs termékek (FDP) meghatározása használható azon egyének kiszűrésére, akik thromboticus rizikója az átlagosnál nagyobb. Számos laboratóriumban rutinszerűen is értékelik, jóllehet az FDP nem a fokozott alvadás (thrombosis) specifikus markere, értéke más eredetű szívelégtelenségben is magasabb.

A C-reaktív protein (CRP) meghatározása már 20 évvel ezelőtt idejét múltnak tűnt, újabban azonban kiderült, hogy az akut coronariaeseményeknek (is) hasznos előrejelzője. Mivel nem specifikus, mint az ICAB valódi indikátora rutin diagnosztikai eszközként nem ismerhető el.

EKG-monitorozás

Egyetlen EKG-elvezetés monitorozása az ischaemiás események alatt nyilvánvalóan elégtelen, mivel ez jelentős mértékben „alulértékeli" az ischaemia mértékét. V_2- és V_5- elvezetések bipoláris monitorozása az ischaemiás események mintegy 70-85%-áról megfelelő minőségű információt ad, újabban azonban egyre inkább a Frank-vektor EKG-elvezetések (XYZ), valamint ezek folyamatos értékelése jelentik a heveny szívizom-ischaemia és különösen a thrombolyticus kezelés (thrombosis, thrombolysis, rethrombosis) komplex folyamatának időbeni és térbeni megjelenítését. A másik lehetséges felhasználási módszer a Holter-monitorozás. Ha 12–24 óra elteltével újabb ischaemiás ST-eltérés nem jelenik meg, a beteg prognózisa javult, míg ha ismételt ischaemiás történések észlelhetők, akkor a korai kilátások kedvezőtlenek.

Echokardiográfia

Az echokardiográfiás vizsgálattal meghatározott bal kamrai cjekciós frakció (EF) az ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek egy fontos prognosztikai indexe. Az ischaemiás attakok alatt észlelhető átmeneti hypokinesia vagy akinesia (lokális stunning), amit az ischaemia klinikai tüneteinek megszűnte után ép bal kamrai falmozgás követ, jellegzetes az ischaemiás periódusokra. Bal kamrafunkció-zavar, billentyűbetegség (például aortastenosis) vagy hypertrophiás cardiomyopathia fennállása a betegség lefolyása és prognózisa szempontjából is fontos.

Kibocsátás előtti (pre-discharge) terheléses vizsgálat

A betegek klinikai stabilizációját követően, hazabocsátásuk előtt hasznos eljárás a betegség lefolyásának közép- vagy hosszú távú megítélésére. A negatív vizsgálat nagy valószínűséggel kizárja a szignifikáns koszorúér-betegség fennállását (23, 27, 35). A betegek egy jelentős hányada azonban nem képes a tünetlimitált terheléses vizsgálat elvégzésére, ami már önmagában kedvezőtlen kilátásokat jelez. Amennyiben a terheléses EKG-vizsgálat mellett egy terheléses képalkotó vizsgálat eredményét additiv

módon ítéljük meg, mint például a terheléses perfusiós szcintigráfia vagy a terheléses echokardiográfiás vizsgálat eredményeit, a kombinált terheléses vizsgálatok érzékenysége és fajlagossága tovább növekszik (1, 7).

Coronaria-angiográfia

A coronariaanatómia és -dinamika jelenlegi „arany standardja", azaz kérdéses esetben a coronariaanatómia és az invazív beavatkozás megítélésének biztos alapja. Egyértelműen igazolt, hogy a 3-ér betegségben vagy bal főtörzsszűkületben szenvedő betegek veszélyeztetettsége invazív beavatkozás nélkül magasabb, mint konzervatív kezelés mellett (24). Komplex, hosszú és súlyosan meszes coronariaeltérések, valamint az erek kanyarulatos volta egymagában is magasabb rizikót feltételez, azonban a valódi veszélyeztetés az, ha a coronaria lumenében telődési hiány észlelhető, ami intracoronariás thrombus fennállására utal.

Az ICAB rizikóstratifikációja

A rizikófelméréstől elvárjuk, hogy pontos, megbízható, gyorsan elvégezhető és alacsony költségigényű legyen. Mindezek alapján a következő ajánlás tehető (25):

A) A thromboticus rizikó (akut veszélyeztettség) markerei:

a) visszatérő mellkasi fájdalom
b) ST-szakasz-depresszió
c) dinamikus ST-szakasz-eltérések
d) magas troponinérték(ek)
e) angiográfiával észlelhető thrombus

B) Az alapbetegség (hosszú távú veszélyeztetettség) markerei:

1. Klinikai markerek
   a) életkor
   b) korábbi szívizominfarctus
   c) korábbi súlyos angina
   d) diabetes mellitus
2. Biológiai markerek
   a) protein-C-szint
   b) ICAM-1-szint
3. Angiográfiás markerek
   a) bal kamrai funkciózavar
   b) coronariabetegség kiterjedtsége

IRODALOM: 1. *Amanullah, A. M., Lindvall, K., Bevegard, S.:* Exercise echocardiography after stabilization of unstable angina: correlation with exercise thallium-201 single photon emission computed tomography. Clin. Cardiol., 1992, *15,* 585-589. – 2. *Anzai, T., Yoshikawa, T., Shiraki, H. és mtsai:* C-reactive protein as a predictor on infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. Circulation, 1997, *96,* 778-784. – 3. *Arbustini, E. D. B. B., Morbini, P., Burke, A. P. és mtsai:* Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. Heart, 1999, *82,* 269-272. – 4. *Bencze, J., Hizóh, I., Kiss, R. G. és mtsa:* Az endothelfunkció zavara szívbetegekben. Klasszifikáció, diagnosztikus és therápiás lehetőségek. Orvosképzés, 2001, *76,* 210-220. – 5. *Best, P. M. J., Gersh, B. J.:* Cell adhesion molecules and inflammation in acute coronary syndromes: markers and emerging risk factors. Eur. Heart J., 2001, *22,* 1155-1159. – 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 and compared with a conservative management strategy. N. Engl. J. Med., 1998, *338,* 1785-1792. – 7. *Brown, K. A.:* Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients who respond to treatment. J. Am. Coll. Cardiol., 1991, *178,* 1053-1057. – 8. *Burke, A. P. F. A., Tang, A. L.:* Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. N. Engl. J. Med., 1997, *336,* 1276-1282. – 9. *Campbell, R. W. F., Wallentin, L., Vergheut, W. F. F. és mtsai:* Managment strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. Clin. Cardiol., 1998, *21,* 314-22. – 10. *Davies, M. J.:* The composition of coronary artery plaque. N. Engl. J. Med., 1997, *336,* 1312- 1313. – 11. *Davies, M. J., Richardson, P. J. W. N., Katz, D. R., Mann, J.:* Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br. Heart J., 1993, *69,* 377-381. – 12. *de Beer, F. C., Hind, R. C., Fox, K. M. és mtsai:* Measurement of C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. Br. Heart J., 1982, *47,* 239-243. – 13. *Falk, E.:* Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. Am. J. Cardiol., 1989, *63,* 114E-120E. – 14. *Falk, E., Fuster, V.:* Angina pectoris and disease progression (editorial comment). Circulation, 1995, *92,* 2033-2035. – 15. *Falk, E., Shah, P. K., Fuster, V.:* Coronary plaque disruption. Circulation, 1995, *92,* 657-71. – 16. *Farb, A. B. A., Tang, A. L.:* Coronary plaque erosion without rupture into the lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation, 1996, *93,* 1354-1363. – 17. *Fuster, V.:* Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Circulation, 1994, *90,* 2126-2146. – 18. *Fuster, V. B. L., Badimon, J. J., Cheseboro, J. H.:* The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 1992, *326,* 242-250. – 19. *Ghaisas, N. K., Shahi, C. N., Foley, B. és mtsai:* Cell adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina. Am. J. Cardiol., 1997, *80,* 617-619. – 20. *Gottlieb, S. S., McCarter, R. J., Vogel, R. A.:* Effect of beta blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. New Engl. J. Med., 1998, *339,* 489-479. – 21. *Haught, W. H., Mansour, M., Rothlein, R. és mtsai:* Alterations in circulating intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. Am. Heart J., 1996, *132,* 1-8. – 22. *Lange, R. A., Hills, L. D.:* Use and overuse of angiography and revascularization for acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 1998, *338,* 1838-1839. – 23. *Launbjerg, J., Fruiergaard, P., Jacobsen, H. L. és mtsa:* Long-term risk factors from noninvasive evaluation of patients with acute chest pain, but without myocardial infarction. Eur. Heart J., 1995, *16,* 30-75. – 24. *Luchi, R., Scott, L., Depree, C.:* Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. N. Engl. J. Med., 1987, *316,* 977-984. – 25. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the orce of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 2000, *21,* 1406-1432. – 26. *Moreno, P. R., Falk, E., Palacios, I. F. és mtsai:* Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. Circulation 1994, *90,* 775-778. – 27. *Nymann, I., Wallentin, L., Areslog, M. és mtsai:* Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISK Study Group. Int. J. Cardiol., 1993, *39,* 131-142. – 28. *O'Malley, T., Ludlam, C. A., Riemermsa, R. A., Fox, K. A. A.:* Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1). Potential risk factor for acute coronary syndromes. Eur. Heart J., 2001, *22,* 1226-1234. – 29. *Préda, I., Kiss, R. G.:* Instabil coronaria arteria betegség. In Heveny cardiovascularis kórképek. Szerk.: Préda, I. Medicina, Budapest, 2001, 49-65. old. – 30. *Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, J. M. és mtsai:* Inflammation, aspirin and risk of cardiac vascular disease in apparently healthy men. N. Eng. J. Med., 1997, *336,* 1014-1016. – 31. *Simpson, J. P., Fantone, J. C., Mickelson, J. K. és mtsai:* Identification of time window for therapy to reduce experimental canine myocardial injury: suppression of neutrophyl activation during 72 hours of reperfusion. Circ. Res., 1988, *63,* 1070-1079. – 32. *Sturk, A., Hack, C. E., Aarden, L. A. és mtsai:* Interleukin-6 release and acute-phase reaction in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. J. Lab. Clin. Med., 1992, *119,* 5749-5751. – 33. *Tataru, M. D., Heinrich, J., Junker, R. és mtsai:* C-reactive pro-

tein and severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. Eur. Heart J., 2000, *21*, 1000-1008. – 34. *Toschi, V., Gallo, R., Lettinó, M. és mtsa:* Tissue factor predicts the thrombogenicity of human atherosclerotic components. Circulation, 1997, *95*, 594-599. – 35. *Wicox, I., Freedman, S. B., Allman, K. C. és mtsai:* Prognostic significance of predischarge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. J. Am. Coll. Cardiol., 1991, *18*, 677-683. – 36. *Willerson, J., Golino, P. E. J., Campbell, W. és mtsa:* Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. Circulation, 1989, *80*, 198-205. – 37. *Yamazaki, T., Seko, Y., Tamatani, T. és mtsai:* Expression of intercellular adhesion molecule-1 in rat heart with ischemia/reperfusion and limitation of infarct size by treatment with antibodies against cell adhesion molecules. Am. J. Pathol., 1993, *143*, 410-418.

(Préda István dr., *Budapest*, Szabolcs u. 33–35. 1135)

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

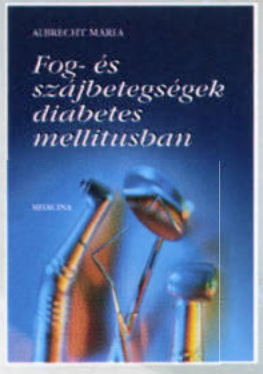
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



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

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



Albrecht Mária

Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet.

A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

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

MEDICINA

sanofi~synthelabo

MÉLYVÉNÁS TROMBÓZIS...

MEGELŐZÉS + KEZELÉS =

Fraxiparine®

KIS MOLEKULATÖMEGŰ HEPARIN ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐBEN

ELSŐKÉNT MAGYARORSZÁGON!



- Egyszerű, hatékony, biztonságos
- Gyors, egyenletes felszívódás sc. alkalmazás esetén
- Kisebb fájdalom, kevesebb haematoma
- Otthoni profilaxisra, valamint intézetben megkezdett terápia kórházon kívüli folytatására is alkalmas
- Az alvadási paraméterek laboratóriumi monitorozása nem szükséges
- 90%-os OEP-támogatással rendelhető

Az alkalmazási előirat OGYI eng. száma: 8253/41/90.

Sanofi-Synthélabo Rt. 1045 Budapest, Tó utca 1-5. P. O. Box: Hungary-1325 Budapest, Pf.110
Tel.: (361) 370-4007 – Fax: (361) 370-2790 • Információs Szolgálat: 370-0805

Hodgkin-lymphomák: a patogenezis és a patomorfológia mai értelmezése

Pajor László dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet (igazgató: Pajor László dr.)

A szerző rövid történeti áttekintést ad a Hodgkin-kór értelmezéséről, majd bemutatja a korábbi osztályozások tükrében a ma Hodgkin-lymphomának nevezett, valójában két entitást magábafoglaló betegség legújabb, REAL/WHO klasszifikációját. A patogenezisében különböző klasszikus Hodgkin-lymphoma, valamint a nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma (nodularis paragranuloma) patomorfológiai, fenotipikus és klinikopatológiai jellegzetességeinek tárgyalása mellett kiemelten foglalkozik a két alapentitás differenciáldiagnosztikájával, valamint a nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma és a nodularis lymphocytadús klasszikus Hodgkin-lymphoma elkülönítő jegyeivel. Az elmúlt évtized kutatási eredményeit összefoglalva bemutatja a két Hodgkin-lymphoma eltérő patogenezisének mai értelmezését. Ennek lényege, hogy bár mindkét Hodgkin-lymphoma daganatsejtjei tüszőfázison áthaladt, somaticus hypermutációt mutató B-sejtekből származnak, a klasszikus Hodgkin-lymphoma daganatsejtjei teljes fenotipikus átalakulás mellett funkcionális immunglobulin génnel nem rendelkeznek, a nodularis paragranuloma daganatsejtjei viszont a B-fenotípust megtartva továbbra is antigénszelekció alatt állnak. Az etiológiát tárgyalva rövid összefoglalást ad az Epstein–Barr-vírus szerepéről.

Kulcsszavak: Hodgkin-lymphoma, klasszifikáció, morfológia, immunfenotípus, molekuláris patogenezis

Hodgkin lymphomas: current presentation of pathogenesis and pathomorphology. Brief summary of the history of Hodgkin disease as well as presentation of the current REAL/WHO classification of the Hodgkin lymphoma actually including two diseases entities is given. Beside the morphological, phenotypical and clinicopathological characterization of the classical as well as the nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma emphasis is placed on the differential diagnostics of the two basic types of Hodgkin lymphomas as well as on that of nodular paragranuloma versus nodular lymphocyte rich classical Hodgkin lymphoma. Summarizing the last decade's progress in research the current understanding of the pathogenesis of Hodgkin lymphomas is presented. The key elements of it is that although the tumor cells of both Hodgkin lymphomas arise from B-cells having passed the germinal center phase and exhibiting somatic hypermutation, the tumor cells of classical Hodgkin lymphoma do not have a functional immunoglobulin gene, but show a thorough phenotypic change, whereas the tumor cells of nodular paragranuloma preserve the B-phenotype and being under antigen selection pressure. The role of Epstein-Barr virus in the etiology is also introduced.

Key words: Hodgkin lymphoma, classification, morphology, immunophenotype, molecular pathogenesis

Rövidítések: ALCL = anaplásziás nagy- (large) sejtes (cell) lymphoma; CG = centrum germinativum; cHL = klasszikus (classical) Hodgkin-lymphoma; DLBCL = diffúz nagy (large) B-sejtes (cell) lymphoma; EBER = Epstein–Barr korai (early) RNS; EBV = Epstein–Barr-virus; FDC = folliculus dendriticus sejt (cell); FISH = fluoreszcens in situ hibridizáció; FL = follicularis lymphoma; H/TCRBCL = histiocyta/T-sejt-(cell) dús (rich) B-sejtes (cell) lymphoma; HE = hematoxilin-eozin; HHV = humán herpesvirus; HL = Hodgkin-lymphoma; HRS = Hodgkin, Reed–Sternberg; Ig = immunglobulin; L & H = lymphocyta- és histiocytaszerű; LDHL = lymphocytadepléciós Hodgkin-lymphoma; LMP = latens membránprotein; LRcHL = lymphocytadús (rich) klasszikus Hodgkin-lymphoma; MC = kevert sejtes (mixed cellularity); MG = metilált Giemsa; ML = malignus lymphoma; nLPHL = nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma; nLRcHL = nodularis LRcHL; NS = nodularis sclerosis; OM = „ongoing" mutáció; PCR = polimeráz lánc- (chain) reakció; PTGC = progresszíven transzformált germinális centrum; sIg = sejtfelszíni Ig; T/HRBCL = T/histiocytadús (rich) B-sejtes (cell) lymphoma; VH = Ig nehéz lánc gén variábilis régió

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A legrégebben leírt és külön entitásként felismert, hagyományosan Hodgkin-kórnak nevezett malignus lymphomáról szóló áttekintés címében szereplő Hodgkin-lymphoma megjelölés – méginkább a többesszám használata – talán szokatlan a szakterületen nem specializált orvos számára. A Hodgkin-kór helyett a Hodgkin-lymphomák elnevezés használata az utóbbi évtized egyik leglátványosabb és legeredményesebb tumorbiológiai felismerése kapcsán jogosult. A Hodgkin-kórra vonatkozó morfológiai, feno- és genotípusvizsgálatok alapján tisztázódott, hogy a Hodgkin-kór két, patogenezisében élesen elkülönülő daganatféleségre, a nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphomára (nLPHL, nodularis paragranuloma) és a klasszikus Hodgkin-lymphomára (cHL) osztható. Hangsúlyozandó, hogy ezen kutatások leghatásosabb fegyverének az *in situ* molekuláris technológia bizonyult. Ennek során morfológiai és/vagy immunmorfológiai kontroll alapján szö-

vetből izolált egyes sejtek molekuláris genetikai vizsgálatára nyílt lehetőség. Ez a technológia a patológiai kutatások számos területén valószínűsíthetően további jelentős eredményekhez vezet, de az „egy sejt genetika" típusú onkopatológiai vizsgálatok prototípusa a Hodgkin-kórra vonatkozó marad. Ezért, továbbá, mert az utolsó magyar nyelvű, a Hodgkin-kór klinikopatologiájára vonatkozó átfogó áttekintés kb. 1/4 évszázados (31), időszerűnek látszik a jelenlegi ismeretek összefoglalása.

A Hodgkin-lymphoma (HL) több szempontból is figyelemre méltó betegség. A nyugati világban az egyik leggyakoribb malignus lymphomát (ML) *Thomas Hodgkin* 1832-ben írta le elsőként, mint önálló entitást (23). A Hodgkin-kór elnevezés *Samuel Wilks*től (1865) származik (69). A HL volt az első gyógyítható malignus lymphoma, és kevés olyan betegség van, melynek első klinikopatológiai osztályozásából oly sok alapelv ma is érvényes, a legújabb, REAL (Revised European American Lymphoma classification)/WHO klasszifikációban is megtalálható (18, 19, 26, 39). A Hodgkin-kór elnevezést a betegség eredetileg azért kapta, mert az etiológia, az elváltozás malignus vagy infektív természete bizonytalan volt. Mára azonban a betegség hisztogenezise világossá vált: monoklonális B-sejt eredet bizonyítható a két HL csaknem minden esetében. Míg azonban a cHL-ban a daganatos óriássejtek (Hodgkin- és Reed–Sternberg-, HRS-sejtek) immunglobulin- (Ig-) szintézisre nem képes, „bénult" B-sejtek, addig nLPHL-ban az Ig gén(ek) intakt(ak) és funkcionál(nak). Az egyértelmű B-sejt eredet miatt a WHO (1999) javasolta a Hodgkin-kór elnevezést Hodgkin-lymphomára változtatni. Méltányolva azonban a betegség hosszú vizsgálatának történetét, a Hodgkin-kór elnevezést továbbra is elfogadható szinonimának tartja.

Osztályozás, diagnosztikus alapelvek

A HL a legtöbb malignus tumortól elsősorban sajátságos sejtösszetételében különbözik: egy vegyes, reaktív, inflammatoricus sejtes háttérben a daganatos sejtek aránya feltűnően alacsony (általában kevesebb, mint 1%). A 80-as évek vizsgálatai kimutatták, hogy a nLPHL-ra jellemző daganatsejtek expresszálnak B-sejtes antigéneket, míg a HRS-sejtek a klasszikus HL nodularis sclerosis (NS) és kevert sejtes (MC) típusaiban nem (49). Ez ahhoz a feltételezéshez vezetett, hogy a nLPHL (a rá jellemző indolens klinikai lefolyást is figyelembe véve) valójában egy mérsékelt malignitású B-sejtes ML. Későbbi tanulmányok azonban igazolták, hogy a HRS-sejtek a klasszikus HL NS- és MC-típusaiban is expresszálhatnak esetenként B-sejtes antigéneket és – hasonlóan a nLPHL daganatsejtjeihez – klonális Ig génátrendeződést mutatnak (11, 37, 71, 72). Továbbá, a nLPHL és a cHL közös jellemzője a reaktív sejtes háttérben előforduló daganatsejtek nagyon alacsony aránya. Végül, a nLPHL egy régióra lokalizálódó és a legtöbb indolens B-sejtes ML-val szemben nem disszeminálódó betegség. Annak ellenére tehát, hogy a nLPHL és a cHL B-sejtes eredete egyértelműen igazolt, a két HL hasonló és sajátságos klinikopatológiai jellegzetességeit figyelembe véve a legújabb REAL/WHO osztályozás a többi (nem Hodgkin) B-sejtes ML-tól elkülöníti és együttesen külön kategóriába helyezi.

A REAL/WHO és a korábbi osztályozások közötti legfontosabb különbségek *(1. táblázat)*:

1. A négy, évtizedekkel korábban leírt morfológiai típus (nodularis paragranuloma, nodularis sclerosis, kevert sejtes, lymphocytadepléció) létezését rögzíti, de először az osztályozások történetében a tradicionális Hodgkin-kórt két, patogenezisében elkülönülő Hodgkin-lymphomára, a nLPHL-ra (nodularis paragranuloma) és a cHL-ra osztja. Az első entitással kapcsolatban fontos megjegyezni, hogy a lymphocytapredominancia önmagában nem elegendő ahhoz, hogy egy elváltozást nLPHL-nak diagnosztizáljunk. A lymphocytatúlsúlyos, de a cHL morfológiáját és fenotípusát mutató HRS-sejtekkel bíró esetek leírására vezették be a cHL-n belül a lymphocytadús klasszikus Hodgkin-lymphoma (lymphocyte rich classical Hodgkin lymphoma, LRcHL) kategóriát.

2. Korábban a kevert sejtes (MC) forma nehezen osztályozható elváltozásokat is magában foglaló heterogén csoport volt. A REAL/WHO az MC kategóriát típusos esetekre tartja fenn, a többit a nem osztályozható cHL kategóriába helyezi.

3. Az osztályozások történetében először került be a HL definíciójába az immunfenotípus.

Az alábbiakban összefoglaljuk a nLPHL és a cHL legjellemzőbb klinikopatológiai tulajdonságait, majd a két Hodgkin-lymphoma, illetve ezek altípusainak morfológiai, fenotípus, genotípus, patogenetikai és etiológiai jellegzetességeit részletezzük. A Hodgkin-lymphoma teljes patológiai differenciáldiagnosztikájának képi demonstrációjára nem vállalkozhat a jelen áttekintés, de a Hodgkin-lymphomán belül leg-

1. táblázat: A Hodgkin-kór/lymphoma osztályozásai

1966 Lukes és Butler (38)	1966 Rye-konferencia (40)	1994/1999 REAL/WHO klasszifikáció
Lymphocytás és/vagy histiocytás, nodularis	Lymphocytapredominancia	Nodularis lymphocytapredominancia
		Klasszikus Hodgkin-lymphoma
Lymphocytás és/vagy histiocytás, diffúz		Lymphocytadús klasszikus HL
Nodularis sclerosis	Nodularis sclerosis	Nodularis sclerosis
Kevert sejtes	Kevert sejtes	Kevert sejtes
Diffúz fibrosis	Lymphocytadepléció	Lymphocytadepléció
Reticularis		Nem osztályozható klasszikus HL

2. táblázat: A klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) és a nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma (nLPHL) morfológiai és immunfenotipikus jellemzői

Jellegzetesség	cHL	nLPHL
Növekedési mintázat	Diffúz, interfollicularis, noduláris	Noduláris (legalább részben)
Tumorsejtek	Diagnosztikus HRS sejtek és variánsaik	„L + H" sejtek
Sejtes háttér	Lymphocyták, histiocyták, eosinophilek, plazmasejtek	Lymphocyták, histiocyták
Fibrosis	Gyakori	Ritka
CD15	+	–
CD30	+	–
CD20	–/+	+
CD45	–	+
EMA	–	+
EBV (a HRS-sejtekben)	+ (~50%)	–
Reaktív lymphocyták	T-sejt > B-sejt	B-sejt > T-sejt
CD57+ rozettaképző T-sejtek	–	+
Ig gének („egy sejt" PCR)	Átrendeződött, klonális, mutált, „nem funkcionális"	Átrendeződött, klonális, mutált („ongoing"), funkcionális

több differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentő progresszíven transzformált germinális centrum (PTGC) vs. nLPHL vs. LRcHL morfológiájának és immunmorfológiájának lényegi elemei bemutatásra kerülnek.

Nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma (nLPHL)

Morfológia. A legalább részlegesen nodularis növekedési mintázat kritérium. A nLPHL-ra jellemző daganatos HRS-variánsokat L & H (lymphocyta-histiocyta) vagy „pattogatott kukorica", „pop-corn" sejteknek hívják a morfológiai hasonlóság alapján. Valójában „felrobbant" centroblastoknak felelnek meg: a vesicularis, polylobált mag, kisméretű, általában a maghártya mellett elhelyezkedő magvacskák jellemzőek. A reaktív sejtes hátteret döntően kis B-lymphocyták képezik, centrum germinativum (CG) nem azonosítható, epithelioid histiocyták csoportokban nagyobb számban is elhelyezkedhetnek, plazmasejtek, eosinophil és neutrophil granulocyták nem jellemzőek (44, 48).

Immunfenotípus. Az L & H sejtek CD19, 20, 22, 45, EMA, J-lánc, bcl-6 továbbá CD40 és CD86 (B7) pozitívak, CD15 és CD30 negatívak. Klonális könnyűlánc-expressziót mutatnak, mely azonban csak *in situ* vagy „egy sejt genetikai" módszerekkel mutatható ki. A klonális génátrendeződés általában nem mutatható ki teljes szövet DNS-extraktumból (az Ig génátrendeződés PCR-technika érzékenysége kb 10^{-2} a poliklonális B-sejtekhez viszonyítva). Fontos körülmény azonban, hogy gyenge intenzitású klonális Ig génátrendeződés (PCR) önmagában nem szól nLPHL ellen (és ez cHL-ra is igaz). A nodulusok döntő részét kis, reaktív, poliklonális, IgM, IgD, CD23 pozitív, CD5 negatív köpenyzóna fenotípusú B-sejtek képezik. Prominens follicului dendriticus sejt (FDC) hálózat (CD21 és CD23 pozitív) lehet jelen, de a CD23 jelölődés a progresszíven transzformált germinális centrumokban (l. alább) csökkenhet és a nLPHL-ban el is tűnhet. A nodulusokban CD3, 4, 57 pozitív T-sejtek találhatók alacsony számban, ezek rozettákat képeznek az L & H sejtek körül és együttesen a jellegzetes „molyrágás" (moth-eaten) mintázatot képezik. A rozettákat képező T-sejtek nagy többsége CD40L negatív, így – bár az L & H sejtek CD40 pozitívak – CD40/CD40L típusú T-B interakció – szemben a cHL HRS sejtjeivel – nem valószínű (10, 17, 35, 56, 65) *(2. és 3. táblázat, 1. ábra).*

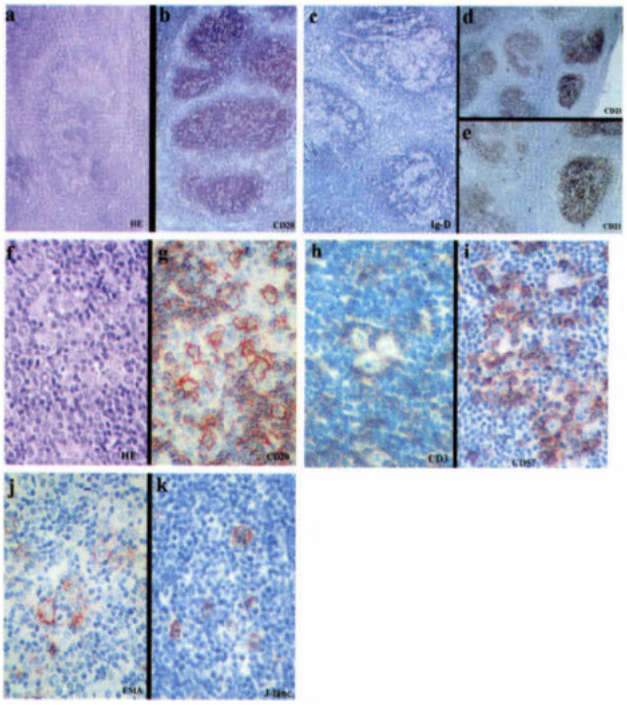
3. táblázat: A klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) és a nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma (nLPHL) klinikai jellemzői

Jellegzetesség	cHL	nLPHL
Koreloszlás	Bimodális (NS)	Unimodális
Férfi arány (%)	NS: 50%, MC: 70%	70%
Lokalizáció	Mediastinum, hasüreg, lép	Perifériás nyirokcsomó
Stádium	Gyakran II. vagy III.	Általában I.
B-tünetek	40%	< 20%
Lefolyás	Agresszív, gyógyítható	Indolens, késői relapsus
DLBCL gyakoriság	< 1%	2–7%

NS = nodularis sclerosis; MC = kevert sejtes; DLBCL = diffúz nagy B-sejtes lymphoma

Progresszíven transzformált germinális centrumok (PTGC). A PTGC jelentősen megnagyobbodott, follicului-szerű képződmény, melyben azonban a follicului stratifikálódása nem ismerhető már fel, a szerkezet elmosott, a képződményt CG- és köpenyzónasejtek, valamint prominens FDC-hálózat alkotja. L & H sejtek nincsenek jelen *(2. ábra).* PTGC a nLPHL esetekben, ugyanazon nyirokcsomóban kb 20%-ban lehet jelen, de lymphoma nélkül is előfordul (51, 52). PTGC megjelenése esetén magasabb a nLPHL kialakulásának a valószínűsége. A PTGC-t a nLPHL előfutárának, „form fruste" alakjának tartják, ezt azonban eddig még *in situ* molekuláris módszerekkel sem sikerült bizonyítani (l. alább).

nLPHL és diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL). A DLBCL incidenciája nLPHL-ban 2–6,5% (13, 35, 46). Ez a DLBCL nem különbözik morfológiájában más hasonló típusú lymphomától, de a prognózisa jobb. A DLBCL sikeres kezelése esetén a nLPHL recidiválhat.



1. ábra: Nodularis lymphocyta-predomináns Hodgkin-lymphoma (nLPHL). Nagyméretű és változatos alakú nodulusokból épül fel **(a, b, c)**, melyeket nagy többségben reaktív, kisméretű, köpenyzóna fenotípusú B-lymphocyták alkotnak, közöttük elszórtan nagy és világos citoplazmájú, reaktív histiocyta **(b, c)** valamint a nodulusok egészére kiterjedő CD21 és CD23 pozitív folliculus dendriticus sejthálózat **(d, e)** ismerhető fel. A nodulusok reaktív sejttömegében elszórtan, néha nagy számban, nagyméretű, vezikulált, polilobált magvú L & H sejt található **(f)**, melyek CD20, EMA és J-lánc pozitívak **(g, j, k)**, körülöttük reaktív CD3 és CD57 pozitív T-sejtek rozettákat alkotnak **(h, i)**, mely együtt a jellegzetes „molyrágás" mintázatot alkotja. a, b, c, d, e: 20 x; f, g, h, i, j, k: 200 x

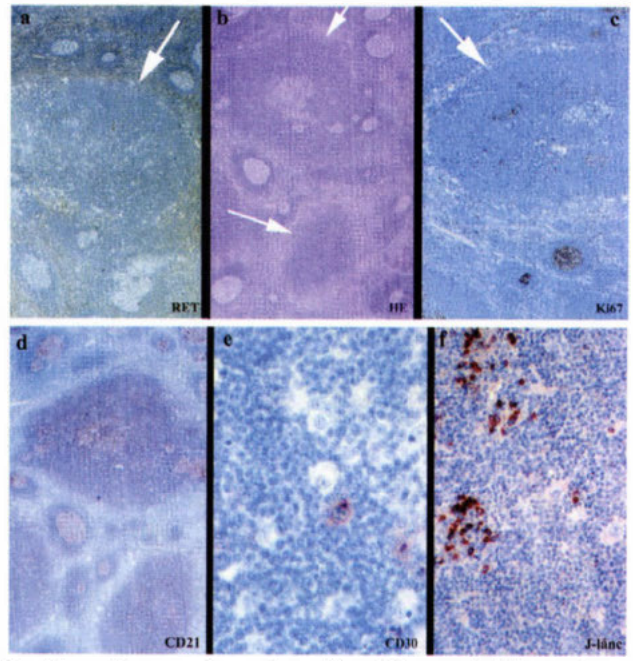
Klinikai jellemzők. A nLPHL a HL-k 5%-át képezi. Általában izolált perifériás nyirokcsomó érintett, alacsony stádium (I. vagy II.), 90%-os 10 éves túlélés jellemző, a késői és többszörös relapsus gyakoribb, mint más lymphomáknál (17).

Klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL)

A cHL-t a nodularis sclerosis (NS), kevert sejtes (MC) vagy lymphocytadepletió (LD) cellularis hátterében elhelyezkedő jellegzetes és pathognomicus megjelenésű HRS-sejtek jellemzik. A HRS-sejtek CD30 és CD15 pozitívak, B-sejtes markerekkel általában negatívak *(2. és 3. táblázat)*. Az immunfenotípus, a genetikai jellegzetességek, valamint a patogenezis mindegyik cHL szubtípusban ugyanaz, ezért együtt tárgyaljuk őket.

Nodularis sclerosis Hodgkin-lymphoma (NS-HL)

Morfológia. Legalább részleges, a tokkal is összefüggő fibrosus kötegek által elkülönült nodulusok révén létrehozott nodularis mintázat jellemző. A diffúz területek valamint a necrosisok is gyakoriak. Ritka esetekben a nodularis és diffúz növekedési mintát mutató tumormasszában a vaskos fibrosus kötegek hiányoznak. Ezt „cellularis fázisú" NS-nak nevezik, mely morfológiailag elkülönült formát képez nLPHL-val szemben (17, 40, 41). Multilobált magvú, kis nucleolusú, bőséges halovány cytoplasmájú, a beágyazási procedúrára érzékeny, zsugorodó, így világos udvarral körülvett daganatsejtek, az ún. lacunaris sejtek jellemzőek. A patológiai gradus megadása (az atípusos sejtek száma alapján I. vagy II.; az utóbbi úgy is ismert, mint a NS syncytialis vagy lymphocytadepléciós formája) prognosztikai relevancia hiányában nem követelmény a WHO-klasszifikációban (7, 58, 70).



2. ábra: Progresszíven transzformált germinális centrum (PTGC). Megtartott nyirokcsomó alapszerkezet, típusos szekunder tüszők mellett egy, vagy több nodularis képlet (→) van jelen **(a, b, c)**. A nodulusok egész területén follikulus dentritikus sejthálózat **(d)** és proliferáló, Ki-67 pozitív **(c)** centrum germinativum sejtek találhatók, de szabályos centrum germinativum nem ismerhető fel. L & H morfológiájú sejtek nincsenek, J-lánc immunreakció mellett csak a szórványos előforduló plazmasejtek pozitívak **(f)**, CD30 pozitív sejtek lehetnek **(e)**, ezek azonban nem mutatnak HRS sejt morfológiát, a proliferáló, blast típusú centrum germinativum sejteknek felelnek meg. a, b, c, d: 20 x; e: 400 x; f: 200 x

Klinikai jellemzők. A HL leggyakoribb (60-80%) szubtípusa az iparilag fejlett országokban. Elsősorban serdülőkorúak és fiatal felnőttek érintettek, a mediastinum valamint más supradiaphragmaticus lokalizáció típusos.

Kevert sejtes Hodgkin-lymphoma (MC-HL)

Morfológia. Általában diffúz vagy enyhén lebenyezett szövetproliferatum, melyben a kötegeket alkotó kötőszöveti állomány, valamint a FDC-hálózat hiányzik. A HRS-sejtek egy- vagy többmagvú, jellegzetesen nagyméretű, zárványszerű magvacskájú sejtelemek.

Klinikai jellemzők. A HL 15-30%-a esik ebbe az alcsoportba. Bármely életkorban előfordulhat, de a NS-ra jellemző fiatal felnőttkori halmozódás itt hiányzik. A hasi nyirokcsomók és a lép érintettsége típusos, a mediastinalis prezentáció ritka.

Lymphocytadepléciós Hodgkin-lymphoma (LDHL)

Morfológia. Diffúz folyamat, mely a kiterjedt necrosisok és fibrosis miatt gyakran hypocellularis. A sokszor bizarr, „sarcomatosus" formákat is tartalmazó, nagyszámú HRS-sejt jelenléte, valamint a nem specifikus gyulladásos sejtelemek alacsony aránya vagy hiánya jellemzőek. Esetenként a HRS-sejtek és variánsaik összefüggő lemezekben helyezkednek el, melyet a LDHL „reticularis variánsának" is neveznek (45). Az utóbbit nehéz lehet elkülöníteni anaplasiás nagysejtes lymphomától (ALCL) (17, 59).

Klinikai jellemzők. A HL legritkább típusa, gyakorisága kb. 1%. Idősebb emberekben, AIDS-betegekben és a fejlődő országokban gyakoribb. Az abdominalis lymphadenopathia a máj, lép és a csontvelő egyidejű érintettségével – tehát az előrehaladott stádium – típusos, de a kezelés hatékonysága nem különbözik más altípusokban tapasztaltaktól (17, 29).

A cHL immunfenotípusa

A HRS-sejtek klasszikus fenotípusa cHL-ban a CD15 és CD30 pozitivitás mellett a CD45 negativitás. Ez azonban nem kizárólagos jellegű. Nagy tanulmányokban a cHL esetek 96%-a CD30, 83%-a CD15 és 5%-a CD20 pozitív. A legállandóbb fenotipikus jelleg a CD30 pozitivitás és CD45 negativitás. A fentieken túl a HRS-sejtek expresszálnak CD25, HLA-DR, ICAM-1, CD95 (apo-1/fas) antigéneket, CD40 és CD86 (B7) B-sejt-aktivációs és T-sejt-interakciós molekulákat is. A nLPHL-val szemben a cHL atípusos sejtjei negatívak a centrum germinativum B-sejtjeire jellegzetes bcl-6 proteinre, míg az EBV pozitív esetekben a daganatsejtek expresszálnak EBV latens membránproteint (LMP-1), de EBNA2-t nem. A HRS-sejteket körülvevő T-sejtek expresszálnak CD40 ligandot és a CD86 ligandját, a CD28-at (17).

Immunfenotípus és prognózis cHL-ban

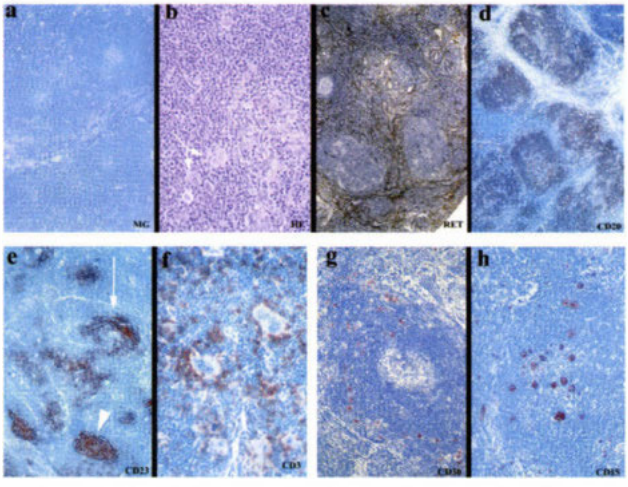
A CD15–, CD30+ fenotípus szignifikánsan rosszabb prognózist jelent, de a CD15+, CD30+ esetekben a CD20 koexpresszió nem befolyásolja a prognózist. Ezres nagyságrendű tanulmányában a German Hodgkin Study Group (GHSG) elismerte és 1,6%-ban kimutatta a CD15–, CD30–, CD20+ cHL fenotípust is. Ezen esetek prognózisa a legrosszabb (de ezen fenotípus elkülönítése T/HRBCL-től nehéz és továbbra is vita tárgya) (64).

Genetikai rendellenességek cHL-ban

FISH-technikával a cHL minden típusában kimutathatók klonális numerikus aberrációk. Bcl-2 átrendeződést polimeráz láncreakcióval kimutattak cHL-ban teljes szövet DNS-ből kiindulva, de t(14;18) citogenetikai eltérést a tumorsejtekben nem. Az álpozitivitás feltehetően a PCR érzékenységének tulajdonítható, és a reaktív, maradvány csíracentrumsejtekből (melyekben alacsony frekvenciával előfordul a transzlokáció) származik (5, 17, 61). A t(2;5)-re (az ALCL pathognomicus transzlokációja) a HRS-sejtek negatívak (67).

Lymphocytagazdag (rich) klasszikus Hodgkin-lymphoma (LRcHL)

Morfológia. Morfológiai szempontból és immunfenotípusában is klasszikus HRS-sejteket felvonultató HL bizonyos eseteiben nem T-, hanem dominánsan B-lymphocytás az aspecifikus sejtes háttér, és az eosinophilek is hiányoznak. Ezt a formát a REAL/WHO lymphocytadús (rich) klasszikus Hodgkin-lymphomának (LRcHL) nevezi. A helyzetet bonyolítja, hogy a LRcHL esetek nagyobb része nodularis növekedési mintázatot mutat, a nodularis képletek alapvetően B-lymphocytákból állnak, bennük regrediált centrum germinativum, FDC-hálózat található, és az ezek körüli kiszélesedett köpenyzónában és/vagy az interfollicularis területeken helyezkednek el az egyébként klasszikus HRS-sejtek *(3. ábra)*. Ez az a forma, ahol a legjobban tetten érhető morfológiailag a cHL keletkezése, tüszősejt eredete: egy mutált (l. később) centrum germinativum B-sejt teljes fenotipikus átalakulással daganatsejtté válik, az eredeti tüszőstruktúra azonban még részlegesen megtartott. A LRcHL ezen formáját a fentiek miatt eredetileg „follicularis Hodgkin-lymphoma"-ként írták le, ma nodularis LRcHL-nak (nLRcHL) nevezzük (4). A nLRcHL pusztán morfológiailag nagyfokban hasonlít



3. ábra: Nodularis lymphocyta dús klasszikus Hodgkin lymphoma (nLRcHL). Zömében reaktív, kisméretű, CD20 pozitív lymphocytákból felépülő nagy nodularis képletek jellemzik **(d)**, melyekben excentrikusan elhelyezkedő, atrophiás centrum germinativumok találhatók **(a, b, c)**. A csíracentrum maradványok körüli kiszélesedett köpenyzónában HRS morfológiájú **(b, →)**, CD30 és CD15 pozitiv daganatsejtek **(g, h)** helyezkednek el, melyek körül CD3 pozitív (de CD57 negatív) reaktív kis T-lymphocyták rozettákat képezhetnek **(f)**. Az atrophiás CG-ok területében a follikuláris dendritikus sejt hálózat kondenzált, a nodulusok többi részén expandált **(e, →)**. Maradvány, reaktív szekunder follikulusok előfordulhatnak **(e, ▸)**. a, d, e: 20 x; c: 40 x; g, h: 100 x; b: 200 x; f: 400 x

a másik, nodularitást mutató Hodgkin-lymphomához, a nLPHL-hoz (nodularis paragranulomához). Ezt jól tükrözi az, hogy egy közelmúltban végzett tanulmányban 388 eredetileg nodularis paragranulomának (nLPHL) véleményezett eset diagnózisát csak 56,5%-ban (!) lehetett megerősíteni, a maradék, több, mint 40% valójában nLRcHL-nak felelt meg (1). A differenciáldiagnosztika számos morfológiai és fenotipikus sajátság figyelembevételén alapszik *(4. táblázat)*. A LRcHL-nak három formája van:

I. 70%-ban nodularis (nLRcHL vagy „follicularis" HL, mely nem a cellularis NS-HL korai alakja, mediastinalis érintettség nem jellemző),

II. 23%-ban interfollicularis,

III. 7%-ban diffúz.

Klinikai jellemzők. A LRcHL a Hodgkin-lymphoma 6%-át képviseli. A LPHL és a LRcHL nagyfokban hasonló a B-tünetek, a klinikai stádium, a szervi érintettség, valamint a prognózis vonatkozásában (miközben a patogenezis alapvetően más; l. később). A legfontosabb különbség a LRcHL és a többi cHL forma között az, hogy az előbbiben a B-tünetek nem jellemzőek, a stádium a betegség kezdetén alacsony, általában egy perifériás nyirokcsomó-régió érintett. Mindezek arra utalnak, hogy a LRcHL a cHL egy önálló szubtípusa (17, 64, 65).

A klasszikus Hodgkin-lymphoma differenciáldiagnosztikája

A nLPHL mellett (l. fent) két nem Hodgkin-lymphoma entitás mutathat jelentős morfológiai hasonlóságot nem csak a cHL-hoz, de egymáshoz is: *i.* T-sejtes ALCL valamint *ii.* a diffúz nagy B-sejtes lymphoma anaplasiás, ill. histiocyta/T-sejt-gazdag variánsa. A *4. a ábrán* feltüntetett immunfenotípus (mely azonban nem 100%-os érvényű) segíthet a differenciáldiagnosztikában. Ugyanezen daganatok potenciális patogenetikai kapcsolatát vizsgálva megállapítható, hogy a T-sejtes ALCL valamint a nLPHL a cHL-tól elkülönülő entitások, míg patogenetikai kapcsolat feltételezhető a DLBCL és a cHL illetve a DLBCL és a nLPHL között *(4. b ábra)*.

Sejteredet és klonalitás cHL-ban

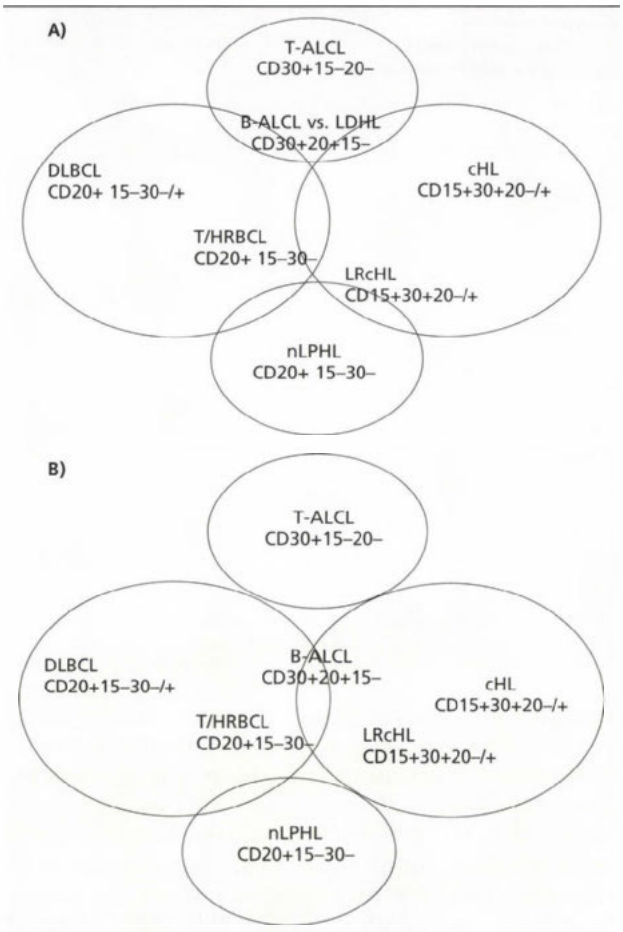
Teljes szövetből nyert DNS-en végzett, immunglobulin (Ig) és T-sejt-receptor (TCR) génátrendeződés irányú Southern blot és PCR vizsgálatok nem tisztázták a HRS-sejtek eredetét (nem is tisztázhatták, figyelembe véve ezen módszerek magas specificitását, de alacsony szenzitivitását és azt a tényt, hogy a HRS-sejtek az összes sejtelem általában kevesebb, mint 1%-át alkotják). A választ az „egy sejt" molekuláris genetikai vizsgálatok adták meg (60).

„Egy sejt" genetikai vizsgálatok. Néhány – reaktív sejtes kontaminációnak betudható – ellentmondó vizsgálatot követően a HRS-sejtek és variánsai B-sejtes eredete cHL-ban igazolást nyert. *Rajewsky és mtsai* 13 vizsgált esetében 12-ben valamint *Stein és mtsai* 25 esetéből 24-ben klonális Ig génátrendeződés volt kimutatható a HRS-sejtekben (24, 30, 37). A néhány százalék, klonális Ig génátrendeződést nem mutató eset hisztogenezise továbbra is bizonytalan, T-sejt eredet merül fel.

4. táblázat: A nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma (nLPHL) és a nodularis lymphocytadús klasszikus Hodgkin-lymphoma nLRcHL differenciáldiagnózisának morfológiai és fenotipikus kritériumai

	nLPHL	nLRcHL
Reaktív sejtes háttér		
Hisztológia		
A nodulusok kis lymphoid elemekből épülnek fel	+	+
Atrófiás centrum germinatívumok	–	+ (excentrikus elhelyezkedésű)
Epitheloid sejtes halmazok	+	+/–
Granulocyták hiánya	+	+
Nodulusokat körülvevő keskeny heges kötegek	–/+	–/+
Immunhisztológia		
B sejtekből felépülő nodulusok	+	+
CD57+ T-sejtek	+	–/+
CD57+ sejtek (rozettaképzés)	+	–
CD3+ sejtek (rozettaképzés)	+	+
CD21+ FDC-hálózat	A nodulus egészére kiterjedő, expandált hálózat	Az atrofikus CG-ban kondenzált hálózat (expandált a maradvány köpenyzónában)
Daganatsejtek		
Morfológia		
L + H („popcorn") sejtek	+	+/–
Klasszikus HRS-sejtek	–/+	+
Immunhisztológia		
CD20	+ (98%)	–/+ (32,5%)
CD79a	+ (80%)	–/+ (8,7%)
J-lánc	+ (91.5%)	– (0%)
CD30	– (0%)	+ (92,5%)
CD15	– (0%)	+ (81%)
EMA	+/– (54%)	–/+ (2,5%)
EBER transzkriptum	– (0%)	–/+ (41%)

CG = centrum germinatívum



4. ábra: A klasszikus Hodgkin-lymphoma differenciáldiagnosztikája. **(A)** morfológiailag átfedő daganatok és jellemző alap immunfenotípusuk. Különösen nehéz lehet a CD30+, anaplasiás nagy B-sejtes lymphoma és a lymphocytadepléciós Hodgkin-lymphoma valamint a nodularis sclerosis elkülönítése. **(B)** ugyanezen daganatatok patogenetikai kapcsolatának sémás ábrázolása

ALCL = anaplásziás nagysejtes lymphoma; LDHL = lymphocytadepléciós Hodgkin-lymphoma; DLBCL = diffúz nagy B-sejtes lymphoma; T/HRBCL = T/histiocytadús (rich) B-sejtes (cell) lymphoma ; LRcHL = lymphocytadús Hodgkin-lymphoma; nLPHL = nodularis lymphocyta-predomináns Hodgkin-lymphoma

A HRS-sejtek kapcsolódása a B-sejt ontogenezishez. Az Ig nehézlánc gén variábilis régiójának (VH) vizsgálata azonban ennél mélyebb információt hordoz a patogenezis vonatkozásában. A naív, antigénnel nem érintkezett B-sejtek átrendezett, de nem mutált VH gént hordoznak. Az antigénexpozíció somaticus hipermutációt idéz elő a VH génben, ez a jelenség a centrum germinativumban zajlik. A somaticus hipermutáció tehát a tüszősejtek és utódsejtjeik specifikus molekuláris markere. A tüszősejtek, illetve a postfollicularis B-sejtek azonban ugyancsak megkülönböztethetőek: az előbbiekben antigénhatásra folyamatos, intraklonális diverzitást eredményező, ún. „ongoing" mutáció (OM) zajlik, míg az utóbbiakban nem. Egy tumoros klón praefollicularis, follicularis vagy postfollicularis eredete tehát molekuláris módszerekkel tetten érhető.

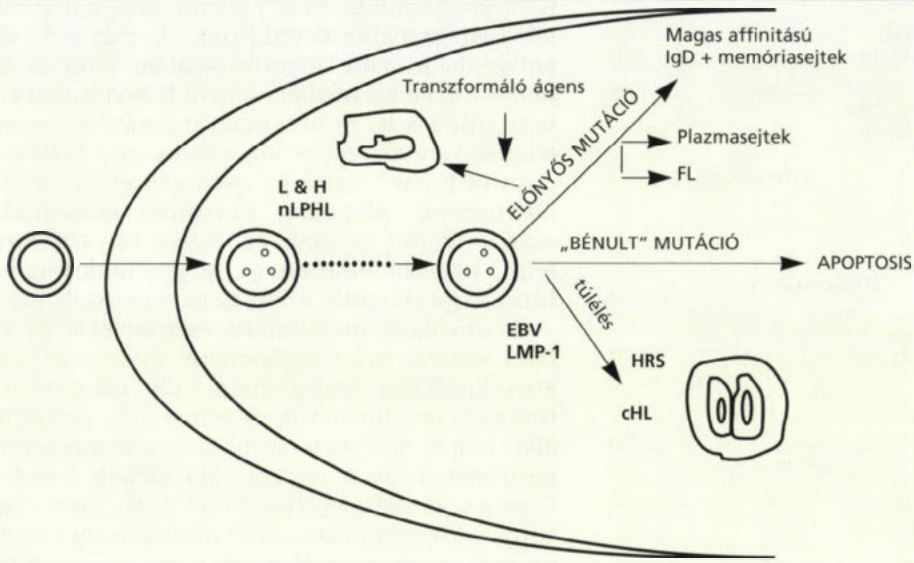
A cHL HRS sejtjeinek VH régiója nagyszámú somaticus mutációt mutat (tartomány: 2,2%–19,6%; normális CG-sejtekre jellemző érték: 4,5%). OM nem mutatható ki. Ez azt jelenti, hogy a daganatsejtek tüszősejtekből keletkeztek, de már nem állnak antigénhatás alatt. További sajátság, hogy az Ig gének – legalábbis részben – nem funkcionálisak, azaz nem íródnak le. Ennek magyarázatára ellentmondó adatok vannak: egyes vizsgálatok stop kódon vagy „out-of-frame" mutáció eredményeként létrejövő „bénulásról" (crippling mutation) számolnak be, mások szerint ez csak az esetek kb. 1/4-ében áll fenn, nagyobb részben az Ig gén funkcionális, de transzkripciós gátlás miatt nem expresszált (30, 42).

A fiziológiás molekuláris eseményeket és a cHL HRS sejtjein nyert észleleteket összevetve tehát a következőkben összegezhető a cHL patogenezise. A centrum germinativum B-sejtek erős antigénhatás alatt állnak, melynek eredménye a magas affinitású antitesteket (Ig-t) expresszáló klónok szelekciója. Csak a sejtfelszíni Ig- (sIg-) molekulát, illetve egy bizonyos küszöbértéket elérő affinitású sIg-t expresszáló B-sejtek maradhatnak fenn a CG mikrokörnyezetében, hogy végül magas affinitású Ig-t termelő plazmasejtekké, illetve memóriasejtekké alakuljanak. Azok a B-sejtek amelyek nem expresszálnak sIg-t, vagy annak affinitása nem ér el egy küszöbértéket, apoptoticus mechanizmussal elhalnak. Ebből, valamint abból a tényből, hogy a HRS-sejtek biztosan tüszősejt eredetűek, de már nem expreszszálnak sIg-t, az következik, hogy a HRS daganatsejtek kialakulásához vezető transzformáló hatásnak meg kell előznie (akár a tüszőfázis előtti eseményről is lehet szó) vagy időben egybe kell esnie azzal a mutációval, ami a nem funkcionális Ig gén kialakulásához vezet *(5. ábra)*. Az első transzformáló tényező – legalábbis az EBV pozitív esetekben – a vírus egyik fehérjéje (LMP-1), melyről tudott, hogy az apoptosist gátló bcl-2 expresszióját növeli (21, 34). Ez egy tüszősejtet még akkor is megmenthet az apoptoticus haláltól, ha a sejt nem rendelkezik funkcionális Ig génnel vagy nincs sIg-ja. A tények igazolják ezt a feltételezést, hiszen a HRS-sejtek nagy részében bcl-2 protein mutatható ki. Ez a transzformáló hatás totálisan megváltoztatja a prekurzor B-sejt morfológiáját és immunfenotípusát: CD10, CD20, BCL-6, IgM-vesztés, a VH-régióban a mutációs aktivitás (OM) megszűnése és új antigének, CD15 valamint CD30 expresszió megy végbe.

Sejteredet és klonalitás nLPHL-ban

Klonalitás. Teljes szövetből nyert DNS-en végzett Southern blot illetve PCR-vizsgálatok nem adtak erre a kérdésre választ a nLPHL aspecifikus sejtes hátterének döntő részét képező nagyszámú reaktív B-sejt miatt. Immunhisztokémiailag, illetve in situ hibridizációval (ISH) azonban Ig könnyű lánc restrikció általában kimutatható a HRS-sejt variáns L & H sejtekben, mely már a nyolcvanas években a daganat klonális B-sejtes eredetét vetette fel (20, 57, 62, 66).

„Egy sejt" molekuláris vizsgálatok. Klonális Ig génátrendeződés volt kimutatható három különböző ta-



5. ábra: A nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma és a klasszikus Hodgkin-lymphoma patogenezisének sémája
L & H = lymphocyta- és histiocytaszerű; nLPHL = nodularis lymphocytapredomináns Hodgkin-lymphoma; FL = follicularis lymphoma; EBV = Epstein–Barr-vírus; LMP = latens membránprotein; HRS = Hodgkin, Reed–Sternberg; cHL = klasszikus Hodgkin-lymphoma

nulmányban vizsgált összesen 21 betegben (8, 10, 43, 46). A betegenként identikus VH-régióval rendelkező daganatsejtekben somaticus hipermutáció mellett 80%-ban OM, valamint funkcionális Ig gén is kimutatható volt. Ez azt jelenti, hogy az L & H sejtek fenntartják Ig-expressziójukat és antigénszelekciós hatás alatt állnak. A folyamatos somaticus hipermutációt (OM) mutató L & H sejtek valójában tehát az Ig gént érintő molekuláris eseményeket illetően centroblastként viselkednek egy CG-szerű mikrokörnyezetben, melynek megléte fontos lehet a klonális populáció expanziója szempontjából.

A nLPHL és a PTGC kapcsolata. A morfológiai megfigyelések alapján jogos az a feltételezés, hogy a nLPHL-hoz vezető prekurzor laesiónak a PTGC felel meg. Ez azonban molekuláris szinten nem bizonyított. Az viszont biztos, hogy progresszíven transzformált centrum germinativumokkal bíró betegekben a nLPHL kialakulásának valószínűsége nagyobb. A centroblast jellegű elemek a PTGC-ban klonális expanziót mutatnak (maximum 3 klón/PTGC), valamint somaticus hipermutáció és folyamatos antigénszelekció, intraklonális divergencia is kimutatható bennük. Tehát a normális CG-ban zajló fiziológiás eseményekkel megegyező molekuláris folyamatok zajlanak a PTGC-nek nevezett dezorganizált struktúrában. A klónok proliferációja azonban egy PTGC-ra korlátozódik, identikus klónok ugyanazon nyirokcsomó különböző PTGC-iban nem mutathatók ki. Ezért molekuláris szinten nem bizonyítható – bár nagyon plauzibilis –, hogy a PTGC olyan premalignus laesió lenne, melyben a follicularis strukturák határait áttörő klonális expanzió a nLPHL-hoz vezetne (9).

A nLPHL és a diffúz nagy B-sejtes lymphoma (DLBCL) kapcsolata. DLBCL egyidejűleg fennáll vagy a későbbiekben kifejlődik a nLPHL-ás betegek 2–7%-ában. Az esetek egy részében a DLBCL és a nLPHL között klonális identitás mutatható ki (16, 68). A transzformáció patogenezise nem tisztázott, de EBV biztosan nem játszik benne szerepet. Sporadikusan perifériás T-sejtes lymphoma is kifejlődhet nLPHL-ás betegekben, a két tumornak azonban nincs molekuláris kapcsolata.

A nLPHL és a H/TCRBCL kapcsolata. A nLPHL tartalmazhat olyan nodulusokat vagy nagyobb diffúz területeket, amelyek morfológiailag megkülönböztethetetlenek attól, amit eredetileg H/TCRBCL-ként írtak le (12). A két entitás valószínűleg patogenetikai kapcsolatban van egymással, a H/TCRBCL tumor progresszió révén alakul ki, melynek részletei azonban nem ismertek (10). Az aspecifikus sejtes háttér immunfenotípusának változása (csökkenő B-sejt-, növekvő histiocyta- és T-sejt-arány) segíthet a differenciáldiagnosztikában, hiszen az atípusos sejtek immunfenotípusa, ha morfológiájuk nem is, ugyanaz (CD20+. CD15–, CD30–). A fenti reaktív sejtösszetételben bekövetkező változás eredménye, hogy a teljes szöveti DNS-en elvégzett Ig génátrendeződés irányú PCR-vizsgálat pozitív H/TCRBCL-ban, míg nLPHL-ban negatív. A nLPHL és a TCRBCL (olyan esetek, ahol a reaktív T-sejt-komponens dominál) kapcsolata még kevésbé világos, mindenesetre a tumorsejtek H/TCRBCL-ben és TCRBCL-ban is – hasonlóan az L & H sejtekhez – bcl-6 tüszőmarkerrel immunhisztokémiailag pozitívak (15).

Virális cancerogenezis Hodgkin-lymphomában

Epidemiologiai adatok a Hodgkin-lymphoma infekciózus eredete mellett szólnak. Elsősorban az Epstein–Barr-vírus (EBV) – melynek más daganatokban, például Burkitt-lymphomában vagy nasopharyngealis carcinomában is van etiológiai szerepe – került előtérbe az alábbiak miatt:

a) A mononucleosis infectiosán átesett személyekben szignifikánsan magasabb a HL gyakorisága (25, 28).

b) A HL-s betegekben az EBV titer magasabb (38).

c) EBV nuclearis antigén (EBNA) volt kimutatható krónikus EBV-fertőzésben szenvedő beteg HL-ájában (28, 50).

d) EBV+ HL-ás betegek normális B-lymphocytái szignifikánsan magasabb arányban EBV-fertőzöttek, mint az EBV negatív HL-ás, illetve a kontrollcsoport reaktív sejtjei (14).

Az EBV hatása a gazdasejtre. A harmadik évtizedre az egészséges egyének 80%-a EBV-vel fertőzött. Az elsődleges gyermekkori fertőzések általában szubklinikaiak, a fiatal felnőttkorúak esetében azonban kb. 50%-ban mononucleosis infectiosa (MI) alakul ki. Az EBV – más HSV-okhoz hasonlóan – perzisztáló fertőzést hoz létre. Egészséges, EBV-fertőzésen átesett egyénekben 1 millió B-sejtből 1–50 sejt fertőzött és a rezervoir a memóriasejt-populációban található (6, 25, 28, 32, 54).

A vírus-gazdasejt interakciónak két formája van: *i.* nem permisszív (litikus), amely a teljes vírusantigén expresszióját és a gazdasejt elhalását eredményezi, *ii.* permisszív (latens), melyben a virális géneknek csak egy része expresszált, és a gazdasejt nem hal el. Az EBV gének között 6 EBNA (1, 2, 3A, 3B, 3C és LP), 3 latens membránprotein (LMP1, 2A, 2B) és 2 kis, nem poliadenilált RNS, az EBER (Epstein–Barr early RNA) molekulák génjei találhatók. Az EBER különösen nagy kópiaszámban expresszált. A virális genom cirkuláris episomaként van jelen a gazdasejtben és általában nem integrált. Az EBV a B-lymphocytákat hatékonyan transzformálja *in vitro*, az immortalizációhoz az EBNA1, 2, 3A, 3C, LP és az LMP1 expressziója és hatása szükséges. A néhány, az immortalizáció szempontjából döntő EBV-protein hatása a következő (21, 28, 33).

EBNA1: DNS-kötő fehérje, a vírus replikációjához elengedhetetlen, oncogen hatású,

EBNA2: cellularis gének, mint CD21, CD23, c-fgr és virális gének (LMP1) transzaktivátora.

LMP1: konstitucionálisan aktivált CD40 molekulaként viselkedik, és cellularis géneket, mint bcl-2, CD23, CD39, CD40, MHC II, CAM, indukál. Az LMP1 molekula bcl-2 és CD40 által mediált mechanizmusai mellett az LMP2a meg tudják védeni a B-sejteket az apoptosistól akkor is, ha azoknak nincs sIg-receptoruk (afunkcionális Ig gén).

Az EBV latens gének expressziójának 3 különböző formája van (55, 63):

Latencia I: EBNA1 és EBER RNS-ek Burkitt-lymphomában,

Latencia II: EBNA1, LMP1, LMP2a és EBER RNS-ek nasopharyngealis carcinomában,

Latencia III: lymphomákban és immunszupprimált egyének lymphoproliferativ betegségeiben (az expressziós minta megegyezik az *in vitro* transzformációnál észlelttel) (l. fent).

Az EBV-expresszio HL-ban a latencia II mintát követi, és általában az EBER ISH és az LMP1 immunhisztológia használatos a diagnosztikában.

A HL és az EBV molekuláris epidemiológiája. A cHL HRS-sejtjei 26–50%-an pozitívak EBV-re. A legtöbb pozitív eset a kevert sejtes formában fordul elő, ezt követi a nodularis sclerosis. A nLPHL negatív EBV-re (3, 22, 27, 53). Az epidemiológiai és molekuláris adatok a cHL 3 betegségmodell sémáját támogatják (3):

1. csoport: MC, gyermekkor, fiú túlsúly, EBV+, fejlődő országok.

2. csoport: MC, késői felnőttkor, férfi túlsúly, EBV+, a szociális körülményekkel nem függ össze.

3. csoport: NS, serdülő/fiatal felnőttkor, mindkét nem egyformán érintett, EBV–, magas életszínvonal (iparilag fejlett országok)

AIDS-es, transzplantáción átesett és congenitalis immundeficienciás betegekben a HL 7–8-szor gyakoribb, és mindig EBV pozitív. A hispán népcsoport tagjaiban – függetlenül tartózkodási helyüktől – szignifikánsan nagyobb gyakorisággal alakult ki EBV-vel asszociált HL.

Nem EBV-vel asszociált HL. Human herpesvirus 6 (HHV-6) szerepe feltételezett, mert titere sokkal magasabb az EBV– fiatal felnőttkori HL-ban (3. csoport) (2). A feltételezések szerint ezidáig még nem ismert virus is szerepet játszhat a patogenezisben.

A HL patogenezisének kutatásában bekövetkezett áttörő eredmények ellenére számos kérdés nyitott még. Így nem világos, hogy

– mi a patogenetikai kapcsolat a PTGC és a nLPHL között,

– cHL-ban melyek a prognózist meghatározó morfológiai és fenotípus jellegzetességek,

– mi a patogenetikai kapcsolat és mely(ek) a potenciális progressziót meghatározó faktor(ok) H/TCRBCL és nLPHL valamint a CD30+, anaplasiás DLBCL és a cHL között.

Ezen molekuláris patológiai, patomorfológiai és klinikopatológiai kérdések megválaszolásához további intenzív kutatásokra van szükség.

Köszönetnyilvánítás: Köszönettel tartozom az asszisztensi, a szövegszerkesztési valamint a képszerkesztési munkálatokért Alizadeh Juditnak, Telegdi Ildikónak valamint Rodler Miklósnak. A munkát az OTKA T 025812 valamint az FKFP 0388/2000 pályázatok segítették.

IRODALOM: 1. *Anagnostopoulos, I., Hansmann, M-L., Franssila, K. és mtsai:* European Task Force on Lymphoma projekt on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood, 2000, *96*, 1889-1899. – 2. *Anagnostopoulos, I., Herbst, H., Niedobitek, G. és mtsai:* Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin's disease and KI-1-positive anaplastic large cell lymphoma by combined Southern blot and in situ hybridisation. Blood, 1989, *74*, 810-816. – 3. *Armstrong, A. A., Alexander, F. E., Cartwright, R. és mtsai:* Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. Leukemia, 1998, *12*, 1272-1276. – 4. *Ashton-Key, M., Thorpe, P. A., Allen, J. P. és mtsai:* Follicular Hodgkin's Disease. Am J Surg Pathol, 1995, *19*, 1294-1299. – 5. *Athan, E., Chadburn, A., Knowles, D.:* The bcl-2 gene translocation in undetectable in Hodgkin's disease by Southern blot hybridization and polymerase chain reaction. Am J Pathol, 1992, *141*, 193-201. – 6. *Babcock, G. J., Decker, L. L., Volk, M. és mtsai:* EBV persistence in memory B cells in vivo. Immunity, 1998, *9*, 395-404. – 7. *Baur, A. S., Meugé-Moraw, C., Michel, G., és mtsai:* Prognostic value of follicular dentritic cells in nodular sclerosing Hodgkin's disease. Histopathology, 1998, *32*, 512-520. – 8. *Braeuninger, A., Kuppers, R., Stickler, J. G. és mtsai:* Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B

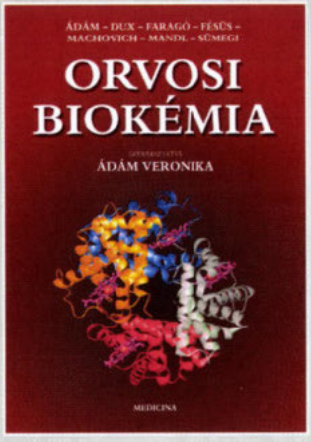
cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, *94*, 9337-9342. – 9. *Brauninger, A., Yang, W., Wacker, H-H. és mtsai:* B-cell development in progressively transformed germinal centers: similarities and differences compared with classical germinal centers and lymphocyte-predominant Hodgkin disease. Blood, 2001, *97*, 714-719. – 10. *Chan, W. C.:* Cellular Origin of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma: Immunophenotypic and Molecular Studies. Semin Hematol, 1999, *36*, 242-252. – 11. *Cossman, J., Annunziata, C. M., Barash, S. és mtsai:* Reed-Sternberg Cell Genome Expression Supports a B-Cell Lineage. Blood, 1999, *94*, 411-416. – 12. *Delabie, J., Vanderberghe, E., Kennes, C. és mtsai:* Histiocyte-Rich B-Cell Lymphoma. A Distinct Clinicopathologic Entity Possibly Related to Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease, Paragranuloma Subtype. Am. J. Surg. Pathol., 1992, *16*, 37-48. – 13. *Divine, M., Brice, P., Bastion, Y. és mtsai:* Indolent, relapsing pattern in nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease (NLPHD): The GELA experience in a series of 70 patients. Third International Workshop on Hodgkin's Lymphoma, Kolne, Germany, September 18-23, 1995. – 14. *Gallagher, A., Armstrong, A. A., MacKenzie, J. és mtsai:* Detection of Epstein-Barr virus (EBV) genomes in the serum of patients with EBV-associated Hodgkin's disease. Int. J. Cancer, 1999, *84*, 442-448. – 15. *Gascoyne, R. D., Delabie, J., de Wolfe-Peeters, C. és mtsai:* „Paragranuloma-type" T-cell rich B-cell lymphoma (TCRBCL): A report of 50 cases. Mod. Pathol., 1999, *12*, 137A (abstr). – 16. *Greiner, T. C., Gascoyne, R. D., Anderson, M. E. és mtsai:* Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease associated with large-cell lymphoma: Analysis of Ig gene rearrangements by V-J polymerase chain reaction. Blood, 1996, *88*, 657-666. – 17. *Harris, N. L.:* Hodgkin's Lymphomas: Classification, Diagnosis, and Grading. Semin Hematol, 1999, *36*, 220-232. – 18. *Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J. és mtsai:* World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. J. Clin. Oncol., 1999, *17*, 3835-3849. – 19. *Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H. és mtsai:* A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group. Blood, 1994, *84*, 1361-1392. – 20. *Hell, K., Pringle, J. H., Hansmann, M. L. és mtsai:* Demonstration of light chain mRNA in Hodgkin's disease. J Pathol, 1993, *171*, 137-143. – 21. *Henderson, S., Rowe, M., Gregory, C. és mtsai:* Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. Cell, 1991, *65*, 1107-1115. – 22. *Herbst, H., Steinbrecher, E., Niedobitek, G. és mtsai:* Distribution and phenotype of Epstein-Barr virus-harbouring cells in Hodgkin's disease. Blood, 1992, *80*, 484-491. – 23. *Hodgkin, T.:* On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med. Chir. Trans., 1832, *17*, 68-114. – 24. *Hummel, M., Ziemann, K., Lammert, H., és mtsai:* Hodgkin's disease with monoclonal and polyclonal populations of Reed-Sternberg cells. N. Engl. J. Med., 1995, *333*, 901-906. – 25. *IARC Working Group:* Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8, IARC monographs programme on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1997, *70*, 1-492. – 26. *Jaffe, E. S.:* Introduction: Hodgkin's Lymphoma – Pathology, Pathogenesis, and Treatment. Semin Hematol, 1999, *36*, 217-219. – 27. *Jarret, A. F., Armstrong, A. A., Alexander, F. E.:* Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. Ann. Oncol., 1996, *7*, S5-S10. – 28. *Jarret, R. F., MacKenzie, J.:* Epstein-Barr Virus and Other Candidate Viruses in the Pathogenesis of Hodgkin's Disease. Semin. Hematol., 1999, *36*, 260-269. – 29. *Kant, J., Hubbard, S., Longo, D. és mtsai:* The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte-depleted Hodgkin's disease. J. Clin. Oncol., 1986, *4*, 284-294. – 30. *Kanzler, H., Küppers, R., Hansmann, M-L. és mtsai:* Hodgkin and Reed-Sternberg Cells in Hodgkin's Disease Represent the Outgrowth of a Dominant Tumor Clone Derived from (Crippled) Germinal Center B. Cells. J. Exp. Med., 1996, *184*, 1495-1505. – 31. *Kelényi G.:* A malignus lymphomák „REAL"-osztályozásáról („revideált európai-amerikai lymphoma osztályozás"). Orv. Hetil., 1976, *136*, 2677-2682. – 32. *Khan, G., Miyashita, E. M., Yang, B. és mtsai:* Is EBV persistence in vivo a model for B cell homeostasis? Immunity, 1996, *5*, 173-179. – 33. *Kieff, E.:* Epstein-Barr virus and its replication, in Fields Virology. Szerk.: Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M. vol 2 (ed 3) Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1996, 2343-2396. – 34. *Kim, S. H., Shin, Y. K., Lee, I-S. és mtsai:* Viral latent membrane protein 1 (LMP-1)-induced CD99 down-regulation in B cells leads to the generation of cells with Hodgkin's and Reed-Sternberg phenotype. Blood, 2000, *95*, 294-300. – 35. *Kraus, M. D., Haley, J.:* Lymphocyte Predominance Hodgkin's Disease. Am. J. Surg. Pathol., 2000, *24*, 1068-1078. – 36. *Krayalcin, G., Behn, F., Geiser, P. és mtsai:* Lymphocyte predominant Hodgkin's disease: Clinicopathologic features and results of treatment - The Pediatric Oncology Group experience. Med. Pediatr. Oncol., 1997, *29*, 519-525. – 37. *Küppers, R., Rajewsky, K., Zhao, M. és mtsai:* Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1994, *91*, 10962-10966. – 38. *Levine, P. H., Ablashi, D. V., Berard, C. W. és mtsai:* Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. Cancer, 1971, *27*, 416-421. – 39. *Lukes, J. L., Butler, J. J.:* The Pathology and Nomenclature of Hodgkin's Disease. Cancer Research, 1966, *26*, 1063-1081. – 40. *Lukes, R., Butler, J., Hicks, E.:* Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathological picture. Cancer, 1966, *19*, 317-344. – 41. *Lukes, R., Craver, L., Hall, T. és mtsai:* Report of the nomenclature comittee. Cancer Res., 1966, *26*, 1311. – 42. *Marafioti, T., Hummel, M., Foss, H-D. és mtsai:* Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. Blood, 2000, *95*, 1443-1450. – 43. *Marafioti, T., Hummel, M., Anagnostopoulos, I. és mtsai:* Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. N. Engl. J. Med., 1997, *337*, 453-458. – 44. *Mason, D. Y., Banks, P. M., Chan, J. és mtsai:* Nodular Lymphocyte Predominance Hodgkin's Disease. Am. J. Surg. Pathol., 1994, *18*, 526-530. – 45. *Neiman, R., Rosen, P., Lukes, R.:* Lymphocyte depletion Hodgkin's disease. A clinicopathological entity. N. Engl. J. Med., 1973, *288*, 751-755. – 46. *Ohno, T., Stribley, J. A., Wu, G. és mtsai:* Clonality in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med., 1997, *337*, 459-465. – 47. *Orlandi, E., Lazzarino, M., Brusamolino, E. és mtsai:* Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease (NLPHD): Clinical behavior and pattern of progression in 66 patients. Third International Symposium on Hodgkin's Lymphoma, Kolne, Germany, September 18-23, 1995. – 48. *Pinkus, G. S., Said, J. W.:* Hodgkin's Disease, Lymphocyte Predominance Type, Nodular-A Distinct Entity? Am. J. Pathol., 1985, *118*, 1-6. – 49. *Poppema, S.:* The diversity of the immunohistological staining pattern of Sternberg-Reed cells. J. Histochem. Cytochem., 1980, *28*, 788-791. – 50. *Poppema, S., Van Imhoff, G., Torensma, R. és mtsai:* Lymphadenopathy morphologically consistent with Hodgkin's disease associated with Epstein-Barr virus infection. Am. J. Clin. Pathol., 1985, *84*, 385-390. – 51. *Poppema, S., Kaiserling, E., Lennert, K.:* Hodgkin's disease with lymphocyte predominance, nodular type (nodular paragranuloma) and progressively transformed germinal centres – A cytohistological study. Histopathology, 1979, *3*, 295-308. – 52. *Poppema, S., Kaiserling, E., Lennert, K.:* Nodular paragranuloma and progressively transformed germinal centers: ultrastructural and immunohistochemical findings. Virchows Arch. B., 1979, *31*, 211-225. – 53. *Poppema, S., Visser, L.:* Epstein-Barr virus positivity in Hodgkin's disease does not correlate with an HLA A2-negative phenotype. Cancer, 1994, *73*, 3059-3063. – 54. *Rickinson, A. B., Kieff, E.:* Epstein-Barr virus. In Fields Virology. Szerk.: Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley, P. M. Ed 3. Vol 2. Lippincott-Raven, Philadelphia, P. A. 1996, 2397-2446. old. – 55. *Rowe, M., Lear, A. L., Croom-Carter, D. és mtsai:* Three pathways of Epstein-Barr virus gene activation from EBNA1-positive latency in B lymphocytes. J. Virol., 1992, *66*, 122-131. – 56. *Rüdiger, T., Ott, G., Ott, M. M. és mtsai:* Differential Diagnosis Between Classic Hodgkin's Lymphoma. T-Cell-Rich B-Cell Lymphoma, and Paragranuloma by Paraffin Immunohistochemistry. Am. J. Surg. Pathol., 1998, *22*, 1184-1191. – 57. *Schmid, C., Sargent, C., Isaacson, P. G.:* L and H cells of nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease show immunoglobulin light-chain restriction. Am. J. Pathol., 1991, *139*, 1281-1289. – 58. *van Spronsen, D. J., Vrints, W., Hofstra, G. és mtsai:* Disappearance of prognostic significance of histopathological grading of nodular sclerosing Hodgkin's disease for unselected patients, 1972-1992. Brit. J. Haemato., 1997, *96*, 322-327. – 59. *Stein, H., Herbst, H., Anagnostopoulos, I. és mtsai:* The nature of Hodgkin and Reed-Sternberg cells, their association with EBV, and their relationship to anaplastic large-cell lymphoma. Ann. Oncol., 1991, *2*, 33-38. – 60. *Stein, H., Hummel, M.:* Cellular Origin and Clonality of Classical Hodgkin's Lymphoma: Immunophenotypic and Molecular

Studies. Semin. Hematol., 1999, *36*, 233-241. – 61. *Stetler-Stevenson, M., Crush-Stanton, S., Cossman, J.:* Involvement of the bcl-2 gene in Hodgkin' s disease. J Natl Cancer Inst, 1990, *82*, 855-858. – 62. *Stoler, M. H., Nichols, G. E., Symbula, M. és mtsai:* Lymphocyte predominance Hodgkin's disease. Evidence for a kappa light chain-restricted monotypic B-cell neoplasm. Am. J. Pathol., 1995, *146*, 812-818. – 63. *Tierney, R. J., Steven, N., Young, L. S. és mtsai:* Epstein-Barr virus latency in blood mononuclear cells: analysis of viral gene transcription during primary infection and in the carrier state. J. Virol., 1994, *68*, 7374-7385. – 64. *von Wasielewski, R., Mengel, M., Fischer, R. és mtsai:* Classical Hodgkin' s Disease. Clinical Impact of the Immunophenotype. Am. J. Pathol., 1997, *151*, 1123-1130. – 65. *von Wasielewski, R., Werner, M., Fischer, R. és mtsai:* Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin Study Group. Am. J. Pathol., 1997, *150*, 793-803. – 66. *von Wasielewski, R., Wilkens, L., Nolte, M. és mtsai:* Light-chain mRNA in lymphocyte-predominant and mixed-cellularity Hodgkin's disease. Mod. Pathol., 1996, *9*, 334-338. – 67. *Weber-Matthiesen, K., Deerberg-Wittram, J., Rosenwald, A. és mtsai:* Translocation t(2;5) Is Not a Primary Event In Hodgkin's Disease. Simultaneous Immunophenotyping and Interphase Cytogenetics. Am. J. Pathol., 1996, *149*, 463-468. – 68. *Wickert, R. S., Weisenburger, D. D., Tierens, A. és mtsai:* Clonal relationship between lymphocytic predominance Hodgkin's disease and concurrent or subsequent large-cell lymphoma of B lineage. Blood, 1995, *86*, 2312-2320. – 69. *Wilks, S.:* Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease). Guys Hosp Rep, 1865, *11*, 56-67. – 70. *Wu, H., Vaughn, D. J., Salhany, K. E.:* Syncytial Variant of Nodular Sclerosis Hodgkin's Disease: Differentation from Anaplastic Large Cell Lymphoma and Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. Pathology Case Reviews, 1996, *1*, 109-115. – 71. *Zukerberg, L., Collins, A., Ferry, J. és mtsai:* Coexpression of CD15 and CD20 by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. Am. J. Pathol., 1991, *139*, 475-483. – 72. *Zukerberg, L., Ferry, J., Harris, N.:* Expression of B lineage antigens by Reed-Sternberg cells in NS and MCHD. Lab Invest, 1992, *66*, 90A (abstract).

(Pajor László dr., *Pécs*, Szigeti út 12. 7624)

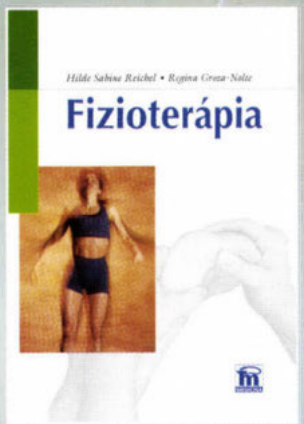
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

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



Reichel • Groza-Nolte
Fizioterápia

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

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

MEDICINA



Glucobay* - A ma terápiája és a holnap záloga

- Hatékonyan csökkenti a postprandialis hyperglycaemiát és a HbA_{1c} szinteket
- Hatékonysága évek múlva sem csökken
- Nem okoz hypoglycaemiát
- Kedvező hatással van a testsúlyra
- Kedvező interakciós profillal rendelkezik

* A Magyar Diabétesz Társaság ajánlása szerint a 2-es típusú diabéteszben az egyik elsőként választandó gyógyszer.

Bayer

Glucobay®

Részletes információért kérjük olvassa el az alkalmazási előírást. Bayer Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 4-6. Tel: 212-1540

BrandCom

Hyperkalaemia okozta malignus ritmuszavarok: a gyógyszer indukálta elektrolitzavarok új korszaka

Tomcsányi János dr., Somlói Miklós dr., Arabadzisz Hrisula dr. és Horváth Lajos dr.

Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológia (osztályvezető főorvos: Tomcsányi János dr.)

Bevezetés: A nagy dózisú angiotenzinkonvertáló enzim inhibitorok alkalmazása széles körben elterjedt a szívelégtelenség kezelésében, valamint a diabetes mellitushoz társuló vesebetegség progressziójának mérséklésében. Ennek következtében egyre gyakrabban jelentkezik a betegeknél hyperkalaemia. Amennyiben egyéb szérumkáliumot emelő terápiában részesül a beteg, vagy a vesefunkció beszűkülése a diuretikum túlzott adása, dehydratio vagy az alapbetegség miatt progrediál, súlyos gyógyszer indukálta hyperkalaemia léphet fel. *Betegek:* A szerzők azon eseteiket ismertetik, ahol az elmúlt időszakban hyperkalaemia talaján kialakult malignus ritmuszavar miatt történt akut kórházi felvétel. Széles QRS akcelerált ritmust két esetben, bradyarrhythmiát öt esetben észleltek. Ez utóbbi csoportból két eset volt fatális kimenetelű. *Következtetések:* Ezen eseteik bemutatásával és a kezelési stratégia tárgyalásával kívánják a figyelmet felhívni az egyre gyakrabban jelentkező gyógyszer indukálta hyperkalaemia veszélyeire.

Kulcsszavak: hyperkalaemia, ACE-gátló, arrhythmia

Hyperkalaemia caused malignant arrhythmias: a new area of drug induced electrolyt abnormalities. *Introduction:* High dose of angiotensin converting enzyme inhibitor is indicated in the treatment of heart failure and it is part of the treatment in the patients suffering from diabetes mellitus and nephropathy. The patients with preexisting renal insufficiency could have slowly elevated serum potassium level treated by angiotensin converting enzyme inhibitor. *Patients:* Seven acute admitted cases is presented with severe hyperkalaemia and life threatening arrhythmias caused by ACEI administration. Wide QRS accelerated rhythm was detected in two cases and bradyarrhythmias in five cases. Two patients died among the bradyarrhythmias. *Conclusions:* The authors call the attention of danger of high dose angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with preexisting renal insufficiency and concomittant drugs elevating serum potassium level.

Key words: ACEI, hyperkalaemia, electrolyt abnormality, arrhythmia

A hyperkalaemia korábban szinte kizárólag a veseelégtelenséget kísérő elektrolitzavar formájában jelent meg. Szívelégtelenségben a diureticum indukálta hypokalaemia és hypomagnesaemia volt a rettegett elektrolitzavar, ami önállóan is életet veszélyeztető ritmuszavarokat tud okozni (torsade de pointes kamrai tachycardia, kamrafibrilláció), illetve a gyakran alkalmazott digoxin, IA, III. típusú antiarrhythmiás szerek proarrhythmiás hatását fokozhatták (5, 6, 11). Amióta a szívelégtelenség kezelésében előtérbe került az ACE-gátló kezelés, a hyperkalaemiás esetek száma ugrásszerűen megnőtt (1, 12). Az ACE-gátlók javasolt alkalmazása pangásos szívelégtelenségben – az ATLAS-vizsgálat alapján – a tolerábilis legnagyobb dózis (10), amihez társul, hogy a legsúlyosabb stádiumban a kombinált kis dózisú spironolacton további mortalitásjavulást eredményezett az RALES vizsgálatban (13). Emellett hypertoniában is az egyik elsőként választandó szer, különösen, ha a betegnek diabetes mellitusa is van. Ilyenkor a JNC (Joint National Comitee) VI. állásfoglalása szerint az ACE-gátlóknak specifikus indikációja van a tensio 130/85 Hgmm alá csökkentésében. Az ACE-gátlók vagy ezek mellékhatása esetén alkalmazott receptorblokkolók szedése során olyan hatékony renin-aldoszteron gátlás alakul ki, aminek következtében a szérum káliumionszintje emelkedhet. Ez főleg akkor okoz jelentős hyperkalaemiát, ha az alábbi precipitáló tényezők közül egy vagy több tényező is fennáll:

- > 65 év,
- a kezelés előtt is emelkedett szérumkreatinin > 130 μmol/l,
- túlzott diureticus terápia miatti hypovolaemia,
- együttesen adott nem szteroid gyulladáscsökkentők.

A hyperkalaemiának két formáját lehet elkülöníteni. Az egyik, amikor csak laboratóriumi eltérés van, és a beteg tünet- és arrhythmiamentes. Ilyenkor a szérumkálium általában 7 mmol/l alatt van. A másik forma amikor a hyperkalaemiához már tünetek és/vagy EKG-eltérések is társulnak. Ez általában 6,5–7 mmol/l-es szérumkálium felett jelentkezik. Ilyenkor intenzív osztályon EKG-monitorozás és azonnali agresszív szérumkáliumot csökkentő terápia szükséges.

A közleményben hét esetünket ismertetjük, amikor a gyógyszer indukálta hyperkalaemia malignus

ritmuszavart okozott. Ennek kapcsán az egyre gyakrabban jelentkező hyperkalaemia veszélyeire, illetve annak megelőzésére kívánjuk felhívni a figyelmet. Ez annál is fontosabb, mert a hyperkalaemia tünetei szívelégtelenségben gyakran larváltak, az alapbetegségtől elfedettek. Ezért nem jelentkeznek kellő időben alarmírozó jelként.

Betegek

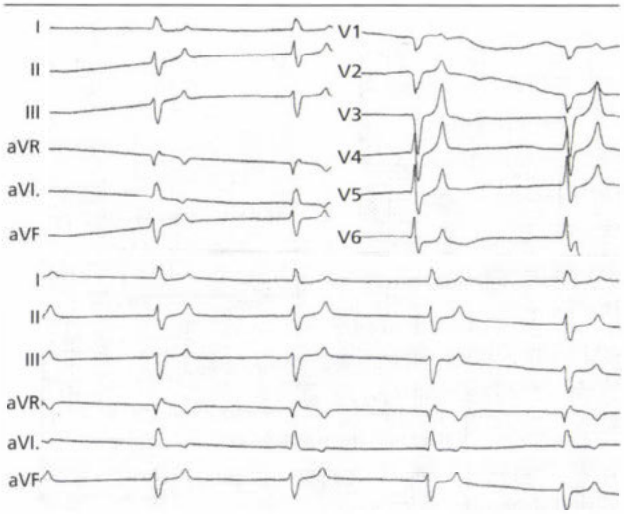
Hét olyan beteget kezeltünk akutan az elmúlt időszakban, akiknél ACE-gátló hatására súlyos, kezelést igénylő arrhythmia lépett fel. Minden betegnél az alapbetegség pangásos szívelégtelenség volt. A vesefunkció beszűkülésének szempontjából fontos társbetegségek voltak: négy esetben diabetes mellitus, három esetben hypertonia és két esetben igazolt atheroscleroticus ischaemiás szívbetegség. A szérumkreatinin értéke 158–230 μmol/l között volt, míg a szérumkálium 7,2–9,2 mmol/l közöttinek adódott. CKMB-emelkedést egy esetben sem észleltünk az akut hyperkalaemia kapcsán. Az alkalmazott ACE-gátlók napi dózisa 20–40 mg között változott enalapril esetén, és 4 mg volt perindopril adásánál. Egyéb káliumszintet fokozók: három esetben spironolacton 25–200 mg dózisban, egy esetben nem szteroid gyulladáscsökkentő, illetve egy esetben a napi 1 × 40 mg furosemid mellé 2 g kalium chloratum pótlása szerepelt.

A hyperkalaemia indukálta arrhythmiák megoszlása a következő volt:

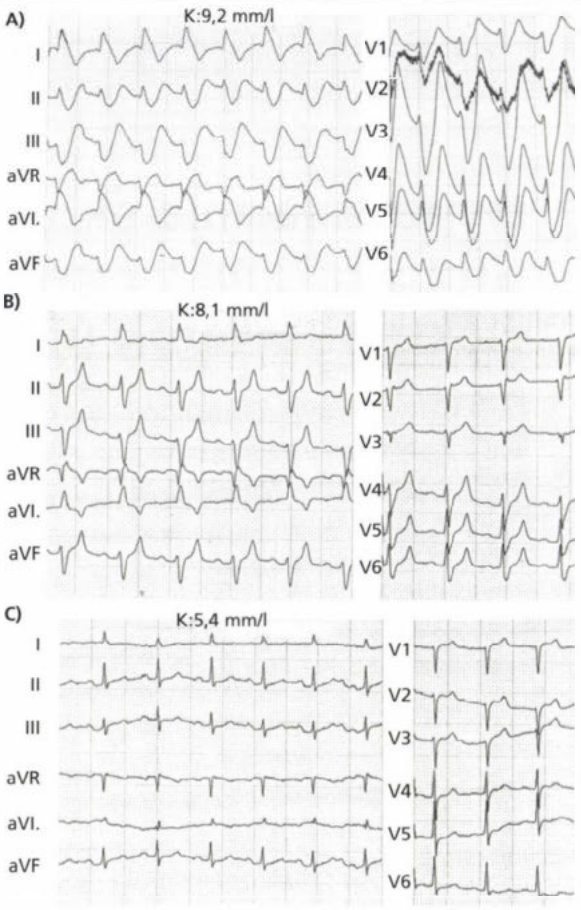
Széles QRS tachycardia (akcelerált junctionalis ritmus): 2,
Bradyarrhythmia: 5

- junctionalis pótritmus: 1
- kamrai pótritmus: 1
- sinoauricularis blokk: 1
- asystolia: 1
- VVI-pacemaker exitblokkja: 1.

Fatális kimenetel két esetben volt, mindkét eset a bradyarrhythmiás csoportból (asystolia, VVI-pacemaker exitblokkal). A két legtípusosabb EKG-eltérést az *1. és 2. ábra* mutatja be.



1. ábra: 31/min frekvenciájú junctionalis pótritmus. A QRS-eket P-hullám nem előzi meg. A QRS-k kiszélesedtek (0,12 ms), a praecordialis elvezetésekben a hyperkalaemiára jellemző csúcsos, sátor alakú T-hullámok láthatók



2. ábra: 105/min frekvenciájú széles QRS tachycardia. A QRS-eket P-hullám nem előzi meg, pitvar-kamrai disszociáció nincsen. A QRS-ek tengelyállása extrém bal deviációt mutat **(A)**. Az induló 9,2 mmol-os szérum-K-értékhez képest a 8,1 mmol-nál a QRS-eket P-hullámok előzik meg, a QRS tengelyállás változatlan, de a QRS kiszélesedése megszűnt. Itt is láthatók a praecordialis elvezetésekben csúcsos T-hullámok, illetve a lateralis elvezetésben (aVL) negatív T-hullámok **(B)**. Normális szérum-K-értékek mellett mind az extrém bal deviáció, mind a T-hullám-eltérések megszűntek **(C)**

Következtetések

A hyperkalaemia az ACE-gátló kezelés ismert szövődménye (2, 12). Ennek incidenciája alacsony (< 0,5%) a fiatal, jó vesefunkciójú egyéneknél. Lényegesen magasabb (5–50%) azoknál, akiknél veseelégtelenség mellett történik az ACE-gátló kezelés (8) . Mivel a szívelégtelenség kezelésében igen jó hatása van az ACE-gátló kezelésnek a mortalitásra, ezért olyan esetekben is alkalmazzuk az ACE-gátlót ahol mérsékelten beszűkült vesefunkció társul a szívelégtelenséghez, illetve hypertoniához.

A hyperkalaemia leggyakoribb okai az *1. táblázat* tartalmazza.

Bemutatott eseteink arra hívják fel a figyelmet, hogy ezen súlyos hyperkalaemiák olyan súlyos arrhythmiákat indukálhatnak amelyek fatálisak lehetnek. Ezért azon betegeknél akiknél a beszűkült

1. táblázat: A hyperkalaemia leggyakoribb okai

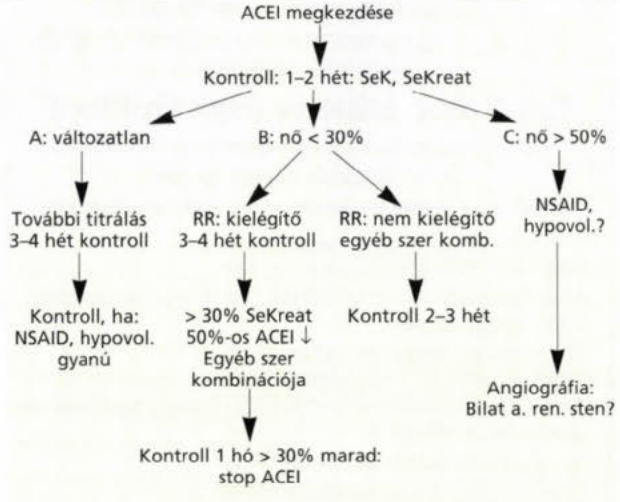
Fokozott káliumbevitel
- Transzfúzió
- Penicillin G
- Káliumpótlás

Fokozott endogen káliumfelszabadulás
- Rhabdomyolysis

Csökkent excretio
- Veseelégtelenség
- Ciclosporin
- Heparin
- Nem szteroid gyulladáscsökkentők
- ACE-gátlók
- Káliumspóroló diureticumok
- Pangásos szívelégtelenség

Intracellularis térből az extracellularis térbe való kicserélődés
- Hyperglykemia
- Acidosis
- Hypoaldosterinsmus
- Béta-receptor-blokkoló
- Digitálisz

vesefunkció mellett indokolt az ACE-gátló – kezelés beállítása igen nagy odafigyelést igényel. A betegnél az ACE-gátló titrálása már jórészt a kórházi ellenőrzésen kívül esik, ezért vesefunkció –, illetve elektrolitváltozások gyakori laboratóriumi kontrollja a családorvosokra, szakambulanciákra hárul. Mivel itt a terápia megkezdése után hetekkel, esetleg hónappal később jelentkező változásokról van szó, a laboratóriumi kontrolloknak igen nagy jelentősége van a beszűkült vesefunkció kényes egyensúlyának megtartásában. Ennek ellenőrzésére a *3. ábrán* látható algoritmus javasolható.



3. ábra: Angiotenzinkonvertáló enzim gátlók titrálása beszűkült vesefunkció esetén
ACEI = ACE-gátló kezelés; Sek = szérumkálium; SeKreat = szérimkreatinin; NSAID = nem szteroid gyulladásgátló

Irodalmi adatok alapján az ACE-gátló szerek normális szérumkreatinin mellett alig vagy egyáltalán nem befolyásolják a szérumkreatinin-szintet, habár a glomerulusfiltrációs ráta (GFR) 5–20%-os csökkenése lehetséges. Veseelégtelenség esetén megszűnik a vese rezervkapacitása és autoregulációs képessége. Ennek következtében az ACE-gátló hatására jelentősebb GFR-csökkenés következik be. A jelentős akut szérumkreatinin-emelkedés leggyakoribb oka a vesén keresztüláramló artériás vérvolumen csökkenése. A vese hypoperfusiójának leggyakoribb okai a túl agresszív diureticus terápia, a szívelégtelenség miatti alacsony perctérfogat szindróma, illetve ezek együttes fennállása (2). Ehhez adódik az efferens arteriola szelektiv dilatatiója, ami tovább csökkenti az effektív filtrációs nyomást.

Éppen ezért kiemelkedő jelentősége van annak, hogy mind a belgyógyász-kardiológus mind a családorvos figyeljen arra, hogy a beteg ne kapjon túlzott mennyiségű diureticumot, ne legyen „kiszáradva", illetve hogy az ACE-gátlóval együtt adott nem szteroid gyulladáscsökkentők esetén fokozott veszélye áll fenn a hyperkalaemia kialakulásának beszűkült vesefunkciójú egyénekben (4).

Hyperkalaemia esetén, ha a szérumkálium 7 µmol/l felett van, vagy ha az EKG-n csúcsos T-hullámok, illetve QRS-kiszélesedés jelenik meg, mindenképpen EKG-monitorozás szükséges.

A terápia három különböző támadáspontra irányul:

1. A sejtmembrán elektromos stabilizálása intravénás kalciummal.

2. A káliumnak az extracellularis térből az intracellularis térbe való juttatása insulin és glukóz együttes adásával.

3. A kálium kiürülésének fokozása nagy dózisú kacsdiureticum, dializis alkalmazásával.

Ezek alapján súlyosnak ítélt hyperkalaemia esetén az alábbi gyakorlati lépések javasoltak:

– EKG-monitor felhelyezése (12 elvezetéses EKG mindenképpen szükséges a monitorozás és a terápia megkezdése előtt),

– Iv. 1 ampulla 10%-os calcium gluconat, ami 5 perc múlva megismételhető, ha az EKG lényegesen nem változik,

– 10 E inzulin és 25–50 g glukóz lassú iv. adása vagy 250–500 ml 10%-os dextrózinfúzió, ha a beteg nem diabeteses. Ha diabeteshez társuló hyperglykaemia van, akkor értelemszerűen csak inzulin adása javasolt,

– 1–2 ampulla iv. Na-bicarbonat

– Kiegészítésképpen adható ioncserélő gyanta, béta-mimeticum, illetve iv. kacsdiureticum nagy dózisban

– haemodializis, mint végső eset

Kiegészítő beavatkozások:

– 2 órán belül ismételt laboratóriumi vizsgálatok,

– terápia megismétlése, ha a szérumkálium > 6,5 µmol/l,

– káliumszintet növelő gyógyszerek felfüggesztése.

A hyperkalaemia okozta arrhythmiák, EKG-eltérések alapját az képzi, hogy az extracellularis káliumszint-növekedés hatására a szívben csökken a nyugalmi membránpotenciál és rövidül az akciós potenciál ideje. A csökkent nyugalmi potenciál következtében csökken az akciós potenciál 0 fázisa, és ezáltal lassúl az ingerületvezetés. A Purkinje-rostokban a hyperkalaemia csökkenti a spontán diastolés depolarisatiót (3, 7). A pitvari rostok különösen érzékenyek a hyperkalaemiára, aminek hatására a P-hullámok amplitúdója csökken és a PQ-idő megnyú-

lik. A hyperkalaemia okozta elsődleges pacemakerhelyek (SA, AV-csomó) depressziója mellett az alsóbb ingerképzőhelyeket átmenetileg akcelerálhatja. Valószínűleg ez az akcelerált junctionalis ritmus az oka az ún. sinoventricularis vezetésnek, amikor P-hullám hiányában speciális pitvari rostokon keresztüli pitvar-kamrai vezetést írtak le (15).

Eseteinkben mind a kiszélesedett QRS-sel járó akcelerált junctionalis ritmust, a kamrai pacemaker exit blokkja miatti infra-His akcelerált ritmust észleltük. Hyperkalaemia okozta SA-, illetve AV-blokkot szintén detektáltunk. Meg kell azonban jegyezni, hogy a hyperkalaemia következményét nagyban befolyásolja, hogy akut vagy krónikus hatásról van-e szó, illetve, hogy kíséri-e a hypokalaemiát acidosis, hyponatraemia, illetve hypocalcaemia, ami fokozza a sejt érzékenységét hyperkalaemiában. Krónikus hyperkalaemiában (krónikus veseelégtelenség), illetve az előbb felsorolt modifikáló tényezők hiányában leírtak súlyos hyperkalaemiás eseteket is minimális EKG-eltérésse (9, 16). Kamrai pacemaker esetén a hyperkalaemia változó fokú pacemaker exit blokkhoz vezethet (14), amit egy betegünknél mi is észleltünk teljes disszociáció formájában.

IRODALOM: 1. *Acker, C. G., Johnson, J. P., Palevsky, P. M. és mtsai:* Hyperkalaemia in hospitalized patients. Arch. Intern. Med., 1998, *158,* 917-924. – 2. *Bakris, G. L., Weir, M. R.:* Angiotensin-converting enzyme. Inhibitor-associated elevations in serum creatinine. Is this a cause for concern? Arch. Intern. Med., 2000, *160,* 685-693. – 3. *Bashour, T. T.:* Spectrum of ventricular pacemaker exit block owing to hyperkalaemia. Am. J. Cardiol., 1986, *57,* 337-338. – 4. *Beroniade, V., Corneille, L., Haraoui, B.:* Indomethacin-induced inhibition of prostaglandin with hyperkalaemia. Ann. Intern. Med., 1979, *90,* 499-502. – 5. *Curry, P., Fitchett, D., Stubbs, W. és mtsai:* Ventricular arrhythmias and hypokalaemia. Lancet, 1976, *2,* 231-233. – 6. *Chvilicek, J. P., Hurlbert, B. J., Hill, G. E.:* Diuretic-induced hypokalaemia inducing torsades de pointes. Can. J. Anaest., 1995, *42,* 1137-1139. – 7. *Ettinger, P. O., Regan T. J., Oldewurtel, H. A.:* Hyperkalaemia, cardiac conduction, and the electrocardiogram: A review. Am. Heart. J., 1974, *88,* 360-377. – 8. *Honnedouche, T., Landais, P., Goldfarb, B.:* Randomised controlled trial of enalapril and beta-blockers in non-diabetic chronic renal failure. BMJ, 1994, *309,* 833-837. – 9. *Martinez-Vea, A., Bardaji, A., Garcia, C. és mtsai:* Severe hyperkalaemia with minimal electrocardiographic manifestations. A report of seven cases. J. Electrocardiol., 1999, *32,* 45-49. – 10. *Packer, M., Poole-Wilson, P. A., Armstrong, P. W.:* Comperative effects of low and high dosis of the angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril, on morbidity and mortality. Circulation, 1999, *100,* 2312-2318. – 11. *Pick, A.:* Arrhythmias and potassium in man. Am. Heart. J., 1966, *72,* 295. – 12. *Reardon, L. C., Macpherson, D. S.:* Hyperkalaemia in outpatients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. How much should we worry? Arch. Intern. Med., 1998, *158,* 26-32. – 13. *Schwinger, R. H.:* The aldosterone antagonist spironolactone prolongs the survival of chronic heart failure patients. The results of the RALES study. The randomized aldactone evaluation study. Dtsch. Med. Wochenschr., 1999, *124,* 34-35. – 14. *Varriale, Ph., Manolis, A.:* Pacemaker Wenckebach secondary to variable latency: An unusual form of hyperkalemic pacemaker exit block. Am. Heart. J., 1987, *114,* 189-192. – 15. *Vassalle, M., Hoffmann, B. F.:* The spread of sinus activation during potassium administration. Circ. Res., 1965, *17,* 285. – 16. *Yu, A. S. L.:* Atypical electrocardiographic changes in severe hyperkalaemia. Am. J Cardiol., 1996, *77,* 906-908.

(Tomcsányi János dr., *Budapest,* Árpád fejedelem u. 7. 1027)

SZENZÁCIÓS AJÁNLAT KARAMBOLOS GÉPKOCSIKHOZ!



300 000 Ft feletti kár esetén a 10%-os önrészt Ön helyett átvállaljuk.
Teljes körű kárügyintézés.
Szerződéses biztosítókkal egyszerűsített pénzügyi elszámolás.
Kedvezményes bérautó szolgáltatás.

OPEL DANUBIA

1118 Budapest, Budaörsi út 62.
Tel.: 310-0203, 310-2868, Fax: 310-2880
www.opeldanubia.hu, info@opeldanubia.hu

HELYREIGAZÍTÁS

A Pharmasoft Bt. által készített **Nil Nocere** számítógépes gyógyszerrendelési tanácsadó program 6.1-es változatában a

Controloc tabletta (Byk Gulden)

néhány kiszerelése mellett tévesen jelent meg a „Törzskönyvből törölve" jelzés.

Helyesen az alábbi kiszerelések vannak forgalomban:

- 20 mg bélben oldódó tbl. flakon 14 db
  Teljes ár: 2020 Ft, támogatás: 1414 Ft
  1818 Ft támogatással rendelhető 13/a betegségcsoportban
  Csak vényre adható.
- 20 mg bélben oldódó tbl. flakon 28 db
  Teljes ár: 3880 Ft, támogatás: 2716 Ft
  3492 Ft támogatással rendelhető 13/a betegségcsoportban
  Csak vényre adható.
- 40 mg bélben oldódó tbl. flakon 14 db
  Teljes ár: 3970 Ft, támogatás: 2779 Ft
  Csak vényre adható.
  3573 Ft támogatással rendelhető 13/a betegségcsoportban
- 40 mg bélben oldódó tbl. flakon 28 db
  Teljes ár: 7201 Ft, támogatás: 5040 Ft
  Csak vényre adható.
  6480 Ft támogatással rendelhető 13/a betegségcsoportban
- Por i.v. injekcióhoz 1 db
  Teljes ár: 1980 Ft
  Kizárólag fekvőbeteg gyógyintézeti felhasználásra.
- Por i.v. injekcióhoz 5 db
  Teljes ár: 8163 Ft
  Kizárólag fekvőbeteg gyógyintézeti felhasználásra.


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

Sortis
ATORVASZTATIN

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

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

3. GYÓGYSZERFORMA
Filmtabletta.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás
Az atorvasztatin alkalmazása előtt a betegnek a szokásos lipidcsökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelés ideje alatt is folytatni kell. A szokásos kezdőadag napi 1-szer 10 mg atorvasztatin. Az adagolást egyedileg, a kiindulási LDL-koleszterin szint, a kezelés célja és a beteg reagálása alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközökben indokolt a klinikai képnek megfelelően módosítani. A maximális napi adag: 1-szer 80 mg. A gyógyszert bármely napszakban, étkezéstől függetlenül be lehet venni.
Primer hypercholesterinaemia és kevert hiperlipidaemia: A betegek többsége naponta egyszer 10 mg Sortis-szal eredményesen kezelhető. A kezelés eredménye 2 héten belül mutatkozik, de a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás tartós kezelés során is fennáll.
Az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) ajánlása a lipidstátusra (1998): Igazolt koronáriabetegségben, vagy más atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú iszkémiás egyének esetén az ajánlott LDL-C <3 mmol/l (115mg/dl) és az összkoleszterin <5 mmol/l (190 mg/dl).
Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia: A kezdő adag naponta egyszer 10 mg. Az adagot egyedileg, a vér LDL-koleszterin szintjének függvényében kell megállapítani. Az adagolás 4 hetes időközökben módosítandó, napi 40 mg elérhető. 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 vesetunkciójú 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 tűrőképességétől és a kezelésre adott klinikai válaszától függően 80 mg-ig emelhető. A gyermekek fejlődésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok.

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések
Májra gyakorolt 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 transzamináz értékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzamináz értékek tartósan meghaladják a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Azoknak a betegeknek, akik jelentős mennyiségű alkohol fogyasztanak és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel, az atorvasztatin-kezelése fokozott óvatosságot igényel.
Vázizomzatra gyakorolt hatások: Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben jelentettek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszfokináz (CPK)-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló jel vagy tünet esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha ez huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normálérték felső határának tízszerese), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (ld. még 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók
Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, azol-típusú antimikotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttadása a myopathia kifejlődésének kockázatát növeli, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a 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 szűk terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. ill. csoportú antiarrhythmiás szerek (amiodaron) esetén. Klinikai vizsgálatok során, melyekben a Sortist vérnyomás-, ill. vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, szignifikáns klinikai interakciót nem észleltek.
Eritromicin: Egészséges személyekben a Sortis és naponta 4-szer 500 mg eritromicin – a cytochrom P 450 3A 4 ismert inhibitora – együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.
Digoxin: Digoxin és a Sortis többszöri dózisban történő egyidejű bevétele a digoxin plazma-koncentrációját a steady-state folyamán kb. 20%-kal növelte. Ezért azokat a betegeket, akik digoxint szednek, megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.
Orális fogamzásgátlók: Orális fogamzásgátlók atorvasztatinnal történő együttadása a 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 alumíniumhidroxid hatóanyagú antacidum-szuszpenzióval együtt történő bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.
Warfarin: Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoagulánst szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezeléüket 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-reduktáz 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 plazmáéhoz hasonló atorvasztatin és aktív metabolit koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a szer vagy anyagcseretermékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások
A Sortis általában jól tolerálható. A mellékhatások többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. Klinikai vizsgálatok során a Sortisnak tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a hagyta abba a kezelést. Ellenőrzött klinikai vizsgálatok során a Sortis terápiának tulajdonítható leggyakoribb mellékhatások (1%, vagy több mint 1%): székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hastájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmatlanság. Mint más HMG-CoA-reduktáz 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, melkasi 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 koleszteringyntézis 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 mélyrehatóan és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. A Sortis homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben az LDL-koleszterinszint csökkenését hozza létre. A betegek ezen csoportja általában nem reagal 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 szintjét és az apolipoprotein-A1-szintet a plazmában. Ezek az eredmények azonos mértékben vonatkoznak a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában, a hypercholesterinaemia nem familiáris formájában és a kevert hyperlipidaemiában – beleértve a nem inzulinfüggő diabetes mellitust is – szenvedő betegre.
Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és apolipoprotein B szintek csökkenése a kardiovaszkuláris események számának és halálozásának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett morbiditási és mortalitási 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 presziszt émás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.
Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer ≈98%-ban kötődik a plazmafehérjéhez.
Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 -orto- és parahidroxilált származékokká és különböző β-oxidációs termékekké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő gátlóaktivitás mintegy 70%-át az aktív metabolitoknak tulajdonítják.
Kiválasztás: Az atorvasztatin hatóanyag és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy a hatóanyag nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.
Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban
Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknél, mint fiatalabb felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatalabb egyénekben tapasztalttakkal.
Gyermekek: Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.
Nemek közötti különbségek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (általában 20%-kal magasabb a C_{max} és 10%-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakétól. Mivel a lipidcsökkentő hatás mértékében nincs különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentősége.
Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatinnak és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.
Májelégtelenség: Krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B) az atorvasztatin plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (C_{max} kb.16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei
Az atorvasztatin patkányokban nem volt karcinogén. A maximális alkalmazott adag 63-szorosa volt a maximális humán dózisnak (napi 80 mg) 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 hím 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 6000, titán-dioxid, talkum), „Candelilla viasz".

6.2 Inkompatibilitások
Nem ismertek.

6.3 Lejárati idő
3 év.

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

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

6.6 A készítmény felhasználására kezelésére vonatkozó útmutatások
Nincsenek.

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

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

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

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

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

sort-2001/VIIII/16

Pfizer

Pfizer Kft. Budapest, 1123 Alkotás u. 53.

Holtágszerű mellkasi nyelőcső szakasz: cutoff-tünet a felső emésztőcsatornán

Szántó Dezső dr. és Szűcs Gabriella dr.

Szent Ferenc Kórház, Miskolc, Radiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Szántó Dezső dr.)

A colon cutoff-tünetét négy évtizeddel ezelőtt közölték. *Célkitűzés:* Ebben a retrospektív tanulmányban a szerzők síkfilm oesophagographia alapján a syndroma új lokalizációját írják le. *Betegek:* A syndroma előfordul 1430 közül 32 betegben (2,23%). Az érintettek életkora 76 ± 9 év. *Eredmények:* A nyelőcső rekesz feletti szakaszának ív alakú elhajlása az osteoporosis súlyosságától, a csigolyafracturák számától, valamint a mellűr magasságától és a kyphosistól függ. A konvexitas irányát a pharyngo-oesophagealis membrán és a hiatus oesophageus rendellenességére vezetik vissza. A nyelőcső deformitása nőkben 3,75-szor gyakoribb, mint férfiakban. *Következtetés:* Az oesophagus önálló betegsége nem bizonyítható.

Kulcsszavak: cutoff-tünet, nyelőcső, síkfilm oesophagographia, öregedés

A stagnant water-like part of thoracic esophagus: cutoff sign in upper gastrointestinal tract. The colon cutoff sign had been published four decades ago. *Aim of the study:* In this rectospective study a new localisation of syndrome seen on plain film esophagography. *Patients:* The syndrome is formal in 32 cases (2,23 %) of 1430 patients is decribed. Tauched persons are 76 ± 9 years old. *Results:* The arched inflexion of supradiaphragmatic esophagus related to stage of osteoporosis and incidence of vertebral body fractures besides height of thoracic cavity and kyphosis. Its convexity to abnormity of phrenicoesophageal membrane and hiatus is attributed. The deformity of esophagus occurs 3,75 seven times more often in female than in male patients. *Conclusion:* Not provable esophageal autopathies.

Key words: cutoff sign, esophagus, plain film esophagography, senescence

Brascho és mtsai (1) 1962-ben közölték, hogy a lig. phrenicolicum heveny pancreatitisben kialakult oedemája és/vagy spasmusa a flexura lienalis colit meghajlítja és elmozdítja. A közelmúltban *Pickhardt* (11) a leszálló vastagbélen figyelte meg az elváltozást.

A pars descendens duodeni epszilon-jelként számon tartott dislocatióját ma ebbe a tünetcsoportba sorolják (5). A hypotoniás duodenográfia idejében a rendellenesség a pancreomegalia fontos, közvetett jelének számított.

A tünet leírói a cutoff fogalom használatával arra utaltak, hogy az emésztőcsatorna helyzetéből extraluminalis hatásra kitérő szakaszában a táplálék haladása meglassúbbodik, alkalmanként pangás is kialakul.

Megfelelő magyar kifejezés kiválasztása nehéz, legpontosabbnak a holtágszerű jelzőt találtuk a nyelőcső rekesz feletti szakaszán megfigyelt ívszerű hajlat jellemzésére.

Betegek és vizsgálatok

A nyelőcsövet 940 nőn és 490 férfin, összesen 1430, 56 ± 14,5 éves személyen bárium nyeletésével, az *Ott és Pikna* (9) által ajánlott 4 standard irányból vizsgáltuk. Nem értékeltünk olyan eseteket, melyben az oesophagus helyzeti és/vagy alaki eltérését magyarázó elváltozást (tumor, diverticulum, hiatus hernia, mediastino-pulmonalis szövetmassza, adhaesio) találtunk.

32 betegünk átvilágításánál mellkasi nyelőcsőhajlatot, hypotoniát, több megkisebbedett háti csigolyát és hyperkyphosist láttunk *(1. ábra)*, ezért kézenfekvőnek ítéltük a törzs osteoporosisának és a mellűr hosszirányú megrövidülésének a szerepét. Feltételezésünk ellenőrzése céljából meghatároztuk az érintettek Meunier-féle csigolyaindexét.



1. ábra: Laterolateralis mellkasfelvétel. A D. VI. csigolya osteoporosisa 3., a VII.-é 4. stádiumú. A hát hyperkyphoticus, a mellűr radiológiai magassága 18,5 cm, a bárium a supradiaphragmalis nyelőcső ventrális hajlatában megtapadt. Holtágszerű bárzsing szakasz

Ennek megállapítására a mellkas és az ágyéki gerinc laterolateralis, álló testhelyzetű felvételeit használtuk. Az első expozíciós beállítás szolgált a mellűri magasság mérésére is. A III. háti csigolya a profil mellkasi képen már jól megítélhető.

A DIII–LV közötti 15 csigolyát *Meunier* (7) szerint osztályoztuk. Az osteoporosis 1. stádiumában a vízszintes trabeculák hypo- és a függőlegesek hypertrophiája miatt a csigolya vertikálisan csíkozott szerkezetű, de nem kisebbedik meg, a 2.-ban hipodenz és bikonkáv alakú, de scleroticus zárólemezei simák, a 3.-ban microfracturák a bikonkáv csigolyák zárólemezeit töredezetté teszik, a 4.-ben a csigolya háromszögletűvé roppan össze. A postnatalisan kialakult ékcsigolya mindig ventralis típusú (8).

Az indexet úgy kapjuk meg, hogy a csigolyaszámok és stádiumok szorzatát összeadjuk, és az összeget elosztjuk 15-tel. Legkisebb csontfogyásnál a csigolyaindex $15 \times 1/15 = 1$, a legnagyobb mértékűnél $15 \times 4/15 = 4$.

A normális és kóros mellűri magasság összehasonlítására 100-100 férfiból és nőből, összesen 200, 58 ± 14 éves személyből kontrollcsoportot képeztünk, s bal laterolateralis mellkasfelvételen tolómérővel és kézi nagyítóval megmértük a III. háti csigolya proximalis és a XI. distalis zárólemezén átfektetett egyenesek távolságát 1 cm-nyivel a perem előtt. Az előbbi irány Meunier, az utóbbi a hiatus oesophageus síkjával esik egybe.

Az interlaminaris távolság rövidebb a csontos mellkas anatómiai magasságánál, de alkalmas a longitudinalis átmérő változásának jellemzésére, s egyidejűleg sugártakarékosságot is megenged. Az értéket a mellűr radiológiai magasságának neveztük.

A vizsgálatot az ágyéki gerinc oldalirányú felvételével egészítve ki, meghatároztuk a Meunier-indexet is, de nem vettünk figyelembe 1-nél magasabb csigolyaindexű, vagy olyan kontrollegyéneket, akik felvételein rendellenes háti vagy lumbalis csigolyát láttunk.

Teljes anyagunk 1630 beteg 6184 síkfilmfelvételéből áll, és 232 személy 464 radiogramján végeztünk méréseket.

Felső panendoscopiával a 32 közül 1–1 betegben észleltek ulcus pepticum ventriculit, duodenit és candidaoesophagitist. Cardiooesophagealis reflux betegséget nem tudtunk bizonyítani.

Eredmények

Az 1430 közül 32 személyben (2,23%) észleltünk ív alakú, supradiaphragmalis elhajlást, 26/32 betegben (81,2%) jobbról balra *(2. ábra)*, 6/32 (18,8%) egyénen balról jobbra *(3. ábra)*. Bal hajlatot 23 nőn és 3 férfin, jobb oldalit 3-3 nőn és férfin mutattunk ki.

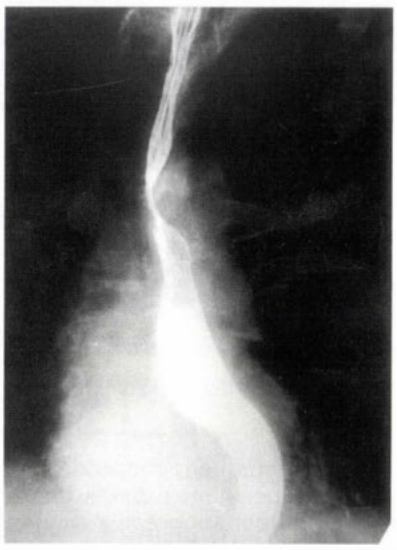
A 26-ból 20/32 (62,5 %) az oesophagus dorsoventralisan is elhajlott *(4. ábra)*.

A bal kanyar 4,33-szor gyakoribb a jobbnál, és ezeknek az eseteknek kétharmadában ventralis görbület is kialakul. A nem, életkor és görbület iránya között nincs szabályszerű összefüggés.

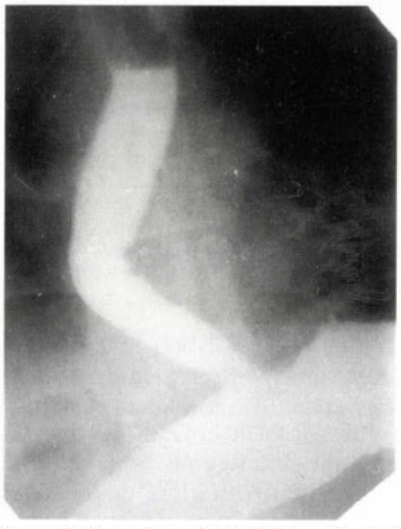
A 32, 76 ± 9 éves személy közül 25/32 (78,1%) nő és 7/32 (21,9%) férfi.

A nyelőcső supradiaphragmalis görbületében a bárium lassan haladt át, és a betegek mellkasi globusérzésről panaszkodtak.

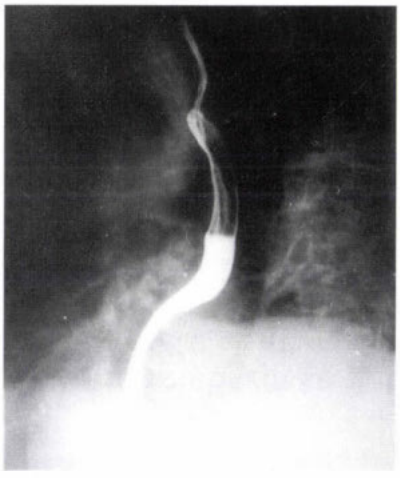
Betegeink 3,1 ± 0,4 átlagos értékű Meunier-indexe jelentős mértékű csonttömegcsökkenést jelzett.



2. ábra: Rekesz feletti bal kanyar 77 éves nő nyelőcsövén. Cutoff-tünet



3. ábra: 66 éves férfi a rekesz felett jobbra forduló oesophagusa. Cutoff-tünet



4. ábra: A 2. ábrán bemutatott nyelőcső ventralis görbülete. Cutoff-tünet

A mellűr radiológiai magasságát kontrollcsoportban 24 ± 4 cm-nek, a betegekében 16 ± 2 cm-nek találtuk.

A Meunier és magassági értékek összevetése azt mutatta, hogy 3,1 ± 0,4 stádiumú, a közepesnél magasabb súlyossági fokozatú csigolyaindex csökkenti 16 ± 2 cm-nyire a thorax radiológiai magasságát.

A DVI, DVII és DVIII csigolyák közül legalább kettő minden esetben érintett volt, s az egyik 3., a másik 4. szakaszra jellemző deformálódást mutatott.

Bikonkáv csigolyák túlsúlya kerek, ékcsigolyáké angularis hyperkyphosist okoz. A mellűr magassága az előbbi esetben kisebb, az utóbbiban nagyobb mértékben csökken.

Következtetések

A holtágszerű nyelőcsőszakasz idős emberek oesophagusának helyzeti anomáliája. Mérhető paraméterek bizonyították, hogy összefüggés van a proximalis cutoff-jel, a törzs osteoporosisának súlyossága, a patológiás csigolya be- és összeroppanások száma, továbbá a mellűr radiológiai magasságának csökkenése között. A csonttömeg-csökkenés magasabb előfordulási aránya és súlyossága miatt a tünet nőkön 3,57-szer gyakoribb, mint férfiakon.

A relatív meghosszabbodást a nyelőcső supradiaphragmalis bal és ventralis, vagy jobb kanyarral kompenzálja.

A deformitás kialakulásáért a nyelőcső időskori hypotoniája és hypomotilitása (10, 13) nem tehető felelőssé, mert a tünet a betegeknek csak 2,23%-ában jelenik meg. Az elváltozás nem sui generis nyelőcsőbetegség, bár többnyire annak vélik.

A középvonaltól balra elhelyezkedő hiatus oesophageit a rekeszizom pars lumbalisának kereszteződő, medialis szárai hozzák létre. Amíg a hiatus kialakításában a jobb oldali medialis szár mindig részt vesz, addig a bal oldali hiányozhat, vagy csökkent biomechanikai teljesítményű variációkat képezhet (6). A hiatus oesophageiben a nyelőcsövet a diaphragma mellkasi és hasi fasciájából eredő membrana phrenico-oesophagealis Laimeri rögzíti (2). Hypoplasiás bal rekeszszár és Laimer-hártya kedvez a nyelőcső bal oldali elhajlásának.

Hosszú idő óta tudjuk, hogy idős emberek kyphosisában eltérő nagyságú scoliosis is jelen van (13), továbbá hogy a nyelőcső nem követi a gerinc oldalirányú görbületét (4, 14).

Rauschning (12) multiplanáris képfeldolgozású CT-vel tisztázta, hogy a csak méréssel igazolható, kis scoliosis számottevően nem csökkenti a konkáv oldali rekeszfél mozgását, a konvex oldali thoraxfél magasságát és térfogatát, s nem változtatja meg a csigolyák és bordák síkfilmeken látható helyzetét és alakját. E megfigyelések alapján tekintettünk el a scoliosis méréssel való kizárásától és hagytunk figyelmen kívül a kontrollcsoportban 1-nél magasabb indexű gerinceket.

A gerinc osteoporosisának másik mutatójával, a bikonkavitási indexszel ágyéki csigolyát vizsgálunk, így megfontolásainkhoz ez a hányados a Meunier-számnál kevesebb támpontot szolgáltat.

Ha a gerinc és a bordák lateralis és rotációs mozgásainak egyidejűsége, továbbá a rekeszi húzóerők egyensúlya megbomlik a konkáv oldali rekeszfél vongálódik. Mivel a háti scoliosis túlnyomóan jobbra convex, a húzóerő túlsúlya a bal rekeszfelet terheli, és ezzel előmozdítja a nyelőcső dextrosinistralis elgörbülését.

A diaphragma aktív és passzív működése öregkori progresszív tüdőbetegség és musculoskeletalis insuffitientia következtében is sérülhet, s ezek a tényezők is befolyásolhatják az oesophagus helyzetét (3, 5). A hajlat iránya az erők biomechanikai eredőjétől függ, amely a részletezett okok miatt túlnyomóan dextrosinistralis és dorsoventralis.

Az átvilágításnál látottak értékelését a csekély funkcionális és a jelentős morfológiai rendellenesség között fennálló ellentmondás zavarja. Az elváltozás ártalmatlansága könnyen belátható, ha arra gondolunk, hogy hasonló képet izomrelaxans adásával a tápcsatorna multifázisos vizsgálatánál szándékosan állítunk elő.

A thoracoabdominalis gombócérzést és a bárium fali megtapadását az eltérő mértékű, de többnyire nem súlyos izomhypotensio és a passage meglassúbbodása együttesen magyarázza.

A magasabb teljesítőképességű felső panendoscopia mellett az egyszerű, olcsó és kis megterheléssel járó báriumnyeletés elsődlegességet élvez. A proximalis cutoff-tünet ismeretével felesleges vizsgálatokat előzhetünk meg.

IRODALOM: 1. *Brascho, D. J., Reynolds, T. N., Tanca, D.:* The radiographic colon cut-off sign is acute pancreatitis. Radiology, 1962, *79*, 763-768. – 2. *Curtis, D. J., Cruess, D. F., Dachmann, R. H.:* Normal erect swallowing: normal function and incidence of variations. Invest. Radiol., 1985, *28*, 717-726. – 3. *Ekberg, O., Feinberg, M. J.:* Altered swallowing function in elderly patients without dysphagia: radiologic findings in 56 cases. AJR, 1991, *156*, 1181-1184. – 4. *Horváth, F., Varga, L.:* Mellkasdeformitások, emphysema, tüdőfibrosis. Radiol. Közl., 1968, *3*, 235-254. – 5. *Levine, M. S.:* Optimal visualization of upper gastrointestinal tract. In Double contrast gastrointestinal radiology. Szerk.: Levine, M. S. Rubesin, E. St., Laufer, I. 3rd ed. Saunders, Philadelphia, 1999, 44-52. old. – 6. *Levine, M. S.:* Miscellaneous abnormalities of the esophagus. In Textbook of gastrointestinal radiology. Szerk.: Gore, M. R., Levine, M. S. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 2000. Vol. 1. 465-483. old. – 7. *Meunier, D. J., Courpron, P., Edouard, C. és mtsa:* Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. Quantitave and comparative histological data. Clin. Endocrin. Metab., 1972, *2*, 239-256. – 8. *Oláh, J.:* A csigolyák alaki eltérései a gerinc egyes betegségeiben. M. Radiol., 1969, *6*, 326-339. – 9. *Ott, D. J., Pikna, L. A.:* Clinical and videofluroscopic evaluation of swallowing disorders. AJR, 1993, *161*, 507-513. – 10. *Ott, D. J.:* Motility disorders of the esophagus. In Textbook of gastrointestinal radiology. Szerk.: Gore, M. R., Levine, M. S. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 2000, Vol. 1. 316-328. old. – 11. *Pickhardt, J. P.:* The colon cutoff sign. Radiology, 2000, *215*, 387-389. – 12. *Rauschning, W.:* Detailed sectional anatomy of the spine. In Multiplanar CT of the spine. Szerk.: Rothman, L. G. S., Glenn, W. V. jr. University Park Press, Baltimore, 1985, 33-56. old. – 13. *Rompe, G.:* Skoliose-vermeidbare Krankheit? Dtsch. Med. Wschr., 1980, *101*, 1401-1402. – 14. *Sheth, N., Diner, W. C.:* Swallowing problems in the elderly. Dysphagia, 1988, 2, 209-215.

(Szántó Dezső dr., *Miskolc*, Pf. 175. 3501)

Hatékonyan, egyszerűen a veszélyes magasságok ellen



Co-Renitec®†

Szíves segítség

*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
© Copyright MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2001. Minden jog fenntartva.
†A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye.
02-02-CRN-00H-19-JA

MSD
MSD KFT*
1126 Budapest, Tartsay Vilmos u. 14.
Tel.: 2248 253 · Fax: 2248 288

A lumbalis gerinc nyúlásának meghatározása súlyfürdőben biomechanikai kísérletek alapján

Kurutzné Kovács Márta dr.[1], Bene Éva dr.[2], Lovas Antal dr.[1], Molnár Péter dr.[3] és Monori Erika dr.[3]

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Budapest, Tartószerkezetek Mechanikája Tanszék (tanszékvezető: Kurutzné Kovács Márta dr.)[1]
Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest, III. Reuma Osztály (osztályvezető főorvos: Bene Éva dr.)[2]
Fővárosi Önkormányzat Szent Imre Kórháza, Budapest, Képalkotó Diagnosztikai Osztály (osztályvezető főorvos: Varga Piroska dr.)[3]

Bevezetés: A súlyfürdő mint eredményes nyújtó kezelés hazánkban csaknem fél évszázada széles körben elterjedt, azonban *Bene* és *Kurutz* 1993-as biomechanikai számításai megjelenéséig kizárólag az empírián alapult. Bár számításaik alapján egypontos nyaki felfüggesztésnél kellő pontossággal ismertté vált a gerinc bármely pontján ható aktív húzóerő nagysága, a legfontosabb információ máig nem ismert, nevezetesen, hogy a súlyfürdő hatására mekkora deformációk keletkeznek a nyújtani kívánt gerincszegmentumokban. *Célkitűzések:* A szerzők tanulmányukban az alsó lumbalis gerincszegmentumok széleskörű *in vivo* méréséről számolnak be, amelynek célja egyrészt a súlyfürdőben történő egypontos nyaki felfüggesztés során keletkező megnyúlások meghatározása, másrészt a lumbalis szegmentumok extenziós biomechanikai modelljének megalkotása volt. Vizsgálni kívánták továbbá a dekompresszió, a többletsúlyok, a nem, az életkor, a testsúly és a testmagasság hatását is. *Betegek/Módszerek*: Méréseiket kizárólag olyan betegeken végezték, akik számára az orvosi indikációnak megfelelően 20 perces egypontos nyaki felfüggesztéses súlyfürdőkezelés volt előírva. A két- és hárompontos felfüggesztéssel kezelt betegekkel nem foglalkoztak. Megkülönböztették a többletsúly nélkül (67 fő), és a bokájukon 20-20 N (2-2 kg) többletsúllyal kezelt betegek csoportját (88 fő). A LIII-IV, LIV-V és az LV-SI gerincszegmentumok megnyúlását mérték. A két csigolya közötti távolság megváltozását a kutatócsoport erre a célra kifejlesztett víz alatti, ultrahangos eljárásával határozták meg, a csigolyák processus spinosusai közötti távolság megváltozásának mérésével. A mérési eredményeket képelemző szoftver segítségével értékelték. Vizsgálataik során 155 beteg, közel 400 szegmentumáról mintegy 3500 felvételt készítettek. *Eredmények:* Ennek alapján az alsó lumbalis szegmentumok megnyúlását a 20 perces súlyfürdőkezelés eredményeként a többletsúly nélkül kezelt betegek mintegy 60%-ánál, míg a többletsúllyal kezelt betegek mintegy 75%-ánál tudták regisztrálni. Megállapították, hogy az alsó lumbalis szegmentumok átlagos nyúlása a 20 perces kezelési idő után többletsúly nélkül 1,2–1,4 mm, többletsúllyal 1,3–1,6 mm, a megnyúlt szegmentumok átlagában. A meg nem nyúlt szegmentumokat is beszámítva az átlagba, a kezelés végén többletsúly

In vivo biomechanical experiments for measuring traction deformations of human lumbar spine during weightbath therapy. *Introduction:* Weightbath as an effective traction therapy has successfully been applied in Hungary for nearly a half century, however, it has still been constrained exclusively to empirical bases until the numerical biomechanical analysis of Bene and Kurutz appeared in 1993. Due to their calculations, for cervical suspension in traction bath, the value and distribution of tensile force along the spine became known, however, the most important information, namely, the deformation of spine segments to be stretched by the therapy is so far unknown. *Aims:* In this paper the results of a wide-ranging in vivo biomechanical experimental analysis are presented, aimed partly to obtain the traction deformation effects of weightbath therapy, partly to obtain the biomechanical traction model of human lumbar segments. The analysis aimed to clear the effect of decompression, extra weights, sex, aging, body height and weight. *Patients/Methods:* The experiments have been executed during the prescribed 20 minutes long weightbath treatment of patients having indication for cervical suspension. Patients with other forms of suspension, like armpit bars, have been excluded from the analysis. Two groups of patients have been distinguished: 67 patient without and 88 patients with extra weight loads of 20-20 N (2-2 kgf) applied on the ankles. Extension values of lumbar segments LIII-IV, LIV-V and LV-SI have been measured. Tensile deformations have been specified as the change of the distance between two spinous process of vertebrae, measured by a special subaqual ultrasound method developed by the research group. The experimental results have been evaluated by using special software for analyzing ultrasound pictures. More than 3500 ultrasound pictures of 400 lumbar segments of 155 patients have been measured and evaluated. *Results:* As for the results, at the end of the treatment, elongation of lumbar segments has been demonstrated practically in 60% of patients without and in 75% of patients with extra weights. The mean extension of a lower lumbar segment after a 20 minutes long weightbath treatment is about 1,2-1,4 mm, while with extra weights it is about 1,3-1,6 mm, in the average of the deformed segments only. In the average

nélkül 0,7–0,9 mm, többletsúllyal 0,8–1,4 mm átlagos nyúlás keletkezik. *Következtetések:* A felfüggesztés pillanatában a dekompresszió miatt többletsúly nélkül is jelentős, szegmentumonként átlagosan 1,0–1,2 mm nyúlás lép fel a megnyúlt, és 0,4–0,6 mm az összes szegmentum átlagában. A 20 perces kezelési időnek fontos szerepe van: a többletnyúlás értéke szegmentumonként átlagosan 0,2–0,4 mm, többletsúllyal 0,5 mm. A súlyfürdőkezelés után visszamaradó nyúlás a legtöbb esetben az észlelési határ (0,2 mm) alatt marad. Megállapították, hogy az életkor növekedésével a szegmentum alakváltozó képessége arányosan csökken. A testmagasság növekedésével az extenzió mértéke növekszik. A testsúly és a megnyúlás között a hirtelen lejátszódó rugalmas és az időben elhúzódó viszkózus szakaszban eltérő tendenciájú összefüggés van. A férfiak és a nők között jelentős különbség mutatkozik a reakcióidőben: a férfiak deformációja hamarabb zajlik le, míg a nőké időben elhúzódó, de a végső nyújtóhatás közel azonos.

Kulcsszavak: súlyfürdő, porckorong, gerincszegmentum, nyúlás, lumbalis gerinc biomechanikája

of all segments, the above mean extensions are 0,7-0,9 mm, and with extra weights yield 0,8-1,4 mm. *Conclusions:* Just being suspended in water, due to the decompression, even without any extra weights, significant extension has been registered: a mean value of 1,0-1,2 mm per segments for the deformable, and 0,4-0,6 mm for all segments. The 20 minutes long treatment time in itself has a significant effect: the average additional extension is 0,2-0,4 mm per segments without, and about 0,5 mm with extra weights. The deformation capacity of lumbar segments decreases with increasing age of patients. Elongations increase with increasing body height. Body weight shows different tendency depending on the sudden elastic and time-dependent viscous deformations. Significant difference has been observed in reaction time of male and female patients: female patients react later, however the final traction effect seems to be equal.

Key words: traction bath, disc, spine segment, traction deformation, biomechanics of lumbar spine

A súlyfürdőkezelés hazánkban széles körben elterjedt az elmúlt közel fél évszázad során, azonban a módszerre vonatkozó biomechanikai számítások megjelenéséig (4) csak az empírián alapult. A súlyfürdő *Moll Károly* találmánya, melyet a szerző 1953-ban írt le (15), majd nemzetközileg 1956-ban ismertetett (16). Több közleményben számolt be az eljárás hatásosságáról a discopathiás betegek gyógykezelésében és rehabilitációjában (17,18). Az eljárást német nyelven *Bene* is ismertette (3).

A kezelésre vonatkozó első biomechanikai számításokat *Bene és Kurutz* (4) végezte abból a célból, hogy ismertté váljanak a kezelés során a gerinc különböző szakaszaira ható nyújtó erők. Azonban a legfontosabb információ, nevezetesen, hogy a súlyfürdő hatására mekkora deformációk keletkeznek a nyújtani kívánt gerincszegmentumokban, máig nem ismert. Ugyanakkor a lumbalis gerinc kompressziós biomechanikai modelljét a nemzetközi szakirodalom széles körben tárgyalja, azonban az extenziós biomechanikai modellről egyáltalán nincsenek adatok.

A jelen tanulmányban az alsó lumbalis gerincszegmentumok széleskörű *in vivo* biomechanikai vizsgálatáról számolunk be, amelynek célja egyrészt a súlyfürdő során keletkező nyúlások meghatározása, másrészt a lumbalis gerincszegmentumok extenziós biomechanikai modelljének megalkotása volt. Célunk az egypontos nyaki felfüggesztés elemzése volt, mert számításaink szerint a lumbalis gerinc nyújtásának – a korábbi empirikus feltételezésekkel ellentétben – ez a leghatékonyabb módja.

Megnyúláson a két lábra támaszkodó függőleges testhelyzet következtében a lumbalis gerincet tartósan terhelő kompressziós erő okozta összenyomódások csökkenését értjük. A továbbiakban tehát megnyúlásnak a vízbe merülés előtti tartósan összenyomott állapothoz képest a víz alatti felfüggesztés során keletkező relatív hosszváltozást tekintjük.

Ez a nyúlási deformáció a súlyfürdőben a terhelő kompressziós erő hirtelen megszűnése, az ún. dekompressziós erő, továbbá a testsúly és a felhajtó erő különbségéből eredő aktív húzóerő, valamint az alkalmazott többletsúlyokból származó erő együttes hatására áll elő. A súlyfürdőben fellépő megnyúlások tehát három erő: a dekompressziós erő, az aktív húzóerő és a többletsúlyerő együttes hatására jönnek létre.

A dekompressziós erő, amely a vízbe merüléskor azonnal fellép, a vízbe merülés előtti nyomóerő megszűnéséből adódik. Vízbe merülés előtt a lumbalis gerincszakaszra a fej és a felsőtest súlya hat, amely a testsúly mintegy 60%-a. Egy átlagos 700 N (70 kg) súlyú embernél tehát nyaki felfüggesztés esetén a dekompressziós erő nagysága 420 N (42 kg). Kétpontos, hónaljtámaszos felfüggesztés esetén a fej súlya, amely a testsúly mintegy 8%-a, részben továbbra is a gerincet terheli, ezért ekkor a lumbalis dekompressziós erő kisebb.

Az aktív húzóerőre és a többletsúlyból adódó erőre vonatkozó első biomechanikai számításokat *Bene és Kurutz* végezte (4). Egypontos felfüggesztés esetére meghatározták a gerinc tetszőleges pontján ébredő aktív húzóerőt, amelynek nagysága a vízbe merülő emberi test súlyától, fajsúlyától, valamint a felfüggesztési ponttól mért távolságtól függ. Ez a húzóerő a paraméterektől függően egy átlagos 700 N (70 kg) súlyú embernél a lumbalis gerincszakaszon mintegy 14 N (1,4 kg). A többletsúlyból származó erő az alkalmazott többletsúlyok helyétől és nagyságától függ. A bokán alkalmazott 20–20 N (2–2 kg) esetén nagysága a lumbalis szakaszon 36 N (3,6 kg).

Mindezek összegzéseként súlyfürdőben egy átlagos 700 N (70 kg) súlyú embernél nyaki felfüggesztés esetén a lumbalis szakaszra többletsúly nélkül mintegy 434 N (43,4 kg), többletsúllyal 470 N (47 kg) nyújtóerő hat a súlyfürdőt megelőző terheléshez

képest. Ez az az erő, amely a lumbalis szegmentumok nyújtását végzi a vízbe merülés előtti kompressziós állapothoz képest. Egypontos felfüggesztés esetén ennek nagyságát nem kell csökkenteni az izmok összehúzódásából származó értékkel, mert éppen a felfüggesztés módjából következően az izmok részvételére nincs szükség, azok csaknem teljesen elernyeszthetők. A lumbalis gerincszakaszra ható teljes nyújtóerő tehát egypontos felfüggesztés esetén a legnagyobb, míg két- és hárompontos felfüggesztés esetén a fej súlya, valamint a hónaljtámaszokon való egyensúlyozáshoz szükséges izomerő kompressziós hatása miatt értéke kisebb.

Minthogy a lumbalis gerincben az egypontos nyaki felfüggesztéskor keletkezik a legnagyobb nyújtóerő, a lumbalis gerincre vonatkozó biomechanikai kísérleteink során kizárólag ezzel a felfüggesztési móddal foglalkoztunk. Megjegyezzük, hogy nyaki felfüggesztés esetén a nyaki gerincszakaszra ható teljes nyújtóerő a lumbalis szakaszra ható erőnél jóval kisebb. Itt ugyanis a dekompressziós erő csak a fej súlyából származik, amely egy átlagos 700 N (70 kg) súlyú embernél mintegy 56 N (5,6 kg). Bár az aktív húzóerő, amely *Bene és Kurutz* szerint 27 N (2,7 kg), a lumbalis húzóerő kétszerese, mégis, a nyaki gerincszakaszra többletsúly nélkül összesen csupán mintegy 83 N (8,3 kg), többletsúllyal pedig 119 N (11,9 kg) teljes nyújtóerő hat. Ez tehát az az erő, amely a nyaki szegmentumok nyújtását végzi a vízbe merülés előtti kompressziós állapothoz képest. Bár a nyaki szegmentumokra a lumbalisnál jóval kisebb teljes nyújtóerő hat, azonban itt a többletsúlyoknak viszonylag sokkal nagyobb szerepe van.

Ha figyelembe vesszük, hogy a gerincszegmentumok rugalmassági modulusa húzásra lényegesen kisebb, mint nyomásra, belátjuk, hogy viszonylag kis aktív húzóerő is okozhat jelentős, sőt káros mértékű megnyúlásokat. A dekompressziós erőnél ugyanis a nyomási modulust, míg az aktív húzóerőnél és a többletsúlyokból eredő erőnél a húzási modulust kell számításba venni. A nyaki szegmentumoknál tehát, ahol az aktív húzóerő közel akkora, mint a dekompressziós erő, ennek a ténynek különösen nagy jelentősége van.

A gerinc húzásra és nyomásra eltérő rugalmassági modulusa miatt a jelen biomechanikai vizsgálataink során a nyúlási deformációk meghatározásán felül azt is vizsgáltuk, hogy a nyúlást milyen arányban okozza a dekompresszió, és milyen arányban okozzák a többletsúlyok. Tisztázni kívántuk továbbá, hogy a megnyúlást miként befolyásolják egyéb paraméterek: a nem, az életkor, a testsúly és a testmagasság.

A biomechanikai kísérletekről beszámoló közlemények túlnyomó része emberi vagy állati cadaver gerincszegmentumokon végzett vizsgálatok eredményeit ismerteti. A kísérletek nyomán megállapították, hogy a nagy kompresszió miatt létrejövő deformációk meggátolhatják a porckorong sejtjeinek anyagcseréjét, amely a szövetek progresszív károsodásához vezet. Ezért igen fontosak az extenziós terápiák, köztük a súlyfürdő, amelynek biomechanikai hatásvizsgálatát tűztük ki célul.

A lumbalis gerinc és porckorongok in vivo dekompressziós és extenziós kísérletei

Minthogy vizsgálataink human lumbalis gerincszegmentumok *in vivo* extenziós kísérleti elemzésére irányultak, különös gondot fordítottunk a vonatkozó, meglehetősen szűk nemzetközi szakirodalom tanulmányozására. Az élő emberen végzett biomechanikai gerinckísérletekről szóló közlemények száma ugyanis a direkt mérési módszerek többnyire invazív volta miatt viszonylag csekély. *In vivo* direkt extenziós kísérletre pedig alig található szakirodalmi eredmény.

Nachemson (19) helyzetképében a porckorongban a testhelyzetek függvényében ébredő nyomás *in vivo* vizsgálati eredményei alapján a fekvésből eredő dekompresszió jelentőségét emeli ki. A tanulmányok egy része EMG-vizsgálatokról számol be az izmokba vagy a porckorongba helyezett érzékelők alapján (8, 14, 23). A közlemények általában a gerincre ható fiziológiai terhek hatását elemzik, és a porckorongban lévő nyomást mérik. Több tanulmány foglalkozik a porckorong *in vivo* diurnalis méretváltozásaival (1, 9) tipikus munkanap, majd az azt követő éjszakai dekompresszió után. A legutóbbi évek *in vivo* kísérletei terén áttörést jelentettek a nem invazív MRI vizsgálatok. A porckorong rövid és hosszú idejű dekompressziós méretváltozását elemzik *Le Blanc és mtsai*, kimutatva, hogy az éjszakai ágynyugalom alatt egy porckorong átlagosan 1 mm-t extendál (10). A kompresszió és dekompresszió összehasonlítását végzik *Botsford és mtsai* a porckorong diurnalis méretváltozásának mérésével (6). *Boos és mtsai* szerint a porckorong magassága átlagosan 0,9 mm napi ingadozást mutat (5). *Roberts és mtsai* az átlagos diurnalis dekompressziós testmagasság-növekedést 19,3 mm-ben állapítják meg (22). *Malko és mtsai* a lumbalis porckorongok átlagos térfogatnövekedését vizsgálják kompresszív terhelés levétele után (13). A porckorongok *in vivo* biomechanikai mérésére vonatkozóan mindössze egyetlen ultrahangos eljárásról szóló közleményt találtunk (11), amely ugyancsak a porckorong diurnalis méretváltozását regisztrálja, és a lumbalis LI–LIV távolság napi ingadozását 5,3 mm-ben rögzíti.

A porckorong *in vivo* extenziós kísérleteire meglehetősen kevés tanulmányt találtunk. Ezek mindegyike azonban hasznos információt jelentett a súlyfürdőkezelés hatékonysága tekintetében. *Andersson és mtsai* meglepő módon azt találták, hogy a gerinc aktív nyújtása esetén a hátizmok kompenzálnak, összehúzódnak, amely a porckorongban ébredő nyomást növeli (2). *Ramos és mtsa* ugyancsak a gerinc nyújtása hatására a porckorongban lejátszódó kompressziót mérte (21). *Chen és mtsai* degenerált porckorongok nyújtási terápia hatására tanúsított átlagos extenzióját 1,34 mm-ben, az egészséges porckorongokét 0,87 mm-ben állapították meg (7). *Magnusson és mtsai* azt találták, hogy a hiperextenzió szignifikánsan növeli a porckorong dekompressziós extenzióját (12).

A tanulmányok eredményei és megállapításai a súlyfürdőkezelés rendkívüli jelentőségét támasztják

alá. Súlyfürdőkezelés során ugyanis a dekompresszió azonnal bekövetkezik, és a langyos vízben felfüggesztett beteg – különösen egypontos nyaki felfüggesztés esetén – az izmait ellazítja, ezáltal kikapcsolja azok kompenzáló hatását, és lehetővé teszi a szegmentumok extenziójának kialakulását.

Módszer

Vizsgálataink során a súlyfürdőben a méréseket kizárólag egypontos nyaki felfüggesztés mellett, a bokákon elhelyezett 20–20 N (2–2 kg) többletsúllyal és anélkül, 20 perces kezelési idővel végeztük. A lumbalis gerinc megnyúlását 2–2 csigolya közötti távolság megváltozásának mérésével határoztuk meg, több szegmentumban. A porckorongok magasságának változása a szomszédos csigolyák közötti távolság változásával egyenlő, ha a csigolyatestek elfordulásmentesen mozognak. Ekkor a csigolyatestek távolodásával együtt nő a csigolyák nyúlványai közötti távolság is. A lumbalis csigolyák processus spinosusai közötti távolság megváltozásának mérésével tehát megállapíthatjuk a porckorongok deformációjának mértékét. A mérések alatt az azonos testtartás biztosítása érdekében a lumbalis gerinc előre- vagy hátrahajlását, így a csigolyatestek elfordulását a medence falára szerelt merev támasztólappal gátoltuk meg.

Miután a gerinc vizsgálatában használatos legfontosabb diagnosztikai eljárások, az MR, CT és a hagyományos röntgenvizsgálatok víz alatti mérésekre nem alkalmasak, a súlyfürdőben végzett vizsgálataink céljára a képalkotó eljárások közül egyedül az UH-vizsgálatot találtuk megfelelőnek.

Az UH képalkotásának megfelelően a csontok közvetlenül nem ábrázolhatók, azonban az általuk okozott hangárnyékok digitális képfelvételei lehetővé teszik azok helyzetének képi rögzítését és mérését. A porckorongok deformációját a szomszédos csigolyák processus spinosusai távolságának megváltozásával mértük. Az ultrahangos képen a szomszédos processus spinosusok ív alakú hangárnyékának bizonyos pontjait kijelöltük, és a pontok által meghatározott távolság mérőszámát a képernyőn megjelenítettük, majd a képpel együtt rögzítettük. A képek későbbi értékelése során ezt a távolságot az utólagos mérések alapjául, referenciatávolságként használtuk.

A méréseket hordozható, Hitachi EUB 405 típusú diagnosztikai ultrahangkészülékhez vízhatlan kábellel csatlakozó, 7,5 MHz frekvenciájú transducer segítségével végeztük. Az UH készüléket egy számítógépes konfigurációhoz csatlakoztattuk, amelynek segítségével az ultrahangos képeket a mérési adatokkal együtt digitálisan rögzítettük. A rögzített felvételeket hordozható Winchesteren a kutatóhelyre szállítottuk, ahol a feldolgozást, értékelést és archiválást végeztük. A súlyfürdőben és a kutatóhelyen egyaránt alapkonfigurációs kiépítésű asztali számítógépet használtunk. A mérési eredményeket egy képelemző szoftver segítségével értékeltük. A képfeldolgozó szoftver a Pictron Kft. által kifejlesztett Prires program, amely az Impres rendszer képelemző alrendszere. A képfeldolgozó program lehetővé teszi a képek optikai minőségének javítását, méreteinek változtatását, a képeken végzett mérések kiegészítését, pontosítását, kiegészítő mérések végzését.

Valamennyi betegnél a LIII-IV, a LIV-V, a LV-SI csigolyák processus spinosusainak súlyfürdő hatására bekövetkező relatív elmozdulását mértük. A processus spinosusokról minden esetben két felvételt és mérést készítettünk az adott helyzetben és pillanatban. Az értékelés folyamán a különböző időpontokban készített felvételeket és mérési eredményeket hasonlítottuk össze, amelynek során az egyes felvételek egymásra helyezésével a deformációs folyamatot megjelenítettük, és a referencia-mérőszám segítségével számszerűsítettük. A mintegy 3500 UH-felvétel minden egyes darabját egyrészt a számítógép képernyőjén, másrészt kinyomtatott formában elemeztük és értékeltük. A dokumentumokat minden egyes betegre nézve kétféle módon: digitálisan és szilárd adathordozón egyaránt külön-külön tároltuk és archiváltuk.

A jelen kísérleti kutatás előzményét *Bene és Kurutz* (4) erőtani számításai jelentik. Ennek nyomán merült fel az igény a súlyfürdő extenziós hatásának kísérleti megállapítására. A kísérleti kutatást a biomechanikai kutatóhely, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Tartószerkezetek Mechanikája Tanszéke végezte az OTKA és az Oktatási Minisztérium anyagi támogatása mellett. Ennek során a vonatkozó széleskörű nemzetközi biomechanikai szakirodalom feltárása, a szükséges anyagi források és eszközök (UH készülék, számítógépek, szoftverek stb.) előteremtése, a kísérleti kutatások módszerének kifejlesztése, a 3 évig tartó teljes kísérletsorozat végrehajtása, az eredmények digitalizálása, feldolgozása, értékelése, valamint a dokumentumok archiválása történt meg.

A biomechanikai méréseket az Országos Reuma- és Fizioterápiás Intézet, illetve a Budai Irgalmasrendi Kórház súlyfürdőjében végeztük. A méréseket a kórház III. Reuma Osztályán fekvő, illetve ambulanter kezelt betegeken végeztük. A mérésekre a reggeli és a délelőtti órákban került sor, a gerinc diurnalis kompressziós terhelése kezdeti időszakában. Vizsgálatainkat kizárólag olyan betegeken végeztük, akik számára az orvosi indikációnak megfelelően 20 perces egypontos nyaki felfüggesztéses súlyfürdőkezelés volt előírva, 2–2 kg többletsúly mellett vagy anélkül. Nem foglalkoztunk olyan betegekkel, akik számára az orvosi indikáció két- vagy hárompontos felfüggesztést írt elő.

A kísérletekhez megszereztük a Szent Imre Kórház Klinikai Farmakológiai Etikai Regionális Bizottsága engedélyét.

Összesen 246 beteg vizsgálatát végeztük el. Közülük 73 beteg lumbalis gerince UH-mérésre alkalmatlannak bizonyult, mert a processus spinosusok UH-os differenciálása hyperostosis, Baastrup-féle elváltozás, kiterjedt szalagmeszesedés miatt egyik szegmentumban sem volt lehetséges. További 18 beteg technikai, adatátviteli hiba miatt maradt ki az értékelésből. Így végül 155 betegen végzett méréseink értékelését végeztük el. Alapvetően két csoportot alkottak: 67 főnél többletsúly nélküli, 88 főnél többletsúly melletti kezelés volt előírva.

A méréseket a többletsúllyal kezelt betegeknél négy sorozatban végeztük: a súlyfürdő előtt álló helyzetben, a felfüggesztés után közvetlenül többletsúly nélkül, majd 20–20 N többletsúly felhelyezése után, végül a 20 perces, többletsúly melletti kezelés végén. A többletsúly nélkül kezelt betegeknél három sorozatban mértünk: a súlyfürdő előtt álló helyzetben, majd a felfüggesztés után közvetlenül, végül a 20 perces kezelés végén. A betegek egy részénél megmértük a discusok újbóli kompresszióképességét a súlyfürdő után, kilépve a vízből, az ismét fellépő kompressziós erő hatására is. További néhány betegnél pedig a szegmentumok deformációját folyamatosan követtük, 4–5 perces időközönként rögzítve a processus spinosusok helyzetét a 20 perces kezelési időn belül.

A mérések során minden betegre vonatkozóan részletes mérési jegyzőkönyvet állítottunk ki, amely a beteg személyi adatain, testsúlyán, testmagasságán, a felfüggesztés módján, az alkalmazott súlyok helyén és nagyságán kívül valamennyi mérés pontos időpontját és számszerű eredményét tartalmazza. Az értékelés során a jegyzőkönyv és az UH felvételek együttes alkalmazásával értük el az egyértelmű adatazonosítást, és kerültük el a tévedéseket.

Eredmények

A kifejlesztett mérési módszer jelenleg nem alkalmas 0,2 mm-nél kisebb deformációk megbízható észlelésére. Ezért az ennél kisebb, azaz nem észlelhetően kicsiny deformációkat zérusnak tekintettük.

Mérési eredményeink alapján a LIII-IV, a LIV-V és a LV-SI szegmentumok súlyfürdőben bekövetkező megnyúlása mértékének előfordulási arányait az *1–3. táblázat* tartalmazza. A megnyúlt és észlelhetően meg nem nyúlt szegmentumok arányának változását az *1. és 2. ábra* mutatja.

A megnyúlt szegmentumok arányának növekedése a kezelés során

A többletsúllyal kezelt 88 betegnél a LIII-IV szegmentumnál a felfüggesztés után közvetlenül 42 (52%), a többletsúly felhelyezése után 60 (74%), a 20 perces kezelés végén pedig 69 (85%) betegnél volt regisztrálható megnyúlás. A LIV-V szegmentumnál felfüggesztéskor 40 (47%), a többletsúly felhelyezése után 52 (60%), a kezelés végén pedig 60 (70%) betegnél találtunk megnyúlást. A LV-SI szegmentumnál felfüggesztéskor 20 (29%), a többletsúly felhelyezése után 34 (49%), a kezelés végén pedig 47 (68%) betegnél találtunk megnyúlást.

A többletsúly nélkül kezelt 67 betegnél a LIII-IV szegmentumnál felfüggesztéskor 22 (34%), a kezelés végén pedig 41 (64%) betegnél volt regisztrálható megnyúlás. A LIV-V szegmentumnál felfüggesztéskor 24 (37%), a kezelés végén 39 (60%) betegnél, a LV-SI szegmentumnál felfüggesztéskor 15 (34%), a kezelés végén 24 (55%) betegnél találtunk megnyúlást.

Az extenziós hatás mértékének növekedése az egyes szegmentumokban a kezelés során

Az extenziós hatás arányához hasonlóan annak mértéke is növekedett a kezelés hatására minden szegmentumban, amint azt a *3. és 4. ábra* mutatja. A kezelés előrehaladtával a zérus vagy 0–1 mm-es megnyúlások aránya csökkent, míg a nagyobb, 1 mm feletti megnyúlások aránya növekedett mindkét vizsgált csoportban.

1. táblázat: Az LIII-LIV szegmentum nyúlása

LIII-LIV (88 fő)	A LIII-LIV szegmentum nyúlási arányai többletsúly melletti kezelésnél																	
Extenzió (mm)	Nem nyúlt		0,01–1,0		1,01–2,0		2,01–3,0		3,01–4,0		Összes nyúlt		Összes mért		Nem mérh.		Mindösszes	
Nem	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő
Felfüggesztéskor	12	27	14	11	7	4	5	1	–	–	26	16	38	43	2	5	40	48
Összesen fő	39		25		11		6		–		42		81		7		88	
Felfügg. súllyal	7	14	18	16	6	8	7	4	–	1	31	29	38	43	2	5	40	48
Összesen fő	21		34		14		11		1		60		81		7		88	
20 perc után súllyal	4	8	9	13	17	11	8	9	–	2	34	35	38	43	2	5	40	48
Összesen fő	12		22		28		17		2		69		81		7		88	
LIII-LIV (67 fő)	**A LIII-LIV szegmentum nyúlási arányai többletsúly nélküli kezelésnél**																	
Extenzió (mm)	Nem nyúlt		0,01–1,0		1,01–2,0		2,01–3,0		3,01–4,0		Összes nyúlt		Összes mért		Nem mérh.		Mindösszes	
Nem	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő
Felfüggesztéskor	15	27	7	8	2	4	–	–	1	–	10	12	25	39	2	1	27	40
Összesen fő	42		15		6		–		1		22		64		3		67	
20 perc után súllyal	10	13	5	13	8	11	1	1	1	1	15	26	25	39	2	1	27	40
Összesen fő	23		18		19		2		2		41		64		3		67	

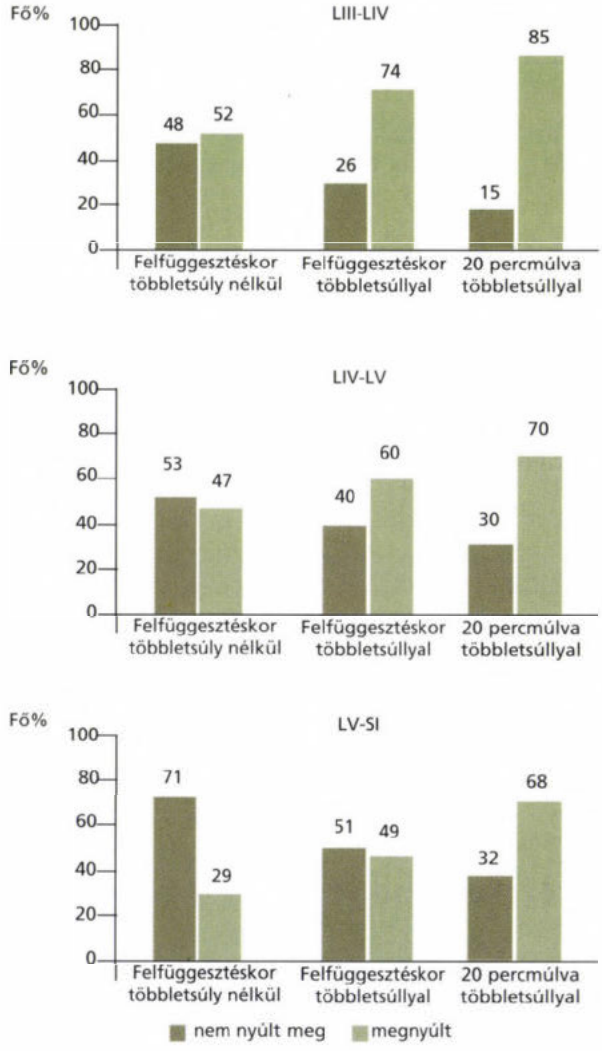
2. táblázat: Az LIV-LV szegmentum nyúlása

LIV-LV (88 fő)	A LIV-LV szegmentum nyúlási arányai többletsúly melletti kezelésnél																	
Extenzió (mm)	Nem nyúlt		0,01–1,0		1,01–2,0		2,01–3,0		3,01–4,0		Összes nyúlt		Összes mért		Nem mérh.		Mindösszes	
Nem	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő
Felfüggesztéskor	19	27	12	14	7	4	1	2	–	–	20	20	39	47	1	1	40	48
Összesen fő	46		26		11		3		–		40		86		2		88	
Felfügg. súllyal	15	19	12	14	10	10	2	2	–	2	24	28	39	47	1	1	40	48
Összesen fő	34		26		20		4		2		52		86		2		88	
20 perc után súllyal	12	14	13	12	9	14	2	5	3	2	27	33	39	47	1	1	40	48
Összesen fő	26		25		23		7		5		60		86		2		88	
LIV-LV (67 fő)	**A LIV-LV szegmentum nyúlási arányai többletsúly nélküli kezelésnél**																	
Extenzió (mm)	Nem nyúlt		0,01–1,0		1,01–2,0		2,01–3,0		3,01–4,0		Összes nyúlt		Összes mért		Nem mérh.		Mindösszes	
Nem	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő
Felfüggesztéskor	14	27	10	7	2	4	1	–	–	–	13	11	27	38	–	2	27	40
Összesen fő	41		17		6		1		–		24		65		2		67	
20 perc után súllyal	9	17	8	11	9	7	–	3	1	–	18	21	27	38	–	2	27	40
Összesen fő	26		19		16		3		1		39		65		2		67	

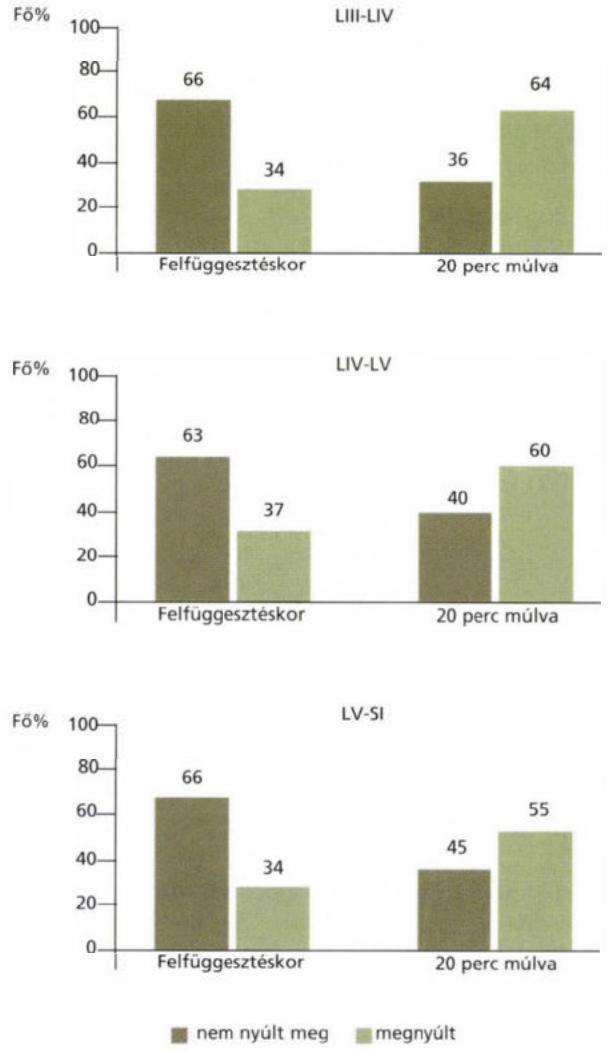
3. táblázat: Az LV-SI szegmentum nyúlása

LV-SI (88 fő)	A LV-SI szegmentum nyúlási arányai többletsúly melletti kezelésnél															
Extenzió (mm)	Nem nyúlt		0,01–1,0		1,01–2,0		2,01–3,0		3,01–4,0		Összes nyúlt		Összes mért		Nem mérh.		Mindösszes	
Nem	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő
Felfüggesztéskor	20	29	10	6	–	1	–	2	1	–	11	9	31	38	9	10	40	48
Összesen fő	49		16		1		2		1		20		69		19		88	
Felfügg. súllyal	15	20	12	14	2	2	1	1	1	1	16	18	31	38	9	10	40	48
Összesen fő	35		26		4		2		2		34		69		19		88	
20 perc után súllyal	9	13	12	17	7	6	2	1	1	1	22	25	31	38	9	10	40	48
Összesen fő	22		29		13		3		2		47		69		19		88	

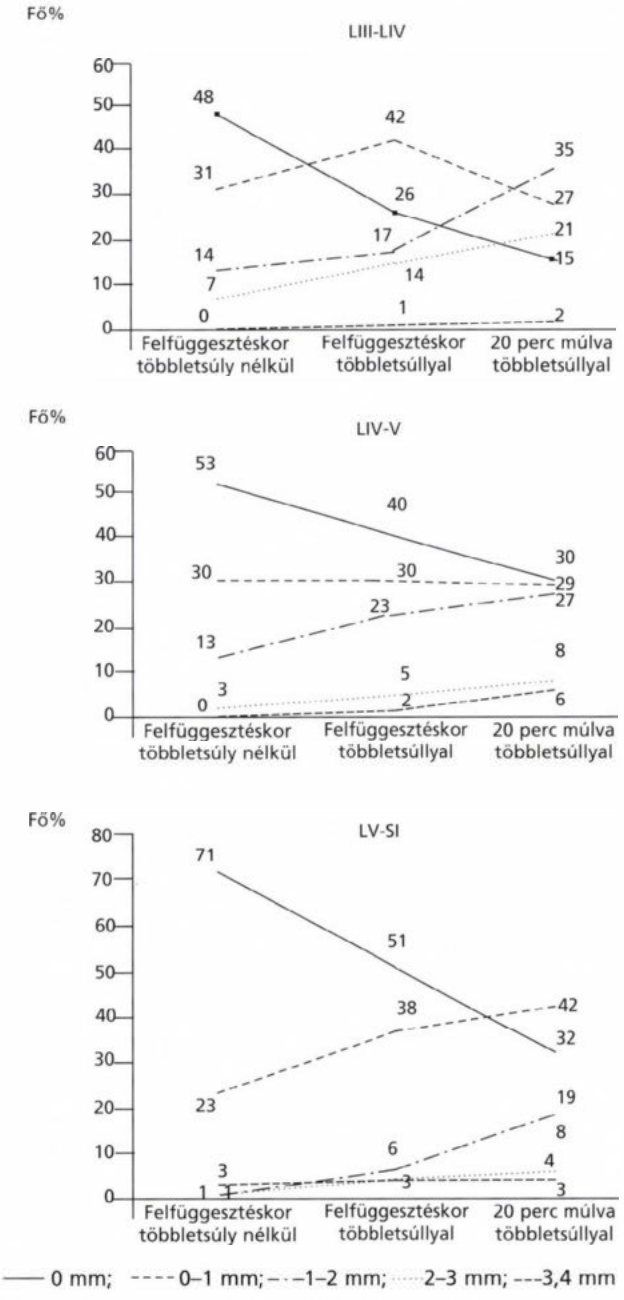
LV-SI (67 fő)	A LV-SI szegmentum nyúlási arányai többletsúly nélküli kezelésnél															
Extenzió (mm)	Nem nyúlt		0,01–1,0		1,01–2,0		2,01–3,0		3,01–4,0		Összes nyúlt		Összes mért		Nem mérh.		Mindösszes	
Nem	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi	nő
Felfüggesztéskor	12	17	6	5	–	2	1	1	–	–	7	8	19	25	8	15	27	40
Összesen fő	29		11		2		2		–		15		44		23		67	
20 perc után súllyal	10	10	3	7	5	7	–	1	1	–	9	15	19	25	8	15	27	40
Összesen fő	20		10		12		1		1		24		44		23		67	



1. ábra: A megnyúlt és észlelhetően meg nem nyúlt szegmentumok arányának változása a többletsúllyal kezelt csoportban (88 fő)



2. ábra: A megnyúlt és észlelhetően meg nem nyúlt szegmentumok arányának változása a többletsúly nélkül kezelt csoportban (67 fő)



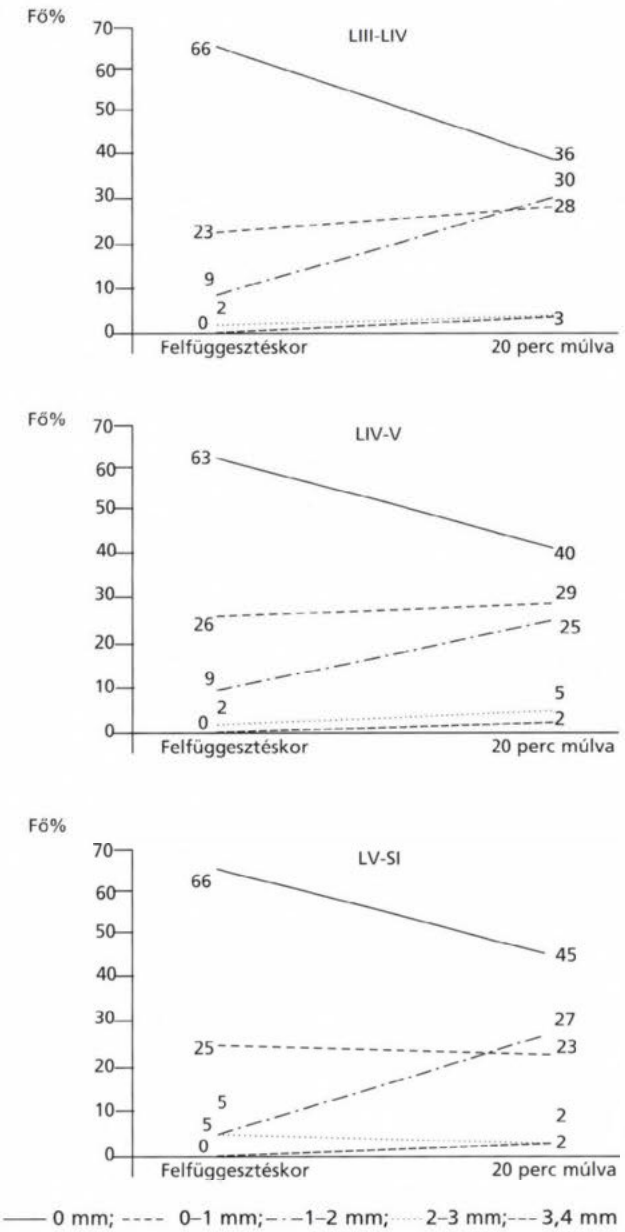
3. ábra: A szegmentumok nyúlásának változása többletsúllyal kezelt csoportban

A kezelési program során tapasztalt változásokat a vizsgált szegmentumok átlagos megnyúlása még jobban tükrözi. A *4. a és 4. b táblázatban* az egyes kezelési fázisokhoz tartozó átlagos megnyúlások értékeit tüntettük fel a megnyúlt, illetve az összes (megnyúlt és észlelhetően meg nem nyúlt) szegmentumok átlagában számítva.

A felfüggesztés pillanatában többletsúly nélkül, csupán a dekompresszió és az önsúlyból eredő húzóerő hirtelen hatására mindkét vizsgált csoportban, valamennyi szegmentumban 1,0–1,2 mm átlagos megnyúlás keletkezik a megnyúlt, és 0,4–0,6 mm az összes szegmentum átlagában.

A 20 perces kezelés végére a többletsúllyal kezelt csoport esetén az átlagos megnyúlás értéke a LIII-IV szegmentum esetében 1,65 mm, a LIV-V szegmentumnál 1,56 mm, a LV-SI szegmentumnál 1,27 mm volt a megnyúlt szegmentumok átlagában, illetve 1,41 mm, 1,08 mm és 0,84 mm az összes szegmentum átlagában. A három szegmentum átlagos megnyúlása együttesen 4,48 mm-t tett ki a megnyúlt, és 3,33 mm-t adott az összes szegmentum átlagában.

A többletsúly nélkül kezelt csoport esetén az átlagos megnyúlás értéke a LIII-IV szegmentum esetében 1,35 mm, a LIV-V szegmentumnál 1,28 mm, az LV-SI szegmentumnál 1,33 mm volt a megnyúlt, illetve 0,87 mm, 0,77 mm és 0,73 mm az összes szegmentum átlagában. Itt a három szegmentum átlagos megnyúlása együttesen 3,96 mm-t adott a megnyúlt, és 2,37 mm-t tett ki az összes szegmentum átlagában.



4. ábra: A szegmentumok nyúlásának változása többletsúly nélkül kezelt csoportban

4. táblázat: A szegmentumok átlagos nyúlása

a. Átlagos nyúlási értékek a megnyúlt szegmentumok átlagában

Átlagos nyúlási értékek (mm)	LIII-LIV			LIV-LV			LV-SI		
	ffi	nő	összes	ffi	nő	összes	ffi	nő	összes
Többletsúly nélkül kezelt 67 fő									
Felfüggesztéskor többletsúly nélkül	1,17	0,88	1,01	1,06	1,11	1,08	1,04	1,01	1,03
20 perc múlva többletsúly nélkül	1,60	1,21	1,35	1,26	1,30	1,28	1,38	1,31	1,33
Többletsúllyal kezelt 88 fő									
Felfüggesztéskor többletsúly nélkül	1,23	0,98	1,14	1,11	1,01	1,06	1,08	1,41	1,23
Felfüggesztéskor többletsúllyal	1,34	1,25	1,30	1,23	1,37	1,30	1,13	1,13	1,13
20 perc múlva többletsúllyal	1,64	1,66	1,65	1,50	1,60	1,56	1,25	1,28	1,27

b. Átlagos nyúlási értékek az összes szegmentum átlagában

Átlagos nyúlási értékek (mm)	LIII-LIV			LIV-LV			LV-SI		
	ffi	nő	összes	ffi	nő	összes	ffi	nő	összes
Többletsúly nélkül kezelt 67 fő									
Felfüggesztéskor többletsúly nélkül	0,47	0,27	0,35	0,51	0,32	0,40	0,38	0,32	0,35
20 perc múlva többletsúly nélkül	0,96	0,81	0,87	0,84	0,72	0,77	0,65	0,78	0,73
Többletsúllyal kezelt 88 fő									
Felfüggesztéskor többletsúly nélkül	0,84	0,36	0,59	0,57	0,43	0,49	0,38	0,33	0,36
Felfüggesztéskor többletsúllyal	1,09	0,84	0,96	0,75	0,82	0,79	0,58	0,53	0,56
20 perc múlva többletsúllyal	1,47	1,35	1,41	1,04	1,13	1,08	0,89	0,81	0,84

A vizsgált betegek 8–10%-ánál közvetlenül a súlyfürdőkezelés végén, a medencéből kilépve is végeztünk méréseket, hogy az újból fellépő kompressziós erő hatását megállapítsuk. E betegek 80–90%-ánál megállapítottuk, hogy a csigolyanyúlványok csaknem visszaállnak a súlyfürdőkezelés előtti helyzetükbe, azzal majdnem egybevágó képet eredményezve.

Az extenziós hatást befolyásoló tényezők

A többletsúly és a kezelési idő szerepe

Miután jelen vizsgálataink során minden betegnél azonos feltételek mellett, az indikáció szerint előírt és elhelyezett 20-20 N-os többletsúllyal végeztük a méréseket, a nyújtó hatás változását a többletsúly változásának a függvényében nem tudtuk megállapítani. A kezelési idő hatásának elemzésére a 20 perces tartományon belül végeztünk méréseket. Ezek eredményeiről egy későbbi publikációban számolunk be. A jelen tanulmányban az adott többletsúly hatását a súly nélkül végzett mérési eredményekhez, a 20 perces kezelési idő hatását pedig a felfüggesztés után közvetlenül észlelt nyúlás értékéhez viszonyítottuk. A mérésekből egyértelműen megállapítottuk, hogy a kezelési időnek az extenziós hatás növekedésében domináns szerepe van. Ugyanakkor kimutattuk a 20–20 N többletsúly deformációt növelő hatását is.

A nemek szerepe

A szegmentumok megnyúlásának időbeli lejátszódásában a nemek között lényeges eltérést figyeltünk meg, elsősorban a többletsúllyal kezelt csoportban. Itt közvetlenül a felfüggesztés után a gyors nyúlást mutató betegek túlnyomó része férfi volt, azonban a 20 perces kezelési idő alatt ez a jelentős különbség gyakorlatilag kiegyenlítődött *(5. táblázat)*.

A többletsúllyal kezelt csoportnál a LIII-IV szegmentum esetén a felfüggesztéskor a szegmentumok megnyúlását a férfiak 68%-ánál, míg a nők 37%-ánál észleltük. Azonban a kezelés végére a férfiak 89%-ánál és a nők 81%-ánál volt kimutatható megnyúlás. Hasonló tendencia tapasztalható a másik két szegmentumban is, de distalisan csökkenő

5. táblázat: A nemek hatása a szegmentumok nyúlására

LIII-LIV	Nem nyúlt mérhetően		Megnyúlt	
Fő %-ban	férfi	nő	férfi	nő
Többletsúly melletti kezelés				
Felfüggesztéskor többletsúly nélkül	32	63	68	37
Felfüggesztéskor többletsúllyal	18	33	82	67
20 perc múlva többletsúllyal	11	19	89	81
Többletsúly nélküli kezelés				
Felfüggesztéskor	60	69	40	31
20 perc múlva	40	33	60	67

LIV-LV	Nem nyúlt mérhetően		Megnyúlt	
Fő %-ban	férfi	nő	férfi	nő
Többletsúly melletti kezelés				
Felfüggesztéskor többletsúly nélkül	49	57	51	43
Felfüggesztéskor többletsúllyal	38	40	62	60
20 perc múlva többletsúllyal	31	30	69	70
Többletsúly nélküli kezelés				
Felfüggesztéskor	52	71	48	29
20 perc múlva	33	45	67	55

LV-SI	Nem nyúlt mérhetően		Megnyúlt	
Fő %-ban	férfi	nő	férfi	nő
Többletsúly melletti kezelés				
Felfüggesztéskor többletsúly nélkül	65	76	35	24
Felfüggesztéskor többletsúllyal	48	53	52	47
20 perc múlva többletsúllyal	29	34	71	66
Többletsúly nélküli kezelés				
Felfüggesztéskor	63	68	37	32
20 perc múlva	53	40	47	60

jelleggel. A többletsúly nélkül kezelt betegek esetén – a csoportra jellemző merevebb szegmentumok miatt – a fenti tendencia nem érvényesül olyan markánsan, bár a felfüggesztéskor gyors extenziót mutató férfiak aránya itt is nagyobb a nőkénél, és a kezelés alatt a megnyúlt szegmentumok aránya a nők javára billen.

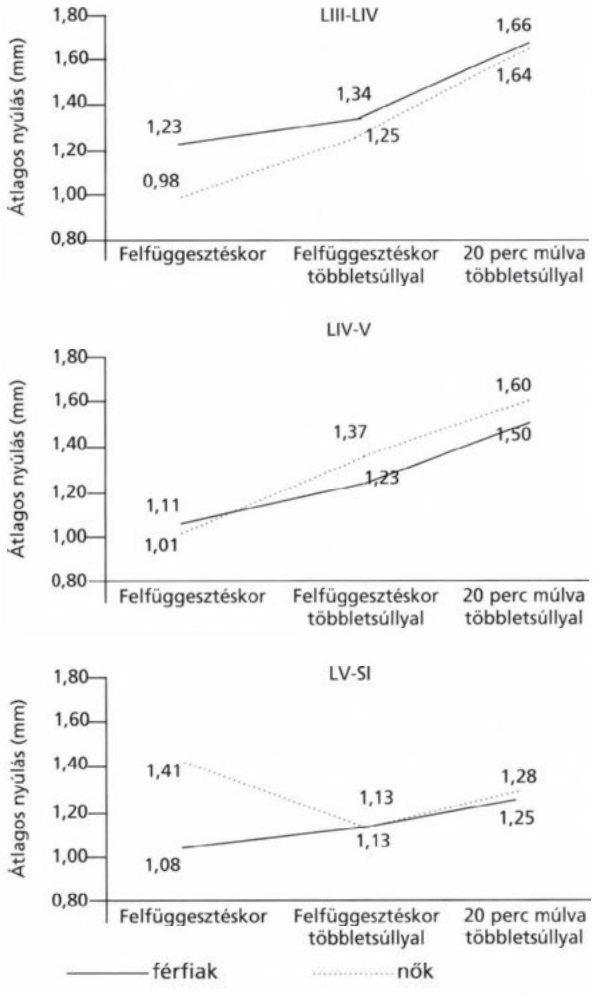
A nemek közötti különbség időbeni változása a nyúlás mértékében is megnyilvánul. A többletsúllyal kezelt csoportnál a LIII-IV és LIV-V szegmentumokban a felfüggesztéskor mért átlagos megnyúlások a nőknél kisebbek, ám a kezelés végére kiegyenlítődnek, sőt meghaladják a férfiakét *(5. ábra)*.

Az életkor szerepe

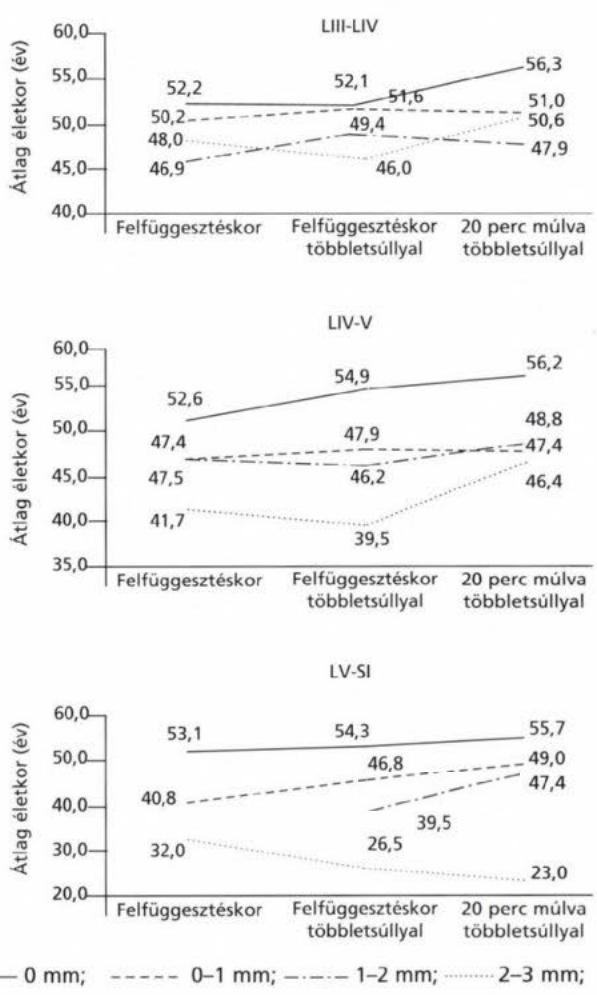
A szegmentumok nyúlóképességét az életkor előrehaladtával – a nemektől és a kezelés módjától függetlenül – arányosan kisebbnek találtuk. A magasabb életkor deformációt csökkentő hatása a felfüggesztés után azonnal érvényesül: minél nagyobb az átlagos életkor, annál kisebb a nyúlások aránya és mértéke *(6. ábra)*. A többletsúllyal kezelt csoportban a LIII-IV szegmentum esetében a nem észlelhetően kicsiny, zérusnak tekintett megnyúlásoknál az átlagos életkor 52,2 év, az 1 mm-ig terjedő megnyúlásoknál 50,2 év, a 2 mm-ig terjedő extenziónál 46,9 év, és a 3 mm-ig terjedő megnyúlásoknál 48 év volt. A LIV-V szegmentum területén 2 mm feletti megnyúlást 41,7 éves átlagos életkor mellett találtunk, a LV-SI szegmentumok jelentékenyebb extenziója pedig még fiatalabb életkor mellett következett be. A növekvő életkor deformációképességet csökkentő hatása a felfüggesztéskor alkalmazott többletsúly és a többletsúly melletti 20 perces kezelési idő után egyaránt megfigyelhető volt. Hasonló tendenciát tapasztaltunk a többletsúly nélkül kezelt csoportban is, mind a férfiak, mind a nők vonatkozásában.

A testsúly szerepe

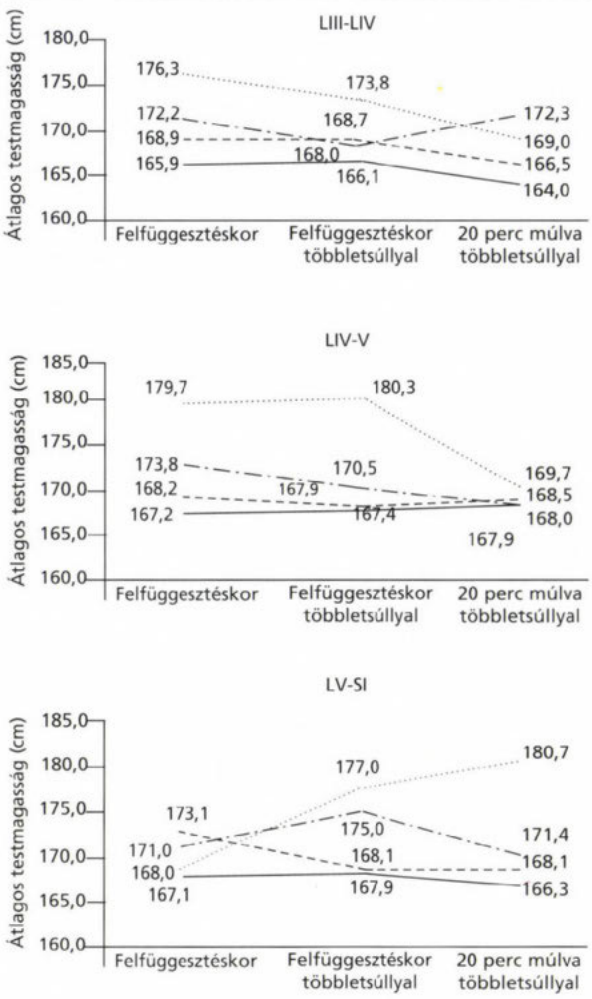
Méréseink alapján a testsúly és az extenziós hatás között ugyancsak kimutattunk összefüggést, ez azonban a hirtelen lejátszódó rugalmas és az időben elhúzódó viszkózus alakváltozásoktól függően eltérő tendenciát mutatott. Felfüggesztéskor, azaz a rugalmas szakaszban a nagyobb testsúly a legtöbb esetben nagyobb nyúlást okoz. Azonban a 20 perc alatt, a viszkózus alakváltozások kialakulásakor a testsúly hatásának jelentősége csökken, és a tendencia megfordul: többnyire kisebb testsúly mellett jönnek lét-



5. ábra: A nemek szerepe a szegmentumok átlagos nyúlásában a többletsúllyal kezelt csoportban



6. ábra: Az életkor szerepe a szegmentumok nyúlásában többletsúllyal kezelt csoportban



7. ábra: A testmagasság szerepe a szegmentumok nyúlásában többletsúllyal kezeltcsoportban

re a nagyobb nyúlások. Jelentősen eltérő viselkedést tapasztaltunk a testsúly vonatkozásában a nemek között is. Ugyanakkor tekintettel kell lennünk arra is, hogy a testsúly – mint biomechanikai paraméter - nem kezelhető függetlenül a testmagasságtól. Ennek az összetett kérdésnek az elemzése további kutatást igényel, amelynek eredményeiről egy későbbi publikációban számolunk be.

A testmagasság szerepe

A testmagasság és az extenziós hatás között egyértelmű összefüggést állapítottunk meg: a többletsúllyal kezelt csoportnál a felfüggesztés után közvetlenül, majd a többletsúly felhelyezésekor, valamint a 20 perces kezelés után egyaránt megfigyelhető volt, hogy az átlagos testmagasság növekedésével arányosan növekszik a megnyúlás *(7. ábra)*. Ez a tendencia mindhárom vizsgált szegmentumban egyaránt megfigyelhető volt, és fokozottabban érvényesült a férfiaknál, kevésbé a nőknél. Ugyanakkor a többletsúly nélkül kezelt csoportban a kezelés végi megnyúlásokra a fenti megállapítás éppen a férfiak miatt nem volt érvényes.

Megbeszélés

Az alsó lumbalis gerincszegmentumok súlyfürdőben bekövetkező nyúlásának mérésére víz alatti ultrahangos eljárást fejlesztettünk ki. Módszerünk a lumbalis gerincszegmentumok és a porckorongok *in vivo* biomechanikai vizsgálatára alkalmas, reprodukálható, veszélytelen eljárás. A szegmentumok deformációja az általunk kifejlesztett módon mintegy 0,2 mm pontossággal mérhető. Ennél kisebb megnyúlást módszerünk alapján megbízhatóan nem tudunk regisztrálni.

Kísérleteinkkel bizonyítottuk, hogy súlyfürdő hatására az alsó lumbalis szegmentumok mérhető nyúlása következik be. Megállapítottuk, hogy a meg nem nyúlt szegmentumok aránya a kezelési program során valamennyi szegmentumnál jelentős mértékben csökkent, de ez a csökkenés a többletsúly nélkül kezelt csoport esetén kisebb mértékű volt. Kvázimerev szegmentumot a kezelési idő végén a többletsúly nélkül kezelt betegek 36–45%-ánál, míg a többletsúllyal kezelt betegek 15–32%-ánál észleltük. Ugyanakkor megállapítottuk, hogy a többletsúly nélkül kezelt csoportban mind a felfüggesztéskor, mind a kezelés végén jelentős nyúlás tapasztalható, de mintegy 10–20%-kal kevesebb betegnél, mint a többletsúllyal kezelt csoportban. Ennek oka egyrészt a többletsúly hiánya, másrészt az, hogy ebben a csoportban a betegek döntő többségénél a többletsúly alkalmazása eleve kontraindikált volt, amely tény a szegmentumok fokozottabb merevségében is megnyilvánult.

A többletsúly extenziót növelő hatása állapítható meg abból a tényből is, hogy a felfüggesztéshez képest a 20 perces kezelési idő végére a többletsúly nélkül kezelt betegeknél csak 20–30%-kal, míg a többletsúllyal kezelt betegeknél 25–40%-kal nő meg a mérhető extenziót mutató betegek aránya.

Az egyes szegmentumok nyúlási előfordulási arányait külön-külön vizsgálva megállapítható, hogy az extenziós hatás mindkét csoportban distalis irányban csökken.

Megállapítottuk, hogy a felfüggesztés után közvetlenül mindhárom vizsgált szegmentumban, mindkét vizsgált csoportban jelentős, szegmentumonként átlagosan 1,0–1,2 mm rugalmas megnyúlás lép fel a megnyúlt, és 0,4–0,6 mm az összes szegmentum átlagában. Ezt a szegmentumok hirtelen fellépő dekompressziójával és az aktív húzóerő kialakulásával magyarázzuk. Ezek az értékek a nemzetközi szakirodalmi eredmények szerint az éjszakai dekompressziós értékeknek felelnek meg, amelyek azonban jóval hosszabb idő alatt alakulnak ki. A diurnalis változás szegmentumonként *LeBlanc* szerint átlagosan 1 mm (10), *Boos* szerint 0,9 mm (5), viszont az ugyancsak ultrahangos mérést alkalmazó *Ledsome* szerint kissé nagyobb: 1,77 mm, de a felső lumbális szakaszra vonatkozóan (11). *Chen* nyújtási terápiáról számol be, és a degenerált porckorongokban kialakuló megnyúlást átlagosan 1,34 mm-ben adja meg (7).

Azt találtuk, hogy az extenzió átlagos értéke a 20 perces kezelési idő és a 20–20 N többletsúly hatására valamennyi szegmentumban, mindkét vizsgált csoportban megnőtt. Egy alsó lumbalis szegmentumban a 20–20 N többletsúly melletti 20 perces kezelés hatására 1,3–1,6 mm megnyúlás lép fel a megnyúlt, és 0,8–1,4 mm az összes szegmentum átlagában.

Megállapítottuk, hogy a nyúlási arányok mellett a nyúlási értékek is csökkenést mutatnak distalis irányban.

A vizsgálatok eredményei bizonyították, hogy a szegmentumok nyúlásában a kezelési időnek önmagában is meghatározó szerepe van: a többletsúly nélküli 20 perces kezelés hatására keletkező átlagos többletnyúlás értéke a felfüggesztési nyúláshoz képest szegmentumonként 0,2–0,4 mm, mindhárom vizsgált szegmentumot beleértve. A 20 perces súly nélküli felfüggesztés hatása tehát ugyancsak jelentős. Ezt azzal magyarázzuk, hogy az extenziós hatás kifejlődéséhez a viszkózus tulajdonságú porckorongok és szalagok esetében időre van szükség.

Megállapítottuk, hogy a szegmentumok nyúlásában a többletsúlyoknak is fontos szerepe van: a 20 perces kezelési idő és az alkalmazott 20–20 N többletsúly együttes hatására keletkező átlagos többletnyúlás értéke a felfüggesztési nyúláshoz képest szegmentumonként 0,5 mm-re tehető.

A vizsgált betegek egy részénél végzett mérések alapján megállapítottuk, hogy közvetlenül a súlyfürdőkezelés után visszamaradó nyúlás többnyire csaknem az észlelési határ alatt marad. Ezt az újból fellépő jelentős nagyságú kompressziós erő hatásával magyarázzuk. Ugyanakkor – a 0,2 mm-es észlelési határt figyelembe véve – ez nem jelenti azt, hogy a kezelés után nem maradnak vissza megnyúlások a szegmentumokban, csupán azt, hogy azok olyan kicsik, hogy az alkalmazott mérési módszerrel nem regisztrálhatóak. Viszont elegendően nagyok lehetnek ahhoz, hogy a súlyfürdőkezelés 20 perce alatt létrejött mérhetően nagy megnyúlásokkal együtt a discus anyagcseréjét előnyösen befolyásolják. Kúraszerű, naponta ismételt kezelés esetén ez a hatékonyság növelhető.

Bizonyítottuk továbbá, hogy az életkor előrehaladtával a szegmentumok alakváltozó képessége arányosan csökken. Ezt az életkorral fokozódó degenerációval és a porckorongok növekvő merevségével magyarázzuk.

Mérési eredményeink bizonyították, hogy a testmagasság és a megnyúlás között egyértelmű összefüggés van: nagyobb testmagassághoz nagyobb nyúlás tartozik. Ezt egyrészt azzal magyarázzuk, hogy a szegmentumok alkatilag nagyobb mérete esetén a keletkező megnyúlás értéke eleve nagyobb, másrészt nem zárható ki, hogy a magasabb testalkatúak gyengébb és lazább kötőszöveti és izomrendszere is szerepet játszik ebben.

A testsúly és a megnyúlás között csak differenciáltan lehet összefüggést felállítani: a hirtelen kialakuló rugalmas nyúlások növekednek a testsúllyal, míg az időben elhúzódó viszkózus nyúlások általában nem. A testsúly hatásának tisztázása további elemzést igényel.

A nemek között az extenziós hatás időbeli megjelenése tekintetében jelentős eltérést tapasztaltunk: közvetlenül a felfüggesztés után a gyors extenzió többnyire férfiakban jelentkezik, nőkben a deformáció időben elhúzódik, azonban a kezelés végére a különbség kiegyenlítődik. A nemek eltérő viselkedését egyrészt azzal magyarázzuk, hogy a férfiak nagyobb súlya a rugalmas szakaszban érvényesül, míg a kisebb súlyú nőkben a nyúlás főként a viszkózus szakaszban következik be. Ugyanakkor a tapasztalt jelenségben pszichés tényezők is szerepet játszhatnak.

Összefoglaló megjegyzések

Tanulmányunkban a széleskörű biomechanikai kutatásnak csupán az első, legfontosabb eredményeiről számoltunk be: a lumbalis gerinc súlyfürdőkezelés alatt kialakuló deformációit ismertettük. Ezek az eredmények nemcsak azért jelentősek, mert a hazánkban csaknem fél évszázada alkalmazott súlyfürdőterápia mindeddig ismeretlen extenziós hatását tárják fel, hanem azért is, mert az emberi gerinc biomechanikájával foglalkozó kiterjedt kísérleti kutatások területén hézagpótlóak. Az emberi gerinc kísérleti biomechanikájával foglalkozó szakirodalomban ugyanis nem találhatók hasonló eredmények, amelyek élő emberek lumbalis gerincének tiszta, központos húzás hatására létrejövő deformációjára vonatkoznának olyan körülmények között, amikor az izmok hatása gyakorlatilag teljesen kikapcsolható. A kísérleteink nyomán elvégzett biomechanikai paraméter-analízis eredményeiről, valamint a lumbalis gerincszegmentumok numerikus biomechanikai modelljeiről további tanulmányokban számolunk be. Célunk olyan numerikus biomechanikai modell létrehozása, amelynek segítségével a lumbalis gerinc mechanikai viselkedése egyre pontosabban szimulálható.

A derékfájás kezelésének általános helyzetképével és kilátásaival foglalkozik *Nachemson* 1985-ben megjelent összefoglaló tanulmányában (20). Állítja, hogy a hosszú inaktivitással, passzív ágynyugalommal járó kezelés káros hatásokkal jár, ezért azon jelentős számú betegnél, akiknél nincs szükség sebészi beavatkozásra, a hosszú fekvés helyett célirányos konzervatív kezelést javasol. Kijelenti, hogy az elkövetkező időszakban áttörés várható ezen a téren, amely a politikusok, ipari vezetők, mérnökök, orvosok és biomechanikusok együttműködése nyomán fog megszületni. A másfél évtizede elhangzott jóslat beigazolódott: a világon számos, orvosokból és mérnökökből álló kutatócsoport dolgozik országosan, vagy éppen nemzetközileg támogatott projektek keretei között a lumbalis gerincbetegségek megelőzési és terápiás lehetőségeinek tökéletesítésén. Ilyen együttműködés eredményeként született ez a tanulmány is.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki az OTKA Irodának és az Oktatási Minisztériumnak a kutatáshoz nyújtott támogatásukért. A kutatás az OTKA T-

022622, T-033020 és M-027469, valamint az OM FKFP-0371/97 és FKFP-0309/99 projektek támogatása nélkül nem valósulhatott volna meg.

IRODALOM: 1. *Althoff, I., Brinkmann, P., Frobin, W. és mtsai:* An improved method of stature measurement for quantitative determination of spinal loading. Application sitting postures and whole body vibration. Spine, 1992, *17(6)*, 682-693. – 2. *Andersson, G. B., Schultz, A. B., Nachemson, A. L.:* Intervertebral disc pressures during traction. Scand. J. Rehabil. Med. Suppl., 1983, *9*, 88-91. – 3. *Bene, É.:* Das Gewichtbad. Z. Phys. Med. Baln. Klim., 1988, *17*, 67-71. – 4. *Bene, É., Kurutz, M.:* A súlyfürdő alkalmazása és annak biomechanikája. Orv. Hetil., 1993, *134*, 1123-1129. – 5. *Boos, N., Wallin, A., Aebi, M. és mtsa:* A new magnetic resonance imaging analysis method for the measurement of disc height variations. Spine, 1996, *21*, 563-570. – 6. *Botsford, D. J., Esses, S. I., Ogilvie-Harris, D. J.:* In vivo diurnal variation in intervertebral disc volume and morphology. Spine, 1994, *19*, 935-940. – 7. *Chen, Y. G., Li, F. B., Huang, C. D.:* Biomechanics of traction for treatment of lumber disc prolapse. In Chinese, Chung Hua I Hsueh Tsa Chih. 1994, *74*, 40-64. – 8. *Dolan, P., Kingma, I., van Dieen, J. és mtsai:* Dynamic forces acting on the lumbar spine during manual handling. Can they be estimated using electromyographic techniques alone? Spine, 1999, *24*, 698-703. – 9. *Eklund, J. A., Corlett, E. N.:* Shrinkage as a measure of the effect of load on the spine. Spine, 1984, *9*, 189-194. – 10. *LeBlanc, A. D., Evans, H. J., Schneider, V. S. és mtsai:* Changes in intervertebral disc cross-sectional area with bed rest and space flight. Spine, 1994, *19*, 812-817. – 11. *Ledsome, J. R., Lessoway, V., Susak, L. E. és mtsai:* Diurnal changes in lumbar intervertebral distance, measured using ultrasound. Spine, 1996, *21*, 1671-1675. – 12. *Magnusson, M. L., Pope, M. H., Hansson, T.:* Does hyperextension have an unloading effect on the intervertebral disc? Scand. J. Rehabil. Med., 1995, *27*, 5-9. – 13. *Malko, J. A., Hutton, W. C., Fajman, W. A.:* An in vivo magnetic resonance imaging study of changes in the volume (and fluid content) of the lumbar intervertebral discs during a simulated diurnal load cycle. Spine, 1999, *24*, 1015-1022. – 14. *Mannion, A. F., Adams, M. A., Dolan, P.:* Sudden and unexpected loading generates high forces on the lumbar spine. Spine, 2000, *25*, 842-852. – 15. *Moll, K.:* A discusherniák gyógykezelése az ún. „súlyfürdővel". Orv. Hetil., 1953, *94*. – 16. *Moll, K.:* Die Behandlung der Discushernien mit den sogenannten „Gewichtsbadern". Contempl. Rheum., 1956, 326-329. – 17. *Moll, K.:* A discusherniák új, egyszerű nyújtásos kezeléséről, az ún. „mankós" nyújtásról. Orv. Hetil., 1957, *98*, 531-532. – 18. *Moll, K.:* A trakciós kezelés szerepe a discopathiás betegek rehabilitációjában. Rheum. Balneol. Allerg., 1963, *3*, 174-177. – 19. *Nachemson, A. L.:* Disc pressure measurements. Spine, 1981, *6*, 93-97. – 20. *Nachemson, A. L.:* Advances in low-back pain. Clin. Orthop., 1985, *200*, 266-278. – 21. *Ramos, G., Martin, W.:* Effects of vertebral axial decompression on intradiscal pressure. J. Neurosurg., 1994, *81*, 350-353. – 22. *Roberts, N., Hogg, D., Whitehouse, G. H. és mtsa:* Quantitative analysis of diurnal variation in volume and water content of lumbar intervertebral discs. Clin. Anat., 1998, *11*, 1-8. – 23. *Wilke, H. J., Neef, P., Caimi, M. és mtsai:* New in vivo measurements of pressures in the intervertebral disc in daily life. Spine, 1999, *24*, 755-762.

(Kurutzné Kovács Márta dr., *Budapest*, Műegyetem rakpart 3. 1111. e-mail: kurutzm@eik.bme.hu)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

Álláshirdetés belgyógyászok és gyermekorvosok részére

• Svédország Västernorrland megyéjének Härnösand kórházába keresünk *belgyógyászt*. A härnösandi kórház egy kisebb kórház, jól együttműködő munkatársakkal és vezetéssel. A kórházban éjjel-nappali akut ellátás van, és sűrű betegellátás. A fogadókörzetünkhöz kb. 30 000 fő tartozik. A kórházi ágyak száma 35. Éjjel-nappal működő röntgen és laboratóriumi kiszolgálás van a kórházban.
• Svédország Västernorrland megyéjébe keresünk *gyermekorvost*. Az munkakörbe mind a rendelés, mind a kórházi munka beletartozik.
A svéd nyelvi képzésről s annak finanszírozásáról a Västernorrland megyei önkormányzat gondoskodik.
Kérjük a pályázatot az *angol nyelvű* önéletrajzzal legkésőbb *2002. április 12-ig* az alábbi címre küldeni:

Landstinget Västernorrland Ulla Öhman-Nilsson Overseas recruiter
SE-871 85 Härnösand Svédország
vagy e-mail: ulla.omannilsson@lvn.se

NOVYNETTE®



A NOVYNETTE

alacsony ösztrogénnel kombinált dezogesztrel tartalmú filmtabletta.

A NOVYNETTE

fogamzásgátló tabletta a német Grünenthal Gmbh és a Richter Gedeon Rt. terméke, mely megfelel az Európai Uniós előírásoknak.

A NOVYNETTE

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



„A virágnak megtiltani nem lehet...”!

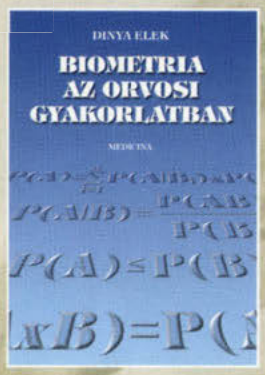
RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.
Tel.: 431-4000
Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:
RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

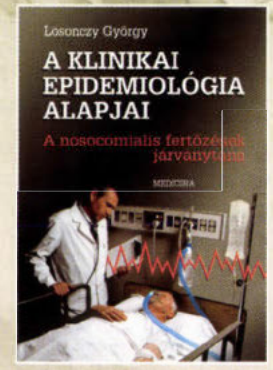
Dinya Elek

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



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

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@mail.matav.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Belgyógyászat

Szent Antal tüze. Christopoulos, S. és mtsai (Department of Medicine, Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital, Montreal Quebec H3T 1E2, Kanada [Dr. Susan R. Kahn]): Lancet, 2001, *358*, 1694.

A 43 éves nő 2000 áprilisában két év óta visszatérő erős hasfájással, hányással, hányingerrel jelentkezett. A cachexiás beteg vizsgálatakor eltérést nem találtak. Szondán át táplálták. Elmondta, hogy migrainje ellen 18 éves kora óta ergotamint szed. (Rohamonként 2–6 mg-ot, hetenként 1–3-szor) Spontán abortusa és 3 koraszülése volt. 6 éve nem dohányzik. Pszichiátere sertralint rendelt.

A hasi CT-angiogram az art. coeliaca és mesenterica sup. szűkületét mutatta collateralis erekkel. A diagnózis: az ergotamin idült szedése okozta mesenterialis ischaemia. Az ergotamint azonnal leállították.

A felvételét követő 13. napon akut peritonitis lépett fel. A laparotomia kiterjedt vékonybél-ischaemiát és a hasűri artériák diffúz spasmusát tárta fel. 24 óra múlva egy újabb hasműtéttel 30 cm hosszú fekete vékonybélrész resectiójára kényszerültek. A postoperativ szak zavartalan volt. Két hét után a beteg hazamehetett. 2001 májusában 16 kg-ot hízott, hasi fájdalmai szűntek.

Az ergotismust a rozs *Claviceps purpurea* gomba fertőzése váltja ki. Az ergotamin stimulálja a méhet, alfa-adrenerg-blokkoló és erős perifériás vasoconstrictor. Az ergotismus legismertebb klinikai megjelenése az alsó végtagok érszűkülete. De ischaemiát hozhat létre a carotis, a retina, a vese, a coronaria és a mesenterialis artériákban is. A középkorban epidémiás gangraenát Szent Antal tüzének nevezték.

Az ergotismus típusos angiográfiai lelete az erek kétoldali szűkülete, amely az ergotamin megvonása után napokon belül megszűnik.

Kollár Lajos dr.

A thalidomid új javallatai? Tuinmann, G. és mtsai (Klin. u. Poliklin. f. Inn. Med., Abt. Onkologie, Hämatologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 1178-1182.

Az 1954-ben előállított thalidomid (T) jó hypno-sedativ hatása mellett kezdettől ismert volt antiallergiás tulajdonságáról. Sem narcosist, sem légzésdepressziót nem okozott, suicid célú bevétellel szemben biztonságosnak bizonyult. Az első mellékhatásokról: obstipatio, polyneuropathia 3–4 évvel később számoltak be. 1959-ben figyeltek fel újszülöttek T hatására kialakult, szokatlan fejlődési rendellenességeire, ezért a szer forgalmazását 1961-ben betiltották.

Kiderült, hogy az anya utolsó menstruációját követő 34–50. nap közötti T kezelés az újszülött dysmielia-syndromáját okozza, mely végtaghypoplasiában, phokomeliában, ameliában nyilvánul meg. Észleltek fülés orr-rendellenességet, facialis paresist, sőt szív-, emésztőszervi- és vesezavarokat is. Becslések szerint 6000–10 000 fejlődési rendellenesség írható a T számlájára.

Az elmúlt évtizedekben a T számos pozitív hatását is észlelték. A szer gyulladásgátló-immunmodulációs tulajdonsága a szérumcitokinszint és az adhéziós molekulák expressziójának változásán alapul. Utóbbi nem csupán az intercellularis kommunikáció és ezáltal a morfológiai differenciálódás feltétele, hanem a sejt és az extracellularis matrix interakcióját biztosítja. E mechanizmusok egyaránt szerepet játszanak a gyulladás folyamatában, az angiogenesisben és az embryogenesisben.

Az adhéziós molekula módosulása a sejtek közötti migrációs zavar következtében károsítja a magzati végtagbimbók fejlődését. Az angiogenesist gátló, ezáltal antitumoros hatást állatkísérletek igazolták, majd japán kutatók megfigyelték: a T dózisfüggő apoptosist okoz a humán plazmasejtekben. Ebből kiindulva terápiarezisztens plasmocytoma kezelésében a T-ot sikerrel alkalmazták. Az antiproliferatív hatást corticoidkezelés potenciálta.

Bőrgyógyászati kórképek közül a lázzal, fájdalommal, arthralgiával, álmatlansággal kísért erythema nodosum leprosum kezelésével már az 1960-as években próbálkoztak. Néhány napos T-adagolás után a gyulladásos jelenségek visszafejlődtek. Nagyobb beteganyagon történt értékelés a leprás bőrelváltozások 99%-ában a T-ot hatásosnak találta. Egyéb gyulladásos dermatosisok közül az aktinosus prurigo, a terápiarefrakter discoid lupus erythematodes és Behçet-kór gyógyításában (corticosteroiddal együtt) szereztek kedvező tapasztalatokat. Bőrgyógyászati indikációban a hypno-sedatív adag (100 mg) 2–4-szeresét ajánlották.

Graft versus host reakció kezelésében először állatokon sikerült a bőrtransplantatum akut kilökődését gátolni. Emberben a terápiarefrakter, krónikus kilökődési reakció nagy adagú, 3–6 hónapig tartó T-kezeléssel a betegek felében részben, vagy teljesen gátolható volt. A T-kezelés széleskörű elterjedésének a gyakori és kellemetlen mellékhatások szabtak gátat.

Hasonló problémák adódtak rheumatoid arthritisben is, jóllehet T-dal sok esetben fájdalom- és tünetmentességet értek el.

HIV-fertőzöttek 1/3-ában sikerrel kezelték az aphthosus elváltozásokat, sőt a Kaposi-sarcoma regresszióját is megfigyelték. Különféle szervi szolid tumorok közül néhány esetben a glioblastoma részleges remisszióját, ill. az állapot stabilizálódását észlelték.

Mellékhatások az alkalmazási idő függvényében a betegek 1–70%-ában jelentkeztek. Leggyakoribb a distalis, szimmetrikus polyneuropathia volt. A gastrointestinalis mellékhatások között obstipatio, szájszárazság, étvágyfokozódás fordult elő. Észleltek továbbá exanthemát, bőrelszíneződést, körömelváltozást.

A javallatok bővülése ellenére Németországban a T-ot továbbra sem engedélyezik. Terápiarezisztens plasmocytoma, Kaposi-sarcoma és glioblastoma esetében a szer közvetlenül a gyártól igényelhető.

Holländer Erzsébet dr.

Diabetológia

Insulinotrop meglitinidanalógok. Dornhorst, A. (Dept. of Metabol. Med. Faculty of Med., Imperial College, Hammersmith Hospital Campus, Du Cane Road, London W12 0NN, Anglia): Lancet, 2001, *358*, 1709-1716.

Normális körülmények között egészséges emberben szájon át bevitt vagy intravénásan adott cukor hatására a közvetlenül megindult inzulinelválasztás 2 fázisban zajlik le. Az első, korai fázis csúcsát 3–5 perc múlva éri el és kb. 10 percen keresztül tart ez a hatás. A későbbi fázis során az inzulin koncentrációja lépcsőzetesen emelkedik, több alacsonyabb csúccsal. A 2-es típusú diabetes lefolyása során az első, ún. korai inzulinválasz elég hamar kimarad, és így a postprandialis hyperglykaemia kialakulása csaknem törvényszerű. A kutatások tehát arra irányultak a terápiát tekintve, hogy olyan szereket fejlesszenek ki, amelyek hatnak a korai inzulinfázis elmaradására is, és kivédik a postprandialis hyperglykaemiát.

A szájon át bejuttatható készítményeknek egy új csoportja alakult ki, ezeket meglitinidanalógoknak hívják, és közülük jelenleg már hárommal vannak ígéretes tapasztalatok (repaglinid, nateglinid és mitiglinid). Közülük a repaglinid (NovoNordisk) Prandin és NovoNorm néven van forgalomban, a nateglinid (Novartis, Yamanouchi, Aventis) Starlix, Starsis, Fastis néven vált ismertté. A Servier gyár mitiglinidje még a klinikai vizsgálat III. fázisában van.

A nateglinid és repaglinid β-sejtekre gyakorolt hatását tekintve némileg különbözik egymástól. Így a nateglinid a sulfonylureareceptorokhoz külön helyen kötődik, a repaglinid több helyen. A plasmabeli felezési idő 1,8, illetve 1,5 órás. A kinetika szerint az 50%-os maximális gátlást nateglinid esetében 4,1 perc, repaglinid esetében 12 perc alatt lehet elérni. Az 50%-os gátlás alóli felszabadulás ideje nateglinid esetében 35 percet vesz igénybe, repaglinid kezelés során ez jóval hosszabb, 175 perc. Mindkétszer gyorsan megnöveli a korai fázis inzulinelválasztását, a repaglinid azonban a prandialis fázisban hat inkább. Számos klinikai vizsgálat bizonyítja a nateglinid szénhidrát-anyagcserére gyakorolt kitűnő hatását (60–240 mg-os adagban), kombinált kezelés során (troglitazonnal vagy metforminnal) a hatás szignifikánsan összegeződik. A szer többségében a májban metabolizálódik, 10%-a ürül ki a vesén keresztül változatlanul. Súlyos hypoglykaemiát csak napi 3 × 120 mg adása során tapasztaltak, idősebb diabetesesek kezelése csak óvatossággal történhet.

A repaglinid hasonló jó tulajdonságokkal rendelkezik, mint a nateglinid, hatása 4 órán belül lezajlik, így hypoglykaemiától akkor sem kell tartani különösebben, ha a beteg a soron következő étkezését elfelejti. A napi adag 0,5–4 mg. Több ezer betegen mono- és kombinált terápiában adva a szer 2 hónapos szedés során kevesebb, mint 1%-ban okozott hypoglykaemiát, ezek azonban nem voltak súlyosak.

A mitiglinid japán készítmény, még a klinikai II-III. kipróbálás stádiumában van, streptozotocinnal előidézett diabeteses patkányban normalizálja a kóros glukóztoleranciát, izolált hepatocytákon végzett vizsgálatok bizonyítják extrapancreaticus hatását is.

Szólnak a szerzők még ún. kevert molekulákról, amelyek ugyancsak ígéretesek a 2-es típusú diabetesesek kezelésében (morpholinoguanidinkészítmény, bizonyos imidazolinderivátumok, foszfadieszteráz-inhibitorok – mindezek hasonlítanak hatásukban a meglitinidanalógokhoz, jelentőségük a jövőben válik jobban bizonyíthatóvá).

Iványi János dr.

Endokrinológia

A hypophysis elsődleges lymphomája: egy jelentős klinikai egység. Giustina, A. és mtsai (Endocrine Section c/o 2a Medicina, Spedali Civili, 25125 Brescia, Olaszország): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 4567-4576.

A központi idegrendszer non-Hodgkin-lymphomája akár önállóan, akár systemás lymphoma részeként előfordulhat, ezen belül a központi idegrendszer lymphomája az összes non-Hodgkin-lymphomának mindössze csak 1–2%-a. Még ritkább a hypophysisre lokalizált lymphomáknak az aránya, a diagnózist korábban többnyire csak boncolással igazolták. A szerzők irodalmi összeállítással távolították el a sellában észlelt daganattömeget, lymphomát mindössze 1 esetben találtak. Egy 1999-es japán összeállítás 26 boncoláson alapul, ezek és még frissebb egyéb irodalmi adatok áttekintésével 24 esetet tárgyalnak részletesen a szerzők, melyek közül 14 volt az elsődleges hypophysislymphoma, 10 pedig másodlagos lokalizációjú volt. Miután az elsődleges hypophysislymphomák klinikuma is egyre ismertebb, 13 beteg adatait dolgozták fel részletesen.

A 13 betegből 9 volt férfi, az életkori megoszlást tekintve zömmel 40-60 évesek voltak. Elülső lebeny csökkent működésre utaló adatokat 8 alkalommal találtak, diabetes insipidus klinikai képét 5 alkalommal tudták bizonyítani, hyperprolactinaemiát pedig 3 esetben. A kockázati tényezők közül AIDS, hypophysisadenomák és lymphocytás hypophysitis jönnek szóba, a vizsgált 13 betegből 2-nél találtak hypophysisadenomát, ezek a felsorolt kockázati tényezők között azért jelentősebbek, mert egyre nagyobb gyakorisággal észlelik az adenomák kapcsán a másodlagos rosszindulatú daganatok, így a lymphomák számának növekedését is. A betegek közül 7-nek voltak panaszai (láz, testtömegcsökkenés, gyengeség, libidó csökkenése és 1 esetben amenorrhoea). Rendelkezésre álltak az ideggyógyászati vizsgálat adatai is, a betegek többsége fejfájás miatt jelentkezett vizsgálatra, az agyidegek károsodására utaló tüneteket az esetek felében találták, ennél valamivel kevesebb – 6 esetben – volt kóros a látótér vizsgálatának eredménye.

Az alkalmazott terápiára (kemoterápia, irradiációs kezelés), valamint a betegek további sorsának alakulására is találtak a betegek többségében részletes adatokat. Így 5 esetben kombinált kemoterápia szerepelt, 6 alkalommal irradiáció is történt – többségükben az egész koponyára. Azokban a betegekben, akikben hisztológiai vizsgálatra is történt anyagnyerés, 54%-ban diffúz B-sejtes nagy malignitású lymphomát, 24%-ban nagy malignitású T-sejtes lymphomát találtak. A nyomon követés ideje változó volt, a leghosszabb 21 hónapig tartott, és 4 beteg kivételével a tumor nagyságát illetően regressziót észleltek. A halálesetek 2–11 hónappal a felismerést, illetve az idegsebészeti beavatkozást követően történtek.

Az eddigi adatok alapján a hypophysis lymphomája prognosztikailag kedvezőbb, mint a központi idegrendszer elsődleges lymphomái, melyekben a túlélés rövidebb akkor is, ha a beteg irradiációban részesült. Az áttekintett esetismertetések alátámasztják a szerzők állítását, mely szerint a hypophysislymphomák száma növekvő tendenciát mutat, a változatos klinikai kép megjelenése miatt gondolni kell erre a lehetőségre is, olykor a diagnózis biztosítása sem könnyű, de a végleges diagnózis esetében a prognózis viszonylag kedvezőnek mondható.

Iványi János dr.

Miért nem alakult ki ketoacidosis a frissen felfedezett 1. típusú cukorbajban? McNulty, S. J., Hardy, K. J. (Department of Medicine, Whiston Hospital, Prescot, Merseyside, Anglia): Postgrad. Med. J., 2001, *77*, 734.

A szerzők 18 éves nőbeteget vettek fel osztályukra, kinek 2 hete voltak kifejezett panaszai: polyuria, polydipsia és gyors testtömegvesztés. Vizsgálattal szánalmat, kiszáradást és 88/58 Hgmm-es vérnyomást észleltek 130/min szaporaságú szívműködés kíséretében, melyhez 20,2 mmol/l-es vércukorszint, normális vérgázértékek mellett kifejezett hyponatraemia (118 mmol/l), enyhe fokú hyperkalaemia és uraemia (ureaszint: 10,9 mmol/l) társult. Ezek az elváltozások fellelhetők ketoacidosisban is, de a betegnek nem volt ketoacidosisa. Kórisme: magas vércukorszinttel járó friss diabetes mellitus ketoacidosis nélkül.

Kezelés: iv. inzulin- és folyadékbevitel. Ekkor a beteg részletes kikérdezésre elmondta, hogy már 15 hónapja bőre enyhén sötétebb, étvágya és testtömege csökken, s néhányszor collapsusa is volt, hasi fájdalmakkal. A kórisme ellenére megvizsgálták 1 mg iv. glucagon adásával a hasnyálmirigy maximális proinzulinrezervét, mely 5' múlva 127 pmol/l-nek bizonyult (norm.: 500 pmol/l), s ez megerősítette a cukorbetegség tényét. Ugyanakkor utánanéztek annak is, hogy ilyen magas vércukorszint mellett miért nem volt a betegnek ketoacidosisa. Közben már felmerült az Addison-kór lehetősége, mely mind a glyco-, mind a mineralocorticoidok csökkent elválasztásával jár. Előbbi hypoglykaemiát, utóbbi hypoaldosteronismust okozna, hasonló képet előidézve, mint az aldosteronantagonista diureticumok: hyponatraemia, hyperkalaemia, uraemia (természetesen a fennálló súlyos diabetes ezt részben módosította). Az adrenalis insufficientiát im. adott 250 µg szintetikus ACTH-val vizsgálták, melynek hatására egészségesekben a szérumcortisolszint fél óra múlva 550 mmol/l-re emelkedik; betegük esetében ez az injekció beadása előtti 15-ös értékről mindössze 16 mmol/l-re emelkedett, bizonyítva súlyos Addison-kór fennállását, melyet alátámasztott a magas ACTH-szint: 239,6 pmol/l (norm.: 2–11,3), valamint az erősen pozitív mellékvesekéreg elleni antitest reakció is.

Így az a szerzők véleménye, hogy betegükben azért nem fejlődött ki ketoacidosis a magas vércukorszint ellenére sem, mert az erősen csökkent szintű mellékveseműködés miatti insulinopenia állt a hátterében.

Érdekes, hogy bár az Addison-kórban szenvedők kb. 10–18%-ának I. típusú cukorbaja is van, a diabetesesek között ritka az Addison-betegség. A szerzők betegében az insulinopenia lipolyticus és ketogen hatása az egyidejűleg fennálló mellékvesekéreg-insufficientia miatt nem érvényesülhetett, tehát a szokványos út a ketontestek képződésének irányában gyakorlatilag lezárult.

A beteg távozása előtt mind anyagcseréjét, mind – glycocorticoid adásával – Addison-kóros tüneteit is sikerült rendezniük.

Major László dr.

Fül-orr-gégészet

Tonsillectomia ultrahanggal működtetett skalpellel. Metternich, F. U. és mtsai (Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheikunde des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Németország): HNO, 2001, *49*, 465-470.

Tonsillectomiánál az erek sűrűsége és a nyak éridegkötegeivel való szoros összefüggés szükségessé teszi a megfelelő és kontrollált vérzéscsillapítást. Intraoperativ és postoperativ vérzés, különösen gyermekeknél jelentős lehet és az életet fenyegető vérvesztéshez vezethet. Ezért szükséges a megfelelő intraoperativ vérzéscsillapítás.

A technika fejlődése (bipoláris elektrokirurgia koaguláció, monopoláris magasfrekvenciájú sebészet, argon-plazma magasfrekvenciájú sebészet és lézersebészet) jelentősen javította a műtéti vérzéscsillapítást. A vérzéscsillapítás hatásossága sok esetben korlátozott. Ezt befolyásolja a szövetekben keletkezett kifejezett hőmérsékletemelkedés, ami a környező anatómiai képleteket károsíthatja.

A szerzők a műtétet a laparoszkópiás hasi sebészetben alkalmazott átalakított szerkezettel végezték (Ultracision Harmonic Scalpell/Ethitson Endo-surgary, Inc.). Ebben a műszer hegye (penge) ultramagas frekvenciájú longitudinális kitéréseket végez, amely a szöveteket szétválasztja és egyidejűleg ércoagulatiót végez. A száj és garat területén eddig ilyen készüléket nem alkalmaztak.

Az ultrahanggal működtetett skalpell (UAS) egy generátorból, lábkapcsolóból és kézi darabból áll, mely a sebészeti célt szolgálja. A generátorban előállított elektromos energia a kézi darabban (akusztikus üzemrendszer) mechanikus mozgásokra alakítódik át, és a műszer hegyére (titánpenge különböző formában) vivődik át. Ez 55–5000 Hz frekvenciával rezeg, kizárólag hosszanti irányban. Az UAS mechanikus működési elve által a szövetek vágása és koagulációja alatt nincs elektromos áram. A penge longitudinális mozgásának mozgási amplitúdója összefügg az ultrahanggenerátor teljesítményével, amelynek 5 teljesítményfokozata van. Az alsó és középső teljesítményfokozatban (I-III.) a mozgási amplitúdó 60 m^{-6}, a felső teljesítményfokozatokban (IV-V.) 80 m^{-6}, így a penge és a szövetek között a súrlódás következtében a hőmérséklet 80–100 °C lesz, amely a sejtprotein denaturálásához vezet (< 63 °C). A szövetek lehűlése (> 63 °C) okozza a proteinkoagulációt és haemostasist. Az ultrahang-generátor teljesítményének csökkentése a koagulációs erő növeléséhez, a vágóerő és a vágógyorsaság csökkenéséhez vezet.

Az akusztikus hajtórendszer a kézi darabban található és 3 komponensből áll: 1. Az akusztikus átalakító az elektromos energiát mechanikus mozgásokká alakítja, és az akusztikus rendszer hajtója. 2. Az akusztikus erősítő az akusztikus rendszer erősítésére szolgál a kézi darabban, és felerősíti az átalakító által előállított mozgásokat és ezáltal a penge mozgását. 3. A műszer nyitott sebészi része (penge) átviszi az ultrahangenergiát a szövetekre.

A prospektív vizsgálatot 60 betegen végezték, akiknek átlagos életkora 38,5 év volt (4–67 év között). A betegek a Hamburg Eppendorf klinikán feküdtek krónikus tonsillitis miatt 1999-ben. Minden műtétet ugyanaz az orvos végezte a betegek felvilágosítása és beleegyezése után.

Vizsgálták az intraoperativ vérzéscsillapítást tonsillectomia során. Ezt az elszívott vérmennyiséggel mérték. Az esetek 90%-ában a műtét alatt nem volt jelentős vérzés, és nem volt szükséges egyéb vérzéscsillapítás. Az esetek 10%-ában kaptak artériás vérzést, amikor az erek lekötésére kényszerültek. Utóvérzés egy esetben sem volt. A sebgyógyulásban nem találtak különbséget a hagyományos tonsillectomiás technikával szemben. Sebfertőzés komplikációként nem fordult elő. Antibiotikum adása nem volt szükséges. A postoperativ fájdalmat per os adott 3 × 50 mg Diclofenackal csillapították, szükség esetén Naproxennal és Tramadollal kombinálva. A postoperativ fájdalom az 1–2. napon volt a legerősebb és fokozatosan csökkent. Szövettani feldolgozásnál a tonsilla resectiós zónája forrázáshoz hasonló, hő okozta sejtstruktúra-elváltozást mutatott. A sejtstruktúra-elváltozás a legkifejezettebb volt a közvetlen resectiós felületen és a resectiós szél után fokozatosan csökkent. Az aránylag kevés esetszám miatt még nem volt megítél-

hető, hogy az ultrahanggenerátor teljesítménye (3., 5. fokozat) és a termikus szövetkárosodás kiterjedése között milyen összefüggés van.

A műtét időtartama az új technikával nem hosszabbodott meg, átlagosan 12 perc volt.

A szerzők szerint az ultrahanggal működtetett skalpellel végzett tonsillectomia jó eredményei alapján további kísérleteket és klinikai vizsgálatokat kell végezni. Az USA-készülékkel végzett beavatkozások indikációjának kiterjesztése szükséges a fej- és nyaksebészet területén, hogy alkalmazásának további lehetőségeit vizsgálják.

Tolnay Sándor dr.

Gastroenterológia

A dyspepsia hatása a nemzeti egészségügyi rendszerre (NER). Logan, R., Delaney, B. (University Hospital Nottingham, University of Birmingham, Anglia): BMJ, 2001, *323*, 675-677.

A dyspepsia népbetegség, egy egyesült királyságbeli felmérés szerint a felnőttek 40%-ának volt legalább egy dyspepsiás tünete a megelőző egy év alatt, és ezek fele közepes vagy súlyos fokozatú volt. Ezen csoport több, mint fele gyógyszert szedett dyspepsiája miatt és 22%-uk háziorvosát is felkereste a megelőző évben.

A legtöbb dyspepsiás egyén kivizsgálása során nem találnak lényeges eltérést. Endoszkóposan látható refluxoesophagitis max. 20%-ban fordul elő, míg a peptikus fekélybetegség, beleértve a duodenitist is, 15–20%-ban. Egyre csökkenő arányban, jelenleg 2% körül találnak gyomor- vagy nyelőcsőrákot, utóbbi esetekben „alarm tünetek" rendszerint fennállnak. Hogy a dyspepsia gyakoribbá vált-e, nem tudjuk, de a dyspepsia miatti háziorvoshoz fordulás növekszik.

A betegek száma miatt kezelésük jelentős terhet ró az NER-re. Egy adott időpontban a lakosság 4%-a szed dyspepsia miatt gyógyszert. A gyógyszerfelírások száma drámai mértékben nőtt az elmúlt években, és eléri a gyógyszerforgalom 10%-át az alapellátásban.

A kivizsgálás is drága, az Egyesült Királyság területén 100 felnőttre évente egy endoszkópos vizsgálat esik, melynek ára 80–450 font között van. Ezen felül a kórházi beutalás egyik leggyakoribb indoka dyspepsia, illetve hasi fájdalom kivizsgálása. Valódi kihívás a háziorvos számára, hogy a súlyos és kezelhető betegségeket lehetőség szerint maximálisan kiszűrje, de egyúttal minimalizálja a kivizsgálás költségeit és mellékhatásait.

A dyspepsia kezelésére az alapellátásban többféle megközelítés kínálkozik.

1. Kezdeti empirikus kezelés antacidokkal vagy savszekréció-gátlókkal. Fő hátránya, hogy nem találkozik a betegek elvárásaival (azonnali kivizsgálás vagy hatékonyabb szerek felírása), így alacsony a beteg elégedettségi mutatója.

2. Korai endoszkópia minden betegben. Mivel a dyspepsiások körében a peptikus fekély előfordulása 10% alatti, így a modell csak öt év alatt válna (a kevesebb gyógyszerfelírás miatt) költséghatékonnyá.

3. A dyspepsiás betegek bizonyos csoportjainak szűrése. A 45 év felettiek, az NSAID-t szedők és „alarm tünetekkel" bírók korai endoszkópiája tartozik ebbe a csoportba.

4. „Mérd fel a Helicobacter-fertőzöttséget és kezeld." A H.p.-val fertőzött dyspepsiások közel 15%-ában van peptikus fekélybetegség. Ezért logikus elgondolás, hogy pozitivitás esetén a kezelés megelőzi az endoszkópiát. Döntésanalízis-modellben a „teszteld és kezeld" elv költséghatékonynak bizonyult.

A szerzők rövid klinikai útmutatót adnak a cikk végén:

– Az 55 év alatti, dyspepsiás, először jelentkező betegnek rövid antacid- vagy savszekréciógátló-kezelést kell adni.

– Az ezt követően is panaszosokban Helicobacter-tesztet kell végezni. Ha pozitív, akkor vagy endoszkópiát kell végezni, vagy eradikációs kezelést.

– Az eradikációs kezelést fekélybetegekben, vagy folyamatos savszekréció-gátlásra szorulókban el kell végezni.

– Ha jelentős szövődmény nem lép fel, akkor a tünetmentességet gyógyulásnak kell tekinteni.

– Tovább fennálló panasz esetén ureakilégzési tesztet kell végezni az eradikáció megítélésére.

– A tünetmentes Helicobacter-fertőzés nem tesz szükségessé kezelést.

Gyökeres Tibor dr.

Katasztrófamedicina

Világháború a terrorizmus ellen. (Szerkesztőségi közlemény.) Lancet, 2001, *358*, 937-938.

„A terrorizmus a globalizáció sötét oldala. Mindamellett sajnálatos, hogy része a világ üzleti életének." Ez volt Colin Powell tábornok véleménye az amerikai szenátus előtt 2001. év májusában. Milyen prófétikusak voltak szavai, ahogy az később beigazolódott 2001. szeptember 11-én, kedden. A nyugati világ politikusai úgy nyilatkoztak, hogy a World Trade Center ellen történt szándékos rombolás New Yorkban, a Pentagon elleni támadás, és a Fehér Ház célpontként való merényletterve háborús tett.

És azonnal a „háború" fogalmával nézünk szembe. A terroristák jellemzően elkerülik a közvetlen katonai konfliktust. Ehelyett a terrorista célja, hogy azonnali erőszakos rombolást okozzon, és az életben tegyen kárt. Célja, hogy tartós félelmet sugalmazzon az emberek között. A terrorista teljesen racionális, kiszámított és diszkriminatív. Cselekedetei a politikai és ideológiai stratégia részét képezik. Az erőszak nem csak lehetséges és elfogadható – nélkülözhetetlen számára.

Íme néhány történelmi példa a megközelítéshez. A háborút a terroristák a jelképek és a polgárok ellen viselik. A háborút, amelynek az a szándéka, hogy a lehető legnagyobbra növelje a fájdalom, a pánik és a zűrzavar lélektani sebeit. A válasz egy ellenháború lesz azok ellen, akiket egy ügy tart össze – ez esetben valószínűleg a nyugati, főleg az amerikai, a muszlim világ iránti külpolitika gyűlölete. Amíg azonban az önálló nemzetállamok szállásról és védelemről gondoskodnak a terroristák számára, addig az ellenség nem egy önálló kultúra, ország vagy nép.

Részben az USA-ban történt tragédia nagysága az, mely sokkol bennünket. Másrészt a trauma gyors és látható természete. A televízió felnagyítja a terrorizmust. Egy olyan országban, mely a legfejlettebb technikai berendezésekkel és felderítő rendszerrel rendelkezik, nehéz elfogadni a hírszerző szolgálatok csődjét. Alsó Manhattan porban és törmelékben álló utcái, mindennap emlékeztetnek arra a pontosan és sikeresen összehangolt merényletre. Ez a látvány ébreszt rá bennünket, hogy Amerika és nyugati szövetségesei mennyire sebezhetőek. A szuperterrorizmus új korszakába léptünk, mely sikeresen rombolja szét a nyugati országok kormányaiba vetett bizalmat.

Fonák oldaláról nézve, a terrorizmus egy nyitott társadalomban él és virágzik. Ezrek halála után, figyelemre méltó gyorsasággal megtanultuk, hogy a terroristák, akik végrehajtották ezeket a merényleteket, szabadon éltek az USA-ban és Németországban, amerikai pilótáknál tanulták a vezetés technikáját, kihasználták a laza repülőtéri biztonsági ellenőrzést és kijátszották a

gyenge felderítőszolgálatot. Egy olyan város, mint New York, bőven nyújt célpontot a terrorista akciókhoz, hiszen az amerikai hatalom szimbóluma, nagyszámú lakost koncentrál egy helyre és a média készenlétben áll.

A terroristáknak mindent tervszerűen kell kikalkulálniuk. Támadásaik könyörtelenek és kegyetlenek, hogy elérjék a figyelmet, amire vágynak. A terroristák tettének azonban el kell kerülniük azt a reakciót, mely elpusztítaná mozgalmukat, vagy a támogatott ügyet. Az USA elleni bármely támadásnál a terroristáknak mélyen hinniük kell abban, hogy ügyüknek olyan mély bázisa van országukban, hogy még ez a katasztrofális merénylet sem befolyásolja ellenkező irányba támogatóikat. Itt a félelmetes egyenlet, amelyet a nyugalmi kormányok meg kell oldjanak. A mostani terroristák felmérték, hogy az Amerika-ellenes érzület olyan mélyen gyökeret vert a világ elegendően nagy részén, hogy bárhogy is reagál a nyugati világ, támogatott ügyük „tovább él".

Okkal kérdezhetjük, nem mentek-e túl messzire a terroristák, hogy támogatóik szimpátiáját fenntartsák. A legtöbb megfigyelő azt mondja majd, hogy de igen, még azokból az országokból is, melyeket leginkább sért az amerikai politika. A World Trade-tornyok elleni támadások rendkívüli közvetlensége újraértelmezte a terrorizmus kegyetlenségét. A legtöbb közép-keleti újság – például Líbiában, Szíriában és Iránban – helytelenítette az erőszakot. Azonkívül sok kommentár rámutatott arra is, hogy az Amerika-ellenes érzület erőssége teremtette meg a feltételeit ezen terrorista cselekményeknek. Bármilyen sérelem is érződik, Amerika vezető városai ellen történt támadásokat sem megbocsátani, sem egyszerűen megérteni nem vagyunk képesek. A terrorizmus az egész világot destabilizálja, s nem csak egy nemzetet.

Ezen rövid időszak alatt a Bush-kormánynak katonai ellenállást a lankadatlanbizonyíték-gyűjtéssel együttesen kell mutatnia. Kormányának a világ közvéleményének kell bizonyítania azt, hogy ki volt a felelős ezekért a támadásokért. Már a legfontosabb gyanúsított azonosításra került, de nagy gondot kell fordítani arra, hogy az iszlámellenes reflexet tompítsák. Mikor Bush azt nyilatkozta, hogy „háborúban állunk", és külügyminisztere „a terrorizmus elleni globális támadásra" szólított fel, a közvélemény biztosan tudta, hogy nem vezet könnyű út a terroristafenyegetés szétzúzásához.

Diplomáciai erőfeszítéseket tesz az Egyesült Nemzetek Biztonsági Tanácsa, a NATO; Közép-Kelet-szerte konszenzust építenek ki a jövőbeli amerikai akció támogatására. A cél nem csupán egy egyén, de azok a nemzetállamok is, amelyek pénzügyi, katonai vagy működési támogatást nyújtanak a terroristáknak. Normális körülmények között, gazdasági és jogi intézkedéseket kellene tenni, hogy a terrorista cselekedetek felelőseit bíróság elé állítsák. Az amerikai kormány használni fogja ezeket a csatornákat. A politikai retorika azt sugalmazta, hogy a konszenzust sebesen követi egy nagy és erőteljes katonai csapás. A világnak aggodalmat okoz, hogy pontosan mi a jogos válasz. A polgári lakosság védelme kell legyen a legfontosabb a nyugati politikusok számára.

Hosszabb időszakra vonatkozóan, a terroristaellenes intézkedéseknek három céljuk van. Az első a terrorista-szervezetek azonosítása. 1999-ben a Terrorizmus Elleni Nemzetközi Politikai Intézet 44 szervezetet azonosított. Intenzív hírszerzési együttműködés a kulcs ahhoz, hogy nyomon kövessék ezen csoportok sejtszerű alépítményének tajgait.

Az elrettentésen keresztüli kárcsökkentés a második cél. Az amerikai politikusok nehezen fogják megszerezni hazájukban a támogatást a burkolt hadműveletekre a terrorizmus hatástalanításához. Egy nyitott társadalomban, ahol a polgári jogokat oly magas fokon ápolják, a magánélet és a szabadság majdnem elvitathatatlan. Az amerikai nyilvánosság valóban elfogadja-e az új törvényeket a személyazonossági kártyákra, a bírósági tárgyalás nélküli fogva tartásra, a bevándorlásra és a menekültekre vonatkozóan, az e-mail-hálózatok rendőri hozzáférhetőségét, a telefonhívások megfigyelését és kiterjedt utcai kamerák felügyeletét.

Külföldre kitekintve, a nyugati országok reflektálni fognak a terrorista cselekmények okaira. A kérdéseket bármikor nehéz feltenni, de különösen most. Miért került annyi gyűlölet a felszínre az USA-val szemben? Mi vezette a nemzetállamokat arra, hogy szállást adjanak terroristáknak, nyilvánvaló lelkesedéssel? Mire terjednek ki az USA és szövetségeseinek módosító politikája, a terroristafenyegetések enyhítése érdekében? A vita alig kezdődött el, de egy nehéz ténnyel kell szembenézni. A diplomácia szemben fogja találni magát a történelemmel, amely nem képes elhatárolódni a politikától.

Milyen további nemzetközi intézkedésre kerül sor? Új törvénykezés a terroristák kiadatására és a bírósági tárgyalásra örvendetes lenne egy erőteljesebb jogi kerettel együttesen, hogy védjék a terroristaellenes intézkedések legitimációját. Azonban egy központi probléma jelentkezik azok számára, akik megpróbálnak megalkotni egy keretet, nevezetesen: a terrorizmusnak nincs egyértelmű jelentése a nemzetközi jogban. A terrorizmus nem állami és állami cselekedetek gyűjteményére vonatkozik, amely túltesz egy egyszerű definíción. A terrorizmus kevésbé leíró jogi szakkifejezés, mint egy erkölcsi bírálat. Nemzetközi törvényt fogalmazni ilyen félreérthető fogalom köré nem lesz könnyű. Szükség van új megközelítésre? A tragédiák következménye egy felbukkanó nemzetközi szolidaritási szellem a terrorizmus ellen. Amíg az Egyesült Nemzetek életbevágó konszenzust hoz létre az egyéni terroristatevékenységek megválaszolására, ügyetlenül birkózik meg a terrorizmussal hosszabb idő távlatában. Új nemzetközi szervezetet kell létrehozni, amely koordinálja a hírszerzést, gondoskodik a városok védelméről, a szállítási útvonalakról, támogatja a jogi és politikai változásokat. Adva van a nemzetközi együttműködés „kiskorúsága" és még ennél nagyobb fenyegetés – biológiai, vegyi és nukleáris fegyverek tömegpusztítása van kéznél, úgy tűnik tehát, egy új globális koalíció szükséges a terror ellen.

Egy végső terroristaellenes intézkedés a nyilvánosság megnyugtatását jelentené, mivel a terrorista alapvető célja, az állandó félelmi állapot előidézése. A megnyugtatást nehéz közvetíteni, mert a terroristák elleni sikert nehéz felbecsülni. A támadás hiánya az egyetlen, ami számít, de a nyilvánosság bizalmának helyreállítása többet követel. Az amerikai kormány a világ országaival példa nélkül álló módon működik együtt. Mostanra Amerika sem elszigetelt, és nem keresi az elkülönülést sem. A New York városban történt vérontásra a reakciónk az, hogy mindnyájan egy világban élünk, ahol az emberek nagy többsége a békét keresi, azért, hogy megvédje magát, családja egészségét és mindazt, ami számára kedves. Ahhoz, hogy világunkat biztonságban tudjuk, elkötelezettségre, tiszteletre és szakadatlan éberségre van szüksége minden embernek a világon.

Vedres Ágnes

Munkaegészségügy

Foglalkozási ólommérgezés munkavédelmi hiányosságok következtében. Popp, W., Werfel, U., Pe-

ters, T. és mtsai (Universitätsklinikum Essen, Németország): Deutsch. Med. Wochenschr., 2001, *126*, 1201.

A szerzők egy 27 éves férfi foglalkozási eredetű ólommérgezés esetét ismertetik, aki 3 hete fennálló, erős, görcsös, felső hasi fájdalom, étvágytalanság, hányinger miatt került felvételre. Vizsgálatakor normochrom anaemiára derült fény, ileus, ulcus, gyulladásos, malignus hasi folyamat kizárható volt. A hasi fájdalom és anaemia együttes fennállása miatt ólommérgezés gyanúja merült fel, amit az 1776 µg/l vérólom-koncentráció (normálérték: 120) és a 60,5 mg/l vizelet delta-aminolevulinsav (ALA) koncentráció (normálérték: 6) igazolt. Több hétig tartó D-Penicillamin-kezelés hatására a vérólomkoncentráció jelentősen csökkent, de még a 19. hét végére sem normalizálódott.

A munkahelyi anamnézis alátámasztotta a foglalkozási eredetet. A beteg egy műanyag-feldolgozó gyár keverőüzemében dolgozott, ahol feladatai közé tartozott az anyagok, köztük 80% ólomtartalmú, erősen porzó anyag keverőbe töltése. Bár működött a gyárban biztonságtechnikai és foglalkozás-egészségügyi szolgálat, a keverőüzemben dolgozó munkások oktatásban, foglalkozás-egészségügyi orvosi ellátásban nem részesültek, és nem voltak üzemi előírások az ólomtartalmú adalékanyagokkal való érintkezésre vonatkozóan, ahogy azt egyébként az érvényes német jogszabályok megkövetelik. Egyéni védőeszközként részecskeszűrő légzőmaszk állt a dolgozók rendelkezésére.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a korábban ólommérgezésre jellemzőnek tartott tünetek (ólomszegély a fogak körül, radiális bénulás, nephropathia, tremor, delírium) már csak történelmi jelentőségűek, a gyakorlatban nem fordulnak elő. Ma az ólommérgezés vezető tüneténak a bélkólikát („ólomkólika") kell tekinteni, a feltételezett diagnózist a vérólommeghatározás eredménye igazolja. Felhívják a figyelmet a munkaanamnézis fontosságára, amely a foglalkozási eredetet támaszthatja alá. Foglalkozási ólommérgezés ma már ritkán fordul elő, minden esetben a munkahigiénés és foglalkozás-egészségügyi előírások megszegése következtében, mint a leírt esetben is, ahol az Állami Munkavédelmi/Iparfelügyeleti Hivatal is súlyos munkavédelmi hiányosságokat állapított meg a beteg munkahelyén. A levegőben mért ólomkoncentráció a megengedhető határérték tízszerese volt. Az ott dolgozó 38 munkásból 10 másiknál is igazolható volt a fokozott expozíció vagy mérgezés.

[Ref.: Magyarországon az Európai Unió szabályozásával harmonizáló jogszabályok szabályozzák a vegyi anyagok, így az ólom expozíciójában végzett munkát, amelyek betartása esetén a foglalkozási ólommérgezés lehetősége kizárt. Ennek ellenére az utóbbi években több, sőt tömeges foglalkozási ólommérgezés is előfordult, elsősorban kisüzemekben, ahol a munkáltató megszegte a biztonságos munkavégzés biztosításával járó kötelezettségeit és/vagy a foglalkozás-egészségügyi orvos a szakma szabályait.]

Hudák Aranka dr.

Neonatológia

Újszülöttkori hyperbilirubinaemia. Dennery, P. A., Seidman, D. S., Stevenson, D. K. (Dept. of Pediatrics, Stanford University Medical Center, Stanford, CA 94305, Anglia): N. Engl., J. Med., 2001, *344*, 581-590.

Az újszülöttkori sárgaság (icterus neonatorum) közel egy évszázada ismert: a magicterust (kern-icterus) 1904-ben írták le, súlyos sárgaságban meghalt újszülöttek basalis ganglionjainak sárgás elszíneződése alapján. Az 50-es évektől a gyermekgyógyászok intenzíven kezelték a neonatalis haemolysist, ennek megfelelően később a kern-icterus ritka volt. Az utolsó évtizedben azonban, mivel az újszülötteket egyre hamarabb (1–2 napos korban) kibocsátják a kórházból, korlátozottá vált a patológiás neonatalis sárgaság kórismézése: amikor a szerumbilirubin jelentősen emelkedik, az újszülött már otthonában van. Ennek következtében megnőtt a már-már szinte elfelejtett súlyos magicterus esetekről szóló közlemények száma. Ugyanekkor, mindez kiváltotta a neonatalis hyperbilirubinaemia megelőzését, kimutatását és kezelését szolgáló új megközelítések kutatását. Az összefoglaló, továbbképzést szolgáló dolgozatban a szerzők ezt a haladást tekintik át.

Patofiziológia. A fiziológiás neonatalis sárgaságot az újszülöttre jellemző fokozott bilirubinképződés és korlátozott bilirubinexcretio okozza. Újszülöttekben sokkal nagyobb arányú a bilirubinképződés, mint felnőttekben, mivel ebben a korban fokozottabb a vvt-turnover, rövidebb a vvt-élettartam. Ugyanekkor még csökkent a konjugációs képesség is. Ezek a tényezők együttesen vezetnek az élet első napjainkban az újszülöttkori fiziológiás sárgasághoz, amit azután normális körülmények között a szérumbilirubinnak a felnőttben észlelhető normális szintre való csökkenése követ. Az átlagos érett újszülött legmagasabb szérumbilirubin-értéke 90–100 µmol/l (5–6 mg/dl) közötti. Ez esetenként emelkedhet, és a 290 µmol/l-t (17 mg/dl) is elérheti. Az ennél magasabb bilirubinkoncentráció már nem tekinthető fiziológiásnak és patológiás következményekkel járhat.

Okok. Az újszülöttkori patológiás sárgaságért a nagyfokú bilirubinképződés, a károsodott bilirubinkonjugáció és a fokozott enterohepaticus körforgás tehető leginkább felelőssé. A bilirubinképződés extrém fokozódása vércsoport-incompatibilitással, erythrocyta-enzimdefektussal, valamint a vvt-k strukturális abnormalitásával is kapcsolatos lehet. A bilirubin csökkent hepaticus felvétele Gilber-szindrómában fordul elő. Az uridin-difoszfát-glukuronil-transzferaz (UGT) aktivitása újszülöttben normális körülmények között is valamivel alacsonyabb, mint felnőttekben, azonban a Crigler–Najjar-szindróma I-es típusában ennek az enzimnek a teljes hiánya súlyos bilirubinencephalopathiához vezet az élet első napjaiban. [A II-es típusban ritkán magasabb a bilirubinszint, mint 340 µmol/l (20 mg/dl) és ritka az agykárosodás.]

Glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiányba is megnő a kockázat, mind a haemolysisre, mind a bilirubinencephalopathiára.

Gilber-szindrómában ugyancsak észlelhető az UGT-aktivitás enyhe csökkenése, amit az UGT1TA gén promoterrégiójában bekövetkező repetitív szekvencia (TA) kiterjedése okoz. A glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány és a Gilbert-szindróma kombinációja különösen súlyos icterushoz vezethet újszülöttben.

A bilirubin enterohepaticus körforgalma éhezési állapotban fokozódik, ez szintén növeli a bilirubinaemiát. A kizárólag anyatejjel táplált újszülöttek bélbeli baktériumflórája szegényes, nem elég a bilirubin konverziójához (dekonjugálás), ez is fokozhatja a bilirubin felszívódását.

A bilirubin toxikus cellularis hatásai. A magas szérumbilirubin-szint elsősorban a potenciális neurotoxicitás szempontjából jelentős, de általános cellularis cytotoxicitásával is számolni kell. A bilirubin gátolja a mitochondrialis enzimeket, és interferál a DNS-szintézissel, a DNS-fonal törését okozza, gátolja a proteinszintézist és foszforilációt. A bilirubinnak affinitása van a membrán foszfolipidjeihez, gátolja a tirozinfelvételt, ami a synapticus transmissio markere, végül gátolja az N-metil-D-aszpartát-receptor ioncsatornákat. Mindez arra utal, hogy a bilirubin interferál a neuroex-

citatiós szignálokkal, gátolja az idegvezetést, különösen a hallóidegét. Vesesejteken gátolja az ioncserét és víztranszportot, ami magyarázhatja a neuronok duzzadását kern-icterusban.

A neurotoxicus hatásokban meghatározó tényező az expozíciós idő. Bár a szérumbilirubin-szint és az encephalopathia között nem igazolható szoros korreláció, a 30–40 mg% közötti bilirubinszint esetén az újszülöttek 73%-ának van kern-icterusa.

A bilirubin különösen akkor lép be az agyba, ha nem kötött albuminhoz (alacsony szérumalbumin!) vagy ha konjugálatlan, illetve ha károsodott a vér-agy gát. A vér-agy gátat megváltoztató állapotok, mint fertőzés, acidosis, hyperoxia, sepsis, koraszülés, hyperosmolalitás különösen elősegítik a bilirubin agyba történő belépését. A differenciálódó neuronok fokozottan érzékenyek a bilirubintoxicitásra, ami magyarázat a koraszülöttek encephalopathiára való fogékonyságára.

Klinikai vonások. A magicterus az esetek 15%-ában nem jár neurológiai tünetekkel. Az encephalopathia *akut* formájának három fázisa különíthető el: 1. izomhypotonia az 1–2. napban, 2. a feszítőizmok hypertoniája, opistotonus, láz az első hét közepétől és 3. hypertonia az első hét után. A *krónikus* formában extrapyramidalis mozgászavarok, halláskárosodás jellemző. A mortalitás 4%. MRI-képen a globus pallidus fokozott szignálintenzitása látható, ez arányos a ganglionok bilirubintartalmával. A kóros eltérések spontán vagy vércsere hatására eltűnhetnek, a kiváltott válasz a 6. hónapra normalizálódik. Utánvizsgálatok 23–66%-ban utaltak maradandó elváltozásokra. Súlyos, 20 mg% (342 mmol/l) feletti hyperbilirubinaemia fiúgyermekekben alacsony IQ-val társult egy 17 éves követéses vizsgálatban. A fiúknak ezt a fokozott fogékonyságát mások is megerősítették.

A kockázat előrejelzése. A percentil alapú nomogram segít megítélni a hyperbilirubinaemia kockázatát: 95% percentil és 17% bilirubin (3. napon) 40% kockázatot jelent, 4% alatti percentil esetén ez 0.

Kidolgozták a *transcutan bilirubinmérés* módszerét (multiwavelenght spectral reflectance) – a vizsgálatok eredményei jól korreláltak a szérumbilirubin-értékekkel.

A *kilégzett szén-monoxid mérése* a bilirubinképződésre ad támpontot, mivel a hem lebontásakor a szén-monoxid és a bilirubin aequimolaris mennyiségben szabadul fel.

Prevenció. Az éhezés fokozza a bilirubin enterohepaticus körforgását, ezért a megfelelő, gyakori szoptatás és a táplálékkiegészítés hatásos prevenciót jelent. Gyógyszeresen, például cholestyraminnal nem lehet igazán befolyásolni az újszülött hyperbilirubinaemiáját.

Érdekes új elképzelés a bilirubinképződés csökkentésére a szintetikus metalloporfirin, amelyben a központi vasmolekulát más fémmel cserélik ki, például ónnal. Ez kompetitív módon gátolja a hemoxigenázt. Im. 6 mmol/ kg ón-mesoporfirin csökkentette a fényterápia igényét és a bilirubinszintet.

Kezelés. Fényterápia: standard eljárás, hatására vízoldékony lumirubin képződik. (Probléma, hogy a fototerapiát általában aluldozírozzák). Az anyatejtáplálás kiegészítése kedvező a bilirubin enterohepaticus körfogásának csökkentésére.

Vércsere: fél évszázada írták le először hatékonyságát. Ez a bilirubin mellett a keringő autoantitesteket is eltávolítja. Komplikációi: thrombocytopenia, véna portae thrombosis, enterocolitis necrotisans, elektrolitzavar, graft versus host betegség, infekció. Retrospektív analízis szerint a vércsere mortalitása 2%, ezért csak az intenzív fényterápiára nem reagáló, vagy különösen súlyos esetekre kell fenntartani.

Farmakológiai kezelés: a terhesség utolsó hetében az anyának adott napi 1 g fenobarbital csökkentette a sárgaság incidenciáját, és hatszor kevesebb volt a vércsereigény. Új, egyenlőre inkább csak elméleti lehetőség: bilirubinoxidázt tartalmazó szűrőn át történő hemofiltráció, ami a bilirubin metabolizációját segíti elő. Fontos még a respirációs acidosis megszüntetése is, enyhe alkalizálás (bicarbonát), vagy lélegeztetéssel csökkenteni a pCO_2-értéket, és így emelni a pH-t.

Következtetés: a neonatalis hyperbilirubinaemia és magicterus előfordulása újabban megnövekedett a rövidebb idejű kórházi észlelésekkel kapcsolatban. A bilirubinkoncentrációt percentil alapú nomogram használatával értékelve (esetleg genetikai eltérésekre való szűréssel) javítani lehet a patológiás sárgaság kockázatának megítélését még az újszülött hazabocsátása előtt.

A korszerű készülékekkel folytatott (intenzív) fényterapia és a metalloporfirinek jövőbeni használata várhatóan csökkenteni fogja a vércsereigényt, és lehetővé teszi a hyperbilirubinaemiás újszülöttek sikeres – akár otthoni – kezelését.

Az Amerikai Gyermekgyógyász Akadémia ajánlása szerint a születés után 48 óra múlva, vagy annál korábban kibocsátott újszülöttet icterus irányában ellenőrizni kell a kórházból történt távozás utáni második-harmadik napon.

Pár Alajos dr.

Pathológia

Immundiagnosztikai módszerek alkalmazása nodularis pajzsmirigy-elváltozások preoperatív kórismézésének javításában. Bartolazzi, A. és mtsai (Karolinska Kórház, Stockholm, Svédország): Lancet, 2001, 357, 1644.

A vékonytű-aspirációs citológia (FNAC) szerepe a jó- és rosszindulatú pajzsmirigy-elváltozások kórismézésében vitathatatlan; ugyanakkor korlátai a follicularis laesiók elkülönítésében is közismertek. Mivel a jól differenciált follicularis carcinomák diagnózisa az egyértelmű tokinvázió vagy érinvázió kimutatásán alapul, ezek kórismézése szövettanilag is nehéz, az FNAC is többnyire csak „follicularis nodulus" leírásához vezet, mint 10%-a profitál a műtétekből, mivel náluk igazoldóik carcinoma.

A CD44 egy sejtfelszíni glikoprotein, amelyiknek a sejt-sejt és a sejtmatrix kölcsönhatásokban, a sejtmigrációban és a tumornövekedésben és -progresszióban van szerepe; izoformáinak (CD44v) expressziója a tumornövekedés és progresszió során eltéréseket mutathat. A galectin-3 (gal3) egy sejt-sejt és sejt-matrix kölcsönhatásokat szabályozó fehérje, amelyik a malignus pajzsmirigysejtekre jellemző.

A szerzők 6 intézmény 1009 pajzsmirigy anyagában vizsgálták a CD44v6 és gal3 immunhisztokémiai reakciót, és elemezték ezek diagnosztikus értékét a malignus laesiók felismerésében. Az immunhisztokémiai reakciók kivitelezésére, értékelésére, valamint a viszonyítási alapul szolgáló szövettani osztályozásra a 6 intézmény közös irányelveket alkalmazott.

Retrospektív vizsgálatban 618 formalinnal fixált és paraffinba ágyazott pajzsmirigyminta elemzése során 75 normális pajzsmirigyszövetben sem CD44v6, sem gal3 pozitivitás nem mutatkozott; 287 benignus laesio közül 280-ban gal3 expresszió nem mutatkozott, míg a CD44v6 a proliferáló laesiókban (hyperplasia, adenoma) pozitív volt. A 7 gal3 pozitív benignus elváltozás közül 5 heterogén expressziót mutató follicularis adenoma volt, és az immunhisztokémiai pozitivitás a sejtek < 20%-át érintette. A fennmaradó 2 eset Hashimoto-thyreoiditisnek felelt meg, és a gal3 pozitív pajzsmirigysejtek aktivált nyiroktüszőkkel összefüggésben mutatkoztak. A 7 körül 6 esetben CD44v6 koexpresszió is volt. A 311 rosszindula-

tú pajzsmirigytumor közül 293 (94,2%) gal3 pozitív, 253 (81,4%) CD44v6 pozitív volt. Az utóbbi a rosszul differenciált tumorok kb. 50%-ában volt negatív, míg a gal3 6/201 papillaris carcinomában és 9/40 differenciálatlan tumorban maradt negatív; a 40 minimális inváziót mutató follicularis carcinoma közül csak 3 volt gal3 negatív. Összesen 13 „bizonytalan malignitású follicularis neoplasia" fordult elő a sorozatban; 7, illetve 11 mutatott változó fokú CD44v6 ég gal3 pozitivitást. A medullaris carcinomák természetesen negatívak voltak – eltérő sejttípusoknak megfelelően.

Ugyancsak retrospektív vizsgálatban 165 sejtblokkot is vizsgáltak. Itt gal3 pozitivitás thyroeiditisben, nodularis hyperplasiában nem mutatkozott, és 5/46 adenoma, valamint 75/83 pajzsmirigyrák bizonyult pozitívnak ezzel a markerrel.

Prospektív vizsgálatban 226 friss citológiai mintát elemeztek. A nodularis hyperplasiák 126/151 (83,4%) része és a papillaris carcinomák 10/12 része könnyen felismerhető volt. A fennmaradó esetekben (25/151 hyperplasia, minden adenoma és follicularis carcinoma, 2 folicularis papillaris carcinoma) az FNAC inkonkluzív volt, „follicularis nodulus" véleményt eredményezett. A gal3 pozitivitás minden malignus laesiót azonosított, ezek java részében CD44v6 koexpresszió is volt. Utóbbi reakció több proliferáló benignus laesióban is pozitív volt, míg az előbbi csak gyenge és elszórt pozitivitást mutatott 1/151 hyperplasiában és 2/35 follicularis adenomában.

A két marker együttes expressziójának szenzitivitása, specificitása, pozitív prediktív értéke és megbízhatósága 88%, 98%, 91%, illetve 97% volt, így a gal3 reakcióra vonatkozóan ugyanezen értékek > 99%, 98%, 92%, illetve 99% voltak. Ezek az értékek minimális ingadozást mutattak az intézmények között; 1–1 intézménynél alacsonyabb szenzitivitást (87%-os), illetve specificitást (82%-os) regisztráltak, de ezek esetén fordult elő a legtöbb gal3 negatív eredményt adó differenciálatlan carcinoma, illetve a legkevesebb adenoma, ami az átlagtól való nagyobb eltérést magyarázhatja.

Fentiek értelmében a gal3 immunhisztokémia beépítése a hagyományos FNAC diagnosztikába érzékeny és megbízható megközelítést biztosíthat a rosszindulatú pajzsmirigyelváltozások preoperatív kórismézésében.

Cserni Gábor dr.

Sebészet

Csökkent-e az appendicitis téves diagnózisának száma? Flum, D. R., Morris, A., Koepsell, T., Dellinger, EP. (Dept. of Surgery, Robert Wood Johnson Clinical Scholars Program, BOX 357183 H-220 Health Sciences Center. University of Washington. Seattle. WA G8195-7183, USA): JAMA, 2001, *286*, 1748-1753.

Az Egyesült Államokban – és talán szerte a világban – az akut hasi problémák leggyakoribb okozója az appendicitis, és emiatt a leggyakrabban végzett hasi műtét az appendectomia.

A diagnosztikus lehetőségek kiszélesedése (UH, CT) és a diagnosztikus laparoszkópia lehetősége logikusan azt jelenthetné, hogy csökken a feleslegesen végzett appendectomiák száma, valamint azoké az eseteké, melyek késve – perforált stádiumban, peritonitissel – kerülnek a műtőasztalra.

A szerzők véleménye szerint megfelelő statisztikai analízis – nagyszámú beteg kórtörténetének feldolgozásával – ebben a vonatkozásban nem került publikálásra. Szórványos felmérések azt sugallták, hogy a képalkotók fejlődése, a laparoszkópos lehetőség a fentiekben vázolt problémát csökkentette vagy megoldotta.

Washington állam appendectomián átesett beteganyagát vizsgálták a szerzők 1987–1998 közötti időszakban, azoknak a korábbról évtizedek óta ismert adatoknak a tükrében, miszerint a betegek 15%-a kerül perforatióval, peritonitisszel műtétre, míg a felesleges appendectomiák aránya 15–20% között mozog. (Férfiaknál az arány valamivel alacsonyabb.)

Az appendicitis stádiumát hisztológiai vizsgálatok is megerősítették. Külön választották azt a csoportot, melynél az appendectomia elvégzése másodlagos okból történt, valamint a veszélyeztetettek csoportjait (reproduktív korban lévő nők, kisgyermekek, idősek 65 év felett).

A 12 éves vizsgálati periódusban 85 790 appendectomia történt az államban. Az átlagos életkor 32 év volt, a nemek aránya hozzávetőlegesen azonos. Az appendectomián átesettek közül 63 707 betegben történt a műtét kifejezetten appendicitis feltételezett diagnózisa miatt.

A legfontosabb statisztikai adatok a következők: A betegek 25%-ában perforatiót észleltek. Nem volt féregnyúlvány-gyulladása 16%-nak (nőkben 23%, férfiakban 9%-ban volt negatív lelet).

Évenkénti bontásban megvizsgálva a korábban említett három kritikus csoportot is, semmiféle szignifikáns változást nem észleltek.

1996-tól végeztek laparoszkóppal műtétet, ill. exploratiót, melyek száma rohamosan emelkedik. Laparoszkópos beavatkozás során nem találtak appendicitist 20%-ban. Ezen belül az összes nőnél a tévedési arány 24% volt, míg a reproduktív korúaknál (20–45 év között) 29%.

A vizsgált időszakban szignifikánsan (7%-kal) csökkent azoknak a betegeknek a száma, akiknél appendectomiára nem az appendicitis kórisme miatt került sor (incidentalis appendectomia).

A szerzők végső konklúziója tehát az, hogy ellentétben a korábbi, sokkal kisebb betegszámot felölelő munkákkal, a modern technika nyújtotta lehetőségek sem javították az appendicitis felismerhetőségét – nem számítva a vizsgált időszakban még szerény számú laparoszkópos exploratio során intaktnak talált szervet – tehát továbbra is a fizikális vizsgálat, az orvos tapasztalata és judiciuma a döntő – a klasszikus vizsgálati módszerek alkalmazásával egyetemben – az appedicitis útvesztőjének kiismerésében.

Sugár István dr.

A Dániában végzett 26 304 sérvműtét minőségének felmérése: prospektív országos tanulmány. Bay-Nielsen, M., Kehlet, H., Stand, L. és mtsai (Dept. of Surgical Gastroenterology 435, M:S Hvidovre University Hospital, Kettegaard Alle 30, DK-2650 Hvidovre, Dánia): Lancet, 2001, *358*, 1124-1128.

Világszerte évente 10 millió lágyéksérvműtétet végeznek. Bár a sérvek ezen típusát 100 éve operálják, a jobbítás érdekében újabb és újabb műtéti megoldások születnek. Az óriási számok ellenére a műtéti eredmények nem teljesen világosak. A szerzők 30 hónapos intervallumban (1998. 01. 01. – 2000. 06. 30.) feldolgozták gyakorlatilag Dánia teljes lágyéktájéki sérv miatt operált beteganyagát. Kaplan–Meier-módszer alkalmazásával vizsgálták az eredményt a különböző típusú műtéteknél a primer és recidív sérvek esetében.

A műtéti típusokat három csoportba osztották:

1. Hátsó fal rekonstrukciója (Bassini, Schouldice, McVay),

2. Elülső fal rekonstrukciója, feszülésmentesen hálóval (Lichtenstein, Plug),

3. Laparoszkópos módszer (transvagy extraperitonealis).

A 26 304 műtét 83%-a primer sérven történt, a műtétek 4%-át végezték sürgősséggel. Femoralis sérv miatt 1055 műtét történt, ezek 32%-a azonban akutan, incarceratio miatt.

Az elektív műtétek 75%-a háló implantatiójával történt 1/5-e a klaszszikusnak nevezhető „hátsó fali rekonstrukció" révén, és alig 3%-a laparoszkóppal. A recidívaarány ugyanebben a sorrendben 1,3%, 2,7% és 1,6% volt.

Recidív sérvek esetében is a leggyakrabban a „mesh repair" került alkalmazásra, azonban a hagyományos módszerrel és a laparoszkóppal végzett műtétek aránya egyformán 16–16%. Az újabb recidíva kialakulása a fenti sorrendben 3,6, 6,7 és 2,7%.

Összesítve a fentieket, primer sérvek után a recidívaarány 1,6% volt, míg a kiújult sérvek újabb recidíváját 4,0%-nak találták. Ha a vizsgált 30 hónapos periódust két csoportba bontjuk – hiszen a „feszülésmentes-hálós" módszer és a laparoszkópia még új technikának számít – kiderül, hogy a recidíva a második időintervallumban kb. fele az elsőnek.

A vizsgált időszakban a Lichtenstein-típusú műtétek aránya folyamatosan növekszik, az egyéb, hálóimplantatiót igénylő, valamint a „hagyományos" műtétek aránya csökken, míg a laparoszkópos módszer aránya nem változik.

A betegek kisebb hányadát (42%) hospitalizálták, többségük „outpatient"-ként nyert ellátást.

Némi összehasonlítást tesznek a szerzők a svédországi és nagy-britanniai adatokkal. Míg Dániában a műtétek 5%-ban történnek laparoszkóppal, ez az arány a svédeknél 23, a szigetországban 9%. A dán felmérés szerint helyi érzéstelenítésben történik a műtétek 18%-a, míg a másik két országban ez 1, ill. 6%.

[Ref.: Az igen nagy esetszámból megszületett, kifogástalan statisztikai analízis eredményeiből több tanulság vonható le:

1. A hagyományos típusú műtétek – legkevésbé a Schouldice-típusú – erősen a háttérbe szorultak.

2. Helyi érzéstelenítésben a műtétek töredékét végzik.

3. A laparoszkópos műtétek szerény arányban fordultak elő, recidív sérvek esetében azonban preferálhatók.

4. A feszülésmentes, hálóimplantatióval kiegészített műtéti megoldások tűnnek a legmegbízhatóbbnak.

5. A cost-benefit elvét is szemünk előtt tartva, a megnövekedett anyagköltség (háló, narcosis stb.) a hospitalizáció mellőzésével (ambuláns, egynapos sebészet) kompenzálható.]

Sugár István dr.

Sportorvostan

A fizikailag aktív emberek EKG-ja. Estes, N. A. és mtsai (New England Cardiac Arythmia Center, Boston, e-mail: Nestes@lifespan.org., USA): Physician and Sportsmedicine, 2001, *29*, 67.

A sportolók EKG-ja gyakran eltér a „normálistól", s mindennapos feladat ezen eltérések minősítése. Erről szól az összefoglaló cikk.

A sinusbradycardia nyugalomban akár 25/perc is lehet, 2–28 másodperces pauzákkal s ha nem okoz panaszt, nem igényel edzéscsökkentést, gyógyszert vagy pacemakert. A sinusfunkció épségét a terheléses teszt bizonyítja.

Elsőfokú AV-blokk 10–30%-ban is észlelhető, a sorozásra kerültek 0,65%-ában fordul elő. A Mobitz 1. típus is sokkal gyakoribb, mint nem sportolókban, terhelésre eltűnik. A Mobitz 2. típus viszont potenciálisan strukturális szívbetegséget vagy az AV-csomó alatti vezetési zavart jelez. A komplett blokk rendszerint tünetmentes, ha synkopéval társul, fél évig kezelni kell. Pacemakerrel a kontakt sportok tilosak. Az inkomplett jobb Tawara-szár-blokk egyes sportoló QRS. A 0 foknál kisebb QRS-tengely nagyon ritka. A P-hullám magasabb.

A bal kamra hyperthrophia EKG-jelei akár 70%-ban mutatkozhatnak, főleg az állóképességi sportolókon, az edzést abbahagyva csökkennek. Lehet, hogy a vékony mellkasfal is hozzájárul e jelek kialakulásához.

A J-pont emelkedése, ST-eleváció és T-hullám-eltérések nagy gyakorisággal láthatók, az ST-depresszió szokatlan. A praecordialis elvezetésekben inverz T, bifázisos, csúcsos T megszokott a sportolók esetében.

A supraventricularis arrhythmiás csak akkor igényelnek béta-receptorblokkoló (atenolol 25–50 mg) vagy verapamil (120–240 mg) adást, ha tünetet okoznak. Ha nem áll fenn szívbetegség, nem kell korlátozni a sportolást. Fenntartott arrhythmia rendszerint az AV-csomóból reentry mechanizmussal keletkezik, pszichés vagy egyéb kiváltó okokra. Iv. adenosin 6, 12 mg rendszerint megszünteti, ilyenkor iv. verapamilra nincs szükség. A radiofrekvenciás abláció nagyfokban eredményes, a visszatérő esetekben indokolt. A kezelések után fél év tünetmentesség szükséges, hogy a sportoláshoz visszatérhessen a beteg. IA és IC antiarrhythmiás szereket a kórházban kaphat.

A WPW-szindroma normálisan 3‰ gyakoriságú. Ha a sportolónak nem okoz tünetet, nem korlátozzuk a sportolását, az 1:1000 beteg-év ritkaságú hirtelen szívhalál esélyét is ismerve, mert nincs adat, hogy a sportolás növelné ennek veszélyét. Tünetek esetén elektrofiziológiai vizsgálat indokolt. Leggyakoribb az ortodrom atrioventricularis reentry tachycardia, kezelése a klinikai szabályok szerint történik, a megelőzésre az IC antiarrhythmiás szereket használjuk.

A pitvarfibrilláció és -remegés jóval gyakoribb a sportolókon, mint az inaktív személyeken. A paroxysmusok alvás, étkezés, alkoholfogyasztás után indulhatnak az ép szívű fiatalokon, a digoxin nem hat jól. Hyperthyreosis kizárandó. Ha gyógyszerre nem szűnik meg, cardioversio kell 48 órán belül, azután csak 3 hetes antikoaguláns terápiát követően végezhető. A test ütközése antikoaguláció alatt elkerülendő.

Kamrai extrasystolék gyakoriak, persze a szív betegsége kizárandó: hosszú QT, hypertrophiás cardiomyopathia, arrhytmogen jobb kamrai hyperplasia, rendellenes coronariaeredés. Ezek hiányában béta-receptor-blokkoló szüntetheti a panaszt, de ha nincs panasz, nem kell sem gyógyszer, sem edzéskorlátozás. A 30 mp-nél nem hosszabb kamrai tachycardiák nem jelentenek fokozott veszélyt, a tartósabbak alapos szívvizsgálatot indikálnak. A jobb kamrai kiáramlási pálya tachycardia, a hypertrophiás cardiomyopathia és a jobb kamrai dysplasia a terhelésre fokozódó arrhythmiával szokott együtt járni, emiatt a terhelés korlátozása indokolt, ahogyan hosszú QT-szindroma esetében is. (A frekvenciakorrigált QT gyakran a normáltartomány felső részében mérhető.) Senki nem tudja, hogy az implantálható kardioverter defibrillátor milyen mértékben csökkenti a terhelés által kiváltott halálos arrhythmiát, ezért csak kis intenzitású testmozgást engedjünk meg.

[Ref.: Egy igen gyakori kép a terhelés után 30–80 mp-cel megjelenő és 1–2 percig észlelhető vándorló ingerképzés, a pulzus gyors csökkenése 100 alá is, majd a 2–3. percre újra emelkedése, elsősorban a sportpályán észlelhető. Inkább alkati jelnek véljük, mint túlzott vagustónus következményének a „parasympathicus overshoot"-nak elnevezett jelenséget.]

Apor Péter dr.

Szervátültetés

A sympathicus reinnervatio hatása a szív teljesítményére szívtranszplantáció után. Bengel, F. M.

és mtsai (Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München, Németország): N. Engl. J. Med. 2001, *345*, 731-738.

A szívtranszplantáción átesett betegek terhelhetősége jelentősen javul, azonban mégis abnormális, melynek fő oka a kronotróp rezervkapacitás és a kamrafunkció károsodása. A funkcióbeszűkülés hátterében az allograft sympathicus denervatiója áll, hiszen a műtét során a postganglionaris sympathicus rostokat átvágják. Sokáig úgy tartották, hogy ez az állapot irreverzibilis, bár ennek ellentmondó megfigyelések részleges sympathicus reinnervatio folyamatát igazolták. A szerzők tanulmányukban vértelen radioaktív izotópos képalkotó eljárással azt vizsgálták, hogy milyen összefüggés mutatható ki a reinnervatio és az allograftfunkció között nyugalomban és terhelés alatt.

A vizsgálatokat 29 szívtranszplantáción átesett betegen végezték, és a myocardium reinnervatióját pozitronemissziós tomográfiával vizsgálták és egy katecholaminanalóg (^{11}C-hidroxi-efedrin) alkalmazásával kvantifikálták a katecholaminanalóg myocardialis retenciójának mérésével.

Sympathicus reinnervatio jeleit figyelték meg 16 betegen, főként az anteroseptalis falon. Nyugalomban a reinnervatiós és a denervatiós jeleket mutató betegek között nem találtak különbséget a hemodinamikai mutatókban. Ugyanakkor azonban az utóbbi betegeknél az átlagos terhelhetőségi idő szignifikánsan rövidebb volt (6,1 perc) a reinnervációs csoporthoz viszonyítva (8,2 perc). Ennek megfelelően az alacsonyabb csúcs szívfrekvencia 121/perc, illetve 143/perc volt. A terhelésre adott kontrakciós válasz a normális kontrollokhoz hasonlóan szignifikánsan fokozódott actiós jeleket mutató csoportban. A multivariáns statisztikai értékelés alapján a hidroxi-efedrin-retenció független determinánsnak bizonyult a terhelés indukálta ejekciós frakció emelkedésében.

Az eredmények alapján tehát a szívtranszplantáción átesett betegeknél a terhelés alatti szívfrekvencia és a szívizom kontrakciós válasza a sympathicus beidegzés helyreállásával, a sinusfunkció javulásával kapcsolatos, bár a terhelhetőség nem éri el a normális szintet. A megfigyelések alátámasztják a reinnervatio funkcionális jelentőségét a transzplantált szívben.

Szabó Zoltán dr.

Szexológia, szexuálpatológia

A házasságon belüli erőszak. Irion, O. és mtsai. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 2000, *107*, 1308.

Svájci nőgyógyászok kérdőíves felmérést végeztek 244 szülő nő körében. Azt kérdezték, hogy férjük (élettársi kapcsolat esetén partnerük) megerőszakolta-e őket a terhesség előtt, ill. alatt. Összesen 206 válasz volt értékelhető, és ebből kiderült, hogy 18%-ukat ilyen inzultus még a terhesség előtt, a terhesség alatt „csak" 7%-ot. A szerzők szerint a feleségek elleni erőszak nem ritka, de érdemtelenül alábecsülik jelentőségét.

Terhesség alatt lehet, hogy azért ritkább az erőszak, mert a terhes feleséget többre értékelik a férjek. *(Ref.: és mi a helyzet a terhesség után?).*

[Ref.: Arról nem szól a cikk, hogy mi váltja ki ezt az erőszakot (alkohol, szexuális zavar, munkanélküliség stb.), de pszichoszomatikus panaszok esetén erre is gondolni kell.]

Aszódi Imre dr.

Ismét apomorphin erectiós zavar ellen. MedReport, 2001, *25*, 6.

A szerzők eddig 5000 betegnél 120 000 alkalommal próbálták ki a potenciajavító apomorphint (Uprima), és az eredmény kedvező volt. Nem okozott kedvezőtlen mellékhatást, ha magas vérnyomásban szenvedőnek, cukorbetegnek, prostatahypertrophiásnak, vagy nitrátot szedő szívbetegnek adták. Azt is megjegyzi a cikk, hogy ha 10 perc alatt nem szívódik fel az egész tabletta a nyelv alól, le lehet nyelni.

[Ref.: Úgy tűnik, hogy ez lesz hamarosan a sláger, és ha kellő propagandát folytatnak a gyárak az orvosok felé, az orvosok igyekezni fognak a szexuális problémákat szóba hozni. Ha pedig könnyen lehet majd eredményesen kezelni, valószínű, hogy csökkenni fog a „neurosis"-ban szenvedők aránya. Persze ehhez az is jó lenne, ha az orvosképzésben és -továbbképzésben több szó esne a szexológiáról.]

Aszódi Imre dr.

Szív- és keringési betegségek

A nem kezelt hypertoniás betegek jellegzetességei az Egyesült Államokban. Hyman, D. J., Pavlik, V. N. (Departments of Medicine, and Family and Community Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, USA): N. Engl. J. Med., 2001, 345, 479-486.

Az Egyesült Államokban a hypertoniás betegek kezelése az egyik legfelelősségteljesebb feladat a kezelőorvosok számára, mégis a magas vérnyomásban szenvedők csupán negyedének ellátása tartható megfelelőnek.

A népesség körében a nem megfelelően kontrollált hypertonia okai a következők lehetnek: az egészségügyi ellátás hozzáférhetőségének hiányossága, compliance problémák a kezelés során és a hypertonia gyakoriságában megmutatkozó aránytalan teher a faji és etnikai kisebbségek körében. Növekszik azonban azon bizonyítékok száma is, amelyek alapján a nem megfelelően kezelt hypertoniások arányának növekedése megfelelő egészségügyi hozzáférés esetén is problémát jelent. A kezelőorvosok gyakorlatának jellegzetességei és szokásai ugyancsak befolyásoló tényezők lehetnek a hypertonia nem megfelelő kontrolljában.

A szerzők a harmadik National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) adatait elemezték a hozzáférhetőség és az egészségügyi ellátás jellemzői szempontjából a hypertonia kezelésében. Vizsgálataik során a magasvérnyomás-betegség definíciója a 140/90 Hgmm feletti vérnyomásérték vagy a kezelt hypertonia volt.

A vizsgált minta 16 095 felnőtt adataiból állt, akik 25 évnél idősebbek voltak és ismerték vérnyomásértékeiket. A szerzők becslései alapján a vizsgált populáció 27%-a volt hypertoniás (41,9 millió lakos), 17% (7 millió) ismerte hypertonia betegségét, de nem kezelték azt, 29% (12 millió) hypertonia beteget kezeltek, de a terápia kontrollja nem volt megfelelő, és a magas vérnyomás betegségben szenvedők csupán 23%-a részesült megfelelően kontrollált antihypertoniás kezelésben. A 65 évnél idősebbek a teljes populáció 19%-át tették ki, 45%-uk nem ismerte vérnyomásértékeit, 32%-uk tudott magasvérnyomás-betegségéről, de azt nem kezelték, és 57% állt kezelés alatt, őket azonban nem kellően ellenőrizték. A vizsgált populáció legnagyobb szegmentést a 25–44 életév közöttiek alkották, akik körében 22% nem ismerte vérnyomásértékeit, 27% ismerte azokat, de nem kezeltette, és a népesség kevesebb, mint 10%-a nem megfelelően kontrollált terápia alatt állt. Azon egyének esetében, akik körében nem kezelték, vagy nem ellenőrizték a vérnyomást, a jellegzetes eltérés a systolés vérnyomásérték emelkedése volt, de ezek zömében a diastolés vér-

nyomásérték 90 Hgmm-nél kevesebb volt. A vizsgált egyének többségének volt megfelelő betegbiztosítása.

A vérnyomásértékek nem tudásának független prediktorai a 65 éven felüli életkor, férfi nem, nem spanyol fekete faj, és az előző 12 hónapban orvosi vizit hiánya voltak. Ugyanezen változókkal való kapcsolat vizsgálatakor azt találták, kivéve a nem spanyol feketéket, hogy ezek függetlenül kapcsolatosak voltak a hypertonia nem megfelelő kontrolljával és kezelésével azok körében, akik esetében a magasvérnyomás-betegség ismert volt. A 65 éven felüli életkor tűnt a legnagyobb befolyásoló tényezőnek, mind a hypertonia nem megfelelő kezelésében, mind a vérnyomásértékek ismeretének gyakoriságában.

A nem spanyol származású feketék körében nagyobb arányban fordult elő hypertonia, mint a nem spanyol eredetű fehérek között. Összességében a mexikói származásúak között kisebb gyakoriságú volt a hypertonia a másik két csoporthoz képest, és nagyobb valószínűséggel tartoztak abba a csoportba, akik számára a magasvérnyomás-betegség ismeretlen volt, vagy kezelték, de nem megfelelően kontrollálták azt.

A szerzők elemzésük alapján négy következtetést vonnak le: az Egyesült Államokban a nem megfelelően kezelt és kontrollált hypertonia betegek túlnyomó többsége az egészségügyi ellátó rendszer éber figyelő szeme mellett és ellenére fordul elő; a nem ismert és a kezelés során nem megfelelően ellenőrzött hypertoniás betegek a társadalom idősebbjei körében fordulnak elő elsősorban; a hypertonia ellenőrzésének hiánya nem a szegények, biztosítás nélküliek, vagy a kisebbségek jellemzője; és az izolált, systolés vérnyomásértékek emelkedése a 90 Hgmm-nél kisebb diastolés értékkel nem csak az idősebbek körében dominál, hanem a középkorúak esetében is gyakori.

A „Joint National Committe on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" hatodik ajánlása szerint gyógyszeres kezelés szükséges azon betegek körében, akik esetében bár a systolés vérnyomás 140–160 Hgmm-nél kisebb, de diabetes mellitusban, pangásos szívelégtelenségben vagy krónikus veseelégtelenségben is szenvednek. Még ha ezen betegeket nem is vesszük figyelembe a számításban, és csak azokat elemezzük, akik esetében a systolés vérnyomás 140–160 Hgmm közötti és a diastolés érték 90 Hgmm alatti, tudomásuk van ezen értékekről, de nem kezelik őket, vagy kezelik, de nem megfelelően ellenőrzik őket, számuk az Egyesült Államokban elérheti a 10 millió lakost.

Orosz István dr.

A terheléses EKG haszna mellkasi fájdalomra panaszkodó cukorbetegeken. Lee, D. P. és mtsai (Stanford Univ. Med. Center, E-mail: dplee@leland.stanford.edu): Chest, 2001, *119*, 1576.

A stanfordi és a Palo Alto-i két veteránkórházban szívtáji fájdalom miatt elvégzett mintegy 8000 terheléses vizsgálaton átesett személyből azokat válogatták ki, akiken nem történt szívműtét, nem volt billentyűbetegségük, nem volt ingerületvezetési blokk vagy Q-infarktus jele az EKG-n és a terhelés EKG-vizsgálatot követő négy hónapon belül coronariaangiográfia történt. Közülük 190 személy cukorbetegnek tudta magát, és szedett-kapott antidiabeticumot. E 190 beteg terhelése során 73-nak jelentkezett 1 mm-t meghaladó vízszintes vagy lefelé hajló ST-depressziója és 131-nek jelzett 50%-nál nagyobb szűkületet a koronarogramja. A pozitív terheléses EKG érzékenysége 47%, specificitása 81%, pozitív előrejelző értéke 85% a cukorbetegekben. A többi 1092, nem cukorbeteg személy esetében hasonló értékűnek bizonyult a terheléses EKG: 58%-uknak volt coronariabetegsége, a terheléses EKG érzékenysége 52%, specificitása 80%, pozitív előrejelző értéke 78%, negatív előrejelző értéke 55%.

A cukorbetegek hajlamosabbak a gonoszul progrediáló coronariabetegségre, így ennek korai diagnózisa a számukra különösen hasznos. E célra a terheléses EKG pontosan olyan hasznosnak alkalmazható, mint a nem cukorbetegekben.

A retrospektív vizsgálatban nem számították ki külön az inzulinfüggő betegekre a teszt jellemzőit, csak férfiakat vizsgáltak és csak a mellkasi fájdalomról panaszkodókat. A néma ischaemia egyesek szerint a cukorbetegekben gyakoribb. A szerzőcsoport véleménye az, hogy a néma és az anginával járó ischaemia prognózisa nem különbözik.

Apor Péter dr.

Toxikománia

Abszint – új divat, régi problémák. Hein, J., Lobbedey, L., Neumärker, K-J. (Humbold-Univ. Berlin, Charité, Campus Mitte): Dt. Ärztebl., 2001, *98*, A 2716-2724.

A krónikus abszintabúzus okozta tünetcsoport régi leírásokból jól ismert, és gastrointestinalis zavarok, látási és hallási hallucinációk, epileptiform rohamok, valamint pszichotikus elváltozások alkotják. NSZK-ban 75 évig törvényesen tiltott volt, de 1998 óta újból engedélyezték, aminek következménye, hogy az abszint divatos szerré kezd válni, és nemsokára nagyszámú abszinttartalmú ital piacon való megjelenésével lehet számolni.

Újabban több közlemény figyelmeztet az abszint tartalmazta *thujon* nevű hatóanyag neuro-, nephro- és gastrotoxicus hatásaira. Így a cikk rezüméje, de részletei ugyancsak érdekesek.

„Az első pohár után olyannak látod a dolgokat, amilyennek szeretnéd, hogy legyenek. A második után nem olyannak látod a dolgokat, mint amilyenek. Végül olyannak látod a dolgokat, mint amilyenek azok valójában, és ez a legszörnyűbb ebben a világban". – így írta le az abszint *(A)* hatását saját tapasztalatból Oscar Wilde. És olyanazokkal osztozott ebben, mint Toulouse-Lautrec, van Gogh, Gauguin, Baudlaire, Rimbaud, Picasso és Hemingway.

Az *A* reneszánszát éli, nem utolsósorban éppen a modern tömegkommunikációs eszközök (internet) révén; s vele szemben áll a szinte teljesen tanácstalan modern medicina, ti. ha minden más eddigi drog meglehetősen jól vizsgált, akkor az *A*-ra vonatkozóan jóformán semmivel nem rendelkezünk: 1966–2000 között 27 közleményt találni az angol „absinthe" címszóhoz, és ... az interneten 26 808-at. (!)

Az *A* olyan ital, amely lényegében ánizs, kömény citromfű és vermut, azaz üröm alkoholos kivonata. A sajátságos neurotoxicus hatás elsősorban *thujon*tartalmának tudható be, ami az üröm *(Artemissia absinthum)* éterikus olajának egyik frakciója. Thujon előfordul még a fekete ürömben *(Artemissia vulgaris)*, zsályában *(Salvia officinalis)*, gilisztaűző varádicsban *(Chrysanthemum vulgare)*, valamint a tujában *(Thuja occindentalis)*. Az *A* kiinduló formája klorofilltartalma miatt zöld színű, amiért *zöld tündér* névvel(is) illették. Vízben nem oldható, ezért a vermut nevű (keserű) ital nem tartalmaz thujont.

Történelmi adatok: *id. Plinius* (Kr. u. 23–79) írta le, hogy az üröm semlegesítőleg hat ópiummérgezésnél, ami ma a *thujon* kompetitív gátló hatásával magyarázhatónak tűnik. De ismert volt féregűző, valamint uterus-stimuláló hatása is; emiatt mag-

zatelhajtás céljából alkalmazott túlzott mennyiségű zsálya mellékhatásit thujonmérgezésként lehet felfogni.

Az *A* pályafutása 1769-ben Neuchatelben indult, ahol a Henriodnővérek saját „Bon Extrait d'Absinthe" készítményüket árulták. Tőlük egy szeszgyáros vásárolta meg a receptet, és gyártotta mérsékelt mennyiségben. A valódi diadal a franciák 1830–1847 között tartó algériai kolonizációs hadjáratával kapcsolatos, amikor minden francia katona napi *A* adagot kapott; féregűzőként vagy bátorítóként, ki tudja? Bizonyára utóbbi okból. A hadjárat után, frankofil városokban (Prága, New Orleans) és magában az anyaországban kezdett rohamosan terjedni. Párizsban 11–13 óra között ún. „zöld órát" (heure verte) tartottak. Majd az olcsó ipari szesz megjelenésével az *A* bárki által elérhető itallá vált a 20. sz. elejére.

A tömeges fogyasztás magával hozta azt, amire – az alkoholizmustól elkülönítendő! – megszületett az „absinthismus" fogalma, aminek számlájára gastrointestinalis zavarokat, látási és hallási hallucinációkat, epilepsziás rohamokat, agyi károsodást és pszichés zavarokat, valamint suicidiumot írtak.

1905–1913 között egy sereg országban betiltották az *A* gyártását (kivétel Anglia, Csehország, Spanyolország), majd Franciaországban 1915-ben az a hadsereg eszközölte ki betiltását, amelyik 1830-ban éppen döntő módon járult hozzá elterjedéséhez (ti. 1915-ben Franciaország védelmi képességét látták veszélyben általa). Németországban 1923 óta teljes tilalom volt érvényben, holott az *A* soha nem jelentett különösebb problémát. 1991-ben pedig új EU-normák szerint használata aromaanyagként engedélyezett, aminek az alapjául azon elgondolás szolgált, hogy jelentéktelen mennyiségű *thujon* kerülhet felvételre. Máris elvégzett laboratóriumi vizsgálatok azonban ezzel ellentétes eredményekkel szolgáltak.

A régi szokással ellentétben – régen ugyanis lassan itták – ma egészen új módszer szerint fogyasztják: egy kanál cukrot belemerítenek *A*-ba, amit egy pohár felett meggyújtanak. Az alkohol elégve a cukor a pohárba csepeg. Miután a láng kialszik, a maradék cukrot felkavarják a pohárban és gyorsan kiisszák. A szerzők most vizsgálják az e módszerrel felvehető *thujon*mennyiséget.

A *thujon* egy biciklikus monoterpén; szerkezetét már 1900-ban meghatározta F. W. Semmler. Hasonlatosságot mutat a cannabis hatóanyagával, a tetrahydrocannabinollal. Neurotoxicitasa jól vizsgált patkányokon is, ahol magasabb dózis után először tónusos, majd clonusos jellegű görcsök jelentkeztek, aminek fellépését nikotinnal való társítás fokozza. Absinthismusban szenvedők epilepsziás rohamai ezen megfigyelésekkel jól egyeztethetők.

Nephrotoxicitas: thujon és más terpének fokozzák a májban a porfirinképzést, ami által hibás haem-synthesis, különösen intermittáló porphyria esetében, az emelkedett porfirinszint okozta tünetek kifejezett differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhatnak (hasi panaszok, cerebralis görcsrohamok, végtagi fájdalmak, tachycardia, valamint veseelégtelenség).

Vincent van Gogh absinthismusát már 1988-ban tárgyalta W. Arnold (JAMA, 1988, *260*, 3042-3044.); psychopathiás panaszai, hallási és vizuális hallucinációi, hangulatingadozásai és tudatzavarai ismertek, hasi fájdalmai és kifejezett székrekedése azonban kevésbé. Panaszai megfeszítő munka, sok *A* fogyasztása és csökkent táplálékfelvétel után jelentkeztek; megvonás és rendezett táplálkozás után állapota gyorsan javult. Életének utolsó két évében kámforolajat és terpentint fogyasztott, amit szellemi pusztulása jeléül szokás értékelni. Figyelmet érdemel azonban, hogy mindkét említett anyag a *thujon*nak vegyileg igen közeli rokona.

Felvetették, hogy van Gogh panaszait *A* kiváltotta akut intermittáló porphyria okozhatta, ami mellett szólhat családi anamnézise (is). Bizonyára soha sem tisztázható az egész kórkép. Mindenesetre több tényező mint alkohol és a fehérjehiányos állapot összejátszásának szerepe ugyancsak ismert a porfirinkrízisnél. A görcsállapot és a *thujon* kapcsolata tisztázottnak tekinthető, a nikotin adjuváns szerepe ugyancsak. Köztudott az is, hogy a hemszintézis zavarai sok esetben kiváltó tényezők nélkül latens lefolyást mutatnak. A kiváltó tényezők hatásai azonban nem egyszerűen szummálódnak, hanem egymást potenciálják.

A szerzők figyelmeztetnek azon veszélyekre, amelyek az abszint mint új, divatos drog terjedése során a mindennapos orvosi gyakorlatban felmerül(het)nek, aminek a bekövetkezése bizonyára csak idő kérdése lehet.

(Irodalom: 11 cím; 7 angol, 4 német nyelvű)

[Ref.: A fentiek olvasása után bizonyára más szemmel látni Hemingway írásainak azon részeit, ahol egy pohár abszint elfogyasztásáról esik szó, de suicidiuma is eszünkbe juthat(na). Sok mindenen el lehet gondolkozni az abszint (ür)ügyén; például azon, hogy mely társadalmi rétegek miféle drogot használtak? „Kávéházban ültem, olvastam. Szememen monokli, előttem abszintes pohár. Írásaim után s amiket azelőtt Budapesten rólam hallott, éppen ilyennek képzelt..." E sorokat Kuncz Aladár írja, saját magáról, Párizsban töltött idejét idézve, a »Fekete Kolostor«-ban. Ferenczi kiadó, 1995, 28. old. Így a 20-as, 30-as években az abszintot celebrálta a polgári társadalom (egy része, legalábbis). A világháború után pedig a „high society" a kokaint; a 68-as generáció tudvalevőleg az ún. psychodelicus szereket, marihuanát, közismertebb nevén hasist (vö.: Junkis). A köznép pedig olcsó(bb) italokat: délszlávok sligovicát az északiak pedig vodkát; mi pálinkáztunk, felfelé pedig például a „Napóleon-konyakhoz" vagy a skót wiskyhez összeköttetés igényeltetett.

Feljegyezték, hogy Franciaországban, úgy 800–1300 között, amikor megszületett volt a pápai tized gondolata is (amiből a sok katedrális is épült), a köznép vörösbort ivott, ami az akkori Európa igen enyhe éghajlati viszonyainak köszönhetően bőven termett (például Skandinávia déli része is szőlőtermő volt!!). A megtermett bort azonban télen meg is kellett inni, nem volt tárolási lehetőség; mindez pedig magas születési számokban csapódott le. Feljegyzések szerint fehérbort csak a nemesi réteg engedhetett meg magának.

Napjainkig mindez köztudottan visszájára fordult, aminek immáron nyoma van az irodalomban is:

„...özpecsenyét süttök, cigánylányt öleltek (...) s csurog a veres bor szájatok sarkán." (lásd Farkas Árpád: Szolgáltaim c. verse; Jegenyekör, 1971. 82. old.)

Így celebrálta magát a nómenklatúrának is nevezett felső(bb) réteg.

Emlékeztetőül azoknak, akik ezt nem tudhatják.]

Szőcs Károly dr.

Tüdőgyógyászat

Egy 54 éves férfi fatális kimenetelű multiszisztémás sarcoidosisa. Bauer, H. (Med. Klinik Josephs-Hospital Warendorf): Pneumologie, 2001, *55*, 343-346.

A sarcoidosis (sarc.) granulomás szisztémás, ismeretlen etiológiájú megbetegedés. A betegekben az immunrendszer genetikailag determinált vagy szerzett zavar áll fenn, számos antigénre való fokozott reakciókészséggel. Aktivált alveolaris macrophagok és aktivált alveolaris T-lymphocyták mediátorokat termelnek, amelyek a tüdőparenchymában gyulladásos folyamatot váltanak ki.

Ennek a gyulladásnak az eredménye az el nem sajtosodó epithelsejtes granuloma. Szerológiai paraméterek (ACE, sIL-2R, neopterin) tükrözik a gyulladás aktivitását. Az sIL-2R szérumtükör és a kultivált alveolaris macrophagok által felszabadított tumornecrosis faktor-α (TNF-α) szérumszintje jó előrejelzés a betegség lefolyására. A sarc. főként a tüdőt, a hilaris és mediastinalis nyirokcsomókat érinti, de ezen kívül valamennyi szervet megtámadhatja. A klinikai lefolyás lehet akut (néhány naptól hetekig tartó, Löfgren-syndroma), szubakut (kevesebb, mint 2 évig tartó) vagy krónikus (több, mint 2 évig elhúzódó). Az akut formák magas arányú spontán gyógyulási hajlamot mutatnak, szemben a krónikus formákkal, ahol a tüdősarc. radiologiai típusától függően gyakran mutatkozik progresszió, ami 10%-ig terjedően tüdőfibrosishoz vezet. Extrapulmonalis granulomák a krónikus lefolyásnál gyakrabban figyelhetők meg.

Oki terápia nem lehetséges, corticosteroidkezelés az első választás. A corticosteroidterápia indikációját a tüdőfunkciós zavarok súlyossága, a leletben észlelhető progresszió és a szervi érintettség határozza meg. A spontán remisszió magas aránya és a szisztémás steroidterápia lehetséges mellékhatásai miatt az újonnan kórismézett tüdősarc. esetén a kezeléssel várni kell. A szív, központi idegrendszer, szem érintettsége és a hypercalcaemia azonnali terápiás beavatkozást igényel. Beszűkült tüdőfunkció és extrathoracalis szervek funkciózavara is terápiás beavatkozást indikál. Steroidrezisztencia esetén az immunszuppresszív terápia áll rendelkezésre, melynek klinikai hatékonyságát intenzíven vizsgálják.

A szerző 54 éves férfi beteg esetét ismerteti, akit patológiás májfunkció miatt vettek fel: γGT 135/U/l, ALP 323 U/l volt. A májmegbetegedés hátterében szövetileg alátámasztott sarc.-t kórismézték. A mellkas-röntgenfelvétel szerény hilusi és tüdőparenchyma-elváltozást mutatott. A bronchoalveolaris mosás 35%-os emelkedett lymphocytaszámmal alveolitist igazolt. A vitálkapacitás és FEV_1 alig, viszont a diffúziós kapacitás 60%-ra csökkent. A corticosteroidkezelés ellenére a tüdőfunkció progrediáló romlása, általános állapotromlás, testtömeg és teljesítménycsökkenés jellemezte a klinikai lefolyást. Későbbiek folyamán ehhez vastagbél-, lép-, csontvelő- és veseérintettség társult, melyek hypercalcaemiás krízis, pancytopenia és hypersplenia képében nyilvánultak meg. Splenectomiát végeztek. Az eltávolított lép 639 gramm súlyú volt, szövetileg epitheloidsejtes granulációt mutatott, Langhans-féle óriássejtekkel. A corticosteroidkezelést a tüneteknek megfelelően 40 mg Prednisolon napi dózisra emelték. Ezzel az általános tünetek és a funkciós paraméterek javulását érték el. Ennek ellenére a kórisme felállítása után 4 évvel a beteg hepaticus encephalopathia tünetei között meghalt, ami a multiszisztémás érintettség kifejlődése mellett a kiterjedt granulomás májparenchyma-pusztulás következménye volt.

A bemutatott beteg a sarc.-os esetek csupán egy kis csoportjába tartozik (kb. 1–4%), ahol a betegség halálos lefolyásba torkollik. A betegség prognózisa általában kedvező. Az akut forma 95%-ban néhány hónap alatt spontán remissziót mutat, a krónikus estek I-II. stádiumban 80%-ban 1–3 év alatt, míg a III. stádiumú betegek is 50%-ban spontán javulásra hajlamosak. Hozzávetőleg a krónikus sarcidosisnak 10%-a olyan, hogy progrediáló tendenciával tüdőfibrózis, légzési és/vagy szívelégtelenség kapcsán gyakran halálhoz vezet.

Ha a bevezetett kéreghormon-kezelés (kezdő dózis 0,6–0,8 mg/kg naponta) 6–12 hónap alatt nem vezet eredményre, steroidrezisztencia áll fenn. Ilyenkor módosítani kell a terápiát az ineffektív steroid nem kedvező mellékhatásai miatt. Az immunszuppresszív monoterápia nem eredményes, így a sarc. immunpatogenetikai lefolyásának ismeretében remisszió csak kombinációs immunszuppresszív kezeléstől várható. A sarc. terápiájában kialakult „arany standard" ez ideig még nincs. Szóbajöhető kiegészítő terápiás szerek az azothioprin, methotrexat, ciclosporin, pentoxifyllin és thalidomid. A steroidrezisztens sarc. kezelését erre alkalmas centrumokban kell folytatni, miután ezen szerek közül többnek magas a toxicitása.

A szerzők betegüknél kombinált immunszuppresszív terápiát nem alkalmaztak, mert az emelt dózisú corticosteroidkezelés a tünetek, a légzésfunkció és a laboratóriumi paraméterek javulásához vezetett. A bemutatott kórlefolyás tanulságaként multiszisztémás steroidresistens sarc.-os beteg esetén javasolják a kombinált immunszuppresszív kezelés korai bevetését.

[Ref.: A sarcoidosis különféle népcsoportokban más és más lefolyást mutat. A fekete bőrű lakosság körében igazoltan több a gyakran életfontosságú szervet érintő extrapulmonalis manifestatio, és súlyosabb kimenetelű betegségformák fordulnak elő. A referens három évtized alatt kórismézett, kezelt és gondozott 355 sarcoidosis betegéből csupán egynél mutatkozott steroidrezisztencia, ami progrediáló tüdőfibrosis és légzési elégtelenség következtében fatális kimenetellel járt (0,3%). 15 betegnél alakult ki steroiddependencia (4,2%), ahol évtizedeken keresztül kéreghormon adására van szükség.]

Prugberger Emil dr.

Vírushepatitis

Peginterferon-α-2b + ribavirinkezelés hatásának összehasonlítása az interferon-α-2b + ribavirin terápiás hatásával krónikus hepatitis C kezdeti kezelésében. Manns, M. P. és mtsai (Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical School of Hannover, Németország): Lancet, 2001, *358*, 958-965.

A krónikus HCV-fertőzés csaknem 300 millió beteget érint világszerte, és egyik legfőbb oka a krónikus májbetegség kialakulásának, és a májátültetésnek. A leggyakoribb kezelési mód ebben a betegségben a ribavirin és az interferon-α-2b kombinációja 24–48 héten keresztül. Ezzel a kezeléssel 40%-os SVR (igazolt virológiai válasz) érhető el.

Egy poli-etilénglikol molekula hozzáadásával az interferon olyan biológiailag aktív molekulává alakul, amelynek hosszabb a felezési ideje és lehetővé teszi a heti egyszeri adagolást. Ha ezt a pegilált interferont adják a betegnek, az SVR-arány csaknem kétszeresére nő, szemben a standard interferonnal kezelt betegekkel. Azonban monoterápia esetén magas a relapsusok aránya, és az 1. genotípusú HCV-vel fertőzött betegeknél nem jön létre SVR. A hagyományos interferon és ribavirin kombináció csökkenti a relapsus rizikóját, és ezért az várható, hogy a ribavirin és peginterferon kombinációja is csökkenti a kezelés elhagyása utáni relapsusok számát.

A multicentrikus kísérlet során olyan felnőtteket választottak ki, akik korábban semmiféle kezelést nem kaptak májbetegség miatt, és akiknél HCV RNS PCR-vizsgálattal igazolható volt. További kritériumok voltak a májbiopsziával igazolt krónikus hepatitis és a magas SGPT-szint.

A vizsgálatok 62 centrumban folytak (Európa, Kanada, Argentína, USA). Három azonos betegszámú csoportot alakítottak ki, amelyekben a különböző HCV-genotípusok (1, 2, 3) azonos arányban szerepeltek. A randomizálás egy külön központban történt.

Az első csoport 1,5 μg/kg peginterferon-α-2b-t kapott hetente sc., valamint 800 meg ribavirint szájon keresztül 48 héten át.

A második csoport 1,5 μg/kg peginterferont kapott hetente sc. az első 4 héten, majd 0,5 μg/kg csökkentett dózist a következő 44 hét folyamán. Emellett 800–1200 mg ribavirint kaptak per os 48 héten keresztül.

A harmadik csoport 3 MU interferon-α-2b-t kapott sc. heti 3 alkalommal, kiegészítve 1000-1200 mg ribavirinnel naponta 48 héten keresztül. A ribavirin dózisát testtömeg szerint határozták meg. A magasabb dózist 75 kg feletti testtömeg esetén adták. A kezelés befejezése után valamennyi beteget 24 héten keresztül ellenőriztek, majd a 24 hét elteltével megismételték a májbiopsziát.

Összesen 1530 beteg kezelési eredményeit értékelték 1998. március és 2000. október között.

Eredmények. Az SVR-arány szignifikánsan magasabb volt az 1. csoportban, ahol a tartósan magasabb 1,5 μg/kg adagokat kapták a betegek. A magasabb dózis haszna leginkább az 1. genotípussal fertőződött betegeknél volt nyilvánvaló, akiknek a kezelése általában nehezebb. Az SGPT-szint változása közel azonos volt mindhárom csoportban. 1034 esetben sikerült májbiopsziát végezni a kezelés előtt és után. A responderek 90%-ban mutattak szövettani javulást, függetlenül attól, hogy melyik csoportba tartoztak.

Az interferon-α-2b pegilációja számos előnnyel jár. A multicentrikus vizsgálatban a kezelt betegek 54%-ában találtak víruseradikációt a kezelés végén, míg a hagyományos interferon- + ribavirinkezelés során az irodalom szerint ez csak 47% volt. Az egyes genotípus esetében a responderek száma 42% volt, szemben a hagyományos terápia melletti 29–33%-kal a 48 hetes kezelés után. A 2. és 3. genotípusok esetében a javulás mindhárom csoportban 80% körül volt. Jelentősen csökkent az abbahagyók száma is, ami arra vezethető vissza, hogy a peginterferont csak hetente egy alkalommal kell adni.

A mellékhatások száma és súlyossága nem különbözött a hagyományos interferon- + ribavirinkezelés során tapasztalt mellékhatásoktól.

Kara József dr.

BESZÁMOLÓK

A diabetes mellitus kapcsolata a gasztroenterológiai betegségekkel

Hyatt Regency Budapest Hotel, 2001. október 2.

A Semmelweis Egyetem ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinikán működő Diabetológiai és Anyagcsere Alapítvány és a Magyar Gasztroenterológiai Társaság közös, immár második interdiszciplináris rendezvénye széleskörű áttekintést adott a diabetes gasztroenterológiai vonatkozásairól. Az izgalmas és sokszínű tudományos program, az ingyenes részvételi lehetőség, valamint a rendezvény diabetológus valamint gasztroenterológus szakorvosjelöltek, illetve PhD-hallgatók számára pontszerző volta közel hatszáz kollégát vonzott ezen a hétfői napon.

Az érkező vendégeket *Tulassay Zsolt* professzor, az Alapítványnak otthont adó klinika igazgatója, valamint *Somogyi Anikó dr.*, a szervezőbizottság elnöke, illetve a tudományos ülés szervezésében segédkező közeli munkatársai – *Pusztai Péter dr., Sármán Beatrix dr., Ruzicska Éva dr.* és *Herold Magdolna* – fogadták, míg a zavartalan lebonyolításban, a vendégek előzékeny kalauzolásában Somogyi Anikó dr. medikus tanítványai segédkeztek. A maroknyi szervező csapat lelkesedésének és a rendezvényt támogató cégek nagylelkűségének köszönhetően a tudományos ülés igen kellemes légkörben zajlott.

A rendezvényt a tudományos program fővédnöke, *Sótonyi Péter* professzor, a Semmelweis Egyetem rektora nyitotta meg köszöntő szavaival. A tudományos ülés első részében *Tamás Gyula* professzor elnökölt. Elsőként *Varga Gábor* professzor előadására került sor, aki az endokrin és exokrin pancreas kapcsolatáról beszélt. A legújabb kutatások eredményeit összegezve szólt az exokrin és endokrin pancreassejtek differenciációjának új lehetőségre, a ductussejtek transzdifferenciációjával létrehozott inzulintermelő sejtek alkalmazására. Ezt követte *Gerő László* professzor előadása a pancreas diabetesről, kiemelve annak „Janus-arcú" mivoltát, és az ebből fakadó terápiás következményeket. A szekciót követő vitában egyértelműen kiderült, hogy mind az előadó, mind az üléselnök kerülendőnek tartja a pancreatogen diabetes per os antidiabetikumokkal történő kezelését. A szekciót *Madácsy László* professzor előadása zárta, aki egy nemzetközi prospektív vizsgálat eddigi eredményeit ismertetve elmondta, hogy a tehéntejjel való korai táplálás szerepet játszhat az 1-es típusú diabetes kialakulásában. Ennek oka, hogy a tehéntejben található bovin szérumalbumin (BSA) molekulaszerkezete nagyon hasonló a 69 kDa molekulasúlyú szigetsejtantigénhez, ami a szigetsejtek destructiójához vezető autoimmun folyamat alapjául szolgálhat.

A tudományos ülés második szekciójának üléselnöke *Tulassay Zsolt* professzor volt. *Rácz István dr.* előadásában a diabetes beteg endoszkópos vizsgálatával kapcsolatban szólt arról, hogy miért fontos a különbségtétel a vizsgálatok előkészítésében, illetve az esetleges szövődmények korai felismerésében. Az őt követő *Wittmann Tibor dr.* a diabetes mellitus szövődményeként fellépő tápcsatorna-dysfunctiók közül kiemelte a diabeteses gastroparesist annak gyakorisága, valamint a cukoranyagcserében okozott egyensúlyzavar miatt. Az előadás ismertette a gastroparesis patomechanizmusának különböző tényezőit, amelyek egyben a kezelés új lehetőségeit is jelenthetik. Foglalkozott a sajátságos klinikai tünetekkel, valamint a diagnózis felállításában rendelkezésre álló eszközökkel. A második szekció izgalmas záró előadásában *Prónai László dr.* a *Helicobacter pylori* és a diabetes mellitus kapcsoltát mutatta be, és epidemiológiai adatok alapján leszögezte, hogy a Helicobacter-fertőzés és a diabetes mellitus között ok-okozati összefüggés az eddigi adatok szigorú vizsgálatával nem bizonyítható.

A két szekciót követő ebédszünetben mód nyílt a kötetlen beszélgetésre. A finom ízeket kiemelte a halk zongoraszó, kiegészülve a szervezőbizottság elnökénél vendégeskedő amerikai diáklány rögtönzött fuvolajátékával.

A tudományos ülés délutáni szekciója öt további előadást tartogatott, *Somogyi Anikó dr.* elnökletével. *Kalmár Nagy Károly dr.* kombinált hasnyálmirigy-vese-átültetések kapcsán szerzett tapasztalataikról szóló beszámolójának fontos tanulsága volt, hogy a műtét nem csupán az életminőséget

javítja, hanem egyben életmentő is, hiszen a dialízisre szoruló 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek 5 éves túlélését 40%-ról 80%-ra növeli. *Kárpáti Sarolta* professzor asszony a latens coeliakia jelentőségét és szűrési lehetőségeit foglalta össze 1-es típusú diabetes mellitusban. Kiemelte, hogy mivel a betegség igen gyakran csak latens vagy silent formában jelentkezik, indokolt volna az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők szűrővizsgálata a lymphomák kialakulásának megelőzése céljából. Karádi István dr. a diabeteses dyslipidaemiákról tartott előadásában kiemelte a 2-es típusú diabetesben kialakítandó „metabolikus kardiológia" szerepét, ami által megelőzhető a stenotizáló atheroscleroticus érbetegség. Ezt követően *Korányi László* professzor az inzulinnal együtt szekretálódó amylinnak a glukózmetabolizmusban betöltött szerepét taglalta. Előadásából kiderült, hogy a b-sejt eredetű amylin feltételezhetően szerephez jut a perifériás máj- és izomszöveti inzulinrezisztencia kialakításában és az osteoclastok működésében, ami részben magyarázatául szolgálhat az 1-es típusú – vagyis inzulin- és amylinhiányos – cukorbetegeknél megfigyelt gyakoribb osteoporosisnak is. A szekció és egyben a tudományos program záró előadásában *Somogyi Anikó dr.* összefoglalta és egyszersmind bővítette a nap folyamán elhangzott ismereteket a diabeteses betegek gasztroenterológiai betegségekben történő kezelésével kapcsolatban. Külön kiemelte a gyomor-bél rendszer azon betegségeit, amelyek gyakrabban társulnak cukorbetegséggel, és felhívta a figyelmet a cukorbetegség és szövődményei esetén alkalmazott gyógyszerek által kiváltott iatrogén gastrointestinalis zavarokra. A diabeteses betegekkel kapcsolatos perioperatív teendők összefoglalásakor hangsúlyozta, hogy ebben az időszakban a legfontosabb a vércukorszint szűk határok között tartása, amit glukóz-inzulin-kálium kombinált infúzió alkalmazásával lehet elérni.

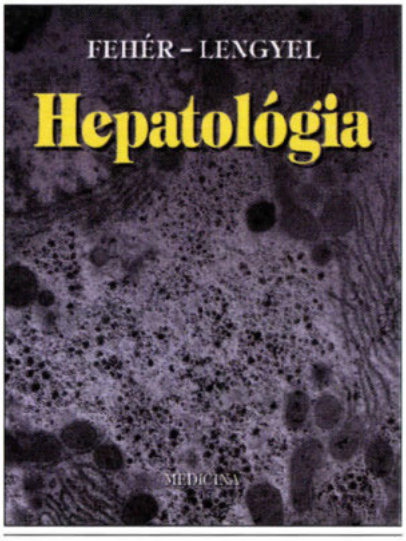
Az előadásokat a PhD-hallgatók számára teszt zárta. A most már sorozatnak számító rendezvénynek lesz folytatása is: 2000-ben a tudományos program középpontjában a diabetes mellitus és az oxidatív stressz közötti kapcsolat állt, a következő tudományos ülés kitűzött témája pedig 2002 őszén a diabetes mellitus endokrinológiai betegségekkel való összefüggése lesz. A vendégek lelkesedését látva úgy hiszem, hogy a programot jövőre is nagy érdeklődés kíséri majd.

Somfai Gábor Márk dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Fehér János és Lengyel Gabriella: Hepatológia

Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001.
1105 oldal, táblázatokkal, fekete-fehér és színes ábrákkal, CD lemezzel



A közelmúltban látott napvilágot Fehér János professzor és Lengyel Gabriella tanárnő szerkesztésében, összesen 45 szerző tollából a Hepatológia c. kézikönyv.

Az olvasóban mindig felmerül a gyanú, hogy egy ilyen volumenében is nagy könyv terjedelme „bőbeszédűségének" is köszönhető. A könyv tanulmányozása során a fenti értékelés nem igazolódik, sőt, a mű értékei közé tartozik, hogy ilyen terjedelemben a májbetegségek igen nagy részletességgel kerülnek ismertetésre.

A klinikumon kívül igen értékesek a patogenezis elemeire vonatkozó elméleti fejezetek (Blázovics–Fehér, Falus, Szollár), melyek a májbetegségek patobiokémiai, immunológiai, patofiziológiai hátterét világítják meg.

Témakörüknél fogva kiemelendők azok a fejezetek, melyek – nem szokványos módon – külön és részletekbe menően tárgyalják a hepatológia és a medicina más területeinek (anaesthesiologia, hematológia, kardiológia) összefüggését.

A klinikai kórképekkel foglalkozó fejezetekben keresve sem lehet színvonaltalant találni, ami – látva a szerzőket – nem is meglepő. Ezen belül külön említésre méltók a vizsgálati módszereket tárgyaló oldalak, melyek világos tájékoztatást adnak a vizsgálatok indikációiról, a várható eredményekről és a várható szövődményekről is. Az utóbbi kapcsán merül fel az, hogy a kockázatot nem jelentő anamnézis és fizikális vizsgálat – mellyel külön fejezet foglalkozik – milyen meglepően sok támpontot, elkülönítő diagnosztikai lehetőséget nyújthat a gyakorló klinikusnak. Ennek a ténynek igen komoly financiális következménye is van, hiszen a kimerítő kórtörténet rögzítése és a lehetőségeket kihasználó fizikális vizsgálat költséghatása nem hasonlítható össze az esetek egy jelentős részében elkerülhetetlen modern vizsgálómódszerekével.

Összefoglalva azt lehet mondani, hogy Magyarországon ilyen széles körű tájékoztatást nyújtó hepatológiai könyv mindezidáig nem jelent meg, és figyelembe véve a szerzők döntő többségének nemzetközi ismertségét és a tárgyalás már az előbbiekben is hangsúlyozott komplexitását, a könyv gond nélkül összehasonlítható e tárgyban nyugaton megjelent kötetekkel.

Mindenkinek, hallgatónak, rezidensnek, belgyógyásznak és főleg a hepatológia iránt érdeklődőnek ajánlható a mű. Nagyon sokat lehet tanulni belőle.

Méltánytalan lenne, ha nem ismernénk el a színvonalas szerkesztést, a didaktikus tördelést, a jól érthető ábrákat, azaz a forma – nem a legdrágább nyomdatechnikai eljárás ellenére, de a kiadó igényes munkájának köszönhetően – méltó a tartalomhoz.

A könyv mellékleteként megjelent CD-lemez további hasznos és szemléltető ábrákat tartalmaz, melyeket számítógépet használó kollégáink értékelhetnek igazán.

Romics László dr.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2002. január 1. és január 31. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. Eng. Tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Cetazim 0,5 g iv/im. Injekció	T3A Pharma	ceftazidime	0,5 g	antibiotikum
Cetazim 1 g iv/im. Injekció	T3A Pharma	ceftazidime	1 g	antibiotikum
Cetazim 2 g iv/im. Injekció	T3A Pharma	ceftazidime	2 g	antibiotikum
Cefotrix 500 mg iv. injekció	T3A Pharma	ceftriaxone	500 mg	antibiotikum
Cefotrix 1 g iv. injekció	T3A Pharma	ceftriaxone	1 g	antibiotikum
Vitawund kenőcs	Gebro	chlorhexidine+	5 mg+	fertőtlenítőszer
Nac AL 100 granulátum	Aliud	acetylcysteine	100 mg	antiasthmaticum
Nac AL 200 granulátum	Aliud	acetylcysteine	200 mg	antiasthmaticum
Béres B_6-vitamin tabletta	Béres Rt.	pyridoxine	20 mg	B_6-vitamin
Pregmag pezsgőtabletta	ICN Hungary	magnesium citrate	200 mg+	ásványi anyag komb.
Kamistad gél	Stada	lidocaine+	20 mg+	helyi érzéstelenítőszer
Priorix vakcina	SB	vaccina	–	vakcina
Voltaren Dolo filmtabletta	Novartis Cons. Health	diclofenac	12,5 mg	nem szteroid gyulladásgátló
Ketek 400 mg filmtabletta	Aventis	telitromycin	400 mg	antibiotikum
Liprimar 10 mg filmtabletta	Pfizer	atorvastatin	10 mg	koleszterinszint-csökkentő
Liprimar 20 mg filmtabletta	Pfizer	atorvastatin	20 mg	koleszterinszint-csökkentő
Liprimar 40 mg filmtabletta	Pfizer	atorvastatin	40 mg	koleszterinszint-csökkentő
Conpres 5 mg tabletta	Ranbaxy	lisinopril	5 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Conpres 10 mg tabletta	Ranbaxy	lisinopril	10 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Conpres 20 mg tabletta	Ranbaxy	lisinopril	20 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Moretal 30 mg retard filmtabletta	ICN Hungary	morphine	30 mg	kábító fájdalomcsillapító
Moretal 60 mg retard filmtabletta	ICN Hungary	morphine	60 mg	kábító fájdalomcsillapító
Moretal 100 mg retard filmtabletta	ICN Hungary	morphine	100 mg	kábító fájdalomcsillapító
Ideos rágótabletta	Lab. Innotech	colecalciferol+	400 NE	vitaminkomb.
Glivec 100 mg kapszula	Novartis	imatimib	100 mg	citosztatikum
Hemohes 6% infúzió műanyag palackban 500 ml	Braun	electrolits	6%	vérpótló készítmény
Hemohes 10% infúzió műanyag palackban 500 ml	Braun	electrolits	10%	vérpótló készítmény
Nisita Salin orrkenőcs	Engelhardt	sodium chloride+	28 mg	orrkenőcs
Esbericum kapszula	Schaper Brümmer	extr. hyperici herba	0,25 mg	egyéb antidepresszáns
Osteocare tabletta	Vitabiotics	calcium carbonate+	400 mg	vitaminkomb.
Trizivir filmtabletta	GSK Pharmaceuticals	abacavir+	300 mg	HIV ellenes szer
Irs 19 vakcina orrspray	Solvay	vaccina	–	vakcina
Concor Cor 1,25 mg filmtabletta	Merck	bisoprolol	1,25 mg	béta-receptor-blokkoló
Concor Cor 2,5 mg filmtabletta	Merck	bisoprolol	2,5 mg	béta-receptor-blokkoló
Concor Cor 3,75 mg filmtabletta	Merck	bisoprolol	3,75 mg	béta-receptor-blokkoló
Concor Cor 5 mg filmtabletta	Merck	bisoprolol	5 mg	béta-receptor-blokkoló
Concor Cor 7,5 mg filmtabletta	Merck	bisoprolol	7,5 mg	béta-receptor-blokkoló
Concor Cor 10 mg filmtabletta	Merck	bisoprolol	10 mg	béta-receptor-blokkoló
Loette 21 tabletta	Wyeth–Whitehall	levonorgestrel+	0,1 mg	fogamzásgátló

A + -tel jelölt készítményeknél csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáné – OGYI-Törzskönyvező Önálló Osztály
(*Budapest*, Zrínyi u. 3. 1051)

HÍREK

A **Magyar Onkológusok Társasága Északkelet-magyarországi Tagozata** *2002. április 19-én (pénteken) 10-16 óráig* rendezi meg *XLIV. Onkológiai Továbbképző Tudományos Ülését* Miskolcon a Megyei Kórházban. Társszervező a *B.A.Z. Megyei Kórház* és az *MTA Miskolci Területi Bizottsága Orvosi és Egészségügyi Szakbizottsága.*
Téma: Az emlőrák
Az ülés hivatalos elismerés alapján továbbképzésnek minősül, javasolt továbbképzési pont 10.
Minden érdeklődőt szívesen látunk.

III. Országos Nyílt Orvos Fallabda Bajnokság
Időpontja: *2002. április 12.*
A *Magyar Fallabda Szövetség* és a *Péterfy Sándor utcai Kórház Tudományos Köre* 2002-ben hagyományosan áprilisban rendezi meg *III. Nyílt Orvos Fallabda Bajnokságot,* a római parti Hotel Lidó és Squash Centrum helyiségeiben (1031 Budapest, Nánási út 67.)
Nagy örömünkre szolgál, hogy egyre több orvos kap kedvet, hogy kollégáival összemérje tehetségét a sport területén is. Ebben az évben egynaposra tervezzük a versenyt, hogy minél több vidéki kolléga csatlakozhasson. Megfelelő számú jelentkező esetén korosztályos és nemek szerinti bajnokságot szervezünk, amely körmérkőzéses rendszerben kerül megrendezésre. Mindenkinek legalább két mérkőzést kell játszania. A napot állófogadással egybekötött ünnepélyes díjátadás zárja. A rendezvény célja az egyéb sportágakban már hagyományossá vált sportesemények (Magyar Orvosok Teniszbajnoksága, Golfbajnoksága) mellett a hazánkban – és az orvosok körében is – egyre elterjedtebb játék, a fallabda (squash) népszerűsítése gyakorlott oktatók, versenyzők segítségével.
Nevezési díj: 4000,- Ft/fő
Technikai okokból csak előzetes jelentkezést tudunk elfogadni.
A Fallabda Bajnokság teljes bevételét a szervezők jótékony célra ajánlják fel.
Érdeklődés és jelentkezés:
Blaguss-Volánbusz Kongresszusi és Rendezvényiroda
Tel.: 374-7030, 331-5627,
Fax: 312-1582
E-mail: vamos@congress.blavo.hu

Kapuvárott felnőtt *háziorvosi* praxis azonnal eladó. Csatolt község nincs. Hétközben is van ügyelet.
Telefon: 06-96-241-982

Zuglói körzet praxisjoga nyugdíjazás miatt eladó.
Tel.: 3224-990, *Dr. Zsedényi Éva*

Balaton vonzáskörzetében – **Marcaliban** – városi felnőtt háziorvosi körzet praxisjoga eladó. A körzet beteglétszáma kb. 1900. Hétközi és hétvégi központi ügyelet működik.
Érdeklődni a 06/20-311-0278, ill. 17 óra után a 85/415-292 telefonszámon lehet.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a *II. Belgyógyászati Osztályra (nefrológia, diabetológia) belgyógyász* szakorvos részére. Többéves gyakorlattal rendelkező segédorvos is pályázhat.
Pályázati feltételek: orvosi működéshez szükséges dokumentumok
A pályázatokat az intézmény címére (1096 Budapest, IX. Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani az Egészségügyi Közlönyben történt megjelenés után 30 nappal.

Orvosi berendezéseket forgalmazó multinacionális cég magyarországi leányvállalata keres *2 fő munkatársat kereskedelmi képviselői, applikációs specialista* munkakörbe.
Ideális jelölt aneszteziológiában, intenzív ellátásban jártas orvos, aneszteziológus szakasszisztens vagy orvosi műszermérnök képzettséggel rendelkezik. Alapkövetelmény a jogosítvány és az angol nyelvtudás is.
Jelentkezni a 251-8575-ös telefonon lehet.
Szakmai önéletrajzot a 251-9994-es faxra, illetve az info@draeger-medirex.hu címre kérjük megküldeni.

Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *ifjúsági orvos* részére.
Pályázati feltételek:
– gyermekgyógyász vagy ifjúsági orvos szakorvosi képesítés,
– orvosi diploma,
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány ,
– MOK tagság igazolása,
– diploma és szakvizsga bizonyítvány másolata.
Bér: Kjt. alapján
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni.

Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Védőnői Szolgálat 2 fő körzeti védőnő* részére.
Pályázati feltétel:
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma másolata.
Bér: Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Egyéb juttatás:
– albérleti támogatás megegyezés szerint.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni.

Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Rehabilitációs Osztályra 2 fő gyógytornász* részére.
Pályázati feltétel:
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma másolata
Bér: Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni.

Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Rehabilitációs Osztály Kardiológiai Részlegébe kardiológus szakorvos* részére.
Pályázati feltétel:
– kardiológiai szakképesítés
– orvosi diploma
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– MOK tagság igazolása,
– diploma és szakvizsga bizonyítvány másolata
Bér: Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Az állás azonnal betölthető.
Közvetlenül kardiológia szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni. Részletes információk az 53/351-761-es telefonon szerezhetők be.

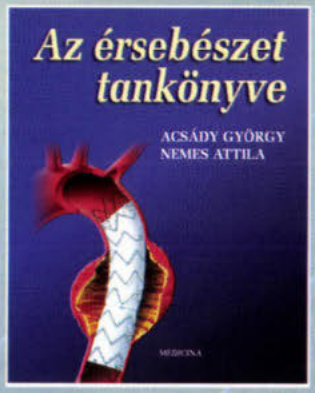
Nagykőrös Városi Kórház-RI. (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1., tel./fax: 53/351-761) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Radiológiai Osztályára radiológus szakorvos* részére.
Pályázati feltétel:
– radiológiai szakképesítés
– orvosi diploma
– magyar állampolgárság
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– MOK tagság igazolása,
– diploma és szakvizsga bizonyítvány másolata.
Bér: Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Az állás azonnal betölthető.
A pályázatot *Dr. Elek Attila* igazgató főorvos nevére, a fenti címre kérjük küldeni. Részletes információk az 53/351-761-es telefonon szerezhetők be.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat igazgató főorvosa (1095 Budapest, Mester utca 45-49.) pályázatot hirdet 1 fő szakorvos részére *fül-orr-gégészeti szakrendelés* ellátására. Munkahely: Budapest, IX. Mester u. 45.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma
– fül-orr-gége szakvizsga
– szakmai önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány
Határidő: a megjelenéstől számított 30 nap.
Előnyt jelent:
– audiológus szakképesítés
Juttatások és egyéb információk:
– bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint
– az állás azonnal betölthető
Benyújtás: *Dr. Simon Judit* általános igazgatóhelyettes

Lumniczer Sándor Kórház Rendelőintézet (9330 Kapuvár, Dr. Lumniczer S. u. 10) állást hirdet mátrix rendszerben működő, 4 alapszakmás, aktív fekvőbeteg-ellátást nyújtó munkahelyre
– *1 fő belgyógyászati szakmavezető* (belgyógyász szakvizsga, vezetői gyakorlat) és
– *1 fő belgyógyász* szakorvos (vagy szakvizsga előtt álló) részére.
Az állások azonnal betölthetők, lakás megbeszélés tárgya.
Érdeklődés: *dr. Ballagi Farkas* igazgató főorvosnál, tel.: 96/241-222

A **Budai Irgalmasrendi Kórház** *Belgyógyászati Osztálya gasztroenterológiában jártas szakorvos* munkatársat keres. Érdeklődni: *Prof. Dr. Nemesánszky Elemér* osztályvezetőnél a 438-8477 telefonon. A pályázatokat *2002. április 30-ig Prof. Dr. Naszlady Attila* főigazgató főorvosnál lehet benyújtani.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



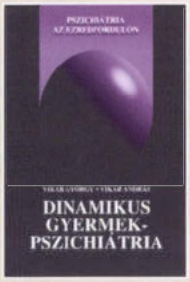
Acsády György • Nemes Attila
Az érsebészet tankönyve

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

MEDICINA

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

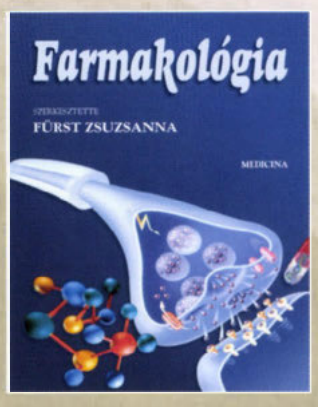
Klinikai mikrobiológiai esetismertetések

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



Farmakológia

Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

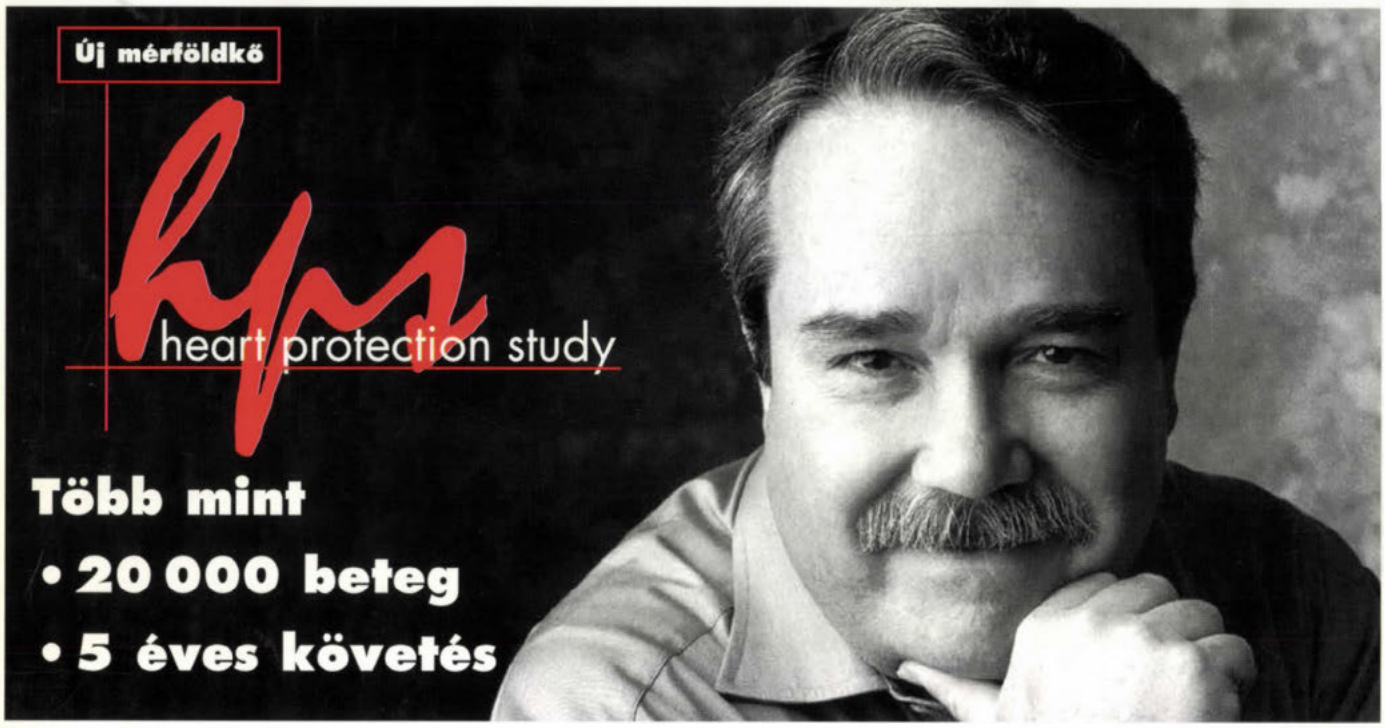
1998-ban jelent meg a Gyógyszertan című könyv új kiadása, amely már a korszerű egyetemi tankönyvekkel szemben támasztott igényeknek kívánt megfelelni. A mostani könyv nem egyszerűen átdolgozott változat, ezt a cím megváltoztatásával is jelezni kívántuk. Mint ismeretes, a gyógyszertan az orvosi curriculum 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@mail.matav.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu
Kereskedelmi osztály: 1054 Budapest, Zoltán utca 7. Telefon: 302 6288 Telefon/fax: 302 6293

Az Oxfordi Egyetem vizsgálata
Heart Protection Study ZOCOR-ral

Az eddigi legnagyobb lipidcsökkentő vizsgálat



Kockázatcsökkenés magas rizikójú betegek széles körében[1]

- Koronáriabetegség nélkül is
- Koleszterinszinttől függetlenül is

Ismét igazolt biztonságosság

heart protection study

MSD

A ZOCOR felírása előtt kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást!

Referencia
1. Collins R. Presentation at the American Heart Association 2001 Scientific Sessions, Anaheim, California, USA; November 13, 2001. http://www.hpsinfo.org

02-03-ZCR-02-H06-J

ZOCOR®
(simvastatin, MSD)

ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ