ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 18. szám 2002. május 5.

490 Ft

Az epileptogen laesiók szerepe az interictalis és ictalis epilepsziás működészavarban 915

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK
A szöveti őssejtek plaszticitása 921

KLINIKAI TANULMÁNYOK
A lézer in situ keratomileusis műtétek során szerzett tapasztalataink 929

IN MEMORIAM
Szécsény Andor (1920–2002) 937

HORUS
Száz év elmúltával Kaposi Mór (1837–1902) 939

KÓRHÁZAINK
A Fejér Megyei Szent György Kórház centenáriuma (1901–2001) 941

MARKUSOVSZKY LAJOS EMLÉKÜLÉS 2002 945

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 949

KÖNYVISMERTETÉSEK 964

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

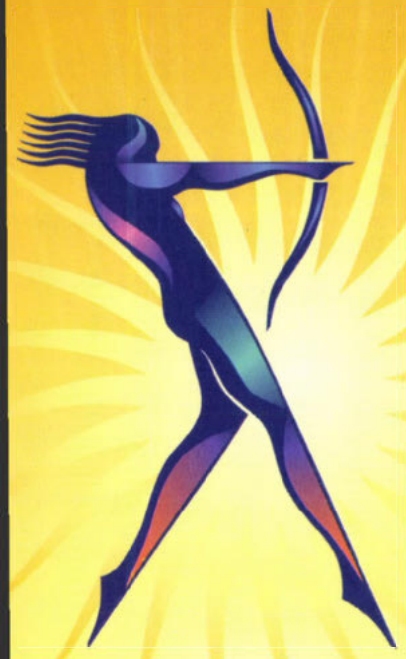
MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 18 • 913–968 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Célzott kezelés a túlélés növelésére metasztatikus emlőrákban

Roche

- A HER2 pozitív státusz rossz prognózist jelent[1,2]
- A HER2 státusz ismerete elsődleges fontosságú az optimális kezelés megválasztásához[2]
- A Herceptint paclitaxellel kombinálva metasztatikus emlőrák első vonalbeli kezelésében növelhető a teljes túlélés, a betegség progresiójáig eltelt idő, a kezelésre reagáló betegek aránya és a klinikai válasz időtartama a paclitaxel monoterápiát kapó betegcsoporthoz képest.[2,3] A medián túlélés a Herceptint is kapó csoportban 40%-kal nőtt (18 hónapról 25 hónapra) a paclitaxel monoterápiát kapó csoporthoz képest[2,3]
- A Herceptin mellékhatásai általában enyhe-közepes fokúak, többnyire infúzióval kapcsolatos reakciók az első dózis alkalmazásával kapcsolatban[2]
- A kemoterápiás kezelés kiegészítése Herceptinnel az életminőség szignifikáns javulását eredményezi[4,5]



Az első, célzottan onkogénre ható kezelés HER2 pozitív betegek számára

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

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

Hivatkozások:

1. Hynes NE, Stern DF. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1198: 165-184. **2.** Slamon DJ. et al. N Engl J Med 2001; 344: 783-92. **3.** Herceptin® 150 mg por infúzióhoz OGYI Alkalmazási előírás, szám: 8418/41/2001, 2001. május 31. **4.** Baselga J, et al. *Eur J Cancer.* 1999; 35 (suppl 4) S318. Abstract 1276. **5.** Osoba D, Burchmore M. Semin Oncol. 1999; 26 (suppl 12): 84-88.

Herceptin®
Trastuzumab
anti HER2 monoklonális antitest

Célzott kezelés a túlélés növelésére

©2001 F. Hoffmann-La Roche Ltd. All rights reserved.

A Herceptin rövidített alkalmazási előirata.

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

További információért forduljon a Roche (Magyarország) Kft-hez. Cím: 2040 Budaörs, Edison utca 1. tel.: 23/446-800, fax: 23/446-860

Herceptin/09/09/2001

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 18. szám – 2002. május 5.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board
Boda Domokos dr., 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., Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

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

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

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

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), 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 18. szám – 2002. május 5.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 5., 2002. Volume 143. No. 18.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Az epileptogen laesiók szerepe az interictalis és ictalis epilepsziás működészavarban
Janszky József dr. 915

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A szöveti őssejtek plaszticitása
Uher Ferenc dr., Vas Virág 921

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A lézer in situ keratomileusis műtétek során szerzett tapasztalataink
Nagy Zoltán Zsolt dr., Resch Miklós dr., Czumbel Norbert dr., Kovács Andrea dr., Kelemen Edit dr., Süveges Ildikó dr. 929

IN MEMORIAM

Szécsény Andor (1920–2002)
Vallent Károly dr. 937

HORUS

Száz év elmúltával Kaposi Mór (1837–1902)
Nagy Gyula dr. 939

KÓRHÁZAINK

A Fejér Megyei Szent György Kórház centenáriuma (1901–2001)
Hargitai Rezső dr. 941

MARKUSOVSZKY LAJOS EMLÉKÜLÉS 2002 945

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 949

KÖNYVISMERTETÉS 964

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 966

OH-QUIZ 966

Role of epileptogenic lesions in the development of ictal and interictal epileptic disturbance
Janszky, J. 915

REVIEW ARTICLES

Plasticity of tissue stem cells
Uher, F., Vas, V. 921

CLINICAL STUDIES

Experiences with Laser in situ Keratomileusis (LASIK)
Nagy, Z. Zs., Resch, M., Czumbel, N., Kovács, A., Kelemen, E., Süveges, I. 929

IN MEMORIAM

Szécsény Andor (1920–2002)
Vallent, K. 937

HORUS

After hundred years Mór Kaposi (1837–1902)
Nagy, Gy. 939

OUR HOSPITALS

Centenary of Szent György Hospital in County Fejér (1901–2001)
Hargitai, R. 941

MARKUSOVSZKY LAJOS MEMORIAL MEETING 2002 945

FROM THE LITERATURE 949

BOOK REVIEWS 964

OH-QUIZ 966

Az epileptogen laesiók szerepe az interictalis és ictalis epilepsziás működészavarban

Janszky József dr.

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Epilepszia Centrum (osztályvezető főorvos: Halász Péter dr.)

A fokális epilepsziák leggyakoribb oka az agy szerkezeti rendellenessége, az epileptogen laesió. MRI segítségével ma már lehetőségünk van az epileptogen laesió *in vivo* kimutatására. Az epilepsziára vonatkozó klinikai ismereteinket és patofiziológiai tudásunkat újra kell értékelni az MRI-vel egyre gyakrabban kimutatott epileptogen laesiók fényében. Az epileptogen laesió jelenléte és fajtája az epilepszia gyógyszeres és sebészi kezelési eredményének prognosztikai mutatója. Mivel az epileptogen laesió helye rendszerint megegyezik a rohamok kiindulásának lokalizációjával, ezért az epileptogen laesio kimutatása nem csak az etiológia felderítésében, hanem az epilepsziás fókusz pontos, noninvazív lokalizálásában is kiemelkedő szerepet játszik. A tumorok, az agy fejlődési rendellenességei, a hippocampalis sclerosis, perinatalis és postcontusiós laesiók, valamint a vascularis malformatiók a leggyakoribb epilepsziával járó patológiai eltérések. Low grade astrocytoma, pilocytás astrocytoma, oligodendroglioma, gangliоglioma és a dysembrioplasticus neuroepithelialis tumor a leggyakoribb epilepsziával járó neoplasmák. Low grade astrocytomák és a vascularis malformatiók a körülöttük lévő agyszövetre gyakorolt kémiai és/vagy mechanikus hatásuk révén képesek rohamokat generálni, a pacemaker área ilyenkor nyilvánvalóan a laesión kívül van. Ezzel szemben a corticalis dysplasiák intrinsic epileptogenicitásúak: a pacemaker área a laesión belül helyezkedik el, tehát maga a laesio generálja a rohamokat.

Kulcsszavak: laesio, epileptogenesis, epilepsziás fókusz, epilepsziasebészet, agyi lateralisatio

Role of epileptogenic lesions in the development of ictal and interictal epileptic disturbance. The most common cause of focal epilepsies is the morphological brain abnormality, the epileptogenic lesion. Nowadays, by using MRI, the epileptogenic lesion can be demonstrated in vivo in more and more cases. Our knowledge regarding the clinical and pathophysiological features of epilepsy should be reevaluated in the highlight of the epileptogenic lesions demonstrated by MRI. The presence and the type of the epileptogenic lesion are important prognostic factors in the pharmacological and surgical treatments of epilepsy. Because the localization of the lesion is usually identical with the site of the seizure onset, the MRI investigation play an important role not only in identifying the epilepsy etiology but also in the non-invasive localization of the epileptic focus. Tumors, malformations of the cortical development, the hippocampal sclerosis, perinatal lesions, posttraumatic scars and the vascular malformations are the most important morphological abnormalities associated with epilepsy. Low-grade astrocytoma, pilocytic astrocytoma, oligodendroglioma, ganglioglioma, and the dysembrioplastic neuroepithelial tumors are the most common neoplasms associated with chronic epilepsy. Low grade astrocytomas or vascular malformations generate seizures due to chemical or mechanical effects of the lesion, the pacemaker area occurs obviously outside the lesion, in the adjacent brain tissue. Conversely, malformations of cortical development have intrinsic epileptogenicity. In them, the seizure onset zone is localized intralesional: the lesion generates seizures itself.

Key words: lesion, epileptogenesis, epileptic focus, epilepsy surgery, brain lateralization

Az epilepszia leggyakoribb oka az agy szerkezeti rendellenessége, az epileptogen laesió (23). A tumorok, az agy fejlődési rendellenességei, a hippocampalis sclerosis (HS), perinatalis és postcontusiós laesiók valamint a vascularis malformatiók a leggyakoribb epilepsziával járó patológiai eltérések (2, 14). Low-grade astrocytoma, pilocytás astrocytoma, oligodendroglioma, ganglioglioma és a dysembrioplasticus neuroepithelialis tumor a leggyakoribb epilepsziával járó neoplasmák (50). Az MRI-technikák fejlődésével párhuzamosan egyre több adat áll rendelkezésünkre az epilepsziával társuló agyszerkezeti rendellenességekről, a fokális epilepszia etiológiájáról (5, 41). Ezzel szemben az epilepsziák jelenlegi klasszifikációja klinikai és EEG-adatokra épül, és nem veszi figyelembe az epilepsziát okozó specifikus kórokot (8). Ez a nézet a 80-as évekig helyes volt, hiszen addig az EEG volt az egyedüli vizsgálóeljárás, mely az epilepsziával térben és időben társuló neuronalis rendellenességet kimutatta, míg az epileptogen laesiókra legtöbbször csak post mortem derült fény.

Az utóbbi évtizedben azonban az agyi MRI-technikák hihetetlen gyors fejlődésével párhuzamosan egyre több adat áll rendelkezésünkre az epileptogen laesiókra vonatkozólag (23). A humán epilepsziára vonatkozó klinikai ismereteinket és patofiziológiai tudásunkat újra kell értékelni az MRI által kimutatott epileptogen laesiók fényében. Ennek a szemléletnek az egyik sikere a mesiotemporalis epilepszia

Rövidítések: EL = epileptogen laesió; ER = epileptogen régió; FLE = frontalis lebeny epilepszia; HS = hippocampalis sclerosis; IEK = interictalis epileptiform kisülések; MRI = magnetic resonance imaging; PET = pozitronemissziós tomográfia (positron emission tomography); SNH = subependymalis nodularis heterotopia; SPECT = single photon emission computed tomography; TLE = temporalis lebeny epilepszia

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

szindróma, mint önálló entitás elkülönítése (15). Az epileptogen laesio jelenléte és fajtája az epilepszia gyógyszeres (22, 48) és sebészi (6, 33, 46) kezelési eredményének prognosztikai mutatója. Mivel az epileptogen laesió helye rendszerint megegyezik a rohamok kiindulásának lokalizációjával, ezért az MRI-vizsgálat nem csak az etiológia tekintetében, hanem az epilepsziás fókusz pontos, noninvazív lokalizálásában is kiemelkedő szerepet játszik (40).

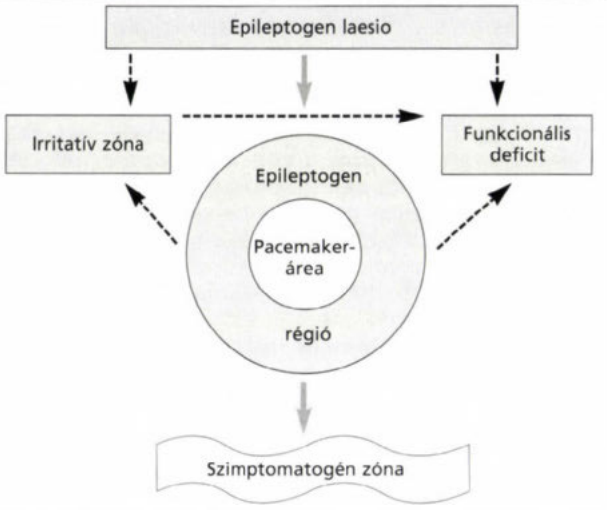
Laesiós epilepsziák

A jelenlegi klasszifikáció a fokális epilepsziákat három csoportra osztja: idiopathiás, cryptogen és szimptómás epilepsziákra (8). Ez a klasszifikáció idiopathiásnak kategorizál három jól definiált, genetikusan determinált lokalizációfüggő epilepszia szindrómát. Valamennyi többi, ezekbe a szindrómákba nem sorolható fokális epilepsziát szimptómásnak osztályozza, amennyiben jól definiálható etiológiája van; vagy ennek hiányában cryptogennek, sejtetve, hogy nem detektálható epileptogen laesió állhat mögötte.

Az epilepsziák osztályozásának ilyen megközelítése mára már helytelennek tűnik, hiszen sok fokális epilepszia hátterében nagyfelbontású MRI-vizsgálattal sem lehet kimutatni epileptogen laesiót. Úgy tűnik, hogy a nem laesiós, fokális epilepsziák önálló klinikai entitást képeznek (1). Ennek már említett gyakorlati következménye, hogy más a gyógyszeres és a műtéti terápiájuk, mint a laesiós epilepsziáknak (23). Az a tény, hogy egy receptorabnormalitás sporadikus, fokális epilepsziához vezethet (45), felvetheti annak a lehetőségét, hogy a nem laesiós epilepsziáknál nem egy „láthatatlan" körülírt agyi deformitás húzódik meg, hanem egy öröklött vagy akár szerzett receptorbetegség az epilepszia oka. Ez a hipotézis megmagyarázná a jó farmakológiai és a rossz műtéti eredményeket. Az MR-rel kimutatható laesio jelenléte vagy hiánya bele kell hogy épüljön az epilepsziák klasszifikációjába (23).

A laesiós epilepszia modellje

A humán epilepsziában az „epilepsziás fókusz" nem egy jól definiált fogalom, mivel lokalizációja az epilepsziás mechanizmust vizsgáló eljárástól függ. Az *epileptogen laesió* (EL) az a morfológiai elváltozás, amely az epilepsziát okozza. A *pacemaker área* az a neuronpopuláció, mely a rohamokat generálja. Az *irritatív zóna* az az agyterület, mely az EEG-n megfigyelhető interictalis epileptiform kisüléseket (IEK) generálja. A *funkcionális deficit zónája* felelős a normális idegrendszeri funkciók alulműködéséért. Ez neurológiai vagy neuropszichológiai deficitben, PET-hypometabolismusban nyilvánulhat meg, és az EEG-n látható fokális lassú hullámok is valószínűleg e terület alulműködésének jelei. A *szimptomatogén zóna* epilepsziás izgalma okozza a roham alatti klinikai tüneteket. Bár ritkán a szimptomatogén zóna lehet egyben a pacemaker área, többnyire a roham terjedése során aktiválódó területről van szó. Az *epileptogen régió* (ER) az a terület, ahonnan epilepsziás rohamok indul*hat*nak ki: definíció szerint ez az az agyi régió, melynek eltávolítása szükséges, de egyben elégséges ahhoz, hogy a rohamok végképp megszűnjenek. Az ER elméleti koncepció, mivel nincs olyan vizsgálati módszerünk, mely határait kimutatná, és csak az esetleges műtét utáni rohammentesség esetén tudjuk visszamenőleg definiálni. Az eddig említett agyi területek (irritatív, pacemaker, funkcionális deficit, EL) határai akár egybe is eshetnek, de általában egymást *részlegesen átfedő* corticalis áreáról van szó (11). Az *1. ábra* demonstrálja az elméleti logikai kapcsolatot az EL-, irritatív, pacemaker-, epileptogen, funkcionális deficit és a szimptomatogén zónák között.



1. ábra: A laesiós epilepszia modellje, az epilepsziás fókusz felépítése. A vastag nyilak a biztos, a szaggatott nyilak a valószínű ok-okozati kapcsolatot jelzik
A részletesebb magyarázatot illetően a releváns szövegrészekre utalunk.

Epileptogen vagy nem epileptogen laesio: a hippocampalis sclerosis

Természetesen nem minden epilepsziát kísérő, MRI-vel kimutatott agyi eltérés epileptogen epilepsziában: a laesio jelenléte és az epilepszia véletlen egybeesés is lehet (24), máskor a laesio egy kiterjedt dysgenesist jelezhet, de önmagában nem epileptogen (4, 5). Az előbbire a subarachnoidealis cysták és a vénás angiomák (DVA), az utóbbira a hippocampalis malrotatio a tipikus példa.

Az epileptogen és nem epileptogen laesio kérdésének legfontosabb problémája a HS epileptogenicitásának kérdése. A HS a leggyakoribb morfológiai eltérés krónikus epilepsziában (2). A felnőttkorban kimutatott HS-sal 70%-ban gyermekkori lázgörcs társul (15). Nem világos, vajon a HS az egyedüli oka a

vele társuló epilepsziás rohamoknak (7). Nem egyértelmű az ok-okozati kapcsolat a TLE, HS és a lázgörcsök között. A HS-sal járó TLE-ban az irritatív zóna sokkal inkább körülírt és a mesiotemporalis régióra korlátozódik, mint a mesiotemporalis tumorokat kísérő TLE-ban. Ez arra utal, hogy HS-ben az ER a hippocampalis formatióra korlátozódik (20).

Valószínű, hogy a HS nem egységes kategória. Az endfolium sclerosis kizárólag a hippocampus CA4 szektorát érinti. A HS ezen formája a rohamok következménye lehet, és nem EL. Másrészt a klasszikus HS, ahol a CA1 és CA3 régiókban mutatható ki abnormalitás, valószínűleg már „igazi" EL. Létrejöttében nem specifikus koragyermekkori (31) hippocampalis agykárosodás játszhat szerepet, leggyakrabban lázgörcs. Később egy bizonyos „érési folyamat", azaz synapticus reorganizáció után a HS önálló EL lesz, és saját maga generálja a rohamokat (39, 42).

Újabb vizsgálatok azt feltételezik, hogy egyfajta kóros gyulladásos immunválaszra (proinflammatoros citokinreakcióra) való genetikai hajlam okozza a lázgörcsök következtében létrejött HS-t. Azoknál, akik a kóros immunválaszra nem hajlamosak, nem jelentkezik HS a lázgörcsök következményeként (38). A HS kialakulásának másik elmélete, hogy valamilyen, már születéskor meglévő hippocampalis abnormalitás (valószínűleg hippocampalis malrotatio) az, ami praedispositiót jelent a lázgörcsök kialakulására, a lázgörcsök ezt a már meglévő hippocampalis abnormalitást tovább károsítják, ami HS-hez vezet, és végül az így kialakult HS generálja az epilepsziás rohamot, és hozza létre a TLE-szindrómát (4, 13).

A szimptomatogén área, az ER és EL disszociációja: subependymalis noduláris heterotopia

A *heterotopia* azt jelenti, hogy a normális neuronok nem a számukra „kijelölt" agyi régióban, hanem olyan helyen jelennek meg, ahol az egészséges agyban nem szoktak jelen lenni. Ez az egyik leggyakoribb dysgenesistípus (5). A subependymalis nodularis heterotopia (SNH) a leggyakoribb heterotopia, és majdnem mindig epilepsziával jár. Leggyakrabban a hátsó peritrigonalis régióban jelentkezik (5, 25).

Peritrigonalis vidéki SNH-komplex parciális rohamokkal, típusos temporolimbicus tünetekkel és temporalis irritatív zónával jár, tehát – ha a jelenlegi klasszifikáció definícióját vesszük figyelembe (8) – az SNH-betegek TLE-szindrómában szenvednek annak ellenére, hogy az MRI extratemporalis morfológiai rendellenességet ábrázol (25). Temporalis lebeny szindróma jelenhet meg más extratemporalis laesióknál, például a retrosplenialis EL-ek esetében is (19). Ezek tipikus példái a jelenlegi klasszifikáció hiányosságának: nem veszi figyelembe sem a specifikus EL-t, sem annak helyét. Ráadásul ennek gyakorlati terápiás következménye, hogy az SNH-val járó TLE-ban a temporalis lobectomia rendszerint sikertelen, az SNH eltávolítása viszont megszünteti a rohamokat (23). Ugyanígy a retroplenialis tumor eltávolítása is megszűnteti a TLE-szindrómát (19). Ezekben a szindrómákban ugyanis a temporalis lebeny csak irritatív és szimptomatogén zóna, az EL és ER az extratemporalis laesióban vagy annak környékén helyezkedik el.

Az epileptogen laesiók és az epileptogen régió viszonya

Low grade astrocytomák és a vascularis malformatiók a körülöttük lévő agyszövetre gyakorolt kémiai és/vagy mechanikus hatásuk révén képesek rohamokat generálni, a pacemaker área ilyenkor nyilvánvalóan a laesión *kívül* van. Ezzel szemben a corticalis dysplasiáknak intrinsic epileptogenicitásuk van: a pacemaker área a laesión belül helyezkedik el, tehát maga a laesio generálja a rohamokat (44). Az intrinsic epileptogenicitás miatt szubklinikai rohamjellegű eltérések jelentkeznek az intracranialis EEG-ben (44), de a skalp-EEG-n is megjelenhetnek ehhez hasonló jelenségek, mint például a lokális repetitív gyors kisülés (32).

Epileptogen laesiók szerepe az epilepsziák sebészi kezelésében

Az epilepsziás betegek 20–25%-a nem lesz rohammentes megfelelő farmakológiai kezelés ellenére sem (10). Ha a feltételezett ER körülírható, lokalizálható, úgy annak eltávolítása rohammentességet eredményezhet. A műtéttel gyógyítható epilepsziákban a betegek 60–90%-a a sebészi kezelést követően rohammentes lesz (34).

Az epilepsziasebészetben két *elméleti* stratégia lehetséges: a funkcionális és a morfológiai megközelítés.

A *funkcionális megközelítés* az elektrofiziológiára és egyéb funkcionális neuroimaging eljárásokra (PET, SPECT) épül. Ez a stratégia nem veszi figyelembe az EL-t. A funkcionális epilepsziasebészeti stratégia ésszerűnek tűnik, hiszen az epilepsziás roham nem egy állandó jelenség, hanem a rohamvédő és rohamot előidéző neuronalis folyamatok egyensúlyi állapota átmeneti megbomlásának következménye (47). Bár ez a megközelítés is hozhat sikert egyes betegekben, a műtéti kimenetelt feltáró vizsgálatok azt mutatták, hogy az EL-t nem szabad figyelmen kívül hagyni az epilepszia sebészi kezelése során.

A morfológiai stratégia „tiszta" formája a laesionectomia. Ez alatt azt a sebészi eljárást értjük, mely kizárólag az EL-t távolítja el. Az MRI-technikák fejlődése együtt járt a laesionectomiák számának gyarapodásával. A laesionectomiát követő rohammentesség 50–90%-os, de ezt a sikert nagyban befolyásolja az EL típusa (23).

Tumorok és vascularis malformatiók esetén az MRI szenzitivitása közel 100%, az EL jól körülhatárolható, ráadásul a műtéti megoldásra nem csak az epilepszia, hanem a vérzés, ill. progresszió veszélye

miatt is szükség lehet. Ezekben az esetekben a laesionectomia széles körben elfogadott eljárás. Ezzel szemben a krónikus epilepszia mögött álló két leggyakoribb EL esetében – a HS és cerebralis dysgenesiseknél – a morfológiai megközelítés kérdéses.

HS esetében (mint említettük), még az sem világos, „igazi" EL-ről van-e szó, ráadásul HS gyakran jár együtt kiterjedt, hippocampalis formatión kívüli agyszövetet is érintő mesiotemporalis károsodással („mesiotemporális sclerosis"), és gyakran társul hozzá cerebralis dysgenesis („kettős patológia") (23). HS-sal járó TLE-ban éppen ezért nem a HS eltávolítása, hanem kiterjedt és standardizált műtét, az elülső temporalis lobectomia a legelfogadottabb műtéti eljárás (34).

Bár az agy dysgenesisei intrinsic epileptogenicitásúak bírnak, így a laesionectomia elvileg meg kellene, hogy szüntesse a rohamokat, ez a műtéti eljárás rendszerint kivitelezhetetlen. Legtöbbször még a legjobb MRI-technikákkal sem sikerül a corticalis dysgenesiek határait kimutatni, mivel szabad szemmel nem látható dysplasia az MRI-vel kimutatható laesiótól távoli régióban is előfordulhat (3). Ennélfogva corticalis dysplasiában a funkcionális és morfológiai megközelítés egyaránt szükséges, hiszen az EEG microdysgenesisre is szenzitív lehet (32).

A „tiszta" morfológiai stratégia nem csak a „mikro-" EL miatt lehet helytelen, hanem az önálló, EL-tól független epileptogen agyszövet, tehát az EL eltávolítása után is fennmaradó, attól független ER lehetősége miatt is. Az EL-tól független ER-t definíció szerint csak funkcionális módszerekkel lehet kimutatni.

Juhász és munkatársai szerint a flumazenil-kötőhelyek abnormalitása jelzi az ER kiterjedtségét, így az EL-tól független távoli epileptogen helyeket is ki lehet mutatni flumazenil-PET segítségével, melyek eltávolítása szükséges a műtétet követő rohammentességhez (37).

Amikor vizsgáljuk azokat a prognosztikai tényezőket, melyek meghatározzák az EL sebészi eltávolítását követő rohammentességet, nem csak az epilepszia sebészi kezelésének lehetőségéről és annak prognózisáról, hanem a laesiótól független ER kiterjedéséről is információt nyerünk.

TLE-ben az egyoldali irritatív zóna és az egyoldali EL esetében 90%-os esély van az epilepsziasebészeti kezelést követő gyógyulásra. Ha nincs EL vagy az irritatív zóna bilateralis, ugyanez az esély 60%-ra csökken (46). A frontalis lebeny epilepszia (FLE) műtéti terápiájában a generalizált EEG-jelek, a szomatoszenzoros aura, a generalizált rohamok és a negatív MRI sikertelen műtéti kezelést valószínűsítenek (33).

Ezek a vizsgálatok megerősítik, hogy a körülírt, MRI által kimutatható laesio jelenléte és a körülírt irritatív zóna egymástól függetlenül befolyásolja a műtéti eredményt (21, 23), így megállapíthatjuk, hogy mind a „tiszta" morfológiai, mind a „tiszta" funkcionális megközelítés helytelen, és a mindkét megközelítést figyelembe vevő „kevert" stratégiát kell alkalmazni. A kiterjesztett laesionectomia (laesionectomia és a laesio körüli, funkcionális vizsgálatokkal epileptogennek tartott agyszövet kivétele) a „kevert" stratégia tipikus példája (23).

Epileptogen laesiók szerepe a roham alatti viselkedésváltozás neuroanatómiai lokalizálásának tudományos elemzésében

Az epileptogen laesio lokalizációjának ismeretében vizsgálni tudjuk az epilepsziás fókusz elhelyezkedése (tehát a rohamjelenségek mögött álló anatómiai korrelátum) és a klinikai rohamjelenségek összefüggését. Erre az ad lehetőséget, hogy az összes jelenleg használható vizsgálóeljárás közül az MRI-vel kimutatható laesio jelenléte korrelál a legjobban az epileptogen régióval (40). A rohamjelenségek anatómiai korrelátumának feltárása új információt nyújthat egyes emberi agyi funkciók lokalizációjára és lateralisatiójára. Az epilepsziás rohamok lateralisatiós jeleinek ismerete közvetlen klinikai haszonnal jár: segítséget nyújt az epilepsziás betegek műtét előtti kivizsgálásában (34).

FLE-betegek roham alatt készített videofelvételeit vizsgáltuk, akiknél később sikeres műtéti resectio történt az EL teljes eltávolításával. A szomatoszenzoros aura és a fej verziója minden esetben, míg klónus 92%-ban, az egyoldali végtagtónus 89%-ban az EL-val ellentétes oldalon jelentkezett. Megállapíthatjuk, hogy ezek a féloldali jelenségek megbízhatóan lateralizálják az epilepsziás fókuszt (29).

Roham alatti nem beszéd jellegű hangadás a bal frontalis epileptogen laesióval rendelkező betegek 75%-ában, jobb FLE-betegek 13%-ában volt jelen. A bal oldali praedispositio magasan szignifikáns ($p = 0,002$) volt. A hangadással járó rohamok során az EL rendszerint a Broca-mező közelében helyezkedett el. Eredményeink azt valószínűsítik, hogy emberben nem csak a beszéd, hanem a subverbalis szintű vokalizáció is bal féltekehez kötött jelenség, és a jelenségért valószínűleg a Broca-area aktivációja felelős (28).

Az orgazmus tipikusan olyan jelenség, melyet sem állatkísérleti módszerekkel, sem humán laboratóriumi körülmények között nem lehet adekvátan vizsgálni annak szubjektív, intim volta miatt. Az epilepsziás rohamok nagyon ritkán orgazmusérzettel indulnak. Mivel ez egy nagyon ritka jelenség, orgazmikus epilepsziás aurákról csak esetismertetések vannak. Szisztematikusan vizsgáltuk az orgazmikus auráról megjelent tudományos esetismertetéseket, beleértve egy saját esetet is, ahol egyértelmű epileptogen laesio volt jelen. Mind a kilenc ismertetett betegnél az epileptogen laesio a jobb féltekében helyezkedett el. Hat betegnél temporomesialis, három betegnél parasaggitalis-centrális EL volt igazolható (36). A jobb féltekei praedispositio magasan szignifikáns volt ($p < 0,005$).

Az orgazmusérzet jobb oldali lateralisatiója összefügghet a szexuális hormonok corticalis és subcorticalis szabályozásának jobb oldali predomianciájával (16). A laesiók elhelyezkedése és a néhány esetben rendelkezésre álló intracranialis EEG-adatok alapján a jobb oldali amygdala és parasaggitalis-centrális régió lehetnek a humán orgazmust generáló neuronatómiai struktúrák (36).

Az epileptogen laesio szerepe az emberi tükörfókusz elemzésében: epilepsziás tükörfókusz hippocampalis sclerosisban

A TLE-betegek 50–61%-ában mutathatók ki IEK mindkét temporalis régió felett (9, 12). Az egyoldali spike fókusszal összehasonlítva, a bitemporalis IEK (azaz bitemporalis irritatív zónák) gyakran kétoldali független rohamindulással vagy kétoldali rohamterjedéssel járnak (30, 49). Másrészt, tükörfókusz esetén – bár ritkábban, mint az egyoldali IEK-kel rendelkező betegeknél – a rohamok rendszerint csak az egyik temporalis lebenyből indulnak, ráadásul az egyik oldali temporalis lobectomiát követően az ellenoldali IEK megszűnnek, ami azt jelenti, hogy a bitemporalis irritatív zóna nem jelent automatikusan bitemporalis ER-t (23).

Morrel elmélete szerint a tükörfókusz az epileptogenesis progresszív voltának bizonyítéka. Állatokban mesterségesen létrehozott epilepsziás fókusz esetében napokkal-hetekkel később ellenoldali IEK jelentek meg. *Morrel* az emberi tükörfókusz kialakulására is hasonló modellt állított fel: az elsődleges fókuszból kiinduló epilepsziás izgalom képes létrehozni egy másodlagos fókuszt az ellenoldali homotóp agyi régióban (43).

Az experimentális adatokkal ellentétben a másodlagos epileptogenesis jelentősége emberben nem bizonyított (17). A humán és kísérletes vizsgálatok eredményei közti különbség egyik magyarázata lehet, hogy humán vizsgálatok során – a kísérletes modellekkel ellentétben – a betegcsoportok inhomogének voltak, az epileptogen laesio fajtája és helye változó volt, ami befolyással lehet mind a tükörfókusz kialakulására, mind az epilepszia fennállására és a terápiarezisztenciára (23, 26).

Olyan TLE-ban szenvedő betegeket vizsgáltunk, akiknél az MRI-vizsgálat hippocampalis sclerosist igazolt. Vizsgálatunk célja az volt, hogy azonos régióban (hippocampus) található azonos EL (sclerosis) mellett elemezzük a tükörfókusz jelentkezését humán epilepsziában. Azt találtuk, hogy az epilepszia fennállása nem volt hatással a tükörfókusz jelenlétére, így nem tudtuk megerősíteni azt a feltételezést, hogy a betegségtartam befolyásolná a tükörfókusz kialakulását. Ezzel szemben a korai kezdetű epilepszia szignifikánsan gyakrabban járt egyoldali fókusszal (26).

Több tanulmány is megerősítette, hogy az IEK nem jelentenek önálló epileptogenicitast, hanem a rohamok másodlagos következményei (18). Ennek alapján alternatív elméletet dolgoztunk ki az interictalis tükörfókusz kialakulására vonatkozólag (27, 30, 35): a kétoldali IEK azért jelennek meg, mert a rohamok egy része terjedése során bevonja az ellenoldali féltekét (30, 49), és a primer fókusszal contralateralis rohamaktivitás okozza az ellenoldali IEK megjelenését (30).

IRODALOM: 1. *Aguglia, U., Gamardella, A., Le Piane, E. és mtsai:* Mild non-lesional temporal lobe epilepsy: a common, unrecognized disorder with onset in adulthood. Can. J. Neurol. Sci., 1998, *25*, 282-286. – 2. *Babb T. L., Brown W. J.:* Pathological findings in epilepsy. In Surgical treatment of epilepsies Szerk: Engel J. Raven Press, New York, 1987, 511-540. old. – 3. *Barkovich, J. A.:* Disorders of neuronal migration and organization. In Magnetic resonance in epilepsy. Szerk: Kuznieczky, R. I., Jackson, G. D., Raven Press, New York, 1995, 235-255. old. – 4. *Barsi, P., Kenéz, J., Solymosi, D. és mtsai:* Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: a new entity? Neuroradiology, 2000, *42*, 339-345. – 5. *Barsi P., Kenéz J., Várallyai G. és mtsai:* Epilepsziát okozó agyi fejlodési rendellenességek CT-MR diagnosztikája. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 1995, *48*, 364-373. – 6. *Berkovic, S. F., McIntosh, A. M., Kalnins, R. M.:* Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy. Neurology, 1995, *45*, 1358-1363. – 7. *Cendes, F., Andremann, F., Gloor, P. és mtsai:* Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: Cause or consequence of repeated seizures? Ann. Neurol., 1993, *34*, 795-801. – 8. Comission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. Epilepsia, 1989, *30*, 389-399. – 9. *Ebner, A., Hoppe, M.:* Noninvasive electroencephalography and mesial temporal sclerosis. J. Clin. Neurophysiol., 1995, *12*, 23-31. – 10. *Engel, J., Shewmon, D. A.:* Overview: who should be considered a surgical candidate? In Surgical treatments of the Epilepsies. 2nd ed. Szerk.: Engel, J., Raven Press, New York, 1993, 23-34. old. – 11. *Engel, J.:* Intracerebral recordings: Organization of the human epileptogenic region. J. Clin. Neurophysiol., 1993, *10*, 90-98. – 12. *Ergene, E., Shih, J. J., Blum, D. E. és mtsa:* Frequency of bitemporal independent interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2000, *41*, 213-218. – 13. *Fernandez, G., Effenberger, O., Vinz, B. és mtsai:* Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. Neurology, 1998, *50*, 909-917. – 14. *Fogarasi, A., Janszky, J., Faveret, E. és mtsai:* A detailed analysis of frontal lobe seizure semiology in children under 7 years of age. Epilepsia, 2001, *42*, 80-85. – 15. *French, J. A., Williamson, P. D., Thadani, V. M. és mtsai:* Characteristic of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. Ann. Neurol., 1993, *34*, 774-780. – 16. *Gerendai, I., Rotszejn, W., Marchetti, B. és mtsai:* Unilateral overectomy-induced luteinizing hormone-relaising hormone content changes in the two halves of the mesiobasal hypothalamaus. Neurosci. Lett., 1978, *9*, 333-336. – 17. *Goldensohn, E. S.:* The relevance of secunder epileptogenesis to the treatment of epilepsy: kindling and the mirror focus. Epilepsia, 1984, *25 (Suppl 1)*, S156-S168. – 18. *Gotman, J., Koffler, D. J.:* Interictal spiking increasing after seizures but does not after decrease in medication. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1990, *75*, 358-360. – 19. *Halász, P., Janszky, J., Steinecker, K. és mtsa:* Posterior cyngular tumors associated with bitemporal epileptiform discharges and temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 2001, *42 (suppl 2)*, 96. – 20. *Hammer, H. M., Najm, I., Mohamed, A. és mtsa:* Interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis versus medial temporal lobe tumors. Epilepsia, 1999, *40*, 1261-1268. – 21. *Holmes, M. D., Kutsy, R. L., Ojemann, G. A. és mtsai:* Interictal, unifocal spikes in refractory extratemporal epilepsy predict ictal origin and postsurgical outcome. Clin. Neurophysiol., 2000, *111*, 1802-1808. – 22. *Jackson, G. D., Kim, S. E., Fitt, G. J. és mtsai:* Hippocampal T(2) abnormalities correlate with antecedent events and help predict seizure intractability. Dev. Neurosci., 1999, *21*, 200-206. – 23. *Janszky, J.:* Role of epileptogenic lesions in the development of interictal and ictal epileptic disturbance. Semmelweis Egyetem, PhD Thesis, Budapest, 2000. – 24. *Janszky J., Barsi P.:* Epileptogén és nem epileptogén léziók. Epilepszia Munkakonferencia, Győr, 2000. – 25. *Janszky J., Barsi P., Halász P. és mtsai:* Temporális lebeny epilepszia szindróma peritrigonális noduláris heterotopiával. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 1999, *52*, 364-369. – 26. *Janszky J., Barsi P., Rásonyi G. és mtsai:* Interiktális tükörfókusz hippocampalis sclerosissal járó epilepsziában. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 2000, *53*, 359-364. – 27. *Janszky, J., Ebner, A.:* Interictal spikes: Signs of a negative feed-back mechanism of seizures? Epilepsia, megjelenés alatt. – 28. *Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H. és mtsa:* Are ictal vocalisations related to the lateralisation in frontal lobe epilepsy? J. Neurol. Neurosurgery Psychiatry, 2000, *69*, 244-247. – 29. *Janszky, J., Fogarasi, A., Jokeit, H. és mtsa:* Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. Epilepsy Res., 2001, *43*, 125-133. – 30. *Janszky, J., Foga-*

rasi, A., Jokeit, H. és mtsai: Spatiotemporal relationship between seizure activity and interictal spikes in temporal lobe epilepsy. Epilesy Res., 2001, *47*, 179-188. – 31. *Janszky, J., Halász, P., Vitrai, J. és mtsai:* Hippocampal damage and the onset of epilepsy. Neurology, 1999, *52*, 1718-1720. – 32. *Janszky, J., Halász, P.:* Clinical significance of local repetitive fast discharge. Epilepsia, 1998, *39*, 48. – 33. *Janszky, J., Jokeit, H., Schulz, R. és mtsai:* EEG predicts surgical outcome in lesional frontal lobe epilepsy. Neurology, 2000, *54*, 1470-1476. – 34. *Janszky J., Rásonyi G., Fogarasi A. és mtsai:* Műtéttel gyógyítható epilepszia – összefoglaló tanulmány. Orv. Hetil., 2001, *142*, 1597-1604. – 35. *Janszky, J., Rásonyi, G., Halász, P.:* Information value of scalp-recorded ictal EEG in unitemporal epilepsy. Epilepsia, 1999, *40*, 387-89. – 36. *Janszky J., Szűcs A., Halász P. és mtsai:* Orgasmic aura originates from the right hemisphere. Neurology, 2002, *58*, 302-304. – 37. *Juhász, Cs., Chugani, D. C., Muzik, O. és mtsai:* Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. Neurology, 2000, *55*, 825-834. – 38. *Kanemoto, K., Kawasaki, J., Miyamoto, T. és mtsai:* Interleukin (IL)1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. Ann. Neurol., 2000, *47*, 571-4. – 39. *Maglóczki, Zs., Wittner, L., Borhegyi, Zs. és mtsai:* Changes in the distribution and connectivity of interneurons on the epileptic human dentate gyrus. Neuroscience, 2000, *96*, 7-25. – 40. *Manford, M., Fish, D. R., Shorvon, S. D.:* An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies Brain, 1996, *119*, 17-40. – 41. *McNamara, J. O.:* Emerging insights into the genesis of epilepsy. Nature, 1999, *399 (Suppl)*, A15-A23. – 42. *Meencke, H. J., Veith, G.:* Hippocampal sclerosis in epilepsy. In Epilepsy Surgery. Szerk: Lüders H. Raven Press, New York, 1991, 705-715. old. – 43. *Morrel, F.:* Varieties of human secondary epileptogenesis. J. Clin. Neurophysiol., 1989, *6*, 227-275. – 44. *Palmini, A., Gambradella, A., Andermann, F. és mtsai:* Operative strategies for patients with cortical dysplastic lesions and intractable epilepsy. Epilepsia, 1994, *35 (suppl 6)*, S57-S71. – 45. *Phillips, H. A., Marini, C., Scheffer, I. E. és mtsai:* A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. Ann. Neurol., 2000, *48*, 264-267. – 46. *Radhakrishnan, K., So, E. L., Silbert, P. L. és mtsai:* Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy – a multivariate study. Neurology, 1998, *51*, 465-471. – 47. *Rajna, P.:* A theoretical approach to the contribution and significance of physiological antiepileptic systems in the clinical manifestations of epileptic symptoms. Med. Hypotheses, 1996, *46*, 305-11. – 48. *Semah, F., Picot, M. C., Adam, C. és mtsai:* Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology, 1998, *51*, 1256-1262. – 49. *Steinhoff, B. J., So, N. K., Lim, S. és mtsai:* Ictal EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform discharges. Neurology, 1995, *45*, 889-896. – 50. *Zentner, J., Hufnagel, A., Wolf, H. K. és mtsai:* Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical, radiological, and histopathological findings in 178 patients. J. Neurol. Neursurg. Psychiatry, 1995, *58*, 666-673.

(Janszky József dr., *Budapest*, Hűvösvölgyi út 116. 1021
e-mail: janszky@opni.hu)



A Cardiospy EKG Holter rendszer (1-2-3 CH) megbízható döntési algoritmusai segítségével szeretné az Ön bizalmát elnyerni!

LAB TECH

LABTECH Kft.
H - 4031 Debrecen, Vág út 4. Hungary
Tel: (52) 310-128 • Fax: (52) 412-023
Web: www.labtech.hu Email: medical@labtech.hu

A szöveti őssejtek plaszticitása

Uher Ferenc dr. és Vas Virág

Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest (főigazgató: Misz Irén Írisz dr.)
Őssejt-biológia (osztályvezető: Uher Ferenc dr.)

Az embrionális fejlődés korai stádiumában a sejtek még minden irányba képesek differenciálódni. A felnőtt szervezetben erre már csak kisszámú, ún. *szöveti őssejt* is csak részben képes. Ezek a szöveti őssejtek fontos szerepet töltenek be a sérülések regenerációjában és a folyamatosan megújuló szövetek (például a vérképzőrendszer) fiziológiás működésében. Sorsukat a közvetlen környezetükből, az *őssejt niche*-ből érkező proliferációs, differenciációs és túlélési jelzések határozzák meg. A folyamat mechanizmusa azonban mindmáig tisztázatlan. A felnőtt szöveti őssejtek ugyanis különböző fejlődési irányokba képesek differenciálódni, sokszor még fejlődéstanilag nem rokon sejttípusokká is át tudnak alakulni (idegrendszeri őssejtek például vérsejtekké differenciálódhatnak). A szerzők összefoglalójukban az őssejtek plaszticitásának mechanizmusát magyarázó – egyelőre részben spekulatív – modelleket mutatnak be. A különböző fejlődési irányok közötti átmenet esetleg *transzdifferenciáció* útján megy végbe (agyi őssejt → vérsejt), de nem zárhatók ki a *de-* és *redifferenciációs* lépések sem (agyi őssejt → pluripotens sejt → vérsejt). Végül lehetséges, hogy szöveteinkben előfordulnak *pluripotens*, az *embrionális* fejlődés korai szakaszából fennmaradt őssejtek is, és ez az „őssejtplaszticitás" valódi magyarázata.

Kulcsszavak: dedifferenciálódás, *Drosophila*, genetikai promiszkuitás, regeneráció, transzdifferenciáció

Plasticity of tissue stem cells. In the early stages of embryonic development, cells have the capability of dividing indefinitely and then differentiating into any type of cell in the body. Recent studies have revealed that much of this remarkable developmental potential of stem cells is retained by small populations of cells within most tissues in the adult. Intercellular signals that control the proliferation, differentiation and survival of tissue stem cells in their niches are being identified and include a diverse array of morphogens, cytokines, chemokines and cell adhesion molecules. Adult tissue stem cells, moreover, can also differentiate into developmentally unrelated cell types, such as nerve stem cells into blood cells. Currently, we can only speculate about the mechanisms involved in such dramatic changes in cell fate. For example, the emergence of, say, hematopoietic stem cells from brain neurospheres could involve either transdifferentiation (brain → blood) or dedifferentiation (brain → pluripotent cells), or by the actions of rare, but residual pluripotent stem cells. This issue is central to understanding the molecular basis of commitment and lies at the heart of debates about plasticity and the reversibility of developmental restriction.

Key words: dedifferentiation, *Drosophila*, genetic promiscuity, regeneration, transdifferentiation

A *szöveti őssejtek (1. táblázat)* plaszticitása az elmúlt évek eredményeinek tükrében szinte végtelennek tűnik (2, 35, 37). A központi idegrendszerből például olyan neuronalis őssejtek izolálhatók, amelyek fiatal embrióba oltva mindhárom csíralemez (ecto-, endo- és mesoderma) irányába képesek differenciálódni (5). A csontvelői stroma és/vagy hematopoeticus őssejtekből pedig – a vérsejteken és stromán kívül – neuronok és gliasejtek, váz- és szívizomrostok, valamint hepatocyták is keletkezhetnek (8, 21, 22, 27, 36, 49). Ha infarktuson átesett egerek szívébe autológ csontvelőt oltanak, az állatok elhalt szívizomrostjainak 60–70%-a kilenc nap alatt regenerálódik (31). A csontvelő-transzplantált betegek májsejtjeinek 1–2%-a általában donor eredetű (1). Szinte hetente olvashatunk ilyen és ehhez hasonló szenzációs eredményekről a *Nature*, a *Science* és más vezető tudományos folyóiratok hasábjain, nem is beszélve a napi sajtóról és az elektronikus médiáról. Lassan már úgy vetődik fel a kérdés, hogy: a szervezetben vajon – kis túlzással – bármiből bármi keletkezhet (28)? Felejtsünk el mindent, amit a fejlődéstanban a csíralemezek kialakulásáról, a sejtek elkötelezettségéről vagy a differenciálódási folyamatok visszafordíthatatlanságáról tanultunk? Természetesen szó sincs erről, de néhány „tankönyvi adat" valóban felfrissítésre és alapos újragondolásra szorul. Paradox módon a szöveti őssejtekkel végzett kísérletek reális értékelését nagyban megnehezíti, hogy az őssejtbiológia önálló tudományággá vált és szinte teljesen elszakadt a fejlődésbiológiától. Sajnos ez a szétválás a fejekben is bekövetkezett. Fejlődéstani ismeretek – és főleg szemlélet – nélkül pedig még csak tájékozódni sem lehet ezen a területen.

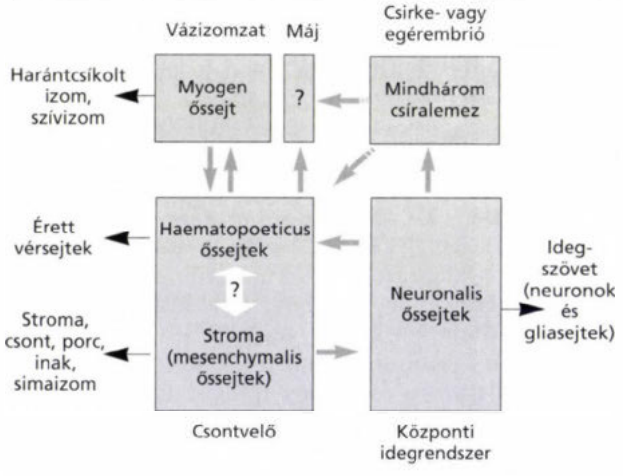
Rövidítések: bHLH (basic helix-loop-helix) = alap spirál-hurok-spirál; EGF (epidermal growth factor) = epidermalis növekedési faktor; FGF (fibroblast growth factor) = fibroblast növekedési faktor; HOX (homeotic selector) = homeotikus szelektor gének; IL = interleukin; SCF (stem cell factor) = őssejtfaktor; SDF-1 (stroma-derived factor 1) = stroma eredetű faktor-1; TGF-β (transforming growth factor-β) = transzformáló növekedési faktor-β; VEGF (vascular endothelial growth factor) = érendothel növekedési faktor

1. táblázat: Össejt glosszárium

– Össejtnek nevezünk minden olyan klonogén sejtet, amely önnfentartásra és egy vagy több differenciálódott sejttípus, illetve sejtfejlődési sor létrehozására képes. Az össejtek – legalábbis populációs szinten – változatlan formában történő fenntartását és egyidejű differenciálódását aszimmetrikus sejtosztódás(ok) biztosítják.
– A megtermékenyített petesejt, a zigóta első leánysejtjei *totipotens össejtek*, belőlük intra- és extraembrionális szövetek (embriótest és embrionális burkok) egyaránt kialakulhatnak.
– A beágyazódás előtti blastocysta belső sejtrétegéből (embrioblast) izolálható *embrionális össejtek pluripotensek*, az embrió minden szövete és szerve kifejlődhet belőlük, de extraembrionális szövetek létrehozására már nem képesek. Ilyen a legtöbb ún. ES- (embryonic stem = embrionális ős) sejt, illetve sejtvonal.
– A *multipotens szöveti össejtek* egy-egy szövetet, esetleg szervet alkotó különböző típusú sejtekké képesek differenciálódni. A haematopoeticus össejtekből például legalább hétféle érett vérsejt, a neuronalis össejtekből neuronok és gliasejtek, az izom (myogen) össejtekből izomrostok keletkeznek.
– A *progenitor/elkötelezett előd sejt, blasztsejt, tranziens sejt(populáció)* kifejezések azonos, vagy legalábbis közel azonos jelentésűek, és általában szinonimákként – meglehetősen következetlenül – használják őket. Az össejtekből differenciálódott, valamely sejtfejlődési sor irányába elkötelezett, korlátozott önfenntartóképességű, de megfelelő induktorok jelenlétében gyorsan osztódó és differenciálódó (érő) sejteket nevezzük így.

Az össejtplaszticitás fogalma

Amikor a szöveti össejtek plaszticitását emlegetjük, tulajdonképpen két dologra gondolhatunk. Néhányan *ortodox plaszticitásnak* nevezik azt a folyamatot, amikor egy szöveti össejtből az adott szövetnek megfelelő, különböző sejtfejlődési sorokba tartozó érett sejtek – a haematopoeticus össejtekből különböző vérsejtek, a neuronalis össejtekből oligodendrocyták, astrocyták és neuronok – keletkeznek. Minket viszont a plaszticitás másik – *nem ortodoxnak* nevezett – formája érdekel, amelynek során a haematopoeticus össejtekből epithelsejtek és hepatocyták, a csontvelői stroma össejtekből neuronok és gliasejtek stb. keletkeznek *(1. ábra)*. Szeretnénk az össejteket fejlődéstani kontextusban (is) bemutatni, kiemelve azt, hogy mit csinálnak (feltehetően) a szöveti össejtek általában a szervezetben, és mire képesek vagy inkább kényszeríthetők extrém körülmények (*in vitro* kultúra, idegen mikrokörnyezet stb.) között. Mindenekelőtt azonban néhány pillantást kell vetnünk az *önfenntartás* és az *elkötelezettség* nehéz terepére, és fel kell elevenítenünk néhány fejlődéstani alapfogalmat is.

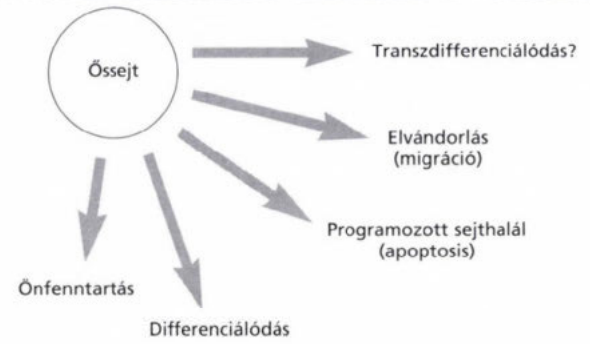


1. ábra: Néhány szöveti össejt plaszticitása
A vékony fekete nyilak az *ortodox*, a vastag szürke nyilak a *nem ortodox* plaszticitást mutatják. A csontvelőben található két (haematopoeticus és stroma) össejtpopuláció viszonya kérdéses. A további részletes magyarázatot lásd a szövegben

A szöveti össejtek

A szervezetben nagyon kevés szöveti össejt van. A csontvelőben minden 10^5 magvas sejtből egy lehet haematopoeticus össejt. Az ideg- és izomszövetben még megbecsülni sem tudjuk a neuronalis és myogen össejtek előfordulásának arányát, részben mert olyan kevés van belőlük, részben mert nagyon nehezen ismerhetők fel. Kevés – és nem szomatikus – össejt az, ami morfológiailag megkülönböztethető a környezetétől. Felszíni markereik alapján is csak a haematopoeticus össejteket tudjuk hellyel-közzel azonosítani, és viszonylag eredményesen izolálni. Úgy véljük, hogy a neuronalis össejtek – pontosabban egy részük vagy egy szubpopulációjuk – a subventricularis zónában és/vagy magában az ependymaban, az agykamrákat bélelő hámrétegben található. A myogen össejteket valószínűleg az izomrostokhoz szorosan kötődő ún. kísérő (satellite) sejtek között kell keresnünk (18, 38, 46). Szerencsére néha az össejtek is „elárulják magukat". *Goodell és mtsai* (10, 16) szerint mind a csontvelőben, mind az enzimatikusan feltárt izomszövetben van egy kis sejtpopuláció, amelynek tagjai – a többi sejthez képest – alig jelölődnek Hoechst 33342-es fluoreszcens festékkel. Ez az ún. szegély- (side-) populáció, amely FACS-berendezés segítségével könnyen szeparálható, rendkívül gazdag haematopoeticus, illetve myogen össejtekben. (A jelenség magyarázata az, hogy az össejtek nagyon sok multidrog-rezisztencia fehérjét expresszálnak, és így gyorsan el tudják távolítani a festékmolekulákat a sejtek belsejéből) (50). A szöveti össejtek jelenlétét egy sejtpopulációban egyértelműen igazolni azonban – legalábbis ez idő szerint – csak transzplantációval, a megfelelően előkészített recipiensbe ültetett sejtek önfenntartó és differenciálódási képességének megfigyelésével lehet.

Egy-egy szöveti össejtnek nagyon sokféle „döntést" kell hoznia a szervezetben *(2. ábra)*. Az első és legfontosabb, hogy életben maradjon-e (szükség van-e rá) vagy elpusztuljon? Ha életben marad, milyen életutat válasszon? Osztódás vagy differenciálódás, helyben maradás vagy elvándorlás stb.? A döntéseket az össejtek hozzák, de mindenképpen meg kell felelniük az adott szövet és az egész szervezet



2. ábra: Amit egy szöveti őssejtnek tudni kell

igényeinek – biztosítaniuk kell a homeostasist. Ez az igény – legalábbis mennyiségileg – nagyon eltérő feladatokat ró az egyes szöveti őssejt-populációkra. A folyamatosan megújuló szövetek, például a vér fiziológiás működése naponta néhányszor 10^{11} új vörösvérejtet és granulocytát igényel. Ráadásul a haematopoeticus őssejteknek a szervezetet érő stresszhelyzetekre – fertőzés, sérülés, tartós oxigénhiány stb. – is rugalmasan kell reagálniuk, növelve (vagy néha csökkentve) az érett vérsejtek számát a keringésben. Aligha véletlen, hogy őssejtátültetés után éppen a vérképző rendszer regenerálódik a leggyorsabban és a legteljesebb mértékben a recipiens(ek) szervezetében (45). Ugyanakkor – és ez a másik véglet – az ún. állandósult szövetekben, például a központi idegrendszerben található neuronalis őssejtek fiziológiás körülmények között szinte észrevehetetlenek. Felnőttkorban új idegsejtek csak kis számban és valószínűleg csak az agy bizonyos területein (például: hippocampus, bulbus olfactorius) keletkeznek. A sérült vagy pusztuló idegsejtek pótlására általában nem, vagy legfeljebb minimális mértékben képesek (9, 23). (Az *in vitro* növesztett neuroszférákból származó sejtek viszont már a haematopoeticus őssejteknél is nagyobb regenerációs képességgel rendelkeznek) (3, 38).

A HOX-kód és a morfogének

A homeotikus szelektor (HOX) gének a testszelvények közti különbségeket határozzák meg az embrióban. Olyan transzkripciós faktorokat kódolnak, amelyekben egy, a törzsfejlődés során nagyon erősen konzerválódott, 60 aminosav hosszúságú DNS-kötő szakasz – *homeodomén* vagy *homeobox* – található. Minden ilyen transzkripciós faktor több tucat (esetleg néhány száz) morfogéneket, növekedési faktorokat, fontos strukturális fehérjéket és sejtadhéziós molekulákat kódoló gén kifejeződését szabályozza, illetve módosítja. A *Drosophila* homeotikus szelektor génjei két szorosan kapcsolt csoportba rendeződnek. A *bithorax* csoport génjei a tori és potrohi szelvények közti különbségeket, míg az *antennapedia* géncsoport tagjai a tori és feji szelvények közötti eltéréseket határozzák meg. E két géncsoport összekapcsolódása és többszörös tandem duplikációja révén alakulhatott ki az emlősök és az ember négy – HOXA, HOXB, HOXC és HOXD – génkomplexe.

A HOX gének szerepe az egyedfejlődés befejeződésével természetesen nem ér véget. Minden szövetünk, sőt a szöveteken belül az egyes sejtfejlődési sorok HOX gén expressziós mintázata egyedi, csakis az adott sejtekre jellemző. Jó példa erre a vérképző rendszer, amin belül minden sejtfejlődési sorban más-más HOX gének, illetve génkombinációk fejeződnek ki *(2. táblázat)* (24). Ugyanez igaz a többi, homeodomén tartalmú transzkripciós faktort kódoló gén expressziójára is. A – haematopoeticus őssejtekben is expresszálódó – Pitx2 gén mutációja okozza emberben a Rieger-szindrómának nevezett, autoszomális dominánsan öröklődő betegséget, ami elsősorban a szem, az arc és a fogazat fejlődési rendellenességeiben nyilvánul meg (7).

2. táblázat: A homeotikus szelektor gének kifejeződése a vérképzőrendszerben*

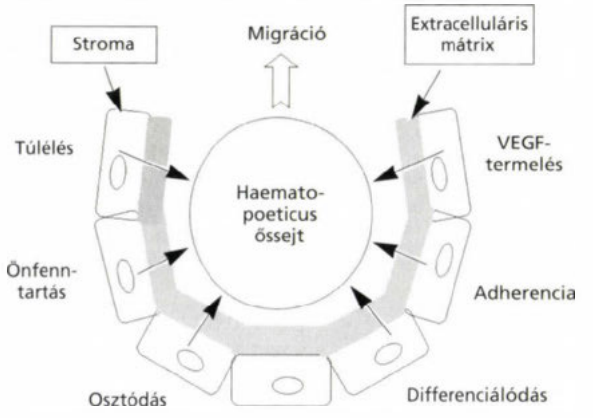
Gén-család	Gén	Haemato-poeticus őssejt	Sejtfejlődési sor: megakariocyta	eryth-roid	myelo monocyta	lym-phoid
HOXA	5			■		
	7	■			■	
	9			■	■	■
	10	■	■		■	■
	11		■			
HOXB	2			■		
	3	■			■	
	4	■		■	■	
	6			■	■	
	7	■				
	8			■	■	
	9			■		
HOXC	4	■				■
	5					
	6			■		
	8	■		■		■

*A HOXD család tagjai azért nem szerepelnek a táblázatban, mivel a vérképzőrendszerben HOXD gének egyáltalán nem expresszálódnak. A „haematopoeticus őssejtek" kategória sejtfelszíni markereik alapján izolált, illetve dúsított ős- és/vagy korai elődsejteket jelent. A lymphoid sejtfejlődési sorban csak azoknak a HOX géneknek az expresszióját tüntettük fel, amelyek a T-, a B- és az NK-sejtekben egyaránt kifejeződnek.

A *morfogének* pleiotróp hatású fehérjék. Különböző kombinációkban más-más fejlődési programokat képesek aktiválni a fogékony, azaz a megfelelő receptorokat hordozó sejtekben, de van egy másik – legalább ilyen fontos – funkciójuk is. Az egyedfejlődés korai szakaszában a sejtek nem csak osztódnak és differenciálódnak, hanem egyidejűleg létrehozzák a szövetek és szervek szigorúan meghatározott, rendezett térbeli struktúráit is. Ezt a folyamatot *mintázat-kialakulásnak* (pattern formation) nevezzük. A hibátlan háromdimenziós szerveződés előfeltétele, hogy minden sejt pontos információkkal rendelkezzen saját térbeli helyzetét illetően, és ennek megfelelően tudjon fejlődni. A szükséges „pozicionális" információkat a morfogenetikus gradiensek biztosítják a sejtek számára, amelyek képesek érzékelni az egyes morfogének relatív koncentrációját, azaz – erősen leegyszerűsítve – az adott sejtnek a különböző morfogén forrásoktól (morfogént szekretáló sejtektől) való távolságát (2, 38, 43, 45).

Az őssejt és mikrokörnyezete: az őssejt niche

Visszatérve a szöveti őssejtekre, kérdés hogyan képes egy őssejt – legalábbis a populáció szintjén – megőrizni önfenntartóképességét? A válasz, amit csak részben ismerünk, az őssejtek mikrokörnyezetében keresendő. Az őssejt *niche* koncepciója közel 30 évvel ezelőtt a hematológiában alakult ki. Lényege, hogy a haematopoeticus őssejtek és az őket körülvevő csontvelői stromasejtek, valamint az extracelluláris mátrix egy funkcionális egységet alkotnak *(3. ábra)*. Az őssejt a *niche*-ből kiemelve rövid idő alatt elveszíti önfenntartóképességét és besugárzott recipiensbe oltva nem képes annak vérképzőrendszerét repopulálni. Az őssejtlét szempontjából kulcsfontosságú a *niche*-ben termelődő őssejtfaktor (SCF = stem cell factor), ami az őssejtek c-Kit-receptoraihoz (egy tirozin-proteinkináz-receptor) kötődik.



3. ábra: A haematopoeticus őssejt niche
Az őssejteket különböző stromasejtek, fejlődő vérsejtek, valamint gazdag sejtközötti állomány, extracelluláris mátrix veszi körül. A stromasejtek részben közvetlen sejt-sejt kölcsönhatások, részben az általuk termelt szolubilis és/vagy az extracelluláris mátrixhoz kötött cytokinek, kemokinek és morfogének segítségével befolyásolják (vagy inkább irányítják?) az őssejtek sorsát.
VEGF = ér-endothel növekedési faktor

Az SCF-nek és receptorának – a c-Kit-nek – a felfedezése óta szinte megszámlálhatatlan citokinnek az őssejtek életére, illetve a haematopoesisre gyakorolt hatását írták le. Ezek mind szolubilis fehérjék vagy glikoproteinek, de gyakran kötődnek az extracelluláris mátrixban található proteoglikánokhoz (kondroitin-szulfát, heparán-szulfát stb). Az így „felfűzött" citokinek multivalens ligandumot képeznek és keresztkötéseket hoznak létre az őssejtek megfelelő receptorai között, ami jócskán felerősíti a hatásukat. Az extracelluláris mátrixot alkotó molekuláknak azonban nem csak ez a funkciójuk. Maguk is ligandumai számos sejtadhéziós molekulának, amik nagy számban fordulnak elő az őssejtek felszínén. A legfontosabbak közülük az integrinek. Funkciójuk nem korlátozódik az őssejtek helyhez kötésére, jelzéseket is eljuttatnak a sejtek belsejébe, amelyek számos különböző – például citokinreceptorokat kódoló – gén expresszióját befolyásolhatják. A számtalan részeredmény ellenére a haematopoeticus őssejtek önfenntartó képességének a titkát még nem sikerült megfejteni (43, 46, 47). Egyszerűbb vagy legalábbis jobban áttekinthető modellt kell tehát keresnünk, és ezt az ecetmuslincában találhatjuk meg.

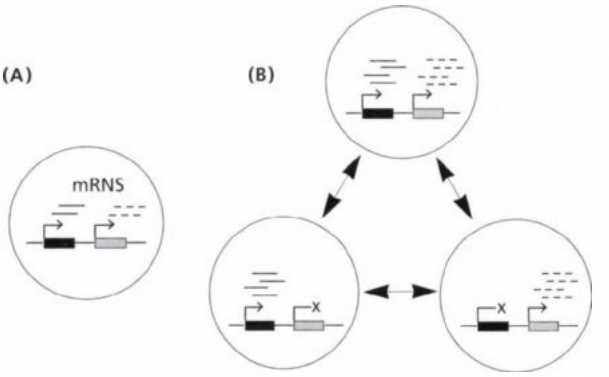
A *Drosophila* petefészke 16–20 egyforma, csöves szerkezetű ovariolumból áll. Minden ovariolum végén egy speciális struktúra, az ún. germarium helyezkedik el, amelyben 2–3 ősivarsejt található. Az ősivarsejtek aszimmetrikus osztódásakor egy újabb őssejt és egy differenciálódó, az őssejt niche-ből kilépő cytoblast keletkezik. A cytoblast – négy mitózissal – 16 sejtből álló cystát hoz létre. E 16 sejt egyikéből érett petesejt, a többi 15 sejtből pedig a petesejtet tápláló (nurse) sejt keletkezik. Az ősivarsejt fénymikroszkóppal is jól követhető aszimmetrikus osztódásának szabályozásában kulcsszerepet játszanak az ovariolum csúcsán elhelyezkedő terminalis filamentumot és „sapkát" (cap) alkotó szomatikus sejtek, amelyek az őssejt közvetlen mikrokörnyezetét (niche) alkotják. E szomatikus sejtek és maga az őssejt is expresszál egy *piwi* nevű gént. Ha a *piwi* gén kifejeződését a terminális filamentumban és a sapkában szelektíven gátoljuk (de magában az őssejtben nem!), akkor minden őssejtből két egyforma, differenciálódott leánysejt, cytoblast keletkezik. Az ősivarsejt aszimmetrikus osztódását tehát – ami az önfenntartás alapja – többek között az őssejt mikrokörnyezetét alkotó sejtekben expresszálódó *piwi* gén biztosítja (19). A *piwi* gén hatásának molekuláris mechanizmusát nem ismerjük, de szinte biztos, hogy a transzkripció utáni génelhallgattatás (PTGS = post-transcriptional gene silencing) valamilyen formájáról van szó (25). Mindez azért nagyon fontos, mivel a *piwi* gén emberi homológja, a *hiwi*, nagyon sok embrionális és foetalis szövetben expresszálódik, a születés után pedig elsősorban a herékben és kis mennyiségben a csontvelőben – a $CD34^+$ sejtekben vagy sejtek körül – mutatható ki (39).

Adva van tehát egy, a haematopoeticus őssejtekben expresszálódó, homeodomén tartalmú transzkripciós faktort (Pitx2) kódoló és egy, elsősorban az őssejtek közvetlen környezetében kifejeződő, potenciálisan több gén transzkripció utáni elhallgattatására képes *(hiwi)* gén, néhány – szintén a stromasejtek által termelt – morfogén, valamint a már korábban is ismert citokinek, kemokinek és sejtadhéziós molekulák. Mozaikok, amelyek még sehogy sem akarnak egy egységes képpé összeállni.

Elkötelezettség vagy genetikai promiszkuitás

A következő kérdés az: van-e a szöveti őssejteknek valamilyen speciális differenciálódási programjuk? A kissé meglepő válasz az, hogy valószínűleg nincs, és éppen ez az egyik legfőbb „titkuk". A főbb fejlődési irányok – haematopoesis, neurogenesis, myogenesis stb. – meghatározásában és (ezeken belül) a külön-

böző sejtfejlődési sorok differenciálódásának szabályozásában – a homeodomén tartalmú fehérjék mellett – mindig kulcsszerepet játszik néhány, alap spirál-hurok-spirál (bHLH = basic helix-loop-helix) típusú transzkripciós faktort kódoló, ún. „mesterszabályozó" (master regulator) gén. A szöveti őssejtekre viszont a genetikai promiszkuitás a jellemző. Genomjuk meglehetősen nyitott, így egyidejűleg számos különböző – más-más fejlődési irány meghatározására képes – mesterszabályozó gént expresszálnak. Mégsem differenciálódnak, mivel egyik mester gén transzkriptuma (mRNS-e) sem éri el az ehhez szükséges kritikus mennyiséget a sejtekben *(4. ábra)*. (Ugyanez igaz a szöveti őssejtek felszínén expresszálódó morfogén-, citokin- és kemokinreceptorokra is). A szöveti őssejtek tehát potenciálisan sokféle genetikai program megvalósítására képesek. A döntés, hogy e lehetőségek közül adott esetben melyik realizálódik – azaz milyen irányba kezd differenciálódni a sejt –, az elsősorban az őssejt közvetlen környezetéből érkező jelzésektől (morfogének, növekedési faktorok stb.) függ. Ezeket a jelzéseket az őssejt feldolgozza, integrálja, majd meghozza döntését. Lényegében hasonló a helyzet az „elkötelezett" elődsejtek esetében is (14, 17, 33).



4. ábra: A genetikai promiszkuitás molekuláris háttere
Két lehetséges modell. **(A)** Egy őssejt egyszerre több sejtfejlődési sor genetikai programját (mesterszabályozó génjeit) expresszálja. A képződő mRNS-ek mennyisége azonban nem elegendő ahhoz, hogy a sejtek akár az egyik, akár a másik irányba differenciálódni kezdjenek. **(B)** A sejtekben folyamatos fluktuáció zajlik. Pillanatról pillanatra változik, hogy csak egy, vagy egyszerre többféle mesterszabályozó gén mRNS-e képződik a sejtmagban? Amíg valamilyen meghatározó külső jelzést nem kap a sejt, ez a dinamikus egyensúly fennmarad, és nem születik döntés a differenciálódás irányáról

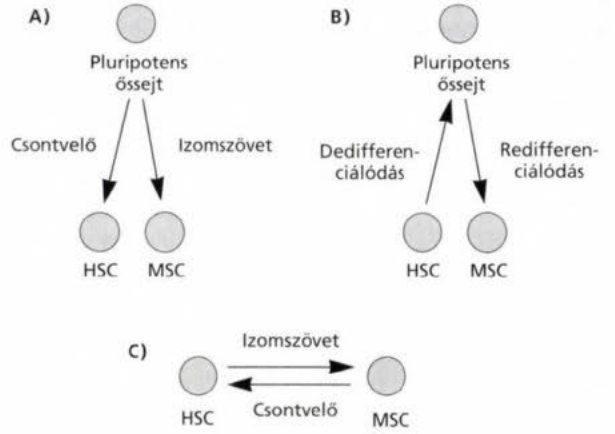
Maga az elkötelezettség tehát minden szinten – legyen szó multipotens őssejtekről vagy elődsejtekről – relatív fogalom. A lymphoid elődsejtek IL-2 és granulocyta-macrophag kolóniastimuláló faktor jelenlétében myeloid elődsejtekké alakulnak *in vitro* kultúrában (20). A B-sejt fejlődési sor mesterregulátora a *Pax5* gén. Az általa kódolt Pax5 transzkripciós faktor hiányában (*Pax5* –/– knock out egerekben) a B-lymphocyták fejlődése a késői pro-B-sejt-stádiumban megáll. Az immunglobulin nehéz lánc génátrendeződés a folyamat első lépése, egy diverzitás és egy joining szekvencia összekapcsolódása (D_HJ_H joining) után elakad. Azt várnánk, hogy az ilyen *Pax5* –/– pro-B-sejtek életképtelenek. Ezzel szemben csontvelői stromasejtekre ültetve, nagy mennyiségű IL-7 jelenlétében önfenntartó osztódásba kezdenek *in vitro* kultúrában. Ha az IL-7-et fokozatosan különböző más – elsősorban myeloid irányú differenciálódást indukáló – citokinekkel helyettesítik a kultúrákban, a Pax5-hiányos pro-B-sejtekből granulocyták, dendriticus sejtek, macrophagok, osteoclastok és NK-sejtek keletkeznek. A normális B-sejtfejlődés során tehát a Pax5 fehérje valószínűleg kettős szerepet játszik. Egyrészt elősegíti a B-sejt-specifikus gének expresszióját, másrészt – és talán ez a fontosabb – gátolja a többi lympho-haematopoeticus sejtfejlődési sor mesterregulátor génjeinek kifejeződését a pro-B-sejtekben, azaz csökkenti a sejtek genetikai promiszkuitását (30). Hasonló jelenséget figyelhetünk meg a neuronalis őssejtek leánysejtjeinek elkötelezetté válása során is. Az ún. proneuronalis gének – *Mash1*, *Math3* és *Neurogenin* – olyan bHLH típusú transzkripciós faktorokat kódolnak, amelyek – többek között – a gliogenesis gátlásával biztosítják a megfelelő számú leánysejt neuronalis irányú differenciálódását (29).

A szöveti őssejtek plaszticitásának lehetséges mechanizmusa(i)

A szöveti őssejtek nem ortodox plaszticitásának mechanizmusát nem ismerjük. Minden, az ilyen típusú plaszticitás létezésére utaló adat *in vivo* állatkísérletekből és csontvelő-transzplantáción átesett betegek vizsgálatából származik. Elsősorban myeloablativ vagy myelosuppressiv kezelés (besugárzás és/vagy kemoterápia) után csontvelői sejtekkel oltott egerekben, patkányokban és betegekben jelennek meg donor eredetű hepatocyták, gliasejtek és neuronok (21, 22, 27). *In vitro* kultúrában még soha, egyetlen nem ortodox őssejtátalakulást sem sikerült megfigyelni. Így a folyamat mechanizmusát illetően is csak találgatásokra vagyunk utalva. Modelleket tudunk alkotni, amelyek többé-kevésbé megfelelnek a rendelkezésünkre álló adatoknak, de természetesen egyik ilyen modell sem tökéletes vagy kizárólagos *(5. ábra)*.

„A" modell: egységes őssejtelmélet

Lehetséges, hogy minden szövetünkben vannak olyan rendkívül fiatal, a csíralemezek kialakulása előtti állapotban „szunnyadó" vagy inkább lassan osztódó pluripotens őssejtek, amelyek az őket körülvevő mikrokörnyezettől függően még bármilyen irányba képesek differenciálódni *(5. A ábra)*. Haematopoeticus, myogen vagy neuronalis őssejtek helyett tehát inkább a vérképzőrendszerben, az izomzatban, a központi idegrendszerben és más szövetekben található őssejtkompartmentekről beszélhetünk, amelyek pluripotens sejteket is tartalmaznak (45). Ez a modell elsősorban azért vonzó, mert rendkívül egyszerű. Az is kétségtelen, hogy vannak a szervezetünkben olyan – igaz nem szomatikus – őssejtek, amelyeknek az eredete és fejlődése egyaránt független a három csíralemeztől. Ilyenek a primordialis csírasejtek.



5. ábra: Az őssejt plaszticitás lehetséges mechanizmusai
(A) Minden szövetben, így a csontvelőben és az izomban is van egy kis, az embrionális fejlődés korai szakaszából származó őssejt-populáció, amely pluripotens sejtekből áll. **(B)** A szöveti őssejtek, ha mikrokörnyezetük megváltozik, képesek dedifferenciálódni, majd az új niche-nek megfelelő irányba redifferenciálódni. **(C)** Egy szöveti őssejt a külső feltételek megváltozása esetén közvetlenül – transzdetermináció révén – képes más típusú szöveti őssejtté alakulni.
HSC = haematopoeticus őssejt; MSC = myogen őssejt

A primordialis csírasejtek alkalikus foszfatáz enzimet (AF) expresszálnak, így vándorlásuk elvben viszonylag könnyen követhető a fiatal embrióban. Mégsem tudjuk pontosan, hogy mikor és hol alakulnak ki az első csírasejtek. Mint önálló entitás, a primordialis csírasejtek csak a megtermékenyítés után 7,2 nappal, az extraembrionális mesodermában mutathatók ki. Szomatikus szövetek kialakításában nem vesznek részt, tehát korlátozott differenciálódási képességű őssejtek (45). *In vitro* kultúrában azonban néhány napos – FGF és LIF egyidejű jelenlétében végzett – tenyésztés után pluripotensekké válnak. Az ilyen kultúrákból kikerülő „primordialis csírasejtek" blastocystába oltva bármilyen szövetté képesek differenciálódni (28).

Molekuláris biológiai vizsgálatok szerint az Oct4 transzkripciós faktor – ez a két DNS-kötő-hellyel rendelkező fehérje – minden toti- és pluripotens őssejtben megtalálható. Legjobb tudomásunk szerint soha, senki, semmilyen szöveti őssejtben nem tudott Oct4 fehérjét kimutatni, tehát a szöveti őssejtek között – ennek alapján – aligha lehetnek pluripotens sejtek (34). Ugyanakkor, ritka sejtekről és egy transzkripciós faktorról lévén szó, ha nem tudjuk kimutatni, az nem feltétlenül azonos a ninccsel.

Végül hadd legyen egy – a megfelelő kísérleti eredmények hiányában ma még kissé spekulatív – megjegyzésünk. Ha lennének a szöveteinkben pluripotens őssejtek (is), akkor legalább az ontogenezis egyes szakaszaiban és/vagy súlyos sérülés(ek) után ki kellene tudnunk mutatni ezeknek a sejteknek a mobilizációját és a szövetek közötti migrációját. Erre utaló nyomokat pedig a – hangsúlyozzuk, hogy kevés ilyen irányú kísérlet során – még nem találtak (4).

„B" modell: dedifferenciálódás és redifferenciáció

Jóval merészebbnek tűnik ez, a szöveti őssejtek de- és redifferenciálódásán alapuló modell *(5. B ábra)*. Főként azért, mert a differenciálódási folyamat(ok) visszafordíthatatlansága sokáig a fejlődéstan egyik alaptörvényének számított. Dolly és a többi klónozott állat megszületése óta erről már nincs szó (48). Ráadásul, mint az előző részben már láttuk, a primordialis csírasejtek FGF és LIF jelenlétében dedifferenciálódnak és pluripotens őssejtekké alakulnak *in vitro* kultúrában (28). Néhányan feltételezik, hogy ugyanezzel magyarázható a neuronalis őssejtek egyes kísérletekben megfigyelt rendkívüli plaszticitása (blastocystába oltva mindhárom csíralemez irányába képesek differenciálódni), hiszen ezek a sejtek is *in vitro* kultúrából (neuroszférákból) származnak (5). E feltételezést igazolni vagy egyértelműen cáfolni majd csak akkor lehet, ha a vitatott kísérleteket frissen szeparált neuronalis őssejtekkel is meg tudjuk ismételni.

A dedifferenciálódás azonban *in vivo* sem ismeretlen jelenség. A vázizmok fejlődését a MyoD családba tartozó, bHLH típusú transzkripciós faktorok, az ún. myogen szabályozó fehérjék (MRF = myogenic regulatory factors) irányítják. A myogen őssejtek a Myf5 és a MyoD expressziójával válnak gyorsan osztódó myoblastokká. Van azonban egy gén, a homeodomén tartalmú fehérjét kódoló *Msx1*, amely – legalábbis a regeneráció kutatóinak többsége szerint – képes megállítani, sőt visszafordítani a myogenesist. Azt jól tudjuk, hogy a halak és kétéltűek egy része képes pótolni elvesztett végtagjait (úszót, lábat). (Emberben ez a regenerációs képesség az utolsó ujjpercekre korlátozódik, és azokra is csak nagyon fiatal – 1–2 éves – korig). Feltételezik, hogy a csonkulás helyén a hámsejtek nagy mennyiségű FGF-et termelnek. Az FGF a környező izomrostokban *Msx1* expressziót indukál, és a rostok dedifferenciálódnak. (A gerincesek többségében ez a jeltovábbító út nem vagy csak nagyon fiatal korban működik). Blasztéma keletkezik – olyan plaszikus sejtek (őssejtek?) halmaza –, amiből hamarosan kifejlődik az új végtag. Csontok, erek, izmok, idegek keletkeznek, és mindez dedifferenciálódott izomból (15, 42).

A legelszántabb őssejt-„hívők" szerint viszont minek beszélünk dedifferenciálódásról, amikor minden „felvilágosult szakember" tudja, hogy a normális növekedés és később a fizikai megterhelés – például sport vagy testépítés – során a kísérősejtekből keletkeznek az új izomrostok. A kísérősejtek két polipeptid hormon, a hepatocyta növekedési faktor (HGF = hepatocyte growth factor) és/vagy az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1 = insulin-like growth factor-1) hatására kezdenek osztódni, majd differenciálódnak és új izomrostokká egyesülnek. Nyilván a regenerációs folyamat(ok) is a kísérősejtekből indulnak ki. (Azt általában nem említik, hogy még a kísérősejtek eredetével sem vagyunk tisztában) (42). Pedig a dedifferenciálódáson alapuló, illetve a kísérősejtekre visszavezethető regeneráció és növekedés korántsem zárják ki egymást. Elképzelhető – de ez még csak spekuláció – hogy az izmok növekedésében és kisebb sérülések utáni regenerációjában valóban a kísérősejtek játsszák a főszerepet (ez történik a legtöbb állat és az ember izomzatában is), de egy teljes végtag pótlása meghaladja e sejtek lehetőségeit.

Végül még egy megjegyzés. A szöveti őssejtek nem ortodox plaszticitásának a kifejeződése – az or-

todox folyamathoz képest – meglehetősen időigényes. Ha besugárzott egerekbe haematopoeticus vagy neuronalis őssejteket oltanak, a recipiens állatokban donor eredetű vérképzés alakul ki. A donor eredetű vérsejtek azonban hetekkel előbb jelennek meg a haematopoeticus őssejtekkel transzplantált egerek keringésében, mint a neuronalis őssejtekkel oltott állatokéban. Vagyis a neuronalis őssejteknek időre van szükségük ahhoz, hogy elkötelezettségük iránya (neuronalis vs haematopoeticus) megváltozzon (3). Semmiképpen sem zárható ki tehát, hogy a szöveti őssejtek nem ortodox plaszticitásának a hátterében a megváltozott mikrokörnyezetbe (nichebe) került őssejtek de- majd redifferenciálódása áll.

„C" modell: transzdifferenciálódás

A transzdifferenciálódás nem ismeretlen jelenség a patológusok számára. Vesefibrosis során például a vesetubulusok hámsejtjei myofibroblastokká alakulnak (epithelialis → mesenchymalis transzdifferenciálódás) és így a vese működésképtelenné válik. Más szervek – a tüdő, a máj – fibrosisának is hasonló a mechanizmusa (40). A transzdifferenciálódás azonban nem csak beteg sejtekben tanulmányozható. Nagyon hasonló jelenséget tudunk előidézni az ecetmuslinca ún. imaginális korongjaiban is.

A *Drosophila* lárva testét az embrionális eredetű sejtek endomitózisa révén keletkező poliploid sejtek alkotják. Ugyanakkor kis – szintén embrionális eredetű – sejtcsoportok (~40–50 sejtből álló fészkek) a lárvában is diploidok maradnak. Ezek az imaginális szervek primordiumai, az ún. imaginális korongok, amelyekből majd kialakulnak a kifejlett muslinca szervei. A lárvában tehát az imágó minden szervének (lábak, szárnyak, szemek, antennák, ivarszervek stb.) a kezdeménye megtalálható diploid sejtcsoportok formájában.

Ezeknek az imaginális korongoknak a sorsa genetikailag szigorúan meghatározott (determinált), az egyes lábaknak megfelelő korongokból például csak az adott láb, az antennakorongokból csak a megfelelő antenna alakulhat ki. Így ha egy lábkorongot eltávolítunk az eredeti helyéről és a lárva fejébe ültetjük át, a metamorfózis után olyan légy bújik ki a bábból, amelynek egyik lába a fején van. A láb imaginális korong tehát a transzplantáció után az új környezetben is megőrizte az identitását (determináltságát). Egészen más eredményt kapunk, ha a lábkorongot először feldaraboljuk, a darabokat egy-egy kifejlett ecetmuslinca testébe ültetjük, hagyjuk őket növekedni (regenerálódni), és csak ezután végezzük el a transzplantációt. A lárvák fejébe ültetett, regenerálódott korongok egy részéből ilyenkor már feji szervek, antennák vagy szemek fejlődnek ki. Ezt a jelenséget nevezzük transzdeterminációnak (44).

A transzdetermináció és a szöveti őssejtek plaszticitása tehát egyaránt a sejtek elkötelezettségének megváltozására visszavezethető jelenségek. Mindkettő csak regeneratív sejtosztódás során (illetve azt követően) figyelhető meg, és egyik sem jár átmeneti (két különböző sejtfejlődési sorra jellemző markereket egyidejűleg hordozó) sejtalakok megjelenésével (44). Lehetséges tehát, hogy a szöveti őssejtek nem ortodox plaszticitása a sejtek megváltozott környezeti feltételek hatására bekövetkező transzdifferenciálódásával magyarázható. Csak a következő években fog kiderülni, hogy a fenti három modell mely elemei helytállóak, azaz pontosan mi az őssejtek nem ortodox plaszticitásának magyarázata.

Néhány záró gondolat

Mit profitál(hat) mindebből a gyakorlati orvoslás? A választ három részre kell bontanunk. Egyrészt minden őssejtekkel foglalkozó fórumon – szóban és írásban – visszatér egy közhely: „új korszak kezdődik a transzplantációs medicinában". Természetesen mint minden közhelyben, ebben is van igazság, de a szöveti őssejtek átültetése – legalábbis a haematopoeticus őssejtek esetében – korántsem újdonság. A csonvelő-transzplantáció több évtizedes múltra visszatekintő, elfogadott terápiás eljárás. Ugyanakkor pont a haematopoeticus őssejtátültetések kapcsán szerzett, nemritkán keserű tapasztalatok figyelmeztetnek arra, hogy a többi – kevésbé ismert és jóval nehezebben hozzáférhető – szöveti őssejt transzplantációs célú felhasználása korántsem ígérkezik túl egyszerűnek. Így erre néhány évet még biztosan várni kell. Pillanatnyilag sokkal reálisabbnak tűnik szövetek és egyszerűbb szervek (protézisek) előállítása (szívbillentyű, ízületek, porckorongok stb.) az őssejtekből *in vitro* kultúrában. Ez ma a biotechnológiai ipar egyik legígéretesebb területe (ún. tissue engineering). Az igazi áttörést azonban az jelentené, ha sikerülne „rávenni" a szervezetet, hogy maga javítsa ki a sérüléseit, pótolja a betegség, baleset, vagy egyszerűen öregedés következtében elvesztett sejtjeit (body, healthy self). Ehhez nem kell izolálni, tisztítani és *in vitro* kultúrában tartani az őssejteket. Nincs szükség nehezen felkutatható donorra és a recipiens immunrendszerének gátlására. Ha egyszer az őssejtek ott vannak minden szövetben, akkor „csak" tudni kell őket – a megfelelő helyen és időben – aktiválni. (Az ősejteket is érintő, öröklött betegségben szenvedőkben ez a módszer természetesen nem alkalmazható). Azaz meg kell tanulnunk, hogyan irányíthatjuk az őssejtek osztódását és differenciálódát a saját mikrokörnyezetükben *in vivo*. Ez egy nagyszabású, több évtizedre szóló kutatási program, de az e területen elért legkisebb eredmény is biztosan megéri a szellemi és anyagi ráfordítást. Végezetül annyit még hadd jegyezzünk meg, hogy a szöveti őssejtek terápiás felhasználása során nem merülnek fel olyan – mostanában hatalmas viharokat kavaró – etikai és erkölcsi kérdések, mint az embrionális őssejtekkel kapcsolatban.

Köszönetnyilvánítás: Ez a munka az OTKA (T030205) támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Alison, M. R., Poulsom, R., Jeffery, R. és mtsai:* Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. Nature, 2000, *406*, 257. – 2. *Anderson, D. J.:* Stem cells and pattern formation in the

nervous system: the possible versus the actual. Neuron, 2001, *30*, 19-35. – 3. *Bjornson, C. R. R., Rietze, R. L., Reynolds, B. A. és mtsai:* Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. Science, 1999, *283*, 534-537. – 4. *Chai, Y., Jiang, X., Ito, Y. és mtsai:* Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. Development, 2000, *127*, 1671-1679. – 5. *Clarke, D. L., Johansson, C. B., Wilbertz, J. és mtsai:* Generalized potential of adult neural stem cells. Science, 2000, *288*, 1660-1663. – 6. *Dailey, L., Basilico, C.:* Coevolution of HMG domains and homeodomains and the generation of transcriptional regulation by Sox/POU complexes. J. Cell. Physiol., 2001, *186*, 315-328. – 7. *Degar, B. A., Baskaran, N., Hulspas, R. és mtsai:* The homeodomain gene Pitx2 is expressed in prinitive hematopoietic stem/progenitor cells but not in their differentiated progeny. Exp. Hematol., 2001, *29*, 894-902. – 8. *Eglitis, M. A., Mezey, E.:* Hematopoietic cells differntiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1997, *94*, 4080-4085. – 9. *Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T. és mtsai:* Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat. Med., 1998, *4*, 1313-1317. – 10. *Goodell, M. A., Brose, K., Paradis, G. és mtsai:* Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. J. Exp. Med., 1996, *183*, 1797-1806. – 11. *Gussoni, E., Soneoka, Y., Strickland, C. D. és mtsai:* Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. Nature, 1999, *401*, 390-394. – 12. *Hall, F. L., Han, B., Kundu, R. K. és mtsai:* Phenotypic differentiation of TGF-b1-responsive pluripotent premesenchymal prehematopoietic progenitor (p4 stem) cells from murine bone marrow. J. Hematother. Stem. Cell. Res., 2001, *10*, 261-271. – 13. *Hu, G., Lee, H., Price, S. M. és mtsai:* Msx homeobox genes inhibit differentiation through upregulation of cyclin D1. Development, 2001, *128*, 2373-2384. – 14. *Hu, M., Krause, D., Greaves, M. és mtsai:* Multilineage gene expression precedes commitment in the hemopoietic system. Genes Dev., 1997, *11*, 774-785. – 15. *Hughes, S. M.:* Muscle development: reversal of the differentiated state. Curr. Biol., 2001, *11*, R237-R239. – 16. *Jackson, K. A., Mi, T., Goodell, M. A.:* Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1999, *96*, 14482-14486. – 17. *Jan, Y. N., Jan, L. Y.:* Asymmetric cell division. Nature, 1998, *392*, 775-778. – 18. *Johansson, C. B., Momma, S., Clarke, D. L. és mtsai:* Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. Cell, 1999, *96*, 25-34. – 19. *Jones, L.:* Stem cells: so what's in a niche? Curr. Biol., 2001, *11*, R484-R486. – 20. *Kondo, M., Scherer, D. C., Miyamoto, T. és mtsai:* Cell-fate conversion of lymphoid-committed progenitors by instructive actions of cytokines. Nature, 2000, *407*, 383-386. – 21. *Krause, D. S., Theise, N. D., Collector, M. I. és mtsai:* Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. Cell, 2001, *105*, 369-377. – 22. *Lagasse, E., Connors, H., Al-Dhalimy, M. és mtsai:* Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. Nat. Med., 2000, *6*, 1229-1234. – 23. *Lowenstein, D. H., Parent, J. M.:* Brain, heal thyself. Science, 1999, *283*, 1126-1127. – 24. *Magli, M. C., Largman, C., Lawrence, H. J.:* Effects of HOX homeobox genes in blood cell differentiation. J. Cell. Physiol., 1997, *173*, 168-177. – 25. *Maine, E. M.:* A conserved mechanism for post-transcriptional gene silencing? Genome Biol., 2001, *1*, 1018.1-1018.4. – 26. *McKay, R.:* Stem cells in the central nervous system. Science, 1997, *276*, 66-71. – 27. *Mezey, E., Chandross, K. J., Harta, G. és mtsai:* Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. Science, 2000, *290*, 1779-1782. – 28. *Morrison, S. J.:* Stem cell potential: can anything make anything? Curr. Biol., 2001, *11*, R7-R9. – 29. *Nieto, M., Schuurmans, C., Britz, O. és mtsa:* Neural bHLH genes control the neuronal versus glial fate decision in cortical progenitors. Neuron 2001, *29*, 401-403. – 30. *Nutt, S. L., Heavey, B., Rolink, A. G. és mtsa:* Commitment to the B-lymphoid lineage depends on the transcription factor Pax5. Nature, 1999, *401*, 556-562. – 31. *Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S. és mtsai:* Bone marrow cells regenerate infarcted nyocardium. Nature, 2001, *410*, 701-705. – 32. *Pang, W.:* Role of muscle-derived cells in hematopoietic reconstitution of irradiated mice. Blood, 2000, *95*, 1106-1108. – 33. *Papayannopoulou, T., Priestley, G. V., Rohde, A. és mtsai:* Hemopoietic lineage commitment decisions: in vivo evidence from transgenic mouse model harboring μLCR-βpro-LacZ as a transgene. Blood, 2000, *95*, 1274-1282. – 34. *Pesce, M., Schöler, H. R.:* Oct-4: getekeeper in the beginning of mammalian development. Stem. Cells, 2001, *19*, 271-278. – 35. *Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C. és mtsai:* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science, 1999, *284*, 143-147. – 36. *Prockop, D. J.:* Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science, 1997, *276*, 71-74. – 37. *Rao, M. S., Mattson, M. P.:* Stem cells and aging: expanding the possibilities. Mech. Ageing. Dev., 2001, *122*, 713-734. – 38. *Scheffler, B., Horn, M., Blumcke, I. és mtsai:* Marrow-mindedness: a perspective on neuropoesis. Trends. Neurosci., 1999, *22*, 348-357. – 39. *Sharma, A. K., Nelson, M. C., Brandt, J. E. és mtsai:* Human CD34$^+$ stem cells express the hiwi gene, a human homologue of the Drosophila gene piwi. Blood, 2001, *97*, 426-434. – 40. *Strutz, F., Müller, G. A.:* Transdifferentiation comes of age. Nephrol. Dial. Transplant., 2001, *15*, 1729-1731. – 41. *Torrente, Y., Tremblay, J-P., Pisati, F. és mtsai:* Intraarterial injection of muscle-derived CD34$^+$Sca-1$^+$ stem cells restores dystrophin in mdx mice. J. Cell. Biol., 2001, *152*, 335-348. – 42. *Tsonis, P. A.:* Regeneration in vertebrates. Dev. Biol., 2000, *221*, 273-284. – 43. *Watt, F. M., Hogan, B. L. M.:* Out of Eden: stem cells ad their niches. Science 2000, *287*, 1427-1430. – 44. *Wei, G., Schubiger, G., Harder, F. és mtsa:* Stem cell plasticity in mammals and transdetermination in Drosophila: common themes? Stem. Cells, 2000, *18*, 409-414. – 45. *Weissman, I. L.:* Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell, 2000, *100*, 157-168. – 46. *Whetton, A. D., Graham, G. J.:* Homing and mobilization in the stem cell niche. Trends Cell. Biol., 1999, *9*, 233-238. – 47. *Whetton, A. D., Spooncer, E.:* Role of cytokines and extracellular matrix in the regulation of haemopoietic stem cells. Curr. Opin. Cell. Biol., 1998, *10*, 721-726. – 48. *Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J. és mtsai:* Viable offsprings derived from fetal and adult mammalian cells. Nature, 1997, *385*, 810-813. – 49. *Woodbury, D., Schwarz, E. J., Prockop, D. J. és mtsa:* Adult human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. J. Neurosci. Res., 2000, *61*, 364-370. – 50. *Zhou, S., Schuetz, J. D., Bunting, K. D. és mtsai:* The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. Nature Med. 2001, *7*, 1028-1034.

(Uher Ferenc dr., *Budapest*, Pf. 424. 1519)

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 lézer in situ keratomileusis műtétek során szerzett tapasztalataink

Nagy Zoltán Zsolt dr.[1], Resch Miklós dr.[1], Czumbel Norbert dr.[1], Kovács Andrea dr.[2], Kelemen Edit dr.[2] és Süveges Ildikó dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Szemészeti Klinika (igazgató: Süveges Ildikó dr.)[1]
Optik-Med Szemészeti Lézercentrum, Budapest (orvosigazgató: Fekete Zsolt dr.)[2]

Célkitűzés: A lézer in situ keratomileusis (LASIK-) műtét eredményeinek értékelése a különböző dioptriacsoportokban. *Beteganyag és módszer:* 68 LASIK műtétet végeztünk a következő csoportosításban: 1. csoport (–3,0-tól–6,0 D-ig) n = 14; 2. csoport (–6,25 D-tól –9,0 D-ig) n = 29; 3. csoport (–9,25 D-tól –14,0 D-ig) n = 13; 4. csoport (hypermetropiás szemek +1,75 D-tól +7,5 D-ig) n = 12. A szerzők a LASIK-lebenyt Moria CB manuális mikrokeratommal készítették, a lebenyvastagság 130 μm volt. A fénytörést változtató fotorefraktív kezelések az Asclepion-Meditec MEL 70 G-Scan „flying spot" excimer lézerrel történtek. A követési idő 6 hónap. *Eredmények:* A preoperatív korrekció a kezelés hatására az 1. csoportban –4,45 D ± 0,93 D-ról (SE = szferikus ekvivalens) –0,04 D ± 0,13 D-ra, a 2. csoportban –7,81 D ± 0,98 D (SE)-ról –0,56 D ± 0,9 D-ra, a 3. csoportban –11,33 D ± 1,97 D (SE)-ról –1,88 D ± 1,64 D-ra, és a 4. csoportban +4,67 D ± 1,67 D (SE)-ról +0,24 D ± 0,50 D-ra csökkent 6 hónappal a LASIK után. A legjobb korrigált látóélesség értéke a 2. csoportban 4 szemnél, a 3. csoportban 2 szemnél csökkent 2, vagy több tizeddel, az 1. és 4. csoportokban egy esetben sem csökkent annak értéke. A legjobb korrigált látóélesség a 2. csoportban 1 szemnél, a 3. csoportban 2 szemnél javult 2 vagy több tizeddel, az 1. és 4. csoportokban ilyen változás nem történt. Három szem kapcsán intraoperatív, 1 szem esetében korai posztoperatív szövődményt észleltek. Intraoperatív szövődményként 2 esetben inkomplett lebeny, 1 esetben lebenyvesztés történt. A korai posztoperatív időszakban 1 szemnél enyhe diffúz interstitialis keratitis lépett fel. *Következtetések:* A LASIK-műtét minden dioptriacsoportban szignifikánsan csökkentette a preoperatív korrekció értékét. A módszert hatásosnak, biztonságosnak és tartósnak találták a féléves követési időben. Alkalmazását a potenciális intra- és korai posztoperatív szövődmények lehetősége miatt elsősorban a –6,0 D feletti myopiás/myop astigmiás szemek kezelésére ajánlják.

Kulcsszavak: LASIK, PRK, hatásosság, eredményesség, biztonságosság, jósolhatóság

Experiences with laser in situ keratomileusis (LASIK). *Aim of the study:* to evaluate the results of laser in situ keratomileusis (LASIK) in groups with different refractive errors. *Patients and methods:* 68 LASIK procedure have been performed in the following patient groups: Group 1 (–3.0 D to–6.0 D) n=14; Group 2 (–6.25 D to–9.0 D) n=29; Group 3 (–9,25 D to–14.0 D) n=13; Group 4 (eyes with hyperopic refractive error between +1.75 D and +7.5 D) n=12. A Moria CB manual mikrokeratom was used, flap thickness was 130 μm. Excimer laser treatment was carried out with Asclepion-Meditec MEL 70 G-Scan flying spot excimer laser. Follow-up time is 6 months. *Results:* The preoperative correction decreased in Group 1. from –4.45 D ± 0.93 D (SE=spherical equivalent) to –0.04 D ± 0.13 D, in Group 2. from –7.81 D ± 0.98 D (SE) to –0.56 D ± 0.9 D, in Group 3. from –11.33 D ±1.97 D (SE) to –1.88 D ± 1.64 D, and in Group 4. from +4.67 D ± 1.67 D (SE) to +0.24 D ± 0.50 D 6 months following LASIK. The best spectacle corrected visual acuity (BSCVA) decreased by 2 or more Snellen lines in 4 eyes in Group 2, in 2 eyes in Group 3, and there was no change in Group 1 and Group 4. BSCVA improved by 2 or more Snellen lines in one eye in Group 2, in 2 eyes in Group 3 and there was no change in Group 1 and in Group 4. *Conclusions:* The preoperative correction decreased significantly following LASIK procedure in each patient group. The method was found to be effective, safe and durable during the 6 months follow-up. Application is recommended especially in eyes with a refractive error higher than –6.0 D due to possible intra- and early postoperative complications.

Key words: LASIK, PRK, effectivity, safety, predictability

A lézer in situ keratomileusis (LASIK), mint refraktív sebészeti eljárás a kilencvenes évek második fele óta alkalmazott módszer (2). Története 1949-re nyúlik vissza, amikor *Joachim Barraquer* először próbálta ki nagyfokú myopiás anisometropia kezelésére. Egy megfelelően kialakított vágóeszköz segítségével a szaruhártya külső harmadát lap szerint lemetszette, majd fagyasztásos köszörüléssel a lemetszett szaruhártyát elvékonyította. A vékonyítás történhe-

Rövidítések: LASIK = lézer in situ keratomileusis; PRK = excimer lézeres fotorefraktiv keratectomia

tett a maradó cornearészleten (a stromaágyban) is, azonban a lemetszett lebeny vékonyítása kevésbé volt veszélyes. A vékonyított lebenyt ezután visszahelyezte eredeti helyére, és a gyógyulás után a megváltozott refrakciót ellenőrizte. Természetesen a megfelelő mikrosebészeti módszerek és matematikai algoritmusok hiányában az eljárás nem lehetett olyan pontos, mint az napjainkban már követelmény, ezért széles körben nem terjedhetett el a módszer. Néhány évtized múlva *Werblin* vezette be az epikeratophakia nevű módszert, amelynek során a szaruhártya törőerejét kívánták növelni, vagyis a veleszületett szürkehályog műtéteinek során az eltávolított szemlencse törőerejét pótolni (átlagosan +12,0 D) (25). Az eljárás során donor corneából származó megfelelő vastagságú szövetet ültettek át a recipiens corneára, növelve annak törőerejét. Természetesen ez a módszer is pontatlanabb volt a ma alkalmazott követelményrendszernél, sok esetben nem tudta megakadályozni az amblyopia kifejlődését, valamint az immunológiai rejekció veszélyének nem elhanyagolható szempontjai miatt sem tudott széles körben elterjedni.

A 90-es évek első felében a fotorefraktív keratectomia (PRK) hozott nagy áttörést a refraktív sebészet vonatkozásában. A módszerről már több alkalommal is beszámoltunk ennek az újságnak a hasábjain is (9, 12, 13). Jelen közleményben a legújabb, ún. LASIK-módszer során szerzett tapasztalatainkat értékeljük.

Betegek és módszerek

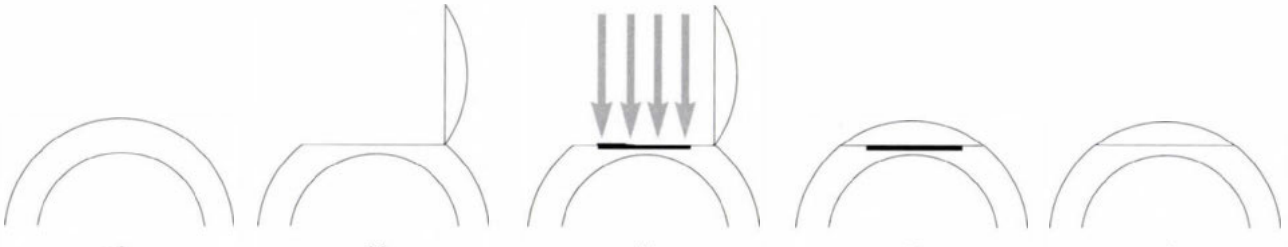
2000 szeptembere és 2001 márciusa között 35 páciens 68 szemén végeztünk LASIK-beavatkozást. A páciensek átlagos életkora 32,8 ± 9,8 év volt. A preopeatív dioptriaértékek alapján a következő kezelési csoportokat állítottuk fel: 1. csoport: –1,0-tól–6,0 D (n = 14); 2. csoport: –6,1 D-tól–9,0 D-ig (n = 29); 3. csoport: –9,0 D feletti szemek (n = 13); 4. csoport: hypermetropiás szemek (n = 12). A csoportok tartalmazzák az astigmiás fénytörési hibával rendelkező szemeket is, ezért a statisztikai összesítés megkönnyítése érdekében a szferikus ekvivalens (SE) értékkel (sph + cyl/2) számoltunk.

A LASIK-műtétek előtt a következő vizsgálatokat végeztük el: korrigálatlan és legjobb korrigált közeli és távoli látóélesség meghatározása, automata refraktometria, topográfia (TMS-III, Tomey, New York, USA), réslámpás vizsgálat, Goldmann-féle applanációs tonometria, szemfenékvizsgálat pupillatágításban, ultrahangos pachymetria (Humphrey Model 850, San Leandro, CA), magas dioptriaértékű myopiás szemek esetén ultrahangos bulbushossz-meghatározás. Amennyiben kontaktlencsét hordtak a páciensek, megkértük őket arra, hogy legalább 3 héttel a műtét előtt ne viseljék azt.

A LASIK-műtétek elvégzésének kontraindikációját képezték: 500 µm alatti centrális corneavastagság, blepharitis, száraz szem szindróma, lagophthalmus, keratoconus, keratoglobus, egyéb corneadystrophiák, angioid streaks, súlyos szemfenéki szövődményekkel együtt járó diabetes mellitus, terhesség, 18 év alatti életkor, progresszív (évi 15%-ot meghaladó) myopia. A páciensekkel ismertettük a műtéttel kapcsolatos lehetséges eredményeket és szövődményeket, a műtétet a kivizsgálástól független időpontban a páciens tájékozott beleegyezésének birtokában végeztük el. A műtétet követően másnap, 3. nap, 5. nap, 1 hónap, 2 hónap, 3 hónap és 6 hónap után ellenőriztük a korrigálatlan és legjobb korrigált látóélesség eredményét, topográfiás vizsgálatot és pachymetriát végeztünk (utóbbit az 5. naptól kezdve). Az eredményeket a 6. hónap eredményei alapján állapítottuk meg. A posztoperatív eredményeket illetően a biztonságosságot (intraoperatív és posztoperatív szövődmények, a legjobb korrigált látóélesség csökkenése, ill. növekedése) a hatásosságot (elért refrakciós hatás, legjobb korrigált látóélesség eléréséhez szükséges korrekció) és a stabilitást (regresszió) állapítottuk meg. Ezenkívül figyelembe vettük a centrális pachymetriás értékek változását is.

A LASIK-kezeléseket Moria CB (Carriazzo Barraquer) (Moria SA, Antony, Franciaország) manuális mikrokeratommal végeztük, amelynek jellemzői a következők: 130 és 160 µm-es lebeny vastagság választható. A preoperatív keratometriás értékek alapján a fixációs gyűrű méretének megválasztását az operatőr dönti el, ezzel szabályozható a keletkező lebeny átmérője 8,0 és 10,0 mm átmérő között (myopiás kezeléseknél kisebb lebenyátmérőt, hypermetropiás kezeléseknél nagyobb lebenyátmérőt kell választanunk). A kés haladását az operatőr manuálisan vezérli. Általában a 3 másodperc körüli lebenykészítési időt ajánlják, mert ennél rövidebb idő alatt vékonyabb, hosszabb idő alatt vastagabb lehet a lebeny *(1. ábra)*.

A lebeny elkészítése előtt a páciens 2 csepp oxybucain-HCl érzéstelenítő cseppet kapott intraoperatív anesztézia céljából. Ezután gencián-ibolya festékkel és Ruiz-féle corneamarker segítségével orientációs vonalakat helyeztünk el a corneára, hogy a műtétek után a lebeny az eredeti he-



1. ábra: A LASIK-műtétek menete. **a)** Az operálandó szaruhártya sematikus képe oldalnézetből. **b)** A 130 µm mélységben képzett lebeny. Ezután a stromaágyban megtörténik a fénytörést változtató refraktív kezelés. **c)** A nyilak az excimer lézersugarat szemléltetik. **d)** A refraktív kezelés után a lebenyt visszahajtja az operatőr az eredeti helyére, az eltávolított szövetmennyiséggel arányosan vékonyabb lesz a centrális szaruhártya. **e)** A gyógyulás utáni szaruhártya oldalnézetből, a vízszintes vonal a korábbi LASIK-metszés vonalának felel meg

lyére visszailleszthető legyen. A szemet fixálógyűrű segítségével negatív nyomás révén rögzítettük. A rögzítés mintegy 60 Hgmm-es nyomást hoz létre a szemgolyóban, ami kissé kiboltosítja a szaruhártyát, vagyis könnyebbé teszi a lebeny elkészítését. A fixálógyűrű méretét a preoperatív keratometriás érték alapján az operatőr választja ki egy megfelelő skálarendszer alapján. Ennek révén a lebeny átmérője jól szabályozható, 8,0 mm és 10,0 mm között a fénytörési hiba jellegének és a szem egyénre jellemző adottságainak (corneaátmérő, keratometriás adat, pachymetria) megfelelően. Magunk általában 8,5 mm lebenyátmérőt alkalmaztunk myopiás kezelések kapcsán, hypermetropiás szemekben 9,0 mm, illetve 9,5 mm-es lebenyátmérőt választottunk. A rögzítőgyűrűn egy rovátka segítségével tudja az operatőr a keletkező lebeny gallérját pozicionálni tetszőleges irányba, az óra járásával megegyezően vagy ellentétesen. Mi a XII órás pozíciót választottuk, hiszen ez az irány egyezik meg a fiziológiás pislogás irányával, vagyis pislogás alkalmával a felső szemhéj finoman lefelé irányítja és rögzíti az elkészített lebenyt. A kezelés megtervezésénél törekedni kell arra, hogy a posztoperatív érintetlen szaruhártya-vastagság mindenképpen 250 µm felett maradjon, a művi ectasia (keratoconus) elkerülése érdekében. A lebeny elkészítése után a szívóerőt oldottuk, amely a beépített automatika révén fokozatosan csökken (kevésbé sérti az ora serrata környékét, így kisebb a retinaszakadás veszélye a nagyfokú myopiás szemekben). A rögzítőgyűrű eltávolítását követően a szemre helyeztünk egy 1,5 mm vastagságú, 13 mm átmérőjű körgyűrűt, amelyet a lézerkészülék aktív szemkövető rendszere érzékelt. A megfelelő dioptriaérték betáplálása után a lebenyt XII óra irányába felhajtottuk, az operációs mikroszkóp koaxiális fényének segítségével az optikai centrumot bejelöltük, majd a szöveti bomlástermékeket elszívó kúp alakú rendszert (CCA = Controlled Cone Aspiration) aktiváltuk, és a dioptriacsökkentő refraktív kezelést elvégeztük.

A refraktív kezelések az Asclepion Meditec MEL 70 G-Scan repülő ponttechnikás excimer lézerkészülékkel (Asclepion Meditec AG, Jena, Németország) történtek. A készülék paramétereit egy korábbi közleményben részletesen ismertettük (13). A kezelés végén az elszívó rendszert és a fémgyűrűt eltávolítottuk a szem felszínéről, a lebenyt visszahajtottuk eredeti helyére. A lebeny alól BSS- (balanced salt solution) oldattal kiöblítettünk a sejttörmeléket, majd az orientációs vonalak segítségével még egyszer ellenőriztük a lebeny helyzetét, majd öt percet vártunk, hogy a szöveti fibronectinek és az endothelpumpa segítségével a lebeny rögzüljön. Posztoperatív kezelésként 5 × tobramycin és 5 × fluorometholone szemcseppet rendeltünk 2 héten át a műtét után, a továbbiakban szemcseppet nem alkalmaztunk.

A posztoperatív kontrollvizsgálatokat az 1., a 3., az 5. napon, majd 1 hónap, 3 hónap, 6 hónap és 12 hónap múlva végeztük. Az eredményeket a 6. hónap adatai alapján hasonlítottuk össze. A látóélesség és a korrekció műtét előtti és utáni értékeit egymintás t-próbával hasonlítottuk össze SPSS 10.0 statisztikai program segítségével.

Eredmények

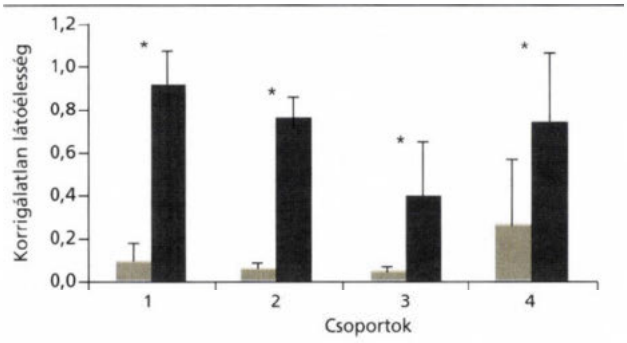
Az eredményeket betegcsoportok szerinti lebontásban adjuk meg, a csoportok refrakciós megoszlását az *1. táblázat* mutatja. A korrekció értékeit a *2. táblázat*, a nyers látóélességet a *2. ábra*, a legjobb korrigált látóélességet a *3. ábra* foglalja össze.

1. táblázat: A kezelési csoportok megoszlása dioptria tartomány szerint (n = 68)

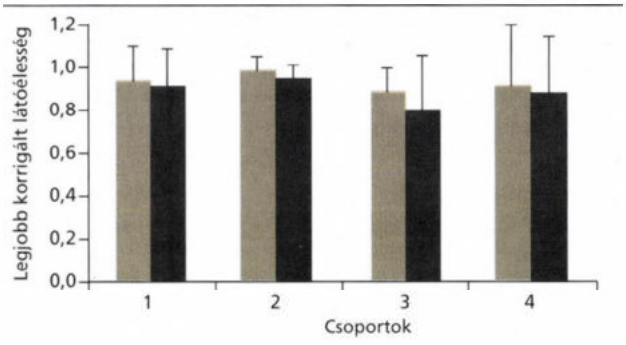
Csoport	Dioptria	Esetszám	%
1.	min.: –3,0, max.: –6,0 D alatt	14	20,6 (14/68)
2.	min.: –6,25 D, max.: –9,0 D	29	42,7 (29/68)
3.	min.: –9,25 D, max.: –14,0 D	13	19,1 (13/68)
4.	min.: +1,75 D, max.: +7,5 D	12	17,7 (12/68)

2. táblázat: A pre- és a 6 hónapos posztoperatív korrekciós igény az egyes kezelési csoportokban (átlag ± SD)

Csoport	Korrekció (D ± D) szferikus ekvivalens	
	preoperatív	posztoperatív (6 hónapos)
1.	–4,45 ± 0,93	–0,04 ± 0,13
2.	–7,81 ± 0,98	–0,56 ± 0,90
3.	–11,33 ± 1,97	–1,88 ± 1,64
4.	+4,67 ± 1,67	+0,24 ± 0,50



2. ábra: A pre- (világos oszlopok) és a 6 hónapos posztoperatív (sötét oszlopok) nyers visus az egyes csoportokban. (* $p < 0,05$)



3. ábra: A pre- (világos oszlop) és a 6 hónapos posztoperatív (sötét oszlop) legjobb korrigált visus az egyes csoportokban

Az 1. csoportban a LASIK-műtét előtti korrekciós igény –4,45 D ± 0,93 D (SE) volt (min.: –3,0 D, max.: –6,0 D). A csoportban a korrigálatlan látóélesség értéke a műtétet megelőzően 0,096 ± 0,07 volt. A megadott korrekcióval a legjobb preoperatív látóélesség átlaga 0,94 ± 0,16 volt. A preoperatív pachymetria értéke 573,0 ± 32,7 µm volt. A műtét eredményeképpen az 1. csoportban a nyers visus értéke 0,91 ± 0,16-ra emelkedett, a legjobb látóélesség eléréséhez szükséges korrekció –0,04 D ± 0,13 D-ra csökkent. A preoperatív és a posztoperatív korrekciós igény közötti statisztikai különbség szignifikáns ($p < 0,05$).

A 2. csoportban a LASIK-műtét előtti korrekciós szükséglet −7,81 D ± 0,98 D (SE) volt (min.: −6,25 D, max.: −9,0 D). A csoportban a korrigálatlan látóélesség értéke a műtétet megelőzően 0,046 ± 0,02 volt. A megadott korrekcióval a legjobb preoperatív látóélesség átlaga 0,976 ± 0,09 volt. A preoperatív pachymetria értéke 558,2 ± 43,9 µm volt. A műtét eredményeképpen a 2. csoportban a nyers visus értéke 0,78 ± 0,27-ra emelkedett, a legjobb látóélesség eléréséhez szükséges korrekció −0,56 D ± 0,90 D-ra csökkent. A preoperatív és a posztoperatív korrekciós igény közötti statisztikai különbség szignifikáns ($p < 0,05$).

A 3. csoportban a LASIK-műtét előtti korrekciós szükséglet −11,33 D ± 5,88 D volt (min.: −9,1 D, max.: −14,0 D). A csoportban a korrigálatlan látóélesség értéke a műtétet megelőzően 0,038 ± 0,02 volt. A megadott korrekcióval a legjobb preoperatív látóélesség átlaga 0,89 ± 0,12 volt. A műtét eredményeképpen a 3. csoportban a nyers visus értéke 0,41 ± 0,28-ra emelkedett, A legjobb látóélesség eléréséhez szükséges korrekció −1,88 D ± 1,64 D-ra csökkent. A preoperatív és a posztoperatív korrekciós igény közötti statisztikai különbség szignifikáns ($p < 0,05$).

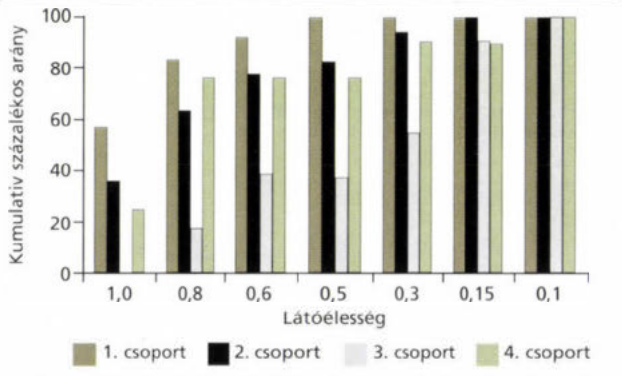
A 4. csoportban a LASIK-műtét előtti korrekciós szükséglet +4,67 D ± 1,67 D volt (min.: +1,75 D, max.: +7,5 D-ig). A csoportban a korrigálatlan látóélesség értéke a műtétet megelőzően 0,27 ± 0,31 volt. A megadott korrekcióval a legjobb preoperatív látóélesség átlaga 0,92 ± 0,28 volt. A műtét eredményeképpen a 4. csoportban a nyers visus értéke 0,76 ± 0,30-ra emelkedett, a legjobb látóélesség eléréséhez szükséges korrekció +0,24 D ± 0,50 D-ra csökkent. A preoperatív és a posztoperatív korrekciós igény közötti statisztikai különbség szignifikáns ($p < 0,05$).

A korrigálatlan látóélesség kumulatív változását a *4. ábra* mutatja. A 0,15 látásélességet az 1. és 2. csoportokba tartozó összes szem, a 3. és 4. csoportokban pedig 1–1 szem kivételével az összes szem elérte. A kisfokban myopiás szemekben (1. csoport) minden szemnél 0,5 vagy annál jobb visust sikerült elérni, míg a közepes fokban myopiás szemekben (2. csoport) az esetek 82,7%-ában; a nagyfokban myopiás esetek csak 38,4%-ban és a hypermetropiás szemek 75%-ban rendelkeztek 0,5 visussal 6 hónappal a LASIK-műtétet követően. A hatásosság értékelésénél az 1,0-t korrekció nélkül látó szemek aránya is igen fontos jellemzője a refraktív sebészeti eljárásoknak. Az 1. csoportban a kezelt szemek korrigálatlan látóélessége 57,1%-ban volt 1,0, a 2. csoportban 34,4%-ban, a 4. csoportban 25% nyers visusa volt 1,0. A 3. csoportban a korrigálatlan látóélesség egy esetben sem érte el 1,0-es értéket.

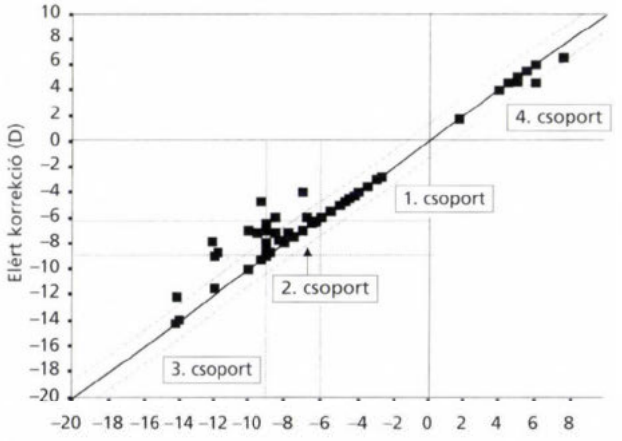
A követési időben egyetlen szemen sem tapasztaltuk a szemnyomás másodlagos emelkedését.

Jósolhatóságon a ± 1,0 D-ás refrakciós tartományba kerülés százalékos arányát értjük. A kezelt dioptriaérték és a 6 hónap után ténylegesen elért dioptriaérték közötti összefüggést az *5. ábra* mutatja. Az 1. csoportban minden szem (100%) ± 1,0 D posztoperatív refrakciós tartományba került; a 2. csoport eseteinek 82,7%-a, a 3. csoport 38,4%-a, valamint a 4. csoport 91,7%-a maradt ± 1,0 D-ás tartományon belül. A rövidlátó szemek esetében túlkorrekció nem történt, alulkorrekció csak a közepes és a nagyfokban rövidlátó szemek csoportjában (2. és 3. csoport), ezek közül a −1,0 D-t összesen 13 szem esetében (30,9%) haladta meg. A hypermetropiás esetekben sem történt túlkorrekció, enyhe (+1,0 D, vagy annál kisebb) alulkorrekció 3 esetben (25%) fordult elő.

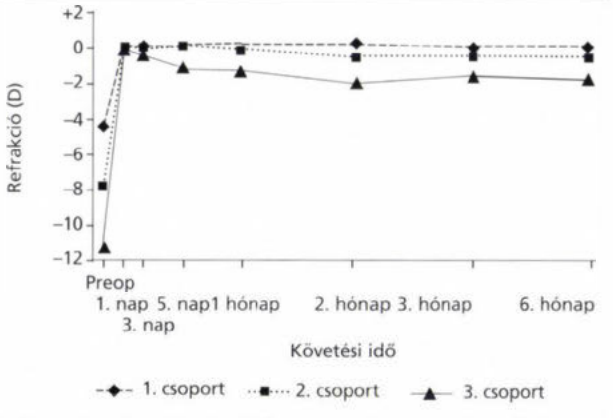
A refrakció stabilitása: a posztoperatív regresszió *(5. és 6. ábrák)* vizsgálatakor azt tapasztaljuk, hogy már a műtétet követő első napon jó korrigálatlan



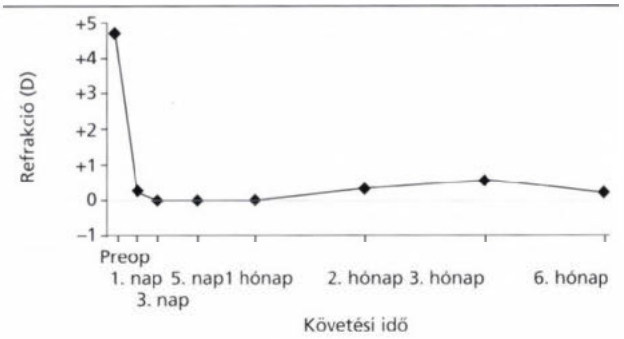
4. ábra: A korrigálatlan látóélesség kumulatív változása a kezelési csoportokban



5. ábra: Jósolhatóság LASIK-műtétek után 6 hónappal



6. ábra: A refrakció stabilitása myopiás szemekben (1–3. csoport) LASIK-műtétet követően



7. ábra: A refrakció stabilitása hypermetropiás szemekben (4. csoport) LASIK-műtétet követően

visus érhető el, amely minden kezelési csoportban enyhe regressziót mutat a követési időben. A rövidlátó (1–3.) csoportokban *(6. ábra)* a kezdeti rövidlátás mértékével arányos a regresszió mértéke, vagyis az 1. csoportban volt a legkisebb és a 3. csoportban volt a legnagyobb. A hypermetropiás (4.) csoportban *(7. ábra)*, hasonlóan a myopokhoz már az 1–3. posztoperatív napon jó refrakciós stabilitás látható, amely enyhe (0,5 D alatti) regressziót mutat az első 6 hónapban.

A biztonságosság értékelésénél a legjobb korrigált látóélesség értékében bekövetkezett változások, valamint a műtét alatti és utáni szövődmények vizsgálata döntő jelentőségű. A LASIK-műtét után az 1. csoportban nem következett be változás a legjobb korrigált látóélesség vonatkozásában, azaz egy szem esetében sem nőtt vagy csökkent ennek értéke 1, vagy több tizeddel a Kettesy-féle decimális rendszerű látásélességet vizsgáló tábla szerint. A LASIK-műtét után a 2. csoportban 2 szem esetében csökkent a legjobb korrigált visus értéke 0,1-del (1 szám a visustáblán); további 4 szemnél 0,2-del vagy több számmal; 1 szemnél emelkedett 0,2-del vagy többel. A 3. csoportban 2 szem esetében csökkent a legjobb korrigált visus értéke 0,1-del; további 2 szemnél 0,2-del, vagy több számmal; 1 szemnél emelkedett 0,1-del; további 2 szemnél 0,2-del vagy többel. A 4. csoportban 4 szem esetében csökkent a legjobb korrigált visus értéke 0,1-del; 2, vagy több tized vesztését, illetve nyerését nem észleltük.

A LASIK-műtétek kapcsán 3 intraoperatív és 1 korai posztoperatív szövődménnyel találkoztunk. Az intraoperatív szövődmények során 2 esetben a keratométert vezető sín megakadása miatt kisebb lebeny keletkezett, mint azt vártuk. Ezen szemek közül a myopiás kezelést el lehetett végezni, a hypermetropiás kezelést azonban a nagyobb (9,0 mm-es) kezelési átmérő miatt el kellett halasztani. Egy másik szemen a szívógyűrű szívó hatásának csökkenése miatt a lebenykészítés fázisa során a szemgolyó elmozdult, azért teljes lebeny képzés („free cap") lett a kezelés következménye (9,0 mm átmérőjű lebenyt szerettünk volna készíteni). A refraktív kezelést (–11,0 D sph/–1,0 D cyl) elvégeztük, majd a lebenyt az orientációs vonalak segítségével eredeti helyére helyeztük vissza. Több időt vártunk a visszatapadásig (kb. 10 percet), a lebeny jól visszatapadt, elmozdulást a későbbiekben sem észleltünk. Egy másik páciensnél az 1. posztoperatív napon finom, diffúz eloszlású lerakódást találtunk a lebeny és a stroma közötti résben, amelyet emelt dózisú helyi szteroid cseppel (óránként prednisolon-acetát) és széles spektrumú helyi antibotikum cseppel (ofloxacine) kezeltünk. A lebeny alatti rés 5 napon belül teljes mértékben feltisztult, a lebenyt nem kellett felemelni, a páciens korrigálatlan visusa 0,8, hat hónappal a LASIK-műtétet követően.

Megbeszélés

Az excimer lézeres refraktív sebészetben az utóbbi években egyre gyakrabban alkalmazott keratomileusis első leírója *Joachim Barraquer* volt (2). Módszerének indikációs területét a –12,0 D feletti nagyfokban myopiás fénytörési hibák képezték. Módszere szerint a kezelt szem szaruhártyájából egy 9,0 mm átmérőjű 300 µm vastag lebenyt távolítottak el, amelynek stromális felszínét fagyasztásos köszörüléssel vagy gyémántkéses eljárással vékonyították, majd eredeti helyére visszavarrták a corneakorongot. Természetesen az elért fénytörésváltozás rendkívül széles szórást mutatott, ezért az eljárás nem terjedt el széles körben. A klinikalag hatékony és a refraktív sebészetben alkalmazható keratomileusis eljárást *Pallikaris és Buratto* dolgozta ki a 80-as évek végén és a 90-es évek elején (3, 17). *Pallikaris* megállapította, hogy a LASIK-módszer hatásosan alkalmazható a nagyfokban myopiás fénytörési hibák kezelésére. Alacsonyabb mértékű „haze" (subepithelialis lokalizációjú homály) alakult ki, és az elért refrakciós hatás stabilabbnak bizonyult beteganyagában, mint PRK esetében (17, 18).

Saját tapasztalataink alapján a következőket állapíthatjuk meg: a LASIK-eljárás hatásosan, hatékonyan és tartósan csökkentette a preoperatív korrekciós szükségletet minden kezelési csoportban. A korrigálatlan látóélesség javulása (hatásosság) minden kezelési csoportban szignifikáns volt ($p < 0,05$). A legjobb korrigált látóélesség kisfokú, nem szignifikáns csökkenést mutatott minden csoportban (biztonságosság). A lebenygallér pozícionálása XII órához történt, ezzel kapcsolatosan műtét közbeni nehézséget nem tapasztaltunk. *Velasco-Martinelli* eredményeihez hasonlóan a XII óra irányába történő lebenypozícionálás minden fénytörési állapot kezelését lehetővé tette (24).

Az eredmények összehasonlításánál azért választottuk *McDonald* beteganyagát, mert az ő eredményei is repülő ponttechnológiás excimer lézerkészülékre vonatkoznak (LadarVision). Eredményeink a myopiás szemek vonatkozásában hasonlóak voltak mint *McDonald és mtsai*nak (7) eredményei az alacsony és a közepes dioptriatartományú dioptriacsoportokban, ezzel szemben a –9.0 D feletti szemek (3. csoport) között saját kezelt szemeinkben a regresszió aránya magasabb volt, mint *McDonald és mtsai* beteganyagában. Említett szerzők –11,0 D értékig kezel-

tek myopiás szemeket LASIK-módszerrel. Hat hónappal a műtét után az átlagos refrakció −0,29 D ± 0,45 D volt; a kezelt szemek 94,9%-a került ± 1,0 D-ás refrakciós tartományba (jósolhatóság) (7). Saját beteganyagunkban az 1. csoportban a kezelt szemek 100%-a ± 1,0 D-ás refrakciós tartományon belülre került, a dioptriaszám növekedésével azonban ez az arány csökkent: a 2. csoportban 82,7%, a 3. csoportban már csak 38,4% volt. *McDonald* beteganyagában a kezelt szemek 80,3%-a ért el 0,5-es, vagy jobb korrigálatlan visust (7), saját anyagunkban az 1. csoportban 100% látott 0,5-et, a 2. csoportban 82,7%, a 3. csoportban ez arány 38,4%-os volt. Az 1,0-et korrekció nélkül látó szemek aránya *McDonald* beteganyagában 60,5%-os volt (7). Saját betegeink között az 1. csoportban ez az arány 57,0%, a 2. csoportban 34,4%, a 3. csoportban 25%-os volt. Vagyis saját beteganyagunkban az 1,0-es nyers visussal rendelkező szemek aránya minden kezelési csoportban alacsonyabb volt, mint *McDonald* páciensei között. *McDonald és mtsai* a legjobb korrigált visus csökkenését 0,6%-ban tapasztalták (7). Magunk a közepes dioptriatartományú szemekben (2. csoport) 14%-ban (4/29 szem); a nagyfokban myopiás szemek között (3. csoport) 15%-ban (2/13 szem) észleltük a legjobb korrigált visus csökkenését 2, vagy több tizeddel. Az 1. csoportban nem fordult elő a legjobb korrigált visus ilyen jellegű csökkenése.

Az alacsony és közepes dioptriaértékek esetén a LASIK-módszer eredményei hasonlóak voltak *McDonald* és saját betegcsoportjaink között, azonban a magas dioptriaértékű csoportban magunk jelentős alulkorrekciót észleltünk. Az alulkorrekció már a korai posztoperatív időszakban jelentkezett, tehát ezt nem valódi regressziónak ítéltük, ezért a kezelési nomogram módosítását kértük a gyártótól. A magas dioptriájú myopiás (−9,0 D felett) kezelések elvégzésében a preoperatív corneavastagság jelenthet akadályt, hiszen egy 130 μm vastag lebenyt kell a LASIK-műtét első lépcsőjében készíteni, majd ez alatt a lebeny alatt kell a corneavastagságot csökkentő refraktív kezelést elvégezni. Magas dioptriaszám esetén a corneavastagság jelentősen csökkenhet, amely a cornea biomechanikai stabilitásának csökkenését vonhatja maga után, azaz következményes keratectasia vagy „művi" keratoconus keletkezhet, amelynek klinikai tünetei megegyeznek a keratoconus tüneteivel. Ezért a LASIK eredeti célkitűzése, azaz a myopiás kezelés felső határának −12,0 D felé történő emelése nem valósítható meg.

Tabbara és mtsai (21) a hypermetropiás LASIK eredményeit elemezték, megállapították, hogy a LASIK-eljárással kombinált hypermetropiás kezelések jó eredménnyel csökkentették a kiindulási hypermetropiás fénytörési hiba értékét. *Tabbara* beteganyagában (46 páciens 80 szeme) az átlagos preoperatív korrekció értéke +3,4 D volt, 6 hónappal a LASIK-beavatkozás után +0,26 D-ra csökkent a legjobb visus eléréséhez szükséges korrekció. Saját kezelt szemeink preoperatív átlagos korrekciós igénye magasabb volt: +4,67 D; a 6 hónapos kontroll során hasonló korrekcióra szorultak a legjobb visus eléréséhez, mint *Tabbara* páciensei, saját betegeink posztoperatív korrekciós igénye +0,24 D volt. A *Tabbara* által kezelt szemek 84%-a került ± 1,0 D-ás refrakciós tartományba, míg az általunk kezelt szemek 91,7%-a. Vagyis, úgy tűnik, hogy a hypermetropiás fénytörési hibák korrekciójában az általunk alkalmazott repülő ponttechnológiás lézerkészülékkel jobb refrakciós eredményeket értünk el, mint *Tabbara* a Bausch and Lomb Chiron Keracor 117C excimer lézerkészülékkel, azonban alacsonyabb esetszámunk a végleges következtetések levonásában óvatosságra int (21).

Számos szerző hasonlította össze a PRK- és LASIK-kezelések eredményeit is (4, 5, 22): a két módszer között nem találtak lényeges hosszú távú különbséget, a LASIK intraoperatív komplikációs veszélyei azonban magasabbak. *Tole* megállapította, hogy a LASIK-módszer nem mutat rosszabb eredményt a PRK-val összehasonlítva a legjobb korrigált látóélesség csökkenésének vonatkozásában (22). *Fernandez* szintén nem talált különbséget a biztonságosság vonatkozásában a két módszer között, a korrigálatlan látóélesség vonatkozásában az alacsony dioptriaértékű tartományban a LASIK-módszerrel kezelt szemek kissé jobb eredményt mutattak (4).

Az általunk kezelt 68 szem kapcsán 4 esetben fordult elő szövődmény, 3 esetben intraoperatív, 1 esetben korai posztoperatív szövődmény. A műtét közbeni és a korai posztoperatív szövődményeket jól sikerült uralni, a korábbiakban leírt gomblyuksérülés (19), amely a refraktív kezelés elvégzését lehetetlenné teszi, nem fordult elő. Gomblyuklebeny alatt értjük azt az elváltozást, amikor a szaruhártyalebeny közepén egy lyuk keletkezik, mivel a keratom azon a területen nem metszi el a szaruhártyát. Az egyenetlen felszín miatt nem szabad elvégezni a fénytörést változtató kezelést, mivel a legjobb korrigált látásélesség jelentősen és tartósan csökkenhet. Egy esetben az intraoperatív szövődmények sorában a szívógyűrű elmozdulása miatt teljes lebenyvesztés következett be, azonban a lebeny visszahelyezése után ennek a szövődménynek nem volt látást rontó következménye. Korai posztoperatív szövődményként a LASIK-műtét utáni 1. napon a lebeny alatt finom diffúz pontozottság jelent meg, azonban a lokális szteroid csepp adagjának emelése mellett nem alakult ki diffúz interstitialis keratitis. A szemnyomás másodlagos emelkedését egyetlen esetben sem tapasztaltuk, ami nem meglepő, hiszen 2 héttel a műtét után a szteroid tartalmú lokális szemcsepp adagolását felfüggesztettük. Az irodalomban az említetteken kívül számos egyéb, a legjobb korrigált látóélességet rontó szövődmény lehetőségről számolnak be, mint például az ún. „airbag-sérülés" okozta lebenyelmozdulás, egyéb traumás lebenydislocatio, iatrogén keratectasia, perzisztáló diplopia, kontrasztszenzitivitás csökkenése (1, 6, 8, 14, 15, 16, 19, 20, 23). Megfigyeltük, hogy a páciensek egy része szemszárazság-érzésről, viszketésről számolt be, amely a cornealis idegek átvágása miatti könnytermelés-csökkenéssel hozható összefüggésbe (23), melyről szintén beszámoltak az irodalomban.

Saját tapasztalatunk szerint a LASIK-módszer sebgyógyulással kapcsolatos előnyeit elsősorban a

magas dioptriaértékű myopiás vagy myop astigmiás fénytörési hibák esetén tudjuk kihasználni.

Amennyiben összehasonlítjuk a módszert a PRK hasonló dioptriacsoportjaiban elérhető eredményekkel, a következőket állapíthatjuk meg (12): a PRK-hoz képest a LASIK esetében az epithelium, a Bowman-réteg és a felszínes stromarészlet megőrzése gyorsabb visusrehabilitációt és klinkailag elhanyagolható sebgyógyulási válaszreakciót eredményez, azaz subepithelialis homályok nem alakulnak ki LASIK-ot követően. A páciensek LASIK kapcsán fájdalmat nem említenek, vagy a fájdalom mértéke minimális. Ezzel szemben, PRK-t követően az első nap jelentős fájdalomérzésről, ingerkönnyezésről és fényérzékenységről számolnak be a kezelt személyek. Ezeket a szubjektív panaszokat lágy kontaktlencse illesztéssel lehet csökkenteni, azonban a steril corneainfiltratum veszélye miatt ezeket a betegeket naponta ellenőrizni kell a kontaktlencseviselés ideje alatt.

Az eredmények hosszú távú értékelésekor arra derül fény, hogy a korrigálatlan látóélesség terén nem mutatkozik jelentős különbség a PRK- és a LASIK-módszer között egyik kezelési csoportban sem (12). Azonban a legjobb korrigált visus eléréséhez szükséges korrekciós igény fokozatosan növekszik mindkét műtéti eljárásnál a követési időben, azaz a regresszió mindkét módszer kapcsán előfordul (legjobban a magas dioptriaértékű myopiás csoportban), köztük különbség mutatkozik a LASIK-módszer javára. További igen fontos tényező a kezelés biztonsága szempontjából, hogy LASIK kapcsán minden kezelési csoportban csökkent a legjobb korrigált visus értéke. Ez a csökkenés statisztikailag ugyan nem szignifikáns, azonban ezt a tendenciát PRK kapcsán csak a magas dioptriaértékű, nagy subepithelialis homállyal gyógyuló kezelési csoportban észleltük (12). A kezelt páciensek számára természetesen a korrigálatlan látóélesség alakulása a legfontosabb értékmérő tényező, amelyet hatásosságnak vagy hatékonyságnak nevezünk. Fentiekben már részleteztük, hogy a korrigálatlan látóélesség vonatkozásában a PRK- és a LASIK-eljárás között nem találtunk különbséget annak ellenére, hogy a kezelések eltérő excimer lézerkészülékekkel történtek.

Külön kiemeljük, hogy a LASIK-módszer rövid távú előnyei, mint a fájdalommentesség és a gyorsabb visusrehabilitáció (5 nap helyett 2 nap), nem állnak arányban kis dioptriaértékek esetén az intraoperatív szövődménylehetőségek súlyával (lebenyvesztés, túl vékony, vagy túl vastag lebeny, gomblyuklebeny, balesetek során a légzsák felfújódásából, vagy egyéb trauma miatti lebenyelmozdulás, lebenygyűrődés, lebenystriák, corneaperforáció, diffúz lamellaris keratitis, endophthalmitis) (3, 8, 15, 18, 19), amelyek jelentősen és tartósan csökkenthetik a legjobb korrigált látóélesség értékét. A PRK-módszer esetén az említett intraoperatív szövődmények nem fordulnak elő, azonban a posztoperatív időszak során a cornealis sebgyógyulással kapcsolatos problémák kerülnek előtérbe. A szaruhártya sebgyógyulási zavarai egyértelmű összefüggést mutatnak a kezelt dioptriaszámmal (12), ezért a LASIK előnyeit elsősorban a −6,0 D-t meghaladó fénytörési hibák sebészi kezelése esetén lehet kihasználni. Amennyiben a szaruhártya ultrahanggal mért vastagsága megfelelő, a páciens a LASIK-módszert is szabadon választhatja, amennyiben mindkét eljárás előnyeit és hátrányait is ismeri. A PRK-módszer kapcsán korábbi vizsgálataink során bizonyítottuk az ultraibolya-B sugárzás káros hatását a posztoperatív sebgyógyulás vonatkozásában (10, 11, 12). A LASIK megkíméli a Bowman-réteget és a felszíni stromarostokat, melyek – úgy tűnik – megfelelő védelmet tudnak nyújtani a környezeti UV-B-terheléssel szemben. Ezért a nagyfokban myopiás szemek kezelése esetén sem alakulnak ki klinikailag a látás minőségét kedvezőtlenül befolyásoló subepithelialis homályok.

Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy mérsékelt égövi országokban, ahol az UV-B-terhelés nem olyan magas, mint a trópusi országokban, a PRK-eljárás megfelelően biztonságos ± 6,0 D-ig. Ennél magasabb dioptriatartományokba eső szemeken is végezhető PRK, azonban a LASIK-módszer biztosította előnyöket itt már feltétlenül érdemes kihasználni, amennyiben a szaruhártya vastagsága azt megengedi.

Köszönetnyilvánítás: Ez a munka a T 037452 OTKA támogatással készült.

IRODALOM: 1. *Amoils, S. P., Deist, M. B., Gous, P. és mtsa:* Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis for less than −4.00 to −7.0 diopters of myopia. J. Cataract Refract. Surg., 2000, *26*, 967-977. – 2. *Barraquer, J. I.:* Queratoplastica refractiva est. Inform. Oftal. (Inst Barraquer), 1949, *2*, 10. – 3. *Buratto, L., Ferrari, M.:* Indications techniques, results, limits and complications of laser in situ keratomileusis. Curr. Opin. Ophthalmol., 1997, *8*, 59-66. – 4. *Fernandez, A. P., Jaramillo, J., Jaramillo, M.:* Comparision of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for myopia of −6 D or less using the Nidek EC-500 laser. J. Refract. Surg., 2000, *16*, 711-715. – 5. *Fraunfelder, F. W., Wilson, S. E.:* Laser in situ keratomileusis versus photorefractive keratectomy in the correction of myopic astigmatism. Cornea, 2001, *20*, 385-387. – 6. *Holland, D., Amm, M., de Decker, W.:* Persisting diplopia after bilateral laser in situ keratomileusis. J. Cataract Refract. Surg., 2000, *26*, 1555-1557. – 7. *McDonald, M. B., Carr, J. D., Frantz, J. M. és mtsai:* Laser in situ keratomileusis for myopia up to −11.0 diopters with up to −5.0 diopters of astigmatism with the Summit Autonomous LADARVision excimer laser system. Ophthalmology, 2001, *108*, 309-316. – 8. *Melki, S. A., Talamo, J. H., Demetriades, A. M. és mtsai:* Late traumatic dislocation of laser in situ keratomileusis corneal flaps. Ophthalmology, 2000, *107*, 2136-2139. – 9. *Nagy Z. Z., Süveges I., Németh J. és mtsa:* A terápiás excimer lézerkezelésekről. Orv. Hetil., 1996, *137*, 75-78. – 10. *Nagy, Z. Z., Németh, J., Süveges, I. és mtsa:* Die Untersuchung der subepithelialen Narbenbildung nach photorefraktiver Keratektomie mit dem Ultraschallbiomikroskop. Klin. Monatsbl. Augenheil., 1996, *209*, 283-285. – 11. *Nagy, Z. Z., Hiscott, P., Seitz, B. és mtsai:* Ultraviolet-B enhances corneal stromal response to 193 nm excimer laser treatment. Ophthalmology, 1997, *104*, 375-380. – 12. *Nagy Z. Z., Füst Á., Németh J. és mtsai:* Az excimer lézeres fotorefraktív keratectomia tapasztalatai 2053 szem kapcsán. Orv. Hetil., 1999, *140*, 747-754. – 13. *Nagy, Z. Z., Krueger, R. R., Süveges, I.:* Photorefractive keratectomy with the MEL 70 G-Scan flying spot laser. J. Refract. Surg., 2001, *17*, 319-326. – 14. *Nakamura, K., Bissen-Miyama, H., Toda, I. és mtsai:* Effect of laser in situ keratomileusis correction on contrast visual acuity. J. Cataract Refract. Surg., 2001, *27*, 357-361. – 15. *Norden, R. A., Perry, H. D., Donnenfeld, E. D. és mtsa:* Air bag-induced corneal flap folds after laser in situ keatomileusis. Am. J. Ophthalmol., 2000, *130*, 234-235. – 16. *Ozdamar, A., Aras, C., Ustundag, C. és mtsai:* Corneal iron ring associated iatrogenic keratectasia after myopic laser in situ keratomileusis. J. Cataract Refract. Surg., 2000, *26*, 1684-

1686. – 17. *Pallikaris, I. G., Siganos, D. S.:* Excimer laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for correction of high myopia. J. Refract. Corneal Surg., 1994, *5,* 498-510. – 18. *Pallikaris, I. G., Siganos, D. S.:* Laser in situ keratomileusis to treat myopia: Early experience. J. Cataract Refract. Surg., 1997, *23,* 39-49. – 19. *Pulaski, J. P.:* Etiology of button-hole flaps. J. Cataract Refract. Surg., 2000, *26,* 1270-1271. – 20. *Shah, M. N., Misra, M., Wilhelmus, K. R. és mtsa:* Diffuse lamellar keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis. J. Cataract Refract. Surg., 2000, *9,* 1312-1318. – 21. *Tabbara, K. F., El-Sheikh, H. F., Islam, S. M.:* laser in situ keratomileusis for the correction of hyperopia from +0.50 to +11.50 diopters with the Keracor 117C laser. J. Refract. Surg., 2001, *17,* 123-128. – 22. *Tole, D. M., McCarty, D. J., Couper, T. és mtsa:* Comparision of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy for the correction of myopia of –6.00 diopters or less. Melbourne Excimer Laser Group. J. Refract. Surg., 2001, *17,* 46-54. – 23. *Yu, E., Leung, A., Rao, S és mtsa:* Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. Ophthalmology, 2000, *107,* 2131-2135. – 24. *Velasco-Martinelli, E. J., Tarcha, F. A.:* Superior hinge laser in situ keratomileusis. J. Refract. Surg., 1999, *15,* (S)209-211. – 25. *Werblin, T. P., Kaufmann, H. E., Friedlander, M. H. és mtsai:* Epikeratophakia - The surgical correction of aphakia. Update, 1981. Ophthalmology, 1982, *89,* 916-920.

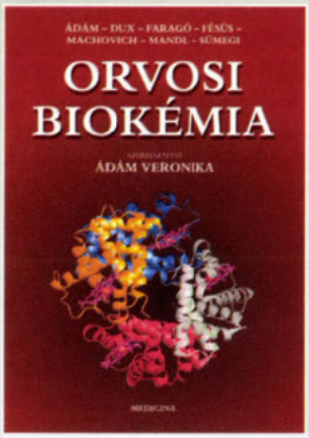
(Nagy Zoltán Zsolt dr., *Budapest,* Tömő u. 25-29. 1083)

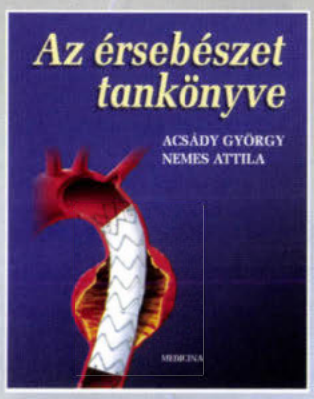
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

Orvosi biokémia
Szerkesztette: Ádám Veronika

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

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





Acsády György • Nemes Attila
Az érsebészet tankönyve

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

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

MEDICINA

Szécsény Andor (1920–2002)

Csak az hal meg, akit elfelejtenek



1. ábra: Szécsény Andor professzor arcképe

Szécsény Andor a hazai és a nemzetközi sebészet kiemelkedő alakja 2002. január 4-én eltávozott a földi életből. Sikerekben gazdag és küzdelmes életpályája befejeződött. A halál közeledtét a tőle megszokott racionális, hideg fejjel fogadta. Tudatában volt annak, hogy betegsége visszafordíthatatlan és az emberi szellem minden önfeláldozása, küzdelme, fényes ragyogása elmúlásra van ítélve. Betegágya mellett állva látni lehetett, hogy ő már az „idő-tér" kapuban állva figyeli a gyógyítására tett próbálkozásokat.

Halálának hírét megdöbbenéssel vették tudomásul munkatársai, tanítványai, barátai és mindazok, akik tisztelték.

Élete folyamatos küzdelem volt feladataival, önmagával és környezetével a beteg emberek életének megmentéséért folytatott harcban. Kiemelkedő gyógyító, oktató, szervező munkáját bizonyítják vezető beosztásban betöltött tisztségei, kitüntetései, amelyeket felsorolni is nehéz lenne. Az iskolát teremtő Szécsény professzor meghatározó szerepet töltött be a hazai modern sebészet és az egyetemi oktatás megszervezésében. Hosszú, sikeres életpályája alatt a sebészet csaknem valamennyi területén dolgozott. Kiemelkedő szakterülete volt a gasztroenterológiai (máj, pancreas, endokrinológiai) sebészet, de a mellkas és érsebészet területén végzett munkája is figyelemre méltó. A hazai szervátültetés alapjainak lerakása, feltételeinek megteremtése nevéhez fűződik. Nemzetközi elismerést és tekintélyt szerzett a hazai klinikai orvostudománynak és az általa annyira tisztelt és szeretett Semmelweis Egyetemnek.

Mint az egyetem rektora döntéseinek meghozatalában az oktatás, szakorvosképzés reformja, ill. új alapokra való helyezése állott. Körülötte kavargott a történelem változó szele, a sebészet rögös útjainak akadályai, az embert próbáló egyetemi közélet. Vállalta a tévedések kockázatát, a vesztes csaták keserű pillanatait, azonban a kitűzött céloktól eltéríteni csak nehezen lehetett. Vallotta, hogy a világban szigorú kauzális rend uralkodik. Ez az oksági meghatározottság teszi lehetővé a különféle gyógymódok és a gyógyítás sikeres alkalmazását. A szakmai feladatokon kívül látókörében volt a társadalom, a beteg ember szociális gondja is, amelynek megoldását csak egy humánus társadalom és magas szintű szakmai tudáson alapuló egészségügyi rendszer biztosíthatja. Világosan látta, hogy ha a társadalom tartós értékzavarban szenved és az egyetemes értékeket csak vonakodva fogadja el, hibát követ el.

Nehezen megközelíthető személyisége csak ritkán tárult fel egy-egy villanásnyi visszaemlékezésre. Mindig nagy tisztelettel szólt tanítóiról, mestereiről, szakmai példaképeiről, Ádám, Sebestyén, Rubányi professzorokról. Hirdette az interdiszciplináris együttműködés fontosságát, a patológiának a klinikai orvostudományban betöltött pótolhatatlan szerepét.

Az emberiséget két csoportra osztotta: azokra, akik elvágják a gólya lábát és azokra, akik bekötözik – ő magát az utóbbiakhoz sorolta. Gyakran szólt szálkás szavakkal a világ talmi dolgairól Hippokratész, Balassa János, Semmelweis szavait idézve.

Halála előtt a sztoikusok bölcsességével búcsúzott a világtól, hátrahagyva az emlékeket, kétségeket és a meg nem valósult álmokat. „Nyugodt szívvel megyek arra az oldalra, ahol nem tudom mi vár rám, de akármi is fog már jönni, mielőtt végleg elmegyek, meg fogom köszönni."

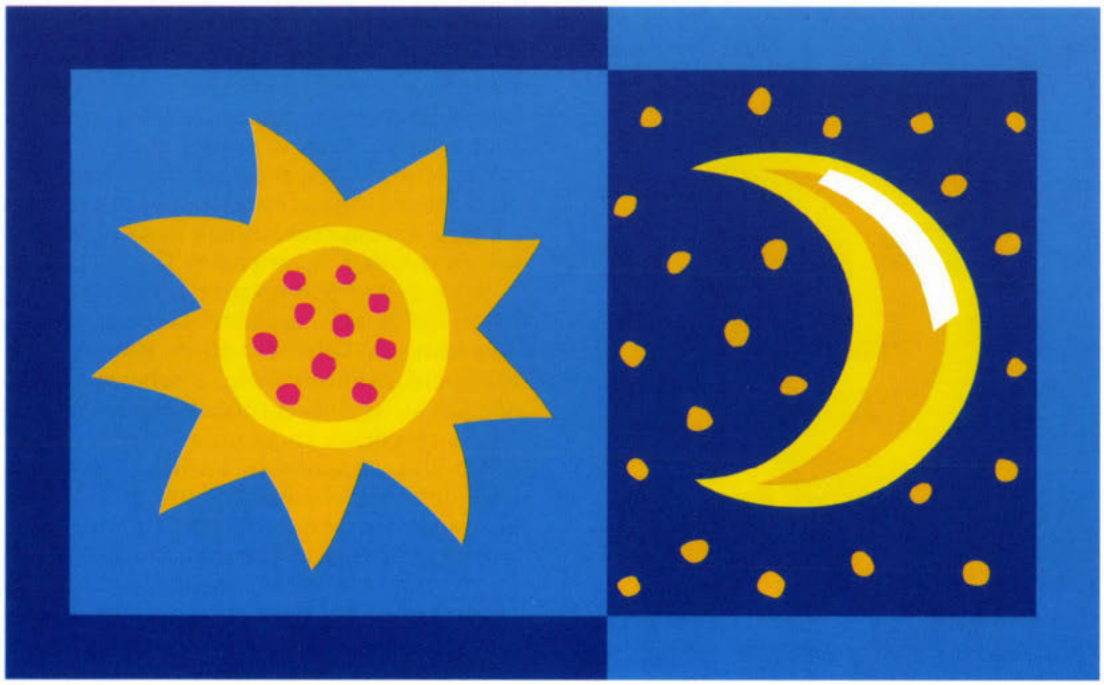
Emlékét megőrzik munkatársai, barátai, tisztelői.

Vallent Károly dr.

Neupogen®

filgrastim

G-CSF



Az optimális kemoterápia támogatására...

NEUPOGEN®

30 millió NE és 48 millió NE/0,5 ml injekció előretöltött fecskendőben, valamint sc./iv. injekció

Rövidített alkalmazási előirat:

Hatóanyag: G-CSF (humán granulocytakolónia-stimuláló faktor). Filgrastimum 300 mikrogramm (30 millió NE), 480 mikrogramm (48 millió NE). **Javallatok:** A neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére, rosszindulatú folyamatok miatt citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeken, valamint őssejtek csontvelőből perifériás vérbe történő mobilizálására. **Ellenjavallatok:** A készítménnyel szembeni túlérzékenység, Kostmann szindróma. **Adagolás és beadási mód:** Szokásos citotoxikus kemoterápia esetén az ajánlott adag 0,5 millió NE (5 mikrogamm)/ttkg/nap. Myeloablatív terápiát követő csontvelő átültetés esetén az ajánlott kezdő dózis 1,0 millió NE (10 mikrogramm)/ttkg/nap 30 perces iv. infúzióban, vagy egyszeri sc. injekcióban adva. Az első adag injekció nem adható be a citotoxikus terápiát vagy a csontvelőtranszplantációt követő 24 órán belül. A neutrofil mélyponton történt túljutás után a Neupogen napi adagját a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni. **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatás az általános csont- és izomfájdalom. Részletesen lásd az alkalmazási előiratban. **Gyógyszerkölcsönhatás:** A citosztatikus kezelés napján alkalmazott Neupogen biztonságossága és hatékonysága nem ismert. 5-fluorouracillal együtt adva a neutropenia súlyosbodhat. **Figyelmeztetés:** A Neupogen biztonságosságára terhes nőkön és szoptatás ideje alatt nincs adat. **Eltarthatóság:** 2 év 2-8 °C-on. **Csomagolás:** 5 db 1 ml-es ampulla (30 millió NE) és 5 db 1,6 ml-es ampulla (48 millió NE), valamint 5x0,5 ml előretöltött fecskendő + 5x1db steril injekciós tű (30 millió NE és 48 millió NE). **Gyártja:** F. Hoffmann - La Roche Ltd. OGYI eng.sz.: 1908/41/2000.

Részletesen lásd az alkalmazási előírást.

További információval rendelkezésre áll:

Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

Roche

Száz év elmúltával Kaposi Mór (1837–1902)



1. ábra: Kaposi Mór

Száz évvel ezelőtt, 1902. március 6-án hunyt el Kaposi Mór a Bécsi Egyetem bőrgyógyászati klinikájának tanszékvezető egyetemi tanára, számos, ma is ismert és használt dermatosis [lupus erythematosus (:systemicus:) (1869, 1972), Kaposi-sarcoma (1872), xeroderma pigmentosum (1882), pustulosis varicelliformis Kaposi (1880)] stb. első leírója (3). Munkássága, tanszéki elődével és egyben apósával, Ferdinand Hebrával együtt meghatározó volt a bőrgyógyászat fejlődésére a XIX. század második felében nem csak Európában, hanem az akkori művelt világ viszonylatában is.

Kaposi Mór 1837. október 23-án született Kaposvárott Kohn Mórickent, szegény, de művelt ortodox zsidó családban. Az elemi iskola osztályait szülővárosában járta, s itt kezdte el középiskolai tanulmányait is a nagyhírű Somssich gimnáziumban. Az első 4 osztályt itt végezte, majd Pozsonyban a német gimnáziumban érettségizett. Ezt követően 1856–1861 között Bécsben, Európa akkori egyik legjobb egyeteme orvosi fakultásának volt hallgatója. 1861 decemberében avatták orvosdoktorrá, majd 1862-ben a sebészet doktorává, míg 1866-ban szülészmesterré.

Mielőtt még 1866-ban csatlakozott Hebrához a bőrgyógyászati osztályon – amely lépés meghatározónak bizonyult életében és orvosi pályáján – az 1861–1866-ig tartó 5 év során több helyen is dolgozott: Allgemeines Krankenhaus III. sebészeti osztályán, a Löw Szanatórium s két éven át a Sigmund által vezetett bujakóros osztályán. Az utóbbi helyen végzett munkáján alapult az a disszertációja, amelynek alapján 1866-ban magántanárrá nevezték ki („Die Syphilis der Schleimhaut der Mund-, Rachen, Nasen- und Kehlkopfhöhle").

Hebra a dermatológia megalapítója volt Bécsben s Skoda, Rokitanszky mellett a II. bécsi orvosi iskola meghatározó egyénisége volt. Hebra először Skoda asszisztenseként dolgozott, mielőtt a bőrbetegségek osztályozásában és kezelésük tanulmányozásában elmélyedt volna. Rokitansky is nagy hatással volt rá gondolkodásmódjával. Komoly nemzetközi figyelmet keltett az 1845-ben kiadott, bőrbetegségekkel foglalkozó műve: „Versuch einer auf pathologische Anatomie gegründete Eintheilung der Hautkrankheiten". Hebra gyakorlott klinikus, jó megfigyelő és kiváló diagnoszta volt, de a hisztopatológiában – amely akkor kezdett fokozatosan kibontakozni – nem volt elég rutinos; ezzel a készséggel Kaposi Mór rendelkezett, és így együtt dolgozva jól kiegészítették egymás munkáját. Hebra mesterműve 1860-as újbóli kiadásának előkészítése, annak áttekintése esténként is munkát adott nekik Hebra otthonában. Így került közeli ismeretségbe, kapcsolatba, majd lépett házasságra Kohn Móric Hebra leányával, Mártával (7). A házasság előtt akadály tornyosult azzal, hogy Hebra családja római katolikus volt, s Kohn Móric ezért a jövendőbeli kedvéért katolizált (2, 5).

Később azután nevét is Kohnról Kaposira változtatta. Míg a lupus erythematosus (systemicus)-ról szóló első (1869) cikke Moriz Kohn, addig az 1872-ben a kórkép terápiájával kapcsolatos részletes munkája Moriz Kaposi néven jelent meg. Ugyanígy utóbbi név alatt jelent meg a bőr idiopathiás multiplex pigment sarcoma (Kaposi-sarcoma)-járól szóló munkája. Családnevének megváltoztatását az a tény indokolta, hogy a többi Kohn nevű orvostól – a Bécsi Egyetemen 5 más Kohn nevű orvos, s köztük egy Kohn Móric is volt, sőt emellett dolgozott ott akkor még egy Moriz Gohn is – megkülönböztethető legyen. Természetesen az az irányadó ebben, amit ő nyilatkozott nevének megváltoztatásáról; mégis ezzel csak azt adta meg, hogy miért hagyta el a Kohn nevet, azt pedig nem indokolta, hogy miért a Kaposit választotta. Mi ebben névmagyarosítást, a szülőföldhöz való ragaszkodás jelét látjuk. Erre utal az is,

hogy élete végéig megőrizte jó kapcsolatait nem csak Kaposvárott maradt rokonaival, de szívesen látta magyar kollégáit klinikáján és folyamatosan élete végéig tartotta velük a kapcsolatot.

Hebra 1880. augusztus 5-én halt meg, s az apósa örökébe a tanszéken Kaposi Mór lépett előbb csak mint megbízott vezető, majd ezt követően 1881-ben véglegesítették. Tanszékfoglaló beszédét Kaposi Mór 1881 októberében tartotta 44. életévében, s ebben Hebra munkásságát méltatta a dermatológia területén.

Kaposi Mór számára termékeny évek voltak a Bécsi bőrgyógyászati klinikán Hebra mellett eltöltött időszak, majd ezt követően – mint a klinika igazgatója – teljesedett ki Kaposi Mór munkássága *(1. ábra)*. Élete során összesen 156 orvosi témájú cikket írt. Ezek túlnyomó többsége az „Archiv f. Dermatologie und Syphilis"-ben jelent meg. 1880-ban jelent meg a „Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten" c. munkája, amelyben összegezte a bécsi bőrgyógyászati iskola kórtani és terápiás állásfoglalásait. E munkájának nagy nemzetközi visszhangja volt és több kiadást ért meg. Utoljára 1902-ben nyomták újra, s több nyelvre is lefordították. Francia nyelven *Besnier és Doyon* fordítása révén jelent meg oly módon, hogy a fordítók a saját megjegyzéseiket is hozzáfűzték. Így a francia fordításban a két bőrgyógyászati orvosi iskola – a bécsi és párizsi – elvei és állásfoglalásai ötvöződtek. Majd 1898–1900-ban jelent meg Kaposi Mór „Handatlasa" (I-III. kötet), amely méltán aratott szakmai sikert.

Abban az időben a különböző, túlnyomó többségükben ismeretlen eredetű dermatosisok gyógykezelése a tapasztalat stb. hiányában kezdetleges volt. Kaposi Mór megfigyelései nagy lendületet adtak a terápia fejlődésére, s nevéhez fűződik a vazelin, chrysarobin, pyrogallus-sav, β-naphtol, disznózsír stb.-nek a helyi kezelésbe való bevezetése (8).

Kaposi ragyogó memóriával rendelkező, kitűnő oktató volt, aki részleteiben és naprakészen ismerte az irodalmat. Kiemelkedő szakmai tudása nagy hatással volt a dermatológia és a medicina fejlődésére. Nagy szakmai tekintélye, nyelvtudása (a magyar mellett német, angol és francia nyelven beszélt) révén számos nemzetközi kongresszusra kapott meghívást. Kaposi 1892-ben vendégül látta a II. Nemzetközi Dermatológiai Kongresszust Bécsben, és ennek elnöke volt. 1889-ben Párizsban a Dermatológiai Kongresszuson az alelnökök egyike és az 1896-os londoni kongresszuson elnökhelyettes volt. Kongresszusi szerepléseire jellemző volt, hogy élesen és olykor maró megjegyzésekkel kritizált, ezzel is hozzájárulva a vita eredményességéhez. Számos hazai és nemzetközi társasági tagsága mellett udvari tanácsos: Hofrath – a lehetséges legmagasabb akadémiai cím Ausztriában – lett, s amellett a francia becsületrend tisztje, valamint a Párizsi Orvosakadémia levelező tagja lett (5).

Kaposi becsvágyó, magabiztos egyéniség volt. Az újonnan leírt entitás, például a xeroderma pigmentosum után a „mihi" szót illesztette, jelezve azt, hogy ő az eredeti leíró és nem más. A lupus erythematosus kezelésével kapcsolatos részletes (1872) munkájában először írt a kórkép szisztémás tüneteiről. A bőr idiopathiás multiplex sarcomájáról írta (1872) azt a lehetőséget, hogy a tünetek egy ideig lokalizáltak maradnak, de lehet hogy később generalizálódnak és ennek hátterében egy meglévő szisztémás betegséget („Dyskrasie") lehet feltételezni. Abban az időben a Kaposi-sarcoma ritka megbetegedés volt. Az immunszuppresszív kezelésekkel kapcsolatban később egyre nagyobb számban jelent meg a kórkép és az utóbbi évtizedekben az AIDS-betegségben szenvedőknél lehet gyakran megfigyelni. Felmerül a kérdés, hogy vajon nem Kaposi írta-e le az AIDS tüneteit (1).

Kaposi 1900-ban enyhe fokú agyvérzést kapott, amelyből felépült, s ezt követően folytatta munkáját. Egy évvel később egy újabb és súlyosabb stroke érte, amelyből már nem épült fel teljesen, de a lehetőségek keretein belül folytatta munkáját, majd 1902. március 6-án elhunyt. Nagy részvéttel temették el két nappal később Bécsben.

Az a város, ahol Kaposi Mór született, igyekezett emlékét ápolni. Emlékünnepség keretében 1987-ben emléktáblát helyeztünk el tiszteletére a Megyei Kórház Bőrgyógyászati Osztálya épületének falán. Egy évvel később pedig, 1988. augusztus 18-án 5/4-es bronz mellszobrát is felavathattuk a Bőrgyógyászati Osztály kertjében. Az USA-ban élő magyar származású orvosok kezdeményezték e szobor felállítását, s a körükben végzett gyűjtés hozta létre az ehhez szükséges pénzalapot. Jakó Géza professzor (Harvard Egyetem, Boston) volt a fő kezdeményezője és irányítója ennek a munkának, és végül ő leplezhette le Kampfl József szobrászművész kiváló alkotását (6). 1992. október 23-án (ez egyébként Kaposi Mór születésnapja is) pedig Kaposvárott a Somogy megyei Kórház udvarán leleplezhettük Kaposi Mór emlékművét – ugyancsak a fenti szobrászművész alkotását – amely egy stilizált fát ábrázol kőből kialakítva s rajta Kaposi Mór bronz domborműve van (4). Ezt megelőzően 1991-ben Somogy megye közgyűlése egy határozatával (:125/1991. sz. (VI. 25):) Kaposi Mór Megyei Kórház nevet adta a kaposvári kórháznak.

Ez alkalommal is tisztelettel adózunk a nagy tekintélyű Tanítómester emléke előtt.

IRODALOM: 1. *Breimer, L.:* Did Moriz Kaposi describe AIDS in 1872? Clin. Med., 1984, *19*, 156-158. – 2. *Holubar, K., Frankl, J.:* Moriz (Kohn) Kaposi. Am. J. Dermatopathol., 1981, *3*, 349-354. – 3. *Holubar, K.:* L'esprit de la Fin de Siècle. Chapter III. pp. 53-64. In Challenge Dermatology. Szerk.: Holubar K., Schmidt K., Wolff, K. Vienna 1841–1992. Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Vienna, 1993. – 4. *Holubar, K., Maleville, J., Simon, M. és mtsai:* Emlékezés Kaposi Mórra Kaposvárott. Orv. Hetil., 1993, *134*, 1875-1878. – 5. *Holubar, K., Fatović-Ferenčić Stella:* 1902–2002: A hundred years later. Moriz Kaposi 1837–1902: a historical reappraisel. Wien. klin. Wschr., 2001, *113*, 885-893. – 6. *Nagy Gy.:* Szobrot állítottak Kaposi Mórnak szülővárosában. Orv. Hetil., 1988, *129*, 2695-2696. – 7. *Ober, W. B.:* The Man and the Sarcoma. In Kaposi's Sarcoma: a Text and Atlas. Szerk.: Gottlieb G. J., Ackerman A. B. Lea & Febiger, Philadelphia, 1988, 9-22. old. – 8. *Zantinga, A. R., Coppes, M. J.:* Moriz Kaposi (1837–1902): Great Master of the Viennese School of Dermatology. Med. Pediatr. Oncology., 1996, *27*, 128-131.

Nagy Gyula dr.

A Fejér Megyei Szent György Kórház centenáriuma (1901–2001)

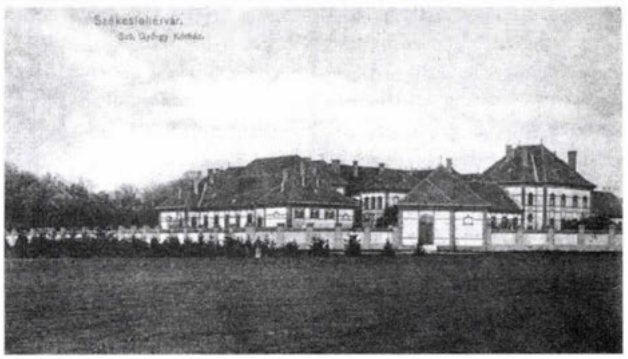
A XX. század az emberiség történetének drámai évszázada. Az első világháború Magyarországra nézve katasztrofális békével kezdődött. Az 1919-es szovjet rendszerű Tanácsköztársaság megszűnése után viszonylagos hosszabb béke következett, de 1939-ben elkezdődött a hat évig tartó második világháború, amelyet az atombombák ledobása fejezett be. Ezután következett a hosszan tartó szovjet megszállás, az 1956-os forradalom, végül a szomszédságunkban lezajló szerbiai háború.

Az előző századokban, Fejér megyében csak járvány- és katonakórházak léteztek, de azokat az okok megszüntetésével lebontották. A XIX. század második felében épültek kis létszámú kórházak és egy állandó katonakórház, azonban ágyhiány miatt a betegellátásban tűrhetetlen állapotok uralkodtak.

1897-ben Kégl György, csalai földbirtokos 200 ezer aranykoronát ajánlott fel új kórház építéséhez. Az alapítólevelet ugyanezen év november 23-án írta alá. Kívánságára a kórház a Szent György nevet kapta, továbbá azt is igényelte, hogy családja részére két kis kórtermet mindenkorra tartsanak fönn.

Társadalmi adakozás is indult, több gazdag polgár és földbirtokos tetemes összeget ajánlott föl. A megye 200 ezer aranykoronát biztosított, a város ingyen telket juttatott. A munkálatok 1898-ban indultak, az ünnepélyes megnyitást 1901. január 2-án tartották. Az alapítás emlékére márványtáblát helyeztek el a főbejárat előcsarnokában (l. szövegét az *1. ábrán*), melyet 1950-ben az akkori hatóság eltávolíttatott. Visszahelyezésére 1991. április 24-én került sor, Szent György napján, az alapító unokája, Kégl Miklós részvételével.

Kezdetben 150 ágy állt rendelkezésre a sebészeti, nőgyógyászati betegek, szülőnők és belbetegek részére. A gyermekeket, bőrbetegeket, gümőkórosokat az osztályokon helyezték el, de a fertőzőgyanús betegeket kis elkülönítőben tudták csak elhelyezni. A kórházról egy régi kép maradt fenn az 1910-es évekből *(2. ábra)*.



2. ábra: A Szent György Kórház látképe 1910 körül, a hátsó kerítés felől tekintve

„EZEN KÖZKÓRHÁZAT
I. FERENCZ JÓZSEF
KORONÁS KIRÁLYUNK DICSŐSÉGES URALKODÁSA,
DUKA ÉS SZENTGYÖRGYVÖLGYI SZÉLL KÁLMÁN
MINISTERELNÖK ÉS BELÜGYMINISTER KORMÁNYZÁSA,
EÖRMÉNYESI ÉS KARÁNSEBESI BÁRÓ FIÁTH PÁL
FÖISPÁNSÁGA,
DERCSIKAI HUSZÁR ÁGOSTON
ALISPÁNSÁGA IDEJÉBEN
AZ URNAK 1900ik ESZTENDEJÉBEN,
HÜBNER JENÖ
MÜÉPITÉSZ TERVEI SZERINT ÉS VEZETÉSE,-
KRÉCSY MIKLÓS
KIR. MÉRNÖK ELLENÖRZÉSE MELLETT,
HEGYI FERENCZ
ÉPITÖMESTER ÁLTAL,
FEJÉRVÁRMEGYE ÉPITTETTE.
Az épitési költség csalai KÉGL GYÖRGY csalai birtokos
200.000 koronát tevö nagylelkü adományából és a vármegye
KÖZÖNSÉGE által megszavazott pótadóból fedeztetett.
Ezen közkórház a törvényhatósági bizottság
egyhangú határozatával a nemes adományozó
csalai KÉGL GYÖRGY UR nevéröl
SZENT GYÖRGY közkórháznak örök időre elneveztetett.

1. ábra: Az alapítás emlékére elhelyezett márványtábla szövege

1911-ben a tuberkulotikus és vérbajos betegek részére külön kórtermeket alakítottak ki. Az előbbi betegek száma egyre nőtt, ezért sürgőssé vált pavilon építése. Erre Grűnfeld Jakab földbirtokos és Lujza nevű felesége 90 ezer koronát ajánlott föl, amelyhez a Belügyminisztérium és mások is hozzájárultak. A város a Szent György Kórház melletti fenyvest adományozta az új pavilon elhelyezésére, amely 1913-ban nyílt meg Lujza Szanatórium néven.

Az első világháború sok sebesültjének ellátása okozott nagy gondot. Akkor már a 400 ágy sem volt elegendő. A folyosók is megteltek betegekkel és súlyosan sérült beteg katonákkal, akiknek egy részét pokrócokon, szalmazsákokon tudták elhelyezni. A készletek – kötszer, gyógyszer, élelem – kifogytak, a kórház a tönkremenés szélére jutott.

Az orvosok behívása miatt nemegyszer éjjel-nappal dolgozva szigorlók látták el a betegeket, a városi orvosok rendelőikben operáltak. Súlyosbította az ország helyzetét a megszállt területekről, főleg Erdélyből menekülők tömegei. A Tanácsköztársaság bukása után a trianoni békediktátum tragédiája szakadt az országra.

1920-ban Berzsenyi Zoltán sebész főorvos lett a kórházigazgató, aki kitűnő szervezőkészséggel és lelkesedéssel, jó összeköttetésekkel fejlesztette tovább a kórházat. Fokozatosan rendeződött a helyzet. 1923-ban az Erzsébet-ligetben levő régebbi laktanyát sikerült Gyermek- és Szülészeti Osztállyá alakítani. Korszerű röntgenrészleg Turtsányi Ede Vilmos röntgenorvos vezetésével 1925-ben létesült. A Siemens-gyár három új röntgengépet készített, az egyik Athénbe, a másik Tokióba, a harmadik pedig 1926-ban Székesfehérvárra került. Ekkor a Szent György Kórház rendelkezett hazánkban a legjobban felszerelt röntgenlaboratóriummal.

1926-ban Sulyok Dénes irányításával jól berendezett laboratórium és patológiai épület készült el. A laboratórium hosszabb ideig a Budapesti Közegészségügyi Intézet kihelyezett részlegeként működött. 1931-ben gyermekpavilon épült, amelyben azonban a szükségleteknek megfelelően hosszabb ideig különböző osztályok váltogatták egymást (1954-től Fertőző Osztály).

1939-ben kitört a második világháború. 1944 őszéig a kórház nem szenvedett károkat. Az egyre súlyosbodó hadi helyzet miatt megindult egy nagy Sebészeti épület építése (de berendezésére és használatba vételére majd csak 1951-ben kerülhetett sor, ünnepélyes megnyitása május elsején volt).

A németek 1944. március 19-én megszállták Magyarországot, a front 1944 végén közeledett Székesfehérvárhoz. Közben már az ország más területeit rendszeresen bombázták a szövetséges hatalmak. Fehérvárt 1944. szeptember 19-én a késő esti órákban érte az első stratégiai bombatámadás, amelyet a szovjet légi hadsereg hajtott végre, a másodikat fényes nappal október 13-án az angolszászok bombázói mérték a pályaudvarra. Mindkettő városszerte és a kórházban is súlyos károkat okozott. A legtöbb sérülés és halálozás az állomásra befutó zsúfolt vonat utasai között volt.

A szovjet hadsereg 1944. december 20-án áttörte a várostól délre húzódó Margit-vonalat és 23-án első ízben foglalta el a várost. Nehéz hetek következtek. 1945. január 17-én Berzsenyi igazgatót felbőszített felelőtlen személyek elhurcolták és a kanonokok pincéjébe zárták, majd agyonlőtték. Kollégái temették el a kórház kertjében, végső nyughelyet a Béla úti temetőben kapott. Dr. Berzsenyi Zoltán kórházigazgató egész életét a Szent György Kórháznak szentelte (nem nősült meg soha, mert azt mondotta, erre nincs ideje és az ő családja a kórházi közösség).

1945. március 22-én végleges lett a szovjet megszállás. A kórházban és környékén körülbelül 60 ezer – főleg német és magyar – hadifogoly zsúfolódott össze.

Az adatok gyűjtése kapcsán ez idén kiderült, hogy a mosoda egyik kéményének tégláiba több magyar hadifogoly belevéste nevét, születési évét és annak dátumát megjegyezve, hogy hamarosan Ukrajnába viszik őket, ahonnan „soha nem térünk vissza".

A háború vége felé a kórházban és a szükségkórházakban siralmas állapotok uralkodtak. A kórházi ágyak nagy részét lefoglalták, igénybe vették gyógyszer-, kötszer-, élelemtartalékukat. A betegek magánházakba kerültek, orvosi ellátásuk, a sebesültek műtétei rendelőkben szükségsegélyhelyeken zajlottak. Akadozott az áramszolgáltatás, vízellátás, az élelmezés.

A kórház több dolgozója, élükön Gerlényi Lászlóval, a később gazdasági igazgatóval, sokszor életük kockáztatásával igyekeztek a kórház működését fenntartani, majd az újjáépítésben fejtettek ki hasznos munkát.

A helyzet lassan, fokozatosan javult. A kórház romos épületei egymás után kerültek felújításra. Az osztályok működése elkezdődött, élükön nagyrészt kiváló, újonnan kinevezett főorvosokkal.

Az új vezetőség a kórház nevét Megyei Tanács Kórházra változtatta. Az apácákat eltávolították a kórházból, ami átmenetileg ápolási nehézségeket okozott. A háború alatt félbemaradt sebészeti pavilont berendezve, 1951. május elsején ünnepélyesen megnyitották, ahol több osztály – Urológiai rendelő, Röntgenosztály, Orr-, Fül-, Gégeosztály – kapott helyiséget.

1955-ben függetlenített kórházigazgatói állást szerveztek, amelyre Kőrösi Ferenc belgyógyászt nevezték ki. 1955-ben Ideggyógyászati Rendelő, majd 1956-ban Ideg- és Elmeosztály létesült.

Az 1956-os forradalom eseményei hátrányosan befolyásolták a fokozatosan javuló betegellátást; az orvosok helytálltak, a sebesülteket kezelték (több fenyegetett személy vészelte át a kórházban a nehéz napokat). Utána azonban több orvosnak kellett elhagynia munkahelyét. Egyeseket börtönre, vagyonuk elkobzására ítéltek, mert vért, gyógyszereket, kötszereket hoztak Ausztriából a forradalmárok részére, vagy Budapesten nővéreinkkel együtt segítettek a sebesültek ellátásában. Több orvos menekült külföldre, köztük Boda János belgyógyász is, aki Ausztráliáig jutott, részt vett az Antarktiszon több kutatásban és az általa felfedezett hegyet róla nevezték el (Mount Boda).

1957-től Szoró Zoltán urológus lett a függetlenített kórházigazgató, aki 1972 végéig tevékenyen részt vett a kórház továbbfejlesztésében. Megalakult az Urológiai Osztály, Központi Sterilizáló, Infúziós Laboratórium, Nővérszálló épült, megindult az onkológiai rendelés.

1963. március 11-én a Pákozd közelében lévő víztároló gátja átszakadt, és a víz elöntötte Székesfehérvár egy részét, továbbá a kórház mellett húzódó Aszalvölgyi árokból behatolt a kórház Nőgyógyászatának alagsorába, az ott fekvő nőbetegeket sürgősen más osztályokra kellett átmenekíteni. A belosztály alatt tárolt kórlapok egy része tönkrement, a sebészet raktárnak használt pincéjében szintén károk keletkeztek. A kár kétmillió forintra volt tehető.

Tovább folytatódtak az építkezések. A kórház főbejáratánál várócsarnok épült, többek között ott működött az útról nyíló gyermekambulancia. 1970-ben nyomda, 1971-ben újabb kétszintes Nővérszálló készült. Ugyanezen évben nyílt meg az Idegosztály mellett 82 ággyal az első elmebeteg-pavilon. 1972-ben már 1039 ággyal rendelkezett a kórház és 96 orvos működött benne.

1973-tól Mezei Béla ideggyógyász lett a kórház igazgatója. 1974-ben Bodakajtoron Munkaterápiás Intézet nyílt. 1976-tól Kuchár Ferenc igazgatóra hárult a kórház rekonstrukció irányítása. Ezt négy ütemre tervezték. 1976-ban megépült a második hasonló Elmeosztály, ezáltal lehetővé vált a női betegek átkerülése az eddig vegyes pavilonból. Itt valósult meg először a „nyitott kapu" (open door) rendszere. Ugyanezen évben nyílt meg az Újszülöttosztály 60 ággyal, egybeépítve az új Szülészeti Osztállyal és terhespatológiával foglalkozó részleggel.

Az anyagi helyzettől függően ütemenként (1990-ig elhúzódóan) megépült a hőközpont, transzformátorház, az Ortopédiai Osztály, majd a 4000 adagos konyha, garázsok, műhelyek, raktárak, gazdasági és műszaki irodák. 1983-ban nyílt meg a 200 ágyas, négyszintes Belgyógyászati pavilon, ekkor öt Belgyógyászati Osztály működött a kórházban. Továbbiakban citológiai laboratórium, érsebészeti részleg, Aneszteziológiai Osztály alakult. 1984-ben az Erzsébetligetben létesült 225 férőhelyes, kilencemeletes orvos-nővér szálló családosok és egyedülállók részére.

A harmadik ütemben (1982–1995) kezdődött el az új kórház tervezése, építése és annak befejezése *(3. ábra)*. 1990-ben, a rendszerváltás kapcsán Szabolcsi István patológus lett az igazgató. Működése alatt épült fel a II. számú Szakambulancia 65 rendelővel, amely 1991. január 7-én nyílt meg. 1992-re elkészült a diagnosztikai épület is, amelynek négy szintjébe került a kórbonctan, informatika, fizioterápia, radiológia, laboratórium, izotóplaboratórium, központi műtők, és a központi sterilizáló részleg. A kilencemeletes hotel megnyitására 1995. december 15-én került sor. Új részlegek is nyíltak: Sürgősségi Betegellátó Osztály, plasztikai részleg, önálló gyermek-, idegsebészet, érsebészet *(3. ábra)*.

1997-ben Szabolcsi István orvosigazgatót Halász Gy. Zoltán egészségügyi menedzser főigazgató követte. 1998-ban megalakult az önálló Humánpolitikai Főosztály és a Gondnoksági Osztály. 1999 áprilisában Nyári Ildikó intenzív terápiás főorvos lett a kórház főigazgatója. 2001-ben dr. Nyári Ildikót az Országos Kardiológiai Intézet főigazgatójává nevezték ki. Utóda a főigazgatói székben 2001. szeptember 1-vel dr. Csingár Antal a Sürgősségi Betegellátó Osztály főorvosa lett.



3. ábra: Az új kórház távlati képe. Jobb oldalon a II. sz. szakambulancia, középen a diagnosztikai épület, bal oldalon a hotel



4. ábra: Dr. Berzsenyi Zoltán mellszobra

1999. április 24-én a hotel főbejáratának előcsarnokában, ahol a kórház kápolnája létesült, ökumenikus istentisztelet keretében ünnepség zajlott le. A kis kápolna oldalfalát egy régebbi időből származó Szent György szobor másolata díszíti, amelyet a fehérvári püspökség Spanyolországból kapott ajándékba.

2001. április 21–24. között került sor a Szent György Kórház centenáriumának megünneplésére. Az első három napon tudományos ülésen 110 előadás hangzott el. Április 24-én, Szent György napján a megye, a város vezetői és Mikola István miniszter részvételével, Horváth Endre főorvos, az emlékbizottság elnökének irányításával zajlott le a díszünnepély, majd Berzsenyi Zoltán mellszobrának felavatása a régi kórház területén, amelyet Kocsis Balázs készített *(4. ábra)*. Este fogadás zárta a kórház száz évét.

A negyedik ütem építése folyamatban van. E közleményből több adat kimaradt (különösen az utóbbi évekből), amelyeket a később kiadásra kerülő jubileumi könyv tartalmaz.

Hargitai Rezső dr.

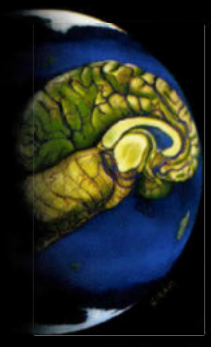
„A penicillint senki sem találhatta fel, mert végtelen idők előtt a természet
és egy bizonyos penész már előállította...
Nem én találtam fel a penicillin alapanyagát, csupán felhívtam rá az emberek fegyelmét
és nevet adtam neki."

Alexander Fleming

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)*

** perindopril ± indapamid; A vizsgálatban résztvevő minden aktívan kezelt beteg napi 4mg perindoprilt kapott, amit a kezelőorvos - saját döntése alapján - indapamiddal egészíthetett ki.

(1) *LANCET* 2001; 385:1033-1041

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

MARKUSOVSZKY LAJOS EMLÉKÜLÉS 2002

Ez évben április 29-én rendeztük meg a hagyományos Markusovszky Lajos emlékülést a Hotel Tulip Inn-Budapest Millennium konferenciatermében.

Az ünnepség keretében került sor az **„Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Emlékérem"** és az **„Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Díj"** kiosztására, valamint a kiemelkedő szerzők és referensek jutalmazására.

2002-ben a Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma és az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottsága a **„Markusovszky Lajos Emlékérmet" dr. Dobozy Attila** professzornak és **dr. Ferenci Péter** professzornak ítélte az Orvosi Hetilap érdekében kifejtett több évtizedes munkájáért. **Dobozy Attila** professzor előadását **„Psoriasis vulgaris: pathogenesis és kezelés"** címmel, **Ferenci Péter** professzor előadását **„A molekuláris genetika jelentősége a klinikai orvoslásban"** címmel tartotta meg.

„Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Díj"-ban részesültek:

Alotti Nasri dr., Rőth Erzsébet dr., Gombocz Károly dr., Kecskés Gábor dr., Simon József dr., Wrana Győző dr. és Papp Lajos dr.: Oxidatív stressz a tüdőben extracorporalis keringésben végzett szívműtétek során (Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg, Szívsebészeti Osztály; Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szívsebészeti Tanszék és Kísérletes Sebészeti Intézet – Orv. Hetil., 2001, *142*, 3-7.)

Aranyosi János dr., Bettembuk Péter dr., Zatik János dr., Óvári László dr., Török Imre dr. és Gődény Sándor dr.: A magzat artériás vérkeringésének ultrahangvizsgálata: a rezisztenciaindex és a pulzatilitási index referenciaértékei a terhesség 28. és 41. hete között (Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika – Orv. Hetil., 2001, *142*, 1847-1850.)

Ésik Olga dr. szerk.: Irányelvek a pajzsmirigyrákok kivizsgálása, kezelése és követése során, Supplementum 1. (Országos Onkológiai Intézet, Budapest – Orv. Hetil., 2001, *142*. évfolyam 45. szám)

Földi János dr., Páldi Haris Piroska dr., Nahajevszky Sarolta dr., Jakab Katalin dr., Regéczi Nóra dr. és Pálóczi Katalin dr.: Molekuláris genetikai vizsgálatok szerepe az akut leukaemiák diagnosztikájában és a maradék leukaemia kimutatásában (Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest; Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Immunológia Tanszék; MTA Kutatócsoport – Orv. Hetil., 2001, *142*, 1097-1102.)

Jermendy György dr. és Csermely Péter dr.: Tiazolidindionok – az oralis antidiabeticumok új hatástani csoportja (Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály; Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet – Orv. Hetil., 2001, *142*, 1547-1554.)

Kocsis Enikő, Forgács Attila dr. és Márton Sándor: A szoptatással és a csecsemőtáplálással kapcsolatos előzetes ismeretek szerepe a csecsemő táplálási módjának megválasztásában (Derecske Városi Jóléti Szolgálat Alapítvány; Budapesti Gazdasági Főiskola, Külkereskedelmi Főiskolai Kar, Kommunikáció Tanszék; Debreceni Egyetem, Politikatudományi és Szociológiai Intézet, Szociológiai Tanszék – Orv. Hetil., 2001, *142*, 2845-2849.)

Lakatos Péter László dr., Lakatos László dr., Pár Alajos dr. és Papp János dr.: Gastrointestinalis genetika és génterápiás lehetőségek a nyelőcső, a gyomor, a colon és a pancreas betegségeiben (Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika; Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, Veszprém; Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika – Orv. Hetil., 2001, *142*, 2883-2891.)

Márk Zsuzsa dr., Bajzik Gábor dr., Repa Imre dr. és Strausz János dr.: Virtuális bronchoszkópia: új noninvazív vizsgálati lehetőség a pulmonológiában (Pest Megyei Tüdőgyógyintézet, Törökbálint; Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai Intézet – Orv. Hetil., 2001, *142*, 565-569.)

Nagy Endre dr., Morvay Zita dr., Kardos Lilla dr., Ábrahám György dr., Sonkodi Sándor dr. és Palkó András dr.: Arteria renalis-szűkületek kezelése stentimplantatióval (Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Radiológiai Klinika, Nemzetközi Egészségügyi Központ, I. Belgyógyászati Klinika – Orv. Hetil., 2001, *142*, 561-564.)

Oláh Éva dr., Jakab Zsuzsanna dr. és Balogh Erzsébet dr.: Vesedaganatok genetikája (Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika – Orv. Hetil., 2001, *142*, 1367-1373.)

Patonai Attila dr., Nemes Balázs dr., Görög Dénes dr., Kóbori László dr., Sótonyi Péter jr. dr., Fehérvári Imre dr., Weszelits Viola dr., Doros Attila dr., Dallos Gábor dr., Schaff Zsuzsa dr. és Perner Ferenc dr.: A hazai májtranszplantációk értékelése patológiai szempontból (Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet; Transzplantációs és Sebészeti Klinika – Orv. Hetil., 2001, *142*, 435-441.)

Pongrácz Endre dr., Tordai Attila dr., Csornai Márta dr. és Nagy Zoltán dr.: Stroke-betegek thrombocyta glikoprotein IIb/IIIa (Leu Pro 33) polimorfizmusának vizsgálata (BM Központi Kórház, Budapest, Neurológiai Osztály; Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest; Megyei Kórház, Kecskemét, Ideggyógyászati Osztály; Agyérbetegségek Országos Központja, Budapest – Orv. Hetil., 2001, *142*, 781-785.)

Birtalan Győző dr.: Élet, rontások és gyógyítás a Kalevalában (Orv. Hetil., 2001, *142*, 405-409.)

Kiemelkedő referensi munkájukért emléklapot kaptak:

Iványi János dr., Jakobovits Antal dr., Kollár Lajos dr., Kétyi Iván dr., Apor Péter dr., Károlyi Alice dr., Orosz István dr., Bán András dr., Kazár György dr., Aszódi Imre dr., Móczár Csaba dr., Pikó Béla dr., Dervaderics János dr., Holländer Erzsébet dr., Cserni Gábor dr., Nagy Gábor dr., Gyenes György dr., Major László dr., Puskás Tamás dr., Vadász Imre dr., Fischer Tamás dr., Kara József dr.

A díjakat *Fehér János dr.* főszerkesztő adta át.

Lectores Laudantur

Az alábbiakban köszönjük meg a lektorálásban 2001-ben részt vevő kollégáknak azt az értékes kritikai munkát, amellyel az elmúlt évben is támogatták szerzőinket és a szerkesztőséget.

Ez alkalommal is nevük felsorolásával mondunk köszönetet lektorainknak felbecsülhetetlen segítségükért és egyben azt a reményünket is kifejezzük, hogy támogatásukra a továbbiakban is számíthatunk.

Abonyi Margit dr.
Anderlik Piroska dr.
Andréka Péter dr.
Aszalós Zsuzsa dr.
Aszmann Anna dr.

B. Kovács Judit dr.
Bajtai Attila dr.
Banai János dr.
Barkó Éva dr.
Béres György dr.
Beró Tamás dr.
Besznyák István dr.
Betkó János dr.
Blázovics Anna dr.
Bögi Júlia dr.

Czeizel Endre dr.
Czenner Zsuzsa dr.
Czirják Sándor dr.
Czopf József dr.

Csányi Attila dr.
Cserháti Endre dr.
Csiba László dr.

Dávid Károly dr.
Dérfalvi Beáta dr.
Dinya Elek dr.
Dobos Matild dr.

Eckhardt Sándor dr.

Falus András dr.
Farkas Ágnes dr.
Farsang Csaba dr.
Fekete Farkas Pál dr.
Fodor Tamás dr.
Földes János dr.
Fövényi József dr.

Garzuly Ferenc dr.
Gerendai Ida dr.
Gimes Gábor dr.
Goldschmidt Béla dr.
Gődény Mária dr.
Götz Frigyes dr.

Gyökeres Tibor dr.

Hajdi György dr.
Hajdú Júlia dr.
Hajmássy Zsuzsa dr.
Halmos Tamás dr.
Hartyánszky István dr.
Hernádi Zoltán dr.
Herszényi László dr.
Hidvégi Tibor dr.
Honti József dr.
Horváth Anna dr.
Horváth Zsóka dr.
Hüttl Kálmán dr.
Hüttl Tivadar dr.

Igaz Péter dr.
Illyés György dr.

Jakab Zsuzsa dr.
Jávor Tibor dr.
Jelencsik Ilona dr.

Kalmár Ágnes dr.
Kárpáti Sarolta dr.
Keltai Mátyás dr.
Kerkovits Gábor dr.
Kiss János dr.
Kiss Péter dr.
Kohlhéb Ottó dr.
Kontor Elemér dr.
Kovács Ágota dr.
Krakovits Gábor dr.
Kriván Gergely dr.

Láng István dr.
Lengyel Éva dr.
Losonczy György dr.
Lozsádi Károly dr.

Marschalkó Márta dr.
Matos Lajos dr.
Mechler Ferenc dr.
Mester Ádám dr.
Mészner Zsófia dr.
Molnár József dr.
Műzes Györgyi dr.

Nagy Katalin dr.
Nagy Péter dr.
Nagy Viktor dr.
Nagy Zoltán dr.
Naszlady Attila dr.
Nékám Kristóf dr.

Oláh Attila dr.
Oláh Edit dr.
Oláh Éva dr.
Osztovics Magda dr.

Pajor László dr.
Pap Ákos dr.
Papp Lajos dr.
Peja Márta dr.
Péley Gábor dr.
Pénzes István dr.
Péterffy Árpád dr.
Pintér András dr.
Pitlik Ervin dr.
Polgár Marianne dr.
Pulay Tamás dr.

Rák Kálmán dr.
Rényi Imre dr.
Reusz György dr.
Rihmer Zoltán dr.
Rosta András dr.
Rozgonyi Ferenc dr.

Salamon Ferenc dr.
Sármán Pál dr.
Schaff Zsuzsa dr.
Schuler Dezső dr.
Simon Kornél dr.
Slowik Felícia dr.
Somogyi Anikó dr.
Sréter Lídia dr.
Sulyok Endre dr.

Szabó Béla dr.
Szabó István dr.
Szalay Péter dr.
Szalay Zsuzsa dr.
Székács Béla dr.
Szeverényi Péter dr.
Sziller István dr.

Tariska Péter dr.
Tenczer József dr.
Tihanyi Tibor dr.
Tomsits Erika dr.
Tóth Miklós dr.
Tóth Zoltán dr.
Török Éva dr.
Török Miklós dr.
Túri Sándor dr.

Ujhelyi Mária dr.

Vajda János dr.
Váradi Valéria dr.
Várkonyi Ágnes dr.
Verebély Tibor dr.
Vereckei András dr.
Vizer Gábor dr.

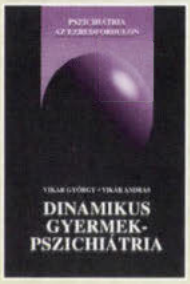
Werling Klára dr.
Wittman Tibor dr.

Zágoni Tamás dr.
Zajácz Magdolna dr.
Zalatnai Attila dr.
Zámolyi Károly dr.

A Horus rovat lektorai voltak:

Bauer Mikós dr.
Bánhidy Ferenc dr.
Betkó János dr.
Cserháti Endre dr.
Grynaeus Tamás dr.
Honti József dr.
Józsa László dr.
Kapronczay Károly dr.
Kapronczay Katalin dr.
Karasszon Dénes dr.
Károlyi György dr.
Kiss László dr.
Magyar László András dr.
Naszlady Attila dr.
Ódorné Gracza Tünde dr.
Riskó Tibor dr.
Sági Erzsébet dr.
Szállási Árpád dr.
Török Éva dr.
Várady Géza dr.
Varró Vince dr.
Vértes László dr.

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.

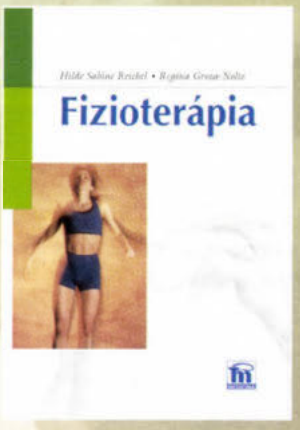
Formátum: 124 × 183 mm *Terjedelem:* 380 oldal *Bolti ár:* 2400 Ft

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 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

Allopurinol által kiváltott hypersensitivitas syndroma. Hammer, B. és mtsai (Medizinische Universitäts- und Poliklinik, Innere Medizin III, Hamburg/Saar, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *125*, 1331-1334.

A primer és szekunder hyperuricaemia kezelésében elfogadott xantinoxidáz-bénító allopurinolról ismert, hogy hypersensitivitas syndromát okozhat. E szövődmény kialakulása veseelégtelenségben szenvedőkön gyakoribb.

A szerzők apoplexián átesett, kompenzált veseelégtelenségben szenvedő 86 éves nőbeteg kórtörténetét ismertetik. Háziorvosa tünetmentes hyperuricaemia (se. húgysav 10,1 mg%) miatt napi 300 mg allopurinolt rendelt. Egy héttel később az alsó végtagokon lokális szteroid kezelésre nem gyógyuló, aprófoltos exanthema lépett fel. A bőrtünetek 5 nap alatt, láz, elesettség kíséretében generalizálódtak. Methylprednisolon-, imipenkezelés mellett testszerte hólyagok, vérző erosiók, a szájnyálkahártyán vérzékeny crusták keletkeztek. A beteg tachycardiás lett, pitvarfibrillatiós arrhythmia, pulmonalis pangás alakult ki. A bőrbiopszia epidermalis necrolysist igazolt, infekcióra utaló jelek nélkül.

A kezelést immunglobulinnal egészítették ki, fájdalomcsillapításra morphiumot kapott, de fájdalmait utóbbival sem sikerült uralni. Bőrgyógyászati osztályról intenzív osztályra helyezték. Intubálták, a keringés stabilizációjához catecholamin- és volumenpótló terápiát alkalmaztak, csökkenő testhőmérséklet miatt meleg infúzióval és külsőleg melegítették. A fokozatosan fellépő sokszervi elégtelenséget a veseinsufficientia uralta. Az előrehaladott életkor és a nemrégen lezajlott cerebrovascularis történés miatt dialysisre nem került sor. A halál súlyos acidosis és keringési elégtelenség tünetei között állt be.

A szerzők tárgyalják az allopurinol mellékhatásait, melyek között a bőrtünetek a leggyakoribbak, a betegek 2%-ában figyelhetők meg. A tünetek többnyire enyhék: viszketés, körülírtan bőrkiütés. Az allopurinolt ampicillinnel együtt alkalmazva, ill. veseelégtelenségben a mellékhatások jelentkezésének valószínűsége 20%, s az ismertetettekhez hasonló súlyos bőrelváltozásokon kívül előfordul agranulocytosis, granulomatosus hepatitis, hypersensitivitas-syndroma. Utóbbi kialakulására az allopurinolkezelés 1–3. hetében lehet számítani, reexpositio esetén később is. A tünetcsoport halálozása 30%. A hypersensitivitasi reakciót nem az allpopurinol, hanem fő metabolitja, az oxipurinol okozza. Veseelégtelenségben, thiaziddal kezelt betegekben az oxipurinol akkumulálódik, toxicitása fokozódik.

Az allopurinol hatására fellépő hypersensitivitasi syndroma kezelése a szer elhagyásán kívül supportiv. A bemutatott esetben alkalmazott gyógyszereken kívül próbálkoztak thalidomiddal is.

A súlyos, életveszélyes mellékhatás elkerülhető, ha az allopurinol adagját a vesefunkciókhoz igazítják. 300 mg/nap adag csak 100 ml/min feletti kreatinin clearance esetén adható, 40 ml/min érték mellett legfeljebb 150 mg. További megelőzési lehetőség az allopurinolkezelés szigorúbb, körültekintőbb, javallata: 10 mg%-ot meg nem haladó se. húgysavszint nem igényel kezelést! Helyesebb az étrendi kezelésre, az alkohol- és a se. húgysavszintet befolyásoló gyógyszerek kiküszöbölésére törekedni.

Holländer Erzsébet dr.

A hyperkalaemia kockázata 2-es típusú cukorbetegekben tartós ACE-gátlókezelés során, a CFR függvényében. Rami, A. és mtsai (2. Medizinische Abteilung des Allgemeines Krankenhauses der Stadt Linz, Ausztria): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 1327-1330.

A hyperkalaemia kockázata 2-es típusú cukorbetegekben fokozott a vesefunkciók romlása miatti hyporeninaemiás hypoaldosteronismus miatt. E megállapítás fokozottan érvényes az 50 évnél idősebb cukorbetegekre.

A szerzők 3–6 hónapos ACE-gátló-kezelés alatt vizsgálták a hyperkalaemia rizikóját 86 idős, inzulinnal kezelt 2-es típusú cukorbetegben, külön figyelmet szentelve a vesefunkcióknak és a kiegészítő diureticus kezelésnek. A megfigyelt betegek (55 nő, 31 férfi) átlagos életkora 62 év, diabetestartama 15 év volt. 56 beteg hypertonia, 30 microalbuminuria miatt részesült ACE-gátló kezelésben (captopril, enalapril, fosinopril, cilazapril, ramipril). A betegeket két csoportba sorolták: az 1. csoport (n = 15) kreatinin clearance-e < 50 ml/min, a 2. csoportban (n = 71) ≥ 50 ml/min volt. Az 1. csoport átlagos életkora 66, a 2. csoporté 61 év. A micro- és macroproteinuria gyakorisága, mértéke, a vérnyomás értéke és a szénhidrát-anyagcsere mutatói között nem volt szignifikáns különbség.

Az ACE-gátló-kezelés előtti átlagos K-szint az 1. csoportban 4,5-ről 5,0 mmol/l-re emelkedett, a 2. csoportban 4,3-ról 4,6 mmol/l értékre. 5,0 mmol/l értéket meghaladó K-tartalmat az 1. csoport betegei között 66%-ban, a 2. csoportban 17% gyakorisággal észleltek. A kreatinin clearance a kezelés végéig nem változott, szignifikáns mértékben. A HbA_{1c}-tartalom és a vérnyomás a vizsgálat végén mindkét csoportban csökkent.

Az ACE-gátló gyógyszerrel egyidejűleg diureticumot is kapott az 1. csoport betegeinek 60%-a, a 2. csoportban 35%. Mindkét csoportban nagyobb K-szint-emelkedést tapasztaltak azokban az esetekben, akik nem kaptak diureticumot, de a K-koncentráció növekedés egyetlen esetben sem haladta meg a 6,0 mmol/l-t.

A szerzők adatai szerint 2-es típusú cukorbetegek ACE-gátló kezelése során normális és enyhén beszűkült veseműködés mellett egyaránt emelkedik a se. K koncentrációja. 5,0 mmol/l feletti érték főként azokat a betegeket fenyegeti, akiknek kreatinin clearance-e csökkent.

Holländer Erzsébet dr.

Diabetológia

Extrém magas adagú subcutan adott inzulinnal szembeni rezisztencia eredményes kezelése beültetett pumpával. Riveline, J. P. és mtsai (59 Bd Henri Dunand, 91100 Corbeil-Essones, Franciaország): Diab. Care, 2001, *24*, 2155-2156.

Az extrém magas adagú subcutan adott inzulinnal szembeni rezisztencia oka ma sem bizonyított. Szerencsére az ilyen esetek előfordulása

rendkívül ritka, az inzulinaktivitás csökkenése esetleg a subcutan elhelyezkedő zsírrétegből való rosszabb felszívódással magyarázható.

A francia szerzők egy olyan 36 éves férfi beteg kórrajzát ismertetik, akinek diabetese tisztázatlan eredetű pancreatitisszel kezdődött. Anyai ágon 2-es típusú diabetes volt ismert. A pancreatitis lezajlása után a beteg 5 éven át nem részesült antidiabeticus kezelésben, majd ketoacidosis nélküli hyperosmolaris felborult anyagcserével került intézetbe. Ekkor előbb napi többszöri subcutan inzulinkezelésben részesült, amit később pumpával adagolt subcutan inzulin kezelésre váltottak. Ekkor észlelték első ízben, hogy óriási napi adagok mellett sem volt megfelelő szénhidrát-anyagcsere biztosítható. Intravénás inzulinra sem volt jelentősebb javulás. Ekkor állandó subcutan inzulinkezelést próbáltak ismét, de átmeneti javulás után a katéter befertőződött, és septicus állapot alakult ki. Ezt rendezték, s a kezelést fagyasztott-szárított inzulinnal folytatták ismét, állandó subcutan infúzió formájában. Mivel az így bejuttatott inzulin napi mennyisége 4000 E körüli volt, lispro inzulinnal is próbálkoztak, de ebből is 420 E-re volt naponta szükség. Ekkor az inzulint napi 8 millió egység proteázinhibitorral (aprotinin) egészítették ki 4 napon keresztül, de változás nem lett az inzulin napi adagjában. Ekkor szteroidkészítményekkel, majd intravénás immunglobulinnal próbálkoztak – eredmény nélkül.

A további észlelésben és terápiába 8 éves szünet következett (??), ez időtájt a beteg vércukra 300–400 mg/dl (16,7–22,2 mmol/l) között ingadozott, és megjelentek a microangiopathiás szövődmények is.

Ekkor váltottak beültetett pumpás kezelésre (intraperitoneális). Drámai javulás lett az eredmény: diszkrét testtömegnövekedés mellett a napi inzulinigény 40 E körülire állt be, a HbA_{1c} is normalizálódott. 16 hónappal később is egyensúlyi állapotot regisztráltak.

A subcutan bevitt inzulinnal szembeni rezisztencia okát nem tudták kideríteni, a számos vizsgálat közül kiemelik, hogy 3600 E inzulin napi adásakor a plazma inzulinszintje 26 mE/l volt, az intraperitonealis infúzió során napi 30 E inzulin mellett viszont 7 mE/l.

Iványi János dr.

Osteomyelitis diagnosztizálása diabeteses neuropathiás jellegű osteoarthropathiás betegben. Devendra, D. és mtsai (Univ. Med., Level 7 Derriford Hosp., Plymouth PL6 8DH, Anglia): Diab. Care, 2001, *24*, 2154-2155.

A diabeteses betegek mintegy 15%-ában fejlődik ki betegségük folyamán lábfekélyük, s infekció esetén osteomyelitis is kialakulhat. A gyors diagnózis a további kezelést illetően sem közömbös. Nem könnyű elkülöníteni a diabeteses beteg neuropathiás alapon létrejött osteoarthropathiájától az osteomyelitist, még a modern képalkotó módszerek segítségével sem. Az első vizsgálat az egyszerű radiológiai felvétel szokott lenni, a lelet azonban nem mindig bizonyító erejű. Lényegesen biztosabban lehet pontos diagnózishoz jutni MRI-vizsgálattal.

A szerzők 16 általuk gondozott diabeteses beteg sorsát elemezték. A betegek lába megduzzadt, forró volt, s ezen panaszok nyomán végezték el náluk a különböző képalkotó vizsgálatokat. Prospektív nyomon követésük során 25%-ukban igazolódott osteomyelitis, 19%-ukban neuropathiás eredetű fractura, 56%-ukban lágyrészduzzanatot találtak. MRI-vizsgálat 4 esetben fedte fel az osteomyelitist, a technécium ^{99m} Tc Infecton vizsgálat (ciprofloxacin hozzáadásával) nem tudott egyértelműen különbséget tenni a lágyrész vagy csont fertőzéses eredetű gyulladását illetően.

A szerzők úgy látják saját eseteik elemzése alapján, hogy az elkülönítésre legjobban az MRI és a ^{99m} Tc Infecton scan vizsgálatot lehet együttesen felhasználni, s a kapott eredmények alapján biztosabban lehet eldönteni, hogy sebészi vagy konzervatív kezelés lesz a következő lépés.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Hányás és hyperamylasaemia egy nőbetegben. Ma, R. C. V. és mtsai (Dept. of Med. and Therapeutics, Prince of Wales Hosp., Shatin, New Territories, HongKong): Lancet, 2002, *359*, 42.

Az 52 éves nőbeteg kórelőzményében 4 éve ismert és metoprolollal, nifedipinnel kezelt hypertonián kívül egyéb lényeges momentum nem szerepelt. Felvételére naponta többszöri hányás miatt került sor. Vizsgálati adatai közül a 150/80 Hgmm-es vérnyomás, emelkedettebb vesefunkciós értékek, magasabb alkalikus foszfatáz, Hgb és fvsszám emelhető ki, a több, mint tízszeresére emelkedett amylázérték mellett.

Heveny pancreatitisre gondolva hasi ultrahangvizsgálat történt, ez a bal mellékveséből kiinduló és 7 cm-es átmérőjű terimét mutatott. Közben a szérumamiláz értéke 36 órával a felvétel után normalizálódott. Ugyanekkor 210/140 Hgmm-es vérnyomáskiugrást észleltek, s ekkor vetődött fel a hasi UH-lelet figyelembevételével is a phaeochromocytoma lehetősége.

Labetalolinfúzió mellett meghatározták a 24 órás catecholaminürítést; ennek eredménye még inkább mellékvese-daganatra terelték a gyanút, s ezt a hasi CT, valamint a metajodobenzil-guanidin-vizsgálat megerősítette. Phenoxybenzamin-kezelésre váltva műtétre került sor, az eltávolított tumor benignus phaeochromocytomának bizonyult.

A műtét utáni catecholaminürítések értékei normalizálódtak, s a beteg 28 hónappal később az eredeti antihypertensiv terápia mellett teljesen tünet- és panaszmentes volt.

Az esetismertetés kapcsán a szerzők kitérnek arra, hogy a phaeochromocytoma nem mindig típusos tünetekkel hívja fel magára a figyelmet, a hányás és a hyperamylasaemia megtévesztő lehet. Az utolsó 15 év irodalmából néhány adatra hivatkozva azonban kiderült, hogy hypertoniás betegben ilyen atípusosnak tűnő panaszok esetében is gondolni kell phaeochromocytoma fennállásának lehetőségére.

Iványi János dr.

Parathyreoid krízis 20 éves korban. Wong, P. és mtsai (Stanford University School of Medicine, Department of Surgery and Radiology, Stanford, CA, USA): Postgrad. Med. J., 2001, *77*, 468.

A szerzők 20 éves diákot vettek fel intézetükbe kisfokú sportsérülés okozta bal térdízületi fájdalom miatt. A radiológiai vizsgálat multiplex lyticus laesiót mutatott a femur distalis és a tibia proximalis részén, melyet MR-val is megerősítettek. A kép alapján barna vagy rosszindulatú tumor lehetősége merült fel, így orthopaed sebésszel konzultáltak.

Laboratóriumi eredmények: erősen emelkedett szérumkalcium: 4,0 mmol/l (norm.: 2,2–2,6), 2,32 mmol/l-es ionizált kalcium szint (norm.: 1,13–1,32), 0,7 mmol/l-es foszfát- (norm.: 0,8–1,6) és 413 E/1-es alkalikus foszfatáz érték (norm.: 50–136). Emellett anaemiát és emelkedett kreatininszintet találtak, mely 141,4 µmol/l volt (norm.: 70,7–123,8), utalva a laedált veseműködésre. Kórisme: hypercal-

caemiás krízis, mely miatt intenzív osztályra helyezték át. Kezelés: erőteljes iv. folyadékbevitel, furosemid és etidronate. A csontszcintigráfia diffúzan fokozott metabolikus aktivitásra utalt, főleg a bal térdízületben. A PTH-koncentráció erősen emelkedett: 116,9 pmol/l (norm.: 1,3–7,6). Javulás után sikerült kideríteni, hogy a betegnek már 2 éve voltak panaszai: fokozódó gyengeség, fejfájás, fényérzékenység, polydipsia és polyuria, sőt 1 hónapja hányinger és elsősorban reggeli hányás. Hozzátartozója még ingerlékenységről és depresszióról is említést tett.

Az UH-vizsgálat a nyakon hypoechos hypervascularis tojásdad terimét jelzett a pajzsmirigy jobb lebenyének alján, mely parathyreoid adenomának imponált.

Műtét: mind a 4 mellékpajzsmirigy hyperplasiás, legjobban a jobb alsó, mely 7,92 g-os és beleér a mediastinumba. 3 mellékpajzsmirigyet eltávolítottak, s a maradék felső jobb oldali lebenyből is csak kb. 60 mg-os szövetrészt hagytak benn. Az intraoperatív PTH-szint a nyaki dissectio idején a bejöveteli magas érték háromszorosára emelkedett, de utána 10' múlva a normálértékre csökkent a szérumcalcium pedig 3 nap alatt rendeződött. A legmagasabb kreatininszint 194,5 µmol/l volt, mely 1 hónap múlva lett normális; ekkorra a beteg is panaszmentessé vált. Az UH- és CT-vizsgálat a jobb vesében sok követ, diffúz nephrocalcinosist és enyhe hydronephrosist mutatott.

Hypercalcaemiás krízis > 3,5 mmol/l-es kalciumszint esetén alakul ki, s ehhez több szerv érintettségére utaló tünetek csatlakoznak. Ennek hátterében gyakran áll malignus folyamat, mely mögött a PTH-nal összefüggő polypeptid secretio vagy a csontáttétek okozta csontresorptio húzódik meg. Főleg laphámsejtes tüdőrák, emlő-, vese-, hólyagrák és myeloma multiplex a kiváltó tényező. Emellett gyakran találkozhatunk veseköveséggel és -elégtelenséggel, proximalis izomgyengeséggel, neuropszichiátriai syndromákkal és anaemiával. A betegek fele 18 évesnél fiatalabb.

Ezen életveszélyes állapot kezelése elsősorban az etiológiához igazodik: célja a kalcium renalis kiválasztásának fokozása és a csontresorptio csökkentése. Ha az állapot egyensúlyba kerül, nyaki feltárás szükséges a fokozottan működő mellékpajzsmirigy-szövet tekintélyes részének eltávolítása céljából. (Az eseteknek 85–90%-ában adenoma van a háttérben.) A kalcium- és a PTH-szintek rendeződése a kóros tüneteket (csontfájdalom, veseelégtelenség, szívritmuszavar, mentális problémák) jól befolyásolja. A teljes rendeződés fél-egy évet igényel.

Mint a legtöbb súlyos állapotban, itt is lényeges a kórkép mielőbbi pontos felismerése, az azonnal elkezdett, szakszerű tüneti, majd ezt követő oki műtéti kezelés.

Major László dr.

Érbetegségek

Renovascularis hypertonia: az angioplastica nem szükségszerű. (Contra.) Philipp, Th. (Med. Klin. und Poliklin. Univ., Essen, Németország): Dtsch. Med. Wochenschr. 2001, *126*, 2349-2350.

A ballonkatéteres angioplastica elterjedése a veseütőér-szűkület és hypertonia összefüggését valószínűsítő funkcionális vizsgálatok mellőzéséhez vezetett, a szűkület puszta észlelése többnyire már elegendő volt a ballonkatéteres tágítás (PTA) javallatának eldöntéséhez. A PTA eredményei – a hypertoniát illetően – nem javultak az utóbbi évtizedekben, 40–70% között mozognak. Ugyanakkor az utóbbi 20 évben a gyógyszeres kezelés eredményei – az ACE-gátlók és angiotenzin II. 1-es típusú receptor blokkolók révén – jelentékenyen javultak.

Az kétségtelen, hogy a fiatal, fibromuscularis szűkület okozta hypertoniások profitálnak a PTA-ból, ráadásul minimális kockázattal. Ám a betegek többsége idős, több betegségben is szenvednek, a szív- és agyerek is érintettek: gyakran „elfelejtik", hogy ilyenkor a PTA, ill. stentbehelyezés egyáltalán nem veszélytelen beavatkozás. 13 szerző 1986–1997 között közölt tapasztalatai e szempontból röviden az alábbiakban foglalhatók össze:

PTA: 719 beteg közül 192-nél (37%) a beavatkozás után szövődmény; ezekből 71 súlyos, 35 közepes, 88 enyhébb.

És/vagy stent: 279 beteg közül 70-nél (40%) szövődmény; súlyos: 13, közepes: 37, enyhébb: 20 (súlyos = vesefunkció súlyos romlása [dialysis], nephrectomia szükségessége, érfalruptura miatt műtét, ill. koleszterinembolia miatt veseresectio; közepes = átmeneti vesefunkció-megszűnés, retroperitonealis haematoma, art. femoralis pseudoaneurysma, transzfúzió szükségessége; enyhébb = stentdislocatio, enyhe dissectio, ballonrepedés).

Átfogó tanulmányok igazolták, hogy a renovascularis hypertonia (RVH) intervencionális kezelését az összes beavatkozás 72%-ában követi elsődleges eredményként a vérnyomás (gyógyszermentes) normalizálódása. E szempontból úgy tűnik, hogy a stentes módszer eredményesebb, mint az egyszerű PTA. Ugyanakkor 6 hónap múlva az eredményesség 52%-ra csökkent, ami viszont azt jelenti, hogy az összes beteg mintegy fele nem, vagy nem sokat nyert a beavatkozással. Miért? Mert például a szűkület hemodinamikai hatásait nem tisztázzák kellően, már csak azért sem, mert az erre hivatott eljárások bonyodalmasak, vagy nem elég érzékenyek, ill. specifikusak (szeparált v. renalis reninkoncentráció, captoprilrenin, Doppler, captopril-szcintigráfia), ill. időigényesek és tévesen értékelhetők (prae- és poststenoticus katéterrel mért nyomáskülönbség). Még az is nyitott kérdés, hogy milyen nyomáskülönbség eredményezi a reninaktivitás stimulációját.

A veseütőér-szűkületek zömét alkotó arteriosclerosticus elváltozás kapcsán gyakran elfelejtik azt is, hogy a megelőző hypertonia a beavatkozás után is fennmarad.

Van Jaarsfeld és mtsai 2000-ben egy holland tanulmány eredményeit közölték: 106 RVH-s, 60 (±10) éves, scleroticus szűkületben (>50%) szenvedő beteget, akiknek nem volt még előrehaladott veseelégtelenségük, randomizáltan kezeltek gyógyszerrel (50), ill. PTA-val (56). A gyógyszerrel kezeltek közül 22-nél, akiknek 3 hónap után (több, mint 0,2 mg%-kal) emelkedett a kreatininszintjük, ill. vérnyomásuk (>95 Hgmm diastolés) PTA-t végeztek. 12 hónap múlva semmilyen különbséget nem tapasztaltak a két csoport között, sem a vérnyomás, sem a vesefunkció, ill. a gyógyszerszükséglet vonatkozásában.

Vagyis: a PTA-t illetően indokolt a visszafogottság. A megítélésben az alábbi táblázat nyújthat segítséget:

Kelemen Endre dr.

	pro	contra
Életkor	< 50	> 50 (főleg: >70)
Hypertonia súlyossága	WHO 2/3	WHO 1/2
Patogenezis	fibromuscularis	arteriosclerosticus
Arteriosclerosis kiterjedettsége	csekély	jelentős
Vesefunkció	jó	beszűkült (kivéve: vascularis eredet gyanúja)

A veseütőér szűkülete kiválasztott esetekben feltétlenül beavatkozást indokol. (Pro.) Ritz, E. (Med. Univ. Klin. Heidelberg.): Dtsch. Med. Wochenschr., 2001, *126*, 1348.

A veseütőér arterioscleroticus szűkületének kezelésében az utóbbi években változtak az álláspontok. A ballonkatéteres tágítás (PTA) – stenttel vagy anélkül – az újabb diagnosztikai lehetőségekre (spirál-CT, MR-angiográfia) alapozva a beavatkozások javallatának kritikátlan kiszélesítését „eredményezte". Néhány jól kontrollált tanulmány azonban az addigi optimizmust szinte terápiás nihilizmusba fordította. A szerző felfogása szerint viszont minden igazolt, scleroticus szűkület beavatkozást igényel; a javallatot azonban józan klinikai megfontolás kell, hogy megelőzze.

A műtéti beavatkozás mellett a PTA (+ stenting) az elmúlt években igencsak elterjedt és igen eredményes kezelési mód lett. Ugyanakkor az általános arteriosclerosis részjelenségeként kialakuló veseütőér-szűkület progresszivitása az újabb vizsgálatok szerint lényegesen kisebb, mint azt előzőleg vélték, azonban a noninvazív kezelés (vérnyomás-, lipidszint-csökkentés, thrombocytagátlók) ezt illető befolyásáról eddig semmilyen ellenőrzött vizsgálatsorozat nem történt.

Az invazív kezelés vonatkozásában két javallat merül fel: a terápiarezisztens hypertonia és a csökkent vesefunkció. A holland DRASTIC-tanulmány szerint a rezisztens hypertoniát a PTA (többnyire stent nélkül) sem befolyásolta meggyőzően (az indikáció az 50%-nál nagyobb lumenszűkület volt). Egyes esetekben azonban csak a beavatkozáson átesetteknél volt elérhető a vérnyomás normalizálódása. A renalis hemodinamikát (perfusiocsökkenést) viszont csak a 70% fölötti lumenszűkület befolyásolja jelentősen, így a szerző véleménye szerint a beavatkozást az ilyen esetekben kell alkalmazni.

A vesefunkció megtartását (elsősorban bilateralis szűkület esetén) célzó beavatkozási javallat még vitatottabb. Egy, még nem publikált tanulmány (Utrecht) szerint azokban az esetekben volt funkciójavulás tapasztalható, amelyekben a beavatkozást megelőző 12 hónapban kreatininszint-emelkedést dokumentáltak.

Viszont aligha lehet kétséges a beavatkozás javallata, ha a betegnek a túlzott renintermelés által provokált krízisszerű, többnyire éjszaka jelentkező (bal szívfél-elégtelenség nélküli) tüdőödémái vannak.

Végül pedig a PTA alkalmazása ellen szólhat: a „mellékhatások" kockázata (koleszterinembolia, dissectio lehetősége) és az arteriosclerosis, más érszakaszokat érintő szövődményekből fakadó csökkent életkilátás.

Kelemen Endre dr.

Gasztroenterológia

Tünetmentes betegek vashiányos anaemiájának gastrointestinalis okai. Annibale, B. és mtsai (Dept. Gastroenterol., II Clinica Medica, Policlinico Umberto I, Universita „La Sapienza" Rome, Olaszország): Am. J. Med., 2001, *111*, 439-445.

A vashiányos anaemia leggyakoribb oka férfiakban és menopausában lévő nőkben gastrointestinalis vérvesztés. További kiváltó tényező a vas felszívódásának zavara atrophiás gastritis, coeliakia, Helicobacter pylori infekciót kísérő superficialis gastritis lehet. A vérzés forrása a betegek 30%-ában az extenzív vizsgálatok ellenére is felderítetlen.

A szerzők 1998–1999-ben 10 hónap során 668 vashiányos beteget észleltek (életkoruk 21–94 év), 302 még menstruációs életkorban volt. Egyik beteg sem kapott gastrointestinalis vérzést kiváltó gyógyszert, korábban gastrointestinalis betegségben nem szenvedett, hematológiai, máj-, vesebetegségről nem tudtak, gyomorműtéten nem estek át. A vizsgálatban vegetáriánusok sem szerepeltek. A kizáró kritériumok figyelembevételével 60 nő és 21 férfi vett részt a tanulmányban. Később, rossz kooperáció miatt, még 10 beteget kizártak.

Valamennyi esetben gasztroszkópia történt, melynek során a gyanús laesióból 3–5 biopsziát végeztek. Hatvan beteg kolonoszkópián is átesett. A polypusokból, feltételezett laesiókból szintén biopszia történt. Nyolc beteg irrigoszkópián esett át.

A 71 teljes gastrointestinalis vizsgálaton átesett beteg panaszai az anaemiával álltak összefüggésben: gyengeség, dyspnoe. Az ismert vashiányos anaemia miatt a betegek többsége vasterápiában részesült, anélkül, hogy a kiváltó okot tisztázták volna. A széklet okkult vérvizsgálata is csak 24 esetben történt meg, az eredmény 9-nél volt pozitív.

A gastrointestinalis vérzés forrása 60 betegben derült ki; 14 esetben a vérzés az emésztőcsatorna felső részéből származott: 7 betegnek H. pylori pozitív peptikus fekélye volt. 18 esetben a vérzés a gastrointestinum alsó szakaszából eredt: 10 coloncarcinomát (8 jobb oldalon helyezkedett el) találtak, 1 metastaticus daganat kivételével műtétre került sor.

A betegek 51%-ában nem vérzés, hanem vasmalabsorptio okozta az anaemiát. A malabsorptio kiváltója atrophiás gastritis, coeliakia, ill. H. pylori-infekció volt. A 19 atrophiás gastritis eset közül 13-ban H. pylori pozitivitást is kimutattak. Kilenc betegben csak H. pylori-fertőzést állapítottak meg.

További vérzésforrás volt: hiatus hernia, gyomorrák (5 beteg), gyomor vascularis ectasia (3 eset), továbbá 2-2 colonpolypus és Crohn-betegség, coeliakia (4 beteg). Hét esetben egyidejűleg 2 vagy több, anaemiát magyarázó betegséget találtak, 11 betegben a vizsgálatok idején nem volt kimutatható vérzésforrás.

Holländer Erzsébet dr.

Gyógyszerkutatás

Vazopeptidázgátló szerek. Weber, M. A. (Office of Scientific Affairs, SUNY Downstate Medical Collage, State University of New York, Health Science Center at Brooklyn, Brooklyn, USA): Lancet, 2001, *358*, 1525-1532.

Az ún. vazopeptidázgátlók a cardiovascularis gyógyszerek új, fejlesztés alatt álló csoportja. E vegyületek egyidejűleg gátolják a neutrális endopeptidáz (NEP) és az angiotenzinkonvertáz (ACE) enzimeket, így e kettős hatásmechanizmus miatt a csak ACE-gátló gyógyszereknél hatékonyabb vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek. Az első vizsgálatok szerint előnyösen lesznek alkalmazhatók congestiv cardiomyopathia és más ischaemiás szívbetegségekben is. A jelenleg forgalomban lévő gyógyszereknél kedvezőbb hemodinámiás és nagyobb célszervvédő funkciót biztosíthatnak.

A tanulmány szerint az antihypertensiv szerek széles kínálata ellenére a magas vérnyomásban szenvedő betegek csak kis töredékében sikerül a vérnyomást tartósan a kívánatos és ajánlott 140/90 Hgmm érték alá csökkenteni. Ennek sokszor a beteg együttműködésének hiánya, de nem ritkán az alkalmazott szer nem kielégítő hatékonysága az oka. A terápia fontos szempontja lenne az is, hogy mely gyógyszerek védik legjobban a betegségben érintett szerveket, így a

szívet, vesét, agyat és a keringés más kritikus részeit. Ma még túl korai lenne azt állítani, hogy a kombinált ACE/NEP-gátlás jelenti a választ e kihívásra, de a kezdeti klinikai tapasztalatok alapján ígéretes új gyógyszercsoport megjelenése várható a közeljövőben.

A NEP élettani szerepe a pitvari nátriumürítő peptid, valamint más peptidhormonok, köztük a bradikinin bontása. Az enzim gátlásával megnő a nátriumürítő peptidek koncentrációja, ami fokozott nátriumürítést, a sympathicus mediátorok és az angiotenzin II hatásának csökkenését, ezáltal értágító és vérnyomáscsökkentő hatást eredményez. A kezdeti tapasztalatok azt mutatják, hogy a NEP-gátlás közvetlen endothelialis védelmet nyújthat és csökkentheti az érfalak aterosclerоticus elváltozásait, tehát javíthatja a cardiovascularis prognózist. A NEP és az ACE együttes blokkolásával olyan kettős támadáspontú gyógyszereket fejlesztettek ki, melyek hatékonyabban csökkentik a vérnyomást, mint bármelyik enzim-inhibítor egymaga. Ezek az ún. vazopeptidázgátlók kémiai szerkezetükben hasonlítanak az ACE-gátlókhoz, mivel a két enzim aktív zsebe is nagymértékű hasonlóságot mutat.

A klinikai kipróbálás fázisában lévő vazopeptidázgátlók közül a legtöbb tapasztalat a jelenleg fázis III. stádiumban tartó *omapatrilát*tal (Bristol–Meyers Squibb) van. A közleményben a szerző 71 irodalmi hivatkozás feldolgozásával részletesen ismerteti az omapatriláttal kapcsolatos állatkísérletek, farmakokinetikai vizsgálatok és klinikai tapasztalatok eredményeit.

Az omapatrilát hasonló affinitással gátolja mindkét enzimet (NEP: K_i = 8,9 nmol/l; ACE: K_i = 6,0 nmol/l), 10–80 mg napi dózisban per os alkalmazva gyorsan felszívódik, a csúcskoncentrációt 0,5–2 óra alatt éri el, plazmabeli felezési ideje 14–19 óra. Az első szélesebb körű klinikai program keretében 174 enyhe és középsúlyos hypertoniás beteget kezeltek 1, 5, 12,5, 30 vagy 75 mg omapatriláttal. Placebóhoz viszonyítva dózisfüggő módon szignifikánsan csökkentette a 24 órás átlagos vérnyomást. A maximális dózis, 75 mg omapatrilát 6,3 Hgmm-es systolés és 9,4 Hgmm-es diastolés vérnyomáscsökkenést okozott, ugyanakkor nem befolyásolta a szívfrekvenciát.

Az összehasonlító tanulmányok legtöbbje az ACE-gátló lisinoprillel veti össze az omapatrilát hatását, de vizsgálatok történtek enalaprillal és a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipinnel való összehasonlítás céljából is. Valamennyi esetben az omapatrilát bizonyult a hatékonyabb vérnyomáscsökkentőnek. A jelenleg folyó OVERTURE- (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) program 4420 szívelégtelenségben szenvedő beteg bevonásával vizsgálja az omapatrilát ígéretes alkalmazhatóságát ischaemiás szívbetegségben.

Még átfogóbb vizsgálat indult (OPERA: Omapatrilat in Persons with Enhanced Risk of Atherosclerotic Events) 12 600 betegre kiterjedően annak a hipotézisnek igazolására, hogy az omapatrilát szignifikánsan növeli a túlélést és csökkenti a cardiovascularis következmények kockázatát.

A szer mellékhatásprofilja hasonló az ACE-gátlókéhoz. Száraz köhögés és átmeneti arcpirulás gyakrabban fordult elő, mint a placebokontroll csoportban. A nagyobb veszélyt rejtő angiooedema hasonló arányban jelentkezett, mint más ACE-gátlóknál. A gyártó által kezdeményezett OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment versus Enalapril) vizsgálat 25 000 magas vérnyomásban szenvedő beteg bevonásával célozza a kockázatok teljes körű felmérését.

[Ref.: Ezen új gyógyszercsoport klinikai terápiás értékének megállapításához feltétlenül szükséges lenne az antihypertensiv szerek legkorszerűbb csoportjával, az angiotenzinreceptorgátló „sartánokkal" (például valsartan, losartan stb.) való összehasonlító értékelés is.]

Takácsné Novák Krisztina dr.

Iatrogén ártalmak

Amiodaron okozta pigmentatio. High, A. W., Weiss, S. D. (Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Denver, CO, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1464.

Az 55 éves férfi fülein és a periauricularis területen kékesszürke elszíneződést észleltek. Kórelőzményében lényeges, hogy 1985-ben kiterjedt anterior szívinfarctusa volt aortabillentyű-pótlás során. Három évvel később napi 400 mg amiodaront kezdtek vele szedetni tartós kamrai tachycardia miatt. Ettől kezdve a beteg fényérzékennyé vált, s így a fej napsugárzásnak kitett részein fokozatosan kifejezett kékesszürke pigmentatio alakult ki. E pigment – a lipofuszcinhoz hasonlóan – a bőr macrophagjainak lysosomáiban kompakt, lemezes szemcsék alakjában jelent meg. Védőruha és átlátszatlan fényszűrő alkalmazása sikeresnek bizonyult, csökkentve a hyperpigmentatiót.

1997-ben a betegbe transvenosus cardioverter defibrillátort ültettek, s az amiodaron adagját napi 200 mg-ra csökkentették (hetente 5 alkalommal adva). 20 hónap alatt a pigmentatio tovább csökkent.

Teljes tünetmentesség csak az amiodaron adásának megszűntetése után következett be.

Major László dr.

Immunológia

Autoimmun betegségek. Davidson, A., Diamond, B. (Albert Einstein College of Medicine, 1300 Morris Park Ave, Bronx, New York. 10461 USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 340-350.

Az autoimmun (AI) betegségek – a rheumatoid arthritis és a thyreoiditis kivételével – egyenként ritkán előforduló kórképek, azonban összességükben a nyugati országokban a népesség 5%-át érintik. A szerzőpáros a továbbképző közleményben az AI kórképek osztályozását, a genetikai fogékonyság kérdését, az autoreaktivitást kiváltó (triggering) tényezőket, a szövetkárosító mechanizmusokat és az új terápiás megközelítéseket foglalják össze.

A *patogenezis* szerint az AI betegségek *két csoportra oszthatók:* az elsőben a T- és B-sejtek szelekciójának, regulációjának és pusztulásának *általános zavara* áll fenn, („szisztémás AI kórképek"), míg a másodikban *egy speciális (saját vagy idegen) antigénre* vonatkozóan kóros az immunválasz, ami („szervspecifikus") autoimmunitáshoz vezet. (Az első mechanizmusra példa a Fas-receptor hiánya, a másodikra példa az a demyelinasatiós folyamat, ami a *Campylobacter jejuni* enteralis infekciót követi).

Az *autoreaktív B-sejtek* eltérései (fokozott túlélésük) számos, *különböző* autoantitest nagy mennyiségét eredményezhetik (például SLE-ben). (Alacsony titerben ezek az autoantitestek egészségesekben is kimutathatók). Más antitest mediálta betegségekben *egy adott* antigénnel szembeni B-sejt-tolerancia elvesztéséről van szó, például antigangliosid antitestek Guillain–Barré-szindrómában. Gyulladásos bélbetegségekben kóros T-sejt-aktiváció következik be a normális bélflórára.

A *T-sejt-repertoire* változásai mind szisztémás, mind szervspecifikus AI kórképeket okozhatnak. A genetikai háttér függvényében a pajzsmirigy, a gyomor, vagy az ovarium betegségei képződhetnek.

Bizonyos szervspecifikus AI kórképekben *ubiquiter* autoantigének elleni autoantitestek észlelhetők, mégis a betegség csak *egy* szervre korlátozódik, például ribonucleoprotein elleni antitest Sjögren-szindrómában, vagy transzfer-RNS-szintetáz elleni antitest polymyositisben. Sok autoantigén expressziója fejlődéstanilag szabályozódik, így az autoreaktivitás csak a *fejlődés egy szakaszán* veszélyes: például az Ro-antitest SLE-ben a foetalis szív ingervezető rendszeréhez kötődik, és veleszületett szívblokkot okoz, de már nem érinti a szívet felnőttkorban. Ezzel szemben a dezmogleinantitest csak felnőttben okoz pemphigust, újszülöttben nem.

A *genetikai tényezők* jelentősége az epidemiológiai tanulmányokból régóta ismert (AI kórképek familiaris halmozódása, monozigóta ikrekben észlelt nagyobb konkordancia stb.).

Egy-egy gén mutációjára vezethető vissza két kórkép, az autoimmun lymphoproliferativ szindróma (ALPS) és az autoimmun polyglandularis endocrinopathia candidiasissal és ectodermalis dysplasiával (APECED). (Bár ezekben a kórképekben is lehetséges, hogy más gének is módosíthatják a folyamat súlyosságát, és a mutáns gént hordozók nem mindig szenvednek manifeszt betegségben.) ALPS-ben a Fas-protein vagy Fas-receptor gén autoszomálisan öröklődő defektusa áll fenn: kóros az immunreguláció, mivel csökken az aktivált lymphocyták Fas-mediált apoptosisa. APECED-ben az autoimmun regulator proteint (AIRE) kódoló gén mutációja következtében károsodik a thymusban a T-sejtek szelekciója, a következmény autoimmunitás és cellularis immundeficiencia együttes előfordulása. (Hasonló észlelhető AIDS-ben és IgA-hiányban is.)

A *HLA*-molekulák is szerepet játszhatnak az AI-ra való fogékonyságban. Az MHC gének kapcsolatban vannak más génekkel is, például a TNF-t vagy a komplementet kódoló génekkel. Bizonyos HLA-allélek védenek az AI betegségekkel szemben, például a HLA DQ B1*0602 véd a diabetes mellitus ellen, még ha a fogékonysági gének (DQB1*0301 vagy DQB1*0302) jelen is vannak. (Egérben legalább 25 gént azonosítottak, amelyek az autoimmun diathesisért felelősek, ha hiányoznak vagy ha túlzott a kifejeződésük. Ezek a gének citokineket, kostimulációs molekulákat vagy az apoptosisban szereplő molekulákat stb. kódolnak.) A fogékonyság a specifikus géneken kívül a szervezet általában genetikai hátterétől függ. Azonos genetikai defektusok több autoimmun betegségre is hajlamosíthatnak. Végeredményben az AI-ra való genetikai praedispositio attól függ, hogy milyen a fogékonysági és védő gének kombinációja.

Az autoimmunitást kiváltó *környezeti stimulusok* legtöbbször ismeretlenek. *Fertőzések* autoimmunitást iniciálhatnak molekuláris mimikrit, polyclonalis aktivációt vagy sejtpusztulást okozva, a sequestrált autoantigének felszabadulása révén. (A molekuláris mimikri példái: reumás lázban a Steptococcus antigénje és a miozin, Guillain–Barré-szindrómában a humán gingliozidok és a C. jejuni lipopoliszacharidjai, AI diabetesben a humán glutaminsav-dekarboxiláz és a Coxsackievírus proteinje között igazoltak keresztreakciót, sclerosis multiplexben a mielin bázikus proteinre specifikus T-sejtek EBV-, influenza- és humán papillomavírus eredetű peptidekkel is reagálnak). Az autoantigén az autoreaktivitást fenntarthatja az infekciós ágens eliminálása után is. A nem fertőzéses eredetű *gyulladás* vagy *az ischaemia* okozta *necrosis* is járhat autoantigén-felszabadulással és autoreaktivitás indukálásával (régóta ismert ez például a szívinfarctussal kapcsolatban). Az ösztrogének, bizonyos gyógyszerek, továbbá a gliadin immunreakciót kiváltó hatása is köztudott. Teljesen új észlelés viszont, hogy a tumornecrosis faktor (TNF) elleni monoklonális antitest kezelést követően antinuclearis antitest, SLE és demyelinisatiós folyamat kialakulása fordult elő.

A *szövetkárosítás mechanizmusait* illetően: mind az autoantitestek, mind az autoreaktív T-sejtek effektor funkciója jelentős. A célsejtek *T-sejt* okozta citolizise vagy perforin indukálta necrosis vagy a granzim-B mediálta apoptosis révén következhet be. Az autoantitestek immunkomplexek képződésén vagy sejtfiziológiával való interferencián keresztül (például acetilkolin vagy TSH-receptor-antitestek) vezethetnek AI betegséghez.

Terápiás stratégiák. Az új kezelési eljárások sikerének két feltétele van: 1. reprodukálható klinikai és immunológiai módszerek szükségesek az aktív betegség, a remisszió és relapsus egységes identifikálásához, 2. meg kell határozni milyen törekvések a leghatékonyabbak az egyes kórképek esetén, különböző betegségstádiumokban, különböző intervencióra lehet szükség.

– *Rheumatoid arthritis*ben a methotrexat marad az első vonalbeli betegségmódosító ágens, de már fontos szerepet kap a *TNF-blokád* (etanercept, infliximab), amit Crohn-betegségben, psoriasisban és ankylotizáló spondylitisben is alkalmaznak. A *leflunomid* pirimidinantagonista, dihidro-orotát-dehidrogenáz enzimet, a DNS-szintézist gátolja. Új lehetőségként vetődött fel még a rekombináns IL-1-receptor-antagonista kezelés.

– *Sclerosis multiplexben az IFN-béta 1*-a, valamint a *copolymer-1* T-sejt-inhibitor (a Th1-választ Th2-irányba módosítja) említhető. A mielin bázikus protein adásával csak állatmodellben sikerült toleranciát indukálni.

– *Psoriasis*ban a CTL-4-IgG rekombináns fúziós protein blokkolta a T-sejt-aktivációt, IL-2-receptor- (CD25-) antitest, a CD4 elleni antitest, valamint az *IL-10* is szóba jött.

– *Diabetes mellitus*ban parenteralisan vagy per os adott inzulinnal kíséreltek meg toleranciát indukálni.

– *SLE*-ben még leginkább az *IL-10 elleni antitesttel* folytatott klinikai vizsgálatok látszottak bíztatónak.

A jövőben az immunológiai homeostasis helyreállításában az *őssejt-transzplantáció* különösen izgalmas lehetőségnek látszik, ilyen próbálkozásokról SLE-ben, rheumatoid arthritisben, sclerodermában és sclerosis multiplexben számoltak be.

Pár Alajos dr.

Infektológia

Praeoperativ melegítés hatása a sebfertőzés gyakoriságára „tiszta műtétek" után: egy randomizált, kontrollált vizsgálat. Melling, A. C. és mtsai (University Hospital of North Tees, Stockton-on-Tees, TS19 8PE, Anglia): Lancet, *358*, 876-880.

A szerzők érdekes teóriát igazoltak klinikai vizsgálattal: korábban már igazolták egészséges önkénteseken, hogy lokális melegítés hatására a szöveti oxigén parciális nyomása emelkedik, és ez a hatás egy bizonyos ideig fennmarad a melegítés megszűnte után is. Ez az alapja annak az elméletnek, hogy a lokális melegítés javítja a sebgyógyulást, csökkenti a postoperativ sebfertőzést a lokális oxigénellátás javítása révén. Kimutatták továbbá azt is, hogy colorectalis műtétek előtt lokálisan melegített betegeknél a postoperativ sebfertőzés aránya alacsonyabb volt, mint a preoperativ melegítésben nem részesült betegek esetében.

Ez a vizsgálat azt próbálta igazolni, hogy a sebfertőzés szempontjából „tiszta műtétek" után is (légző-, gastrointestinalis, genitalis vagy húgyúti traktus megnyitása nem történik meg a műtétek alatt, így elméletileg a sebfertőzés aránya 5% alatti) alacsonyabb a posztoperatív sebinfekció. A gyakorlatban ezek elsősorban az emlő-, visszér- és sérvműtéteket jelentik. Azt is kimutatták már korábbi vizsgálatok, hogy az intraoperatív hypothermia perifériás vasoconstrictiót okozva rontja a sebgyógyulást, ezért egyre inkább elterjedt a gyakorlatban az áramoltatott meleg levegő alkalmazása műtétek alatt, illetve egyéb módszerek a hypothermia kivédése érdekében.

Mivel korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a „tiszta műtétek" esetében a sebfertőzés valójában magasabb, mint 5%, ha a betegeket a postoperatív 6. hétig ellenőrizték, és ezek esetében a praeoperatív antibiotikumkezelés sem csökkenti a sebfertőzés arányát, ellentétben például a tisztakontaminált, vagy a kontaminált műtétekkel.

A szerzők azt vizsgálták, hogy a praeoperatív melegítés csökkenti-e a postoperatív sebfertőzés gyakoriságát „tiszta" műtétek után.

A vizsgálatba vont betegek száma (421) igen nagy volt. A vizsgálat során csak 3 cm-nél nagyobb metszéssel járó sérv-, emlő- vagy visszérműtéteket vettek figyelembe. Természetesen nem vontak be a tanulmányba olyan betegeket, akiknél bármilyen, a sebgyógyulást károsító körülmény állt fenn. A betegeket műtét után 2 és 6 hét elteltével ellenőrizték. Minimum 30 perccel a műtét előtt elkezdték a lokális (bőrkontaktussal nem járó, sugárzó hővel történő) vagy szisztémás (az egész testet érintő) melegítést, amit közvetlenül a műtét előtt fejeztek be.

Eredményeik azt igazolták, hogy a praeoperatív melegítés szignifikánsan csökkentette a sebfertőzés gyakoriságát (14%-ról 5%-ra), szignifikánsan ritkábban kellett postoperatív antibiotikumkezelést alkalmazni a melegített betegeknél. Valamivel ritkább volt a sebfertőzés a lokálisan melegített betegeknél is, de a különbség nem volt szignifikáns. ASEPSIS-score is jelentősen alacsonyabb volt a hővel kezelt betegekben. A cikk tehát azt sugallja, hogy ez az egyszerű, egynapos sebészetben is könnyen alkalmazható módszer hatásosan csökkenti a „tiszta" műtétek esetében a postoperatív sebfertőzés gyakoriságát.

Romics László jr. dr.

Kórélettan

A szérum amyloid-A fehérjekoncentráció kapcsolata az amyloid lerakódásával és a klinikai kimenetellel AA-amyloidosisban. Gillmore, D. J., Lovat, B. L., Persey, R. M. és mtsai (Center for Amyloidosis and Acute Phase Proteins, Department of Medicine, Royal Free und University College Medical School, Royal Free Campus, London, Anglia): Lancet, 2001, *358*, 24-29.

A reaktív szisztémás AA-amyloidosis gyakran fordul elő krónikus gyulladásos megbetegedésekben. Az amyloidfibrillumok a szérum amyloid-A fehérjéből (SAA) származnak, és tisztázatlan mechanizmus útján amyloidlerakódáshoz vezetnek AA-amyloidosisban. Az SAA szérumkoncentrációja 10 és 1000 mg/l között lehet, és tükrözi a krónikus gyulladásos betegség aktivitását. A tartósan magas koncentráció AA-amyloidosishoz vezet.

A rheumatoid arthritis és a juvenilis rheumatoid arthritis a két leggyakoribb betegség a fejlett országokban, mely AA-amyloidosissal komplikálódik. A cikkben még említésre kerül a familiáris mediterrán láz, a krónikus sepsis, az arthropathia psoriatica, a Castleman-betegség, a Crohn-betegség, a polyarthritis nodosa, a familiáris Hibernian-láz és a Muckle–Wells-szindróma.

A nagy mennyiségű amyloidlerakódás sem jár mindig klinikai tünetekkel, azonban a proteinuria és a veseelégtelenség gyakori, mely a diagnózist követően általában 4–8 év után 40–60%-ban vezet halálhoz. Azoknál a betegeknél, akiknél a betegség alapjául szolgáló gyulladás remisszióba kerül, a túlélés és a szervfunkciók is kedvezőbbek. Az amyloid szervi lerakódásának egész testre kiterjedő, *in vivo* vizsgálati módja a ^{123}I-dal jelzett szérumamyloid-P (SAP) szcintigráfia. Az amyloid szervi mennyiségének megfelelően kötődik a jelzett SAP, és így mutatja a betegség stádiumát. A vese, máj, lép és mellékvese a célszervek.

Összesen 80 beteget követtek 12–117 hónapig. Az életkor mediánja 30 év (9–73 év), a betegség fennállásának mediánja 12 év (1–33 év) volt. Évenként SAP-szcintigráfia, havonta SAA-szint-mérés történt, melyet májfunkció, vesefunkció és 24 órás vizeletfehérje-vizsgálat is kísért. A fent említett két leggyakoribb betegség bázisterápiája a chlorambucil volt.

Az első SAP-szcintigráfia a lép esetében 80, a vesék esetében 70, a mellékvese esetében 46 és a máj esetében 10 betegnél jelzett amyloidlerakódást. A második alkalommal a vizsgált szervekben 11 betegben fokozódott a szervi aktivitás, 43 esetben nem változott és 26 betegnél csökkent. Az SAA-szint és vesefunkcióváltozás ezzel szignifikáns összefüggést mutatott.

42 betegnél a krónikus gyulladás remisszióba került, a medián SAA-érték 10 mg/l alá csökkent. Ezeknél a betegeknél SAP-szcintigráfia 25 esetben regressziót jelzett, és 39 esetben javult vagy nem változott a vesefunkció. Annál a 12 betegnél, ahol a medián SAA-szint folyamatosan 50 mg/l felett volt, a lerakódott amyloid mennyisége 8 betegnél növekedett és a vesefunkció 7 esetben romlott. A tízéves túlélés 10 mg/l alatti medián SAA-szintnél 90%-ra, ezt meghaladó mediánértéknél 40%-ra becsülhető.

Az amyloidosis diagnózisának arany standardja továbbra is a hisztológia marad, de a betegség dinamikájának legfontosabb monitora a SAP-szcintigráfia lett. Az AA-amyloidosis azoknál fordul elő leggyakrabban, ahol a plazma-SAA-koncentráció magas, és ilyenkor a progresszió gyors, korán alakul ki szervi érintettség és halálhoz vezet a kór. Ahol az SAA-szintet jelentősen tudták csökkenteni, az amyloidlerakódás és szervfunkció javult. A mechanizmus, ahogy az amyloid mobilizálódik, illetve kiürül ismeretlen, és bizonyos esetekben nem is mutatott összefüggést a szervműködés változásával.

Megállapítható, hogy az AA-amyloidosisban szenvedőknél a sorozatos SAA-szint-méréssel a betegség prognózisára következtethetünk. A plazma-SAA-koncentráció, a lerakódott amyloid mennyisége és a szervfunkciók változása bonyolult egységet alkot, ahol az amyloidfibrillum praecursorának, az SAA-koncentrációjának csökkentése jótékony hatású.

Kalina Ákos dr.

Közegészségügy, járványügy

Multirezisztens Escherichia coli klonális csoport okozta húgyúti fertőzések széles körű elterjedtsége. Mangens, A. R., Johnson, J. R., Foxman, B. és mtsai (Division of Epidemiology and Public Health Biology. School of Public Realth, University of California, 140 Warren Hall, Berkeley, CA 94720, USA [Dr. Lee W. Riley]): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1007-1013.

A húgyúti fertőzések (HF) bakteriológiai diagnosztikájának jelentőségét alátámasztják az Egyesült Államok (EÁ) a 2000. évben közölt adatai, amelyek szerint évenként 115 a nők HF-einek becsült előfordulása, és 60% annak valószínűsége, hogy a nők életük tartama alatt előfordul HF. A fertőzésekért felelős, gyakran alkalmazott antibiotikumokkal szemben rezisztens *E. coli* törzsek előfordulása egyre gyakoribb, trimethoprim-sulfametoxazol- (TMP-SMZ-) rezisztencia az EÁ-ban 15–18%-ban fordult elő. Multirezisztens E. coli okozta járvány előfordulását több közlemény említi, például *E. coli* O15:K52:H1 által okozott, közösségekben előforduló HF járványt Dél-London területén 1987-ben és 1998-ban, endémiás előfordulást Barcelonában.

Az antibiotikumrezisztens Escherichia coli törzsek gyakorisága, ami megnehezíti a húgyúti fertőzések kezelését, a szerzőket az *E. coli* klonális összetevőinek vizsgálatára indította. A 17–68 év közti nők közösségében szerzett TMP-SMZ-rezisztens *E. coli*-izolátumok okozta húgyúti fertőzések 51%-ban fordultak elő egy kaliforniai egyetem egészségügyi létesítményében.

A HF-ben szenvedő nőbetegektől származó *E. coli* izolátumok antibiotikumérzékenységét, O:H szerotípusát, DNS-ujjlenyomatát, PFGE (pulsed-field gel = pulzáló elektromos mezőgél) elektroforetikus képét és virulenciafaktorát vizsgálták. Összehasonlították két városból származó izolátumok klonális jellemzőit. 255 *E. coli* izolátumából 22% volt TMP-SMZ-ra és egyéb antibiotikumokra rezisztens. Ezek az izolátumok DNS-ujjlenyomat (DNS fragment hosszúságú kép) alapján 51%-ban azonos klonális csoportba voltak sorolhatók (A-csoport). Random kiválasztott 50 TMP-SMZ-érzékeny *E. coli* izolátumból csak 2 izolátum tartozott ebbe a csoportba. A Michigan-csoport 38%-ban, a Minnesota 39%-ban tartozott az „A" klonális csoportba. Többségük O:11:H (nt) vagy O77:H (nt) szerotípusú volt. Virulenciafaktoruk, antibiotikumérzékenységük és elektroforetikus tulajdonságaik azonosak voltak.

A szerzők két különböző területről származó HF-ben szenvedő csoport és egy tünetmentes csoport vizeletből és székletből izolált *E. coli* törzseit vizsgálták. A TMP-SMZ-érzékenységet E-teszttel, 18 egyéb antibiotikumérzékenységet korongdiffúziós módszerrel vizsgálták. Szerotipizálást az *E. coli* referenciacentrum végezte.

A DNS-ujjlenyomatot rep-PCR-rel (repetitív intergeneric consensus PCR), ERIC2 primerrel vizsgálták. Az azonos számú és méretű csíkokat mutató képet vették azonos típusúnak és „A" klonális csoportnak nevezték. Xba I. és Avr II. enzimekkel végzett PFGE-módszerrel leggyakoribb képet nevezték „A"-nak. Virulencia genotipizálást F-antigén-specifikus pap-allélek és egyéb virulenciagének kimutatására multiplex PCR-t és dot-blot hibridizációt alkalmaztak. Konjugációs kísérletekkel az antibiotikumrezisztencia gének átvihetőségét is tesztelték.

Összefoglalva: A 228, akut HF-ben szenvedő nő 505 vizeletmintája közül 255-ből 102/ml telepformáló egységben volt *E. coli* kimutatható. A 255 E. coli izolátumból 22% volt TMP-SMZ-rezisztens. A különböző területről származó betegek TMP-SMZ-rezisztens izolátumainak 42%-a hat más antibiotikummal szemben érzékeny volt. Szerotípus alapján a kaliforniai izolátumok nagyrészt O11:H (nt), a Michiganből és Minnesotából származók főleg O77:H (nt) típusúak voltak. Az „A" klonális csoportba tartozó izolátumok virulencia genotipizálással komplett papA és egyéb azonos faktorokat tartalmaztak, az egyéb izolátumokból ezek a virulenciafaktorok nem vagy más összetételben fordultak elő.

A szerzők által leírt „A" klonalis csoportú, multirezisztens, uropatogén *E. coli* egy új klónszármazékot képvisel, nem egy eddigi, antibiotikumrezisztenciát akvirált virulens klónt. Ezt alátámasztja az a tény, hogy O11 és O77 szerocsoportú *E. coli* nem tartozik a gyakori húgyúti fertőzéseket okozó szerocsoportok közé. A szerzők által leírt virulencia genotípus azonos az Angliában közösségi húgyúti járványt okozó *E. coli* O15:K52:H1 genotípusával. Megemlítik, hogy a Kaliforniában közösségi járványt okozó, étellel terjesztett *E. coli* O157:H7 járvány PFGE-típusa is „A" volt, ami a genetikailag homogén izolátumok elterjedésének lehetőségét veti fel. Ennek az újonnan felmerült klonális csoportú *E. coli*nak földrajzi és időbeli elterjedésének, kiindulásának és esetleges fertőzött étellel való terjedésének bizonyításához további széles körű vizsgálatok szükségesek.

Milch Hedda dr.

Nefrológia

Vizeletüledék-vizsgálat tesztcsíkokkal. Anders, H. J. és mtsai (Nephrologische Zentrum, Medizinische Poliklinik, Klinikum der Universität München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 1269-1271.

A vizeletüledék mikroszkópos vizsgálatát munkaigényessége miatt ma már alig végzik. Az egyre tökéletesebb tesztcsíkokkal, automata leolvasók használatával egyidejűleg több vizsgálat végezhető. A többparaméteres tesztcsíkok magas szenzitivitásuk, kielégítő specificitásuk következtében alkalmasak tünetmentes kórképek, például cukor-, vese- és urogenitalis betegségek, ill. ezek progressziójának és szövődményeinek felismerésére.

Glukózoxidáz-peroxidáz módszerrel már az élettani glycosuria kétszerese, 40 mg% cukor kimutatható. Az aszkorbinsav nem befolyásolja az eljárást. Diabetes szűrővizsgálataként idősekben kevéssé, terhességben igen alkalmas módszer.

A fehérje kimutatásához használt indikátor jobban reagál az anionos albuminnal, mint az immunglobulinokkal, vagy a Bence–Jones-fehérjével. A kimutathatóság küszöbértéke 60 mg%. A diabeteses microalbuminuria szűrésére speciális tesztcsíkokat alkalmaznak.

A haematuria megállapítása a hemoglobin, ill. mioglobin kimutatásán alapul. Az indikátor 5 vvt/µl mennyiséget már jelez. A módszer hátránya, hogy a reakció a haematuriát, haemoglobinuriát és myoglobinuriát egyaránt jelzi. A megkülönböztetés a vizeletüledék mikroszkópos, valamint a szérum vizsgálatával (haemolysis, LDH, CPK stb.) lehetséges.

A granulocyták cytosol észteráz tartalmán alapuló színváltozással már 10–15 fvs/µl kimutatható. A vizsgálatot az 50 mg%-ot meghaladó proteinuria befolyásolja. Leukocyturiát okozó vese- és húgyúti betegségek (colpitis, trichomoniasis) megkülönböztetéséhez mikroszkópos vizsgálat szükséges.

A változó vizelet-pH mérése leginkább a húgysavkő képződését gátló kezelés, ill. recidiváló húgyúti fertőzések megelőzésére alkalmazott pufferoló kezelés mellett indokolt.

A vizeletüledék mikroszkópos vizsgálata indokolt, ha a tesztcsík haematuriát, leukocyturiát, proteinuriát derít ki, továbbá veseelégtelenségben, gyógyszer okozta crystalluria gyanújakor. Vizsgálatra a koncentrált reggeli első vizelet helyett a középsugár módszerrel nyert második vizelet alkalmas. A sejtes elemek közönséges, mikroszkóppal felismerhetők, a hám-, epithelsejtek és cilinderek fáziskontraszt-mikroszkóppal. A kristályok és zsírrészecskék polarizált fényben vizsgálhatók.

A haematuria fáziskontraszt-mikroszkópos vizsgálata felvilágosítást ad a vérzés forrásáról. Vvt és vvt-t tartalmazó hialincilinder együttes jelentkezése glomerularis eredetre utal. A tubulusoktól distalis területről származó haematuria esetén nincsenek cilinderek. A glomerularis eredetű vvt-ek dysmorphiásak, akanthocytaszerűek kis kiboltosulásokkal. A húgyutakból származó vvt-ek változatos formájúak. Ozmotikus hatásra zsugorodtak, esetleg hemoglobint sem tartalmaznak. IgA-nephropathiában a kétféle morfológiájú vvt-ek keveredése jellemző.

Leukocyturiát okozó bakteriális cystitisben mikroszkópos vizsgálattal nem csak a coccusok és pálca formájú baktériumok láthatók, hanem candidiasisra utaló epithelsejtek, vaginalis nyák és gombafonalak. Steril leukocyturia chlamydia-infekció, ill. tbc gyanúját kelti. Tömeges leukocyturia, fvs-cilinderek, kerek epithelsejtek jelenléte interstitialis nephritisre, pyelonephritisre, analgeticumnephropathiára, transzplantátumkilökődésre jellemző. Epithelsejtes cilinderek – kevés leukocytával – toxikus tubulusnecrosisban fordulnak elő.

Urátcilinderek urolithiasison kívül tumorlysis szindrómában fordulnak elő. HIV-fertőzésben gyakori a gyógyszerek hatására jelentkező crystalluria. Urát-, foszfát-, oxalát- és hippursavkristályok jelenléte a vizeletüledékben nem, tirozin- és leucinkristályok májbetegségben viszont kórosnak tekintendők.

Holländer Erzsébet dr.

Neurológia

Agyi érkatasztrófák, koleszterin és statinok. Állnak-e rendelkezésre újabb adatok az agyi érkatasztrófák megelőzésében? Ferbert, A. (Neurologische Klinik Klinikum Kanel, Mönchebergstrabe 41-43, 34125 Kassel, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 664-670.

A Framingham-tanulmány vizsgálatai igazolták, hogy a koleszterinszint emelkedése a szívinfarktus egyik fontos rizikótényezője. Az is kiderült, hogy a koleszterin szintjének csökkentésével a szívinfarktusok gyakorisága csökkenthető. Ugyanez a vizsgálat azonban az agyi érkatasztrófákkal kapcsolatban nem igazolta a magas koleszterinszint rizikót emelő hatását. A szerzők a korábbi vizsgálatok eredményeit összefoglalva megállapítják, hogy noha a coronariabetegség és az agyi érkatasztrófák patogenezise között számos hasonlóság van, jelentős különbségek is észlelhetők.

A szerzők különböző aspektusokból vizsgálták az emelkedett koleszterinszint és az agyi érbetegségek kapcsolatát:

a) Kapcsolat a koleszterinszint emelkedése és az agyi érkatasztrófák rizikója között: a metaanalízis tanúsága szerint a koleszterinszint emelkedése és az agyi érbetegségek gyakorisága között nem mutatható ki egyértelmű összefüggés. Nem volt összefüggés a koleszterinszint és a vérzéses vagy isémiás stroke-ok vonatkozásában sem.

b) Kapcsolat a koleszterinszint-csökkentés és az agyi érbetegségek gyakorisága között: a fibrátok és a zsírszegény diéta bevezetése nem befolyásolta a stroke-ok gyakoriságát.

c) Kapcsolat a koleszterinszintetáz-gátlók alkalmazása és a stroke-rizikó között: négy nagy betegszámú vizsgálatban is igazolták, hogy a koleszterinszintetáz-gátlók csökkentik az agyi érbetegségek kockázatát.

d) Vannak arra utaló adatok, hogy alacsonyabb koleszterinszint esetén a vérzéses stroke-ok gyakorisága magasabb.

e) Koleszterinszintetáz-gátlók alkalmazásával az arteria carotisok atherosclerroticus plaque-jainak növekedése lassítható.

f) A statinok a koleszterinszint csökkentése mellett olyan egyéb sajátságokkal is rendelkeznek, melyek csökkenthetik az agyi érbetegségek kockázatát (például neuroprotektív hatás, az endothelialis NO-szintézisre kifejtett hatás).

Fülesdi Béla dr.

Myasthenia gravis. Vincent, A., Palace, J., Hilton-Jones, D. (Neuroscience, Group, Justitute of Molecular Medicine, Oxford, OX3 9DS, Anglia): Lancet, 2001, *357*, 2122-2128.

A myasthenia gravist először 1672-ben *Willis* írta le. A betegség éves incidenciája 0,25–2/100 000. Az elmúlt évtizedekben a fiatalkori esetek előfordulási gyakoriságában nem történt változás, ugyanakkor az időskori esetek gyakoribbak lettek. A betegség természetét illetően heterogén: az esetek 90%-ában nem mutatható ki specifikus ok. A genetikai tényezők mindenképpen fontos szerepet játszanak a betegség létrejöttében, ezen kívül az eddig nem minden részletükben tisztázott környezeti tényezők hatása is egyértelmű. A legfontosabb ismert ok a thymoma.

A thymomás esetek 30–60%-ában kialakul myasthenia gravis, és a myastheniások 10%-ában mutatható ki thymoma. A legfontosabb klinikai jellemzők: fájdalmatlan izomgyengeség, melyet az izom használata általában kifejezettebbé tesz. A kórkép gyakran ptosissal és kettős látással kezdődik, de előfordul a bulbaris izmok érintettsége is. A végtagizomzat gyengesége főleg a végtagok proximalis részén kifejezettebb. Amennyiben a folyamat a légzőizmokat is érinti, ez légzési elégtelenség veszélyével jár.

A kórkép hátterében leggyakrabban az acetil-kolin-receptor-ellenes antitestek, ritkábban a neuromuscularis junctio más fehérjéi elleni antitestek állnak.

Speciális forma az izomspecifikus tirosinkináz elleni ellenanyagok által létrejött, acetil-kolin-receptor-ellenes antitest negatív myastheniform tünetcsoport.

Életkori sajátosságok: a gyermekkori forma a fehér bőrű populációban ritka, inkább a keleti népeknél fordul elő jelentősebb számban. A korai kezdettel jellemezhető forma 40 éves kor alatt kezdődik, nőkben gyakoribb, thymoma az esetek nagyobb hányadában fordul elő, a betegek 60%-a HLA-B (és DR3) pozitív. A késői kezdetű forma 40 éves kor fölött, gyakrabban férfiakban jön létre. A thymusmegnagyobbodás általában nem jellemző, ugyanakkor a HLA B7 és DR2 génekkel való kapcsolatot leírták. Újszülöttkori myasthenia gravis a kórképben szenvedő anyák újszülöttjeinek 10%-ában fordul elő, és az acetil-kolin-receptor-ellenes IgG placentán való átjutásának következménye.

A diagnózist segíti, hogy a generalizált formákban az acetil-kolin-receptor-ellenes antitestek 85%-ban kimutathatók. A diagnózis igazolására szolgál még az elektromiográfiás vizsgálat során az izomrostok repetitív ingerlése, valamint az egyesrost-EMG. A kezelés során elsőként a per os antikolinészteráz szereket alkalmazzák.

A thymectomia főleg a fiatalkori, generalizált és antitest-pozitív esetekben indokolt. Ugyanakkor a késői és ocularis formákban ritkán vagy egyáltalán nem alkalmazzák. Az immunszupresszív kezelés elsősorban a szteroid alkalmazásán alapul, újabban azonban kedvezőbb hatást írtak le szteroid és azathioprin együttes alkalmazásával. A súlyos, terápiarezisztens formákban plazmaferezis és intravénás immunglobulinok alkalmazása javasolt.

Fülesdi Béla dr.

Pyrrolidonszármazékok. Shorvon, S. (National Neurological Justitute, 11, Jalan Tan Tock Seng. Szingapur 308433): Lancet, 2001, *358*, 1885-1892.

A pyrrolidoncsoportba tartozó első vegyületet (piracetam) a '70-es években szintetizálták, azóta kb. 1600 új vegyületet hoztak létre, melyek közül 300 esetében indultak preklinikai vizsgálatok.

A pyrrolidonok hatásában több mechanizmust feltételeznek:

a) Az acetil-kolin termelésének és turnoverének fokozása, mind a muszkarinszerű, mind a nikotinszerű receptorokon.

b) GABA-erg funkció: A pyrrolidonok kémiai szerkezete hasonlatos a GABA-éhoz, ezért feltételezték ezt a hatást is. A vizsgálatok tanúsága szerint azonban a pyrrolidonok közül csak néhány kötődik a GABA receptoraihoz, és csak kevésnek van hatása a dopaminerg, szerotoninerg vagy adrenderg transzmisszióra. Nem tudtak az 1-es típusú adenozinreceptorokhoz és az ópioid μ-receptorokhoz való specifikus affinitást sem kimutatni.

c) Néhány pyrrolidonszármazék az N- és az L-típusú Ca-csatornák intracellularis Ca-felvételét befolyásolja.

d) Bizonyos pyrrolidonvegyületek az AMPA-receptorra kifejtett agonista hatással rendelkeznek.

e) A piracetam fokozza az NO-szintetáz-aktivitást.

f) hemoreológiai és antithromboticus hatásai vannak.

g) Kötődik a membrán foszfolipidjeihez, ezáltal befolyásolja a membránok fluiditását.

A pyrrolidoncsoportba tartozó vegyületek klinikai hatásai két csoportba sorolhatók: a kognitív funkciókat és a memóriát javító hatás, valamint az antiepilepticus hatás. A *piracetamot* a különböző nyugati országokban széles indikációs területen alkalmazzák: a kognitív funkciók javítása, dyslexia, vertigo, ischaemiás stroke, alkoholmegvonásos tünetek, myoclonus kezelése. A *levetiracetam* hasznosan alkalmazható parciális vagy másodlagosan generalizálódó epilepsziás rosszullétek kezelésében. Az *aniracetam*mal kapcsolatos klinikai megfigyelések nem egyértelműek: egyes vizsgálatok megerősítették, mások nem tudták igazolni a szer kognitív funkciókat javító hatását. A *fasoracetam* experimentális körülmények között igazolt nootropicus hatását klinikai körülmények között most vizsgálják. A *nebracetam*mal kapcsolatos elvárásokat (demenciában javítja a kognitív funkciókat) a klinikai vizsgálatok egyelőre nem igazolták. A *nefiracetam*mal kapcsolatosan egyelőre csak állatkísérletes eredmények állnak rendelkezésre. Ezek szerint a különböző eredetű amnesiák kezelésében várható kedvező hatás a szertől. A klinikai II. és III. fázisú vizsgálatok eredményeire egyelőre várni kell. Az *oxiracetam* kognitív funkciókat javító hatását eddig néhány klinikai vizsgálattal bizonyították. A *pramiracetam* alkalmazásával demenciában és traumát követő állapotokban a kognitív funkciók javulását sikerült elérni.

A szerzők megállapítják, hogy a következő években minden bizonnyal új pyrrolidonszármazékok megjelenése várható, és valószínűnek tartják azt is, hogy az e csoportba tartozó készítmények klinikai indikációs területe a közeljövőben jelentős mértékben változni fog.

Fülesdi Béla dr.

Onkológia

A férfi emlőrák rizikójának endokrin vonatkozásai: esetkontroll vizsgálat Athénben. Petridou, E. és mtsai (Trichopoulos D.: Department of Epidemiology, University of Athens Medical School, Goudi, Athens, Görögország): Br. J. Cancer, 2000, *83*, 1234-1237.

A szerzők két év (1996–1997) alatt a nagy Athén területén 55 új emlőrákos beteget kórisméztek. Az összlakosságban mintegy 2 millió férfi van. A betegek kb. felét két nagy rákkórházban kezelték, és e tanulmányhoz 23 szövettanilag bizonyított eset tartozott. Minden emlőrákos férfi beteget 4 kontrollal hasonlítottak össze. Egy rákos és 4 homoszexuális kontroll volt. Az orgazmus gyakorisága és a férfi emlőrák rizikója között erős és nagyon szignifikáns összefüggést találtak 50–59 éves kor között. A kávé és az alkohol nem növelte a veszélyeztetettséget, de a dohányzás igen. Az egyedülálló vagy gyermektelen férfiak között gyakoribb az emlőrák, amiből a csökkent szexuális késztetésre következtetnek. A dohányzás csökkent ösztrogéntermelést vált ki. A szerzők az emlőrákos férfiak szérumában magasabb tesztoszteron- és ösztradiolszintet találtak. A dohányzás és a férfi emlőrák közötti fordított társulás nem valószínűtlen bizonyítékát adja annak, hogy a dohányzás hypooestrogen hatást produkál.

A szerzők vizsgálatai szerint a csökkent szexuális indíttatás pozitív, míg az antioestrogen befolyás negatív kapcsolatban áll a férfi emlőrák kialakulásával. A dehidrotesztoszteron a férfi magatartását befolyásoló fő hormon. Az emlőrákos férfiak szérum tesztoszteron- és ösztradiolszintje magasabb, mint a kontrolloké, amiből ésszerűnek látszik arra következtetni, hogy a tesztoszteron csökkent átalakulása dehidrotesztoszteronnál legalábbis a férfi emlőrák egy stádiumának alapját képezi.

Jakobovits Antal dr.

Az indukált vetélés és emlőrák kapcsolatának vizsgálata. Rookus, M. A. (Department of Epidemiology, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Hollandia): Am. J. Epidemiol. 2000, *151*, 1144-1147.

A vetélések és az emlőrák összefüggésének vizsgálata nehezebb, mint a szüléseké, mert a szüléseket regisztrálják, a vetélések számontartása viszont hiányos, és a betegek bemondásán alapul. A svéd abortusregiszter szerint az emlőrák relatív rizikója azoknál a nőknél, akik anamnézisében 30 éves kor előtti vetélés van, a relatív rizikó 0,8. Iowa államban végzett vizsgálat a menopausa előtti asszonyok abortus utáni emlőrákrizikóját 1,1-ben állapították meg. Dániai vizsgálat a relatív átlagos rizikót 1,00-nak találta. A szerző által tanulmányozott 4 vizsgálat nem tudta következetesen bizonyítani a megelőző vetéléseknek az emlőrák kockázatát növelő hatását.

Jakobovits Antal dr.

Óriási emlőcysta: ritka, de határozott elváltozás. Schneider, C. és mtsai (Fink D.: Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Zürich, CH-8091 Zürich, Svájc): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2001, *80*, 970-971.

Az 52 éves betegnek 6 hónapja növekedett a bal emlője. A bal emlőben mintegy 20 cm átmérőjű, tömlősnek imponáló képletet tapintottak. Ultrahanggal határozott szélű, váltakozóan hypo- és hyperechogen képletet találtak. A tokos, 18 × 18 × 10 cm méretű tömlős képletet kimetszették. Tömege 3090 g, többrekeszes cysta volt véres tartalommal. Szövettanilag intraductalis hámproliferatiót, microcystákat és egy 1 cm-es intracystás papillomát találtak.

A jóindulatú fibrocystás betegség a 30-as évek végén szokott előfordulni. A mirigylebenykék cystás degenerációjának következménye. A 3-as típusú lobulusok átlagosan 80 ductulust tar-

talmaznak. A fibrocystás betegség okának az ösztrogéntúlsúlyt tekintik a progeszteronnal szemben. A cystafolyadék törmeléket és degenerált hámsejteket tartalmaz. A bennék lehet tejszerű, savós, sárga, barna, véres vagy mintegy 50%-ban elmeszesedett.

Tapintható cysták esetén az emlőrák rizikója 1,7–7,5-szöröse a várhatónak. Egy közlés szerint a 45 évesnél fiatalabb betegek emlőrák-veszélyeztetettsége nagyobb, mint az idősebbeké, de független a tapintható cysták számától. Az emlőcysták átlagos térfogata 0,5–60 ml. A 60 ml-nél nagyobb szokatlanul ritka.

Az aspiratio megkísérelhető, de a második recidíva után az eltávolítás indokolt.

Jakobovits Antal dr.

Tumorindukált osteomalacia octreotid kezelése. Seufert, J. és mtsai (Division of Erudocrinology, Metabolism, and Molecular Medizin, Medizinische Poliklinik University of Würzburg, Klinikstraße 6-8, 97070 Würzburg, Németország [Dr. Franz Jakob]): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1883-1900.

Az oncogen osteomalacia néven is ismert betegséget lágyrésztumor, rendszerint haemangiopericytoma okozza. A hypophosphataemia ellenére fennálló hyperphosphaturia súlyos klinikai panaszokat okozó osteomalaciára vezet.

Az 50 éves férfi vezető klinikai tünete a krónikus gerinc-, borda-, femur- és tibiafájdalom volt. Idiopathiás hypophosphataemiás osteomalaciaként diagnosztizált betegsége miatt 3 éven át per os foszfát- és 1,25-$(OH)_2$-D_3-vitamin-kezelésben részesült. 3 évvel később, a kezelés ellenére progrediáló metabolikus csontbetegség miatt további, részletesebb vizsgálatát kezdték. A súlyos hypophosphataemia, a magas foszfátclearance, a renalis tubularis foszfátreabsorptio alacsony küszöbértéke, a szérumosteocalcin és az 1. típusú kollagén C-telopeptidjének fokozott ürítésével jellemzett gyors csontforgalom, továbbá a crista biopszia egyértelműen megerősítették a hypophosphataemiás osteomalacia diagnózisát.

A feltételezett és más módszerekkel lokalizálni nem sikerült tumor kimutatása céljából octreotidszcintigráfiára került sor, ami a jobb comb lágyrészei, ill. izmai között egy 5 cm-es tumort mutatott ki. A beteg a daganat eltávolításáig octreotidkezelést (3 × 50 µg/nap az első 5 napon, majd 3 × 100 µg/nap) kapott. A kezelés 10. napjára a foszfátanyagcsere valamennyi laboratóriumi és számított paramétere normalizálódott. A daganat szövettanilag haemangiopericytomának bizonyult. A műtét utáni 18 hónapos betegkövetés során a beteg mindenféle kezelés nélkül – panaszmentes volt, laboratóriumi paraméterei normálisak, a kontroll csontbiopszia az osteomalacia megszűntét igazolta.

[Ref.: A közlemény az octreotidkezelés és az octreotidszcintigráfia egy új lehetséges indikációs területére világít rá. A rovatvezető felkérésére referált cikk ismertetése azért is időszerű, mert az oncogen osteomalacia felismerésére Magyarországon csak elvétve kerül sor.]

Tóth Miklós dr.

Oxyológia

Preklinika a klinikán belül. Klinikai komplexumon belüli sürgősségi és mentőszolgálat. Byhahn, C., Meininger, D., Bueck, M. és mtsai (Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Németország): DMW, 2001, *126*, 675-679.

A sürgősségi eseteket a Frankfurti Egyetemi Klinika területén a múltban a Frankfurt am Main Városi Mentőszolgálat látta el. 1999. február 1. óta belső szervezésű sürgősségi és mentőszolgálat alakult a klinikán belül. A szerzők ismertetik ennek felépítését és elemzik az eltelt 26 hónap eredményeit és tapasztaltait.

Az orvosi személyzetet a klinika aneszteziológiai, intenzív és fájdalomterápiás osztályán dolgozó orvosok biztosítják 24 órás szolgálatban, akik személyi hívón állandóan elérhetők. A riasztás a klinikai telefonhálózatról választható belső segélyhívó számon keresztül az erre a célra létrehozott diszpécserszolgálatra fut be. A sürgősségi riasztás beérkezésével párhuzamosan a belső logisztikai szolgálat riasztása is megtörténik, hogy a transzportszolgálat dolgozója az orvost egy rögzített helyen felvegye, és személygépkocsival a baleset helyszínére vigye. A jármű 2 elsősegélyből ronddel (DIN 13231-N), EKG-monitorral, defibrillátorral és pulzoximéterrel felszerelt. Továbbiakban küldik a klinikai intenzív szolgálati autót (ITW), amely orvostechnikai és beltéri szempontból egy mentőautónak (RTW) megfelelően (DIN 75080) felszerelt és kialakított. Rendszerint a beteget a helyszínen történő sürgősségi elsődleges ellátás után a klinika megfelelő sürgősségi ambulanciájára szállítják ITW vagy RTW segítségével. A teljes időtartam alatt mindig elérhető konzultációs céllal telefonon egy, az aneszteziológiai osztályon dolgozó szakorvos. Bizonyos esetekben előzetes telefonbejelentést követően lehetséges a beteget a helyszínről idő- és információveszteség nélkül a felvételes osztályra, vagy akár az intenzív osztályra szállítani. Az Universitätsklinikum Frankfurt am Main 460 000 m^2 működési területen fekszik, 27 km úthálózata 60 épületet, ezen belül 17 betegellátó épületet, 76 fekvőbeteg-osztályt köt össze, 1252 működő betegággyal. A maradék 43 épület laboratórium, tudományos épület, gyógyszertár, betegbiztosító, konyha stb. 1999-ben 4200 alkalmazottja volt az intézménynek, azok közül teljes munkaidőben 3619 dolgozott, ide tartozik 4565 humán- és fogorvosi egyetemi hallgató. Naponta 10 000 ember megy át a klinika területén gyalogosként vagy biciklistaként. Nem szabad elfelejteni a 3000 teherautót és 1500 személygépkocsit sem. 940 méter hosszan a helyi és távolsági vasút is átszeli a klinika területét.

1999. 02. 01–2001. 03. 31-ig a mentőszolgálat működésének minden időpillanatát értékelték. A logisztikai adatokat a diszpécserszolgálat rögzítette, a betegek orvosi adatait a sürgősségi orvosi protokollból lehet elemezni. A „National Advisory Committee for Aeronautics" (NACA-score) alapján differenciálták a betegek és a balesetek jellegét. A 26 hónap megfigyelési idő alatt 147 hívás futott be [az első 13 hónapban havonta átlagosan 4 (2–9), a második 13 hónapban havonta 6 (2–12)]. 74 riasztás munkaidőben (50,3%), 73 ügyeleti időben volt. A bevetési helyszín 45 esetben a 17 fekvőbeteg-ellátó intézményben, 92 esetben a kisegítő épületekben és a klinika közterületein vagy útjain volt. Hét vakriasztás történt, ezután vezették be a fixált találkozóhelyet és a diszpécserközpont visszahívását. A 125 sürgősségi ellátásban részesült beteg az ellátás okát tekintve az alábbiak szerint csoportosíthatók: 59 belgyógyászati, 13 neurológia, 14 drog- és/vagy alkoholintoxikáció, 7 közlekedési munkahelyi baleset, 15 keringés-, légzésleállás, 8 különleges sebészeti és 9 egyéb különleges baleset. Az esetek a NACA-score alapján az alábbiak szerint osztályozhatók: 1 (jelentéktelen károsodás): 16, 2 (ambuláns ellátásra szoruló): 38, 3 (osztályos ellátást igénylő): 35, 4 (akut életveszély nem kizárható): 11, 5 (akut életveszély): 7, 6 (reanimáció): 12, 7 (halál): 6 eset.

Öt szállítás a klinikai sürgősségi orvos által kísért városi mentőszolgálati rohamkocsival történt, ugyanakkor riasztották a frankfurti tűzoltóságot is. A klinika diszpécserközpontja közvetlen telefonkapcsolatban áll a tűzoltósággal is. A 12 helyszíni reanimációból 7 már a helyszínen sikerült, 5 ezek közül másodperceken belül. 3 beteget a belgyógyászati sürgősségi felvételre szállítottak, akik közül kettő meghalt. A harmadik beteg, akit 26,3 °C-os hypothermiával a klinika mélygarázsában találtak, extracorporalis keringés segítségével történt felmelegítést követően életben maradt. 2 betegnél a reanimációt még a helyszínen abbahagyták, 1 másikat biztos biológiai haláljelekkel fedeztek fel. Említésre méltó még két beteg, akik öngyilkossági szándékkal a 2., ill. 1. emeletről ugrottak ki, és politraumatizációt szenvedtek.

Költségek: A belső mentőszolgálatnál alkalmazott nem orvosi személyzet klinikai alkalmazott, az orvosi munkatársak napi munkájukat az aneszteziológiai, intenzív és a fájdalomosztályon látják el, újabb státusra nincs szükség. A rendszer egyéb költségei (anyag- és karbantartás) a klinika globális költségeiből fedezik.

A szerzők szerint egy hasonló reanimációs és belső mentő szisztéma az életet veszélyeztető sürgősségi esetekre valamennyi német klinikai komplexumban alkalmazható lenne, különösen ott, ahol sok kiszolgáló- és kutatófeladatot ellátó épült helyezkedik el, és szerteágazó az úthálózat. A rendszeres kivonulás nem csak az ápoló-, hanem az orvosszemélyzet számára is folyamatos gyakorlatot jelent a reanimációban és a sürgősségi betegellátásban. Mindemellett az ápolók rendszeres továbbképző kurzuson vesznek részt a cardiopulmonalis reanimáció alapjaiból. A téves riasztás száma 31,3% szemben a városi mentőknél meglévő 24,7%-hoz képest, ennek oka, hogy a klinika diszpécserszolgálatot ellátó személy nem képzett mentős szakszemélyzet. Mivel az ITW-n eleinte nem kellő szakismerettel rendelkező segéderő dolgozott, jelenleg 6, a mentőszolgálatnál kiképzett munkatársat (mentőasszisztens) alkalmaznak, valamint egy mentőoktatót, aki a további szakszemélyzet képzéséért felelős. Az orvosok megfelelő felkészítése is igen fontos, ez továbbképző kurzus, ill. a mentőszolgálatnál töltött munkanapok formájában valósítható meg. Arra az esetre, ha az összes aneszteziológus műtőben tartózkodna – ami még eddig nem fordult elő – szükség van kiképzett mentőszolgálati sürgősségi szakemberre, vagy a mentőszolgálatnál kellő gyakorlatra szert tett orvosra.

Összegezve, a frankfurti klinikán működő belső mentőszolgálat egyre jobban ismert és egyre népszerűbb. Az ellátott betegek 20,4%-a a NACA-klasszifikáció szerint 4–6 közé esett. A városi mentőszolgálat segítségével a kiképzés megoldott, a munka minősége tovább javítható. A városi mentőszolgálat hálás azért, hogy a klinika területén kivonulásuk száma csökkent, kapacitásuk ezen részét az egyéb balesetek ellátására fordíthatják. Tervezett hasonló kapcsolat kiépítése a városi mentőszolgálat szállítói és a tűzoltóság között.

Mühl Diana dr.

Pszichiátria

A fizikai tréning, mint terápiás intervenció hatékonysága a depresszió kezelésében: randomizált, kontrollos tanulmányok szisztematikus áttekintése és metaregressziós analízise. Lawlor, D. A., Hopker S. W. (Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, Bradford Community Trust, Shipley, West Yorkshire, Anglia): BMJ, 2001, *322*, 763-770.

A tréning jelentősége a depresszió kezelésében mint terápiás intervenció hatékonyságának meghatározása volt a szerzők vizsgálatának célja. A megfelelő tanulmányok kiválasztása öt elektromos adatbázis: a Medline (1966–1999), Embase (1980–1999), Sports Discus (1975–1999), PsycLIT (1981–1999) felhasználásával és a Cochrane Contolled Trials Register és a Cochrane Database of Systematic Reviews Library-ből történt. A fellelhető randomizált, kontrollos tanulmányok szisztematikus áttekintése és metaregressziós elemzése, valamint ezen témakör specialistáival való megbeszélések, bibliográfiás kutatások és a megfelelő folyóiratok áttekintése és elemzése alapján történt három független vizsgáló segítségével. A kiválasztás kritériumai a depresszió megfelelő módon történt diagnosztizálása és 18 éven felüli életkor voltak. A szerzők csak a randomizált kontrollos tanulmányokat vették be az elemzésbe.

Két független vizsgáló az adatok extrakcióját végezte (minőségi kritériumok, résztvevők elemzése, intervenciók elemzése, kimenetel vizsgálata, kiindulási és intervenció utáni eredmények, fő megállapítások) strukturált formában. Amennyiben hiányzó adatokat találtak, e-mailen vagy postai úton a közlemények szerzőitől közvetlenül szerezték be a szükséges információkat.

A kimenetel elemzéséhez a közleményekben számos különböző pszichometriai módszert alkalmaztak. A szerzők a hatásnagyságot becsülték Cohen-féle módszerrel, és a teljes hatás szempontjából standardizált átlagos különbségeket számították. A kimeneteli mérésekhez a 14 tanulmány közül 10 közlemény eredményeit vették be vizsgálatukba.

A fő vizsgálati végpontok a Beck-féle depressziós skálában jelentkező azon standardizált átlagos különbségek a hatás nagyságában, és a súlyozott átlagos különbségben voltak, amelyek a tréning és a kezelés nélküli esetek között, valamint a tréningterápia versus kognitív terápia közötti összehasonlítás során jelentkeztek.

A vizsgált 72 potenciálisan szóba jövő tanulmányból 56 közleményt kizártak: közülük 29 nem szisztematikus áttekintés vagy kommentár, 15 kísérletes, nem randomizált kontrollos vizsgálat volt, 3 pszichiátriai tanulmány vegyes beteganyagot dolgozott fel, és nem csak depressziós beteget foglaltak magukba, 5 tanulmány a depresszió kimenetelét, a kezelési eredményeket nem elemezte, 4 közleményben pedig eltérő tréningmódszereket alkalmaztak és nem volt kontrollcsoportjuk. 16 tanulmány közül csupán 14 felelt meg a beválasztási kritériumoknak: 10 közlemény az Egyesült Államokból, kettő az Egyesült Királyságból, egy-egy Kanadából és Norvégiából származott. A 14 tanulmány csaknem mindegyike lényeges metodikai gyengeséget mutatott; három tanulmányban a véletlenszerű kiválasztás nem volt megfelelő, „intention-to-treat analízis" csak két tanulmányban történt és a kimenetelt vizsgálva csak egy tanulmányban alkalmaztak vak módszert. A 14 tanulmányt írók közül 11 szerző adott kiegészítő adatot a feldolgozáshoz, és ezek közül hét esetben volt olyan adekvát adat, amelyet fel tudtak dolgozni.

A legtöbb tanulmányban a résztvevők önkéntesek voltak, és a diagnózis felállítása a Beck-féle depressziós skála szerint történt. Amint összehasonlították a tréningben részesülőket a kezelés nélküliekkel, azt találták, hogy a tréning csökkentette a depresszió tünetei (a standardizált átlagos különbség a hatásnagyságban −1,1; 95% CI [−1,5; −0,6], a súlyozott átlagos differencia a Beck-féle skálában −7,3 [−10,0; −4,6] volt. A hatás nagysága szignifikánsan nagyobb volt azokban a tanulmányokban, ahol a követési idő rövidebb volt, bár két tanulmányban az ered-

ményeket csak kongresszusi összefoglalókban részletezték. A rendszeres tréning hatása hasonló volt, amikor azt a kognitív terápiával hasonlították össze (standardizált átlagos különbség –0,3; 95% CI [–0,7; 0,1] volt).

Mit tudtunk már eddig is:

1. A depresszió gyakori betegség.

2. A kezelés sok esetben nem megfelelő és hatásos, számos beteg esetében nem megfelelő az antidepresszáns gyógyszerek szedése (rossz compliance).

3. A tréning hatása a depresszióra már évek óta az érdeklődés előterében van.

Mit adott ezekhez a jelen tanulmány:

1. A legtöbb vizsgálat a tréning kedvező hatásának elemzéséhez nem jó minőségű, rövid követési idejű és a vizsgálat nem klinikai önkéntesekből áll.

2. A tréning hatásos lehet a depresszió tüneteinek enyhítésében rövid távon, de hatékonysága klinikai betegpopulációban nem ismert.

3. Jól tervezett, randomizált, kontrollos, hosszú távú követéses vizsgálatok szükségesek a kérdés tisztázásához.

Végkövetkeztetésük, hogy a tréning hatását a depresszió tüneteinek csökkentésében nem lehet értékelni a klinikai betegpopulációt és a megfelelő követést figyelembe vevő jó minőségű kutatások hiányában.

[Ref.: A cikkhez kapcsolódó elektronikus válaszok eltérő véleményeket közöltek, de általában a pozitív összefüggést hangsúlyozzák. Például egy levelező szerint Mutrie és mtsai *vizsgálatai alapján feltételezik az oki kapcsolatot a tréning és a depresszió tüneteinek csökkentése között megfelelő klinikai csoportok vizsgálata alapján. Ezért a válaszoló szerint nem szabad a tréninget a depresszió nem gyógyszeres kezeléséből leírni.]*

Orosz István dr.

Radiológia

Angliában és az USA-ban 2000-re 25%-kal csökken az emlőtumor okozta halálozás a 20–69 éves korosztályban. Peto, R., Boreham, J., Clarke, M. és mtsai [ICRF/MRC Clinical Trial Service & Epidemiological Studies Unit (CTSU), Radcliffe Infirmary, Oxford, Anglia]: Lancet, 2000, *335*, 1882.

Az USA-ban és Angliában a 80-as években megnövekedett a hormon- és cytostaticus terápia jelentősége a korán felfedezett emlőtumoros betegségek kezelésében (az előrehaladott esetekben is). A randomizált vizsgálatok metaanalízisei szintén azt mutatják, hogy az ilyen adjuváns kezelés lényegesen csökkenti a 10 éves mortalitási arányt. A radioterápia évtizedeken át széles körben használatos volt. Ez csökkentette ugyan az emlőrák okozta halálozást, viszont növelte a vascularis eredetű mortalitást. Növekszik az olyan vizsgálatok támogatottsága, amelyek a mortalitást tovább csökkentik, például a tapintható terimék prompt, komplett vizsgálata és a nem tapintható elváltozások mammográfiás vizsgálata. Ezen törekvések szorgalmazzák a korai sebészi beavatkozás és a szisztémás terápia alkalmazását. 1987 és 1997 között alapvető mortalitásbeli különbség figyelhető meg az USA-ban és Angliában egyaránt. Az emlőtumor okozta halálozási ráta mind a középkorú nőknél, mind az idős korosztályban (itt kisebb mértékben) csökkent.

A tízéves megfigyelési időszak alatt – 1987 és 1997 között – az emlőtumor okozta éves halálozás 100 000 nőre vonatkoztatva a különböző korcsoportokban az alábbiak szerint alakult: Angliában a 20–49, 50–69 és 70–79 korcsoportokban 22%-kal, 22%-kal, illetve 12%-kal csökkent (16,9–13,1, 101,5–79,0 és 157,6–139,1). Az USA-ban 19%-kal, 18%-kal, illetve 9%-kal csökkent (13,3–10,8, 79,1–65,0 és 123,5–112,5). Minden egyes korcsoportra vonatkozó érték ötéves kisebb korcsoportok átlagából jön.

Bizonyos hibaforrások azonban nem küszöbölhetők ki, amelyek a megváltozott diagnosztikus és regisztrációs módszerekből erednek. Ezek a hibák ún. „műtermék" előfordulásának növekedését okozzák. Így nem teszik lehetővé azt, hogy abszolút korrekt összehasonlítási alapot szolgáltassanak az emlőtumoros betegek jelenlegi terápiája hatékonyságának megítéléséhez (a rákregiszterből kiszámított ötéves relatív túlélés). Azok az éles változások, amelyek 1987 óta következtek be az emlődaganatos betegek túlélését illetően, kizárólagosan csak a nemzeti mortalitási statisztikai adatokból következnek.

Ez a hirtelen csökkenés arra enged következtetni, hogy nagymértékű fejlődés következett be az emlőtumorok diagnosztikájában és terápiájában. Ha az eddig megfigyelt csökkenő tendencia folytatódik, Angliában és az USA-ban, úgy várhatóan 2000-re 70 és 60/100 000 nő hal majd meg emlőrák miatt az 50–69 éves korcsoportban. A diagnosztikai és terápiás fejlesztések az emlőtumoros középkorú nőknél kb. 30–25%-os halálozáscsökkenést eredményezhetnek majd a 2000-s években. A nemzeti halálozási rátában bekövetkező alapvető redukciós tendencia nem egyetlen vizsgálat alapján várható, hanem számos, az emlőtumor okozta halálozást csökkentő beavatkozás óvatos adaptációja és megbecslése révén. Ezek közül legjelentősebb, főleg a fiatalabb korcsoportba a technikailag és orvosi diagnosztika terén legtökéletesebben kivitelezett emlőrákszűrőprogram eredményezi.

Szalai Gábor dr.

Reumatológia

A szisztémás lupus erythematosus aktivitása a praemenopausa és postmenopausa időszakában. Sánchez-Guerrero, J. és mtsai (Department Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas Nutricion, Salvador Zubirán, Mexikó): Am. J. Med., 2001, *111*, 464-468.

Számos megfigyelés szerint a szexuálhormonok az SLE patogenezisében, lefolyásában és kezelésében szerepet játszanak. Ezt támasztja alá, hogy a betegség reprodukciós korban lévő nőkben 9-szer gyakoribb, mint férfiakban. A pubertas előtt és a menopausa után viszont mérséklődik a női túlsúly, ill. menopausa után alkalmazott ösztrogénkezelés hatására a gyakoriság ismét növekszik. Ezen tapasztalatok a szexuálhormonok immunműködést befolyásoló szerepét valószínűsítik.

Cyproteron hatására csökkenő ösztradiol/tesztoszteron hányados mellett a betegség fellángolásának valószínűsége kisebb, a cyclophosphamid által okozott ovariumdysfunctio szintén protektív hatású a betegség aktivitására.

A szerzők 157 SLE-ben szenvedő beteget figyeltek meg. Az észlelés legalább 2 évvel a természetes menopausa előtt kezdődött, ill. azt követően ugyanennyi időn át folytatódott. A menopausát a beteg elmondása és a szérum FSH-szinjte (> 20 mU/ml) alapján állapították meg. Súlyos veseelégtelenségben szenvedők nem vettek részt a vizsgálatban. A betegség átlagosan 7 éve állt fenn, a betegek átlagos életkora 53 év volt. A kórkép súlyosságát az aktivitási index alapján határozták meg, minden esetben legalább 3, a súlyosabb formában 10, vagy több aktivitási pontot állapítottak meg. A prae- és postmenopausa egyes éveiben észlelt aktivitási érté-

keket és az akut fellángolások számát is összehasonlították.

Harminc beteget a menopausa előtt átlagosan 6 évig követtek, az összes eset átlagos megfigyelési ideje 3,3 év volt s hasonlóan alakult a menopausa utáni megfigyelési idő is. Az SLE praeés postmenopausában észlelt aktivitása között nem mutatkozott szignifikáns különbség, csupán enyhén fokozott aktivitást tapasztaltak praemenopausában. Betegségévre vetítve az akut fellángolások száma a menopausa előtti szakban kétszerese volt a postmenopausáénak. Ezen belül magasabb volt a súlyos exacerbatiók száma is (17, ill. 11). A fellángolások az akut alkalmazott kezelésre gyorsan reagáltak a menstruáló betegek 49%-ában, a menopausában lévők 55%-ában. A megfigyelési éveket összehasonlítva a betegség 4 évvel a menstruáció megszűnése előtt sokkal aktívabb volt, mint 4 évvel a menopausa után. A többi évek között nem volt aktivitási különbség.

A menopausa előtti és utáni SLE-aktivitás közötti különbség hiánya valószínűleg azzal magyarázható, hogy a hypooestrogenaemia fokozatosan, évek alatt következik be. Az ovarium follicului sai évekkel a menstruáció megszűnése után is termelnek ösztrogént, az esetek 10%-ában még 10 évvel a menopausa bekövetkezte után is. A szerzők a hormonszekréció praemenopausában kimutatható fokozatos csökkenésével magyarázzák, hogy betegeik többségében az SLE-aktivitás nem volt súlyos. További magyarázat lehet a késői betegségkezdet és az elhúzódó kórlefolyás.

Holländer Erzsébet dr.

Sportorvostan

A karral és lábbal edzés specifikus és transzfer hatásai. Tordi, N. és mtsai (Labor. des Sciences du Sport, Place Saint Jacques, Besancon cedex): Int. J. Sports Med., 2001, *22*, 517.

A cardiorespiratoricus rendszer fejlesztése mellett az edzésben részt nem vevő másik végtag teljesítményében is észlelhető változás, ez az úgynevezett transzfer edzéshatás. Ez a hatás nagyobb, ha a kiinduláskor mért edzettségi szint alacsony, nagyobb a lábbal edzés során a karok felé, mint fordítva. Elvárható lenne, hogy az „anaerob küszöb" változása is tükrözze a transzfer edzéshatást.

Tizenöt huszonéves férfi hathetes edzésprogramban vett részt. A heti három edzés az úgynevezett SWEET (Square Wave Endurance Exercise Test) elv szerint történt: kilenc, egyenként 5 perces periódus során négy percig a ventillációs anaerob küszöb intenzitással, majd egy percig a maximális watt-intenzitással hajtották a kerekesszéket, illetve a kerékpárt. A terhelést a 6 hét során emelték, ha a pulzus elmaradt a várt maximumtól. Az öt fős kontrollcsoport mellett 5 fő a kerekesszékkel, öt fő kerékpáron edzett. Az edzésperiódus előtt és után mindkét terhelésmóddal tesztelték a résztvevőket.

A karral terheléskor az ezzel edzettek lényegesen nagyobb mértékű teljesítményfokozásról tettek tanúságot (66-ról 108 Wattra nőtt a karergometriás teljesítményük, 35%-nyit javult az oxigén csúcsfelvételük), mint a kerékpáron edzők (Watt-max.-uk 72-ről 80-ra nőtt). A kerékpárteszten a karral edzők teljesítménye nem változott, az alsó végtaggal edzést végzőké 252-ről 294 Wattra növekedett, oxigénfelvételük 14%-kal javult. A specifikus edzéshatás tehát igen jelentős, míg transzferhatás csak a lábbal végzett edzés után mutatkozott a karteljesítményben, a karral edzés nem növelte a kerékpározó teljesítményt.

A ventillációs anaerob küszöböt a hathetes edzés után lényegesen magasabb Wattnál és oxigénfelvételnél érték el: a karedzés 145 és 51%-os emelkedést okozott, a lábbal edzés 53 és 46%-os watt, illetve VO_2-növekedést eredményezett: a specifikus edzéshatás az „anaerob küszöb" mérésével még markánsabban mutatkozott.

A kiinduláskor mért edzettség, az edzés típusa és intenzitása befolyásolja a specifikus és a transzferhatást.

[Ref.: Az „edzésspecifitás" az edzésmódszertan biológiai alapelve: leginkább ahhoz alkalmazkodunk, amit gyakorolunk. Az edző tudománya és művészete abban áll, hogy az edzés biológiai egyformaságát úgy tudja „eladni" a sportolónak, hogy az sokfélének és színesnek tűnjék. Csak olyan képességek fejlesztésére szabad időt és energiát költeni, amelyek a versenyteljesítmény szempontjából hasznosak – másrészt a biológiai és pszichológiai monotonságot elviselhetővé kell tenni. Ezért is lenne nagyon fontos az edzések specifikus és transzferhatásának pontos ismerete. Kevésbé „éles" a probléma a rehabilitációs edzésprogramok végrehajtásakor: a szív- és a tüdőbetegek edzése felső végtag (-rezisztencia) gyakorlatokkal is a heti néhányszor tíz perc során a napi munkavégzés feladatai szempontjából logikus, és kiderült, hogy semmiféle többletveszélyt nem jelent. Viszont szem előtt kell tartanunk, hogy a karral edzés nem javítja számottevően a gyaloglásteljesítményt.]

Apor Péter dr.

Vérvolumen és hemoglobin különböző élsportolókban. Heinecke, K. és mtsai (Univ. of Bayreuth, Freiburg, Heidelberg, Németország): Int. J.: Sports Med., 2001, *22*, 504.

Az oxigénfelvevő képesség centrális faktora a szív verővolumene és az oxigént szállító kapacitás. A keringő vérmennyiség és a teljes hemoglobintartalom nagyobb volta az állóképesen kitűnő sportolókban ötven éve ismert, de a mérés sugárterheléssel és invazív rizikóval járt, így alig-alig mérték. *[Ref.: A 70-es években Evans-kék-hígítással mértük.]*

A négy orvosi centrumban azonos műszerekkel és személyzettel 131 élvonalbeli német férfi sportolón szerzett tapasztalataikat adják közre. A szén-monoxid-visszalégzéses módszert használták (5 liter oxigénben 50–60 ml CO, ebből lélegeztek 15 percig, a vér HbCO-koncentráció tetőzéséig), és persze az erythropoetint, vasháztartást, a maximális oxigénfelvételt a futókon szalagterheléssel, a többieken kerékpár-ergometriával határozták meg.

Az edzetlenek, a szabadidő-sportolók, a sílesiklók, az úszók, a közép- és hosszútávfutók, a triatlonosok, a junior és a profi kerékpárosok g/kg-ra számított hemoglobintömege e sorrendben volt egyre nagyobb, 11 és 15,2 között, e sorrendben nőtt a vörösvértest-volumen (32–46 ml/kg), a vérvolumen/kg (78–108 ml/kg), a plazmavolumen (45–65 ml/kg között). A vérvolumen és a maximális oxigénfelvétel között a korreláció 0,788 volt. (A nem edzettek normálértékei *Sawka és Coyle* szerint plazmavolumenre 38–49, vörösvértestvolumenre 24–33, vérvolumenre 63–82 ml/kg.) A főleg anaerob igénybevételt jelentő sílesiklás nem vált ki alkalmazkodást az oxigént szállító kapacitás mutatóiban. A hemoglobinkoncentráció nem jelentősen nagyobb, feltehetően az agyi átáramlás fenntartása védelmében. A vérdoppingés az EPO nem a vérvolument növeli, az oxigéntranszport fokozása e módon sokkal veszélyesebb.

Apor Péter dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

AIDS – az első 20 év. Sepkowitz, K. A. (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 1275 York Ave, New York, 10021, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 1764-1772.

A közlemény az AIDS eddigi 20 évének fontosabb állomásait tekinti át, kezdve attól az eredeti publikációtól, amely 1981 júniusában jelent meg a Centers for Disease Control (CDC) *„Morbidity and Mortality Weekly Report"* elnevezésű bulletinjében *„Pneumocystis carinii pneumonia – Los Angeles"* címmel. Ez a dolgozat öt fiatal – előzőkben egészséges – homoszexuális férfi szokatlan fertőzését írta le, a *Pneumocystis carinii*-infekció mellett mindegyik esetben cytomegalovírus- (CMV-) hordozást és kóros lymphocyta-szubpopuláció arányokat is észleletek. Ez időben még senki sem gondolta, hogy egy olyan járvány kezdetéről van szó, amelynek két évtizeddel később, 2000 decemberére világszerte 21,8 millió ember esik áldozatul, beleértve 438 795 amerikait.

A fent említett legelső cikket követően hamarosan sorozatban láttak napvilágot közlések iv. kábítószerezők, homoszexuális férfiak, haiti lakosok, transzfúzió recipiensei, hemophiliások, rabok vagy afrikaiak eseteiben észlelt hasonló megbetegedésekről, majd mycobacterialis, toxoplasmás, gombás fertőzéseket, Kaposi-sarcoma, vagy non-Hodgkin-lymphoma társulását is leírták. A „szerzett immunhiány szindróma" (AIDS) elnevezést 1982-ben használták először.

A korai évek: a „szabadesés". A kórokot illetően először CMV-infekcióra, amylnitrit vagy izobutil-nitrit immunszupresszív hatására gondoltak, mások az idegen sperma ismételt expozíciója által kiváltott immunválaszra gyanakodtak, hogy ez okozná a krónikus graft versus host betegségre emlékeztető állapotot és az opportunista fertőzéseket. A tudományos világon kívüli feltételezés úgy szólt, hogy „a járvány a homoszexuális férfiak és a kábítószerezők büntetése"... A betegség vírus eredete a kórokozó kimutatása és izolálása után kétségtelenné vált, és bizonyított lett a vérrel, vérkészítményekkel való átvitel is. Sokáig vitatták a heteroszexuális úton történő transzmisszió jelentőségét, pedig ezzel ma is számolni kell.

A kezelés terén a 80-as évek első felében számos kísérlet történt érdembeni eredmény nélkül, ez a frusztráció, a fatalizmus és a sarlatánok térnyerésének időszaka volt.

A 80-as évek vége: lassú haladás. 1987-ben a zidovudin (korábban azidothymidin vagy AZT) lett az első hivatalosan jóváhagyott szer az AIDS terápiájára. A kezdeti lelkesedést azonban a feszültség és a gyógyszerrel szembeni ellenséges hangulat váltotta fel az AIDS-esek közösségeiben: a drága és toxikus készítmény nem hozott áttörést, a betegek társai azt látták, hogy a zidovudint szedő AIDS-esek is meghaltak. Sokan a placebokontrollos vizsgálatokat etikátlannak tartották. Az újabb nukleozidok vizsgálatai sem hoztak előrelépést. Haladás valójában az opportunista fertőzések profilaxisa terén történt, a *Pneumocystis carinii* és a Mycobacterium avium complex infekcióval kapcsolatban.

A 90-es évek közepe: nagy remények

Az ún. „nagyon aktív antiretroviralis terapia" (HAART) alapjában változtatta meg a járványt az USA-ban. Megkezdődött a betegek és az orvostársadalom hatékony együttműködése is, ami fontos tényezője lett az AIDS elleni küzdelemnek, miután nyilvánvalóvá vált az új gyógyszerek hatékonysága. A proteázinhibitor ritonavir drámaian csökkentette a kezeltekben a vírusreplikációt, ezzel együtt megnőtt a CD4-sejtszám, jelezve a CD4-populáció regeneratív képességét. Bebizonyosodott, hogy a vírustiter változása jobb prediktora a hosszú távú túlélésnek, mint a CD4-sejtszám.

Az USA-ban összesen 15, három csoportba tartozó gyógyszer kombinációját hagyták jóvá: ezek a nukleozidanalóg reverz transzkriptáz (RT) inhibitorok, a nem nukleozid RT inhibitorok és a proteázgátlók. A HAART-nak köszönhetően definitív és tartós csökkenés kezdődött mind az AIDS-incidencia, mind a mortalitás terén.

Az újabb törekvések a kezelésre nem reagálók számára alternatív terapiás módok kidolgozására és a mellékhatások (lipodystrophia!) csökkentésére irányulnak.

Kérdéses a terápia elkezdésének optimális időpontja. A hosszú távú kezelés alatt jelentkező mellékhatások kockázata a rutinszerű korai terápia ellen szól, szemben a „hit early hit hard" stratégiával, amit a proteázgátlók bevezetése óta ma is előnyösnek tartanak és javasolnak. A HIV komplett eradikációja továbbra is intenzív kutatás tárgya.

Az 1990-es évek vége: globális krízis

Az említett haladás ellenére ma az AIDS globális járványt jelent: a világon 36 millió HIV-fertőzött él, eddig 21,8 millió ember halt meg, 13 millió gyermek lett „AIDS-árva", akik elvesztették AIDS-ben szenvedő anyjukat vagy mindkét szülőjüket. Naponta 14 000-re becsülik az új HIV-infekciók számát, 2000-ben 5,3 millió új esetet regisztráltak. A betegek 70%-a a Szahara alatti Afrikában él, bizonyos régiókban 25% a népesség HIV-fertőzöttsége. A horizontalis (szexuális és parenteralis) valamint a vertikális (anyáról újszülöttre) terjedésmódok jelentősek.

Az AIDS következtében a legszegényebb országok teljes fiatal felnőtt populációi kihalhatnak, mindez fenyegetheti az adott régiók politikai stabilitását, végeredményben pedig a világ biztonságát is. Többek közt ennek felismerése vezetett oda, hogy ma az afrikai országok számára olcsóbban adják a HIV-ellenes gyógyszereket, illetve engedélyezik generikus készítmények gyártását helyi használatra, például Brazíliában. A vakcina problémái: a vírus heterogenitása, az optimális immunogenitás elérése, az állati modellek hiánya és az etikai dilemmák a primer prevenciós vizsgálatokat illetően.

Vérellátás és az új gyógyszerek

1985-ben vált lehetővé a véradók HIV-szűrése. Addigra az USA-ban a 16 000 haemophiliás beteg 50%-a fertőződött meg plazmafaktoroktól és további 12 000 pedig vértranszfúziótól. (Ma a fertőző ágensek kizárására a véradásnál 10 tesztet végeznek, 1981-ben mindössze két vizsgálat történt, a HBV és a szifilisz kiszűrésére.)

Az AIDS radikálisan megváltoztatta az USA-ban a gyógyszerfejlesztés menetét. Az FDA hatékonyabb lett, mérséklődött a bürokrácia, 1986 óta átlagosan 34 hónapról 12 hónapra csökkent a benyújtástól a gyógyszer jóváhagyásáig eltelt időtartam.

Az AIDS-aktivisták szerepe jelentős lett a felvilágosításban, az orvostársadalommal való együttműködésben.

Konklúziók

Az AIDS a fejlett országokban sok beteg számára az előreláthatólag fatális infekcióból egy olyan krónikus állapot lett, amely napi gyógyszeres kezelést és esetenkénti orvosi vizitet igényel. A világ legszegényebb országaiban azonban a járvány ma is kontrollálhatatlan. Amíg nem áll rendelkezésre vakcina, a horizontalis terjedés megelőzése kulcsfontosságú. Ennek fő eszközei egyrészt a szexuális felvilágosítás (condomhasználat), másrészt az iv. kábítószerezők kezelése, beleértve az egyszerhasználatos eszközökkel való ellátásukat is.

A jövőt illetően a reményt az elmúlt 20 évben bekövetkezett fejlődés kell, hogy táplálja. Nemrégen az, hogy megtalálják az AIDS kórokozóját és hatékony gyógyításra is lehetőség nyílik olyan valószínűtlennek látszott, mint ma látszik a betegség globális kontrollja.

Pár Alajos dr.

KÖNYVISMERTETÉSEK

Kovács M. Mária: Liberalizmus, radikalizmus, antiszemitizmus. A magyar orvosi, ügyvédi és mérnöki kar politikája 1867 és 1945 között

Helikon Kiadó, Budapest, 2001.

A munka a modern polgári Magyarország megszületésének és kiteljesedésének a korszakát, a tudomány és a technika, a gazdaság hazai fejlődésének, a virágzó szellemi életnek valóságos fénykorát öleli fel. Hogy mégsem üdvtörténet kerekedik elénk, az nem a tényleges szellemi, kulturális teljesítmények hiányának köszönhető. Sokkal inkább a történelmi-politikai közeg alakulásának, amelynek a keretében nem csak kibontakozott (ha megkésve is) a modern polgári társadalmak oszlopának számító szakértelmiség, de amely fokozatosan magához idomította azt, formáltadeformálta, a korszak második felében pedig keresztül-kasul átitatta, végső soron kulturális-gazdasági tényezőből diktatórikus politikai eszközzé alakulását (silányulását) segítette elő.

A „párhuzamos életrajzok" első fejezetei: a szakértelmiség legjelentősebb csoportjainak a társadalomtörténete a kiegyezéstől az első világháborút lezáró békekötésig, a magyar polgári társadalom sajátos fejlődését tükrözi, tekintsük akár szociológiai összetételét, foglalkoztatási és érdekviszonyait, kapcsolatrendszerét, szerveződési törekvéseit. A Trianon utáni évtizedek, a gazdasági világválság, majd a világháborús előkészületek, ill. a részvétel eseményei pedig a testületi élet alakulásán, átpolitizálódásán keresztül szemléltetik a kvázi-demokratikus, parlamentáris keretek között fokozatosan megerősödő, majd a német megszállásba és véres terrorba torkolló diktatórikus törekvéseket. Az antiszemitizmus, mint a korszak hivatalos ideológiáját, majd politikai gyakorlatát – a területi revíziós követelések mellett – mindinkább meghatározó eszmeiség kerül a képbe. Érdeklődésre tarthat számot a korszakot jellemző faji diszkriminációs törekvéseket „tudományos" érvekkel megtámogató századfordulós, századelős genetikai-eugenikai irányzatok áttekintése, melyeknek mind a baloldali, mind a későbbikben vezető szerephez jutó jobboldali orvosi körökben voltak hangadói.

Szakmai integritását, függetlenségét a politikától legtovább az ügyvédségnek sikerült megőriznie, amelynek a szerveződése szerves fejlődést mutatott az önszerveződő polgári-egyesületi formától a kamarai testületig. A kormányzati diktátum nyomán, 1936-ban megalakult Orvosi Kamara (a mérnökökével együtt) ezzel szemben, kezdettől fogva – ha nem is a kormányzat szakmapolitikai elvárásainak megfelelően – politikai szerepre tört. A Magyar Orvosok Nemzeti Egyesülete, mely puccsszerű akcióval egyeduralkodó hatalomra tett szert a Kamarában, élen járt a faji diszkriminációs törvények kezdeményezésében, az előkészítésükben, a következetes végrehajtásukban. A leghumánusabb hivatás „felkent" képviselői – kisajátítva a kamarai döntéshozó után az egyetemi pozíciókat is – emberellenes rendszer szekértolóivá, sőt hajtómotorjává léptek elő.

Ennek a dicstelen szerepvállalásnak a históriáját nem első ízben teszi közzé a szerző. 1986-ban a *Valóság*-ban jelent meg a jelen monográfia kiindulásául szolgáló első tanulmánya (Aesculapius militans), ezt követte 1994-ben a mostani munka angol nyelvű első változata, amelynek kivonatos összefoglalóját közölte 1999-ben a Mozgó Világ. Visszhang nem érkezett az orvostársadalom szervezetei vagy képviselői részéről. Pedig időközben, a rendszerváltozásnak köszönhetően, újra alakult a Magyar Orvosi Kamara; igaz, anélkül, hogy a múltjához való viszonya tisztázásra, egyáltalán említésre került volna. Nemhogy – amint a nyugati féltekén, ha számos konfliktust szülve is, de vagy húsz esztendeje teljes gőzzel folyik – megindultak volna a történet más vonatkozásait is feltáró, tudomány- és orvostörténeti, etikai, szociológiai stb. vizsgálódások. A hagyományhoz való viszonyulás pedig nem csupán szubjektív, eseménytörténeti kérdés: a maga korában a magyar orvosi karnak majd a felét szenvedő (értsd: megsemmisítésre ítélt és szép számmal meg is semmisített) alanyként érintő tragédiában játszott aktív és céltudatos szerepvállalás megítéléséről van szó.

Nem ígérkezik persze sem hálás, sem egyszerű feladatnak a számvetés, mely bizonyára érdekeket is sért, ám a lecke fel van adva. Ez a tanulmány múltba néző tükröt tart a ma szakértelmiségi – benne az orvosok – felelősségtudatos társadalma elé. Korántsem hízelgő a kép: nem könnyű összeszedni a bátorságot és szembenézni vele.

Gábor Zsuzsa dr.

Gergely Tamás-Flórián Csaba Orvos a világhálón

Corner Rt. Budapest, 2001
Alkalmazott Logikai Laboratórium

Az Internet naponta változó világában nyújt eligazodást az érdeklődő orvosok számára ez a hiánypótló könyv. A közölt adatok validitását biztosítja, hogy a szerzők egyike az egészségügyi informatikában jártas matematikus, a másik szerző orvos, a nagysikerű Medilink szerkesztője.

A szerzők nagy feladatra vállalkoztak, sikeresen. Az igen logikusan felépített, közérthető, jól strukturált könyv első részében ismertetik az Internettel kapcsolatos fogalmakat, eszközöket, kitérnek az Internet működésének alapelveire, a szükséges szoftver- és hardverkövetelményekre, részletesen leírják az Interneten történő kommunikáció eszközeit (e-mail, gopher, hírcsoportok, telnet, ftp, World Wide Web). Ismertetik a Weben történő keresés alapelveit, lehetőségeit és az általános keresőeszközöket.

A második részt az egészségügy és az információ kapcsolatát tárgyalja. Részletesen ismertetik az egészségügyi kommunikáció lehetőségeit, az elektronikus kórlap és az Interneten keresztül történő betegnyilvántartás követelményeit, a kommunikációs szabványokat és az információforrásokat. Gyakorlati útmutatást adnak az információszerzés lehetőségeire és a kapott adatok értékelésére. Kiemelkedően hasznos a Medline-ban történő kereséssel foglalkozó fejezet. A legismertebb és legjobb Interneten található „meta"-site-ok részletes ismertetésével nyújt segítséget további orvosi információk felleléséhez.

A Medilink adattár szakmák szerint csoportosítva felsorolja és értékeli a legfontosabb magyar és angol nyelvű információs forrásokat.

A könyv harmadik része az Internet és a gyógyítás kapcsolatát ismerteti, kitér a bizonyítékon alapuló orvoslás témájára, a döntéstámogató és konzultációs rendszerekre, a betegtájékoztatás lehetőségeire.

Az Internet és az egészségügy jövője című részben kiemeli a telemedicina jelentőségét és felvázolja az informatika hatását a jövő egészségügyére.

Az egyes fejezeteket részletes irodalomjegyzék egészíti ki, a kísérő CD a Medilink offline változatát tartalmazza.

Nem a könyv hiányossága, hogy a közölt címek közül néhány megváltozott, hanem az Internet gyors változásának tulajdonítható. A könyv a 2000. év második felének állapotát tükrözi, amint erre a szerzők az előszóban felhívják a figyelmet.

Ajánlom a könyvet mindazoknak, akik szakmájuk és az Internet iránt érdeklődnek, kezdőknek és jártasabbaknak egyaránt. Az egyes fejezeteket ajánlatos többször átolvasni, és egy-egy témában alaposabban elmélyedni, illetve a böngészéssel párhuzamosan bele-beleolvasni.

Beszerezhető a Medicina könyvesboltjaiban.

Glanz János dr.

Vértes László: Dr. Antal Géza professzor, az első magyar urológus, akadémikus

INKO Fórum, Budapest 2001.
90. oldal, térítésmentes

Első alkalommal vehetünk kézbe kötetet a magyar orvostörténelem kiemelkedő tudoráról, *Antal Géza* professzorról. A szerző nem titkolt célja, hogy csatlakozzon *Szüle Endre* urológus főorvos tervéhez: legyen végre emléktáblája első urológusunknak, működési helyén, Budapesten, a Szent Rókus Kórházban. Vértes László főorvos közli az emléktábla tervezett szövegét is – feltüntetve az Orvosi Hetilap-ot, amelynek hajdan Antal Géza szerkesztője volt.

A könyvben a jeles elődre vonatkozó irodalmi közlések összesítését találjuk. Több részletet közöl a szerző az Orvosi Hetilap alapítója, *Markusovszky Lajos* által indított Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat LVI. kötetéből, amelyben 1888-ban jelent meg Budapesten Antal Géza valóban korszakalkotó műve: „A húgyszervi bántalmaknak sebészi kór- és gyógytana". Az urológus professzorról fontos adatokat közölt Szinnyei József „Magyar írók élet és munkái" című könyvében és *Hőgyes Endre* is hatalmas művében: „Emlékkönyv a budapesti királyi magyar Tudomány Egyetem Orvosi Karának múltjáról és jelenéről".

E helyen említi a Szerző, hogy *Antal Géza Hőgyes Endrével* együtt volt az Orvosi Hetilap szerkesztője. A baráti együttműködésük nyílván onnan származik, hogy az 1870/1871-es tanévben együtt avatták őket orvosdoktorrá. (Velük együtt nyert diplomát a kitűnő élettanász, *Klug Nándor* és mentőszolgálatunk megalapítója, *Kresz Géza* is.) Helyet kapott a könyvben *Hőgyes Endre* akadémikus rendkívül értékelő akadémiai emlékbeszéde Antal Gézáról és *Marek József* által írt akadémiai méltatása is.

„Magyarország orvosi bibliographiája, 1472–1899" című 1900-ban kiadott könyvében Győry Tibor állított össze forrásjegyzéket Antal Géza munkáiról. Az elmúlt évtizedek magyar lexikonai azonban sajnos igen röviden emlékeznek meg hazánk első urológus orvosáról. Néhány hazai szaktekintélyünk, például *Tóth Csaba* professzor, *Kapronczay Károly* főigazgató, *Szüle Endre* osztályvezető főorvos, *Jantsits Gabriella* szakíró emlékező gondolatait is csatolta *Vértes László*.

A Pest megyei Flór Ferenc Kórházban 2001. május 31-én zajlott a „Medicina et historia" című országos tudományos ülés *Fehér János* professzor, *Karasszon Dénes* professzor, *Meskó Éva* igazgatónő, *Honti József* főtitkár és *Regius Ottó* tudományos titkár vezetésével, szervezésében. *Szüle Endre* és *Vértes László* előadása „Dr. Antal Géza, első urológusunk" címmel hangzott el. *Szüle Endre* összehasonlította a már említett, első urológus kézikönyvben írottakat a mai helyzettel – az egykori könyv mai szemmel is fontos gyakorlati eredményeket közöl! A tudományos ülésen fogalmazódott meg az a javaslat, hogy *dr. Antal Géza*, az első magyar urológus, a szent Rókus Kórház főorvosa, akadémikus, egyetemi tanár, az Orvosi Hetilap szerkesztője megérdemli az emléktáblát. Ezt hangsúlyozza könyvében *Vértes László dr.* is. Csak messzemenően egyet lehet érteni a könyvben leírtakkal és javasolni ennek az ajánlásnak a szíves elfogadását.

Horváth Imre dr

MEDICINA
Könyvkiadó Rt.

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

Kereskedelmi osztály

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

Márkaboltjaink

Medicina Könyvesbolt
1091 Budapest, Üllői út 91/A Telefon: 215-3786, 215-9618

Medicina Olvasószalon
1091 Budapest, Üllői út 89/C Telefon: 216-0596

Semmelweis Egyetem
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
Zsibongó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Telefon: 210-2930/6447

Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (52) 411-600/5967

Medicina könyvárusító pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2–26.

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

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

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Bajai Kórház** (6500 Baja, Rókus u. 10.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Traumatológia osztályára 3 fő orvos* (lehet pályakezdő is) részére. Kiemelt bérezést és lakást biztosítunk. Az állások azonnal elfoglalhatók.

Az **EuroCare Rt. 3. sz. Dialízisközpontja** (Veszprém, Kórház u. 1.) *dializáló orvost* keres.
Lehetőségek:
Főállású dializáló orvosi állás a Dialízisközpontban.
Félállású dializáló orvosi – félállású orvosi állás a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház I. Belgyógyászati Osztály Nefrológiai Részlegén.
A Dialízisközpontban lehetőség van vállalkozási formában is az állás betöltésére.
Fizetés megegyezés szerint.
Nefrológus szakorvosi vagy belgyógyászati szakorvosi vizsga előnyt jelent, egyben lehetőséget biztosítunk mindkét szakvizsga megszerzéséhez.
Érdeklődni: *Dr. Akócsi Katalin* orvos-igazgatónál
Tel.: 88/406-397
E-mail cím:
eurocare.veszprem@matavnet.hu

A **Fővárosi Szent István Kórház** főigazgatója pályázatot hirdet a *Merényi Gusztáv Kórháza Pszichiátriai Osztályra 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.

Bevezetett **budai** *orvos-természetgyógyász* rendelőbe vállalkozó szakorvosok jelentkezését várjuk.
Tel.: 06-20-9-36-24-84

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXI/1. D. A kivétel a családban előforduló Hashimoto-thyreoiditis, ez nem növeli meg göbös strumás betegben a carcinoma kockázatát. Ugyanakkor a 20 éves kor alatt jelentkező göb, a rekedtség (amely a n. recurrens érintettségére utal), továbbá a családban a 2-es típusú multiplex endokrin neoplasia (MEN II) szindroma részeként előforduló hyperparathyreosis pajzsmirigyrák gyanúját keltheti.

CXXI/2. C. A toxikus shock szindrómát a *Staphylococcus aureus* okozza. Láz, macularis erythema, hypotensio jellemzi, gastrointestinalis, renalis hepaticus és vérképzőrendszeri szövődményekkel, arrhythmiákkal jár. Típusosan fiatal, menstruáló nőkben fordul elő, de férfiakban is leírták. Nem terjed személyes kontaktussal, ezért a tünetmentes partnernél nem kell végezni leoltásokat.

CXXI/3. D. Akut reumás lázban a cardialis érintettség jeleként nem megrövidült, hanem ellenkezőleg, megnyúlt a PQ-idő az EKG-n.

CXXI/4. C. Hypogammaglobulinaemia nem hajlamosít Mycobacterium-fertőzésre, sokkal inkább a cellularis immundefektus növeli meg erre a fogékonyságot.

CXXI/5. B. Hashimoto-thyreoiditis kifejlett formájában hypothyreosishoz vezet, ez magas TSH-értékkel jár.

CXXI/6. A. Míg felnőttben a meningitis kórokozója általában a Pneumococcus, neutropeniás betegben a Pseudomonas-fertőzés dominálhat.

CXXII/7. B. A Whipple-kór leggyakrabban középkorú férfiakban fordul elő, és nem fiatal fekete nőkben. Szisztémás, bacilus okozta betegség, amely a gastrointestinalis tractus mellett a szívet és a központi idegrendszert is érinti, jelentős fogyással jár.

CXXI/8. E. A felsoroltak mindegyike észlelhető lehet a glutén által kiváltott, – genetikailag determinált – szisztémás autoimmun betegségben, coeliakiában.

CXXI/9. B. A bacterialis meningitis elleni védelemben az IgM nem játszik meghatározó szerepet.

CXXI/10. C. Alkoholos cirrhosisban, mentálisan is leépült betegekben az aspirációs pneumonia típusos szövődmény, ami tüdőtályoggal járhat, és ezt rendszerint anaerob kórokozók idézik elő.

CXXII. sorozat

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

CXXII/1. Krónikus hepatitis C-vírus-infekció következménye lehet, *KIVÉVE:*
A. glomerulonephritis
B. vasculitis
C. thyreoiditis
D. T-sejt-lymphoma
E. B-sejt-lymphoma

CXXII/2. Diabetes mellitus hajlamosít a következő kórképekre, *KIVÉVE:*
A. autonom neuropathia
B. atherosclerosis
C. vakság
D. bronchiectasia
E. perifériás érbetegség

CXXII/3. A bal kamra és a jobb kamra elégtelenség elkülönítésére alkalmas
A. a májenzimek emelkedése
B. tüdőoedema
C. ascites
D. bokaoedema

CXXII/4. A rendszeres fizikai aktivitás kedvező hatásai, *KIVÉVE:*
A. az inzulinigény csökkenése diabetes mellitusban
B. a szív verőtérfogatának növekedése
C. a systolés vérnyomás csökkenése hypertoniás betegben
D. a szérumösszkoleszterin-szint csökkenése

CXXII/5. Hepatitisvírus-infekció átvitelére vonatkozóan igaz:
A. Távol-Keleten a HBV leggyakrabban vertikális úton terjed
B. a poszttranszfúziós hepatitis leginkább HBV eredetű
C. a HCV-infekció általában szexuális úton terjed
D. a delta-hepatitis fecooralis átvitellel terjed

CXXII/6. Macrocytás anaemiában szenvedő 40 éves férfi szérum-B_{12}-vitaminszintje 90 pg/ml (normális 170–940), folsavszinje 6 ng/ml (normális 2–14). Mi lehet a háttérben, *KIVÉVE?*
A. szigorú vegetáriánus étrend
B. colondiverticulosis
C. Crohn-betegség
D. coeliakia
E. pancreatitis

CXXII/7. Pulmonalis emboliára érvényes, *KIVÉVE:*
A. leggyakrabban kismedencei vagy alsó végtagi thrombusból származik
B. zsírembolia ritka, ilyen esetben az obstructio általában a tüdő microcirculatiójára lokalizált
C. bal kamra elégtelenséghez vezet
D. súlyos hypoxiát okozhat

CXXII/8. A szívtamponád gyakori oka, *KIVÉVE:*
A. pneumopericardium
B. trauma
C. malignoma
D. uraemia
E. pericarditis

CXXII/9. Haemochromatosisra nem jellemző manifesztáció:
A. cirrhosis
B. hepatocellularis carcinoma
C. diabetes
D. cardiomyopathia
E. vasculitis

CXXII/10. Csípőízületi protézis műtétet követő 5. napon a 75 éves nőbeteg hirtelen nehézlégzésről számol be, verítékezik, vérnyomása 90/70 Hgmm. A tüdők felett fizikális eltérés nem észlelehető. EKG jobb Tawara-szár-blokkot mutat. Mi a diagnózis?
A. aspiratio
B. myocardialis infarctus
C. pulmonalis embolisatio
D. pericarditis
E. aortadissectio

A megfejtések beküldési határideje: *2002. május 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 csernobili reaktorbaleset hatása hazánk lakosságának egészségi állapotára

A hazai lakosság járulékos sugárterhelése a csernobili baleset következtében
Kanyár Béla dr.

A colostrum és az érett női tej zsírsavösszetétele Magyarországon
Molnár Szilárd, Oláh Szilvia dr., Burus István dr., Decsi Tamás dr.

A fehérjekutatás a klinikai enzimológiai gyakorlatban: a kreatinkináz és alkalikus foszfatáz enzimek polimorfizmusa
Góth László dr.

Ubikinon és más gyökfogók hatása oxidatív stressz okozta károsodásokban
Fehér János dr., Blázovics Anna dr., Lengyel Gabriella dr.

A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája
Kempler Péter dr.

Az adrenalis és a gonadális hormonok szerepe az autoimmun polyarthritisek patogenezisében
Tóth Edit dr., Horváth Csaba dr.

A piracetam kognitív funkciókra gyakorolt hatásainak vizsgálata elektrofiziológiai módszerekkel
Kondákor István dr.

Újszülöttek és csecsemők ultrahanggal végzett szűrővizsgálata Magyarországon
Harmat György dr., Jójárt György dr., Rubecz István dr., Dabous Fayez dr., Buzogány Mária dr., Kahotek Tünde dr., Ujváry Marianne dr., Kovács Zsolt dr., Nagy Gábor dr.

Az iker-iker transzfúzió szindróma kórtana és terápiás lehetőségei
Marton Tamás dr., Hruby Ervin dr., Hajdú Júlia dr., Papp Zoltán dr.

Sejtkinetikai változások és a klinikai kép összefüggése gyulladásos bélbetegségekben
Sipos Ferenc dr., Molnár Béla dr., Zágoni Tamás dr., Tulassay Zsolt dr.

DNS vizsgálatok az igazságügyi orvostanban
Lászik András dr., Szakács Orsolya dr., Sótonyi Péter dr.

A Borrelia burgdorferi sensu lato
Az *in vitro* antibiotikum-érzékenység
Henneberg, Jens Peter dr., Neubert, Uwe dr.

Recidív malignus gliomák temozolomide-dal
Sipos László dr., Vitanovics Dusán dr., Áfra Dénes dr.

Krónikus gombás pansinusitis akut exacerbatioja következtében kialakult orbitaphlegmone gyermekkorban
Fücsek Mihály dr., Kovács Márta dr., Jobbágyi Péter dr.

A status epilepticus és kezelése
Tóth Katalin dr., Futó Judit dr.

Humán rotavírusjárvány felnőtt közösségben
Bányai Krisztián, Angyal Márta dr., Körmendi Éva dr., Lakatos Ferenc dr., Új Mária dr., Szűcs György dr.

Elektronikus adatbázisok szerepe a gyakorlati döntéshozatalban cerebrovascularis betegségben szenvedők ellátása során
Bereczki Dániel dr.

Hővel elölt Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin kezelés gátolja a kísérletes légúti eosinophilia kialakulását egerekben
Major Tamás jr. dr., Szilvásy Bence dr., Wohlleben, Gisela, Erb, Klaus J. dr.

A tevékenykedés, fogyatékosság és egészség nemzetközi osztályozása
Kullmann Lajos dr.

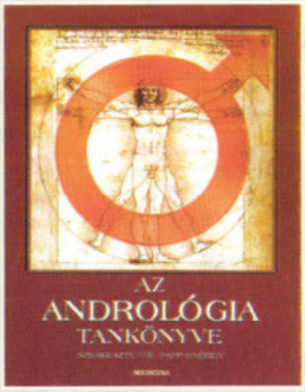
A csernobili baleset miatt bekövetkezett lakossági sugárterhelés egészségi kockázatai
Köteles György dr.

Akut ischaemias stroke thrombolyticus kezelése sztreptokinázzal
Szegedi Norbert dr., Kakuk Ilona dr., Kenéz Júlia dr., May Zsolt dr., Óváry Csaba dr., Ricsóy Gabriella dr., Skopál Judit dr., Varga Dániel dr., Harsányi Ádám dr., Nagy Zoltán dr.

Barrett-nyelőcső és colonadenoma kapcsolata
Buzás György Miklós dr., Győrffy Hajnalka dr., Csörget Tibor dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Az andrológia tankönyve

Szerkesztette: Papp György

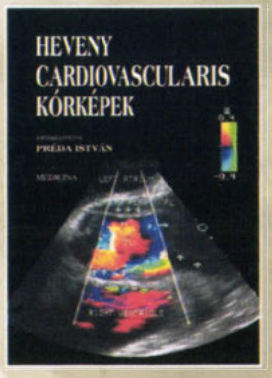
A szerzők didaktikus módon foglalják össze az andrológia legkülönbözőbb aspektusait. A történeti áttekintés után a hím reproduktív szervek funkcionális anatómiájáról és mikrostruktúrájáról olvashatunk. Ezt követően ismertetik a nemzőképességi zavarok okainak és kivizsgálásának menetét, majd az andrológiai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

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

Heveny cardiovascularis kórképek

Szerkesztette: Préda István

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



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



A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona, Kullman Lajos, Tringer László

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

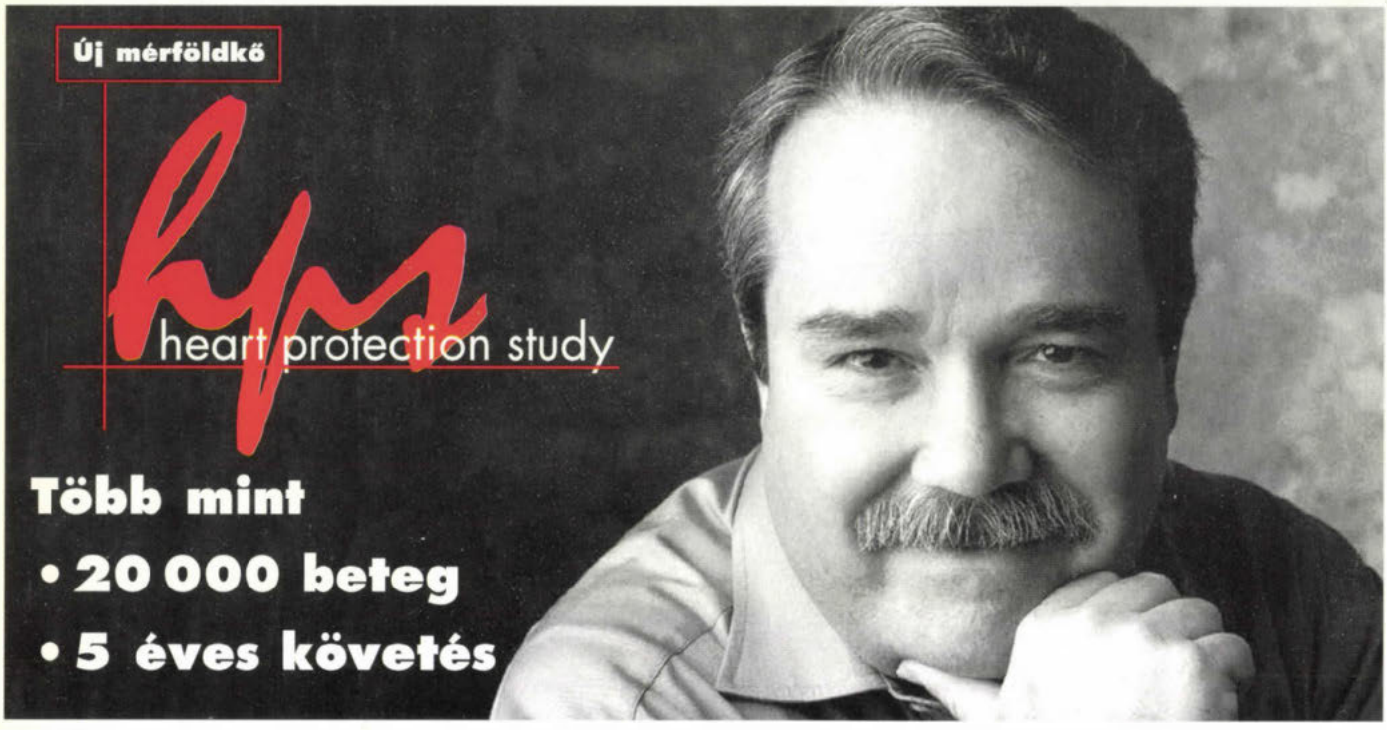
Formátum: 195 x 255 mm
Terjedelem: 372 oldal
Bolti ár: 3200 Ft

MEDICINA 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.
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, 18. szám 2002. május 5.

Supplementum 1.

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XIX. Kongresszusa

19th Congress of the Hungarian Federation of Endocrine Societies and Symposium of the European Federation of Endocrine Societies

2002. május 15–17. Gyula

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 143 (2002) 18 Suppl. 1 • 969–1000 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Szerkesztették:

PROF. DR. GERENDAI IDA
DR. POCSAY GÁBOR
PROF. DR. RÁCZ KÁROLY

Tudományos programbizottság:

PROF. DR. BALÁZS CSABA
PROF. DR. EGYED JENŐ
PROF. DR. GERENDAI IDA
PROF. DR. GLÁZ EDIT
PROF. DR. HALÁSZ BÉLA
DR. IVÁNYI JÁNOS
PROF. DR. JULESZ JÁNOS
PROF. DR. KOVÁCS KÁLMÁN
PROF. DR. MAKARA B. GÁBOR
PROF. DR. MESS BÉLA
PROF. DR. RÁCZ KÁROLY
PROF. DR. SÓLYOM JÁNOS
PROF. DR. SZABOLCS ISTVÁN

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 18. szám (Suppl. 1) – 2002. május 5.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 5., 2002. Volume 143. No. 18. (Suppl. 1)

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

A Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság XIX. Kongresszusa

19th Congress of the Hungarian Federation of Endocrine Societies
and
Symposium of the European Federation of Endocrine Societies

2002. május 15–17. Gyula

Tudományos program

Symposium of the European Federation of Endocrine Societies

PROF. KALMAN KOVACS (Canada)	Pituitary tumors
PROF. MAGUELONE G. FOREST (France)	Puberty
PROF. ROLF C. GAILLARD (Switzerland)	The immune-endocrine interactions and their clinical applications

„State of Art" szekciók

PROF. DR. MAKARA B. GÁBOR	Krónikus stressz
PROF. DR. TULASSAY ZSOLT	GEP tumorok
PROF. DR. MESS BÉLA ÉS DR. CSERNUS VALÉR	Endokrin ritmusok

„Meet the Professor" előadások

PROF. DR. KOVÁCS L. GÁBOR ÉS TOLDY ERZSÉBET	Hormonlaboratóriumi vizsgálatok az ezredforduló után
PROF. DR. SÓLYOM JÁNOS	Veleszületett mellékvese hyperplasia
PROF. DR. BALÁZS CSABA	Endokrin ophthalmopathia

Rövid előadások, poszter bemutatás

Előadás és poszterkivonatok az első szerző neve szerinti sorrendben

1. *Bajnok É:* Az ösztrogén receptor alpha gén XbaI polimorfizmusa és annak hatása a hyperthyreosis kialakulására, valamint a pajzsmirigyhormonok stimulálta csontvesztésre
2. *Bajnok L.:* A Wnt jelátviteli út szerepe a barna zsírsejtek kialakulásában
3. *Bakó B.:* Autoimmun polyglandularis syndroma előfordulása gondozott betegeink körében
4. *Balogh K.:* Új lehetőség hazai MENI szindrómás betegek genetikai szűrésére
5. *Banczerowski P.:* A jobb- vagy baloldali amygdala sértésének hatása a tesztoszteron-szekrécióra és a szérum LH-szintre
6. *Bencsik Zs.:* „Silent" mellékvesekéreg adenomás betegek utánkövetéses vizsgálata
7. *Beranek L.:* A szalicilát rezisztencia prevalenciája cardivacularis betegeknél Tiszafüreden és vonzáskörzetében
8. *Berecz J.:* A B.A.Z.-megyei Kórház Általános Sebészeti Osztályán 1993-2001 között végzett recidiv struma műtéteinkről
9. *Berhés I.:* Befolyásolja-e a radonfürdő kezelés a reumatológiai betegek hormonháztartását?

First authors and titles of abstracts

1. *Bajnok, É.:* Association beetwen ER alpha gene XbaI polymorphism and hyperthyroidism as well as thyroid hormon stimulated bone loss
2. *Bajnok, L.:* The role of Wnt signaling in te differentiation of brown adipocytes
3. *Bakó, B.:* Prevalence of autoimmune polyglandular syndrome
4. *Balogh, K.:* New methods for genetic screening of patients with MEN1 syndrome in Hungary
5. *Banczerowski, P.:* Effect of right- or left-sided lesion of amygdala on testosterone secretion and serum LH concentration
6. *Bencsik, Zs.:* Follow up study of patients with silent adrenal cortical adenomas
7. *Beranek, L. Jr.:* Prevalence of aspirin resistance in patients with cardivascular disease in Tiszaüred and its region
8. *Berecz, J.:* Recurrent goitre surgery at the Surgical Department of B.A.Z.-county Hospital between 1993–2001
9. *Berhés, I.:* Does the radon bath have any modifying effect on the hormon level of rheumatic patients?
10. *Beda, J.:* APS type II – Case reports

ELMÉLETI TÖMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089-Budapest Nagyvárad tér 4.

10. *Boda J.:* APSII. – Schmidt syndromáról eseteink kapcsán
11. *Bodnár I.:* A nucleus paraventricularisba adott glutamát-receptor antagonista hatása a prolactin-szekrécióra laktáló patkányban
12. *Csákváry V.:* Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia – laboratóriumi és radiológiai leletek újszülött- és gyermekkorban
13. *Csáky G.:* Benignus, göbös strumák minimálisan lebenyeltávolítással történt műtéteinek korai eredményei
14. *Csáthy L.:* Vizelet-jód koncentráció és pajzsmirigy térfogat újszülöttkorban
15. *Csernus V.:* Biológiai ritmusok mechanizmusának vizsgálata in vitro csirke tobozmirigy modellen
16. *Faluhelyi N.:* A mágneses erőtér és a környezeti hőmérséklet biológiai ritmusokra gyakorolt hatásának vizsgálata
17. *Földesi I.:* Az androgének szerepének vizsgálata a humán granulóza-lutein sejtek ösztrogén termelésének szabályozásában
18. *Fűtő L.:* Congenitalis 17 a-hidroxiláz defektus
19. *Gaál Zs.:* MODY család felismerése és vizsgálata
20. *Gardi J.:* Icv adott octreotid hatása a hypothalamus angiotenzin II-, vazopresszin- és GHRH-tartalmára patkányban
21. *Görömbey Z.:* PCO-s nők $PPAR_{\chi}2$ Pro115Gln mutációjára nincs bizonyíték
22. *Görömbey Z.:* Steroid anyagcsere PCOS-ban
23. *Győry F.:* A metastasis, mint a pajzsmirigy carcinoma első klinikai jele
24. *Hargitai G.:* A növekedési vizsgálatok története
25. *Heinzlmann A.:* PACAP és PACAP mRNS eloszlásának tanulmányozása sandwich-enzym-immunoassay és RT-PCR technika segítségével
26. *Hollósy T.:* Pinealektomia hatása a PACAP, VIP és a cAMP szintjére csirkeagyban
27. *Horányi J.:* GEP-APUDomák sebészete
28. *Horváth Á.:* Növekedési hormon hiány atípusos megjelenési formája
29. *Hrabovszky E.:* Luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH)-t termelő idegsejtek közvetlen ösztrogén szabályozása: a béta típusú ösztrogén receptor (ER-β) szerepe
30. *Hubina E.:* Az approximatív entropia (ApEn) analízis alkalmazása az acromegalia diagnosztikájában: esetismertetés
31. *Igaz P.:* Szteroid hormon genomika: szekvenciaeltérések a szteroidhormonok bioszintézisében és lebontásában szerepet játszó enzim gének szekvenciáiban
32. *Igaz P.:* Szekvenciavariánsok a multiplex endokrin neoplasia 1-es és 2-es típusáért felelős gének esetében. In silico eredmények
33. *Jakab Cs.:* A „macroprolactin" meghatározás klinikai jelentősége hyperprolactinaemiában
34. *Kocsis J.:* Quinagolid rezisztens prolaktinomás betegek kezelése cabergolinnal
35. *Kolcsár M.:* Hashimoto-encephalopathia
36. *Konrády A.:* Jódszegény állapot gyakorisága terheseken és újszülötteken
37. *Korányi K.:* Az endokrin opticopathia kezelése
38. *Kovács G. L.:* Pajzsmirigy microcarcinoma epidemiológia a jódellátottság függvényében
39. *Kovács G. L.:* RAS protoonkogén kimutatásának metodikai leírása kis mennyiségű, formalin fixált, paraffinba ágyazott pajzsmirigy autopsziából
40. *Kovács J.:* Orálisan adott melatonin szérumszintjének meghatározása vizelet melatonin ürítés vizsgálatával
41. *Kovács L.:* Tartós GH kezelés hatása a csont metabolizmusra növekedési hormon hiányos felnőtteken
42. *Kovács L.:* A primer hyperparathyreosis ellátásában szerzett tapasztalataink
43. *Kovács M.:* Luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) antagonista analóg hatásai az LHRH receptor mRNS expressziójára

11. *Bodnár, I.:* Effect of non-NMDA receptor antagonist injected into the hypothalamic paraventricular nuclei on prolactin secretion of lactating rats
12. *Csákváry, V.:* Familial hypocalciuric hypercalcemia – laboratory and radiological findings in the neonatal period and childhood
13. *Csáky, G.:* Early postoperative results of benign nodular goiters operated on at least with lobectomy
14. *Csáthy, L.:* Urinary iodine concentration and thyroid volume in newborns
15. *Csernus, V.:* Mechanism of the biological rhythms – *in vitro* studies on chicken pineal gland
16. *Faluhelyi, N.:* Studies on the effects of the magnetic field and the environmental temperature on the biological rhythms
17. *Földesi, I.:* Evaluation of the potential direct effects of androgens on the estradiol production of human luteinized granulosa cells in long term culture
18. *Fűtő, L.:* Congenital 17 α-hydroxylase deficiency
19. *Gaál, Zs.:* Investigation of a MODY family
20. *Gardi, J.:* Hypothalamic GHRH and angiotensin responses to icv octreotide
21. *Görömbey, Z.:* No evidence for Pro115Gln peroxisome proliferator-activared receptor-gamma 2 in women with polycystic ovary syndrome
22. *Görömbey, Z.:* Steroid metabolism in PCOS
23. *Győry, F.:* Metastasis as the first clinical appearance of thyroid cancer
24. *Hargittay, G.:* A review on the study of human growth
25. *Heinzlmann, A.:* Distribution of PACAP and its mRNA demonstrated by sandwich-enzyme-immunoassay and RT-PCR technique
26. *Hollósy, T.:* Daily variations of PACAP, VIP and cAMP levels after pinealectomy
27. *Horányi, J.:* Surgery of GEP tumors
28. *Horváth, Á.:* Atypical manifestation of growth-hormone deficiency
29. *Hrabovszky, E.:* Direct regulation of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons by estrogen: Role of the beta estrogen receptor isoform (ER-β)
30. *Hubina, E.:* Approximate entropy analysis, a method in the diagnosis of acromegaly: case report
31. *Igaz, P.:* Novel sequence variants of the genes associated with multiple endocrine neoplasia syndromes 1 and 2: an *in silico* approach
32. *Igaz, P.:* In silico genomics of steroid hormones: sequence variants of enzymes involved in the biosynthesis and metabolism of steroid hormones
33. *Jakab, Cs.:* Clinical importance of macroprolactin measurements in hyperprolactinemic patients
34. *Kocsis, J.:* Effective cabergoline treatment in quinagolide-resistant patients with prolactinoma
35. *Kolcsár, M.:* Hashimoto encephalopathy
36. *Konrády, A.:* Iodine deficiency in pregnants and newborns
37. *Korányi, K.:* The management of the endocrine opticopathy
38. *Kovács, G. L.:* Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series in different iodine intake areas
39. *Kovács, G. L.:* PCR and direct sequencing without DNS isolation from damaged tissue
40. *Kovács, J.:* Determination of melatonin serum levels after oral administration of the hormone by urinary measurements
41. *Kovács, L.:* Long-term effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in patients with growth-hormone deficiency
42. *Kovács, L.:* Our experiences in the management of primary hyperparathyroidism
43. *Kovács, M.:* Effects of antagonistic analog luteinizig hormone-releasing hormone (LHRH) on the LHRH receptor mRNA expression

44. *Kun I.:* Hashimoto-kór a marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika beteganyagában (2000–2001)
45. *László F.:* A vazopresszin hiány etiológiája és fekély elleni védő hatása emberben és patkányban
46. *Lőcsei Z.:* Pajzsmirigy angiosarcoma sikeresen kezelt esete
47. *Majnik J.:* A csontanyagcserét jellemző szérum-markerek kortikoszteroid-érzékenysége
48. *Mergl Zs.:* A genotípus és a gondozás hatása az akut stresszre adott hormonválaszokra vazopresszin hiányos mutáns Brattleboro patkányokban
49. *Mess B.:* Endokrin ritmusok a magasabbrendű gerincesekben
50. *Mezősi E.:* A pajzsmirigy sejtek apoptosisának citokin regulációja
51. *Molnár I.:* Pajzsmirigy hormon és antitest szintek, valamint a jódellátottság gondozott diabeteses terhesekben
52. *Molnár Sz.:* Thyreotoxikus periodikus paralysis esete
53. *Muzsnai Á.:* SHOX-hiány az alacsonynövés hátterében: összefoglaló és esetbemutatás
54. *Nagy D.:* Dexamethason szerepe a hypothalamo-hypophysealis rendszer PRL szekréciót szabályozó mechanizmusaiban
55. *Patócs A.:* CYP21 gén mutációk hormonálisan inaktív mellékvesekéreg daganatokban
56. *Pávó I.:* A Raloxifen csökkenti a csontátépülés sebességét alacsony össztradiol szint esetén középkorú férfiakban
57. *Péter F.:* A növekedési hormon elválasztás neurosecretios dysfunctioja: diagnosztika, hGH-kezelés
58. *Radácsi A.:* 8-oxodeoxyguanosin (DNS-addukt) hisztokémiai meghatározása pajzsmirigyrák szövetben
59. *Radácsi A.:* Terhességi pajzsmirigy funkció összehasonlító vizsgálata jódszegény és jódgazdag területen
60. *Rékási Z.:* A környezeti fényviszonyok hatása a BMAL1, CLOCK és serotonin N-acetiltranszferáz génexpresszió circadián ritmusára csirke retinában és tobozmirigyben
61. *Rúzsás Cs.:* Melatonin szekréció bioritmusának változása az öregedésben
62. *Solymosi T.:* Általános iskolás gyerekek ultrahangos szűrésével szerzett tapasztalatok
63. *Speer G.:* Szérum tumor necrosis faktor alfa (TNF-α) szint és bioaktivitás, valamint D-vitamin (VDR) és ösztrogén receptor (ER) genotípusok android típusú obesitásban
64. *Szabó F:* Újszülöttkori PACAP kezelés az LHRH neuronális rendszeren keresztül késlelteti a pubertás kialakulását
65. *Szabó P.:* Hazai tapasztalatok a sinus petrosus inferior kanülálás szerepéről az ACTH-dependens Cushing-kór differenciáldiagnózisában
66. *Szabolcs I.:* In abundant iodine intake area subclinical hypothyroidism of elderly subjects is more connected to iodine itself than to autoimmunity
67. *Takács I.:* Genetikai polimorfizmusok hatása a csontminőségére hyperthyreotikus postmenopausas nőknél
68. *Takáts I. K.:* A pajzsmirigy dysfunctiók epidemiológiája és diagnosztikája különös tekintettel az életkorra és a jódellátottságra
69. *Toldy E.:* Hormon meghatározások protein interferenciája: *in vitro* kísérlet, *in vivo* konzekvencia
70. *Toldy E.:* A macroprolactinaemia analitikája és klinikai jelentősége
71. *Tóth G.:* Ektópiás pajzsmirigyszövet
72. *Tóth M.:* Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia – új calcium-sensor gén mutáció
73. *Varga Cs.:* AVP presszor hatásának változása ösztrogén receptor modulátor raloxifen kezelést követően
74. *Varga I.:* Az interleukin-1β glucocorticoid és mineralocorticoid bioszintézist serkentő hatása izolált humán mellékvesekéreg sejtrendszerekben
75. *Zelena D.:* A krónikus stressz kialakulása vazopresszin hiányos mutáns Brattleboro patkányokban

44. *Kun, I.:* Hashimoto disease among the in-patients of the Endocrinology Clinic Tg-Mures
45. *László, F.:* Etiology of vasopressin deficiency and its protective effects on the gastrointestinal mucosa in human and rats
46. *Lőcsei, Z.:* Thyroid angiosarcoma: a case report
47. *Majnik, J.:* Glucocorticoid-sensitivity of serum markers of bone turnover
48. *Mergl, Zs.:* Influences of genotype and handling on hormonal responses to acute stress in mutant Brattleboro rats with vasopressin deficiency
49. *Mess, B.:* Endocrine rhythms in the vertebrates
50. *Mezősi, E.:* Cytokine regulation of thyroid cell apoptosis
51. *Molnár, I.:* The levels of thyroid hormones and antibodies, and iodine supply during follow up of diabetic pregnants
52. *Molnár, Sz.:* Thyreotoxic periodic paralysis
53. *Muzsnai, Á.:* SHOX deficiency leading to short stature: review and case report
54. *Nagy, D.:* The effects of dexamethasone on the mechanism regulating the prolactin secretion in the hypothalamo-hypophyseal axis
55. *Patócs, A.:* CYP21 mutations in patients with hormonally inactive adrenal tumors
56. *Pávó, I.:* Ralixofene decreases the levels of biochemical markers of bone turnover in middle aged healthy men with low baseline serum estradiol values
57. *Péter, F.:* Neurosecretory dysfunction of growth hormone release: diagnosis and hGH-therapy
58. *Radácsi, A.:* Immunohystochemical detection of 8-oxodeoxyguanosine (DNA-adduct) in tissue of thyroid cancer
59. *Radácsi, A.:* Comparative study of thyroid function parameters in pregnancy in areas of various iodine intake
60. *Rékási, Z.:* Effect of environmental lighting conditions on the circadian rhythms of Bmall, Clock and serotonin Nacetyltransferase gene expression in chicken retina and pineal gland
61. *Rúzsás, Cs.:* Age-associated alteration in pineal melatonin rhythm
62. *Solymosi, T.:* Experiences with ultrasonographic volumetry in 3003 school-children
63. *Speer, G.:* Serum tumor necrosis factor alpha level and bioactivity, vitamin D and oestrogen receptor genotypes
64. *Szabó, F.:* Neonatal PACAP administration delays puberty through its influence on the LHRH neuronal system
65. *Szabó, P.:* Experiences on the role of cannulation of inferior petrosal sinus in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's disease
66. *Szabolcs, I.:* In abundant iodine intake area subclinical hypothyroidism of elderly subjects is more connected to iodine itself than to autoimmunity
67. *Takács, I.:* The effect of genetic polymorphisms on bone quality in hyperthyroid postmenopausal women
68. *Takáts, I. K.:* Epidemiology and diagnosis of thyroid dysfunction in young and old age and in regions with different iodine supply
69. *Toldy, E.:* Protein interference in hormone assays: *in vitro* experiments with *in vivo* consequences
70. *Toldy, E.:* Measurements and clinical importance of macroprolactinemia
71. *Tóth, G.:* Ectopic thyroid tissue
72. *Tóth, M.:* Familial hypocalciuric hypercalcemia – a novel point mutation of the calcium sensor gene
73. *Varga, Cs.:* Change of AVP pressor effect after treatment with the oestrogen receptor modulator raloxifene
74. *Varga, I.:* Direct stimulatory effect of interleukin-1β on glucocorticoid and mineralocorticoid biosynthesis in isolated human adrenocortical cell systems
75. *Zelena D.:* Development of chronic stress in mutant Brattleboro rats with vasopressin deficiency

1. Az ösztrogén receptor alpha gén Xba I polimorfizmusa és annak hatása a hyperthyreosis kialakulására, valamint a pajzsmirigyhormonok stimulálta csontvesztésre

Bajnok É., Takács I., Tabák Á., Nagy Zs., Horváth Cs., Mészáros Sz., Speer G., Lakatos P.
Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Izotópdiagnosztikai és Kutatólaboratórium

A hyperthyreosis (HT) kialakulásának ill. a pajzsmirigyhormonok által szabályozott csontvesztés mértékének genetikai háttere még napjainkban sem teljesen ismert. Az ösztrogén befolyásolja az immunfolyamatokat, szerepe lehet a tumorgenezisben, feltételezhető hatása a HT kialakulására is. Tanulmányunkban a már korábban leírt ösztrogén receptor alpha (ERα) gén XbaI polimorfizmusának lehetséges szerepét kívántunk megvizsgálni a HT-sal járó pajzsmirigybetegségek patomechanizmusában, valamint korábbi irodalmi eredmények alapján ezek jelentőségét a HT kapcsán kialakuló csontvesztés létrejöttében.
248 (18–83 éves) nő esetén végeztük el a genotipizálást: 68 Basedow-kóros (B), 70 toxicus adenomás (TA) és 110 egészséges kontroll egyénen (K). Ebből a populációból 192 postmenopausás nő esetén [108 K (54,6 ± 5,4 év)/36 B (49,19 ± 7,15 év)/48 TA (57,52 ± 10,27év)] meghatároztuk a csont ásványianyag-tartalmat (BMD) és elvégeztük a polimorfizmusok esetleges hatásának elemzését is.
Az XbaI polimorfizmus xx típusa szignifikánsan ritkább előfordulást mutatott a HT csoportban szemben a kontroll egyénekkel. A HT csoporton belül míg a TA-ban szenvedőkben kimutatható volt ez a különbség, addig a B csoportban nem ($p = 0,002$). Ugyanakkor e polimorfizmusnak nem volt igazolható hatása a korhoz és BMI-hez illesztett BMD-re.
Eredményeink felvetik az ERα gén XbaI polimorfizmus esetleges szerepét a toxicus adenoma kialakulásában, azonban nem erősítik meg annak BMD-re gyakorolt hatásának jelentőségét.

---

2. A Wnt jelátviteli út szerepe a barna zsírsejtek kialakulásában

Bajnok L., K. A. Longo, O. A. MacDougald
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika; Department of Physiology, University of Michigan, Ann Arbor

A barna zsírsejtek közvetlen hőtermelésen túlmenő endokrinológiai jelentőségét több genetikailag módosított állatmodell igazolja. Szerepük alapvetőnek tűnik mind a testsúly központi szabályozásában, mind a hasnyálmirigy bétasejtek életképességének befolyásolásában. A preadipociták fehér zsírsejtekké differenciálódásának gátlásában a Wnt jelátviteli út döntő, bizonyos obesitással kapcsolatos kísérletek tanúsága szerint. Jelen munkánkban a Wnt barna zsírsejtek kialakulásában játszott szerepét vizsgáltuk. E célból barna preadipocita sejtvonalban különböző Wnt mechanizmussal kapcsolatos gének fokozott expresszióját hoztuk létre retrovirus infekcióval, majd ezek differenciálódásra gyakorolt hatását értékeltük. Azt találtuk, hogy a Wnt-1 és -10b meggátolja a preadipociták barna zsírsejtté transzformálódását. Az endogén Wnt(-ek) fiziológiás szerepére utal, hogy jelátvitelének cél transzkripciós faktorait funkcionálisan kiiktatva (domináns negatív TCF-4 bevitelével) spontán – indukciós hormonkeverék nélküli – differenciálódást tudtunk előidézni. Jelen vizsgálatainkat megerősíti a munkacsoportunk által legújabban létrehozott Wnt-10b transzgén egérmodell is, melyben hiányzik a barna zsírszövet.
Az adipogenesis szabályozásának pontos megismerése a terápiás lehetőségek kutatásának tudatosabb tervezését alapozhatja meg.

---

3. Autoimmun polyglanduláris syndroma előfordulása gondozott betegeink körében

Bakó B., Földváry Gy., Tarkó M., Török K.
Megyei Kórház, Miskolc, II. Belgyógyászat

Az autoimmun polyglandularis syndroma I. típusának nevezett kórkép klasszikus részjelenségei a hypoparathyreosis, az Addison-kór, valamint a krónikus mucocutan candidiasis. A kórképhez társulhatnak egyéb endokrin és nem endokrin rendellenességek is. Ritka betegségről van szó, gondozott betegeink között mindössze 1 eset fordult elő. Betegünk kórtörténetét előadásunkban részletesen ismertetjük, kiemelve a kórkép kibontakozása során fellépő differenciáldiagnosztikai nehézségeket.

A II. típusú autoimmun polyglandularis syndroma (Schmidt-syndroma) 100%-ban jelenlévő tünete Addison-kór, amelyhez autoimmun pajzsmirgy betegség (70%) és/vagy 1-es típusú diabetes mellitus (52%) társulhat. Endokrin szakrendelésünkön Schmidt-syndroma miatt 8 beteget gondozunk, közülük 7 esetben az Addison-kór autoimmun pajzsmirigy betegséggel, egy esetben pedig 1-es típusú diabetessel társult. A nyolcból két esetben célzott szűrővizsgálat segítette a diagnosist. A nem endokrin rendellenességek között vitiligo fordult elő a leggyakrabban.
III. típusú autoimmun polyglanduláris syndromát betegeink között nem találtunk.
Az autoimmun polyglanduláris syndromában szenvedő betegek szoros nyomonkövetést igényelnek, mert egy endokrin mirigy elégtelenségét évekkel később újabb követheti, ugyanakkor gyakoriak a nem endokrin anomáliák. Az autoimmun polyendocrin kórképek korai felismerését szűrővizsgálatok segíthetik, főként az Addison-kóros betegek szűrése ajálható.

4. Új lehetőség a hazai MEN1 szindrómás betegek genetikai szűrésére

Balogh K.[1], Rácz K.[1], Patócs A.[1], Hunyady L.[2], Valkusz Zs.[3]
[1]Semmelweis Egyetem, ÁOK II. Belgyógyászati Klinika; [2]Semmelweis Egyetem, ÁOK Élettani Intézet;
[3]Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belklinika, Önálló Endokrin Osztály és Kutatólaboratórium

A multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa (MEN1) autoszómális dominánsan öröklődő betegség, amely az agyalapi mirigy, a mellékpajzsmirigyek és a hasnyálmirigy endokrin tumoraival jár. A gyakorlatban sok esetben nem derül fény a valódi diagnózisra, a daganatok operatív, illetve radioterápiás kezelése miatt gyakran nem látható át a kórkép teljes komplexitásában. A betegség diagnosztikai kritériumainak ismerete lehetővé teszi a panaszok és tünetek megfelelő értékelését, illetve szűrővizsgálatok felállítását. A betegségért felelős MEN1 gén lokalizálása és a genetika fejlődése eredményeként napjainkban már Magyarországon is elérhető ezen betegség esetében a klinikai gyanú alapján történő genetikai szűrés. Molekuláris biológiai laboratóriumunkban 10 ml citráttal alvadásgátolt perifériás vérből preparálunk genomiális DNS-t, majd polimeráz láncreakció (PCR) után a MEN1 gén 9 exonjának mutációanalízisét hőmérsékletgrádiens gélelektroforézis (TTGE), denaturáló grádiens gélelektroforézis (DGGE) és automata szekvenálás, illetve esetenként restrikciós enzimek segítségével végezzük. A vizsgálatot országszerte ismertté és elérhetővé kívánjuk tenni a MEN1 szindrómára klinikailag gyanús, vagy egyértelműen beteg személyek részére. A biztos genetikai diagnózis megerősíti a felvetett klinikai gyanút, illetve a preventív és adekvát terápiás orvosi tevékenység alapját jelentheti a klinikus számára. Az igazoltan MEN1 génmutációval rendelkező betegek családtagjai is szűrhetőek, így azok, akik nem örökölték a betegséget, mentesülnek a főként pszichésen, de fizikailag is megterhelő folyamatos követéses vizsgálatok alól.

5. A jobb- vagy baloldali amigdala sértésének hatása a tesztoszteron-szekrécióra és a szérum LH-szintre

Banczerowski P.[1,2], Csaba Zs.[1], Csernus V.[3], Gerendai I.[1]
[1]Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet; Neuroendokrin Kutatócsoport; [2]Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest; [3]Pécsi Tudományegyetem, Humán Anatómiai Intézet, Pécs

Jobb- illetve baloldali amygdalába adott kainsav hypothalamo-hypophysealis-testis tengelyre kifejtett hatását vizsgáltuk patkányban. A neurotoxin mind jobb-, mind baloldali adását követően a herék *in vitro* bazális tesztoszteron-szekréciója és a szérum tesztoszteron-szint szignifikánsan csökkent. A bal amygdalába adott kainsav csökkentette a szérum LH koncentrációt is, míg a jobboldali beavatkozás hatástalannak mutatkozott ebben a vonatkozásban. A megfigyelés további adatokat szolgáltat az amygdala here szteroidogenezisben játszott szerepére. Ezen felül az eredmények az amygdala tesztoszteron-szekréció szabályozásában betöltött funkcionális aszimmetriájára utalnak. *(OTKA T-032363 és FKFP 0662/2000)*

6. „Silent" mellékvesekéreg adenomás betegek utánkövetéses vizsgálata

Bencsik Zs., József I., Mezei P.
Fejér megyei Szent György Kórház, II. Belgyógyászat, Székesfehérvár

16 beteg (11 nő és 5 férfi), 40–74 (átlag 59) éves, bizonyítottan mellékvesekéreg adenomás beteg utánkövetésének tapasztalatait foglaltuk össze. 2 esetben műtéti szövettan, egyben vékonytű biopsia, 13 esetben mellékvesekéreg izotóp igazolta a diagnosist. Klinikai Cushing nem volt, enyhe glucocorticoid túltermelésre utaló biokémiai jel 9 betegnél volt do-

kumentálható. CT kontrol 3 és 6 hónap múlva, majd évente történt. 1 betegnél 3, egy másik beteg esetében 6 hónap, 6 betegnél 1 év, 4 betegnél 2 év, 2-2 betegnél 3 illetve 4 év volt a követési idő.
CT-vel műtétet indikáló tumornövekedést két betegnél észleltünk (anticoagulált betegnél a tumor haemorrhagiája következett be), 3 illetve 6 hónap múlva, egy betegnél 3 év után mutatkozott műtétet nem indikáló növekedés. Klinikai Cushing szindróma nem alakult ki. A szűrővizsgálatként alkalmazott „overnight" dexamenthason supressios teszt eredményei nem utalnak a glucocorticoid termelés fokozódására.
Eredményeink alapján izotóppal igazolt „silent" kéregadenomás betegeknél a tumor évenkénti CT kontrollja nem tűnik indokoltnak. A „silent" kéregadenomák hormonális aktivitásának fokozódása nem várható, évenkénti szűrővizsgálat nem javasolható.

7. A szalicilát rezisztencia prevalenciája cardiovascularis betegeknél Tiszafüreden és vonzáskörzetében

Beranek L., ifj. Luczai M., Tanczig T., Tóth E., Beranek L.
Tiszafüredi Sanitas Corporis Kft. Belgyógyászat-Diabetologia Szakrendelés

A szalicilát (ASA) rezisztencia előfordulását és megoszlását vizsgáltuk 120 kivizsgált, postinfarktusos, napi 250 mg ASA-t szedő betegben. A betegek 35,8%-ának az antianginás kezelés ellenére nyugalmi anginája volt; késői mitralis billentyű rupturát, malignus kamrai arrhytmiát, art. centralis retinae thrombosist, periferiás arteriás thrombosist észleltünk. Valamennyi szövődményes beteg, a panaszos betegek 71-, és az összes beteg 41%-a II.típusú diabeteses volt. Az ASA rezisztencia előfordulásának és megoszlásának vizsgálatára TX 4 aggregometriás módszerrel végeztünk hatásvizsgálatot 250 mg ASA szedése mellett. Függetlenségvizsgálat chi négyzet próbával történt. Eredményeink szerint teljes ASA-rezisztenciát a betegek 14-, a diabeteses betegek 16%-ában találtunk. Valamennyi szövődményes beteg rezisztens volt. Csökkent gátlást a betegek 30,8%-ában észleltünk. Összefüggés volt kimutatható a teljes rezisztencia, a csökkent gátlás és a postinfarktusos nyugalmi angina előfordulása között ($p = 0,01$). Összefüggés volt az ASA rezisztencia és a hypertonia előfordulása között is ($p = 0,01$). A rezisztencia előfordulása független volt a diabetes egyidejű fennállásától, a nemtől, az 50 év feletti életkortól, a 25 feletti BMI értéktől és a thrombocytaszámtól.

8. A B.A.Z.-megyei Kórház Általános Sebészeti Osztályán 1993–2001 között végzett recidiv struma műtéteinkről

Berecz J., Szilágyi Sz., Sikorszky L., Bende S.
B.A.Z.-megyei Kórház, Általános Sebészeti Osztály

Fenti időszakban osztályunkon 1636 struma mütétet végeztünk. Műtéteink 74%-a euthyreoid göbös golyva, 18%-a hyperthreosis miatt történt, tumort 2%-ban, míg recidiv strumát 94 esetben (6%-ban) találtunk. Betegeink átlag életkora az ismételt műtét idején 49 év, a műtétek között eltelt idő átlagosan 12 év volt. Az újabb műtét indicátiója 59%-ban compressio volt, 24%-ban compressio és hyperthreosis, míg a további esetekben recidív hyperthyreosis, tumor gyanúja, vagy hegesedés okozta panaszok voltak.
Az elvégzett műtét típusa 83%-ban subtotális egy, vagy kétoldali resectio, illetve lobectomia vagy thyreoidectomia (12%), míg enucleatio 5%-ban volt. A talált szövettani leletek értékelésére külön kitérünk anyagunkban.
A műtéti szövődmények ismertetésén belül részletesen elemezni kívánjuk a nervus recurrens paresisek előfordulását, melyek arányaiban correlálnak az irodalmi adatokkal, a primer műtéthez képest jóval magasabb előfordulási rátával.

9. Befolyásolja-e a radonfürdő kezelés a reumatológiai betegek hormonháztartását?

Berhés I.[1], Nagy K.[2], Bereczky J.[2], Gyetvai Gy.[1]
Markhot Ferenc Megyei Kórház, III. Belgyógyászat[1], Reumatológia[2]

A radon tartalmú források reumatológiai betegekre kifejtett jótékony hatása évszázadok óta ismert. A hazai és a németnyelvű irodalomban már korábban beszámoltak a radon tartalmú gyógyvizek hatására létrejövő endokrin elváltozásokról. A szerzők az egri Törökfürdő közepes aktivitás erősségű radon tartalmú gyógyvizében fürdetett 27 beteget, 17 nőt és 8 férfit vizsgáltak. A gyógyfürdő kúra hetente 3 × 30 percig tartott, összesen 15 alkalommal került sor a kezelésre. Vizs-

gálták a fürdetés előtti szérum TSH, prolaktin, kortizol, DEAS és ACTH hormonértékeket, majd a kezelés után 6 héttel megismételték a vizsgálatokat. A fürdőkúra előtti eutireoid betegek közül egy betegnél latens hipertireosis kialakulását észlelték, ugyanakkor annál a betegnél, akinek már a kezelés megkezdése előtt latens hipertireosisa volt manifeszt, kezelésre szoruló hipertireosis alakult ki. A hipertireotikus betegekhez hasonlóan a radonfürdő a latens hiperprolaktinémiát is manifeszttté teheti, illetve a hiperprolaktinémiások állapotát tovább ronthatja. A szerzők a radonfürdő mellékvesekéregre kifejtett hatásáról egyértelmű következtetéseket levonni nem tudtak.
Megfigyeléseik alapján felhívják a figyelmet arra, hogy bár a radon fürdőkezelés reverzibilisnek bizonyuló hatással van a belsőelválasztású mirigyekre, fokozott körültekintés szükséges a radonkezelés indikációjának felállításakor.

---

10. APS II. – Schmidt syndromáról eseteink kapcsán

Boda J., Nagy E., Leövey A.
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Belgyógyászati Klinika

A polyglandularis autoimmun hiány syndromák II. típusának egyik formáját nevezzük Schmidt syndromának. A betegség felnőttkorban manifesztálódik, mindig érinti a mellékvesekérget és jó néhány esetben a pajzsmirigyet. Addison kórban és hypothyreosisban szendevő betegeinknél vizsgáltuk a syndroma előfordulását, illetve társulását egyéb autoimmun betegségekkel.
A gondozásunkon rendszeresen jelentkező betegek közül összesen öt beteg adatait dolgoztuk fel. Mind az öt esetben ki lehetett mutatni mellékvesekéreg elleni autoantitestet, négy esetben anti-TPO pozitivitást. Klinikailag Addison kórt és hypothyreosist észleltünk és ennek megfelően a betegek subsitutios terápiában részesültek. Egy esetben a beteg Basedow kórban szenvedett, TRAK pozitív volt, és két év múlva alakultak ki az Addison kórra jellegzetes tünetek; ekkorra a mellékvesekéreg ellenes antitest is kimutathatóvá vált. A Basedow kór ekkor már az előző kezelések következtében (gyógyszeres és radiojód terápia) hypothyreosisba ment át és ennek megfelelően substituálni kellett. Egy betegünknél IDDM, egy másiknál anaemia perniciosa volt megfigyelhető, utóbbi beteg vitiligóban is szenvedett. Egy betegnél izületi panaszok alakultak ki, nála a rheumatoid arthritis kizárása most van folyamatban. A harmadik betegünk esetében tetániára való hajlam volt észlelhető, alacsonyabb serum calcium szintekkel.
Eseteinket a gyakori autoimmun betegségek társulása miatt tartottuk érdekesnek és említésre méltónak.

---

11. A nucleus paraventricularisba adott glutamát-receptor antagonista hatása a prolactin-szekrécióra laktáló patkányban

Bodnár I., Bánky Zs., Tóth B. E., Nagy G. M., Halász B.
MTA – Semmelweis Egyetem, Neuroendokrin Kutató Csoport, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Budapest

Az utóbbi évek kísérletes megfigyelései egyértelműen arra utalnak, hogy a hypothalamusban a glutamát jelentős excitatorikus ingerület átvivő anyag. A hypothalamikus struktúrák közül a nucleus paraventricularisnak (PVN) gazdag glutamáterg innervációja van. Jelen kísérleteikben megvizsgáltuk, hogy a PVN-ba adott CNQX (6-cyano-7-nitroquinoxalin-2-3-dion), mely egy nem NMDA receptor antagonista, befolyásolja-e a prolaktin-elválasztást szoptató patkányban. Egy héttel korábban beültetett kétoldali kanülön keresztül éber állatnak CNQX-t (10ng/100nl) adtunk a PVN-ba, mad a beadást követően vérmintákat vettünk különböző időpontokban a prolaktin (PRL) meghatározására. Az állatok egy részét előzetesen 4 órára elválasztottuk kölykeiktől. A CNQX a folyamatosan szoptató anyákban gátolta a PRL szokásos napi ingadozását és gátolta a szopási stimulusra adott választ is az elválasztást követően.
Mindezen adatok támogatják azon mások által tett észleleteket, melyek szerint a hypothalamus glutamáterg innervációja szerepet játszik a hypophysis trof hormonok elválasztásának szabályozásában és arra utalnak, hogy a PVN glutamáterg innervációja jelentős szereppel bír a PRL-szekréció regulációjában.

---

12. Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia – laboratóriumi és radiológiai leletek újszülött- és gyermekkorban

Csákváry V.[1], Tóth M.[2], Horváth K.[1], Patócs A.[2], Toldy E.[1], Oroszlán Gy.[1]
[1]Markusovszky Kórház, Csecsemő- és Gyermekosztály, Radiológiai Osztály, Központi Laboratórium, Szombathely,
[2]Semmelweis Egyetem ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A familiaris hypocalciuriás hypercalcaemia (FHH) rendszerint tünetmentes állapot, kórismézésének kiindulópontja az esetek túlnyomó többségében a hypercalcaemia laboratóriumi kimutatása.

A jelenleg 7 éves fiúgyermek érett újszülöttként, 2 napos korban, pneumonia gyanúja miatt mellkas röntgen vizsgálaton esett át. A röntgen vizsgálat mellékleleteként a csontok mésztartalmának diffúz csökkenését észleltük. A humerus és femur metaphysisek kehelyszerűen kiszélesedettek és feltöredezett szerkezetűek voltak. Mindkét femur diaphysis distalis harmadában a periosteum kettőskontúrú volt. Az újszülöttkori laboratóriumi vizsgálatok a súlyos hypercalcaemia (szérum Ca: 3,1 mmol/l) ellenére alacsony calciumürítést (0,04 mmol/die), normális intact parathormon (iPTH) koncentrációt (48,3 pg/ml, ref. tart: 11–64 pg/ml) igazoltak. A 6. életévig a hypercalcaemia mértéke nem változott, a szérum ALP mindmáig az életkori normális érték felett maradt. A calcium és creatinin clearance-ek hányadosa kórjelzően alacsony (0,0065), a szérum iPTH továbbra is normális volt. A 6. életévben történt radiológiai kontroll vizsgálatok az újszülöttkori elváltozások teljes regresszióját igazolták.
Esetünk azt példázza, hogy FHH-ban a kifejezett újszülöttkori radiológiai csontelváltozások – a laboratóriumi eltérések változatlan fennállása mellett is – reverzibilisek.

13. Benignus, göbös strumák minimálisan lebenyeltávolítással történt műtéteinek korai eredményei

Csáky G., Veres L., Boland M., Sápy P.
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, ÁOK, II. Sebészeti Klinika, Debrecen

A benignus, göbös strumák hagyományos műtétei (szubtotális reszekció vagy enukleáció) után 10–30%-ban göbrecidíva alakul ki, melynek ismételt műtéte gyakran jár együtt a nervus recurrens paresisével és/vagy hypoparathyreosissal. Egyesek ezért jóindulatú pajzsmirigybetegség első műtéteként is thyreoidectomiát javasolnak. A szerzők lobectomiát végeztek 31 esetben, és 73 alkalommal az egyik oldali lebenyeltávolítás mellett a másik lebenyt részlegesen reszekálták. Törekedtek műtét közben a mellékpajzsmirigyek és a nervus recurrensek azonosítására. Vizsgálták a közvetlen műtét utáni szövődményeket. Átmeneti, egyoldali nervus recurrens paresist 2,3%-ban, maradandót 1,1%-ban észleltek. A posztoperatív hypocalcaemia 16,4%-ban átmeneti és 1,9%-ban maradandó volt. Vérzés miatt 2 beteget reoperáltak. Az alacsony szövődményráta alapján javasolják eljárásukat a jóindulatú, göbös golyvák kezelésében a thyreoidectomia alternatívájaként. Végső értékelés csak a késői göbrecidivák és a pajzsmirigyfunkció alakulásának ismeretében lehetséges.

14. Vizelet-jód koncentráció és pajzsmirigy térfogat újszülöttkorban

Csáthy L., Molnár L.[1], Szász Gy.[2], Tarczali D.[3], Máth J.[4]
Kenézy Kórház, Csecsemő és Gyermekosztály, [1]III. Belgyógyászat, [2]Radiológia, [3]Szülészet, Debrecen, [4]Debreceni Egyetem, Pszichológiai Intézet

Újszülöttek pajzsmirigy méretéről és jódellátottságáról igen kevés adat áll rendelkezésre. Pajzsmirigy térfogat (PMT) mérésre 120 újszülöttben és 70 koraszülöttben került sor a 4–6 életnapon, 10 MHz linear arany fejjel. Az anyák euthyreoidak voltak. A térfogat a két lebeny térfogat összegéből adódott, a számításnál a lebenyt ovoidnak vettük ($H \times Sz \times M \times \pi/6$). Az átlag térfogat (± SD) 0,46 ± 0,20 ml volt újszülöttekben és 0,33 ± 0,12 ml koraszülöttekben. A csoportok közötti különbség szignifikáns volt ($p < 0,05$).
Az ivóvíz jód koncentrációja Hajdú-Bihar megye településeinek túlnyomó részén alacsony, illetve igen alacsony. A jód forrása főként az ivóvíz, esetleg a terhesség alatt szedett vitaminkészítmények, míg a magas jód koncentrációjú táplálék fogyasztása nem jellemző. Vizeletjód meghatározás a 4-5 életnapon történt, 430 újszülöttben és 160 koraszülöttben. A mérés Sandell-Kolthoff módszere szerint történt. Az átlagos jód koncentráció az újszülöttekben 8,1 µg/dl, a koraszülöttekben 9,7 µg/dl volt.
Vizsgálataink a Hajdú-Bihar megyei újszülöttek jelentős részében kimutatható jódhiányos állapotra hívják fel a figyelmet. Összefüggés igazolható az anyák és az újszülöttek jódhiányos állapota között. Eredményeink alapján indokolt, mind a terhességben, mind a szoptatás alatt a kívánt napi 200–240 µg jódmennyiség jódpótlással történő bevitele.

15. Biológiai ritmusok mechanizmusának vizsgálata *in vitro* csirke tobozmirigy modellen

Csernus V.
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK Anatómiai Intézet, Pécs

Circadian biológiai ritmusok mechanizmusának tanulmányozására madarak tobozmirigye kitünő modellnek bizonyult, hiszen a szerv *in vitro* is tartalmazza egy biológiai oszcillátor valamennyi alapvető elemét. Egyértelműen napi ritmusa van,

melynek fázisa a környezetbe ürített melatonin (MT) mennyiségének mérésével könnyen nyomon követhető és ez a ritmus számos fizikai (fény, hőmérséklet, mágneses erőtér) és kémiai (például norepinephrin, VIP, PACAP) tényezővel befolyásolható *in vitro* is. A circadian ritmikus folyamatok működését elöször 5 napos perifúziós kísérletekben tanulmányoztuk. Explantált csirke tobozmirigyeket meghatározott dózisban és ritmusban a környezeti fény, a mágneses tér és a hőmérséklet változásainak, valamint neurotransmitterek, bioaktív peptidek és az intacelluláris jelátviteli utakat célzottan befolyásoló anyagok hatásának tettük ki. Az elfolyó szövettenyésző médium MT és CAMP tartalmának elemzéséből következtettünk a beavatkozásoknak a tobozmirigy biológiai órájára gyakorolt hatására. Más jellegű kísérleteinkben a ritmus fenntartásáért felelős óragének vizsgálata során sikerült a MT elválasztás ritmikus szabályozásáért felelős óragének egyikének, a csirke cryptochrom-1 ritmusát kimutatni. Újszerű adatokat nyertünk csirke tobozmirigy idegi kapcsolatainak számos részletéről is. Az előadásban a ritmikus biológiai folyamatok működésének pontosabb megértését célzó vizsgálataink fontosabb eredményeit foglaljuk össze. Adatainkból a biológiai alapmechanizmusok pontosabb megismerésén kívül számos közvetlen gyakorlati felhasználást is reméltünk.

---

16. A mágneses erőtér és a környezeti hőmérséklet biológiai ritmusokra gyakorolt hatásának vizsgálata

Faluhelyi N., Csernus V.
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK Anatómiai Intézet, Pécs

Intézetünkben korábban leírtuk, hogy a csirke tobozmirigye explantáltan is megtartja circadian melatonin (MT) ritmusát, ami *in vitro* környezeti megvilágítással módosítható. Eredményeink és más irodalmi adatok valószínűsítik, hogy a fényen kívül más fizikai tényezőknek, így a mágneses térnek és a hőmérsékletnek is szerepe lehet. Csirke tobozmirigy darabokat tartalmazó oszlopok köré tekercs-párokat erősítettünk, melyekkel a földmágnességhez hasonló nagyságú és meghatározott irányú mágneses erőtereket létesítettünk. A különböző nagyságú erőtereket többféle időtartamban, mind állandó, mind váltakozó irányban alkalmazva végeztünk vizsgálatokat, azonban az általunk használt paraméterek mellett nem találtunk a MT ritmusra gyakorolt hatást. Hasonló rendszerben a tobozmirigyeket eltérő, 20 és 40 °C közötti tartományban változó hőmérsékleten tartottunk. Kimutattuk, hogy a magasabb hőmérséklet képes a ritmus megfordítására, megváltoztatja a ritmus fény iránti érzékenységét, míg az átmeneti hűtés 24 órára felfüggeszti a napszaknak megfelelő ritmicitását. Ezen adatokat az irodalmi adatokkal összevetve úgy tűnik, hogy míg a mágneses mező corpus pinealéra gyakorolt *in vitro* hatása indirekt, más struktúrá(ko)n keresztül megvalósuló, a hőmérséklet direkt, *in vitro* is kimutatható és összetett hatással rendelkezik. A kérdés végleges tisztázásához, valamint a hatás mechanizmusának pontos leírásához még újabb, más paraméterekkel további hasonló vizsgálatokat tervezünk.

---

17. Az androgének szerepének vizsgálata a humán granulóza-lutein sejtek ösztrogén termelésének szabályozásában

Földesi I.[1], Zádori J.[2], Kokavszky K.[2], Nádasi T.[1], Kaáli G.[2], Pál A.[1]
Szegedi Tudományegyetem, [1]Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, [2]Asszisztált Reprodukciós Központ-Kaáli Intézet, Szeged

A menstruációs ciklus follikuláris fázisában a theca sejtek által termelt androgének a granulóza sejtekben ösztradiollá alakulnak. A konverziót az aromatáz enzim végzi, melynek müködése FSH kontroll alatt áll. Korábbi *in vitro* kísérleteinkből kiderült, hogy a rekombináns FSH (rhFSH) stimulálta a granulóza-lutein sejtek ösztradiol termelését, de ez a hatás csak exogén androgén jelenléte nélkül érvényesült. Jelen tanulmány célja volt az androgének esetleges direkt gátló hatásának vizsgálata az *in vitro* fertilizáció során nyert humán granulóza-lutein sejtek bazális és rhFSH-stimulált ösztrogén bioszintézisére 11 napig fenntartott sejtkultúrában. Az *in vivo* hiperstimuláció hatására a sejtek nagy mennyiségű ösztradiolt termeltek a sejtkultúra első napjaiban, mely a 7 napos preinkubáció alatt fokozatosan csökkent. Az aromatáz aktivitás azonban változatlanul magas maradt, amit az ösztradiol bioszintézis – androszténdion jelenlétében tapasztalt – dózisfüggő fokozódásával bizonyítottunk. Ugyanakkor mind a bazális, mind a rhFSH-indukált ösztradiol termelés az egyidejűleg hozzáadott specifikus aromatáz bénítóval (anastrozol) gátolható volt. A nem-aromatizálható 5α-dihidrotesztoszteron sem a bazális, sem a gonadotropin-függő ösztradiol termelést nem befolyásolta. Eredményeink alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az általunk használt sejtkultúra modellen vizsgálva a granulóza-lutein sejtek ösztradiol termelésének szabályozásában az androgének valószínűleg csak az aromatáz enzim szubsztrátjaként és nem direkt regulátorként vesznek részt.

18. Congenitalis 17α-hidroxiláz defektus

Fűtő L.[1], Rácz K.[2], Gláz E.[2], Kiss R.[2], Tóth M.[2], Jakab Cs.[2], Szűcs N.[2], Pusztai P.[2],Varga I.[2], Horányi J.[3], Balázs J.[4]

[1]Markhot Ferenc Kórház, Eger; Semmelweis Egyetem ÁOK II. sz. Belklinika[2], I. sz. Sebészeti Klinika[3], Budapest; [4]Endocrinológiai Klinika, Marosvásárhely

37 éves nőbetegünk fiatalkora óta hypertoniás volt és primer hypogonadismus miatt hormonpótló kezelésben részesült. 1992-ben hypertoniás krízis kapcsán transitoricus agyi ischaemiás attack-ot véleményeztek. Nehezen beállítható vérnyomása miatt a későbbiekben hasi UH majd mellékvese CT vizsgálatot végeztek, melyek a mellékvese régiókban kétoldali térfoglaló folyamatot jeleztek. A hypertoniás beteg II. Belklinikára felvételekor hypokalaemiát észleltünk. A hormonvizsgálatok emelkedett plasma ACTH, corticosteron és desoxycorticosteron szinteket mutattak ki. A plasma cortisol, 11-desoxicortisol, 17-hydroxy-progesteron és aldosteron szintek, valamint a plasma renin aktivitás alacsonynak bizonyultak. A klinikai tünetek és a hormon-eltérések congenitalis 17α-hidroxiláz defektus mellett szóltak. A képalkotó vizsgálatokkal észlelt, a mellékvese régiókban elhelyezkedő elváltozások nagy mérete miatt kétoldali adrenalectomia történt. A bal oldali tumor szövettani vizsgálata myelolipomát igazolt, a jobb oldali elváltozás pedig hyperplasiának bizonyult. Ezt követően a beteget tartós mellékvesekéreg hormonpótló terápiára állítottuk be.
A 17α-hidroxiláz defectus igen ritka, az összes congenitalis adrenalas hyperplasiás eset mindössze 1%-ában fordul elő. A betegség kialakulásáért felelős 17α-hidroxiláz enzim 10. kromoszómán elhelyezkedő génjének (CYP17) számos mutációja ismert. Betegünknél ezirányban kezdeményezett vizsgálatok még nem zárultak le. Esetünknél a jellegzetes klinikai tünetek és hormoneltérések mellett myelolipomának bizonyuló tumor is felfedezésre került.

---

19. MODY család felismerése és kezelése

Gaál Zs.[1], Kántor I.[2], Pataki P.[3], Fórizs E.[1], Valenta B.[1], Dicső F.[2]

Jósa András Kórház, IV. Belgyógyászat[1], Gyermekosztály[2], Nyíregyháza; [3]ANTSZ Vásárosnamény Városi Intézete

Irodalmi becslések szerint a MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) az összes diabeteses eset 1-5%-át teszi ki a fejlett országokban. A MODY-ra jellemző a gyermek-, serdülő-, vagy fiatalkori kezdet, az autoszóm dominás öröklésmenet, 3 vagy több generáció érintettsége, az obesitás hiánya. A MODY heterogén betegségcsoport, ma 6 MODY kapcsolatos gén mutációját ismerjük, de egyéb gének mutációi is állhatnak valószínüleg a háttérben. 2002. februárjában említette egy 35 éves diabetika, akinek diabetese gestatios diabetesként vált ismertté, hogy 2 gyermekét is hordja gyermek diabetes gondozóba „enyhe", csak diétát igénylő diabetes miatt. A diabetika mindkét szülőjének ismert volt a diabetese. A családfa megrajzolásakor a két említett diabeteses szülő 15 leszármazottja közül 7-nél jelölhettük be ismert diabetest, közülük 3 gyermeknél. A család többi része még nem volt vizsgálva, szűrve diabetesre.
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyében becslések szerint kb. 25000 cukorbeteg lehet. A megyében a diabetes gondozókba járó 4000 beteg közül egyetlen MODY sem volt ismert korábban. A 17 tagú család vizsgálata jelenleg is folyik, a genetikai szűrés is megtörténik. Ennek fontosságát jelzi, hogy a szénhidrát háztartás zavarának jelentkezése előtt megállapítható majd, hogy kik azok, akik hordozzák a specifikus mutációt. A genetikai vizsgálatok tisztázhatják majd, hogy melyik MODY típusról van szó. Ennek jelentőségét az adja, hogy míg a MODY 2 esetében a diéta elégséges, addig a MODY 1, 3 és 4 típusánál gyógyszeres kezelés, vagy insulin, a MODY 5, 6 esetében pedig insulinkezelés szükséges a szövődmények elkerülése céljából.

---

20. Icv adott octreotid hatása a hypothalamus angiotenzin II-, vazopresszin- és GHRH-tartalmára patkányban

Gardi J.[1], Szentirmai É.[2], Hajdú I.[2], Obál F. Jr.[2], Krueger J. M.[3]

Szegedi Tudományegyetem, [1]Endocrin Osztály és [2]Élettani Intézet, Szeged; [3]VCAPP, Washington State University, Pullman, WA, USA

Az icv adott octreotid gátolja az alvást és a növekedési hormon (GH) elválasztását patkányban. Ezt 2–3 óra múlva a non-REM-alvás mélységének fokozódása követi. Továbbá az octreotid azonnal ivást, vazopresszin-szekréciót és vérnyomásemelkedést vált ki. A jelen kísérletben icv adott 0,1 µg (0,2 µl) octreotid után patkányban meghatároztuk a hypothalamus (n = 13–15) angiotenzin II-, GHRH- és vazopresszin-tartalmát. Egy kisebb állatcsoportban mértük a hypophysis (n = 3–4) vazopresszin-tartalmát. A kontroll állatok 2 µl oldószert kaptak. A hypothalamust az injekció után 10, 60, 180 és 360 perccel vettük ki. Az angiotenzin II mérése EIA-val, a GHRH és a vazopresszin meghatározása RIA-val történt. Az octreotid injekciója után 10 perccel a hypothalamus angiotenzin II-tartalma szignifikánsan csökkent, 1 óra után is alacsony volt és 3 óra után tért vissza a normális szintre. A hypothalamus vazopresszin-tartalma nem változott az octreotid kezelés után. Tíz perccel az injekció után vazopresszin felszabadulást találtunk a hypophysisben. Az octreotid hatására a

hypothalamusban az első órában GHRH-akkumulációt figyeltünk meg, amelyet fokozott GHRH-felszabadulás követett. Az eredmények arra utalnak, hogy az octreotid angiotenzin-felszabadulást okoz, ami az octreotid indukálta ivást, vazopresszin-szekréciót és vérnyomás-emelkedést mediálja. Az alvás és a GH-szekréció gátlását a GHRH-felszabadulás blokkolásának tulajdonítjuk. A késői mély non-REM-alvásfokozódás oka az akkumulálódott GHRH felszabadulása lehet.

21. PCOS-s nők PPARχ2 Pro115Gln mutációjára nincs bizonyíték

Görömbey Z., Császár A., Szalai Cs.[1], Góth M., Kovács L., Szabolcs I.
Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály, Budapest; [1]Heim Pál Gyermekkórház, Központi Laboratórium, Budapest

A „peroxisome proliferator activated receptor χ 2" (PPARχ2) egy transzkripciós faktor, mely kulcsszerepet játszik az adipocyták működésében. A PPARχ2 génjének Pro115Gln és a Pro12Ala mutációi a PPARχ2 funkciókárosodását okozzák, melyek az adipocyták felgyorsult differenciálódásához vezetnek, és obesitással vagy 2 típusú diabetes mellitusra jellemző fenotípussal asszociálhatók. Jelen tanulmányban azt a feltételezést vizsgáltuk, hogy 35, rokoni kapcsolatban nem álló, PCOS-s nőbetegünk [átlagéletkor 26,7 (15–37) év, átlag BMI 28,4 (22–34) kg/m^2] Pro115Gln mutációval rendelkezik. A diagnosztikus kritériumok a következők voltak: emelkedett androgén szintek (androstendion, DHEA-S, 17-OH-progeszteron, testosteron), emelkedett LH/FSH arány, csökkent SHBG szint, OGTT során jelentkező hyperinsulinaemia, jellemző polycystás ovarium UH kép (utóbbi nem kizárólagos feltétel). A genotípus meghatározás PCR módszerrel, Hind II RFLP analízissel történt. A Pro115Gln mutáció, mely egy korábbi, német populáción végzett vizsgálat során összefüggést mutatott az obesitással, PCOS-s betegeink vizsgálata során nem volt kimutatható. Az allél gyakoriságokat összevetettük egy 30 fős IIb. hyperlipoproteinaemiás csoport eredményeivel, ahol a Gln115 allél csak egy esetben volt detektálható, jól jelezve ezen allélmutáció igen ritka előfordulását. Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a Pro115Gln PPARχ2 variáns nem hozható összefüggésbe magyar PCOS-s betegeink vizsgált csoportjával.

22. Steroid anyagcsere PCOS-ban

Görömbey Z., Kovács L., Hubina E., Góth M., Kovács G. L., Ujvári B. o.h.[1], Szabolcs I.
Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály; [1]Semmelweis Egyetem ÁOK, Budapest

A PCOS patogenezise a mai napig tisztázatlan. Mind ovarialis eredet, mind centralis szabályozási zavar szerepelhet kiváltó tényezőként, a steroid-anyagcsere zavarát okozva. PCOS betegeinket vizsgáltuk 24 órán át gyűjtött vizelet steroid metabolitjainak mérésével. Az ürített metabolitok meghatározása gázkromatográfiás spektrum analízissel történt. 59 PCOS-s beteg [átlagéletkor 26,8 (15–38) év; átlag BMI 29 (20,5–49) kg/m^2] adatait hasonlítottuk össze hasonlóan obes, de nem hyperandrogén 10 fős csoport eredményeivel [átlagéletkor 30,7 (24–52) év; átlag BMI 29,62 (15–40) kg/m^2]. A PCOS-s csoport 11-OH-androsteron fokozott ürítése szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,0328$), emellett emelkedett androsteron etiocholanolon, ill. 5α-tetrahydrocortisol-tetrahydrocortisol arányokat észleltünk, amely eredmények fokozott 5α-reduktáz aktivitásra utalnak. Ez fokozott LH hatás következménye lehet. A 11β-hydroxisteroid-dehydrogenáz defektusát vizsgálva a tetrahydrocortisol-tetrahydrocortison aránycsökkenés közel szignifikánsnak mutatkozott ($p = 0,059$). A talált 5α-reduktáz aktivitásfokozódás felveti az 5α-reduktáz gátlók lehetséges szerepét a PCOS kezelésében.

23. A metastasis, mint a pajzsmirigy carcinoma első klinikai jele

Győry F.[1], Lukács G.[1], Juhász F.[1], Tóth L.[2], Garai I.[3], Benkő K.[4]
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. sz. Sebészeti Klinika[1], Pathológiai Intézet[2], Nukleáris Medicina Tanszék[3], Radiológiai Klinika[4], Debrecen

A pajzsmirigy differenciált, valamint medullaris carcinomájának klinikai tünetei relative szegényesek. A tumorok egy részében már a kezdeti stádiumban, kis méret mellett is jelen lehet olyan regionalis, vagy távoli áttét, mely tünetet okozva vezet a primer daganat felfedezéséhez.
A szerzők klinikáján 1961 és 2000 között 481 papillaris, 163 follicularis és 50 medullaris pajzsmirigy carcinoma miatti műtét történt. 56 betegnél (8%) volt távoli áttét, ebből 21 betegnél (3%, átlagéletkor: 52 év) ez volt a kezdeti tünet: 10 esetben tüdő (8 papillaris, 2 follicularis), 10 esetben csont (2 papillaris, 8 follicularis), 1 esetben agyi metastasis (papillaris). A nyaki nyirokcsomó áttét excisioja és szövettani vizsgálata adta meg a diagnózist 31 tapintással göbmentes pajzsmirigyű betegnél (4,4%). 28 esetben papillaris, 3 esetben medullaris carcinoma derült ki. A távoli áttétek kezelését befolyásolta a metastasis elhelyezkedése, multiplicitása, ^{131}I felvevő képessége. Csont metastasis esetén a kombinált kezelés (se-

bészi eltávolítás és radiológiai utókezelés) javasolt (8 betegünknél). Tüdőmetastasis esetén a ^{131}I therapia önmagában is hatásos lehet. Betegeink 5 éves túlélése tüdőmetastasissal 53%, csontmetastasissal 43% volt. A betegek 7,5%-ában a fennálló pajzsmirigy carcinoma regionális, vagy távoli áttéte adta az első klinikai tünetet. A komplex kezelés mellett más rosszindulatú daganatokkal összevetve a regionális, de még a távoli áttéttel jelentkező differenciált és medullaris pajzsmirigy carcinoma prognózisa is kedvezőnek mondható.

24. A növekedési vizsgálatok története

Hargitai G.
Semmelweis Egyetem, ÁOK II. sz. Gyermekklinika

A gyermekek fejlődésének megfigyelése már az ókorban is foglalkoztatta a tudósokat. Sokáig csak a művészeti ábrázolások adtak képet a gyermekek proporcionális arányainak korabeli megítéléséről. A XVII–XVIII században már egyedi és populációs szinten vizsgálták iskolások és fiatal felnőttek testmagasságát. Számtalan értékes tanulmány azonban nem került be a tudományos köztudatba. A XIX század növekedés vizsgálataira a statisztikai szemlélet térhódítása és a szociális különbségek növekedésre gyakorolt hatásának kutatása volt leginkább jellemző. A XX. században az adekvát matematikai modellek megalkotása, a szekuláris trend vizsgálata, nemzeti és nemzetközi standardok készítése, az élettani háttér tanulmányozása valamint a kóros növekedés felismerése és gyógyítása került előtérbe az auxológiai kutatásokban. A hazai növekedési vizsgálatokat a tervezés, a mérés és a feldolgozás szempontjai alapján négy korszakra oszthatjuk. A növekedési vizsgálatok eredményei bebizonyították, hogy a társadalmi-gazdasági jelenségek egyik legjobb biológiai indikátora a testmagasság változása. A kórspecifikus növekedési standardok megalkotása és bizonyos krónikus betegségekben a növekedés folyamatos és pontos monitorozása aktuális kihívás napjainkban is.

25. PACAP és PACAP mRNS eloszlásának tanulmányozása sandwich- enzym-immunoassay és RT-PCR technika segítségével

Heinzlmann A., Kántor O., Suzuki N.[1], Kocsis K., Köves K.
Semmelweis Egyetem ÁOK, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Budapest; [1]Discovery Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Tsukuba, Japan

Immunreaktív PACAP jelenlétét számos különböző szervben kimutatták immunhisztokémiai és radioimmunoassay segítségével. Korábbi immunhisztokémiai munkánk során feltérképeztük a PACAP előfordulását a központi és a perifériás idegrendszerben és a nem idegi struktúrák közül a hypophysis mellső lebenyében. Kimutattuk a PACAP jelenlétét a gyomor parietalis sejtjeiben. Munkánk célja volt parallel sandwich-enzim-immunassay és RT-PCR technika segítségével különböző szervekben, elsősorban a gyomorban megvizsgálni, hogy az immunreaktív PACAP jelenléte egyben a szintézis helyét is jelenti-e. A PACAP-ot és mRNS-ét a fenti technikák segítségével megtaláltuk a hypothalamusban, a hypophysis mellső lebenyében, pancreasban, testisben, és a gyomor nyálkahártyában. Ezek az eredmények megerősítik azt a korábbi feltételezést, hogy az immunreaktív PACAP jelenléte egyben a szintézis helyét is jelenti.
A munka a T34429 OTKA grant segítségével készült.

26. Pinealektomia hatása a PACAP, VIP és a cAMP szintjére csirkeagyban

Hollósy T.[1], Németh J.[2], Jakab B.[2], Józsa R.[2], Reglődi D.[1], Somogyvári-Vigh A.[3]
[1]Pécsi Tudományegyetem ÁOK Humán Anatómiai Intézet; [2]Pécsi Tudományegyetem ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet; [3]Tulane Univ. US-Japan Labs., Belle Chasse, LA, USA

A PACAP és a VIP szerkezetileg hasonló peptidek, számos hatásuk ismert a központi idegrendszerben és a perifériás szervekben. Előző vizsgálataink szerint a PACAP szintje szignifikáns napi eltérést mutat a csirke központi idegrendszerében és a retinában. Ezen napi változásokat szabályozó mechanizmusok viszont nem teljesen ismertek. Tanulmányoztuk, hogy a pinealektómia milyen hatással van a PACAP és a VIP nappali-éjszakai szintjére csirkeagyban. 14 óra világos/10 óra sötét körölmények között tartott 3 hetes csirkéket használtunk. A pinealektómiát követően, 1 hetes túlélés után, az állatok 1-1 csoportját 3 óránként dekapitáltuk. A PACAP, VIP és cAMP kimutatása RIA-val történt. A PACAP és a VIP szintje szignifikánsan magasabb volt a világos periodusban leölt pinealektomizált állatokban a diencephalonban és az agytörzsben

mint az álműtött kontrollokban. A sötét periódusban az emelkedés nagyobb mértékűnek bizonyult. A cAMP szintek hasonló tendenciát mutattak. Eredményeink szerint a PACAP, a VIP és a cAMP szintje emelkedett pinealektómiát követően, mely arra utal, hogy a tobozmirigynek (ill.a melatoninnak) jelentős szabályozó szerepe lehet ezen peptidek napi szintjének változásában. Az, hogy pinealektómia nem befolyásolta a peptidek éjszakai emelkedését, azt mutathatja, hogy a melatonin nem a fő szabályozója a PACAP és a VIP circadián változásának a csirkeagyban.

27. GEP-APUDomák sebészete

Horányi J., Tihanyi T., Winternitz T., Darvas K., Tóth M.[1], Szlávik R.
Semmelweis Egyetem, ÁOK, I. sz. Sebészeti Klinika és [1]II. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Klinikánkon 1969 óta 92 beteget operáltunk GEP-APUDoma miatt. Eseteink közül 62-nél hyperinzulinizmus (inzulinoma vagy béta-sejt hyperplasia), 7-nél gastrinoma, 13-nál kimutatott hormoninaktivitás nélküli inzulinoma, 10-nél carcinoid volt a beavatkozás indoka. A hormontúltermeléssel járó eseteink többségénél csak hosszú idő után került felismerésre a kórkép, átlagosan 3,5 év telt el a tünetek kezdetétől a műtétig. A preoperatív lokalizációs diagnosztika eredményessége a többnyire kis elváltozások kimutatásában a módszerek korszerűsödése ellenére még mindig nem kielégítő, a szelektív arteriográfia találati aránya sem éri el a 70%-ot. Eddig az intra-operatív ultrahang vizsgálat bizonyult a legjobbnak, mely minden esetben pontos eredményt adott: vagy jelezte a daganatot, vagy negatív volt, ilyenkor nesidioblastosis igazolódott. Ennek ellenére indokoltnak tartjuk legalább a noninvazív vizsgálatok – UH, CT, endoszkópos-UH, ezek eredménytelensége esetén a szomatosztatin-szcintigráfia – elvégzését is, mert pozitív esetben megkönnyítik, rövidítik a műtétet. Az utóbbi években ezen kórképek sebészete is alkalmazza a minimál-invazív módszereket. Eddig 1 pankreász feji inzulinoma enukleációt és 3 farokrezekciót végeztünk laparoszkóppal. Videoklipekkel demonstráljuk a műtéti technikát, és a 10mm-es porton bevezethető UH-szonda alkalmazásának jelentőségét.
Tapasztalataink alapján tervezett inzulinoma-műtétet csak intraoperatív ultrahang vizsgálati lehetőség birtokában javaslunk végezni, az egyéb szükséges feltételek megléte esetén minimál-invazív megoldás is választható.

28. Növekedési hormon hiány atípusos megjelenési formája

Horváth Á., Almási A., Sólyom E.,
B-A-Z megyei Kórház, III. Gyermekosztály, Miskolc

A szerzők egy esetet ismertetnek, ahol csecsemőkortól ismétlődő hypoglycaemia provokálta generalizált tónusos clonusos convulisok hátterében számos differenciál diagnosztikai buktató után (leucin érzékenység, nesidioblastosis, empty sella stb.) izolált növekedési hormon hiány igazolódott. Az 5 éves korban bevezetett rhGH therápia után a kisded panaszmentessé vált. Phenotipusa, valamint a GH terápiára adott kezdeti nem kielégítő válasz 9 éves korban Laron típusú törpeség kizárását tette szükségessé. A kórlefolyás ismertetésével a congenitális GH hiány ritka manifesztációjára hívják fel a szerzők a figyelmet.

29. Luteinizáló hormon-releasing hormont (LHRH) termelő idegsejtek közvetlen ösztrogén szabályozása: a béta típusú ösztrogén receptor (ER-β) szerepe

Hrabovszky E., Steinhauer A., Barabás K., Shughrue P. J., Petersen S. L., Merchenthaler I., Liposits Zs.
Magyar Tudományos Akadémia, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Neurobiológiai Osztály, Budapest

A reprodukciót hypothalamus szinten szabályozó LHRH idegsejtek működését az ösztrogén hormonok pozitív és negatív visszacsatolási mechanizmusok révén modulálják. Széles körben elfogadott nézet szerint, a feed-back hormonhatás kizárólag indirekt, melynek közvetítésében ösztrogén-receptív interneuronok vesznek részt. A közvetlen, genomikus ösztrogén hatás lehetőségét ismét felvetette a béta típusú ösztrogén receptor (ER-β) felfedezése. Vizsgálataink az ER-β szerepének felderítésére irányultak, különös tekintettel az ösztrogén hormonok LHRH sejekre gyakorolt feed-back hatásainak közvetítésére. *In situ* hibridizáció, immuncitokémia és hormonkötés módszereit alkalmazva, sikerült igazolnunk az ER-β altípus szelektív előfordulását LHRH idegsejtek túlnyomó többségében (70–80%). A kolokalizáció hasonló arányát figyeltük meg mindkét nemben, továbbá szérum ösztrogén szinttől függetlenül is. Eredményeink elsőként bizonyították, hogy az LHRH neuronokat az ösztrogének közvetlenül, nukleáris ER-β receptoron keresztül szabályozhatják. Az ER-β altípusra szelektíven ható farmakonok alkalmazása távlati lehetőséget kínál a menstruációs ciklus hormonális szabályozása terén. (A vizsgálatok az OTKA és ETT támogatásával folytak: OTKA 031770; ETT 28/2000)

30. Az approximatív entropia (ApEn) analízis alkalmazása az acromegalia diagnosztikájában: esetismertetés

Hubina E.[1], Kovács L.[1], Görömbey Z.[1], Szabolcs I.[1], Veldhuis J. D.[2], Góth M.[1]
[1]Országos Gyógyintézeti Központ, I. Belgyógyászati Osztály, Budapest; [2]Div. of Endocrinol. Dept. of Medicine, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA, USA

A 24 órás ciklusonként 10–20 pulzusban jelentkező GH elválasztás a GHRH és a szomatosztatin szabályozás interakciójának következménye. A hormonális pulzatilitás számszerűsítésére alkalmas statisztikai módszer az ApEn analízis, amely 90%-os specificitással és szenzitivitással megadja az individuális GH elválasztás percenkénti rendszerességét, vagy periodikus szabályosságát. Ezen módszert alkalmaztuk egy hypophysis microadenomás, 51 éves nőbetegben a GH kibocsátás jellegének megítélésére, mivel eredményei igen nagy szórást mutattak. Az alap GH értékek 0,62 és 32,2 ng/ml között változtak, az IGF-I 117–212 ng/ml (normális tartomány: 113–450), a GH_{min} OGTT során: 0,52, a GH_{max} TRH terhelés során: 30,9 ng/ml volt. A GH értékek 24 órás profil során (félóránkénti vérvételekkel): 0,2 és 22,2 közöttiek voltak, átlagosan: 3,06 ± 4,52 ng/ml. A 49 vérminta alapján számított ApEn arány: 0,797 ± 0,062 volt, amely reguláris pulzatilitást igazol. A szomatotropinómára jellemző a GH szekréció pulzatilitásának irregularitása, a magas pulzusfrekvencia és nagy amplitúdó. Betegünk pulzusgörbéje normális volt, acromegalia nem igazolódott. Az ApEn analízis lehetőséget ad egy adott hormon pulzatilitásának quantifikálására. Acromegalia gyanújakor a bazális, illetve dinamikus tesztek során mért ellentmondásos szérum szintek esetén alkalmazása eldöntheti az aktív kezelés/műtét szükségességét. (OTKA 035216, ETT 258/2000)

---

31. Szteroid hormon genomika: szekvenciaeltérések a szteroidhormonok bioszintézisében és lebontásában szerepet játszó enzimek génjeinek szekvenciáiban

Igaz P., Rácz K.
Semmelweis Egyetem ÁOK II. Belgyógyászati Klinika

A szteroidhormonok anyagcseréjének változásai számos betegségben játszanak meghatározó szerepet. Az endokrinológiai kórképek mellett számos egyéb betegségben, például egyes tumorok patogenezisében ismert a szteroidhormonok etiológiai szerepe. A szteroidok szintézisében és lebontásában szereplő enzimek esetében több szekvencia-polimorfizmus ismert, melyek kapcsolatba hozhatók egyes kórélettani állapotokkal.
Jelen vizsgálatban *in silico* megközelítéssel kíséreltünk meg eddig még nem leírt szekvenciavariánsokat találni a szteroidhormonok bioszintézisében és lebontásában szereplő enzimek nukleotidszekvenciáiban. A vizsgált enzimek a következők voltak: p450SCC, CYP17, CYP11B1-2, HSD3B1-2, CYP19, CYP21B, HSD11B1-2, HSD17B1-3, SRD5A1, SRD5A2, DHEA szulfotranszferáz. Mind a kódoló, mind a nem kódoló szekvenciákat vizsgáltuk. A vizsgálatokat a National Center for Biotechnology Information adatbázisában a BLAST program segítségével végeztük.
Számos leírt szekvencia-polimorfizmust találtunk, többségében a kódoló szekvenciákban, de néhány nem kódoló, de a génműködés regulációjában fontos szakaszon is észleltünk eltéréseket. Ezeken kívül több, eddig még leírásra nem került szekvenciavariánst találtunk, ezek egy részének patogenetikai jelentősége lehet. Tekintettel a szteroidhormonok anyagcseréjében résztvevő enzimek nagy számára, az in silico vizsgálati megközelítés hasznos eszköz lehet új szekvenciavariánsok megismerésére.

---

32. Szekvenciavariánsok a multiplex endokrin neoplasia 1-es és 2-es típusáért felelős gének esetében: in silico eredmények

Igaz P., Patócs A., Rácz K.
Semmelweis Egyetem ÁOK II. Belgyógyászati Klinika

A multiplex endokrin neoplasia (MEN) szindrómák több endokrin szervet érintő tumoros megbetegedések. A MEN1 és MEN2 szindróma kialakulásért felelős géneket néhány éve ismerjük. Mind a MEN1 szindrómáért felelős menin, mind a MEN2 kialakulásért felelős ret génekben számos mutációt és több szekvencia-polimorfizmust írtak le.

Munkánkban in silico módszerrel kíséreltünk meg eddig még leírásra nem került szekvenciavariánsokat találni. A humán genom szekvenálására tett intenzív erőfeszítések nyomán számos szekvencia érhető el nemzetközi adatbázisokban. Vizsgálatainkat a National Center for Biotechnology Information adatbázisban végeztük a BLAST program segítségével. Mind kódoló, mind nem kódoló szekvenciákat elemeztünk.
Számos szekvenciaeltérést találtunk. A nem kódoló szekvenciákban talált eltéréseket nem sikerült a ret és menin gének regulációjában fontos szekvenciákkal társítani. A kódoló szekvenciák vizsgálata során több szekvenciavariánst találtunk, ezek egy része szekvencia-polimorfizmusként már leírásra került. Mind a ret protoonkogén, mind a menin esetében 4-4 eddig még leírásra nem került szekvenciavariánst is találtunk. Ezek között mind aminosavcserével nem járó, mind aminosavcserét eredményező variánsok is vannak.

33. A „macroprolactin" meghatározás klinikai jelentősége hyperprolactinaemiában

Jakab Cs., Tóth M., Varga I., Szabó P., Szücs N., Patócs A., Kiss R., Rácz K., Gláz E.
Semmelweis Egyetem, ÁOK II. Belklinika, Budapest

A plazmában a prolactin (PRL) különböző méretű formái mutathatók ki; a szokásos méretű (23 kD) molekulán kívül ún „big" (50–60 kD) és „big-big" (150–170 kD) PRL is jelen lehet. Általános nézet szerint a „big" és „big-big" PRL biológiai aktivitása a szokványos méretű PRL-hoz képest lényegesen kisebb, ezért a macroprolactin laboratóriumi kimutatásának jelentősége lehet a hyperprolactinaemia differenciál-diagnosztikájában. A jelenlegi vizsgálatokban arra a kérdésre kívántunk választ kapni, hogy milyen gyakorisággal mutatható ki macroprolactinaemia azokban a hyperprolactinaemiás betegekben, akiknél a klinikai tünetek enyhék vagy hiányoznak. Laboratóriumunkban 50 hyperprolactinaemiás beteg plazmáját vizsgáltuk. A két részre osztott plazma minták egyikéből chemiluminescens immunoassay (ECLIA, Roche) módszerrel határoztuk meg a PRL szintet, majd a minták másik részéből a macroprolactint precipitáló polyethylen-glycol (PEG) kezelés után ugyanazzal a módszerrel ismételt PRL szint meghatározást végeztünk. A klinikai adatok és az ily módon nyert hormonleletek értékelésekor megállapítottuk, hogy a vizsgált 50 hyperprolactinaemiás beteg 33%-ában fordult elő jelentős mértékű macroprolactinaemia. A macroprolactinaemiás esetek döntő többségében az emelkedett prolactin szint 80–90%-át tette ki a macroprolactin. Betegeinkben az emelkedett PRL szint sokféle etiológiája (hypophysis adenoma, hypophysis adenoma műtét utáni állapot, graviditás, idiopathiás hyperprolactinaemia) felveti, hogy a macroprolactinaemia számos betegségben és állapotban fontos lehet a klinikai tünetek értékelésében és feltehetően a terápiában is konzekvenciája lehet.

34. Quinagolid rezisztens prolaktinomás betegek kezelése cabergolinnal

Kocsis J., Sebestyén J., Tóth S., László F. A.
Semmelweis Kórház, Kiskunhalas; Városi Kórház, Kiskunfélegyháza

Szerzők hat olyan prolaktinómás beteg esetét ismertetik, akiknek quinogolid (Norprolac) kezelésre a szérum prolactin (PRL) szintje nem normalizálódott. Hipofízis CT és MRI vizsgálattal minden esetben mikroadenoma (4-9 mm átmérő) volt kimutatható (Az MRI vizsgálatok a Pécsi ill. Szegedi Diagnosztikai Központban készültek). A betegek fél-három év időtartam alatt heti 1,0–3,0 mg cabergolint (CAB, Dostinex) szedtek. Két havonként ellenőriztük a szérum PRL szintet, regisztráltuk a klinikai panaszokat, félévenként CT, ill. MRI segítségével vizsgáltuk a tumor nagyságának alakulását. A CAB kezelés hatására a PRL szint egy beteg kivételével normálissá vált. E beteg extrém magas PRL szintje heti 2 × 1,5 mg CAB (2 × 3 tbl Dostinex) adagolás hatására 1000 µU/ml-re csökkent. A klinikai tünetek minden betegben jelentősen javultak: a galactorrhoea megszűnt, a menstruáció normális lett, két esetben terhesség jött létre. A kezelés kezdeti időszakában a betegek fele átmeneti rosszullétről (hányinger, hipotenzió) panaszkodott. A tumor 3 betegben megkisebbedett, egy esetben a CAB adagolását követően a prolaktionóma sem CT-vel, sem MRI-vel nem volt kimutatható, 2 betegben a tumor nagysága a kezelés során nem változott, zsugorodás („shrinkage") nem volt megfigyelhető. Tapasztalataink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a CAB (Dostinex) olyan prolaktinómás betegek kezelésére is alkalmas, akik quinagolide (Noprolac) adagolására nem reagálnak.

35. Hashimoto-encephalopathia

Kolcsár M., Kun I. Z.
Endokrinológiai Klinika, Marosvásárhely

A Hashimoto-encephalopathia olyan neuropszihiátriai kórkép, amely autoimmun-thyreoiditissel társul és klinikailag nagyon változatos formákban nyilvánulhat meg. 2001 és 2002 januárja között a marosvásárhelyi Endokrionológiai Klinikára beutalt és járóbeteg-ellátásban részesülő 64 autoimmun-thyreoiditises beteg közül 10 esetben (15,65%) diagnosztizáltuk az említett kórképet. Valamennyi betegnél TSH, FT4/T3, TPO-ellenes antitest-szint mérés történt, ugyanakkor

EEG, koponya CT vagy angiográfiás vizsgálat a neurológiai és pszihiátriai státus felmérése mellett. Az esetek nagyrészénél (50%) depresszió társult a Hashimoto-thyreoiditishez, egyaránt előfordulva hypo-, euthyreosisban és thyreotoxicosisban. Egyéb encephalopathiás megnyilvánulási formák az epilepszia, mioklónus, recidiváló hemiparézis és monoparézis voltak. Az esetek jelentős hányadánál (40%) hyperprolactinaemiát is találtunk. A szerzők tárgyalják az autoimmun thyreoiditissel társuló encephalopathia patofiziológiai szubsztrátumát, a cerebrális vasculitis okozta diffúz encephalitist. A Hashimoto-encephalopathiában előforduló hyperprolactinaemia kóreredetére vonatkozóan a prolactin neuroimmunmodulátor szerepét emelik ki és felvetik annak lehetőségét, hogy az esetleges neurohypophysitis miatt szó lehet a PIF hiányáról is. A depresszió és dysthyreosisok közötti összefüggések keresése kapcsán a szerotonin, katekolamin-receptorok és cerebrális transthyretin szerepéről esik szó. Következtetések: A Hashimoto-encephalopathia előfordulásánál és jelentőségénél ritkábban diagnosztizált kórkép. A diagnózis megállapítása endokrinológus, neurológus és pszihiáter együttműködésével valósulhat meg. A hyperprolactinaemia és Hashimoto-encephalopathia együttes fennállásának magyarázatára további vizsgálatok szükségesek.

36. Jódszegény állapot gyakorisága terhesekben és újszülöttekben

Konrády A., Gál P., Szemán L., Tari T.
Jávorszky Ödön Városi Kórház, Vác

Terhességben fokozott a szervezet jódigénye. Multifaktoralis jelenségről van szó, amely „glandularis stimuláció"-t hoz létre. Előző vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy régiónk (É-Pest és Nógrád megye) mérsékelten jódhiányos és ez különösen a terheseken szembeöltő. Ezt a vizsgálatot folytattuk és terjesztettük ki: 425 terhes jódürítését vizsgáltuk, casualis mintából, főleg a 16–20. hét között, majd az újszülöttek vizeletének jódtartalmát a 3–5 nap között. A jódhiányt a WHO ajánlás alapján minősítettük.
Eredmények: az összes terhesből 24,5% volt jódszegény, ezen belül 6,7% súlyos ill. közepes, 17,8% mérsékelten jódszegény. Összesen 22 terhes (a vizsgált betegek mindössze 5,3%-a) részesült jódpótlásban (Materna) a területen, de ezeknek is közel egyharmada (28%) jódszegény maradt. Ha az anya jódszegénynek bizonyult, jódpótlást rendeltünk. Ennek ellenére 42 újszülött vizeletének jódtartalmát vizsgálva 7,1%-ban találtunk súlyos jódhiányt, 14,2%-ban közepes és 38%-ban mérsékelt fokú jódszegénységet, tehát az újszülöttek 60%-a jódszegénynek bizonyult. 29 esetben sikerült az anya és a saját újszülött vizelet jódürítését meghatározni. 18 esetben (62%) az anya jódszegény volt, és 16 esetben (88,9%) a csökkent jódürítés az újszülötteken kimutatható volt. Következtetéseink: 1. Minden negyedik terhes jódhiányos; 2. ritkán történik jódpótlás és az is többször ineffektív; 3. az újszülötteken észlelt 60%-os jódhiány megdöbbentően magas; 4. a jódhiány szerepének ismeretében sürgős tennivalók vannak a terhes anyákkal.

37. Az endokrin opticopathia kezelése

Korányi K.
Országos Idegsebészeti Intézet, Budapest

Az opticopathia az endokrin ophthalmopathia legsúlyosabb szövődménye. Oka a látóideg komressziója, melyet a megvastagodott szemizmok okoznak az orbitacsúcsban. Ezt a cFF érték és a látásélesség csökkenése, valamint az ennek megfelelő látótér defektus jelzi. Kezelése konzervatív és sebészi úton történhet. A therápia megválasztását a funkcióromlás mértéke, a megelőző kezelések, és a beteg aktuális belgyógyászati, endokrinológiai státusza határozza meg. Konzervatív kezelési lehetőségek a szteroid lökéstherápia, a dehydrálás és/vagy a retrobulbaris irradiáció. Sebészi therápia az orbita dekompressziós mütéte. A szerző beszámol a saját beteganyaggal szerzett tapasztalatairól. A fenti terápiás lehetőségek valamelyikével vagy kombinációjával minden esetben a látásfunkció jelentős és tartós javulását lehetett eléri.

38. Pajzsmirigy microcarcinoma epidemiológiája a jódellátottság függvényében

Kovács G. L.[1], Vadász G.[2], Bodó M.[2], Ludmány É.[3], Krasznai G.[3], Cseh L.[4], Gonda G.[5], Magyar É.[5], Görömbey Z.[1], Kovács L.[1], Hubina E.[1], Radácsi A.[1], Góth M.[1], Szabolcs I.[1]
[1]Országos Gyógyintézeti Központ Belgyógyászati Osztály Endokrinológia Szakprofil; [2]Szent János Kórház Patológiai Osztály; [3]Hetényi Géza Kórház Patológiai Osztály, Szolnok; [4]Kátay G. Kórház, Patológiai Osztály Karcag; [5]OGYK Patológiai Osztály

A megkezdett screening illetve experimentalis vizsgálatokban hazai, különböző jódellátottságú területeken, autopsziás anyagokban sorozatmetszetek készítésével vizsgáljuk a pajzsmirigy microcarcinomák (MK) előfordulását. A nemzetközi

irodalmi adatok szerint jódhiányos területen 5,6–9,2 % közötti, míg jódban gazdag területen 5,7-35,6 % közötti a MK prevalenciája; közvetlen összehasonlító vizsgálat nem volt, és a különbségeket az eltérő metodikák is adhatták. Az autopsziákból, formalin fixálás után 2mm-es szeleteket készítünk, majd előzetes vizsgálatot végzünk a gyanús elváltozások felderítésére (lupéval (4×-es), sztereomikroszkóppal (20×-os) nagyítás érhető el), majd a gyanús elváltozásokból végezzük a paraffin beágyazást és a HE festést. 10 esetben a teljes pajzsmirigyet ágyaztuk be. 2001. szeptemberéig 224 autopsziából 14 MK-t (6,25%) találtunk. A betegek között 10 férfi (átlagos életkor 64 év), 4 nő (átlagos életkor 66,5 év) volt. A prevalencia jódgazdag területen 6/116 (5,17%), jódhiányos területen 8/108 (7,4%), a különbség nem szignifikáns. A 10 teljesen beágyazott pajzsmirigyből 1 esetben találtunk MK-t. Feltételezésünk szerint a MK-k molekuláris biológiai viselkedése különböző a jódellátottság függvényében. Ennek kimutatására K-RAS 12, 13, illetve 61 kodon esetleges pontmutációjának kimutatását tervezzük a talált MK-kból.

39. RAS protoonkogén kimutatásának metodikai leírása kis mennyiségű, formalin fixált, paraffinba ágyazott pajzsmirigy autopsziából

Kovács G. L.[1], Schmutzler C.[2], Görömbey Z.[1], Kovács L.[1], Hubina E.[1], Radácsi A.[1], Góth M.[1], Szabolcs I.[1], Köhrle J.[2]

[1]Országos Gyógyintézeti Központ Belgyógyászati Osztály Endokrinológia Szakprofil; [2]Klinische Forschergruppe, Abteilung für Innere Medizin Universität Würzburg

Retrospektív vizsgálatok során gyakran okoz problémát, hogy a vizsgálni kívánt gén, illetve annak mutációja csak kis mennyiségben, illetőleg degenerált, károsodott állapotban levő szövettani anyagban található meg. Különösen igaz ez a megállapítás formalinban fixált, paraffinba ágyazott autopsziák esetén. A polimarase chain reaction (PCR) technikához, illetve a direkt szekvenáláshoz első lépésként DNS izolálás szükséges a vizsgálni kívánt szövetből, azonban kevesebb, mint kb. 500 sejt esetén a DNS izolálási technikák (akár precipitációs, akár DNS filter metodus) nem megbízhatóak.
Formalinban fixált, paraffinba ágyazott pajzsmirigy autopsziás anyagokat használtunk a RAS protoonkogén kimutatásához, illetőleg direkt szekvenálásához. A metodika során xylolban és 96%-os alkoholban történő deparaffinálás és szobahőn történő szárítás után, DNS izolálás nélkül, mintegy 200–300 sejtet tartalmazó szövetdarab proteináz-K emésztését végeztünk 56 °C-on 35 percig, majd 10 percig 96 °C-on illetve 10 percig 0 °C-on inaktiváltuk az enzimet. Az emésztéshez KCl-Tris-HCl-$MgCl_2$ tartalmú puffert használtunk. Ezt követően a fent leírt pufferben levő fehérjementes oldat egészét (10µl) használtuk a PCR-hoz. A RAS protoonkogén amplifikálást követően részben agaróz-gél futtatással, részben direkt szekvenálással igazoltuk a metodika helyességét. Az eljárással igazoltuk, hogy rossz minőségű, kis mennyiségű anyagból is lehetséges PCR amplifikáció.

40. Orálisan adott melatonin szérumszintjének meghatározása vizelet melatonin ürítés vizsgálatával

Kovács J., Waldhauser F.

Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika, Szeged; Egyetemi Gyermekklinika, Bécs

A humán tobozmirigy funkciójának megismerése, és fő hormonjának, a melatoninnak kutatása az utóbbi évtizedekben felgyorsult. A melatonin, mint „természetes alváshormon", gyakran használt szerré vált különböző alvászavarokban. A gyógyszerként alkalmazott melatonin farmakokinetikája nem pontosan ismert. Azonos dózis szájon át történő bevétele után az egyéni szérum koncentrációk 25-szörös eltérést mutatnak, aminek oka a „first pass" hatás különbözősége. A májban a hormon 30–60%-a rögtön 6-hydroxi-melatoninná alakul, ezért ezen fő metabolit vizelettel kiválasztott mennyisége nem korrelál a melatonin szérumszintekkel. Ugyanakkor a vizelettel változatlan formában ürülő hormon (a szérumszint kb. 1%-a) mérése alkalmas lehet melatonin gyógyszerszint meghatározásra.
Vizsgálatainkban 17 fiatal felnőtt önkéntesen mértük a melatonin szérum koncentrációkat és a vizelettel ürített melatonin szintet 3 mg hormon orális adása után 7 órán keresztül. Vérvételre a hormon beadása előtt és után 14 alkalommal került sor. A vizeletet óránkénti-kétóránkénti frakciókban gyűjtöttük. A mintákat –20 °C-on tároltuk, és a szérum és vizelet melatonin szinteket radioimmunoassay-vel (kereskedelmi forgalomban kapható RIA-kittel) határoztuk meg. A szérum melatonin koncentráció kb. 1 órával a hormon bevétele után érte el maximumát, de a csúcskoncentráció 28-szoros különbséget mutatott a vizsgált egyéneken. A koncentráció görbe alatti terület szignifikáns korrelációt mutatott a vizeletben mért melatonin szintekkel ($r = 0,76$; $p = 0,0004$).
Vizsgálataink alapján megállapíthatjuk, hogy a vizelettel ürített melatonin mérése alkalmas a szájon át adagolt melatonin hatására kialakult szérum hormonszintek monitorizálására. A módszer érzékeny, egyszerű, és megkíméli a beteget a sorozatos vérvételtől.

41. Tartós GH kezelés hatása a csont metabolizmusra növekedési hormon hiányos felnőttekben

Kovács L., Hubina E., Tóth M.[1], Szücs N.[1], Görömbey Z., Szabolcs I., Kovács G. L., Rácz K.[1], Góth M.
Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály; 1Semmelweis Egyetem ÁOK II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

20 növekedési hormon hiányos felnőtt betegen (11 férfi, 9 nő) vizsgáltuk a 2 éves GH kezelés csontanyagcserére gyakorolt hatását. A serum calcium (seCa), foszfát (seP), alkalikus foszfatáz (ALP), parathormon (PTH) meghatározása mellett a lumbalis gerinc, a bal combnyak és az alkar csontdenzitás (BMD), T-score és Z-score értékeit vizsgáltuk a kezelés előtt és után 3, 6, 12, 18 és 24 hónappal. Eredményeink szerint a seCa 3 és 6 hónap után volt emelkedett; az ALP az első év végéig emelkedett; a seP másfél évig volt a kiindulási értéknél magasabb. A lumbalis és femoralis BMD, T-score és Z-score először egy éves kezelés után növekedett, majd további javulás volt megfigyelhető 18 és 24 hónap után is (lumbalis: 1,009 ± 0,12 g/cm^2 vs 0,941 ± 0,13 g/cm2, p < 0,001; femoralis: 0,886 ± 0,12 g/cm^2 vs 0,836 ± 0,11 g/cm^2, p = 0,01) A radialis BMD változatlan maradt. Eredményeinkből az alábbi következtetések vonhatóak le: A növekedési hormon pótló kezelés kifejezett, de átmeneti hatást gyakorol a csontmetabolizmusra; ezt tükrözik a vizsgált paraméterek átmeneti szignifikáns változásai. A csontdenzitásra kifejtett kedvező hatások csak 1 éves kezelés után jelentkeznek, de – az átmeneti turnover változások ellenére – folyamatos javulás figyelhető meg a vizsgálati periódus végéig.

---

42. A primer hyperparathyreosis ellátásában szerzett tapasztalataink

Kovács L., Vörös A., Kovács G. L., Hubina E., Papp P., Görömbey Z., Szabolcs I., Góth M.
Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati és Sebészeti Osztály, Budapest

A primer hyperparathyreosis (PHPT) gyakoriságát, a hozzá társuló szövődményeket, diagnosztikájának és mütéti kezelésének eredményességét mértük fel vizsgálatunkban. 13 év alatt (1989-2001) PHPT diagnosissal műtétre került összes betegünk adatait retrospective dolgoztuk fel. Serum Ca, P, Mg, PTH meghatározás mellett a lokalizációhoz nyaki UH, Tc-Tl subtractiós vagy MIBI scintigraphia ill. CT vagy MRI vizsgálat történt. Eredményeink szerint az UH 60%-ban, az izotóp 66%-ban, e kettő együtt 75%-ban, a CT 58%-ban, az MRI 60%-ban adott helyes leletet; az első mütétek sikere 92%, reoperációval együtt 98% volt. A műtéti szám évről évre emelkedik, a betegek átlagos életkora nő. Hisztológia: hyperplasia 9%, carcinoma 8%, a többi adenoma. A PHPT gyakoribb szövődményei az alábbiak voltak: calcipeniás osteopathia 71%, hypertonia 46%, urolithiasis 44%. Struma 37%, ulcus duodeni 26%. Eredményeinkből az alábbi következtetések vonhatók le: jó sebészi háttérrel UH + izotóp végzése csak nagy rizikójú betegeken, reopus előtt, hyperplasia gyanúja esetén szükséges. UH végzése minden betegnél javasolt; CT vagy MRI általában nem javasolt. A minimálisan invasiv parathreoidectomia (MIP) feltételeinek megteremtése után a pre-, és intraoperatív lokalizációs eljárások jelentsége növekedni fog. Hangsúlyozandó a serum calcium és foszfor rutinszerü meghatározásának fontossága a középkorú vagy idős populációban, mert szemben az irodalomban egyre magasabb arányban megadott tünetmentes PHPT gyakorisággal, jelen vizsgálati periódusban nem volt tünetmentes betegünk.

---

43. Luteinizáló hormon-releasing hormon (LHRH) antagonista analóg hatásai az LHRH receptor mRNS expressziójára

Kovács M., Schally A. V.
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK Humán Anatómiai Intézet; Department of Medicine, Tulane University, New Orleans, LA

Az LHRH antagonistákat a közelmúltban vezették be a klinikai gyakorlatba, az analógok molekuláris szintü hatásmechanizmusa azonban még nem teljesen ismert. Egyértelműen bizonyított, hogy az LHRH antagonista csökkenti az LHRH-R gén expresszióját, a szuppresszió mechanizmusa azonban nem tisztázott. Kísérleteinkben egy általunk kifejlesztett és a klinikumba is bevezetett antagonista, a Cetrorelix krónikus alkalmazásának hatásait vizsgáltuk a hipofízis LHRH receptor (R) mRNS expressziójára és LH szekréciójára 3 különböző endogén LHRH szintet képviselő rendszerben: ovariektomizált (OVX) és normál patkányban, valamint LHRH-mentes hipofízis sejtszuperfúziós rendszerben. OVX hatására a hipofízis LHRH-R mRNS koncentrációja a szérum és hipofízis LH szinttel együtt fokozatosan emelkedett, 3 hét alatt mintegy 6-szorosára. Cetrorelix depo formában történő folyamatos adagolása 10 napig kivédte az OVX stimuláló hatását, és 73%-kal csökkentette az

LHRH-R mRNS szintet. A szérum LH 99%-kal a prekasztrációs szint alá csökkent. Ugyanakkor ez a kezelés normál patkányban csak 33%-os mRNS, és 63%-os szérum LH csökkenést okozott. Az LHRH-mentes *in vitro* rendszerben a Cetrorelix nem volt hatással sem a receptor mRNS-re, sem az LH szekrécióra. Ha ebben a rendszerben pulzatilis exogén LHRH stimulációt alkalmaztunk, akkor a stimuláció hatására bekövetkező LHRH-R mRNS szint emelkedést kivédte a Cetrorelix. Eredményeink azt mutatják, hogy az LHRH antagonisták nem közvetlenül, hanem az LHRH stimulációs hatását gátolva befolyásolják az LHRH-R gén expresszióját. (OTKA-26614)

44. Hashimoto-kór a marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika beteganyagában (2000–2001)

Kun I., Tőzsér L.
Marosvásárhelyi Endokrinológiai Klinika

Retrospektív tanulmányunkban a 2000–2001-ben beutalt Hashimoto-kórban szenvedő betegek klinikai, paraklinikai és laboratóriumi mutatóit elemeztük. A 109 eset döntő többségében (97,2%-ban) nőknél fordult elő, főleg 30–60 életév között (75,2%). A betegség autoimmun jellegét tükrözi a pajzsmirigy-ellenes ellenanyagok (anti-TPO) 100%-os jelenléte, társulása más autoimmun betegségekkel (14,7%) és a pozitív családi kórelőzmény (12,8%). Az esetek többségében (80% felett) I.b, illetve II. fokú golyvát találtunk. A betegek 22,9%-ánál euthyreosist, 33%-ánál thyreotoxicosist, 44%-ánál pedig hypothyreosist észleltünk. Hypothyreosisos eseteink 91,7%-ában magas koleszterin-szint, 60,4%-ában anaemia, illetve 37,5%-ában hypoglycaemiás tendencia állott fönn. A radiojód-kaptáció az elvégzett 81 vizsgált esetből 50,6%-ban emelkedett, 7,4%-ban normális, illetve 42%-ban alacsony értékeket mutatott. A thyreoscintigram és a pajzsmirigy-echográfia kb. 91%-ban volt jellemző a diagnózisra. A 14 esetben elvégzett citológiai vizsgálat összhangban volt az egyéb módszerekkel megállapított diagnózissal.
Következtetésként kiemeljük, hogy 33%-ban észleltünk thyreotoxicosist, ami az irodalmi adatok alapján vártnál (5%) sokkal nagyobb. Ezt részben a gyulladásos tüsződestrukció miatt felszabadult pajzsmirigyhormonok okozták, részben Basedow–Graves kór társulása. A nagy gyakoriság egyik magyarázata, hogy felmérésünket klinikai anyagon végeztük, amely nem tükrözi a szokványos evolúciót, a másik az, hogy az utóbbi években reálisan is megnőtt a hashitoxicosis előfordulása, a jódtartalmú gyógyszerek (például amiodaron) és a gyakoribb stresszhelyzetek következtében.

45. A vasopresszin hiány etiológiája és fekély elleni védő hatása emberben és patkányban

László F., Morschl É., Nemcsik J., Pávó I.[1], Laczi F.[1], László F. A.[2]
MTA Kísérletes Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest; [1]Szegedi Tudományegyetem ÁOK Endokrin Osztály, Szeged; [2]Szegedi Tudományegyetem TTK Összehasonlító Élettan, Szeged

Farmakológiai megfigyelések alapján feltételezhető, hogy a vazopresszin (VP) szerepet játszhat a gasztroduodenális (GD) fekélyképződésben. Kísérletünkben megvizsgáltuk azt, hogy a VP-hiányos emberekben (centrális diabetes insipidus) és patkányokban (Brattleboro, VP antagonista kezelt normál-VP) a betegség etiológiája összefügg-e a VP a GD mukozára kifejtett hatásával. Retrospektív analízisünk (1992–1995) során 815 VP-hiányos 20-70 éves embert találtunk, ahol a GD fekély incidenciája 0,61%-nak bizonyult, szemben a normál-VP populációban (6681020 fő) észlelt 2.22%-os ulcus-gyakorisággal ($P < 0,001$). A 815 VP-hiányos összlétszámból 175 esetben jutottunk részletes adatokhoz a centrális diabetes insipidus etiológiájára vonatkozóan: 24% idiopátiásnak, 26% traumásnak, 19% fertőzés utáninak, 3% veleszületettnek, 3% familiárisnak, 4% agyalapi csontbetegségből fakadónak, 10% hipofízis műtét utáninak, 4% szülés utáninak, 2% hipofízis adenoma eredetűnek és 5% vegyesnek (empty sella szindróma, panhipopituitarizmus, stb.) bizonyult. Állatkísérleteink során 6 eltérő akut fekélymodellben a herediter VP-deficiens Brattleboro patkányok, ill. a VP antagonista-kezelt normál-VP állatok GD mukózóján a fekélyképződés valamennyi esetben jelentős mértékben csökkent (87–96%, $P < 0,001$). Eredményeink arra utalnak, hogy az endogén VP hiánya, annak etiológiájától függetlenül, emberben és patkányban védi a GD nyálkahártyát. Az endogén VP úgy tűnik, hogy agresszív szerepet tölt be az ulcerogenezisben.

46. Pajzsmirigy angiosarcoma sikeresen kezelt esete

Lőcsei Z., Nádasi G., Hargita M.
Markusovszky Kórház I. Belgyógyászat, Általános Sebészet és Pathológia, Szombathely

Szerzők 1924-ben született nőbeteg esetét ismertetik, akinél recidiv nodosus struma (hideg göb, cytológiailag malignitás gyanú) miatt 1999-ben történt műtét. („near total" thyreoidectomia). Hisztológiai vizsgálat angiosarcoma mellett szólt. A beteg a jelenleg 3 éves követés során is tumormentes, bár két alkalommal történt lokális recidiva eltávolítás. Szerzők az eset ismertetésével kívánják felhívni a figyelmet, hogy a ritka, korábban mindig fatális prognózisúnak tartott tumor esetében is lehetséges kedvező kórlefolyás, elsősorban akkor, ha a diagnózis pillanatában a tumor még tokon belüli és sebészileg eltávolítható.

47. A csontanyagcserét jellemző szérum-markerek kortikoszteroid érzékenysége

Majnik J. oh., Oláh M. oh., Patócs A., Bezzegh A., Szücs N., Tóth M., Jakab Cs., Rácz K.
Semmelweis Egyetem ÁOK II. sz Belgyógyászati Klinika, Budapest

A csontanyagcsere nyomonkövetésére a hagyományos csontsűrűség mérés mellett új, a szérumból meghatározható markerek is használhatók. Vizsgálatainkban a csontépítést jelző osteocalcin (OC), valamint a csontlebontást jellemző b-izomerizált I-es típusú kollagén keresztkötéseket (βCL) vizsgáltuk endogén glukokortikoid túltermeléssel járó Cushing szindrómás (n = 8) és hormon túltermelést nem okozó mellékvese adenómás betegekben (n = 49), valamint kontroll egyénekben (n = 52). Az OC és bCL koncentrációkat bazális körülmények között valamint dexamethason, szintetikus ACTH és metopyron adása után elektrochemiluminescens immunoassay (ECLIA) módszerrel határoztuk meg. Valamennyi betegben kettős foton abszorbción alapuló csontsűrűség mérést (DEXA) végeztünk. Eredményeink szerint a serum OC szint Cushing szindrómás betegekben a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb, míg a hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegekben a kontroll csoportéval megegyezik. Dexamethason és ACTH hatására a serum OC szint a kontroll csoportban és a hormonálisan inaktív mellékvese daganatos betegekben szignifikánsan csökkent, Cushing szindromás betegekben azonban nem változott. A serum bCL szintekben nem találtunk szignifikáns eltérést a különböző beteg csoportok között, illetve az endokrin tesztek alkalmazása során. A csontmarker-szintek és DEXA értékek között nem találtunk szignifikáns összefüggést. Eredményeink arra utalnak, hogy a serum csontmarker szint meghatározás segítséget nyújthat a csontanyagcsere glukokortikoid érzékenységének követésére.

---

48. A genotípus és gondozás hatása az akut stresszre adott hormonválaszokra vazopresszin hiányos mutáns Brattleboro patkányokban

Mergl Zs., Zelena D., Makara G. B.
MTA Kísérleti Orvostudoányi Kutató Intézet, Budapest

Krónikus stresszkísérleteink során a vazopresszin (AVP) szerepét genetikailag AVP hiányos Brattleboro törzsön vizsgáltuk. Nem diabetes insipidusos heterozigota állatokat használtunk konrollként és ezeket homozigota AVP hiányos állatokkal hasonlítottuk össze. Az AVP hiányos, krónikusan nem stresszelt állatok ugyanolyan akut stresszre (1 óra mozgáskorlátozás) a különféle kísérletekben eltérő adrenokortikotróp hormon (ACTH) válasszal reagáltak. 3 kísérletben a homozigóta AVP hiányos állatok ACTH válasza kisebb volt az AVP+ állatokhoz képest, míg a 4. kísérletben fokozott reaktivitást mutattak. Mivel az AVP- állatok származhattak AVP+ anya és AVP- apa, illetve AVP- anya és AVP-apa párosításból megvizsgáltuk, hogy az anya genotípusa befolyásolja-e az utódok stesszaktivitását. A kétféle genotípusú anyák különböző genotípusú utódainak felét akutan stresszeltük 1 óra mozgás-korlátozással (restraint, R) és a stressz végén az állatokat dekapitáltuk. Az elfolyó törzsvért felfogtuk hormonmeghatározás céljaira, melyet RIA módszerrel végeztünk. Az izolációból, illetve túlzsúfoltságból eredő stresszhatások kiküszöbölésére az állatokat feldolgozásukig kettesével tartottuk egy ketrecben.
Heterozigóta AVP+ genotípusú anyák minden utóda ugyanolyan ACTH választ mutatott 1 óra R után, míg az AVP hiányos anyák AVP hiányos utódainak ACTH-válasza csökkent. Az akut stresszre jellemző kortikoszteron és prolaktin emelkedést sem az anya, sem az utód genotípusa nem befolyásolta előzetes eredményeinkkel összhangban. Mivel az AVP hiányos állatok vízfogyasztása és ürítése az AVP hiány miatt jelentősen megnő, ezért ezek az állatok minden nap tiszta ketrecbe kerültek, ellentétben az általában szokásos heti kétszeri almozással. Felmerült, hogy az anya genotípusa járulékos faktorként szerepel, azaz a fokozott gondozás (handling) okozza az AVP- állatok kisebb reakciókészségét.
Következő kísérletsorozatunkban az összes családot minden nap almozták és az előző kísérleti összeállítást ismételtük meg. Ebben az esetben az AVP+ anyák AVP hiányos utódainak ACTH elválasztása is csökkenő tendeciát mutatott az 1 óra R-re. Megállapíthatjuk, hogy a vazopresszin mutáns Brattleboro patkányokban az anya genotípusa befolyásolja az utódok stresszhelyzetben megfigyelhető reakciókészségét. Ez a hatás részben az anyai genotípus által megfogalmazott eltérő tenyésztési körülményekből ered és esetünkben elsősorban az AVP- genotípusú utódokra hatott.

---

49. Endokrin ritmusok a magasabbrendű gerincesekben

Mess B.
Pécsi Tudományegyetem, Humán Anatómiai Intézet, Pécs

Az élet ritmikus működések folyamatos láncolata. Az endokrin rendszer működésében különösen kifejezett ez a ritmicitás. A pajzsmirigy működésében kifejezett napszakos (circadián) és évszakos (circannuális) ritmicitás figyelhető meg. Ez a pajzsmirigy működését jellemző legtöbb paraméterben, a pajzsmirigy súlyában, jódhormon termelésében, vagy a TSH-

vérszintek változásában is megfigyelhető. A thyroxin termelés a világos napszakban, illetve az őszi-téli hónapokban a legmagasabb. Szaporodás biológiai szempontból a magasabbrendű gerincesek éppen ezen ritmicitás alapján oszthatók két nagy csoportra, a ciklikusan szaporodó fajokra, ahol a ritmusidő néhány nap, vagy hét, és a szezonálisan szaporodó fajokra, melyek ritmusa circannuális. A ciklikusan szaporodó fajokban a circannuális sexuális ritmus alárendelt szerepet játszik (a periódusidő enyhe megnyúlása stb.), míg a szezonálisan szaporodó fajoknál a napszakos ritmicitás bír kisebb jelentőséggel (sexuális aktivitás bizonyos napszakban intenzívebb stb.). A mellékvesekéreg hormontermelésének is van elsősorban circadián ritmusa. Szignifikánsan magasabb a plasma corticosteron szint mindkét nemben este, mint reggel. Kevésbé feltünő, de circannuális ritmicitás is megfigyelhető a mellékvesekéreg működésében. A legfeltűnőbb és általunk legrészletesebben tanulmányozott endokrin ritmus a tobozmirigy melatonin termelésének elsősorban napszakos bioritmusa. Erről részletesen egy másik előadás szól (Csernus V.), így erről itt most nem történik említés. Természetesen van a tobozmirigy működésnek, elsősorban a szezonálisan szaporodó fajoknál, jellegzetes circannuális ritmusa is, mely a szaporodás biológiai folyamatok irányításában játszik jelentős szerepet.

---

50. A pajzsmirigy sejtek apoptosisának citokin regulációja

Mezősi E.[1,2], Bajnok L.[1], J. D. Bretz[2], J. R. Baker[2]

[1]Debreceni Egyetem I. sz. Belklinika, Debrecen; [2]Center for Biologic Nanotechnology, University of Michigan, Ann Arbor, USA

A receptor által közvetített programozott sejthalál (apoptosis) fontos szerepet játszik az autoimmun folyamatokban, a célszerv károsodás kialakulásában. Normális és thyreoiditises pajzsmirigy szövetben kimutathatók az apoptosist közvetítő receptorok (Fas, DR5, DR4) és ligandok (FasL, TRAIL). Az apoptosisra való érzékenység azonban komplex szabályozás alatt áll, amelyben számos intracelluláris fehérje is részt vesz (caspase-ok, bcl-2 család, apoptosis inhibitorok). A normális emberi pajzsmirigy sejtek sejttenyészetben rezisztensek az apoptosist kiváltó ligandokra, de citokinek specifikus kombinációjával, amely utánozza a thyreoiditisben kialakuló mikrokörnyezetet, érzékennyé tehetőek. A FasL-re való fogékonyságot az IFNγ és IL-1β együttes adása, a TRAIL-re való érzékenységet a TNFα és IL-1β kombinációja fokozza leginkább. Az IFNγ a TRAIL-lel szemben védő hatású. A FasL-re való érzékenyítés mechanizmusa a specifikus receptor (Fas) fokozott sejtfelszíni expressziója, az apoptosisban alapvető szerepet játszó caspase-ok fokozott termelődése és a bcl-2 családba tartozó proapoptotikus fehérje, a Bid szintjének jelentős emelkedése. A TRAIL-re való érzékenységet a DR5 fokozott sejtfelszíni megjelenése, a Bid upregulációja és az Erk (p42/44 MAPK) csökkent aktivitása magyarázza. Autoimmun thyreoditisben a thyreocyák közvetlen környezetében található lymphocyták FasL-ot expresszálnak, amely a Fas közvetített apoptosis pathogenetikai szerepére utal a pajzsmirigy sejtek elpusztításában. A TRAIL azonban nem a lymphocytákon, hanem a thyreocytákon mutatható ki, így valószínűleg védő hatású az autoagresszív lymphocytákkal szemben.

---

51. Pajzsmirigy hormon és antitest szintek, valamint a jódellátottság gondozott diabeteses terhesekben

Molnár I.[1], Neuwirth Gy.[2], Csáthy L.[3]

Kenézy Kórház 3. Belosztály[1], 1. Belosztály[2] és Gyerekosztály[3], Debrecen

A terhesség során kialakuló fiziológiás változások fokozott pajzsmirigyműködéssel járnak, amit a jódhiányos állapot súlyosbíthat. Diabetes mellitus okozta anyagcsere megbetegedés hatását vizsgáltuk terhességben a pajzsmirigy hormon és antitest szintekre, illetve a jódellátottság mértékére egészséges terhesekkel végzett összehasonlításban. 48 diabeteses és 31 egészséges terhesnél vizsgáltuk a TSH, FT_4, FT_3, thyreoglobulin, pajzsirigy ellenes antitest (anti-TPO, anti-Htg) szinteket és az urina jódürítés (creatininre számított) mértékét a 3. trimesterben.

Emelkedett TSH szintet 2, illetve 2 esetben, alacsonyabb FT4 értéket 21, illetve 27 esetben, pajzsmirigy ellenes antitest előfordulását 5, illetve 3 esetben, alacsony urina jódürítést (< 100 µg jód/g creatinin) 14, illetve 15 esetben észleltünk a diabeteses illetve az egészséges terhes csoprtban. Az FT_3 értékekben jelentős eltérés mutatkozott: a diabeteses csoportban 8 esetben magas, míg az egészséges terheseknél 8 esetben alacsony értékeket kaptunk ($P < 0,01$). A thyreoglobilin és a pajzsmirigy ellenes antitest szintek emelkedése a jódürítés mértékének csökkenésével járt. Összegzésként megálapítható, hogy a jódhiányos állapot diabeteses terhesek között ugyanolyan gyakori, mint az egészséges terhesekben, de a megfelelő anyagcsere állapot emelkedett aktív T_3 hormon szinteket kíván.

52. Thyreotoxicus periodikus paralysis esete

Molnár Sz., Dudás M., Pocsay G.
Pándy Kálmán Megyei Kórház I. Belgyógyászat, Gyula

A szerzők egy 31 éves férfibeteg esetét ismertetik, aki először fizikai megterhelést követően kialakult, paraparesisig fokozódó izomgyengeség miatt került orvoshoz. Ekkor alacsony szérum kálium szint (2,6 mmol/l) igazolódott. A kálium-pótlás és pihenés hatására a beteg állapota javult, de panaszai kisebb terhelésre kiújultak. Osztályos felvételekor diffúz struma, tachycardia, kéztremor igazolódott, és a laboratóriumi adatok is hyperthyreosis mellett szóltak. A gyógyszeres kezelés a várt eredményt nem hozta meg, ezért subtotalis thyroidectomia történt. A műtétet követően a beteg panaszai megszűntek.

---

53. SHOX-hiány az alacsonynövés hátterében: összefoglaló és esetbemutatás

Muzsnai Á., Péter F.
Budai Gyermekkórház, Budapest

A „short stature homeobox-containing" (SHOX)-gén 1997-ben került leírásra, mint a hossznövekedésben leginkább érintett kromoszómakészlet. A nemi kromoszómák pszeudoautoszomális régiójában elhelyezkedő gén mutációja mindkét nemben megjelenhet, elkerülve az X-inaktiválást expresszálódik mind az inaktív X, mind az aktív X és normális Y kromoszómán. Több SHOX-mutáció ismert (pontmutáció, deléció, haploinszufficiencia), amelyek eltérő fenotípusban jelennek meg: Langer dysplasia, Leri-Weill dyschondrosteosis, Turner szindróma, ismeretlen eredetű alacsony növés (ISS). A fenotípus-genotípus korrelációs vizsgálatok szerint Turner szindrómában a csaknem 20 cm-es növekedési elmaradásból 13 cm-ért a SHOX-gén mutációja felelős. Újabban tanulmány elemzi az ISS hátterében álló SHOX-eltéréseket, és SHOX hiányában alkalmazott növekedési hormon (GH) kezelés hatékonyságát. A bemutatásra kerülő 13 éves leány perinatális anamnézise negatív: terminusra született pvn, 2650 g-mal, 45 cm-rel. Alacsony növés miatt 9–11 éves korában került kivizsgálásra: magassága 3-as percentil alatti, csontkora retredált, GH-kapacitás tesztben GH-csúcsértéke 10,8 ng/ml (normális), kariotípusa normális: 46,XX.. Növekedési görbéje fokozatosan elhajlott a P3 görbétől, jelentkezésekor, 11 3/4 éves korában serdülése még nem indult, külleme Turneres benyomást keltett, a gonadotropinok alacsony szintje azonban a központ inaktivitását jelezte. Heidelbergben DNS-analízis készült, mely a SHOX gén teljes delécióját igazolta. A fenotípust magyarázó genotípust párhuzamba állítva a Turner szindrómával GH-kezelés indult, az első év alatt elért csaknem 9 cm-es növekedés a terápia eredményességét igazolja.

---

54. Dexamethason szerepe a hypothalamo-hypophysealis rendszer PRL szekréciót szabályozó mechanismusaiban

Nagy D.[1], Raptis Stefanos[1], Hubina E.[2], Tóth E. B.[1], Nagy M. G.[1], Góth I. M.[2]
[1]Semmelweis Egyetem, Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Neuroendokrin Munkacsoport, Budapest;
[2]Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály, Budapest

A hypophysis elülső lebeny (AL) prolaktin (PRL) elválasztása a hypothalamus tónusos gátló befolyása mellett számos perifériás endokrin mirigy szabályozó hatása (feed-back) alatt áll. A feltételezett mechanizmusok közül a mellékvesekéreg hormonok szerepét vizsgáltuk mind állatkísérletes, mind klinikai módszerekkel. Dexamethason (DEX) előkezelést követően vizsgáltuk az elülső lebenyi sejtek PRL elválasztását stimuláló és gátló ágensek jelenlétében a) RHPA módszerrel (individuális sejtek), b) monolayer sejtkultúrában. DEX hatására a laktáló állatokból származó AL-sejtek basalis PRL ürítése a szoptatást követően csökkent. A DA hatására bekövetkező PRL szekréció gátlás mértéke eltérő volt a DEX előkezelés, illetve a szopási stimulus után. Eredményeink, melyek összhangban vannak kutatócsoportunk klinikai megfigyeléseivel, elsőként demonstrálják a glukokortikoidok PRL szekréciót gátló hatását mind *in vivo*, mind *in vitro* körülmények között. (OTKA T035216, ETT258/00 GIM, és ETT277/2001 NMG támogatásával)

55. CYP21 gén mutációk hormonálisan inaktív mellékvesekéreg daganatokban

Patócs A., Tóth M., Varga I., Balogh K., Szücs N., Jakab Cs., Gláz E., Rácz K.
Semmelweis Egyetem ÁOK II sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A hormonálisan inaktív mellékvesekéreg adenómák a mellékvese daganatok leggyakoribb típusát képviselik. Klinikai vizsgálatok szerint a daganatos betegek mintegy kétharmadában a szteroid-21-hidroxiláz enzim részleges zavarára utaló hormonális eltérések mutathatók ki, melyeknek szerepet tulajdonítanak ezeknek a daganatoknak a patogenezisében. A szteroid-21-hidroxiláz gén (CYP21) feltételezett mutációinak tisztázására vizsgálatainkban 31 egyoldali és 20 kétoldali mellékvesekéreg adenómás beteg perifériás vér és tumorszövet DNS mintáin allél-specifikus PCR módszerrel meghatároztuk a CYP21 gén mutációk előfordulását. Valamennyi betegben meghatároztuk a bazális és exogén ACTH stimuláció utáni plasma 17-hidroxiprogeszteron szinteket (17OHP), mellyel a szteroid-21-hidroxiláz enzim aktivitását mértük fel. A 20 kétoldali mellékvese adenómás betegben egy esetben homozigóta (Val282Leu), három esetben pedig heterozigóta CYP21 mutációt találtunk (2 betegben Val282Leu, 1 betegben Arg357Trp). A 31 egyoldali mellékvese adenómás beteg közül 5 esetben észleltünk heterozigóta CYP21 mutációt (két betegben Ile173Asn, három betegben Val282Leu). A mutációt hordozó valamennyi kétoldali mellékvese adenómás beteg plasma 17OHP szintje csökkent szteroid-21-hidroxiláz enzim aktivitás fennállását támasztotta alá, míg az egyoldali mellékvese adenómás betegekben mért 17OHP koncentrációk nem tükrözték a mutációk jelenlétét vagy hiányát. Eredményeink arra utalnak, hogy a CYP21 mutációknak a kétoldali mellékvese adenómák egy részében patogenetikai szerepe lehet.

56. A raloxifen csökkenti a csontátépülés sebességét alacsony ösztradiol szint esetén középkorú férfiakban

Pávó I., Uebelhart B.[1], László F.[2], Rizzoli. R.[1]
Szegedi Tudományegyetem, Endokrinológiai Önálló Osztály, Szeged; [1]Genfi Egyetemi Klinika Osteologiai Centrum, Genf; [2]MTA Kisérletes Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest

A Raloxifen (RLX) egy szelektív ösztrogén receptor modulátor (SERM), amely menopauzás nőkben ösztrogén agonista hatású a csontrendszerben, így csökkenti a csontátépülés sebességét és a csonttörések gyakoriságát. Azt vizsgáltuk, hogy érvényesül-e férfiakban is e csontrendszeri hatás. Az RLX (120 mg/nap) és placebo randomizált 2 × 6 hetes (2 hónap szünet) cross-over vizsgálatban 43 középkorú eugonadális férfi vett részt (átlagéletkor 56 év). Az RLX emelte a teljes tesztoszteron (14,9 ± 4.2 vs.16,9 ± 5,0 nmol/l, $p < 0,01$, +13%) és ösztradiol (E2) (99,2 ± 3,8 vs. 109,9 ± 4,1 pmol/l, $p < 0,01$, +11%) szintjét, csökkentette a szérum osrteocalcin (OC) (19,8 ± 6,1 vs. 17,8 ± 5,9 µg/l, $p < 0,001$) és a teljes alkalikus foszfatáz (AP) (62,1 ± 15,3 vs 58,4 ± 17,2U/l, $p < 0,005$) szintet, de nem változtatta meg a vizelet deoxypyridinolin/kreatinin (d-Pyr) (10,6 ± 0,5 vs 10,8 ± 0,4 nmol/mmol, $p = 0,46$) arányt. Abban az esetben, ha a 101,8 pmol/l E2 alapszint alatti férfiakat ($n = 23$) vizsgáltuk, azt találtuk, hogy a RLX szignifikánsan csökkenti mindhárom csontanyagcsere paramétert: OC (20,5 ± 5,4 vs 17,8 ± 5,8 µg/l, $p < 0,01$), AP (59,4 ± 12,7 vs. 55,1 ± 14,7 U/l, $p < 0,01$), d-Pyr (10,5 ± 2,9 vs.9,43 ± 2,3 nmol/mmol, $p < 0,01$). A paraméterk értéke a 101,8 pmol/l E2 feletti alapértékű egyénekben nem változott. Eredményeink szerint a RLX csökkenti a csontanyagcsere sebességére jellemző biokémiai paramétereket olyan középkorú eugonadális férfiakban, akikben az E2 az alacsonyabb tartományban van. Ez a hatás a RLX ösztrogén agonista hatásával függhet össze.

57. A növekedési hormon elválasztás neurosecretios dysfunctioja: diagnosztika, hGH kezelés

Péter F., Tar A., Blatniczky L., Muzsnai Á.
Budai Gyermekkórház, Budapest

A hypophysis és/vagy a hypothalamus károsodása GH hiányt eredményezhet. A GHRH-teszt bevezetése óta tudjuk, hogy hagyományos GH-stimuláló tesztekben GHD-nek tünő esetekben GHRH-ra gyakran jó GH választ kapunk. Előfordul azonban hagyományos GH-stimuláló tesztekben észlelt jó válasz ellenére a GH beszűkült spontán elválasztása (12, ill.24 óra alatt). Ez utóbbi konstellációt neurosecretios dysfunctionak (GHND) nevezték el és a növekedési és csontosodási retardatio mellett a növekedés ütemének lassulását, az IGF-I szint csökkent voltát és hGH kezelésre jelentkező jelentős növekedést találták jellemzőnek. 1989–1999 között 22 fő (17 fiú és 5 leány) éjjeli (este 8 óra–reggel 8 óra) GH-profil (20 percenkénti mintavétel) vizsgálatát végeztük el. Főbb adataik: a növekedési és csontosodási elmaradás 19-re volt jellemző; 3-an kontrollként szerepeltek. Heten bizonyultak GHND-nak; 12 esetben a diagnózis idiopathias alacsonyság (ISS) volt. Életkoruk 12,5 ± 2,9 illetve 12,2 ± 2,7 év; csontkoruk 10,9 ± 2,5 illetve 10,8 ± 2,6 év volt. A 12 órás GH átlag 3,2 ± 1,6 illetve 6,6 ± 1,9 ng/ml volt. Az átlagos hGH kezelési idő (7 fő) 3,5 év volt. A kezelés előtti kivetített felnőtt magas-

ság (PAH) 155,4 ± 5,3 cm, a felméréskor számított pedig 162,4 ± 5,3 cm volt. Hárman már elérték felnőtt magasságukat; esetükben a nyereség még kifejezettebb volt (kezelés előtt jósolt: 156,7 ± 5,1 cm; kezelés végén mért: 165,0 ± 3,3 cm). A szakirodalmi adatokkal is összevetve megfigyeléseinket megállapítható, hogy ez a speciális entitás létezik, az ilyen esetek kezelése nagyobb figyelmet érdemelne és általában hGH-val eredményesen kezelhetők.

58. 8-oxodeoxyguanosin (DNS-addukt) hisztokémiai meghatározása pajzsmirigyrák szövetben

Radácsi A., Lévay Gy.[1], Lellei I.[2], Farsang J.[2], Truszka F.[2], Nyakas Cs.[3], Kovács G. L., Görömbey Z., Kovács L., Góth M., Szabolcs I.

Országos Gyógyintézeti Központ Belgyógyászati Osztály, Pathológia Intézet[2] és Központi Kutató Laboratorium[3], Budapest; Egis Gyógyszergyár Rt. Biológiai Kutató Laboratorium[1], Budapest

A szabadgyökök okozta károsodás és a neoplasztikus folyamatok közötti kapcsolat egyik markere lehet a DNS-adduktok kimutatása. Medullaris és papillaris pajzsmirigyrák szövetben 8-oxodeoxyguanosin direkt meghatározást végeztünk, FITC-el jelölt avidinnel (Sigma A 2050), melyet FFM (Nikon Eclipse 600) segítségével értékeltünk. Fagyasztott és pufferolt formalinban fixált, paraffinba ágyazott blokkokból készült metszeteket, különböző avidin higítás, inkubációs idő, inkubációs hőmérséklet alapján vizsgáltunk. A módszer a paraffinos blokkból készült metszet, 50× avidin higítás, „overnight" inkubáció, 4 °C inkubációs hőmérséklet alkalmazása során volt eredményesebb. A daganatszövetekben látóterenként (40x nagyításnál) 1-1 jel volt látható, míg a kontroll pajzsmirigyszövet negatív volt. Noha a DNS-addukt csak daganatszövetben volt kimutatható, a vártnál kevesebb jel miatt a továbbiakban az avidinnel történő direkt meghatározásos módszert antitest, illetve ISH (jelölt DNS-próba) meghatározással kívánjuk összehasonlítani.

59. Terhességi pajzsmirigy funkció összehasonlító vizsgálata jódszegény és jódgazdag területen

Radácsi A., Krizsán M.[1], Takács I. K., Kovács G. L., Hubina E., Görömbey Z., Kovács L., Góth M., Pocsai G.[2], Szabolcs I.

Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály, Szülészet és Nőgyógyászat Osztály[1], Budapest; Pándy Kálmán Kórház, I. sz. Belgyógyászat[2], Gyula

Különböző jódellátottságú területen élő terhesek pajzsmirigy funkcióját vizsgálatuk. Két különböző jódellátottságú területen élő, különböző terhességi korúak TSH és antiTPO szűrése történt [A: jódgazdag (Gyula, n = 503), I. trimesterben (n = 336), II. trimesterben (n = 115), III. trimesterben (n = 52), B: jódszegény (n = 140), I. trimesterben (n = 79), II. trimesterben (n = 35), III. trimesterben (n = 26)]. Kimutattuk, hogy az antiTPO pozitivitás aránya magasabb jódgazdag területen, (A területen: 18%, B területen: 11%, p=0,04). Jódgazdag területen az egész populációban, valamint a II. és a III. trimesterben volt kimutatható, jódszegény területen egyik esetben sem volt kimutatható a TSH és a terhességi hét között korreláció (A: r = 0,29, p < 0,001; A/II: r = 0,16, p = 0,05; A/III: r = 0,31, p = 0,027). Mindkét területen az antiTPO korrelált a TSH-val, (A: r = 0,11, p = 0,01; B: r = 0,38, p < 0,001). Jódgazdag területen az emelkedett TSH aránya a III. trimeszterben szignifikánsan nagyobb, (I: 3%, II: 4%, III: 21%, p < 0,001), melyeknek csak 35%-a antiTPO pozitív. A vizsgálatból az alábbi következtetéseket vontuk le: (1) Jódgazdag területen nagyobb a post partum thyreoiditis rizikója. (2) Jódgazdag területen a terhesek TSH szűrése indokolt. (3) Jódgazdag területen a III. trimesterben is szükséges a TSH szűrés az emelkedett TSH nagyobb aránya miatt (melynek oka valószínűleg az emelkedett jódbevitel, mivel a többség nem volt antiTPO pozitív).

60. A környezeti fényviszonyok hatása a Bmal, Clock és serotonin N-acetiltranszferáz génexpresszió circadian ritmusára csirke retinában és tobozmirigyben

Rékási Z., Toller G.

Humán Anatómiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

A serotonin N-acetiltranszferáz (cAANAT) mRNS circadián ritmussal expresszálódik csirke tobozmirigyben és retinában, mely a melatonin termelődés napi ingadozását eredményezi. Az óragének közül a cBMAL1 és a cCLOCK heterodimer transzkripciós faktorként szerepet játszhatnak a cAANAT gén expressziójának ritmikus indukciójában. Kísérleteinkben kü-

lönböző megvilágítási ciklusok alatt RT-multiplex PCR-ral hasonlítottuk össze a fenti gének circadián koexpresszijának változását csirke retinában és tobozmirigyben. Eredményeink szerint az állatok egy hetes konstans fénybe vagy sötétbe helyezése sem változtatta meg a cBMAL1 mRNS szintek napi ritmusát, míg a cAANAT génexpresszió csúcsa lecsökkent vagy eltolódott. Adataink alapján a cBMAL1 expressziója az endogén óra részeként nem befolyásolható a környezeti fényviszonyokkal, míg a cAANAT gén expressziója kettős kontroll alatt áll: óragének és fényimpulzusok irányítják. (OTKA T 025407)

61. Melatonin szekréció bioritmusának változása az öregedésben

Rúzsás Cs.
Pécsi Tudományegyetem, TTK Sporttudományi Intézet

Az öregedés során a melatonin napszakos ritmusának változása és a suprachiasmaticus magterület egyes afferensei morfológiailag igazolható degenerációja mutatható ki. E magterület serotoninerg (5-HT) terminálisnak épsége szükséges a melatonin progonadotroph hatásának közvetítéséhez. Az öregedő reproduktív rendszer ciklikus működésének zavara jelzi a tobozmirigy szekréció bioritmusának változását. Idős patkányban a melatonin produkció circadian ritmusának helyreállítása az ovarialis ciklus részleges restitucióját eredményezi. Az agy 5-HT szintjének emelése neurofarmakonok útján, valamint lokális agyi mikroinjekciók módszerével az idős állatok közel 60%-ában állította helyre a reproduktív cikluszavart. *In vitro* vizsgálataink azt mutatják, hogy idős tobozmirigy szöveten a noradrenerg idegvégződések degenerációja felelős a melatonin szekréció amplitúdójának csökkenéséért.
Kísérleti adataink szerint az öregedés során a melatonin bioritmus változása a monoaminerg neuronok megváltozott aktivitásával áll összefüggésben.
Klinika vizsgálatok adatai igazolják, hogy az időskori adaptációs készség csökkenése és a circadian ritmusok szabályozásának zavara a megváltozott melatonin bioritmus zavarával kapcsolatban áll. A melatonin bioritmusának normalizálása terápiásan felhasználható egyes időskori magatartási zavarok és alvászavarok kezelésében.

62. Általános iskolás gyerekek ultrahangos szűrésével szerzett tapasztalatok

Solymosi T.
Pajzsmirigy Szakrendelések, Gyöngyös, Jászberény, Kékestető, Salgótarján

15 településünkön 2032 iskolás gyereknél végeztünk ultrahang (UH) vizsgálatot. A szakrendeléseken emellett 971 pajzsmirigy-műtött szülő gyermekénél is UH-vizsgálatot végeztünk. Az iskolai szűréseken megjelent gyerekek közül 252-nél vizelet jodid meghatározás medián értéke (93 ug/l) jódhiányt igazolt. A gyermekek pajzsmirigytérfogata 53%-kal haladta meg a WHO által normálisnak tekintett értéket. A gyermekek 18%-a használt kizárólag jódozott sót, míg 19%-uk sosem fogyasztja. A két csoport között sem a vizeletjód tartalomban, sem a pajzsmirigy térfogatában értékelhető különbség nem volt. A szakrendelésen vizsgáltak közül a multinoduláris golyva miatt műtött szülők gyermekeinél (671) szignifikánsan ($p = 0,004$) nagyobb számban (31%) észleltünk p97 feletti pajzsmirigytérfogatot, mint más ok miatt műtött szülők gyermekeinél (103, illetve 17%). Az iskolai szűrések második felében a szűrést kiterjesztettük autoimmun pajzsmirigybetegség irányában. Az 5%-ot meghaladó echoszegénység alapján 866 gyerek közül 52-t hívtunk be vizsgálatra. Közülük 31-nél (3,6%) emelkedett anti-TPO értéket, 6 gyermeknél (0,7%) hipotireózist állapítottunk meg. Vizsgálataink megerősítik a korábbról ismert tényeket, a jódhiányt és a pajzsmirigy nagyobbodás létét gyermekeinknél. További következtetések: a jódozott só jelenlegi formában alkalmatlan a jódhiány felszámolására; a családi hajlam a jódhiánytól független golyvakeltő faktor; a leírt UH-s szűrési metodika alkalmas lehet a Hashimoto-betegség és a hipotireózis szűrésére is.

63. Szérum tumor necrosis faktor alfa (TNF-α) szint és bioaktivitás, valamint D-vitamin (VDR) és ösztrogén receptor (ER) genotípusok android típusú obesitasban

Speer G., Nagy Z., Takács I., Cseh K.[1], Winkler G.[2], Bajnok É., Lakatos P.
Semmelweis Egyetem ÁOK, I. számú Belklinika, [1]Károlyi Kórház I. és [2]Szent János Kórház II. Belosztály, Budapest

Állatkísérleteink igazolták, hogy obesitásban fokozott a zsírsejtek TNF-α termelése. Vizsgáltuk egyrészt, hogy van-e kapcsolat a test-tömeg index (BMI) és a szérum TNF-α szintje és bioaktivitása között android tipusú obes (BMI > 30 kg/m^2)

betegekben. 28 obes (49 ± 4 év, 39,5 kg/m^2) és 35 egészséges kontrollt (59 ± 5 év, 25,4 ± 2,4kg/m^2) vizsgáltunk. A TNF-α szintet ELISA módszerrel, a bioaktivitást L929 bioassay-vel mértünk. Szignifikánsan ($p < 0,01$) nagyobb TNF-α szintet (88,86 ± 0,42 pg/ml) és bioaktivitás-fokozódást (3,12 ± 0,48) találtunk az obes betegek között a kontroll csoporthoz képest (6,32 ± 0,25 pg/ml, 0,88 ± 0,32). A táplálékfelvétel nem okozott változást a TNF-α szintben, míg a TNF-α szintet csökkentő 6 hónapos kezelés során (14 beteg, 2 × 600mg pentoxifillin) 15%-kal nagyobb súlyvesztést tapasztaltunk, mint a kezeletlen csoportban (14 beteg, placebo). Adatok szólnak a TNF-α és a VDR rendszer közti kapcsolatról, míg a VDR expresszióját az ER is szabályozza. Az ER-nek pedig döntő szerepe van az adipocitogenezisben. A VDR és ER génpolimorfizmusok kapcsolatát számos betegséggel leírták. Vizsgálatainkban a VDR gén BsmI és az ER gén XbaI allélvariációja egyátalán nem fordult elő az obes betegekben, szemben a kontroll csoporttal (XX:14%, xx:22%). Eredményünk felveti a TNF-VDR-ER fehérjék szerepét az obesitás patomechanizmusában.

---

64. Újszülöttkori PACAP kezelés az LHRH neuronális rendszeren keresztül késlelteti a pubertas kialakulását

Szabó F., Heinzlmann A., Horváth J.[1], Arimura A.[2], Köves K.
Semmelweis Egyetem, ÁOK Humánmorfológiai és Fejlődésbiológiai Intézet, Budapest; [1]Pécsi Tudományegyetem, ÁOK Humán Anatómia Intézet, Pécs; [2]US-Japan Biomedical Research Labs, Tulane University Hebert Center, Belle Chasse, USA

Korábbi munkánkban leírtuk, hogy egyszeri újszülöttkori PACAP kezelés késlelteti a pubertás kialakulását, amelyet patkányban a hüvelymembrán megnyílása, és ugyanezen a napon az első ovuláció jelez. Jelenlegi munkánkban vizsgáltuk, hogy a PACAP pubertást késleltető hatását vajon az LHRH neuronális rendszeren keresztül fejti-e ki. Újszülött állatok 1 µg PACAP vagy 50 µl 1:100 hígítású PACAP antiszérum kezelésében részesültek. A kontrollként szolgáló állatok csak vivőanyagot kaptak. A állatokat az élet 9. vagy 30. napján paraformaldehid perfúzióval áldoztuk fel. Az agyakból 20 µm vastag metszeteket készítettünk és azokat LHRH ellenanyaggal festettük meg. A PACAP amellett hogy késleltette a pubertást, csökkentette az LHRH immunreaktivitás intenzitását mindkét vizsgált időpontban. A PACAP antiszérummal történő kezelés ellentétes hatású volt az LHRH immunreaktivitásra. Az LHRH festett metszetekben image ProPlus Program segítségével analizáltuk az intenzitás változást. Eredményeinkből azt a következtetést vontuk le, hogy a PACAP a pubertásra gyakorolt hatását az LHRH neuronális rendszeren keresztül fejti ki. A munkát a T34429 OTKA grant támogatásával végeztük.

---

65. Hazai tapasztalatok a sinus petrosus inferior kanülálás szerepéről az ACTH-dependens Cushing-kór differenciáldiagnózisában

Szabó P., Tóth M., Molnár F.[1], Major L.[1], Czirják S.[2], Kiss R., Gláz E., Rácz K.
Semmelweis Egyetem ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika; [1]Országos Gyógyintézeti Központ, Haemodinamikai Laboratórium; [2]Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest

Az ACTH-dependens hypercortisolismus a nem kellő szenzitivitású és specificitású dinamikus hormon- és képalkotó vizsgálatok miatt gyakran okoz differenciáldiagnosztikai nehézséget. Munkánkban sinus petrosus inferior (SPI) szelektív kanülálása során vett vérmintákból az ACTH meghatározások eredményeit értékeltük. Tíz klinikailag és hormonvizsgálatok alapján ACTH-dependens hypercortisolismusban szenvedő betegben végeztünk SPI kanülálást, akiknél az ACTH túltermelés forrását nem invazív vizsgálatokkal nem lehetett egyértelműen tisztázni. A vena femoralison keresztül mindkét oldali sinus petrosus inferiorba vezetett kanülön 100 µg CRH beadása előtt és után 5, 10 és 15 perccel egyidejű vérvételek történtek mindkét SPI-ból és egy perifériás vénából. A centrális/perifériás ACTH hányadost értékeltünk.
A vizsgálatokkal 5 esetben egyértelművé vált az ACTH túltermelés hypophyser volta, mind az 5 esetben a hypophysis műtét adenomát igazolt. Két esetben a vizsgálat ectopiás, 2 esetben hypophyser eredetet valószínűsített, a diagnózist bizonyító műtéti lelet hiányában azonban az SPI helyességének értékelése még várat magára. Egy esetben technikai ok miatt csak egyoldali SPI kanülálás történt. Eredményeink alapján az SPI kanülálás fontos eszköz az ACTH-dependens hypercortisolismusok differenciáldiagnosztikájában, elsősorban a hypophyser ACTH-túltermelés igazolására.

66. In abundant iodine intake area subclinical hypothyroidism of elderly subjects is more connected to iodine itself than to autoimmunity

Szabolcs I., Radácsi A., Rimanoczy E., Kovács G. L., Kovács L., Görömbey Z., Góth M.
Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály, Budapest

We investigated the association of elevated TSH to iodine excretion and thyroid autoantibody positivity in the elderly. 653 subjects (median age 71 years) were screened for thyroid disorders by measuring TSH, FT4, TPO-Ab and iodine excretion in two areas of different iodine intake: A: abundant iodine intake area, median iodine excretion (MIE): 137 mcg, N = 373; B: iodine deficient area, MIE: 50mcg, N = 280. The rate of elevated (> 3,6mU/l) TSH in area A was 12,0%, in area B 2.8% (P < 0,001), the rate of Ab positivity being 19,3% and 12,8% (P = 0,02), respectively. 14 cases of clinical (Ab+ 9) and 34 cases of subclinical hypothyroidism (Ab+ only 9) were detected in area A butonly 8 cases of subclinical hypothyroidism (Ab+ 4) in area B (P < 0,001). In the subgroup of 302 Ab-negative subjects from area A there was a positive correlation of TSH to iodine excretion (P < 0,001) and, at TSH ranges < 1,0; 1.0-3.6; > 3,6mU/l, the iodine excretion was 115, 132 and 333 mcg (P < 0,001). *Conclusions:* 1. In elderly subjects with abundant iodine intake there is a high rate of clinical and subclinical hypothyroidism, but the majority of subclinical cases are antibody negative. 2. Prolonged high iodine intake of elderly subjects itself causes subclinical hypothyroidism by blocking thyroid hormone synthesis probably because in the elderly there is no escape from the Wolff–Chaikoff effect.

---

67. Genetikai polimorfizmusok hatása a csontminőségre hyperthyreotikus postmenopausas nőknél

Takács I., Horváth Cs., Bajnok É., Speer G., Nagy Zs., Tabák Á., Lakatos P.
Semmelweis Egyetem ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Izotópdiagnosztikai és Genetikai Kutatólaboratórium, Budapest

Az osteoporosis kialakulását jórészt genetikai tényezők határozzák meg Ez a genetikai hatás több génen keresztül érvényesül. A kandidáns gének közl a D vitamin receptor génnel (VDR) és az ösztrogén receptor génnel (ER) végzett vizsgálatok eredményei nem tudták egyértelműen bizonyítani ezek szerepét az osteoporosis kialakulásában. Az eddigi vizsgálatok inkább a csontok mennyiségére gyakorolt genetikai hatást mérték és nem foglalkoztak az osteoporosis szempontjából ugyanolyan fontos csontminőséggel. Hyperthyreosis során kialakukó szekunder osteoporosis esetében különösen fontos a csontminőség, mivel a BMD értékétől függetlenül is nő a csontok törékenysége. A csontminőség mérésének egyetlen nem invazív, egyre elterjedtebben használt módszere a csont ultrahangmérés. Ebben a vizsgálatban a VDR és az ER gén polimorfizmusainak hatásait mértük a csont ásványianyag-tartalomra (BMD) és a csont ultrahang (QUS) értékekre. 53 hyperthyreotikus (HT), 23 Basedow-kóros (B), 30 toxicus adenomás (TA), és 55 kontroll (K) postmenopausas nőnél határoztuk meg a VDR gén BsmI és az ER gén PvuII polimorfizmusát. Nem találtunk különbséget a HT és K csoport életkora és BMI értéke között. Nem volt összefüggés sem a teljes vizsgált populációban, sem a K csoportban a genetikai polimorfizmusok bármelyike és a BMD vagy QUS értékek között. Ugyanakkor a HT csoporton belül az ER gén PvuII polimorfizmusa szignifikáns összefüggést mutatott a vizsgált QUS értékekkel, habár a BMD esetén ilyen kapcsolatot kimutatni nem lehetett. Eredményünk az irodalomban elsőként veti fel genetikai tényező hatását – a BMD-től függetlenül – egy csontminőséget tükröző paraméterre.

---

68. A pajzsmirigy dysfunctiok epidemiológiája és diagnosztikája különös tekintettel az életkorra és a jódellátottságra

Takáts I. K., Radácsi A., Kovács G., Kovács L., Görömbey Z., Góth M., Szabolcs I.
Országos Gyógyintézeti Központ, Endokrinológia Szakprofil, Budapest.

Pajzsmirigy szűrővizsgálatainkat jódgazdag (n = 362, átlag jódürítés: 256,1 µg/g kreatinin) és jódszegény (n = 331, átlag jódürítés: 60,4 µg/g kreatinin), de etnográfiailag homogén csoportokon végeztük, ahol az összehasonlítást 16–55 éves felnőttek (fiatalok; jódgazdag n = 111; jódszegény n = 84) és 60 év feletti idősek (jódgazdag n = 251; jódszegény: n =

247), valamint a nemek vonatkozásában is elvégeztük és figyelembe vettük az idősek általános klinikai állapotát is. Idősek és fiatalok összehasonlításával a következő megállapításokat tettük: jódgazdag területen időseknél gyakrabban fordul elő pajzsmirigy dysfunctio, mint fiataloknál ($p = 0,01$), jódszegény területen ez a különbség nem szignifikáns. Jódszegény területen az idősek között gyakoribb a subnormális TSH, mint jódgazdag területen ($p = 0,01$). Jódgazdag területen már 16-55 éves korban is magas a pajzsmirigy ellenes antitest pozitivitás, de csak 60 év feletti korban nő meg szignifikánsan a klinikai és látens hypothyreosisok aránya. Időskorban nincs szignifikáns kapcsolat az általános klinikai status és a pajzsmirigy dysfunctiok aránya között. Időseknél jódellátottságtól függetlenül gyakrabban észlelünk strúmát és pajzsmirigy göbösödést, mint fiataloknál. Időskorban nem találtunk kapcsolatot a klinikai állapot és a strúma prevalencia között. A korral szignifikánsan nő a pajzsmirigy volumen jódgazdag területen, a jódszegény területen ez a feltevés nem igazolódott. A volumen és a BMI közötti korreláció kimutatható jódgazdag területen élőknél idős ($p = 8X10^{-4}$) és fiatal ($p = 0,04$) korcsoportokban. Jódszegény területen élő időseknél és fiataloknál a volumen – BMI kapcsolat nem szignifikáns.

---

69. A pajzsmirigy dysfunctiok epidemiológiája és diagnosztikája időskorban különös tekintettel a nemekre és a jódellátottságra

Takáts I. K., Radácsi A., Kovács G., Kovács L., Görömbey Z., Góth M., Szabolcs I.
Országos Gyógyintézeti Központ, Endokrinológia Szakprofil, Budapest

Pajzsmirigy szűrővizsgálatainkat jódgazdag ($n = 362$, átlag jódürítés: 256,1 µg/g kreatinin) és jódszegény ($n = 331$, átlag jódürítés: 60,4 µg/g kreatinin), de etnográfiailag homogén csoportokon végeztük, ahol az összehasonlítást 16–55 éves felnőttek és 60 év feletti idősek, valamint a nemek vonatkozásában is elvégeztük és figyelembe vettük az idősek általános klinikai állapotát is. Idős nők (jódgazdag: $n = 190$; jódszegény: $n = 176$) és idős férfiak (jódgazdag: $n = 61$; jódszegény: $n = 71$) összehasonlításával a következő megállapításokat tettük: férfiaknál a jódellátottság kevésbé befolyásolja a pajzsmirigy dysfunctiók előfordulását, mint nőknél; jódgazdag területen élő nőknél a hypothyreosisok száma ($p = 0,001$) és az anti-TPO pozitivitás ($p = 0,018$) gyakoribb, mint jódszegény területeken. Jódgazdag területen nőknél gyakoribb az antitest pozitivitás, mint férfiaknál ($p = 0,007$). Jódszegény területen nőknél gyakoribb a subnormális TSH, mint férfiaknál ($p = 0,04$). Idős nőknél az antitest pozitivitás gyakorisága nő, a látens hypothyreosis kétszer gyakoribb, mint férfiaknál. Jódellátottságtól függetlenül nőknél szignifikánsan több a körülírt pajzsmirigy eltérés, mint férfiaknál, de a strúmák előfordulását tekintve nem volt szignifikáns különbség a két nem között. A pajzsmirigy volumen és a BMI közötti korreláció kimutatható jódgazdag területen élő idős nőknél ($p = 0,001$). Idős férfiaknál a kapcsolat nem szignifikáns. Jódszegény területen élő idős nőknél és férfiaknál a volumen-BMI kapcsolat nem szignifikáns.

---

70. Hormon meghatározások protein interferenciája: *in vitro* kísérlet, *in vivo* konzekvencia

Toldy E.[1], Lőcsei Z.[2], Kovács G. L.[1, 3]
Vas megyei Markusovszky Kórház Központi Laboratórium[1], I. sz. Belgyógyászati Osztály[2], és Pécsi Tudományegyetem Diagnosztikai és Menedzsment Intézete[3], Szombathely

Egy immundeficienciában (CVID) szenvedő betegnél szükségessé váló IgG és albumin iv adását követően tapasztaltak a szerzők váratlan változásokat a hormon értékekben. Ez vetette fel, hogy az eltéréseket a fehérjefrakciók kezeléssel előidézett mennyiségi változása magyarázhatja, amit *in vitro* kísérlettel is igazoltak. Az albumin és az IgG tartalmuk alapján gyűjtött szérumokat három kategóriába sorolták. 1 csoport: normális IgG mellett alacsony albumin ($n = 10$), 2. csoport: normális albumin mellett alacsony IgG ($n = 7$), 3. csoport: albumin és IgG is alacsony ($n = 5$). A szérumokat – emelkedő mennyiségben – 20%-os humán albumin, illetve 5 %-os IgG oldattal kezelték. A 104 mintában intra-assay analizálták a TSH, fT4, fT3, cortisol, prolactin, (ECLIA Roche, MEIA Abbott), aldoszteron és PTH (RIA Biochem, IRMA BioRad, ECLIA Roche) tartalmat. Az IgG szintet *in vitro* növelve az fT3-ban (113–115 %) és az ECLIA módszerrel mért PTH-ban (127%) emelkedést tapasztaltak. Az albumin szint *in vitro* növelésével jelentős növekedést figyeltek meg az fT4, fT3 (120–186%) visszanyerésében. Negatív korrelációt tapasztaltak az albumin és a TSH szintek között. Szignifikáns pozitív korrelációt tapasztaltak az albumin szintek és a fT3, fT4, PRL visszanyerési %-a között. Következtetésük, hogy az immunoassay módszerekkel nyert leleteknél a fehérjefrakciók kóros *in vivo* eltéréseit fontos figyelembe venni.

71. A macroprolactinaemia analitikája és klinikai jelentősége

Toldy E.[1], Lőcsei Z.[2], Rimanóczy É.[3], Kneffel P.[4], Jensics Zs.[5] és Kovács G. L.[1,6]

Vas megyei Markusovszky Kórház, [1]Központi Laboratórium, [2]I. sz.Belgyógyászat, [4]Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Szombathely; Országos Gyógyintézeti Központ, [5]Endokrin Szakprofil, [3]Laboratóriumi Intézet, Budapest; [6]Pécsi Tudományegyetem Diagnosztikai és Menedzsment Intézet Szombathely

A keringésben dominálóan a 23kD, ill. az 50–60 kD tömegü prolactin (PRL) kering, kisebb koncentrációban pedig a biológiailag hatástalan – valószínüleg IgG típusú antitesthez kötött – big-big, vagy macroprolactin (bbPRL: 150–170 kDa), ezért klinikailag is fontos a PRL különböző formáinak szelektív analitikája. A gélfiltrációs kromatográfia rutinszerüen nem alkalmazható. Hyperprolavtinaemiás (HPRL: PRL > 510 mU/L) betegek (139 nő és 9 férfi, 3 gyermek) szérumát vizsgáltuk polietilénglikol (PEG) kicsapásos módszerrel, amely a bbPRL-t kicsapja. Az esetek többségében ECLIA és MEIA módszerrel egyaránt mértük a PRL szintet. 35 esetben (23%) igazoltuk a bbPRL jelenlétét, a natív PRL szint minden esetben 700 mU/L felett volt. Ezekben a betegekben a HPRL típusos klinikai tünetei nem voltak általánosak. A két módszert összehasonlítva megállapíthattuk, hogy a MEIA módszer kevésbé méri a bbPRL-t, mint az ECLIA, azonban ezt csak regressziós analízissel tudtuk bizonyítani, mivel a MEIA módszert zavarja a PEG. Következtetéseink: (1) A PEG-es precipitáció elvégzése a gyakorlatban 700 mU/L feletti natív PRL szint esetén ajánlott. (2) Ebben a mérési tartományban az esetek egyötödében számíthatunk bbPRL miatt ál-magas (biológiailag inakív) PRL értékre. (3) A kereskedelmi forgalomban használatos PRL meghatározási módszerek különböző mértékben mérik a bbPRL-t és nem mindegyikkel végezhető el az analízis PEG kicsapást követően (például MEIA módszer).

---

72. Ektópiás pajzsmirigyszövet

Tóth Géza.[1], Fütő L.[1],Vadnay I.[2], Orosz Zs.[3]

Markhot Ferenc Megyei Kórház, I. sz. Belgyógyászati Osztály[1], Patológiai Osztály[2], Eger; Országos Onkológiai Intézet, Patológiai Osztály[3], Budapest

Az ektópiásan elhelyezkedő pajzsmirigy szövet ritkán előforduló entitás. Általában három módon jöhet létre a megszokottól eltérő helyen észlelhető pajzsmirigy szövet. Leggyakrabban fejlődési rendellenességként a ductus thyreoglosuss járatából sejtcsoportok maradhatnak fenn, és mint aberráns pajzsmirigy szövet jelentkezhetnek a nyak középvonalában. Másrészt a jól differenciált papilláris pajzsmirigyrák esetén un. „rejtett metasztázis"-ként jelenhet meg ektópiás helyen pajzsmirigyszövet. Legritkábban sebészeti beavatkozást (strumectomia) követően a hegvonalban szóródott és inokulálódott, majd növekedésnek indult pajzsmirigyszövettel találkozunk.
A szerzők egy 56 éves nőbeteg esetét mutatják be, akinél 1988-ban nodosus struma miatt subtotális strumectomiát végeztek. Ezt követően euthyreoid és panaszmentes volt. 13 évvel később a műtét hegvonal bal oldali végében egy fájdalmatlan babnyi csomó jelent meg, amely ambulanter in toto sebészi eltávolításra került. A hisztológiai vizsgálat normális follicularis pajzsmirigy szövetet írt le, malignitásra utaló jelek nélkül. Esetünk kapcsán szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy strumectomia után a sebvonal mentén megjelent csomók esetén gondolni kell a korábbi műtét kapcsán inokulálódott és megtapadt pajzsmirigyszövetre is.

---

73. Familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia – új calcium-sensor gén mutáció

Tóth M., Speer G.[1], Patócs A., Lakatos P.[1], Miheller P., Takács I.[1], Rácz K., Tulassay Zs.

Semmelweis Egyetem ÁOK, II. és [1]I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A familiáris hypocalciuriás hypercalcaemia (FHH) autoszomalis domináns öröklésmenetet mutató állapot, melynek kórélettani alapja a calcium sensor inaktiváló mutációja.
A 27 éves nőbeteget hypercalcaemia miatt, primer hyperparathyreosis gyanújával irányították klinikánkra. A beteg egyetlen panasza a recidiváló renalis colica volt. A serum Ca 2,62–2,92 mmol/l (átlag: 2,69 mmol/l), a serum foszfát 0,67–1,13 mmol/l között (átlag: 0,94 mmol/l) ingadozott. A 24 órás vizelet calcium-ürítés 2,22–5,10 mmol/die közötti (átlag: 3.36 mmol/die) volt. A calcium és creatinin clearance-ek hányadosa a betegségre jellemző mértékben alacsony (0,0044–0,009) volt. A szérum parathormon, beta-CrossLaps, osteocalcin és csontspecifikus alkalikus phosphatase szintek normálisak voltak, hasonlóan az osteodensitometriás mérési eredményhez. Betegünk - magát egészségesnek tudó, panaszmentes – édesapjánál hasonló laboratóriumi eltéréseket találtunk.
A calcium-sensor gén szekvenálásával a család mindkét érintett tagjánál a 7. exon 55. kodonján prolin szerin aminosavcserét okozó mutatió fennállását igazoltunk.

Az ismertetett – tudomásunk szerint Közép-Európában először – diagnosztizált FHH-betegnél és édesapjánál mutatioanalysissel eddig még le nem írt új mutatiót találtunk. A FHH-s betegek leggyakrabban tünet- és panaszmentesek. A serum Ca általában nem haladja meg a 3,0 mmol/l-t, a Ca-ürítés, a serum PTH szint, a csontanyagcsere, valamint a csontsűrűség normális.

---

74. AVP presszor hatásának változása ösztrogén receptor modulátor reloxifen kezelést követően

Varga Cs.[1], Pávó I.[2], László F.[3], László F. A.[1]
Szegedi Tudományegyetem, TTK Összehasonlító Élettani Intézet[1], Szeged; [2]Szegedi Tudományegyetem, ÁOK Endokrin Kutató Laboratórium, Szeged; [3]MTA Kisérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Budapest

A posztmenopauzában jelentkező oszteoporozis hormon kezelésében az ösztogén pótlás káros mellékhatásai (emlő cc., collum cc.) elkerülése végett ún szelektív ösztrogén receptor modulátorokat alkalmaznak. Ebbe a csoportba tartozik a raloxifen, amely az emlő és uterusz vonatkozásában antagonista, a csont és kardiovaszkuláris rendszer szempontjából ösztrogén agonista tulajdonságokkal rendelkezik. Felmerült annak a lehetősége, hogy a raloxifen a vazoaktív hormonok érhatását is befolyásolni képes. Kísérleteink során a menopauzának megfelelő ösztrogén hiányos állapotot kétoldali ovariektómiával idéztük elő patkányban, és azt tanulmányoztuk, hogy a raloxifen hogyan befolyásolja a vazopresszin (VP) által kiváltott vérnyomás emelkedést. A vérnyomást heparin adást követően véres úton, az a. carotisba behelyezett polietilén kanülhöz csatlakozó, számítógépes komplex hemodinamikus analízis rendszerrel összekapcsolt (Haemosys, Experimeria, London) transzducer segítségével mértük. Megállapítottuk, hogy az ovariektomizált patkányokban a vérnyomás emelkedett. Raloxifen kezelés (2 hétig 0,3–1,0 mg/ts.kg, p.o.), illetve 17b-ösztradiol (2 hétig 0,3–1,0 mg/ts.kg, p.o.) az ovariektomizált patkányok vérnyomását normalizálta. Az iv adott VP (0,02–0,06–0,18 mg/kg) adását követően az ovariektomizált állatokban fokozott vérnyomás választ kaptunk. Raloxifen, illetve ösztradiol adagolás hatására a VP okozta dózistól függő vérnyomás emelkedés az intakt, kontroll nőstény patkányok értékeinek megfelelő szintre csökkent.
Eredményeink alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az ösztrogén hiányos állapotban észlelhető VP által kiváltott fokozott vazokonstriktor hatás ralixofenel kivédhető és ilyen szempontból a ralixofen ösztrogén agonista hatással bír. Mivel az ösztrogén pótlás hosszú ideig tart és olyan életkorban történik, amikor különösen nagy a szív-érrendszer megbetegedés veszélye, a raloxifen kezelésnek kardiovaszkuláris protectív hatásánál fogva nagy jelentősége lehet humán vonatkozásban is.

---

75. Az interleukin-1β glucocorticoid és mineralocorticoid bioszintézist serkentő hatása izolált humán mellékvesekéreg sejtrendszerekben

Varga I., Rácz K., Tóth M., Patócs A., Fűtő L.[1], Kiss R., Jakab Cs., Szűcs N., Szabó P., Gláz E.
Semmelweis Egyetem II. Belklinika, Endokrinológiai és Gasztroenterológiai Kutatócsoport, Budapest, [1]Markhot Ferenc Kórház, Eger

A cytokinek egyik legismertebb tagja az interlukin-1β (IL-1). Az immunrendszeri hatásain kívül a hypophysis-mellékvese rendszerre gyakorolt serkentő hatását *in vitro* és *in vivo* kisérleti adatok támasztják alá. Human patologiás mellékvese sejtrendszerben az IL-1 szerepe és hatása nem ismert. Vizsgálatainkban az IL-1 (10^{-9}–10^{-11} M) corticosteroid bioszintézisre kifejtett direkt hatását tanulmányoztuk aldosteron-termelő adenomából (n = 1), cortisol-termelő hyperplasiából (n=1), hormontúltermelést nem okozó adenomából (n = 1) és hyperplasiából (n = 1), valamint az adenomákat környező mellékvese szövetből (n = 3) izolált sejtrendszerekben. A sejtrendszerekben képződő corticosteroidok közül az aldosteron (Aldo), corticosteron (B) és cortisol (F) koncentrációkat érzékeny RIA módszerrel határoztuk meg.
Vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy az összes vizsgált sejtrendszerben az IL-l dózis-dependensen és szignifikánsan stimulálta az Aldo, B és F képződést. A maximális serkentő hatás 10^{-9} M IL-l koncentráció esetén alakult ki, azonban a stimuláció mértéke a sejt-rendszertől függően változott. A daganatokat környező mellékvese szövetből izolált sejteken mindhárom corticosteroid termelése közel azonos mértékben (40–45%) növekedett, míg aldosteron-termelő adenomában a B és cortisol-termelő adenomában és hyperplasiában az F termelés serkentése ennél kifejezettebb volt (85% illetve 64%). Eredményeink az IL-1 lehetséges szerepét vetik fel a humán mellékvese patofiziologiás folyamataiban.

76. A krónikus stressz kialakulása vazopresszin hiányos mutáns Brattleboro patkányokban

Zelena D., Mergl Zs., Makara G. B.
MTA Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet, Budapest

A stressz a mindennapi életünkben nagyon fontos szerepet játszik. Általában nem egyetlen, hanem számos inger éri a szervezetet, éppen ezért a krónikus stresszfolyamatok tanulmányozása kiemelkedő jelentőségü. Az irodalom sem egységes annak megítélésében, mit tekintünk krónikus stressznek. Kísérleteinkben napi 1 óra mozgáskorlátozás alkalmazásával próbáltunk arra választ kapni, hány nap ismétlés után tekinthetjük krónikusnak az ingerünket. Irodalmi adatok alapján úgy tünik, hogy krónikus stresszben a vazopresszin (AVP) szerepe megnő a kortikotropin elválasztást serkentő hormonnal (CRH) szemben a hipotalamo-hipofízis-mellékvese tengely szabályozásában. Ezért természetes AVP hiányos Brattleboro patkányokat használtunk az AVP szerepének tisztázására.
Hím, heterozigóta (AVP+) Brattleboro állatokat hasonlítottunk össze homozigóta mutáns (AVP-) patkányokkal, akik diabetes insipidusosak voltak. 4–7–10–14 napon keresztül napi 1 órára hengerbe helyezve az állatokat hoztuk létre a mozgáskorlátozásos stresszt (restraint, R) és az ezt követő napon egy akut R végén dekapitáltuk az állatokat. A szervsúlyokat megmértük, az elfolyó törzsvért felfogtuk hormonmeghatározás céljára.
A krónikus stresszre jellemző testsúly csökkenés már 4 R után kialakult. A mellékvesék súlyának növekedése 7 R után kezdett megjelenni, de csak 14 R után vált szignifikánssá. A csecsemőmirigy súlya 10 R után szignifikánsan csökkent. Az AVP hiányában adrenokortikotróp hormon (ACTH) emelkedés nem jött létre 1 R végén, ha az állatokat előzetesen legalább 10-szer stresszeltük. A kortikoszteron és prolaktin (PRL) szintek az akut stressz (1 R) végén emelkedettek voltak. Az előzetes stresszelés, illetve az AVP hiánya nem okozott változást a hormonemelkedésekben.
Megállapíthatjuk, hogy 4 nap R már enyhén krónikusnak tekinthető, míg 7 nap stresszelés során teljesen kialakulnak a krónikus stresszre jellemző súlyváltozások. Az AVP az ACTH elválasztás fő szabályozójává ellenben csak 10 nap stresszelés után válik. Ekkor a vazopesszin hiányos állatokban a CRH magában képtelen az akut stresszre jellemző ACTH válasz kialakítására. A kortikoszteron válasz változatlansága lehet az eltérő időbeli lefolyás eredménye, de a mellékvese érzékenysége nőhet az ismétlődő stresszek során, s így a kisebb ACTH mennyiség is ugyanolyan kortikoszteron választ eredményezhet. A krónikus stressz nem befolyásolja a PRL hormon szintjét.

Szerzői névmutató

Almási A. 28
Arimura A. 64

Bajnok É. 1, 63, 67
Bajnok L. 2, 50
Baker JR. Jr 50
Bakó B. 3
Balázs J. 18
Balogh K. 4, 54
Banczerowski P. 5
Bánky Zs. 11
Bencsik Zs. 6
Bende S 8
Benkő K. 23
Beranek L.
Beranek L. Ifj 7
Berecz J. 8
Bereczky J. 9
Berhés I. 9
Bezzegh A. 47
Blatniczky L. 57
Boda J. 10
Bodnár I. 11
Bodó M. 38
Boland M. 13
Bretz JD. 50

Csaba Zs. 5
Csákváry V. 12
Csáky G. 13
Császár A. 21
Csáthy L. 14, 51
Cseh K. 63
Cseh L. 38
Csernus V. 5, 15, 16
Czirják S. 65

Darvas K. 27
Dicső F. 19
Dudás M. 52

Faluhelyi N. 16
Farsang J. 58
Fórizs E. 19
Földesi I. 17
Földváry Gy 3
Fütő L. 18, 72, 75

Gaál Zs. 19
Gál P. 36
Garai I. 23
Gardi J. 20
Gerendai I. 5
Gláz E. 18, 33, 54, 65, 75
Gonda G. 38
Góth M. 21, 22, 30, 38, 39, 41, 42, 54, 58, 59, 66, 68, 69
Görömbey Z. 21, 22, 30, 38, 39, 41, 42, 58, 59, 66, 68, 69
Gyetvai Gy. 9
Győry F. 23

Hajdú I. 20
Halász B. 11
Hargita M. 46
Hargittay G. 24
Heinzlmann A. 25, 64
Hollósy T. 26
Horányi J. 18, 27
Horváth Á. 28
Horváth Cs. 1, 67
Horváth J. 64
Horváth K. 12
Hrabovszky E. 29
Hubina E. 22, 30, 38, 39, 41, 42, 54, 59
Hunyady L 4

Igaz P. 31, 32
Jakab B. 26
Jakab Cs. 18, 33, 47, 55, 75
Jencsics Zs. 71
Józsa R. 26
József I. 6
Juhász F. 23

Kaáli G. 17
Kántor I. 19
Kántor O. 25
Kiss R. 18, 33, 65, 75
Kneffel P. Z. 71
Kocsis J. 34
Kocsis K. 25
Kokavszky K. 17
Kolcsár M. 35
Konrády A. 36
Korány K. 37
Kovács G.L. 22, 38, 39, 41, 42, 58, 59, 66, 68, 69,
Kovács G.L. 70, 71
Kovács J. 40
Kovács L. 21, 22, 30, 38, 39, 41, 42, 58, 59, 66, 68, 69
Kovács M. 43
Köhrle J. 39
Köves K. 25, 64
Krasznai G. 38
Krizsán M. 59
Krueger J.M. 20
Kun I. 44
Kun I.Z. 35

Laczi F. 45
Lakatos P. 1, 63, 67, 73
László F. 45, 56
László F.A. 34, 45, 74
Lellei I. 58
Leövey A. 10
Lévay Gy. 58
Longo KA 2
Lőcsei Z. 46, 70, 71
Luczai M. 7
Ludmány É. 38
Lukács F. 23

MacDougald OA 2
Magyar É. 38
Majnik J. 47
Major L. 65
Makara G. 48, 76
Máth J. 14
Mergl Zs. 48, 76
Mess B. 49
Mészáros Sz 1.
Mezei P. 6
Mezősi E. 50
Miheller P. 73
Molnár F. 65
Molnár I. 14
Molnár I. 14, 51
Molnár Sz. 52
Morschl É. 45
Muzsnai Á. 53, 56

Nádasi G. 46
Nádasi T. 17
Nagy D. 54
Nagy E. 10
Nagy G.M. 11
Nagy K. 9
Nagy M. Gy. 54
Nagy Z. 63
Nagy Zs. 1, 67
Nemcsik J. 45
Németh J. 26
Neuwirth Gy. 51
Nyakas Cs. 58

Obál F jr. 20
Oláh M. 47
Orosz Zs. 72
Oroszlán Gy. 12

Pál A. 17
Papp P. 42
Pataki P. 19
Patócs A. 4, 12, 31, 33, 47, 55, 73, 75
Pávó I. 45, 56, 74
Péter F. 53, 56
Pocsay G. 52, 59
Pusztai P. 18

Rácz K. 4, 18, 31, 32, 33, 41, 47, 55, 65, 73, 75
Radácsi A. 38, 39, 58, 59, 66, 68, 69
Reglődi D. 26
Rékási Z. 60
Rimanoczy E. 66, 71
Rizzoli R. 56
Rúzsás Cs. 61

Sápy P 13
Schally A. V. 43
Schumtzler C. 39
Sebestyén J. 34
Sikorszky L. 8
Solymosi T. 62
Sólyom E. 28
Somogyvári-Vígh A. 26
Speer G. 1, 63, 67, 73
Stefanis R. 54
Suzuki N, 25

Szabó F. 64
Szabó P. 33, 65, 75
Szabolcs I. 21, 22, 30, 38, 39, 41, 42, 58, 66, 68, 69
Szalai Cs. 21
Szász Gy. 14
Szemán L. 36
Szentirmai É. 20
Szilágyi Sz. 8
Szlávik R. 27
Szücs N. 18, 33, 41, 47, 55, 75

Tabák Á. 1, 67
Takács I. 1, 67, 73
Takáts I. K. 59, 68
Tanczig T. 7
Tar A. 57
Tarczali D. 14
Tari T. 36
Tarkó M 3
Tihanyi T. 27
Toldy E. 12, 70, 71
Toller G. 60
Tóth B.E. 11
Tóth E. 7
Tóth E. B. 54
Tóth G. 71
Tóth L. 23
Tóth M. 12, 18, 27, 33, 41, 47, 55, 65, 73, 75
Tóth S. 34
Török K 3
Tőzsér L. 44
Truszka F. 58
Tulassay Zs. 73

Uebelhart B. 56
Ujvári B. 22

Vadász G. 38
Vadnay I. 71
Valenta B. 19
Valkusz Zs 4
Varga Cs. 74
Varga I. 18, 33, 55, 75
Veldhuis J. D. 30
Veres L. 13
Vörös A. 42

Waldhauser F. 40
Winkler G. 63
Winternitz T. 27

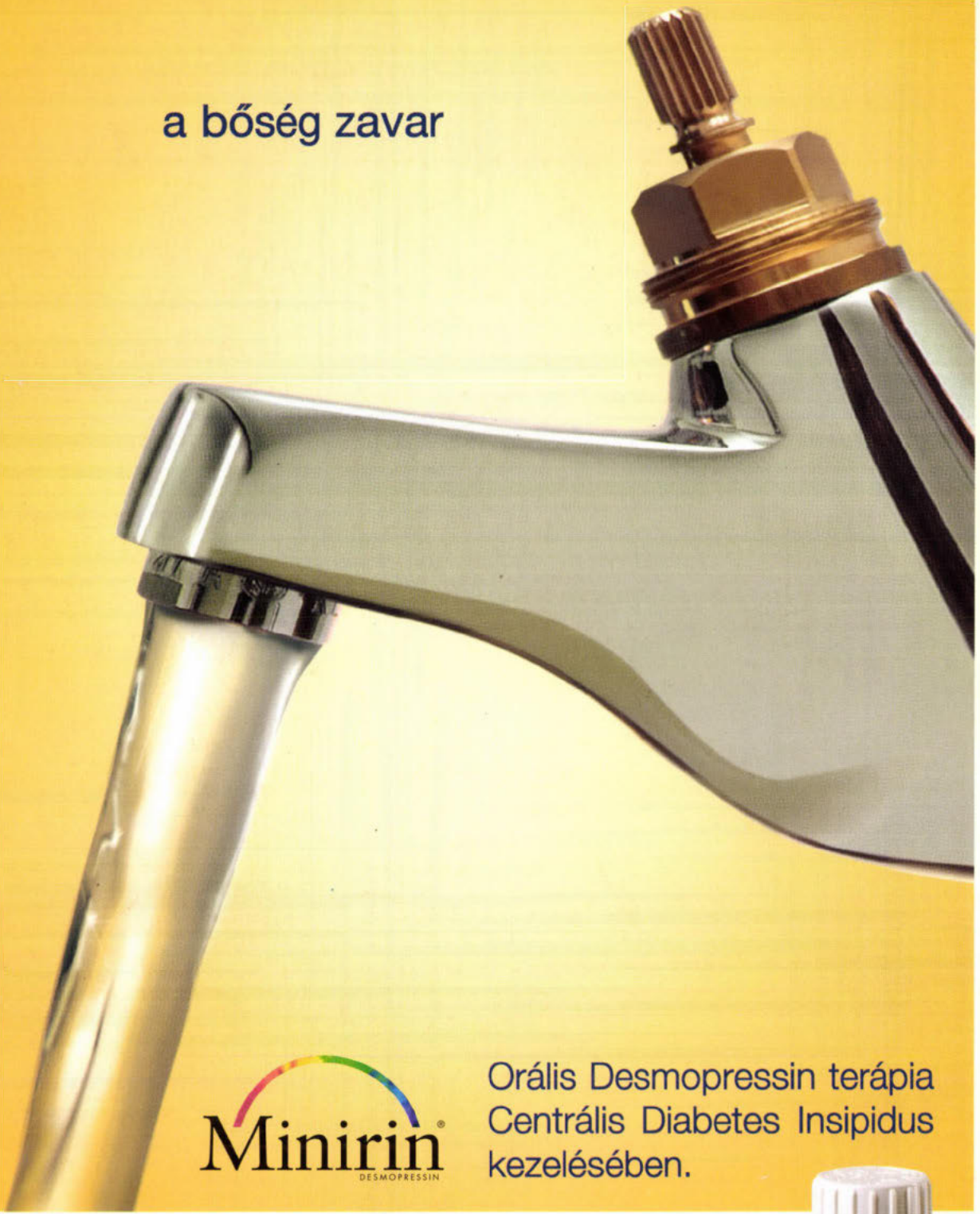
Zádori J. 17
Zelena D. 48, 76

A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója

Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely és Reprostúdió
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

FERRING
PHARMACEUTICALS

a bőség zavar



Minirin®
DESMOPRESSIN

Orális Desmopressin terápia
Centrális Diabetes Insipidus
kezelésében.

100%-os támogatással rendelhető

100%-os támogatással rendelhető desmopressin hatóanyagú orrcsepp igazolt hatástalansága esetén az illetékes szakorvos javaslata alapján

(109/2001/12b Korm. Rendelet)



Ferring GmbH,1138 Budapest, Szekszárdi u. 10/b, Tel: 350 0637 , Fax: 452 0017
email: ferring@ferring.hu

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 19. szám

2002. május 12.

490 Ft

A csernobili reaktorbaleset hatása hazánk lakosságának egészségi állapotára 1003

A hazai lakosság járulékos sugárterhelése a csernobili baleset következtében 1007

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A colostrum és az érett női tej zsírsavösszetétele Magyarországon 1015

A fehérjekutatás a klinikai enzimológiai gyakorlatban: a kreatinkináz és alkalikus foszfatáz enzimek polimorfizmusa 1021

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Ubikinon és más gyökfogók hatása oxidatív stressz okozta károsodásokban 1027

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1033

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1042

KÖNYVISMERTETÉSEK 1044

HÍREK 1045

EMBERI TÚMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

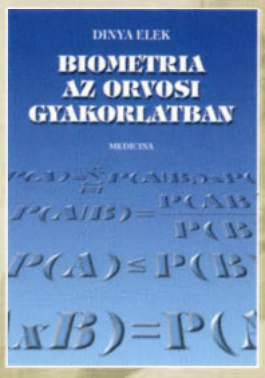
MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 19 • 1001–1048 • 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

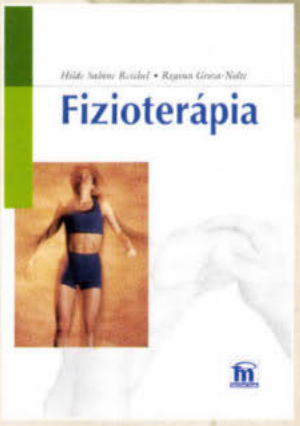
A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegek korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet.
A színes ábrákkal 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 19. szám – 2002. május 12.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., 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., Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), 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 KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 19. szám – 2002. május 12.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 12., 2002. Volume 143. No. 19.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A csernobili reaktorbaleset hatása hazánk lakosságának egészségi állapotára 1003

A hazai lakosság járulékos sugárterhelése a csernobili baleset következtében
Kanyár Béla dr. 1007

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A colostrum és az érett női tej zsírsavösszetétele Magyarországon
Molnár Szilárd, Oláh Szilvia dr., Burus István dr., Decsi Tamás dr. 1015

A fehérjekutatás a klinikai enzimológiai gyakorlatban: a kreatinkináz és alkalikus foszfatáz enzimek polimorfizmusa
Góth László dr. 1021

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Ubikinon és más gyökfogók hatása oxidatív stressz okozta károsodásokban
Fehér János dr., Blázovics Anna dr., Lengyel Gabriella dr. 1027

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1033

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1042

KÖNYVISMERTETÉSEK 1044

HÍREK 1045

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1046

The effect of accident in Chernobyl on the health condition of the population in Hungary 1003

Radiation impact of Chernobyl accident to the population of Hungary
Kanyár, B. 1007

ORIGINAL ARTICLES

Fatty acid composition of colostrum and mature human milk in Hungary
Molnár, Sz., Oláh, Sz., Burus, I., Decsi, T. 1015

Proteomics in clinical enzymology: the polymorphism of creatine kinase and alkaline phosphatase enzymes
Góth, L. 1021

REVIEW ARTICLES

The effect of ubiquinon and other scavengers on the alterations caused by oxidative stress
Fehér, J., Blázovics, A., Lengyel, G. 1027

FROM THE LITERATURE 1033

LETTERS TO THE EDITOR 1042

BOOK REVIEWS 1044

NEWS 1045

A csernobili reaktorbaleset hatása hazánk lakosságának egészségi állapotára

A Csernobili Atomerőmű 1986. április 26-ára virradó éjszakáján bekövetkezett balesete az atomenergetika történetében példa nélkül állóan súlyos következményekkel járt, mind a környezet radioaktív szennyeződésének mértéke és kiterjedése, mind a legsúlyosabban érintett területeken élő lakosság veszélyeztetése tekintetében. Az üzemeltető személyzetnek és a baleset-elhárításban segítségükre sietők személyzetének 31 tagja áldozta életét abban a hősies küzdelemben, amit a tűz megfékezése, a radioaktív anyagok kiáramlásának megakadályozása és a baleset következményeinek enyhítése érdekében kifejtettek. A sérült atomerőmű közvetlen környezetéből több, mint 100 ezer lakost kellett kitelepíteni, a környezet megtisztítása és a hosszú távú baleset-elhárítási feladatok végrehajtása érdekében több százezer személyt kellett mozgósítani, és milliókra tehető azoknak a száma, akik életfeltételeit a lakókörnyezet szennyeződése és az emiatt bevezetett megszorító intézkedések kedvezőtlenül befolyásolták és befolyásolják még ma is.

A tragikus esemény természetszerűen váltott ki izgalmakat, félelmet és nem egy esetben pánikot is az érintett területek lakossága körében, amit csak súlyosbított, hogy az illetékes szovjet szervek késlekedtek a balesetre és annak várható következményeire vonatkozó tájékoztatással. Nem csoda tehát, hogy különböző rémhírek kaptak lábra, sokszor a tömegtájékoztató eszközök „segítő" közreműködésével, amelyek az amúgy is súlyos következmények elleni ésszerű védekezés helyett indokolatlan cselekedetekre ragadtatták a megrémült lakosságot. Ehhez még hozzájárult az a tény is, hogy az alapvető veszélyforrás, a környezetben megjelenő sugárzó anyagok az ember érzékszerveivel nem észlelhetők, ugyanakkor a korszerű mérőeszközök már igen csekély, gyakorlatilag teljesen ártalmatlan mennyiségüket is képesek kimutatni.

A felségterületükön kívül bekövetkező nukleáris balesetek következményeinek elhárítására a legtöbb európai ország nemzeti hatóságai sem voltak kellőképpen felkészülve. Így a rémhírek mellett még az is fokozta a lakosság zavarát, hogy az egymással szomszédos országokban sokszor egymástól eltérő, vagy éppenséggel egymásnak ellentmondó intézkedéseket hoztak.

Ebben a helyzetben számos ország kormánya fordult az illetékes nemzetközi szervezetekhez tanácsot, útmutatást kérve.

Felkészültségünk a nukleáris baleset elhárításra

Nem kétséges, hogy a Csernobili Atomerőmű balesete a magyar szakembereket is váratlanul érte, de nem érte felkészületlenül. Felkészültségük részben a II. világháborút követő fegyverkezési verseny keretében végrehajtott atomfegyver-kísérletek okozta radioaktív környezetszennyezés vizsgálatának, részben – 1954-től kezdődően – az atomenergia békés célú alkalmazása hazai térhódításának tulajdonítható, ami együtt járt megfelelő kutatóbázisok létrehozásával, a szakemberképzés megindításával, együttműködés kialakításával az illetékes nemzetközi szervezetekkel.

A sugárvédelem fejlesztésében és a sugárbalesetek elhárítására való felkészülésben azonban legjelentősebb hatása a paksi atomerőmű létesítésére vonatkozó kormánydöntésnek volt. Tanulmányok készültek az atomerőmű-építési programra történő felkészülés központi feladatairól (1978), a legszükségesebb atomenergetikai kutatásokról (1979), a létesítéssel kapcsolatos környezetvédelmi vizsgálatokról (1980), az atomerőművek országhatáron túli környezeti hatásairól és szabályozásának lehetőségeiről (1983). A kiszemelt telephely környezetében uralkodó sugárzási viszonyok és radioaktivitás alapszintjének felmérésére indított program során, a részt vevő intézmények munkatársai értékes szakmai tapasztalatokat szerezhettek, módszertani fejlesztéseket hajthattak végre, berendezésekhez és műszerekhez juthattak s azokat bejárathatták.

Az 1980. évi I. törvény az atomenergiáról leszögezte: „Az atomenergiát csak olyan módon szabad alkalmazni, hogy az ne károsítsa az emberi életet, a jelenlegi és a jövő nemzedékek egészségét, életfeltételeit, az emberi környezetet és az anyagi javakat." A törvényhez kapcsolódó végrehajtási rendelet pedig előírta balesetelhárítási és intézkedési terv készítésének kötelezettségét. Egy 1982. évi minisztertanácsi határozat Atomerőművi Balesetelhárítási Kormánybizottság létrehozásáról döntött, alig pár hónappal a Paksi Atomerőmű 1. blokkjának üzembe helyezése előtt.

Az Országos Atomenergia Bizottság támogatásával fontos nemzetközi szakmai tanfolyamra került sor 1985-ben Dobogókőn „International Training Course on Health Actions in Case of Radiation Accidents" címmel az Egészségügyi Világszervezet (WHO) Nemzetközi Sugárzáskórtani Együttműködési Központja (ICR), Párizs, valamint az Országos „Frédéric Joliot-Curie" Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet (OSSKI), Budapest együttműködésében.

A balesetelhárítási szervezet működésbe helyezése

Magyar szakemberek először nem hivatalos csatornákon keresztül, finn, svéd és lengyel intézetektől értesültek arról, hogy környezetükben megemelkedett a sugárzás és radioaktivitás szintje, amit – feltételezésük szerint – a Szovjetunió valamelyik atomerőművében

bekövetkezett baleset idézhetett elő. A baleset hivatalos bejelentésére április 28-án este került sor. A Polgári Védelem országos parancsnoka, aki egyben az Atomerőművi Balesetelhárítási Kormánybizottság operatív törzsének vezetője is volt, a Paksi Atomerőművet felügyelő Ipari Minisztérium illetékes munkatársaival egyetértésben, már másnap elrendelte a környezeti sugárzás- és radioaktivitásmérések megkezdését mindazon szervek részvételével, amelyek megfelelő mőeszközökkel és személyzettel rendelkeztek. A mérések csakhamar kiterjedtek az ország egész területére.

A radioaktív anyagokat tartalmazó felhő április 29-ről 30-ra virradóra érte el az ország északi-északnyugati területeit. Az első mérések a környezeti sugárzás intenzitásának és a levegő radioaktív aeroszol koncentrációjának gyors növekedését mutatták. Ezért április 30-ra összehívták a Kormánybizottság Operatív Törzsének és Műszaki Tanácsának legfontosabb tagjait, hogy megvitassák a szükséges teendőket. Ez az operatív csoport azután naponta összeült, áttekintette és értékelte a beérkező adatokat és javaslatokat dolgozott ki a szükségesnek vélt intézkedésekre.

Május 1-jén a munkacsoportot meglátogatta az akkori kormány több tagja, közöttük miniszterelnök-helyettesek is. E látogatás után a kormányszintű döntést igénylő kérdések elbírálását és jóváhagyását az első miniszterelnök-helyettes illetőségi körébe utalták, ami jelentékenyen megerősítette a baleset-elhárítást végrehajtó rendszer működőképességét és hatékonyságát.

Ezt követően egyre több mérőállomásról és egyre több helyen vett környezeti minták (levegő, földfelszín, talaj, csapadék- és felszíni vizek, takarmánynövények) és élelmiszerminták (tej és tejtermékek, zöldségfélék, gabonaneműek, hús és húskészítmények, tojás, méz, készételek és ivóvíz) egyre pontosabb laboratóriumi elemzésének, sőt az emberi testben található radionuklidok meghatározásának az eredményeiről özönlöttek az adatok az operatív csoporthoz.

Tehát a lakosságnak adott tájékoztatók és tanácsok, valamint a lakosság védelmére foganatosított intézkedések nem egyes személyek önkényes döntését, hanem az ország legjobban felkészült intézményeiben, laboratóriumaiban és mérőállomásain dolgozó szakemberek és segéderőik százainak-ezreinek áldozatos munkáját tükrözték. Tevékenységük egyértelműen pozitív megítélése később számos nemzetközi rendezvényen elhangzott. Az ennek alapján hozott intézkedéseket, a lakosságnak adott ajánlásokat és tanácsokat a nálunk nagyobb tapasztalattal rendelkező országok ide látogató szakemberei is elismerték, megalapozottnak és mértéktartónak minősítették.

Nemzetközi szakértői tanácskozás az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szervezésében

A csernobili balesetet követően számos megkeresés érkezett a WHO Genfi Központjához éppúgy, mint annak Európai Területi Irodájához (EURO) sürgős tanácsot kérve a kialakult helyzet veszélyeire, várható következményeire, valamint a nemzeti szinten foganatosítandó intézkedésekre vonatkozóan. A WHO főigazgatója az EURO-t bízta meg a kérések teljesítésével és ún. vészhelyzeti munkacsoport létrehozásával. Ebben nem csak a WHO munkatársai vettek részt, hanem – ideiglenes tanácsadóként – bevonták *D. Beninsont*, a Nemzetközi Sugárvédelmi Bizottság (ICRP) akkori elnökét és *B. Lindellt*, az Egyesült Nemzetek Atomsugárzás Hatásai Tudományos Bizottságának (UNSCEAR) megválasztott elnökét is.

Az EURO munkacsoportja azonnal a tagországok egészségügyi minisztériumaihoz fordult azzal a kéréssel, hogy küldjenek rendszeres tájékoztatást az országukban végzett sugárzás- és radioaktívitásmérések eredményeiről és a tett intézkedésekről. A helyzet bonyolultságára és bizonytalanságára való tekintettel azt is elhatározták, hogy május 6-ára szakértői tanácskozást hívnak össze Koppenhágába, a EURO székházába, amelynek feladata a kialakult helyzet áttekintése, tanácsadás az azonnal szükséges közegészségügyi intézkedésekre és a hosszabb távon várható tendenciákra vonatkozóan. Ez a csoport a meteorológia, sugárvédelem, a sugárzás biológiai hatásai, reaktortechnológia, baleset-elhárítás, közegészségügy és pszichológia területén ismeretekkel rendelkező, vezető szakemberekből tevődött össze. Tanácskozásukon áttekintették a 22 tagországtól befutott jelentéseket, a baleset során kiszabadult radioaktív szennyező anyagok légköri terjedésére vonatkozóan a Finn és a Svéd Meteorológiai Intézet által végzett számítások és előrejelzések eredményeit, a legvalószínűbb sugárterhelési útvonalakat és a várható biológiai hatásokat. Mindezek alapján összefoglalták azokat a következtetéseket és ajánlásokat, amelyeket a WHO/EURO azután a konzultációról készített jelentés formájában eljuttatott tagállamaihoz. Nem kis örömünkre szolgált, hogy ezek az ajánlások minden tekintetben megerősítették az illetékes hazai hatóságok által a lakosság sugárterhelésének csökkentése érdekében hozott intézkedések helyénvaló voltát.

A lakosság egészségére gyakorolt sugárhatás előrejelzése

Fontos következtetése volt az előzőekben említett szakértői értekezletnek, hogy a tagországokban a balesetet követő 10 nap során mért és a WHO-nak jelentett sugár- és radioaktivitásszintek túlságosan alacsonyak ahhoz, hogy korai vagy heveny (ma determinisztikusnak nevezett) sugárhatást okozhassanak. A lakosság járulékos sugárterhelésének következményei tehát legfeljebb késői (ma sztochasztikusnak nevezett) hatások lehetnek, mint a daganatkeltés és genetikai (ma inkább örökletesnek nevezett) hatások, és esetleg teratogén hatások, amelyek bizonyos vonatkozásokban (például küszöbdózis) a determisztikus hatások jellegzetességeit mutatják. Ezeket a hatásokat azonban különféle környezeti és egyéb tényezők is előidézhetik, s így sugaras eredetük ma még csak epidemiológiai vizsgálatokkal mutatható ki. Ráadásul a leukaemia

csak jó néhány éves, a szolid tumorok pedig akár egy vagy több évtizedes latenciaidő után manifesztálódnak. Sugárzás okozta képződésük valószínűsége arányos a dózissal, a dózisfelhalmozódás sebességével, valamint a besugárzott személy nemével és életkorával. A magzat in utero besugárzásának teratogén hatásában legfontosabb paraméternek tűnik, hogy a terhesség melyik időszakában történt az expozíció.

Ezeket a következtetéseket megerősítette az a tájékoztatás, amit a szovjet szakmai delegáció adott a Nemzetközi Atomenergia Ügynökség (IAEA) által Bécsben, 1986. augusztus 25–29. között rendezett ún. Post-Accident Review Meeting-en. Ennek összefoglaló jelentésében olvashatók a következők: „A csernobili baleset egészségi következményei két kategóriába oszthatók: korai, nem sztochasztikus és késői, sztochasztikus hatások. A korai hatások az erőmű személyzetére és a tűzoltókra korlátozódtak, akik a helyszínen és röviddel a reaktor szétrobbanása után voltak sugárterhelésnek kitéve. Kb. 300 személyt szállítottak kórházba, s közülük 203-nál diagnosztizáltak akut sugárszindrómát. – Nem észlelték a heveny sugárbetegség tüneteit az erőművet körülvevő 30 km-es övezetből kimenekített 135 000 emberen. A rendelkezésre álló információk alapján úgy tűnik, hogy az elkövetkező 70 esztendő alatt ezen személyek között a késői sztochasztikus egészségkárosodások (rák) gyakorisága valószínűleg nem növekszik nagyobb mértékben, mint kb. 0,6%-kal. A Szovjetunió egyéb európai régióiban élő lakosság soraiban pedig ez az arányszám várhatóan nem haladja meg a 0,15%-ot, sőt inkább alacsonyabb, 0,03% nagyságrendű lesz. A pajzsmirigyrák okozta mortalitás relatív növekedése elérhet 1%-ot."

Ezeknek az előrejelzéseknek a megalapozottságát és helytállóságát azután – egyetlen kivételtől eltekintve – számos nemzetközi szervezet és intézmény bizonyította az általuk indított kutatási, segélyezési és egyéb programok keretében, köztük az UNSCEAR, a WHO, a Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet Nukleáris Energia Ügynöksége (OECD/NEA), az Európai Közösségek (EC), a Nemzetközi Sugárvédelmi Szövetség (IRPA), a Nemzetközi Rákellenes Unió (UICC), a Nemzetközi Rákkutatási Ügynökség (IARC), a Nemzetközi Alkalmazott Rendszerelemzési Intézet (IIASA), a Nemzetközi Élettudományi Intézet (ILSI) stb. Több ilyen szervezet rendezett tudományos konferenciát a csernobili balesettel kapcsolatos programjaik és tevékenységeik eredményeinek áttekintésére, illetve tett közzé összefoglaló jelentést ezekről a kérdésekről, rendszerint kapcsolódva a baleset valamelyik kerek évfordulójához.

Az egyetlen, de bizonyos fokig sokkoló hatású kivétel volt a pajzsmirigyrákesetek robbanásszerű megszaporodása a gyermekkorukban (vagy in utero) exponált személyek körében a korábbi Szovjetunió 3 érintett utódállamának legjobban szennyezett területein, ami jóval nagyobb arányú volt, mint a korábbi ismeretek alapján várható. Ilyen gyakoriságot és ennyire rövid latenciaidőt más exponált népcsoportokban nem észleltek. Ezért feltételezik, hogy az ionizáló sugárzás és az életkor mellett egyéb tényezők is csaknem biztosan befolyásolják a kockázat mértékét, olyanok mint az endémiás golyva, az átlagosnál gondosabb szűrővizsgálatok, a ^{131}I-nél is rövidebb élettartamú, tehát gyorsabban bomló jódizotópok jelenléte, a korábban becsültnél nagyobb sugárterhelés, esetleg genetikai praedispositio. Az 1990–1998 közötti időszakban több, mint 1800 gyermek- és ifjúkori pajzsmirigyrákesetet regisztráltak Fehéroroszország, az Orosz Szövetségi Köztársaság és Ukrajna területén. A gyermekkori pajzsmirigyrák gyakoriságának ilyen növekedését más országokban nem észlelték.

Ezen ismeretek birtokában, valamint a napi sajtóban időről időre megjelenő, s a baleset hazai áldozatairól szóló hírek, tudósítások hatására, joggal merült fel az igény nálunk is, hogy a baleset 10., majd 15. évfordulója alkalmából tekintsük át a baleset okozta radioaktív környezetszennyezés mértékére és területi eloszlására, a lakosság sugárterhelésének nagyságára és az ennek tulajdonítható egészségi ártalmakra vonatkozóan rendelkezésre álló, hiteles információkat, és vonjuk le a jövő számára fontos következtetéseket és tanulságokat.

A 15. évforduló közeledtével a Magyar Tudományos Akadémia 3 bizottsága rendezett tudományos konferenciát az Akadémia székházában 2001. március 20–22. között. A rendezésben az MTA 3 főhivatású kutatóintézete, 6 országos hatáskörű szerv vagy intézmény – közöttük az Országos Atomenergia Hivatal (OAH), amely kulcsszerepet játszott a rendezvény programjának összeállításában, előadóinak felkérésében, kiadványainak előkészítésében és műszaki feltételeinek megteremtésében –, 9 egyetem egy-egy tanszéke vagy intézete és 8 tudományos szervezet, illetve szakcsoport működött közre. A konferencia előadásait követő hozzászólásokban, majd az Eötvös Lóránd Fizikai Társulat Sugárvédelmi Szakcsoportjának évzáró rendezvényén ismételten elhangzott, hogy a csernobili baleset hazai következményeinek megítélését bizonyára jelentős mértékben és negatívan befolyásolja, hogy az atomenergia hasznosítását olyan sajnálatos események kísérték, mint Hirosima és Nagaszaki atombombázása, atom-tengeralattjárók katasztrófája és korábbi nukleáris balesetek. Az atomenergiával szemben a közvéleményben kialakult idegenkedés – amit az antinukleáris propaganda időről időre még tovább erősít – olyan jelenségekben is megnyilvánul, mint az, hogy az eredetileg nukleáris mágneses rezonanciának (NMR) ismert, korszerű diagnosztikai eljárást ma már csak mágneses rezonanciaként (MR) emlegetjük. Sajnos, a magyar orvostársadalom sem mentes a tévhitektől. Ezért született az a javaslat, hogy a legutóbbi tudományos konferencián elhangzott orvos-egészségügyi előadások szerkesztett változatait tegyük széles körben hozzáférhetővé az Orvosi Hetilap hasábjain. Tesszük ezt abban a reményben, hogy a cikksorozat hasznos információkkal egészíti ki a gyakorló orvosok és más egészségügyiek szakmai ismereteit, és megnyugtató választ ad a lakosság részéről felmerülő kérdésekre, eloszlatja az indokolatlan félelmeket, kételyeket és aggodalmakat.

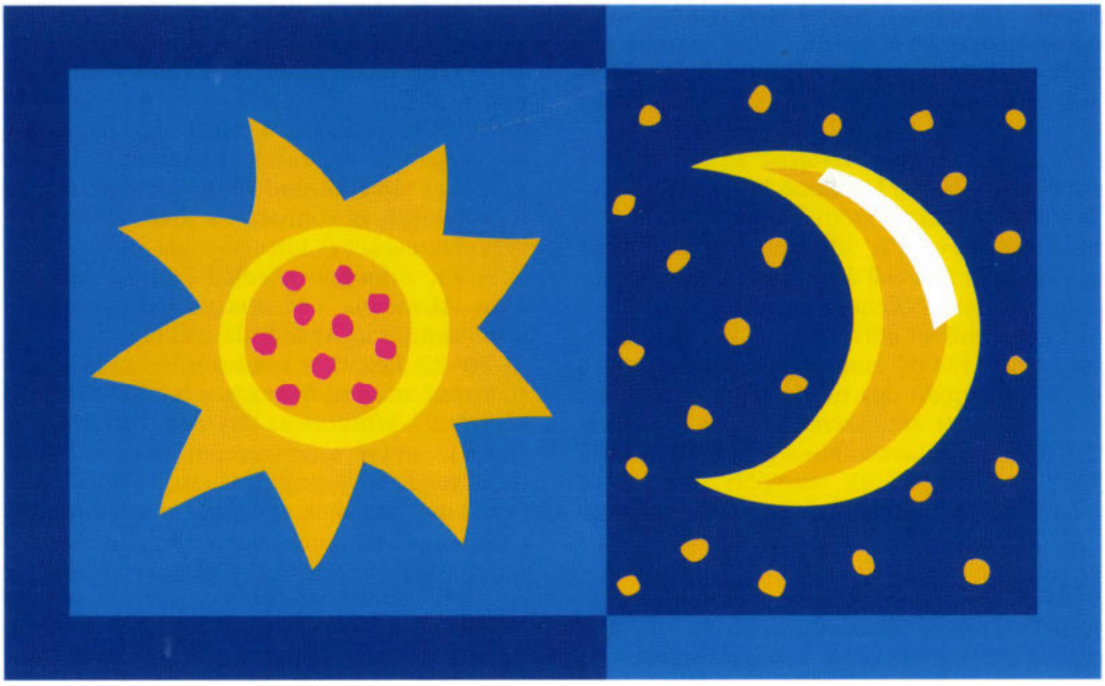
Ezúton is szeretnénk köszönetünket kifejezni az Orvosi Hetilap szerkesztőségének az összesen 7 közleményből álló sorozat közzétételének felvállalásáért.

Szerkesztőségi közlemény

Neupogen®

filgrastim

G-CSF



Az optimális kemoterápia támogatására...

NEUPOGEN®

30 millió NE és 48 millió NE/0,5 ml injekció előretöltött fecskendőben, valamint sc./iv. injekció

Rövidített alkalmazási előirat:

Hatóanyag: G-CSF (humán granulocytakolónia-stimuláló faktor). Filgrastimum 300 mikrogramm (30 millió NE), 480 mikrogramm (48 millió NE). **Javallatok:** A neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére, rosszindulatú folyamatok miatt citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeken, valamint őssejtek csontvelőből perifériás vérbe történő mobilizálására. **Ellenjavallatok:** A készítménnyel szembeni túlérzékenység, Kostmann szindróma. **Adagolás és beadási mód:** Szokásos citotoxikus kemoterápia esetén az ajánlott adag 0,5 millió NE (5 mikrogamm)/ttkg/nap. Myeloablatív terápiát követő csontvelő átültetés esetén az ajánlott kezdő dózis 1,0 millió NE (10 mikrogramm)/ttkg/nap 30 perces iv. infúzióban, vagy egyszeri sc. injekcióban adva. Az első adag injekció nem adható be a citotoxikus terápiát vagy a csontvelőtranszplantációt követő 24 órán belül. A neutrofil mélyponton történt túljutás után a Neupogen napi adagját a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni. **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatás az általános csont- és izomfájdalom. Részletesen lásd az alkalmazási előiratban. **Gyógyszerkölcsönhatás:** A citosztatikus kezelés napján alkalmazott Neupogen biztonságossága és hatékonysága nem ismert. 5-fluorouracillal együtt adva a neutropenia súlyosbodhat. **Figyelmeztetés:** A Neupogen biztonságosságára terhes nőkön és szoptatás ideje alatt nincs adat. **Eltarthatóság:** 2 év 2-8 °C-on. **Csomagolás:** 5 db 1 ml-es ampulla (30 millió NE) és 5 db 1,6 ml-es ampulla (48 millió NE), valamint 5x0,5 ml előretöltött fecskendő + 5x1db steril injekciós tű (30 millió NE és 48 millió NE). **Gyártja:** F. Hoffmann - La Roche Ltd. OGYI eng.sz.: 1908/41/2000.

Részletesen lásd az alkalmazási előírást.

További információval rendelkezésre áll:

Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

Roche

A hazai lakosság járulékos sugárterhelése a csernobili baleset következtében

Kanyár Béla dr.

Veszprémi Egyetem, Mérnöki Kar, Radiokémia Tanszék, Veszprém (tanszékvezető: Kanyár Béla dr.)

A csernobili balesetből származó sugárterhelés-járulék elsősorban az 1986 április végén, május elején a légköri áramlatokkal hozzánk eljutott ^{131}I, ^{134}Cs és ^{137}Cs radionuklidoktól származott. A talaj, a növényzet és más felületek szennyeződését a levegő aktivitáskoncentrációja mellett erősen meghatározta a csapadékkal arányos nedves légköri kihullás. Ezért a csapadék heterogén földrajzi eloszlása miatt a talaj, az élelem, majd a lakossági sugárterhelés-járulék is igen nagy eltéréseket mutatott hazánk területén. A szennyezettség az észak-nyugati részen és a főváros környékén, nagy területekre átlagolva közel 5-ször nagyobb volt, mint a Duna–Tisza közén. A kisebb területekre, például falvakra átlagolt értékek szóródása ennél is nagyobb volt. A balesetet követő 15 év során a hazai lakosság átlagos egyéni effektív dózisjáruléka – a külső dózis és a belső, lekötött effektív dózis összege – 0,30 mSv, miközben a háttérsugárzás évi átlagos értéke 2,5–3 mSv. A csernobili járulék nagyobb része a szennyezett földfelszín külső sugárzásától származik (0,19 mSv), az élelmiszer-fogyasztástól pedig kb. 0,10 mSv lekötött effektív dózis becsülhető. A levegő külső sugárzása, inhalációja és az ivóvíz a teljes járuléknak csak 3–5%-a. A balesetet követő napokban a rövid élettartamú, de nagy dóziskonverziós tényezővel rendelkező ^{132}I határozta meg a hazai dózisjárulékot – mely rövid ideig a természetes eredetűnek 2–10-szerese volt –, hetekkel utána a ^{131}I, majd 1986 őszétől a hosszú élettartamú ^{134}Cs és ^{137}Cs radionuklidok. A nemzetközi szervezetek, elsősorban az ENSZ Atomsugárzás Hatásai Tudományos Bizottsága által koordinált elemzés alapján Európában hazánk a közepesen szennyezett országok közé sorolható. A korai felmérések – így a hazai is – rendszerint kissé nagyobb sugárterhelést prognosztizáltak, mint amekkora később megfigyelhető volt.

Kulcsszavak: radioaktivitás, baleset, környezet, dózisbecslés

Radiation impact of Chernobyl accident to the population of Hungary. Due to the nuclear accident at Chernobyl in April 1986, the atmospheric transport spread the released radioactivity throughout the whole Europe. The initial plume moved into the north-western direction and a portion of this plum turned to west and later on to south-west. The central European countries including Hungary became affected in 29-30 April. The release during the last period (5-7 May) was directed to Romania, Bulgaria and Greece. In addition to the main trajectories of the atmospheric transport, the local meteorological conditions with winds of different directions at various altitudes, rainfalls etc. produced a very complex deposition pattern in Central Europe. The contamination of the soil surface and vegetation were strongly influenced by the wash-out of the radioactive materials from the local air. Due to the high geographical variation of the rains the surface contamination provided a similar heterogeneity among the territories of the country. The northern-west part and the region of the capital Budapest became nearly 5 times higher contaminated than the middle part of the country. Radiation doses of the population have been provided by activity concentrations in air, soil, vegetation, foods etc. and the external dose rates, mainly due to the surface contamination by the isotopes of ^{131}I, ^{134}Cs and ^{137}Cs. The average effective dose contribution received by the individuals (adults) in Hungary during the 15 years following the accident has been assessed to be 0.30 mSv while the annual dose from the natural background is 2.5-3 mSv. Contribution to total dose from the internal pathway (committed effective dose) resulted about 0.10 mSv and the external radiation provided 0.19 mSv. The contributions of the external exposure from the contaminated air and inhalation are less than 5% of the total one.

Key words: radioactivity, accident, environment, dose assessment

Az 1986 áprilisi csernobili nukleáris baleset során a környezetbe, elsősorban a levegőbe került radionuklidszennyeződés (11, 24, 26) szétterjedését alapvetően a légköri viszonyok, a szélirány, szélsebesség, csapadék stb. határozták meg. A forrás helyén kezdetben északi-északnyugati irányú légáramlás uralkodott, majd a radioaktív felhő egy része nyugatra fordult, és a kibocsátás megfékezése előtti napokban, május 5–7. között már délnyugat, Románia, Bulgária és Görögország irányába terjedt (24).

Hazánkat először a nyugat felé indult, majd a lengyel és szlovák területeken délre elágazó légköri szennyeződés érte el, azaz kezdetben (április 29–30-án) az ország északi-északnyugati területei szennyeződtek (4, 23). A 10 napig tartó kibocsátás második felében viszont a Csernobiltól délnyugati, majd déli irányba forduló áramlat szennyezte az ország területét. A domináló légáramlatok mellett a helyi légköri és földrajzi viszonyok szintén nagymértékben befolyásolták a levegő radionuklidszennyezettségét. A kibocsátás időbeli változása (az első és utolsó napokban volt intenzívebb), a hozzánk különböző irányból érkező és eltérő mértékben szennyezett légáramlatok miatt a levegőben mért aktivitáskoncentráció értékei néhányszoros ingadozást mutattak április végén, május elején. Május közepétől alapvetően csak a talajról és más felületekről reszuszpendálódott anyag szennyezte a levegőt.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

A felszíni kihullást és így a növényzet, a talaj és más felületek szennyezettségét a légköri aktivitáskoncentráció időbeli integráltja mellett befolyásolta a radioaktív anyag fizikai-kémiai formája (gáz, aeroszolokhoz kötött, szerves kötés stb.), de különösen a csapadék mennyisége. Az esővel kimosódó radioaktivitás révén a helyi csapadékviszonyokat tükröző, nagyfokú területi szennyezettségingadozásokat lehetett mérni, egymástól csupán 10–20 km távolságban lévő területeken a felszíni szennyeződés többszörös eltérései fordultak elő.

A meteorológiai viszonyok gyors változása és földrajzi heterogenitása miatt az egymástól viszonylag távol (50–100 km) elhelyezkedő légköri megfigyelő állomások mérésein alapuló előrejelzések rendszerint nagy bizonytalansággal rendelkeztek.

A sugárterhelés, a sugárzás dózisának összetevői

A katasztrófa során kiszabadult és hozzánk eljutott radionuklidok (^{95}Zn, ^{103}Ru, ^{131}I, ^{132}Te, ^{134}Cs, ^{137}Cs, ^{140}La, ^{141}Ce stb.) nagy része radioaktív bomlása során csupán β- és γ-sugárzást bocsát ki (11, 22). Az α- és neutronsugárzó izotópok – például ^{239}Pu, ^{241}Am – mennyisége egyrészt kicsi volt, másrészt már a közelben kihullottak (22, 24). A β- sugárzás hatótávolsága levegőben néhány m, a γ-sugárzás nagyobb hányada pedig 200–300 m távolságon belül nyelődik el. A testszövetben a sűrűség arányában kb. 1000-szer kisebbek ezek a távolságok.

Az ember sugárterhelése egyrészt az őt körülvevő radioaktív anyagtól, mint külső sugárforrástól *(külső dózis)*, másrészt pedig a belégzéssel, ill. élelmiszerfogyasztással, ivóvízzel a szervezetébe került radionuklid sugárzásától származik *(belső dózis)*. A környezet, a lakosság esetén a sugárterhelés jellemzésére rendszerint az *effektív dózis* (20, 29) mennyiségét használjuk, melynek egysége a sievert (Sv).

A radionuklid kémiai hordozója általában a környezetben történő mozgása, migrációja, majd a felszívódása és kiválasztása szempontjából lényeges (15).

Kissé részletezve a sugárterhelés összetevőit és a besugárzási útvonalakat megállapíthatjuk, hogy az embert körülvevő szennyezett levegőből a következő expozíciók lehetnek:

– *levegő külső sugárzása, dózisa* (a hatótávolságok miatt a γ-sugárzás rendszerint az egész testre, a β-sugárzás csupán a bőrre és szemre hat),

– *inhalációs dózis* (a belélegzett levegőből felszívódó radioaktív anyag sugárzása révén).

A talaj és más felületetek szennyezettségéből származó

– *felszín külső sugárzása, dózisa,* valamint az ivóvíz- és élelmiszer-fogyasztással a szervezetbe kerülő radionuklidok ún.

– *lenyelési dózisa.*

A fentiek mellett lehetnek speciális útvonalak, például a fürdőző, vízi sportoló esetén a szennyezett víz külső sugárzása, sőt további részletek is megkülönböztethetők (20, 28–30). Továbbá a belső sugárterhelés esetén a dózis függ attól, hogy a radionuklid mennyi ideig és a szervezet melyik szövetében, szervében tartózkodik, vagyis az anyagcserétől és a fizikai felezési időtől egyaránt. Ekkor rendszerint a belélegzett, ill. lenyelt izotóptól egy egész élettartamra vonatkozó sugárterhelést (ún. *lekötött effektív,* vagy *lekötött egyenérték dózist*) vesszük figyelembe (20, 29).

Belátható, hogy a dózis mindig arányos a szennyezettséggel, felületek esetén a felszíni aktivitáskoncentrációval (egysége $Bq.m^{-2}$), a levegő külső és inhalációs dózis esetén a térfogati koncentrációval ($Bq.m^{-3}$), a lenyelési dózis pedig az élelem fajlagos aktivitáskoncentrációjával ($Bq.kg^{-1}$). Ezen kívül a külső dózis arányos az ott-tartózkodás időtartamával, a belső pedig a belélegzett levegő, ill. fogyasztott élelmiszer mennyiségével. Az arányossági tényezők, a *dóziskonverziós együtthatók* táblázatokban megtalálhatók a besugárzási útvonalak, a radionuklidok és szükség esetén a kémiai hordozók szerint (15, 20). Mivel azonos környezeti szennyeződések esetén a belső dózis függ az egyén anyagcseréjétől (felszívódástól stb.) is, mind az inhalációs, mind a lenyelési dózisállandók korfüggőek, csecsemőknél esetenként akár 10-szer nagyobb lehet a dóziskonverziós tényező (20).

A külső dózis általában közvetlenül mérhető, a belső dózis viszont csupán a fogyasztott élelem mért aktivitáskoncentrációjából, vagy az egész test aktivitásának méréséből számolható. Utóbbi általában pontosabb, hiszen a szervezetben tartózkodó radionuklidok aktivitását és nem a majd fogyasztandó élelemben lévők mennyiségét mérjük (2, 30).

A lakossági sugárterhelés-járulék értékei

Mivel a szennyezettség a légköri mozgással érkezett hozzánk, kezdetben elsősorban a levegő külső sugárzásából és az inhalációból eredő dózis lehet meghatározó, majd a már a talajra kihullott és ott felgyülemlő, hosszabb ideig akkumulálódó radioaktív anyag külső sugárzása. Napokkal, hetekkel később pedig a szennyezett növényzet (például szabadban termesztett saláta, sóska, paraj) közvetlen, ill. a szennyezett zöldtakarmánnyal etetett tehén tejének, húsának, a baromfi tojásának fogyasztása révén az ember szervezetébe került radioaktív izotóp dózisjáruléka is lényeges (3, 8, 13, 16, 28). A radionuklidok közül az első napokban a viszonylag nagy mennyiségben érkezett, de igen rövid élettartamú ^{132}Te (felezési ideje T = 78 óra), ill. annak leányeleme, a ^{132}I (T = 2,3 óra), majd néhány napon keresztül a ^{131}I (8,0 nap) és végül a hosszú felezési idejű ^{134}Cs (2,1 év) és ^{137}Cs (30 év) határozta meg az egyéni sugárterhelést. Ezek közül is csak az utóbbi három, a ^{131}I és a két radiocézium eredményezte a teljes dózis kb. 90%-át, a többi (^{90}Sr, ^{103}Ru, ^{140}La stb.) dózisjáruléka ezekhez képest is elhanyagolható volt.

A hazai lakosság része az akkor Csernobilhoz közel tartózkodó, munkavállalás és más szolgálat révén oda került személyek is. Ezen nagyon speciálisnak tekinthető esetek elemzéséhez azonban igen részletes lokális információra van szükség, az események többsége már nem rekonstruálható, és az adatok bizonytalansága miatt a belőlük levonható következtetések igen sok vitára adtak, s ma is adnak lehetőséget, elsősorban a napi sajtó szintjén. Ezen esetek elemzése túlmutat a jelen feladat, egy környezeti sugárvédelmi összefoglaló készítésénél, talán esettanulmányok formájában elemezhetők (10).

A levegőből eredő külső és inhalációs dózis

A fővárosban április végétől május 9-ig (ameddig az eső ki nem mosta a levegőből a radioaktív szennyezőket) a következő levegő aktivitáskoncentráció időintegrál értékeket mértek: ^{131}I esetén 38 és ^{137}Cs esetén pedig 3,5 Bq.nap.m^{-3} (2, 4, 8, 27). A jódizotópok nagyobb része (50–60%) gőz alakban volt jelen, az aeroszolhoz kötődött mennyisége 30–40%, a maradék pedig szerves formában fordult elő (8, 27). A levegőaktivitás mérésének hibája, valamint a fővároson belüli szórása 50%-ra becsülhető. A viszonylag hiányos kezdeti, később kiegészített mérések alapján az országos átlagérték a fővárosi aktivitáskoncentrációk kb. fele.

Mivel a baleset során kikerült ^{134}Cs aktivitása pontosan a fele volt a ^{137}Cs mennyiségének, kezdetben a ^{134}Cs-szennyezettségek is éppen fele akkorák voltak, mint a ^{137}Cs-aktivitások, amit a helyszíni mérések is megerősítettek. Kissé gyorsabb bomlása miatt a ^{134}Cs aktivitásaránya évekkel később csökkent.

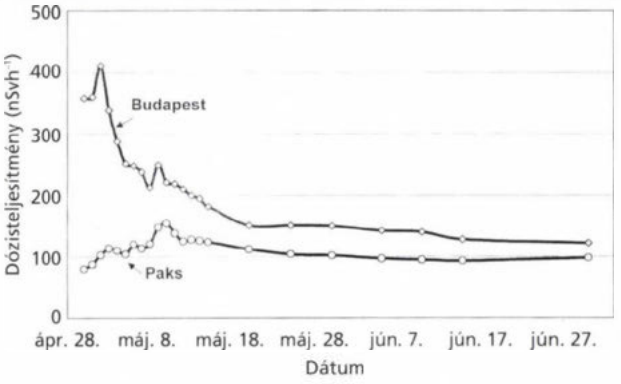
Az épületek megszűrik a levegőt, ezért a benttartózkodás során általában kisebb a járulék mint a szabadban. Mindezek figyelembevételével készültek az *1. táblázat* dózisbecslései felnőttek esetén. Gyermekek alacsonyabb légzésteljesítménye miatt az inhalációs dózisjárulékuk átlagosan kisebb, akkor is, ha például a ^{131}I inhalációs dóziskonverziós tényezője nagyobb (16, 19, 20).

1. táblázat: Csernobili átlagos egyéni effektív dózisjárulékok µSv (mikrosievert) egységben, a besugárzás útvonala és a radionuklidok szerinti csoportosításban. A többi nuklid hozzájárulása kb. 10%-kal növeli az összegeket

Besugárzási útvonal	^{131}I	^{132}I	^{134}Cs	^{137}Cs
Levegő, külső	0,014	0,048	0,0032	0,0023
Inhaláció, belső	4,6	0,012	0,081	0,110
Földfelszín, külső	1,4	3,7	47	108
Élelmiszer, ivóvíz, belső (egésztest mérésből)	25	< 1	27	40

A talaj és más felületektől származó külső dózis

A légkörből a talajra kihulló és felgyülemlő radioaktivitás dózisnövelő hatása közvetlenül is jól mérhető a földfelszíntől 1 m magasságban. Az *1. ábra* az Országos Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet (21, 27), valamint a Paksi Atomerőmű (12) mérése alapján, a dózisteljesítmények napi átlagértékeit mutatja. A baleset előtti ún. *természetes háttértől* eredő dózisteljesítmény Budapesten 90–100 nSv.h^{-1}, Pakson ennél valamivel kisebb, 80–90 nSv.h^{-1}. A háttér egy része (kb. 30 nSv.h^{-1}) a kozmikus, a többi pedig a talajban található, természetes eredetű, milliárd éves felezési idejű radionuklidok (^{40}K, ^{238}U stb.) bomlásával keletkező sugárzás járuléka. Látható, hogy a csernobili baleset következményeként Budapesten rövid ideig a háttér 4–5-szörösét is mérték, míg Pakson sokkal kisebb volt a maximális érték és később is jelentkezett. A két görbe összehasonlítása is jelzi az alig 100 km távolságon belüli földrajzi szóródást.



1. ábra: Nagynyomású ionizációs kamrával mért talajfelszíni (elsősorban γ-) sugárzás külső dózisa Budapesten és Pakson (12, 21, 27)

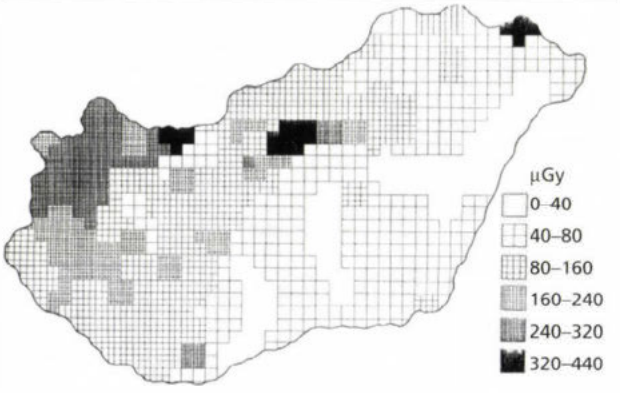
A mért dózisteljesítmény nagyobb része az első 2–3 napban a ^{132}I, majd később a ^{131}I és a ^{137}Cs talajfelszíni akkumulációjából eredt. Júliustól, amikor már a ^{131}I is elbomlott, egyértelműen a ^{134}Cs és ^{137}Cs felszíni sugárzása határozta meg a mért értékeket. (Megjegyezzük, hogy a ^{134}Cs mag egy bomlásra két γ-kvantumot bocsát ki, s ezért kezdetben külső dózisjárulékà közel ugyanakkora, mint a ^{137}Cs izotópé, annak ellenére, hogy aktivitáskoncentrációja fele.)

Egyrészt a radiocézium lemosódása a talajról, bemosódása a talaj mélyebb rétegeibe – különösen a talajművelést, például szántást követően – és a felsőbb rétegek sugárelnyelése, valamint a radioaktív bomlás miatt fokozatosan csökken a külső dózisteljesítmény-járulék. Néhány hónap múlva a természetes háttér 1–2 óránkénti, akár 20%-os ingadozása mellett már direkt módon alapvetően nem, vagy csak igen nehezen különíthető el a csernobili hatás. Jó energiafelbontású, félvezető detektorral a talaj ^{134}Cs- és ^{137}Cs-tartalma még évekkel később is mérhető a szabadban, in situ körülmények közt. Ebből azután számolható a dózisteljesítmény, melynek jelenlegi értéke óránként 1–5 nSv.

Amennyiben az *1. ábra* görbe alatti területeit meghatározzuk, akkor az 1986. május-július közötti 3 hónapra kiszámított csernobili dózisjárulék Budapesten 130 µSv, Paks környékén pedig 45 µSv. Mivel a háttér külső dózisának 3 havi értéke kb. 80 µSv, a külső járulék Budapesten kissé nagyobb, Pakson pedig kisebb a háttér 3 havi értékénél. Viszont ha a sugárvédelemi korlátozásban rendszerint mérvadó 1 éves értékeket nézzük, akkor a háttér külső dózisa

320 μSv, miközben a csernobili járulék legfeljebb 2-szeresére nő, azaz Budapesten is kisebb lesz. Az ember idejének csak kb. 20%-át tölti a szabadban, a többit épületben, ahol az épület szűrő hatása, a falak sugárelnyelése érvényesül, és a fentieknél kisebb lesz a csernobili szennyezettség emberre vonatkozó átlagos dózisjáruléka (kb. harmada), azaz a baleset utáni egy évben 40–90 μSv. Később a csernobili külső járulék fokozatosan csökkent, az első évet követően 40–50%-ra.

Az országos területi szóródást a *2. ábrán* látható értékek jellemzik (21, 27). A termolumineszcens dózismérőkkel, az országos meteorológiai állomásokon 123 ponton, 3 hónapi expozícióval mért külső dózisok jellemzik a talajra került radioaktivitást, annak országos eloszlását. Látható, hogy az északnyugati és főváros környéki részek szennyezettsége az átlag felett van, míg az ország középső, de különösen az Alföld keleti része kevésbé szennyezett. A Mecsekben és más helyeken található nagyobb értékek, foltok alapvetően a nagyobb helyi csapadék következményei. Mivel ezek a mérések is a szabadban történtek, az emberi sugárterhelés kisebb a térképen szereplő értékeknél.



2. ábra: A talajfelszíni aktivitástól származó külső dózisjárulék földrajzi eloszlása, a 123 ponton elhelyezett termolumineszcens detektorokkal mért értékek alapján (21, 27)

Más, például hordozható eszközökkel, mozgó laboratóriumokkal végzett helyszíni, talaj mintavételezéssel kapott laboratóriumi mérések, moszatok vizsgálata (5) alapján hasonló országos kép alakult ki. Természetesen vannak ettől kismértékben különböző eredmények, eloszlások is, például esetenként a talaj ^{137}Cs aktivitáskoncentrációjára a délkeleti országrészben nagyobb értéket mértek, mint az ország közepén.

Mindezek alapján az *1. táblázat* összefoglalóan tartalmazza az átlagos lakossági dózisjárulékokat a fontosabb besugárzási útvonalak és radionuklidok szerinti bontásban. A 95%-os konfidenciaintervallum az esetek többségében az átlagértékek fele és háromszorosa közé becsülhető. Részletesebb bontások, például falusi és városi körülmények, ill. korosztályok szerinti csoportosításokban is készültek elemzések (9, 14, 16), ezek bizonytalansága az előzőeknél is nagyobb.

Az élelmiszer- és ivóvízfogyasztásból eredő belső dózis

A pajzsmirigyben akkumulálódó ^{131}I elsősorban a tejfogyasztás révén került a szervezetünkbe. Így természetes, hogy ahol 1986. május első 2 hetében nagyobb volt a kihullás a takarmánynövényekre, zöldtakarmánnyal etették a tejelő állatokat és sok tejet fogyasztottak, ott nagyobb pajzsmirigy-, s ebből következően nagyobb effektív (egésztest) dózisjárulék becsülhető. Ennek csökkentésére erre az időszakra nálunk is legeltetési, ill. zöldtakarmány-etetési tilalmat rendeltek el, igaz a takarmányellátás nehézségei miatt a tilalom betartatása, hatékonysága csupán 50%-ra becsülhető (17, 27). Ha a tejből később fogyasztható sajtot és más terméket készítettek – azaz késleltették fogyasztását –, akkor a viszonylag rövid élettartamú radiojód (T = 8,0 nap) dózisnövelő hatása szinte elhanyagolható volt.

A hosszabb élettartamú ^{134}Cs és ^{137}Cs egyrészt a tej, de nagyobb mértékben a hús és az őszi búzából készült pékáruk (kenyér stb.) fogyasztása révén került az ember szervezetébe. Ugyanis az őszi búza május elején már viszonylag nagy felületű zöldrésszel rendelkezett, a légköri kihullást nagyobb arányban fogta fel, mint például az alig kinövő tavaszi vetésű gabona.

Gyors lenyelés és felszívódás esetén a radiocézium csökkenése az emberi szervezetben kéttagú exponenciális függvénnyel jól leírható, melyben a gyorsabb szakasz nagysága kb. 15%, a lassúbbé pedig 85%. Felnőttek esetén a gyors szakasz biológiai felezési ideje 2–3, a lassúé 50–100 nap, gyermekek anyagcseréje kissé gyorsabb.

Az emberbe került radionuklidok aktivitásának meghatározása (egésztestmérés) segítségével becsült dózisjárulékok radioizotópok szerinti megoszlásban az *1. táblázat* utolsó sorában láthatók. Meg kell jegyezni, hogy ha az élelmiszer aktivitásának mérése és a fogyasztás alapján számoljuk a dózist, akkor 2-szer nagyobb értékeket kapunk (8, 9, 16). Az eltérés a következő két indokkal magyarázható: egyrészt, a hazai fogyasztás kisebb volt, mint azt becsülték – hasonlóan, mint a legtöbb európai országban készült felmérésben –, másrészt a radioaktív anyagok egy része (esetleg akár 50%-a) nem szívódott fel a gyomorból és béltraktusból, holott a lenyelési és inhalációs dóziskonverziós tényezők ezen esetekben teljes felszívódással számolnak.

A hazai felszíni- és ivóvizekben alacsony volt a csernobili eredetű radionuklidszennyeződés, az ebből eredő sugárterhelés-járulék legfeljebb 2–3%-a a teljesnek (16, 25).

A *táblázat* szerint 15 év elteltével, felnőtteknél a belső sugárterhelés (pontosabban a lekötött effektív dózisjárulék) nagyobb része a ^{137}Cs lenyeléséből származik. A táblázatban nem szereplő pajzsmirigyterhelés (lekötött egyenértékdózis a ^{131}I izotóptól) közel 1,5 mSv, aminek nagyobb részét a baleset első hónapjában kaptuk. Gyermekek esetén ennek 5–10-szerese az átlagos érték. Másrészt ismeretes, hogy egy-egy *in vivo* izotópdiagnosztikai vizsgálat hasonló, vagy ennél is nagyobb sugárterheléssel jár, és a nem-

zetközi ajánlások is csak 50–100 mSv-t meghaladó pajzsmirigydózis esetén javasolnak védelmi intézkedést, például jódprofilaxist (13,20,30).

A hosszabb felezési idejű radiocézium beviteléből számolt járulék felnőtteknél közel 0,07 mSv effektív dózis, viszont gyerekek esetén ez az érték általában csupán néhány %-kal nagyobb (16,27).

A fizikai felezési idők alapján a következő években csupán a ^{137}Cs-tól eredő dózisjárulék növekedésével lehet számolni, igaz ez is csak igen kis mértékű, elsősorban a talajban akkumulálódott és abból történő növényi felvétel, majd a fogyasztás révén (15, 17).

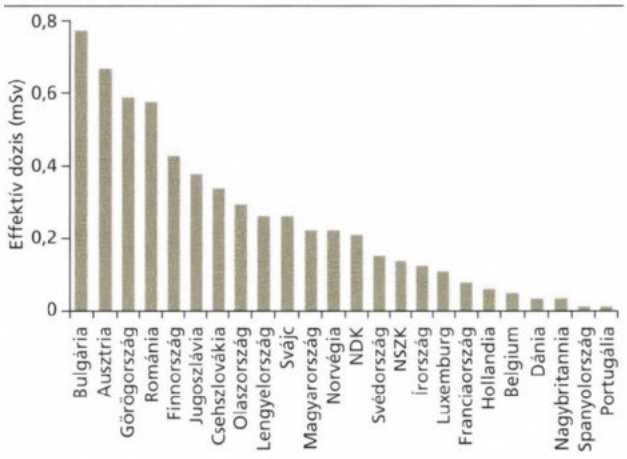
A belső sugárterhelésnél nagyobb hozzájárulást jelent a talajfelszíni külső sugárzás dózisa (összesen közel 0,19 mSv), szintén elsősorban a ^{137}Cs-sugárzásától. Ennek átlagos értéke gyakorlatilag már nem növekszik, hiszen a radioaktív bomlás mellett a talajban egyre mélyebbre kerül a radioaktív anyag, és sugárzása a felette lévő rétegekben elnyelődik.

A levegő külső sugárzása és az inhalációs dózis járuléka már a balesetet követő első hónapban is sokkal kisebb volt, mint a földfelszíni külső és a fogyasztásból eredő belső járulék. Hangsúlyozzuk, hogy az egyéni tartózkodási, fogyasztási stb. szokások, a lokális szennyeződés heterogenitása többszörös eltéréseket is eredményeztek a táblázat átlagos értékeihez képest.

A táblázat eredményeit a természetes háttér ismeretében is célszerű értékelni. Ugyanis a háttér effektív dózisa átlagosan évi 2,5–3 mSv, ennek közel fele a ^{238}U bomlási sorában keletkező ^{222}Rn gáz és annak leánytermékeinek (^{218}Po, ^{214}Bi stb.) belégzéséből származik (13, 15, 30), továbbá a kozmikus sugárzás, a ^{40}K és ^{226}Ra talajfelszíni külső, valamint a ^{40}K-nek az élelemmel történő inkorporációjából eredő belső dózisa is hozzájárul a háttér teljes dózisához (13, 15).

A hazai lakosság sugárterhelése más európai országokéval összehasonlítva

A csernobili baleset távolabbi környezeti következményeinek észlelését követően szinte az összes európai kormányzat mind környezet-ellenőrző szolgálatát, mind nukleáris, ill. radiológiai kutatási és oktatási kapacitását a radioaktív szennyeződés, a lakossági sugárterhelés, majd az esetleges egészségkárosító hatás felmérésére irányította. Hasonló feladatkoncentráció figyelhető meg a nemzetközi szervezeteknél, az ENSZ Nemzetközi Atomenergia Ügynökségnél (NAÜ), WHO-nál, FAO-nál, az EUROATOM-nál stb. Egyre több nemzetközi együttműködés alakult ki, közös elemzések, jelentések születtek és kutatási programok indultak (6, 7, 22, 24). Elkészült a legjobban szennyezett, elsősorban európai országok sugárterhelésének térképe, többek közt a *3. ábrán* látható átlagos effektív dózisok megoszlásáról. Mint előzőleg hazánk területéről, most is elmondhatjuk, hogy egy-egy országon belül igen nagy eltérések, megyényi területek átlagértékei között akár 100-szoros különbségek is adódtak. A korai becslések rendszerint kevéssel nagyobb sugárterheléseket prognosztizáltak, mint amit a későbbi megfigyelések mutattak.



3. ábra: Átlagos lakossági egyéni effektív dózisok a csernobili balesetet követő 1. évben (évi külső dózis és az inkorporációból eredő lekötött effektív dózis összege), Európában (22, 24)

IRODALOM: 1. A csernobili atomerőművi baleset tanulságai 10 év távlatából c. előadássorozat. A baleset 10. évfordulója alkalmából rendezett tudományos ülésszak (Budapest, 1996. március 25–28.) előadáskivonatainak gyűjteménye. Budapest, 1996. – 2. *Andrási A.:* Belső sugárterhelés meghatározása közvetlen mérésekkel. Lásd *1.*, 50-53 old. – 3. *Andrási A., Beleznay F.-né, Deme S. és mtsai:* A Központi Fizikai Kutató Intézet Sugárvédelmi Főosztályának mérései a csernobili atomerőmű balesetének következtében létrejött sugárzási helyzetről (1986. április 28 – június 12). Előzetes beszámoló. KFKI-1986-42/K, Budapest, 1986. – 4. *Biró T., Fehér I., Sztanyik B. L.:* A csernobili baleset hazai sugárvédelmi következményei. Országos Atomenergia Bizottság megbízásából, Budapest, 1986. – 5. *Bolyos A., Dezső Z., Daróczy S.:* Csernobili eredetű radioaktivitás vizsgálata mohák felhasználásával. Fizikai Szemle, 1997, *47*, 241-244. – 6. *Environmental Radioactivity in the European Community*, 1984–1985–1986. Radiation Protection No. *46*. DG XI: Environment, Nuclear Safety and Civil Protection, Luxembourg,1989. 115-135. old. – 7. *Environmental Radioactivity in the European Community*, 1987–1988– 1989–1990. Radiation Protection No. 80. DG XI: Environment, Nuclear Safety and Civil Protection, Luxembourg,1996. – 8. *Fehér, I.:* Experience in Hungary on the Radiological Consequences of the Chernobyl Accident. Environ. Internat., 1988, 14, 114-135. – 9. *Fehér I., Sági L., Zombori P.:* A hazai lakosság csernobili eredetű sugárterhelése. Lásd *1.*, 59-62 old. – 10. *Fehér I.:* Ötnapos Budapest-Kiev-Budapest kamionos út személyi sugárterhelése. Fizikai Szemle, 1999, *49*, 27-31. – 11. *Gadó J.:* A csernobili baleset lefolyása és közvetlen következményei. Lásd *1.*, 9-12 old. – 12. *Germán E., Kemenes L., Rósa G. és mtsai:* A csernobili baleset utáni radiológiai mérések Paks környékén. Paksi Atomerőmű Vállalat kiadványa, Paks, 1986. – 13. *ICRP No. 60.:* Recommendations of the International Commission on Radiation Protection, Pergamon Press, Oxford, NewYork, 1991. – 14. *Kanyár B., Andrási A., Maschek I. és mtsai:* Külső sugárterhelés a radioaktív felhőből és a földfelszíntől, – a radioaktivitás mérések alapján. Lásd *1.*, 35-41 old. – 15. *Kanyár B., Béres Cs., Somlai J. és mtsa:* Radioökológia és környezeti sugárvédelem. Tankönyv, Veszprémi Egyetemi Kiadó, Veszprém, 2000. – 16. *Kerekes A., Tarján S., Guczi J.:* Belső sugárterhelés szennyezett levegő belégzése, élelem és ivóvíz fogyasztása következtében, közvetett mérések alapján. Lásd *1.*, 46-49. old. – 17. *Kovács S., Tarján S.:* A csernobili reaktorbaleset hatása az élelmiszerek és talaj radioaktivitására. Lásd *1.*, 31-34. old. – 18. *Köteles Gy.:* Orv. Hetil., 2002, *143*, – 19. *Mózsa Sz.:* Az ionizáló sugárzások biológiai hatása. Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Egészségügy Főiskolai Kar, Budapest, 1998. – 20. *Nemzetközi Biz-*

tonsági Alapszabályzat: Az ionizáló sugárzások elleni védelem és a sugárforrások biztonsága: A NAÜ Biztonsági sorozat, Safety Series No. 115. fordítása. Országos Atomenergia Hivatal kiadványa, Budapest, 1996. – 21. *Nikl I.:* Külső sugárterhelés a környezeti sugárzás dózisteljesítményének mérése alapján. Lásd *1.*, 42-45. old. – 22. *One Decade after Chernobyl:* Summing of the Consequences of the Accident. Proc. of an International Conference. IAEA, Vienna, 1996. – 23. *Simon A.:* A légkör szennyezettségének vizsgálata. Lásd *1.*, 18-22. old. – 24. *Sources and Effects of Ionizing Radiation.* UNSCEAR 1998 Report, Annex. D (Exposures from the Chernobyl accident), UN, NewYork, 1988. – 25. *Stúr D., Guczi J., Szabó Gy. és mtsai:* A felszíni vizek szennyeződésének vizsgálata. Lásd *1.*, 23-26. old. – 26. *Szatmáry Z.:* A csernobili balesetet előidéző műszaki és üzemeltetői hiányozzágok. Lásd *1.*, 5-8. old. – 27. *Sztanyik B. L., Kanyár B., Köteles Gy és mtsai:* A csernobili reaktorbaleset sugáregészségügyi kihatásai hazánk lakosságára. OSSKI kiadvány, Budapest, 1987. – 28. *Sztanyik B. L.* (szerk.): Sugársérülések megelőzése és gyógykezelése. Zrínyi Katonai Kiadó, Budapest, 1989. – 29. *Sztanyik B. L.:* A csernobili reaktorbaleset hatása hazánk lakosságának egészségi állapotára. Orv. Hetil., 2002, *143.* – 30. *Turai I.:* Sugáregészségügyi ismeretek. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1993.

(Kanyár Béla dr., *Veszprém*, POB 158, 8201
e-mail: kanyarb@almos.vein.hu)

A sugárvédelemben használt dózisfogalmak és mértékegységek:

Elnyelt (abszorbeált) dózis. D = a besugárzott anyag tömegegységében elnyelt energia mennyisége. Mértékegysége a joule/kilogram, amelynek sajátos neve a *gray* (Gy)

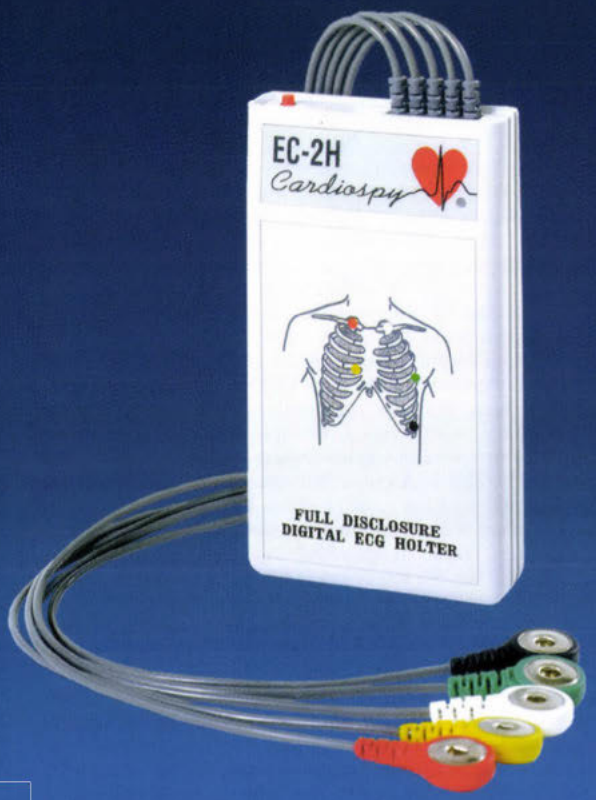
Egyenérték (ekvivalens) dózis. H_T = az emberi test valamely T szövetében vagy szervében elnyelt átlagdózis, súlyozva a sugárzás típustól és energiától függő – biológiai hatékonyságát kifejező sugárzásminőségi tényezővel, w_R. Mértékegysége ugyancsak joule/kilogram, sajátos neve pedig a sievert (S_v).

Effektív dózis. E = az emberi test különböző szövetek és szervek sugárzás iránti viszonylagos (relatív) érzékenységét kifejező szöveti súlyozó tényezők, w_T szorzatainak összege, amely várhatóan a sugárzás okozta késői (sztochasztikus) egészségkárosodás akkora kockázatával jár, mint az azonos dózisú, egyenletes egésztest besugárzás. Mértékegysége azonos az egyenérték dóziséval.

Radioaktív anyagnak az emberi testbe történő felvétele (inkorporációja) után az anyag sugárzása változó dózisteljesítménnyel egyenérték dózisokat hoz létre a különböző testszövetekben, szervekben. Az egyenértékdózis-teljesítmény időintegrálját nevezik *lekötött egyenérték dózisnak*, $H_T(\tau)$, ahol τ a felvételt követő integrálási idő években. Amikor a τ nincs megadva, akkor felnőttekre 50 éven át, gyermekekre 70 éves korukig kell alkalmazni. A *lekötött effektív dózis*, $E(\tau)$ a vonatkozó testszöveti súlytényezőkkel súlyozott lekötött egyenérték dózisok összege. Mindkettőnek mértékegysége a sievert (S_v).

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

Luis Pasteur



A Cardiospy EKG Holter rendszer (1-2-3 CH) megbízható döntési algoritmusai segítségével szeretné az Ön bizalmát elnyerni!

LAB TECH

LABTECH Kft.
H - 4031 Debrecen, Vág út 4. Hungary
Tel: (52) 310-128 • Fax: (52) 412-023
Web: www.labtech.hu Email: medical@labtech.hu


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 dietát 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 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 hetes időközökben módosítandó, napi 40 mg elérésig. Ezt követően a napi 40 mg atorvasztatin especiavkító ioncserélő gyantával kombinálható, vagy az adagolás legfeljebb napi egyszer 80 mg atorvasztatin dózishatárig növelhető.
Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia: Egy klinikai vizsgálat 64 betege közül 46 esetében ismert volt az LDL-receptor státusza. Ennél a 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A Sortis dózisát napi 80 mg-ig emelték. A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél a Sortis adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be, mely egyéb lipidcsökkentő eljárás (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére, vagy annak hiányában alkalmazható.
Beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése: A vesebetegségnek nincs hatása sem a Sortis plazmakoncentrációira, sem a lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.
Idősek kezelése: A gyógyszer hatása, ill. biztonságossága- az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az általános populációnál észlelthez.
Gyermekek kezelése: Gyermekek kezelése csak szakorvosi felügyelet mellett lehetséges, erre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos anyagcserezavarban, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagról állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ezen betegek esetében naponta egyszer 10 mg, mely a a beteg türőképességétől és a kezelésre adott klinikai válaszától függően 80 mg-ig emelhető. A gyermekek fejlődésére vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok.

4.3 Ellenjavallatok
A Sortis ellenjavallt ezen gyógyszer alkotórészeinek bármelyikével szemben túlérzékeny betegeknek, aktív májbetegség esetén, vagy ha a szérumtranszaminázok tisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkednek. Myopathia, terhesség, szoptatás esetén; ill. fogamzóképes korban a terhesség 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 transzaminéz értékek emelkednek, a lelet normalizálódásáig megfigyelés alatt kell tartani. Ha a transzaminéz értékek tartósan meghaladják a normális érték háromszorosát, ajánlatos a Sortis adagját csökkenteni vagy a kezelést abbahagyni. Azoknak a betegeknek, akik jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztanak és/vagy akiknek kórtörténetében májbetegség szerepel, az atorvasztatin-kezelése fokozott óvatosságot igényel.
Vázizomzatra gyakorolt hatások: Atorvasztatin-kezelés alatt álló betegekben jelentettek szövődménymentes myalgiát, izomgörcsöket. Meg kell szakítani az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszfokináz (CPK)-aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kórismézni, ill. feltételezni. Myopathiára utaló jel vagy tünet esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha ez huzamosabb időn át jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normálérték felső határának 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. Ügyanezen izoenzim segítségével metabolizálódó egyéb gyógyszerekkel nem ismeretesek ugyan kölcsönhatások, de a szűk terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú antiarrhythmiás szerek (amiodaron) esetén. Klinikai vizsgálatok során, melyekben a Sortist vérnyomás-, ill. vércukoszint-csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, szignifikáns klinikai interakciót nem észleltek.
Eritromicin: Egészséges személyekben a Sortis és naponta 4-szer 500 mg eritromicin – a cytochrom P 450 3A 4 ismert inhibitora – együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte.
Digoxin: Digoxin és a Sortis többszöri dózisban történő egyidejű bevétele a digoxin plazma-koncentrációját a steady-state folyamán kb. 20%-kal növelte. Ezért azokat a betegeket, akik digoxint szednek, megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.
Orális fogamzásgátlók: Orális fogamzásgátlók atorvasztatinnal történő együttadása a noretisteron és etinil ösztradiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentrációnövekedést az orális fogamzásgátló adagjának megválasztásánál figyelembe kell venni.
Colestipol: Colestipol és Sortis egyidejű bevételekor az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintje csökkent (kb. 25%). Ugyanakkor a két szer együttes szedésekor a lipidszint nagyobb mértékben csökkent, mint külön-külön történő bevételkor.
Antacidumok: A Sortis magnézium- vagy alumíniumhidroxid hatóanyagú antacidum-szuszpenziókkal együtt történő bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.
Warfarin: Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoagulánst szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket Sortisszal egészítik ki.
Fenazon: Fenazon mellett a Sortis ismételt bevétele csekély vagy semmilyen hatást sem gyakorolt a fenazon kiválasztására.
Cimetidin: Cimetidin és Sortis interakciójának vizsgálata során nem figyeltek meg kölcsönhatásokat.

4.6 A készítmény alkalmazása a terhesség és szoptatás időszakában
A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságos 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 plazmaéhoz hasonló atorvasztatin és aktív metabolit koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a szer vagy anyagcseretermékei az emberi anyatejbe is átjutnak-e.

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások
A Sortis általában jól tolerálható. A mellékhatások többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. Klinikai vizsgálatok során a Sortisnak tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevesebb mint 2%-a hagyta abba a kezelést. Ellenőrzött klinikai vizsgálatok során a Sortis terápiának tulajdonított leggyakoribb mellékhatások (1%, vagy több mint 1%): székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, 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 határt több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortisszal kezelt betegek 0,4%-ában észlelték. Ezen betegek 0,1%-a szimolt 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, pancreattis, 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 haemodialízistől 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 lotyó koleszterinszintézis gátlása révén csökkenti a plazmában a koleszterin- és a lipoproteinszintet és emeli a májban lévő sejtfelszíni LDL-receptorok számát, ami gyorsítja az LDL felvételét és leépítését. Az atorvasztatin csökkenti az LDL-produkciót és az LDL részecskék számát. Az atorvasztatin az LDL receptoraktivitás mélyrehatóan és tartós növekedését hozza létre, a keringő LDL részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. A Sortis homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben az LDL-koleszterinszint csökkenését hozza létre. A betegek ezen csoportja általában nem reagál a lipidcsökkentő gyógyszerekre.
Egy dózis-hatástanulmányban kimutatták, hogy a Sortis csökkenti az összkoleszterin szintet (30-46%), az LDL-koleszterin szintet (41-61%), az apolipoprotein B-t (34-50%) és a triglicerid szintet (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-reduktáz 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-reduktáz gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.
Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban
Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknél, mint fiatalabb felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatalabb egyénekben tapasztaltakkal.
Gyermekek: Farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre.
Nemek közötti különbségek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja nőkben különbözik (általában 20%-kal magasabb a 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 tkg-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 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%)

apt-2001/VIIII/16

Pfizer

Pfizer Kft. Budapest, 1123 Alkotás u. 53.

A colostrum és az érett női tej zsírsavösszetétele Magyarországon

Molnár Szilárd okl. vegyész, Oláh Szilvia dr., Burus István dr. és Decsi Tamás dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)

Bevezetés: A női tej zsírsavösszetételére vonatkozóan csak régebbi magyarországi adatok ismertek. *Célkitűzés és módszer:* A szerzők a colostrum (n = 18, mintavétel a szülés utáni 5. napon) és érett női tej (n = 15, 24 órás gyűjtés a laktáció átlagosan 4. hónapjában, majd 2 hét múlva ismételt mintavétel) zsírsavtartalmát vizsgálták nagy felbontóképességű kapilláris gázkromatográfiával. *Eredmények:* Az érett női tejminták zsírtartalmában és zsírsavösszetételében nem volt különbség a két mintavétel között. Az érett női tejhez képest a colostrumban szignifikánsan alacsonyabb linolsav- [10,98 (4,81) szemben 14,70 (5,32), % tömeg/tömeg, medián (3. és 1. kvartális különbsége), $p < 0,001$] és α-linolénsav- [0,22 (0,09) szemben 0,68 (0,21), $p < 0,0001$], ugyanakkor szignifikánsan magasabb arachidonsav- [0,70 (0,56) szemben 0,50 (0,12), $p < 0,001$] és dokozahexénsav- [0,22 (0,15) szemben 0,18 (0,06), $p < 0,05$] értékeket mértek. Szignifikáns pozitív korrelációt találtak a colostrum linolsav- és arachidonsav- ($r = 0,71$, $p = 0,001$), valamint α-linolénsav- és dokozahexénsav- ($r = 0,59$, $p = 0,01$) tartalma között, míg az érett női tejben hasonló korreláció nem volt kimutatható. *Következtetés:* A magyar érett női tej minták linolsav, arachidonsav- és α-linolénsavtartalma jól egyezett az irodalmi adatokkal, azonban a dokozahexénsav mennyisége jelentősen alacsonyabb volt.

Kulcsszavak: esszenciális zsírsav, érett női tej, hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav, colostrum

Fatty acid composition of colostrum and mature human milk in Hungary. *Introduction and aims:* Because of the lack of up-to-date data on fatty acid composition of human milk in Hungary, the authors analysed fatty acid composition of colostrum (n = 18, one hind milk sample on day 5 after delivery) and mature milk (n = 15, pooled 24 h collections repeated twice with 2 weeks intervals at median duration of lactation of 4 months) samples with high-resolution capillary gas chromatography. *Results:* Fat content and fatty acid compositions did not differ in 24 h pooled mature human milk samples obtained with 2 weeks intervals. Significantly lower values of linoleic acid [10.98 (4.81) vs. 14.70 (5.32), % w/w, median (range from the 1st to the 3rd quartile), colostrum vs. mature human milk, $p < 0.001$] and α-linolenic acid [0.22 (0.09) vs. 0.68 (0.21), $p < 0.0001$], and significantly higher values of arachidonic acid [0.70 (0.56) vs. 0.50 (0.12), $p < 0.001$] and docosahexaenoic acid [0.22 (0.15) vs. 0.18 (0.06), $p < 0.05$] were found in colostrum than in mature human milk. Significant and positive correlations were seen between linoleic and arachidonic ($r = 0.71$, $p = 0.001$) as well as between α-linolenic and docosahexaenoic ($r = 0.59$, $p = 0.01$) acid values in colostrum, but not in mature human milk. *Conclusion:* While mature human milk linoleic, arachidonic and α-linolenic acid values in this study were in the range usually reported in the literature, the contribution of docosahexaenoic acid to the fatty acid composition of human milk was considerably lower in Hungary than in several other populations.

Key words: colostrum, essential fatty acid, long-chain polyunsaturated fatty acid, mature human milk

Az anyatej a csecsemő ideális táplálékforrása a postnatalis élet első fél évében. Ebben a növekedés és fejlődés szempontjából kritikus időszakban a csecsemők mintegy 1 kg zsírt halmoznak fel. A felhalmozott zsíroknak az energia raktározásán túl fontos strukturális szerepük is van. A legfontosabb hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak (LCPUFA-k), az arachidonsav (AA) és a dokozahexénsav (DHA) a membránstruktúrák felépítésében, fluiditásának biztosításában és így élettani szabályozásában játszanak szerepet. A retina fotoreceptor sejtjei foszfolipid zsírsavtartalmának több, mint harmada DHA, és az AA nagy mennyiségben megtalálható a frontalis kéreg neuronjaiban (28). Az AA, a dihomo-γ-linolénsav és az ejkozapenténsav több biológiailag aktív vegyület (prosztaglandinok, tromboxánok, leukotriének) szintézisének előanyaga (27). Az intrauterin növekedéshez a zsírsavakat a placenta biztosítja, szülés után pedig ideális esetben az anyatej. A női tej zsírsavtartalma függ a mobilizálható anyai zsírszövettől, az emlő zsírsavszintézisétől és nagymértékben az anyai táplálkozástól.

Rövidítések: AA = arachidonsav (C20:4ω-6); ALA = α-linolénsav (C18:3ω-3); DHA = dokozahexénsav (C22:6ω-3); LA = linolsav (C 18:2ω-6); LCPUFA = hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav

A női tej zsírtartalmának és zsírsavösszetételének vizsgálata elengedhetetlen a csecsemőtápszerek optimális lipidösszetevőinek meghatározásához. Korábban a tápszerek jelentős része nem tartalmazta a legfontosabb hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavakat (4, 18, 21), holott a női tejben megtalálhatóak ezek az anyagok (24). Az LCPUFA-k hozzáadásának szükségességéről azonban megoszlanak a vélemények (23). A szupplementáció egyik gyakorlati nehézségét az érett női tej LCPUFA-tartalmának különböző populációkban tapasztalt jelentős variabilitása okozza (3). Újabban a női tej LCPUFA-tartalmát összefüggésbe hozzák a csecsemőkori atópiás hajlammal is (9), ezért a női tej zsírsavösszetételének vizsgálata nem csak a csecsemőtáplálás optimalizálásának szempontjából lényeges, hanem epidemiológiai jelentősége is lehet. A női tej zsírsavösszetételére vonatkozó korábbi magyar adatok (13, 30) felhasználhatóságát a nyolcvanas évek analitikai lehetőségei korlátozzák, ezért célul tűztük ki magyar női tej minták zsírtartalmának és zsírsavösszetételének vizsgálatát. Összehasonlítottuk továbbá a colostrum és az érett női tej zsírsavösszetételét. Legfontosabb megállapításunk előzetes ismertetése (7, 8) után az alábbiakban számolunk be részletes eredményeinkről.

Tejminták és módszerek

A colostrummintákat normális időre született, normális testsúlyú, egészséges újszülöttet szült pécsi anyáktól (n = 18) gyűjtöttük a csecsemő születésétől számított 5. napon. Az érett női tejminták 15 egészséges, normális testsúlyú anyától származtak a laktáció átlagosan 4. hónapjában (szélsőértékek: 1–14. hónap). Az anyák a mintavétel napjának reggelétől minden szoptatás után 4 ml térfogatú női tejmintát tettek félre, és a mintákat hűtőszekrényben tárolták a következő nap reggelén történő összegyűjtésig. Az érett női tejminták 24 órás gyűjtését 2 héttel az első mintavétel után megismételtük. Az ismételt mintavétellel azt kívántuk vizsgálni, hogy mennyire tekinthető a női tej zsírsavösszetétele az adott anyára jellemzőnek. Az anyák táplálkozási szokásainak felmérését nemzetközileg elfogadott kérdőívek módosított változatával végeztük. A módosítás során a kérdőívből töröltük a hazai étrendben minimális szerepet játszó ételeket, ugyanakkor kérdést tettünk fel például a sertészsírnak az étrendben betöltött szerepére vonatkozóan.

A zsírtartalmat gravimetriás módszerrel határoztuk meg (10). A zsírsavanalízis során a lipideket 0,1 ml tejmintából extraháltuk kloroform/metanol eleggyel (11). Belső standardként pentadekánsavat (C 15:0) alkalmaztunk. A zsírsavakat sósavas közegben hidrolizáltuk és metanollal észtereztük (85 °C, 45 perc). A zsírsavmetilészterek mennyiségét nagy felbontóképességű kapilláris gázkromatográffal (Finnigan 9001, Finnigan/Tremetrics, USA) határoztuk meg. A készülék paraméterei: H_2 vivőgáz, osztott befecskendezés (1:15), 40 m hosszú, poláros, cianopropil fázisú kapilláris oszlop (DB-23, J&W Scientific, USA), lángionizációs detektor, automata mintaváltó (A2OOSE, CTC Analytics, CH). Mérési körülmények: injektor és detektor 280 °C, kolonnatér hőmérsékletprofilja 0,1 percig 100 °C, 40 °C/perc emelkedés 180 °C-ig, 1 percig 180 °C, 2 °C/perc emelkedés 200 °C-ig, 1 percig 200 °C, 10°C/perc emelkedés 240 °C-ig, 9,9 percig 240 °C. A vivőgáz konstans áramlási sebessége 0,3 m/s volt (100 °C).

A minták zsírsavösszetételét a zsírsavtartalom tömegszázalékában fejeztük ki. A colostrum és az érett női tej adatainak összehasonlítását a Mann–Whitney-féle rangkorrelációs teszttel végeztük. A különbségeket $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Az anyák életkora, terhesség előtti testmagassága és testsúlya, valamint az újszülött terhességi kora, születési súlya és testhossza nem különbözött a két vizsgált csoportban. Az anyák testsúlya és testtömegindexe szignifikánsan magasabb volt a colostrummintákat szolgáltató csoportban, mint az érett női tejmintákat adó csoportban [68,4 ± 12,0 kg és 24,7 ± 3,2 kg/m^2 szemben 60,2 ± 6,2 kg és 22,2 ± 3,3 kg/m2, $p < 0,05$]. A táplálkozási szokásokat felmérő kérdőívre adott válaszokból kiemelendő, hogy az anyák több, mint háromnegyede havonta csak 1–3 alkalommal fogyasztott hal eredetű táplálékot, a többiek egyszer sem. A tengeri halak a DHA legfontosabb étrendi forrásai, ezért az alacsony hal eredetű táplálékbevitel egyben alacsony DHA-bevitelt is jelent. Marhahúst az anyák fele egyáltalán nem evett, másik felük is csak havi 1–3 alkalommal. A marhahús az egyik AA-ban leggazdagabb táplálék, ezért az alacsony marhahúsfogyasztás alacsony AA-bevitelt is jelent.

A kéthetes különbséggel gyűjtött érett női tejminták zsírtartalma [4,7 (0,9) g/1 szemben 4,8 (1,0) g/1, medián (3. és 1. kvartális különbsége)] és zsírsavösszetétele nem különbözött egymástól.

A colostrum telített zsírsavtartalma szignifikánsan magasabb *(l. táblázat)*, egyszeresen telítetlen zsírsavtartalma szignifikánsan alacsonyabb volt az érett női tejénél *(2. táblázat)*. Szignifikánsan alacsonyabbak voltak az ω-6 LCPUFA előanyag esszenciális zsírsav, a linolsav (LA) értékei a colostrumban, míg metabolitjainak (ejkozadiénsav, dihomo-γ-linolénsav, AA dokozatetrénsav és dokozapenténsav) mennyisége magasabb volt a colostrumban, mint az érett női tej-

1. táblázat: Magyar colostrum- (n = 18) és érett női tejminták (n = 15) telített zsírsavtartalma [% tömeg/tömeg, medián (harmadik és első kvartális különbsége)]

Zsírsav	Colostrum	Érett női tej
Laurinsav (C 12:0)	5,11 (3,94)	5,15 (2,59)
Tridekánsav (C13:0)	0,05 (0,04)	0,03 (0,02)[b]
Mirisztinsav (C14:0)	8,11 (3,46)	5,56 (1,20)[b]
Palmitinsav (C16:0)	29,30 (5,13)	19,36 (3,52)[d]
Margarinsav (C17:0)	0,41 (0,10)	0,22 (0,03)[d]
Sztearinsav (C 18:0)	6,65 (2,11)	6, 83 (1, 82)
Arachinsav (C20:0)	0,15 (0,06)	0,18 (0,08)
Behénsav (C22:0)	0,08 (0,04)	0,08 (0,03)
Lignocerinsav (C24:0)	0,19 (0,14)	0,06 (0,03)[d]
Összes	51,61 (8,16)	38,60 (5,67)d

[a] = $p < 0,05$, [b] = $p < 0,01$, [c] = $p < 0,001$, [d] = $p < 0,0001$

2. táblázat: Magyar colostrum- (n = 18) és érett női tejminták (n = 15) egyszeresen telítetlen zsírsavtartalma [% tömeg/tömeg, medián (harmadik és első kvartális különbsége)]

Zsírsav	Colostrum	Érett női tej
Fizeterinsav (C14:1ω5)	0,15 (0,07)	0,14 (0,16)
Hexadecénsav (C16:1)[1]	2,93 (0,63)	2,41 (1,22)[c]
Oktadecénsav (C18:1)[2]	30,79 (4,26)	34,76 (3,29)[b]
Gadoleinsav (C20:1ω9)	0,39 (0,24)	0,35 (0,12)
Erukasav (C22:1ω9)	0,11 (0,09)	0,05 (0,02)[b]
Nervonsav (C24:1ω9)	0,15 (0,10)	0,05 (0,02)[d]
Összes	33,65 (3,51)	37,73 (3,31)

[1] = Palmitoleinsav (C16:1ω7) és palmitelaidinsav (C16:1t) együtt
[2] = Olajsav (C18:1ω9), vakcénsav (C18:1ω7) és elaidinsav (C18:1t) együtt
[a] = $p < 0,05$; [b] = $p < 0,01$; [c] = $p < 0,001$; [d] = $p < 0,0001$

3. táblázat: Magyar colostrum- (n = 18) és érett női tejminták (n = 15) ω-6 többszörösen telítetlen zsírsavtartalma [% tömeg/tömeg, medián (harmadik és első kvartális különbsége)]

Zsírsav	Colostrum	Érett női tej
Linolsav (C18:2ω6)	10,98 (4,81)	14,70 (5,32)[a]
γ-linolénsav (C18:3ω6)	0,13 (0,11)	0,16 (0,06)
Ejkozadiénsav (C20:2ω6)	0,49 (0,25)	0,34 (0,09)[a]
Dihomo-γ-linolénsav (C20:3ω6)	0,44 (0,39)	0,34 (0,18)[a]
Arachidonsav (C20:4ω6)	0,70 (0,56)	0,50 (0,12)[c]
Dokozadiénsav (C22:2ω6)	0,09 (0,09)	0,04 (0,02)[c]
Dokozatetrénsav (C22:4ω6)	0,41 (0,29)	0,12 (0,05)[d]
Dokozapenténsav (C22:5ω6)	0,01 (0,01)	0,06 (0,02)[d]
Összes ω-6 zsírsav[1]	13,49 (5,70)	16,68 (12,44)[a]
Összes ω-6 LCPUFA[2]	2,17 (1,56)	1,46 (0,41)[d]

[1] = Az érték tartalmazza a linolealidinsavat (C18:2tt) is
[2] = LCPUFA: hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav
[a] = $p < 0,05$, [b] = $p < 0,01$, [c] = $p < 0,001$, [d] = $p < 0,0001$

4. táblázat: Magyar colostrum- (n = 18) és érett női tejminták (n = 15) ω-3 többszörösen telítetlen zsírsavtartalma [% tömeg/tömeg, medián (harmadik és első kvartális különbsége)]

Zsírsav	Colostrum	Érett női tej
α-linolénsav (C18:3ω3)	0,22 (0,09)	0,68 (0,21)[d]
Ejkozatriénsav (C20:3ω3)	0,05 (0,06)	0,03 (0,01)[c]
Ejkozapenténsav (C20:5ω3)	0,04 (0,02)	0,03 (0,01)[a]
Dokozahexénsav (C22:6ω3)	0,22 (0,15)	0,18 (0,06)[a]
Összes ω-3 zsírsav	0,53 (0,37)	0,81 (0,21)[a]
Összes ω-3 LCPUFA[1]	0,34 (0,18)	0,21 (0,06)[b]

[1] = LCPUFA: hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsav
[a] = $p < 0,05$, [b] = $p < 0,01$, [c] = $p < 0,001$, [d] = $p < 0,0001$

ben *(3. táblázat)*. Az ω-3 LCPUFA praecursor esszenciális zsírsav, az α-linolénsav (ALA) értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a colostrumban, míg metabolitjai (ejkozatriénsav, ejkozapenténsav és DHA) mennyisége magasabb volt a colostrumban, mint az érett női tejben *(4. táblázat)*.

Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a colostrum LA- és AA-, illetve ALA- és DHA-tartalma között, míg az érett női tejben nem találtunk hasonló összefüggéseket *(1. ábra)*. Szignifikáns pozitív korreláció volt az AA és DHA zsírsavak között mind a colostrumban ($r = 0,74$, $p < 0,001$), mind pedig az érett női tejben ($r = 0,66$, $p < 0,0001$).

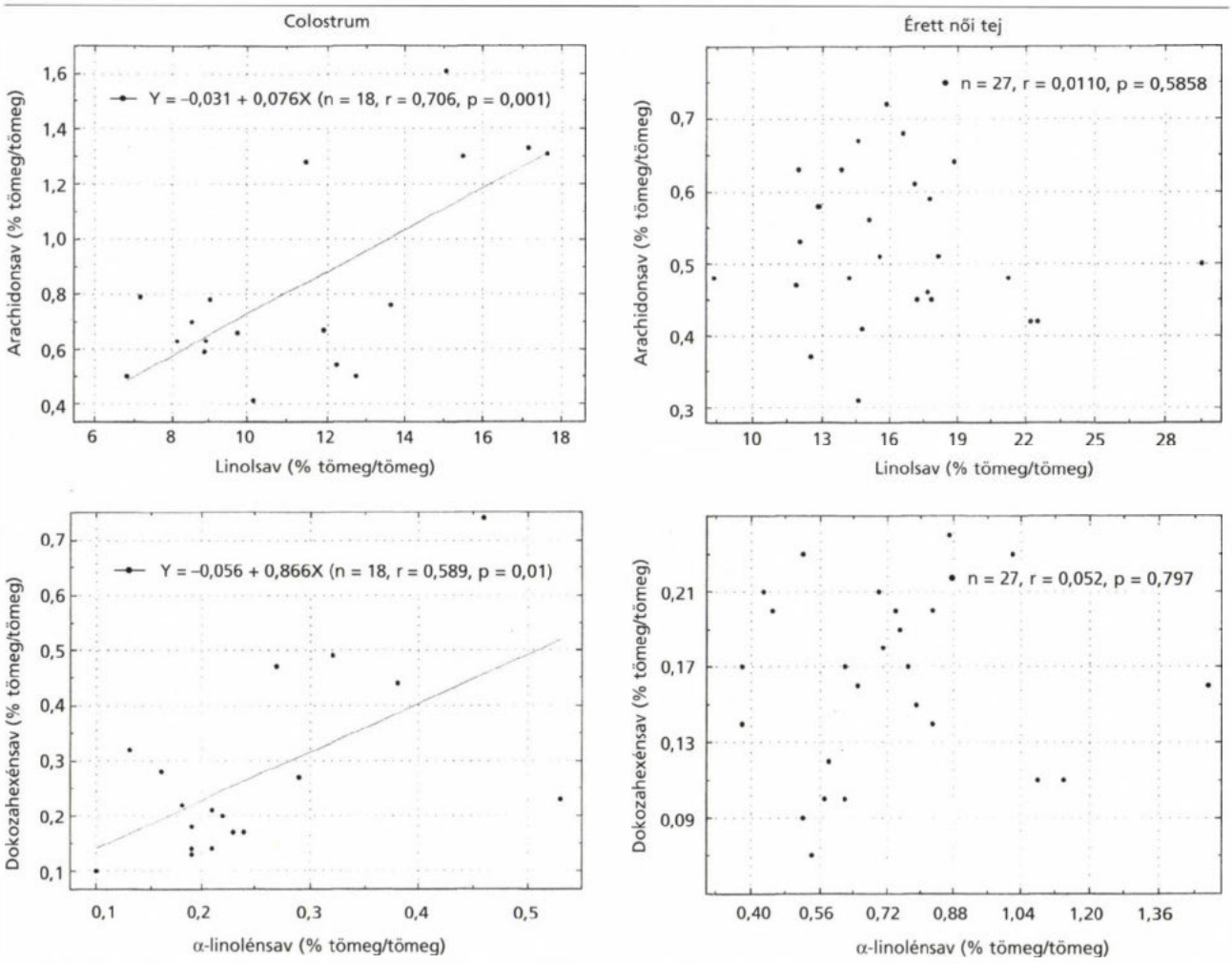
Megbeszélés

A női tej zsírsavösszetételének a lactatio során bekövetkező változása jól ismert jelenség. Az AA és a DHA mennyiségének csökkenését számos vizsgálatban leírták (2, 12, 14, 16, 17, 20, 25, 26, 31–33). Ugyanakkor kevésbé egyértelmű az esszenciális zsírsav LA- és ALA-szint lactatio alatti változása. Több tanulmányban nem találtak különbséget a colostrum és az érett női tej esszenciális zsírsavtartalma között (16, 25, 26, 31, 32), míg más vizsgálatokban a lactatio előrehaladtával az LA- és ALA-értékek emelkedéséről számoltak be (14, 17).

Vizsgálatunkban a colostrumban mért magasabb LCPUFA-, illetve alacsonyabb LA- és ALA-szintek jól egyeznek *Genczel-Boroviczényi és mtsai* tanulmányában leírtakkal (12), akik a szülést követő 1. hónapban a női tej AA- és DHA-tartalmának csökkenését, LA- és ALA-tartalmának növekedését tapasztalták. Bár vizsgálatunkban a colostrum- és az érett női tejminták nem azonos anyáktól származtak, a táplálkozásbeli különbségek hiánya alapján feltételezhető, hogy az eltérő zsírsavösszetétel a lactatio különböző tartamával függ össze.

Az esszenciális zsírsavak és metabolitjaik a női tejen belüli összefüggéseit számos munkacsoport vizsgálta, gyakran egymásnak ellentmondó eredményre jutva. *Gibson és mtsai* hangsúlyozták az LA és az AA közötti összefüggés hiányát a colostrumban és az érett női tejben egyaránt (15); hasonló eredményre jutottak *Koletzko és mtsai* (22) valamint *Hayat és mtsai* (18) is. Ugyanakkor *Martin és mtsai* szignifikáns pozitív korrelációt írtak le az érett női tej LA- és AA-tartalma között (26). Vizsgálatunkban a colostrumban az LA és AA, illetve az ALA és DHA között statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk. Ez a megfigyelés a lactatio korai szakaszában az esszenciális zsírsavak és LCPUFA metabolitjaik mennyisége közötti szoros kapcsolatra utal. A colostrumban és az érett női tejben az AA és DHA közötti szoros korreláció megfelel a korábbi irodalmi adatoknak (22, 26), és ez a női tej LCPUFA-tartalmának az anya esszenciális zsírsav-ellátottságától független szabályozására utal. A gyors növekedésű csecsemő szervezetének az újonnan képződő szövetek szintéziséhez nagy mennyiségű LCPUFA-ra van szüksége, ezért a női tej megfelelő LCPUFA-tartalmának biztosítása a zavartalan növekedés és fejlődés fontos feltétele.

Vizsgálatunk egyik legfontosabb eredménye a magyar női tej viszonylag alacsony DHA-tartalmának kimutatása. Bár az általunk meghatározott 0,18% (medián) DHA-tartalom nem az irodalomban közölt legalacsonyabb érték (*Harzer és mtsai* 0,15% DHA- (17), *Serra és mtsai* 0,12% DHA- (31) tartalomról számoltak be), mégis jelentősen alatta marad az irodalomban általában közölteknek. Az *5. táblázatban* feltüntettük a magyar női tej zsírsavösszetételét leíró egyik első közlemény adatait, saját méréseink eredményeit, valamint 5 európai populáció átlagértékeit. Az érett női tej korábbi magyarországi adataival összevetve, vizsgálatunkban magasabb LA-



1. ábra: Magyar colostrum- (n = 18, az ábra bal oldala) és érett női tej (n = 27, az ábra jobb oldala) minták zsírsavösszetétele. Az ábra felső része az arachidonsav és előanyaga, a linolsav összevetését, az ábra alsó része a dokozahexénsav és előanyaga, az α-linolénsav összevetését mutatja a lineáris korrelációszámítás módszerével

és alacsonyabb ALA-szinteket, valamint hasonlóan alacsony DHA-tartalmat tapasztaltunk. Az érett női tejminták alacsony DHA-tartalma összefügghet a magyar nők alacsony hal-, illetve hal eredetű táplálékfogyasztásával, amely egy felmérésben kb. 160 mg/nap átlagos DHA-bevitelnek adódott (1).

A DHA kulcsfontosságú a csecsemő idegrendszerének fejlődésében, számos közlemény számol be időre született újszülöttekben és koraszülöttekben nagyobb DHA-bevitel mellett jobb vizuális és kognitív fejlődésről (5, 6). Hasonlóan pozitív összefüggést észleltek a hossz- és súlygyarapodással is (32). Ezért a magyar női tejminták vizsgálatunkban tapasztalt alacsony DHA-tartalma felveti a szoptató anyák DHA-ellátottsága javításának kérdését.

5. táblázat: Az érett női tej legfontosabb többszörösen telítetlen zsírsav tartalma [% tömeg/tömeg, átlag (szórás)] Magyarországon és 5 európai országban

Zsírsav	Magyarország			Európa
	1986[1]	1998[2]	1999[3]	1993–1998[4]
Linolsav	11,0	15,97 (5,12)	15,80 (3,77)	11,6
Arachidonsav	0,5	0,51 (0,08)	0,46 (0,05)	0,5
α-linolénsav	1,2	0,62 (0,15)	0,73 (0,21)	0,7
Dokozahexénsav	0,1	0,17 (0,04)	0,15 (0,05)	0,3

[1] = *Sas és mtsai* (30) adatai alapján
[2] = Jelen közlemény adatai
[3] = Saját, nem publikált adatok (n = 12)
[4] = *Guesnet és mtsai* (16), *Serra és mtsai* (31), *Genczel-Boroviczény és mtsai* (12), *de la Presa-Owens és mtsai* (29) és *Helland és mtsai* (19) adatai alapján

Köszönetnyilvánítás: A vizsgálatokat az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA T 031948), a Népjóléti Minisztérium (ETT- T-02 377/2000) és a Milupa GmbH, Friedrichsdorf, Németország anyagi támogatása tette lehetővé.

IRODALOM: *Antal, M., Regöly-Mérei, A., Harsányi, H. és mtsai:* Nutritional survey of pregnant women in Hungary. Internat. J. Vit. Nutr. Res., 1997, 67, 15-22. – 2. *Boersma, E. R., Offringa, P. J., Muskiet, F. A. J. és mtsai:* Vitamin E, lipid fractions, and fatty acid composition of colostrum, transitional milk, and mature milk: an international comparative study. Am. J. Clin. Nutr., 1991, *53*, 197-204. – 3. *Chulei, R., Xiaofang, L., Hongsheng, M. és mtsai:* Milk composition in women from five different regions of China: the great diversity of milk fatty acids. J. Nutr., 1995, *125*, 2993-2995. – 4. *Decsi, T., Behrendt, E., Koletzko, B.:* Fatty acid composition of Hungarian infant formulae revisited. Acta Paediatr. Hung., 1994, *34*, 107-116. – 5. *Decsi, T., Koletzko, B.:* Polyunsaturated fatty acids in infant nutrition. Acta Paediatr. Suppl., 1994, 395, 31-37. – 6. *Decsi, T., Koletzko, B.:* Role of long-chain polyunsaturated fatty

acids in early human neurodevelopment. Nutr. Neurosci. 2000, *3*, 293-306. – 7. *Decsi, T., Oláh, Sz., Molnár, Sz. és mtsai:* Low contribution of docosahexaenoic acid to the fatty acid composition of mature human milk in Hungary. Adv. Exp. Med. Biol., 2000, *478*, 413-414. – 8. *Decsi, T., Oláh, Sz., Molnár, Sz. és mtsai:* Fatty acid composition of human milk in Hungary. Acta Paediatr., 2000, *89*, 1394-1395. – 9. *Duchén, K., Yu, G., Björkstén, B.:* Atopic sensitization during the first year of life in relation to long chain polyunsaturated fatty acid level in human milk. Pediatr. Res., 1998, *44*, 478-484. – 10. *Fidler, N., Sauerwald, T. U., Koletzko, B. és mtsai:* Effects of human milk pasteurization and sterilization on available fat content and fatty acid composition. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1998, *27*, 317-322. – 11. *Folch, J., Lees, M., Sloane Stanley, G. H.:* A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. J. Biol. Chem., 1957, *226*, 497-509. – 12. *Genczel- Boroviczény, O., Wahle, J., Koletzko, B.:* Fatty acid composition of human milk during the 1st month after term and preterm delivery. Eur. J. Pediatr., 1997, *156*, 142-147. – 13. *Gere, A., Bernolák, E. A., Gaál, Ö. és mtsai:* Fatty acid composition of human milk and milk-based formulas in Hungary. Acta Paediatr. Hung., 1983, *24*, 53-61. – 14. *Gibson, R. A., Kneebone, G. M.:* Fatty acid composition of human colostrum and mature breast milk. Am. J. Clin. Nutr., 1981, *34*, 252-257. – 15. *Gibson, R. A., Kneebone, G. M.:* A lack of correlation between linoleate and arachidonate in human breast milk. Lipids, 1984, *19*, 469-471. – 16. *Guesnet, P., Antoine, J., Rochette de Lempdes, J. és mtsai:* Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: changes during the course of lactation and regional differences. Eur. J. Clin. Nutr., 1993, *47*, 700-710. – 17. *Harzer, G., Haug, M., Dietrich, I. és mtsai:* Changing patterns of human milk lipids in the course of lactation and during the day. Am. J. Clin. Nutr., 1983, *37*, 612-621. – 18. *Hayat, I., Al-Sughayer, M., Afzal, M.:* A comperative study of fatty acids in human breast milk and breast milk substitutes in Kuwait. Nutr. Res., 1999, *19*, 827-841. – 19. *Helland, I. B., Saarem, K., Sangstad, O. D. és mtsai:* Fatty acid composition in maternal milk and plasma during supplementation with cod liver oil. Eur. J. Clin. Nutr., 1998, *52*, 839-845. – 20. *Jackson, M. B., Lammi-Keefe, C. L., Jensen, R. G. és mtsai:* Total lipid and fatty acid composition of milk from women with and without insulin-dependent diabetes mellitus. Am. J. Clin. Nutr., 1994, *60*, 353-361. – 21. *Koletzko, B., Bremer, H. J.:* Fat content and fatty acid composition of infant formulae. Acta Paediatr. Scand., 1989, *78*, 513-521. – 22. *Koletzko, B., Mrotzek, M., Bremer, H. J.:* Fatty acid composition of mature human milk in Germany. Am. J. Clin. Nutr., 1988, *47*, 954-959. – 23. *Koletzko, B., Sinclair, A.:* Long-chain polyunsaturated fatty acids in diets for infants: Choices for recommending and regulating bodies for manufacturers of dietary products. Lipids, 1999, *34*, 215-220. – 24. *Koletzko, B., Thiel, I., Abiodun, P. O.:* The fatty acid composition of human milk in Europe and Africa. J. Pediatr., 1992, *120*, S62-S70. – 25. *Luukkainen, P., Salo, M. K., Nikkari, T.:* Changes in the fatty acid composition of preterm and term human milk from 1 week to 6 months of lactation. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1994, *18*, 355-360. – 26. *Martin, J.-C., Bougnoux, P., Fignon, A. és mtsai:* Dependence of human milk essential fatty acids on adipose tissue stores during lactation. Am. J. Clin. Nutr., 1993, *58*, 653-659. – 27. *Needleman, P., Raz, A., Minkes, M. S. és mtsai:* Triene prostaglandins: prostacyclin and thromboxane synthesis and unique biological properties. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1979, *76*, 944-948. – 28. *Neuringer, M., Connor, W. E.:* Omega-3 fatty acids in the retina. In Dietary n-3 and n-6 fatty acids: biological effects and nutritional essentiality. Plenum Press, 1989, 177-190. – 29. *de la Presa-Owens, S., Lopez- Sabater, M. C., Rivero-Urgell, M.:* Fatty acid composition of human milk in Spain. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1996, *22*, 180-185. – 30. *Sas, M., Gellén, J. J., Dusitsin N. és mtsai:* An investigation on the influence of steroidal contraceptives on milk lipid and fatty acids in Hungary and Thailand. WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Task Force on oral contraceptives. Contraception, 1986, *33*, 159-178. – 31. *Serra, G., Marletta, A., Bonacci, W. és mtsai:* Fatty acid composition of human milk in Italy. Biol. Neonate., 1997, *72*, 1-8. – 32. *Xiang, M., Lei, S., Li, T. és mtsai:* Composition of long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk and growth of young infants in rural areas of northern China. Acta Paediatr., 1999, *88*, 126-131. – 33. *Yu, G., Duchen, K., Björkstén, B.:* Fatty acid composition in colostrum and mature human milk from non-atopic and atopic mothers during the first 6 months of lactation. Acta Paediatr., 1998, *87*, 729-736.

(Decsi Tamás dr., *Pécs*, József A. u. 7. 7623)

Egy új vizsgálat eredménye szerint a 25 mg VIOXX® (rofecoxib, MSD) jobban enyhítette az arthrosisos fájdalmakat, mint a 200 mg celecoxib vagy a 4000 mg paracetamol

A *JAMA* (Journal of the American Medical Association) 2002. januári első számában közölt vizsgálat szerint a kezelés első hat napján belül már látni lehetett a 25 mg VIOXX és az egyéb kezelések közötti különbséget, és ez az egész hathetes vizsgálati időszakban megmaradt. Azt is kimutatták, hogy a 25 mg VIOXX kezelést kapó betegek közül többen számoltak be a kezelés jó – kiváló eredményéről hat hét után, mint a celecoxibot vagy a paracetamolt kapó betegek közül.

„A jelen vizsgálatban a naponta egyszer, reggel szedett 25 mg rofecoxib felülmúlta a szintén reggel egyszer szedett celecoxibot és a széles körben használt paracetamol kezelést az éjszakai és nyugalmi arthrosisos fájdalmak csökkentésében, az e fájdalmas és idült állapotban szenvedő betegeknél." – mondta Dr. Arthur Weaver, a vizsgálat egyik vezetője, a Nebraskai Arthritis Központ klinikai kutatási igazgatója és a Nebraskai Egyetem Orvosi Karának professzora. „Mindemellett a klinikai mellékhatások gyakoriságát tekintve a vizsgálatban az egyes kezelési csoportok között nem volt szignifikáns különbség."

Mind a VIOXX, mind a celecoxib az arthrosisnak, az ízületi betegségek leggyakoribb formájának az engedélyezett gyógyszere. A gyakran „kopási" betegségnek nevezett arthrosisra az ízületi porcoknak – elsősorban a térd, a csípő, a gerinc, a kézujjak és a lábak ízületi porcainak – az elfajulása jellemző. A porc pusztulása miatt a csontfelszínek egymásnak dörzsölődnek, aminek fájdalom, merevség és mozgáskorlátozottság lesz a következménye. Az arthrosis az Egyesült Államokban több mint 20 millió, Európában és Japánban pedig összesen csaknem 60 millió embert érint.

Mind a VIOXX, mind a celecoxib a fájdalomért és a gyulladásért felelős ciklooxigenáz-2 (COX-2) enzim gátlása útján fejti ki a hatását, anélkül, hogy a gyomrot bélelő nyálkahártya épségét biztosító ciklooxigenáz-1-et (COX-1) befolyásolná. Az arthrosis hagyományos gyógyszerei, az ún. nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID szerek) gátolják mind a COX-1-et, mind a COX-2-t, így mérséklik a fájdalmat, de növelik a gyomorfekély, illetve gyomorperforáció és a gyomor-bél csatornából eredő vérzés kockázatát. A becslések szerint az Egyesült Államokban évente százezernél is több beteg kerül kórházba és 16 500 hal meg az NSAID szerekkel kapcsolatos gyomor-bél mellékhatások következtében.

Vizsgálati terv

Az Egyesült Államokban végzett hathetes vizsgálatban 382 beteg vett részt, akiket véletlenszerűen soroltak be a következő

négy kezelési csoport egyikébe: naponta egyszer 12,5 mg VIOXX (n=95), naponta egyszer 25 mg VIOXX (n=94), naponta egyszer 200 mg celecoxib (n=96), vagy a gyakran használt fájdalomcsillapító paracetamol nagy adagja, naponta négyszer 1000 mg (n=94). Minden beteg térdtüneteket okozó arthrosisban szenvedett. A betegek átlagos életkora 63 év volt. A betegek 77 százaléka használt NSAID szereket a vizsgálatba lépése előtt, nyolcvannyolc beteg (23%) pedig paracetamolt használt korábban.

A hatást az alapján ítélték meg, hogy a betegek hogyan reagáltak a kezelésre. Ezt az arthrosisban általánosan alkalmazott két módszerrel mérték: az egyik a WOMAC index[1] néven ismert kérdőíves felmérés, amit a betegek saját maguk töltenek ki, a másik pedig a kezelésre adott reagálásnak a beteg és a vizsgáló által egy skála segítségével megadott általános megítélése. A betegek reagálását a kezelés első hat napján, majd a kezelés 2, 4 és 6 hete után értékelték. Statisztikai elemzést végeztek a négy kezelési csoportnak az első hat nap és a vizsgálat egész hathetes tartama alatti átlagos reagálása összehasonlítására.

A 25 mg VIOXX korán és tartósan erőteljes fájdalomcsillapítást biztosított

A naponta egyszeri 25 mg VIOXX erőteljesen csillapította az arthrosisos fájdalmat a kezelés első hat napján belül és végig a vizsgálat hathetes kezelési időszaka alatt. Statisztikailag szignifikáns a különbség, amivel a 25 mg VIOXX előnyösebbnek bizonyult a paracetamolnál a vizsgálat valamennyi klinikai végpontját tekintve – ezek a járáskor jelentkező fájdalom, az éjszakai fájdalom, a nyugalmi fájdalom és a reggeli izületi merevség; – a celecoxib csak egy végpont (fájdalmas járás az első hat napon belül) tekintetében volt statisztikailag igazoltan előnyösebb a paracetamolhoz képest.

A korai hatékonyságot (a kezelés első hat napján a terápiás válasz átlagát) felmérő paraméterek alapján a naponta egyszeri 25 mg VIOXX az éjszakai fájdalom, a nyugalmi fájdalom és a sík felületen járáskor jelentkező fájdalom tekintetében felülmúlta mind a 200 mg celecoxibot, mind a 4000 mg paracetamolt. A 25 mg VIOXX a reggeli merevségből eredő fájdalmat is jobban csillapította a paracetamolnál a kezelés hat napja alatt.

A vizsgálatban a naponta egyszer 25 mg VIOXX-ot szedő betegek közül jelentősen többen számoltak be a kezelésre adott jó vagy kitűnő válaszról a vizsgálat hatodik hetében, mint a 200 mg celecoxibot vagy a 4000 mg paracetamolt szedők közül. A 25 mg VIOXX-ot szedő betegek 60%-a, míg a celecoxibot szedők 46%-a, a paracetamolt szedőknek pedig a 39%-a számolt be jó vagy kiváló hatásról.

A szerzők megjegyezték, hogy a naponta egyszeri 25 mg VIOXX-ot és az összes többi vizsgált kezelést általában jól tűrték a betegek. A meghatározott gyomor-bélrendszeri történések előfordulási aránya általában alacsony és az egyes kezelési csoportokban hasonló volt. A csoportok között nem volt jelentős különbség egyik klinikai mellékhatás gyakoriságában sem, az ödémaképződés és a magas vérnyomás előfordulási gyakoriságát is beleértve. A vesét érintő mellékhatások gyakorisága igen alacsony volt, és csak két beteg – akiknél ödémaképződés jelentkezett – hagyta abba a vizsgálatot (az egyik beteg 25 mg VIOXX-ot, a másik pedig paracetamolt szedett).

Fontos tájékoztatás a VIOXX-ról

Orálisan alkalmazandó. Javasolt kezdő adagja felnőtteknek napi egyszer 12,5 mg. Egyes betegeknél további kedvező hatás érhető el az adag napi egyszeri 25 mg-ra növelésével. A legnagyobb ajánlott napi adag 25 mg.

A VIOXX-szal arthrosisban végzett klinikai vizsgálatok során általánosan nem kívánt hatásként felső légúti fertőzéseket, hasmenést és hányingert jelentettek. 18 éves kor alatt, a biztonságra és a hatékonyságra vonatkozó vizsgálatok nem történtek.

FÜGGELÉK:

A klinikai végpontok WOMAC indexszel értékelt átlagos csökkenése a kiinduláshoz képest

VIOXX 25 mg	VIOXX 12,5 mg	Celecoxib	200 mg	Paracetamol 4000 mg
Első 6 nap				
Éjszakai fájdalom	-25,2 mm*^	-22,0 mm	-18,7 mm	-18,8 mm
Fájdalom járáskor	-32,2 mm*^	-29,0 mm*	-26,4 mm*	-20,6 mm
Fájdalom nyugalomban	-21,8 mm*^	-18,6 mm*	-15,5 mm	-12,5 mm
Reggeli ízületi merevség	-30,4 mm*	-28,4 mm*	-25,7 mm	-20,9 mm
6 héten keresztül				
Éjszakai fájdalom	-32,7 mm*^	-25,2 mm	-22,6 mm	-23,6 mm
Fájdalom járáskor	-42,0 mm*	-35,1 mm	-36,2 mm	-30,3 mm
Fájdalom nyugalomban	-31,1 mm*^	-24,8 mm	-23,4 mm	-21,7 mm
Reggeli ízületi merevség	-36,2 mm*	-29,0 mm	-29,1 mm	-22,3 mm

* $P \leq 0,05$ a 4000 mg paracetamollal összehasonlítva
^ $P \leq 0,05$ a 200 mg celecoxibbal összehasonlítva

*A Merck Sharp & Dohme (MSD) KFT. az amerikai Merck & CO., INC. (Whitehouse Station, New Jersey, USA) magyarországi leányvállalata.
A MERCK & Co., Inc. az USA-n és Kanadán kívül az MSD nevet használja.
Az MSD a világ egyik vezető kutatásorientált gyógyszergyártó és szolgáltató vállalata.
Az MSD innovatív termékek széles skáláját fedezi fel, fejleszti, gyártja és forgalmazza az egészség javítása érdekében.

A fehérjekutatás a klinikai enzimológiai gyakorlatban: a kreatinkináz és alkalikus foszfatáz enzimek polimorfizmusa

Góth László dr.

Debreceni Egyetem, Debrecen, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet (igazgató: Muszbek László dr.)

Bevezetés: A fehérjetudomány (proteomics) klinikai alkalmazásával a klinikai fehérjetudomány (clinical proteomics) foglalkozik. *Célkitűzés:* A szerző a klinikai fehérjetudomány jelentőségét mutatja be a kreatinkináz és az alkalikus foszfatáz enzimek polimorfizmusának ismertetésével. *Módszer:* A cardialis markerként ismert kreatinkináz 2 meghatározása immuninhibíciós, elektroforetikus és immunkémiai módszerei kórházi betegeknél. Az alkalikus foszfatáz enzim aktivitásának és izoformáinak meghatározása benignus, tranziens hyperphosphatasaemiában. *Eredmények:* A szerző kimutatja, hogy a Magyarországon cardialis markerként széleskörűen alkalmazott kreatinkináz immuninhibíciós aktivitásmérési módszer emelkedett aktivitásokat eredményez a kreatinkináz 1-es izoenzim és a makro-kreatinkináz mindkét típusának jelenlétében. Ezeknek a megtévesztő, magas aktivitásoknak a kizárásában az elektroforetikus és immunkémiai eljárások jelentenek segítséget. A benignus tranziens hyperphosphatasaemia hazai előfordulásának ismertetése segíthet ennek a kevéssé ismert szindrómának a felismerésében. A szindróma benignus, de fel nem ismerése a beteg túlzott vizsgálatát vonhatja maga után. *Következtetés:* A kreatinkináz és az alkalikus foszfatáz enzimek polimorfizmusának ismerete a klinikai enzimologiai diagnosztika hatékonyságát jelentősen növelheti

Kulcsszavak: klinikai fehérjetudomány, kreatinkináz, alkalikus foszfatáz, izoenzim, izoform, CK-MB, tranziens hyperphosphatasaemia

Proteomics in clinical enzymology: the polymorphisms of creatine kinase and alkaline phosphatase enzymes. *Introduction:* The clinical proteomics is dedicated to the use of the proteomics in the clinical laboratory science. *Aims:* Examples for the importance of clinical proteomics are provided by studies on the polymorphisms of creatine kinase and alkaline phosphatase enzymes. *Methods:* The different (immunoinhibition, electrophoretic, immunochemistry) assays for determination of a cardiac marker (creatine kinase 2) are compared in hospital patients. Isoform analysis of alkaline phosphatase is performed in benign, transient hyperphosphatasemia. *Results:* The author reviews recent knowledge on polymorphism of creatine kinase (isoenzymes, isoforms, macro types), and alkaline phosphatase (isoenzymes, their cancer related variants, isofomrs). The origin of falsely high cardiac marker (creatine kinase 2) determined by the immunoinhibition assay could be related to the presence of macro creatine kinase (both types), creatine kinase isoenzyme 1, and their mixtures. After reviewing the recent findings on the syndrome of benign, transient hyperphosphatasemia, a case of a 1-year-old Hungarian boy with this syndrome is presented. *Conclusions:* The author points out that the appropriate use of clinical proteomics (the polymorphisms of creatine kinase and alkaline phosphatase enzymes) may improve the diagnostic efficiency of the clinical laboratory tests.

Key words: clinical proteomics, creatine kinase, alkaline phosphatase, isoenzyme, isoforms, CK-MB, transient hyperphosphatasemia

A humán genomprogram nagy lehetőségeket kínál nem csak a genetika, hanem a fehérjekutatás (proteomics) számára is. A genetikai kódok ismerete azonban csak az első, nagyon fontos lépés a fehérjék működésének megismeréséhez. A transzkripció és transzláció után bekövetkező folding, poszttranszlációs modifikációk után fehérje-fehérje interakciók révén épül fel a feladatai ellátására képes fehérje/enzim.

A klinikai proteomics az orvosi gyakorlatban használt fehérjékkel, a jövő biomarkereivel (enzimek, hormonok, antitestek, transzportfehérjék) foglalkozik azzal a céllal, hogy a diagnosztikához és a gyógyszertervezéshez kapjon hasznos információkat.

A klinikai enzimológiában egyes enzimeknél feltételezzük, hogy változatlan formában jutnak ki a szövetekből és jelennek meg a szérumban (aszpartát-aminotranszferáz, kolinészteráz). Ha a különböző szövetek más-más izoenzimet tartalmaznak, akkor az további diagnosztikai alkalmazhatóságot jelent (LDH izoenzimek). Egyes enzimeknél ez a folyamat azonban összetettebb. A kreatinkináz (CK) más formában található a szövetekben mint a szérumban, amit diagnosztikai célra is fel lehet használni. Az alkalikus foszfatáznál szintén diagnosztikai ér-

Rövidítések: AST = antisztreptolizin titer; ADP = adenozin-difoszfát; ATP = adenozin-trifoszfát; BICP = 5-bróm-4-klór-3-indoli-foszfát; CK = kreatinkináz enzim EC 2.7.3.2; CK-BB vagy CK 1 = a kreatinkináz enzim agyi eredetű izoenzime; CK-MB vagy CK 2 = a kreatinkináz enzim szív eredetű izoenzime; CK-MM vagy CK 3 = a kretinkináz izomeredetű izoenzime; CK-Mi = a kreatinkináz mitochondrialis eredetű izoenzime; CK-M* = a kreatinkináz terminális lizin nélküli M alegysége; makro-CK = a kreatinkináz nagy molekulatömegű komplexe (1-es típus) vagy a mitochondrialis kreatinkináz (2-es típus); GOT = glutamát-oxálacetát-transzaminász vagy aszpartát-aminotranszferáz enzim EC 2.6.1.1; GPT = glutamát-piruvát-transzaminász vagy alanin-aminotranszferáz enzim EC 2.6.1.2; γ-GT = γ-glutamil-transzferáz enzim EC 2.3.2.2; LDH = laktátdehidrogenáz enzim EC 1.1.1.27; NBT = nitro-blue-tetrazolium

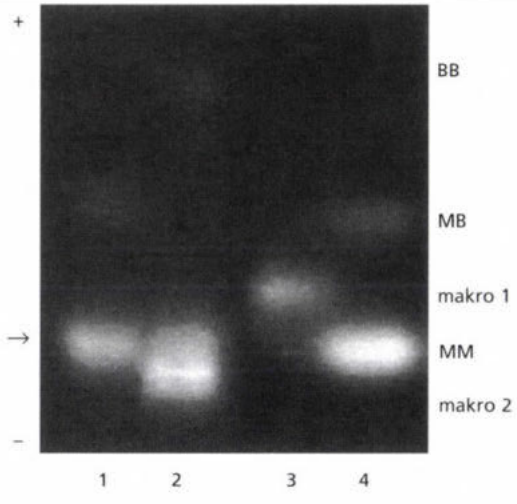
tékű az, hogy az egyes szövetekből (csont, máj) különböző patomechanizmusok révén a szérumba került enzimformák nem azonosak.

Jelen közleményünkben a szérumbeli kreatinkináz és alkalikus foszfatáz enzimek polimorfizmusát foglaljuk össze irodalmi adatok alapján, és ritka esetek ismertetésével mutatjuk be ennek jelentőségét a diagnosztikában.

A kreatinkináz enzim polimorfizmusa

A CK-enzim (E C 2.7.3.2) a kreatin és ATP reakcióját katalizálja kreatin-foszfát és ADP képződése révén. Három különböző kromoszomán (19, 14, 15) lévő gén kódolja az M (muscle), B (brain) és Mi (mitochondrial) alegységeket. Az aktív enzim két alegységből tevődik össze. A CK-MM vagy CK 3 főként a vázizomban található és a myofibrillumokhoz reverzíbilisen kötődik. A CK-MB vagy CK 2 a szívizom CK-aktivitásának 25–45%-át adja, és a citoszolban lokalizálódik. A CK-BB vagy CK 1 több szövetben (agy, gyomor, bél, rectum, tüdő, placenta) az alacsony CK-aktivitás közel kizárólagos képviselője. A CK-Mi a szívizom CK-aktivitásának kevesebb, mint 15%-át képviseli, és a mitochondrium két membránja között található. Egészségesek szérum-CK-aktivitásának mintegy 95%-a CK-MM és 5%-a CK-MB, míg a CK-BB és CK-Mi nem mutatható ki (1). A genetikailag kódolt izoenzimekből poszttranszláció révén képződnek a makro-CK és a CK-izoformok.

Az elektroforetikus meghatározás során a felvitel közelében vándorló nagy molekulatömegű makro-CK a kórházi betegek 0–6%-ában mutatható ki, diagnosztikai és prognosztikai jelentősége még nem kellően tisztázott (5, 7). A makro-CK I-es típusa a CK és immunglobulin komplexe (CK-BB és IgG, vagy CK-MM és IgA), míg a 2-es típus a mitochondrialis, dimer vagy mindkettő megjelenése a szérumban *(1. ábra)*.



1. ábra: A kreatinkináz (CK) enzim polimorfizmusa elektroforetikus enzim analizissel. 1 és 4: CK-MM és CK-MB izoenzim sávok (kontroll), 2: CK-MM, CK-MB és makro CK 2 típus, 3: makro CK 1 típus

A szérum karboxipeptidáz B és N enzime az M alegység terminális lizinjét szekvenciálisan hidrolizálja a szöveti izoformoknak a szövetből történő kiszabadulása (release) után. A CK-MM első alegységének modifikálása a tranziens izoformot eredményezi. A CK-MM* tranziens izoformból és CK-MB-ből képződnek a CK-M*M* és CK-M*B szérumbeli izoformok.

Ezen izoformok eltérő időben érik el maximális aktivitásukat a szérumban, és ez a diagnosztikában a time-window (az enzim meghatározásra alkalmas időintervallum) szélesedését eredményezi. Az USA-ban a myocardialis infarctus diagnosztikájában széleskörűen alkalmazott CK-izoformok gyors meghatározására automata elektroforetikus rendszert fejlesztettek ki (Cardio-REP, Helena Laboratories, USA). Ez az eljárás Magyarországon nem terjedt el.

A kreatinkináz enzim polimorfizmusának klinikai jelentősége

Magyarországon a cardialis markerek közül a legelterjedtebben a CK-MB-izoenzim aktivitás meghatározást használják, főként az egyszerűen kivitelezhető, külön készüléket nem igénylő, aránylag olcsó immuninhibíciós eljárást. Az immuninhibíciós módszer lényege: az M-alegység elleni antitesttel inkubálva a szérumot a CK-MM mindkét és a CK-MB egyik alegysége képez antigén-antitest komplexet, amely enzimatikusan inaktív. Az inhibíció utáni CK-aktivitás mérésével a CK-MB aktívan maradt B-alegységének aktivitását határozzák meg és ezt kettővel szorozva kapjuk a CK-MB-aktivitást, amit az össz-CK (CK-MM + CK-MB) százalékában fejezünk ki. A módszer feltételezi, hogy a szérumban csak CK-MM és CK-MB izoenzimek vannak jelen. A CK-BB és a makro-CK mindkét típusa magas CK-MB-aktivitást eredményez az immuninhibíciós teszttel. A „tévesen magas" aktivitás azzal magyarázható, hogy az egy antitestet alkalmazó módszer nem tud különbséget tenni a CK-MB, CK-BB és makro-CK között (16).

A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kara, Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézete 2000. 04. és 2001. 06. között mintegy 52 000 CK-aktivitás- és 1594 CK-MB-aktivitás- (immuninhibíciós módszerrel) vizsgálatot végzett. A laboratóriumi és klinikus szakemberek közti konzilium eredményeként 47 esetben történt CK-izoenzim-vizsgálat. Az első csoportba tartozó 31 esetben a CK-MB-aktivitás (immuninhibíciós teszt) 1,4–27,4% között változott. Ezekben az esetekben nem tudtunk kimutatni elektroforézissel CK-B-t és makro-CK-t, és a két CK-MB-módszer eredményei hasonlóak voltak (CK-MB/CK átlag ± SD = immuninhibíció: 7,2 ± 5,8%, elektroforézis: 7,6 ± 5,4%, n = 31).

A második csoportba azokat az eseteket soroltuk, amelyeknél az immuninhibíciós CK-MB-teszt/CK arány 40–200% között volt. Ezen eredményeket a tévesen magas elnevezéssel illettük, mivel az emelkedett CK-MB/CK arányt nem szívszövetből szár-

mazó fokozott CK-MB-kijutás eredményezte (akut myocardialis infarctusban a CK-MB/CK-aktivitások aránya 6–40%). A „tévesen magas" CK-MB-aktivitások (3) magyarázatára az *1. táblázatban* hasonlítottuk össze az immuninhibíciós és immunkémiai módszerrel meghatározott CK-MB-aktivitásokat és a CK-izoenzim-izoform elektroforetikus analízis eredményét.

A meghatározási módszerek, a mérőkészülék és referenstartományok a következők voltak: CK-aktivitás: Creatine Kinase teszt (ROCHE), COBAS-INTEGRA 700 klinikai kémiai automata, referenstartomány 24–195 U/l, CK-MB-test (ROCHE) immuninhibíció, M elleni antitest, COBAS-INTEGRA 700 klinikai kémiai automata, referenstartomány: 0–25 U/l vagy CK-MB/CK 0–6%, CK-MB (ABBOTT), AXSYM immunkémiai automata, (kettős antitest) referenstartomány: 0–5µg/l. CK-elektroforézis: 2% agarózgélben (HELENA Laboratory) a CK-sávok detektálása CK-NAC- (DIALAB) reagenssel, a keletkezett NADPH fluoreszcenciájának detektálása, Gel-Doc (Bio-Rad) géldokumentációs denzitométerrel, referens tartomány 0–6%.

Az *1. táblázat* eredményei azt mutatják, hogy az immuninhibíciós teszttel tévesen magas (40–200%) CK-MB-aktivitást 6 esetben (37,5%) makro-CK 1-es típusa, 4 esetben makro-CK 2-es típusa (25,6%) és 11 esetben a CK-BB izoenzim (68,7 %) okozta. A makro-CK 1-es típusa és CK-BB együtt 3 esetben, míg makro-CK 2-es típusa a CK-BB-vel két esetben fordult elő. Az elektroforetikus módszerrel és az immunkémiai módszerrel kapott CK-MB-tömeg azonosan mutatott referenstartományon belüli értéket (11 esetben) és patológiás értéket 5 esetben. Klinikai szempontból a 40%-nál magasabb CK-MB-aktivitás esetén (immuninhibíciós teszt) egyértelműen ajánlott az elektroforetikus vizsgálat a makro-CK és CK-BB kimutatására. A 40%-nál kisebb CK-MB-aktivitás esetén, ha a klinikai, EKG és más jelek nem utalnak akut myocardialis infractusra, szintén ajánlható a CK elektroforetikus vizsgálat.

További korlátja az immuninhibíciós CK-MB-meghatározás alkalmazásának, amikor előzetes vizsgálatok alapján ismert, hogy a beteg makro-CK-val vagy CK-BB-vel rendelkezik. Ilyen esetekben az akut myocardialis infarctus gyanújakor a CK-elektroforézis és immunkémiai módszerrel meghatározott CK-MB helyettesítheti az immuninhibíciós CK-MB-meghatározást (4).

A CK enzim polimorfizmusának ismerete a myocardialis infarctus diagnosztikájának hatékonyságát jelentősen növelheti.

Az alkalikus foszfatáz enzim polimorfizmusa

Az alkalikus foszfatáz (EC 3.1.3.1. ortofoszforsavmonészter foszfohidroláz) pH-optimuma az alkalikus (~pH:10) tartományban van. Fiziológiás szubsztrátja és szerepe nem teljesen ismert, de a diagnosztikában 1930 óta (*Kay, Bodansky* 1932) (4) használatos.

Az alkalikus foszfatáz izoenzimei a 2-es kromoszomán található különböző gének által kódolt csíra-, placenta- és intestinalis (felnőtt és újszülött) izoenzimek. A tumoros elváltozások során a megváltozott génexpresszió következményeként ezek tumoros variánsai (csíra- Nagao, placenta- Regan, foetal intestinalis-Kasahara) detektálhatók. Az 1-es kromoszómán lévő gén kódolja a szöveti, nem specifikus alkalikus foszfatáz izoenzimet, amelynek poszttranszlációja során a különböző mértékben kapcsolódó szénhidrátok (galaktóz, sziálsav) eredményezik a vese-, máj-, csont- és esetleges további szöveti specifikus izoformákat.

1. táblázat: Immuninhibíciós módszerrel kapott „tévesen magas" CK-MB-aktivitás-emelkedés eredetének vizsgálata immunkémiai és elektrofertikus módszerekkel

Sorszám	CK-MB			Születési év	Makro CK		CK-BB
	immuninhibició %	immunkémia µg/l	elektroforézis %		1. típus	2. típus	
1.	134	7,3*	10,3	2001			+
2.	40	12,3*	16,4	1917	+		+
3.	53	7,5*	7,4	1917			+
4.	119	1,5	1,4	1928			+
5.	198	2,5	1,8	1953		+	+
6.	200	6,5*	12,9	1953		+	
7.	164	0,4	1,3	1937	+		
8.	199	1,2	1,6	1941			+
9.	189	2,6	3,6	1907			+
10.	62	1,0	1,5	1975	+		
11.	160	0,5	1,9	1945	+		+
12.	198	0,1	2,0	1922	+		+
13.	124	14,0*	9,6	1967	+		+
14.	159	4,6	4,2	1936		+	+
15.	58	2,2	2,0	1938			+
16.	80	4,9	5,5	1926		+	
Referens-tartomány	0-6%	0–5	0-6				

* Immunkémiai és elektroforetikus vizsgálattal egyaránt patológiás

Érzékeny elválasztási módszerrel (izoelektromos fókuszálás) további, összesen 15 (canalicularis, reticuloendothelialis, tüdőalveolaris epithel, polymorphonuclearis leukocyta, vese, lép, aktivált T-sejt) alkalikus foszfatáz izoforma különíthető el (8). Ezek klinikai gyakorlati alkalmazására még csak korlátozottan került sor. A szérumban még ritkán kimutatható a glikán-foszfatidil-inozitol horgonnyal rendelkező „fast liver", az immunglobulinnal (IgG) képzett komplex és a tranziens hyperphosphatasaemiában kimutatható diffúz sáv(ok), mint alkalikus foszfatáz izoformok.

A glikán-foszfatidil-inozitol csoport eltávolítása az intrahepaticus körfolyamat során történik. Patológiás (apoptosis, cirrhosis, plazmamembrán-részecskék kijutása) elváltozások esetén kerül a horgonnyal rendelkező enzimforma a szérumba mint fast- (inszolúbilis, nem vizoldékony) frakció. A szérumban ekkor jelen lévő inszolúbilis frakcióról a horgonyt a májban termelődő szérumenzim, a foszfatidil-inozitol-specifikus foszfolipáz D távolítja el, és így alalul ki a vízoldékony (horgony nélküli) enzimforma (6, 10).

Az alkalikus foszfatáz izoenzim/izoform analízist nehezíti az egyes formák nagyon hasonló izoelektromos pontja, a molekulatömeg kisfokú eltérése, jelentős hőérzékenység és a nagyon eltérő clearence (1–170 óra). Ezért a diagnosztikában az elektroforézist neuraminidázkezeléssel, hőinaktivációval és kémiai inhibícióval (urea, fenil-alanin) kombinálják.

Az alkalikus foszfatáz enzim polimorfizmus klinikai jelentősége

Bach 1954-ben (2) írta le az alkalikus foszfatáz átmeneti emelkedését egy egészségesnek tűnő gyermeknél. 1977-ben *Posen és munkatársai* (12) a jelenséget/szindrómát csecsemő/gyermekkori tranziens hyperphosphatasaemiának (transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood) nevezték el. A későbbiekben kiderült az elváltozás benignus volta és az is, hogy felnőttekben is előfordulhat. Ekkor *Stein és munkatársai* (14) a benignus tranziens hyperphosphatasaemia (benign transient hyperphosphatasaemia) elnevezést javasolta, amely jól segíti a szindróma megértését, de nem terjedt el széleskörűen.

A szindróma jellemzői: az alkalikus foszfatáz enzim aktivitásának növekedése, ami hosszabb idejű fennállás után visszatér a referenstartományba, a jellegzetes alkalikus foszfatáz izoenzim kép, a patológiás csont-, májelváltozások hiánya és a diffúz etiológia.

A jelenséggel foglalkozó mintegy 25 közlemény adatai alapján a szindróma főbb jellegzetességei a következők. A gyermekkori esetek átlagos életkora 60 hónap (minimum 3 hónap – maximum 120 hónap). Leírták azonban a szindrómát felnőttkorban is először *Rosalki és Hurst* 1976-ban (13). Az eddig közölt 5 felnőtt esetből az utolsót 1992-ben közölték (14), ezen felnőttek életkora 21 és 58 év között változott.

1977 óta mintegy 600 gyermekkori (3, 9) és a már említett 5 felnőttkori esetről található beszámoló az irodalomban. Egyes szerzők szerint a szindróma előfordulása ennél jóval gyakoribb lehet, de a klinikai tünetek hiánya miatt nem kerülnek felismerésre (2).

A szérum alkalikus foszfatáz aktivitás emelkedés a referenstartomány felső határára vonatkoztatva átlagosan 24,7-szeres (minimális 2-szeres és maximális 50-szeres). Az enzimaktivitás-emelkedés átlagosan 3,6 hónapig (minimum 1 hónap, maximum 6 hónap) tart.

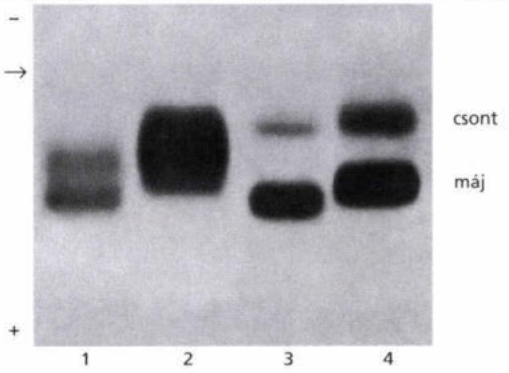
A szindróma etiológiája nem tisztázott. Gyermekkorban gyakran lép fel vírus- és protozooninfekciók után, alultáplálság esetén és immunhiányos állapotokban (leukaemia, lymphoma, veleszületett D-vitamin-hiány). Felnőttkorban Crohn-betegségben, rhabdomyolysisben, malignus lymphomában és immunhiányos állapotban írák le (3, 8, 9).

A szindróma definiálásához az elektroforetikus vizsgálat jelentős mértékben járulhat hozzá. Agarózgélen történő elektroforézis során az alkalikus foszfatáz izoenzim/izoformanalízis tranziens hyperphosphatasaemiában egy diffúz, általában a csont, máj és a kettő közötti területen elhelyezkedő intenzív sáv látható, majd mérsékelt hőkezelés után (56 °C, 15 perc) két jól elkülönült sáv (csont és máj) detektálható. Nagyobb felbontású módszerekkel egy májszerű (liver like vagy fast liver) és egy diffúz csontsávvá bontható fel, és feltehetően mindkét frakció a referensnél több sziálcsoportot tartalmaz (11, 14, 15).

A szindróma benignus, de ha időben nem ismerik fel, a beteg túlzott kivizsgálását vonhatja maga után (3, 8, 9). Kiegészítő vizsgálatok nélkül azonban a tranziens hyperphosphatasaemia megállapítása kockázatos.

A tranziens hyperphosphatasaemia patomechanizmusa nem kellően tisztázott, az enzim fokozott termelődése helyett inkább a túlszializált frakciók lassabb eliminációja (clearence) látszik elfogadhatóbbnak (5, 15). A benignus, tranziens hyperphosphatasaemiát egy hazai példával szemléltetjük.

Az 1 éves csecsemő 2–3 hónapja fennálló polyuria-polydipsia miatt került gyermekgyógyászati szakrendelésre. Az elvégzett rutin (vérkép, vizelet, szérum-Na, -K, -Cl, -Ca, -P, -glukóz, -bilirubin, -karbamid, -kreatinin, -AST, -GOT, -GPT) laboratóriumi vizsgalatok eredményei nem mutattak kóros értéket, de a szérum alkalikus foszfatáz aktivitása erősen emelkedett (1620 U/l). A referensérték 1–11 éveseknél: 0–455 U/l. Három hét múlva további vizsgálatként végzett LDH-, γGT-vizsgálat eredménye szintén a referenstartományban volt, míg az alkalikus foszfatáz továbbra is erősen emelkedett volt (6885 U/l). A következő hetekben az alkalikus foszfatáz tovább emelkedett (9918 U/l), majd csökkenni kezdett, és mintegy három hónap múlva 2798 U/l értéket mutatott. A fekvőbeteg-intézményben történő vizsgálatkor a jó általános állapotú csecsemőnél rachitisre utaló laboratórumi és radiológiai jeleket nem találtak. Az alkalikus foszfatáz hepaticus eredetét nem tartották valószínűnek, polyuriáját a nagyobb napi folyadékbevitelnek tulajdonították. A Debreceni Egyetem Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetébe érkezett minta alkalikus foszfatáz izoenzim elektroforetikus vizsgálata a tranziens hyperphosphatasaemiát megerősítette *(2. ábra)*. A csont- és a májfrakciók között egy széles diffúz sáv volt kimutatható, amely 15 percig 55 °C-on tör-



2. ábra: Benignus, tranziens hyperphosphatasaemiában a szérum alkalikus foszfatáz elektroforetikus analizise. 1: benignus, tranziens hyperphosphatasaemiás szérum hőkezelés (56 °C, 15 perc) után, 2: benignus tranziens hyperphosphatasaemia (egy diffúz sáv), 3: kontroll (a beteg anyja), 4: kontroll (a beteg apja)

ténő inkubálás után eredeti aktivitásának (2684 U/l) 16,3%-át tartotta meg (452 U/l) oly módon, hogy a két frakció (máj aktivitása 257 U/l, 57%, referens: ~20%, csontaktivitása 195 U/l, 43%, referens 25–55%) jól elkülönült. Sem az inaktiváció aránya, sem a frakciók aránya nem mutatott patológiás eltérést. A panaszmentes csecsemő újabb vizsgálati eredménye az első patológiás alkalikus foszfatáz aktivitás észlelése után 3,5 hónappal 500 U/l és további két hét múlva 457 U/l volt (referens 0–455 U/l). Az elektroforetikus kép továbbra is diffúz jellegű sávot mutatott, az 55 °C-on történt inkubálás után a két frakció (májaktivitása 29,6% és csontaktivitása 71,4 %) jól elkülönült hasonlóan a *2. ábrán* látható korábbi vizsgálati eredményhez.

A szérum alkalikus foszfatáz elektroforetikus (agarózgél) vizsgálathoz Titan Gel ALP Isoenzyme Kit-et (Helena Laboratories UK) használtunk BICP (5-bromo-4-kloro-3-indolil-foszfát) szubsztráttal, NBT (Nitro-Blue-Terazolium) festéssel és Gel-Doc (Bio-Rad) géldokumentációs denzitometriával.

Laboratóriumi diagnosztika jelentősége a kreatinkináz és alkalikus foszfatáz enzim polimorfizmusainak vizsgálatában

A kreatinkináz és alkalikus foszfatáz enzimek polimorfizmusa (izoenzim, izoform, immunglobulinkomplex, poszttranszlációs modifikációk) a meghatározás bonyolultságát növeli, és újabb eljárások bevezetését teszi indokolttá. Az enzimek polimorfizmusainak meghatározása azonban jelentősen növeli diagnosztikai értéküket. Ennek egyik módja, amikor további differenciálásra (specificitás növelése, izoformok vizsgálata, time-window növelése) ad lehetőséget, illetve amikor a tévedések lehetőségét (immuninhibíciós CK-MB-aktivitás meghatározása, benignus, tranziens hyperphosphatasaemia) csökkenti. A klinikai fehérjetudomány fejlődésétől gyakorlati tapasztalataink további magyarázatát várjuk.

Köszönetnyilvánítás: Ezuton köszönjük Földi Ágnes dr. gyermekorvos (Dunaujváros) közreműködését, aki a benignus, tranziens hyperphosphatasaemia diagnózisához Intézetünket kereste meg.

IRODALOM: 1. *Apple F. S.:* Diagnostic use of CK-MM and CK-MB isoforms for detecting myocardial infarction. In Clinics in laboratorty medicine. Szerk.: Pappas N. J. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1989, Vol 9., 643-647. old. – 2. *Bach, U.:* Das Verhalten der alkalischen Serum-Phosphatase bei Fruhgeborenen, Rachitikern und Spasmophilen. Z. Kinderheilh., 1954, *74*, 593-609. – 3. *Behulova D., Bzduch V., Holeskova D. és mtsai:* Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood: study of 194 cases. Clin. Chem., 2000, *46*, 1868-1869. – 4. *Burtis, C. A, Ashwood, E. R.* (szerk.): Tietz textbook of clinical chemistry (alkaline phosphatase). 3rd edition. W. B Saunders, Philadelphia, 1999, 676-684. old. – 5. *Burtis, C. A., Ashwood, E. R.* (szerk.): Tietz textbook of clinical chemistry (creatine kinase.). 3rd ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1999, 657-666 old. – 6. *Fiskar W. H.:* Alkaline phosphatase isoenzymes: recent progress. Clin. Biochem., 1990, *23*, 90-104. – 7. *Góth L., Mészáros I.:* Tévesen pozitív immunoinhibiciós CK-MB aktivitás. A makro CK 2-es típusú variánsának ismertetése. Laboratóriumi Diagnosztika. 1988, *15*, 19-22. – 8. *Griffits J., Vernocchi A., Simoni E.:* Transient hyperphosphatatsemia of infancy and childhood. A study of serum alkaline phosphatase by electrophoresis techniques. Arch. Pathol. Lab. Med., 1995, *119*, 784-789. – 9. *Kutilek, S., Bayer, M.:* Transient hyperphosphatasemia – where do we stand? Turk. J. Pediatr., 1999, *41*, 151-60. – 10. *Moss D. W.:* Physicochemical and pathophysiological factors in the release of membrane-bound alkaline phosphatase from cells. Clin. Chim. Acta, 1991, *257*, 217-222. – 11. *Onica D., Torssander J., Waldenlind L.:* Recurrent transient hyperphosphatasemia of infancy in an adult. Clin. Chem., 1992, *38*, 1913-1915. – 12. *Posen S., Lee C., Vines R. és mtsai:* Transient hyperphosphatasemia of infancy – an insufficiently recognized syndrome. Clin. Chem., 1977, *23*, 292-294. – 13. *Rosalki S. B., Hurst N. P.:* Transient presence in serum of an atypical alkaline phosphatase. Clin. Chim. Acta, 1976, *73*, 149-155. – 14. *Stein P., Rosalki S. B., Foo A. Y. és mtsa:* Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood: clinical and biochemical features of 21 cases and literature review. Clin. Chem., 1987, *33*, 313-318. – 15. *Van Hoof, V. O., Lepoutre, L. G., Hoylaerts, M. F. és mtsai:* Improved agarose electrophoretic method for separating alkaline phosphatase isoenzymes in serum. Clin. Chem., 1988, *34*, 1857-1862. – 16. *Wu, A. I., Bowers, C. N.:* Evaluation and comparison of immunoinhibition and immunoprecipitation methods for differentiating MB from BB and macro forms of creatine kinase isoenzymes in patients and healthy individuals. Clin. Chem., 1982, *28*, 2017-2021.

(Góth László dr., *Debrecen*, Pf. 40. 4012)

Prof. Aberwas feljegyzéseiből:

„Aki mind többet tud egyre kevesebbről,
majd végül mindent tud a semmiről, az a specialista."

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



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

Reumatológia

Szerkesztette: Gömör Béla



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

Formátum: 200 × 253 mm *Terjedelem:* 388 oldal *Bolti ár:* 3900 Ft

MEDICINA 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

Ubikinon és más gyökfogók hatása oxidatív stressz okozta károsodásokban

Fehér János dr., Blázovics Anna dr. és Lengyel Gabriella dr.

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

Az oxidatív stressz számos betegség kialakulásában kóroki jelentőségű, vagy fontos patogenetikai tényező. Szerepét számos betegség etiológiájában bizonyították, így arteriosclerosisban és szöveti reperfusióban, gyulladásban és immunológiai folyamatokban, továbbá toxikus károsodásokban és a carcinogenesisben. A malignus tumorok gyakoribb előfordulásában szerepet játszik a dohányzás, a nagymértékű alkoholfogyasztás és a nem megfelelő táplálkozás. A helytelen táplálkozás akár 30–50%-ban is felelős lehet a malignus folyamat kialakulásáért. A szerzők jelen munkájukban röviden áttekintik az oxigén és nitrogén alapú szabad gyökök keletkezésének folyamatát, valamint a szabad gyökök szerepét élettani és kórtani folyamatokban. Számbaveszik az oxidatív stressz csökkentését elősegítő módozatokat, mint az alacsony szöveti oxigéntenzió, az enzimatikus és antioxidáns védekezés és a különböző repairmechanizmusok. Részletesebben tárgyalják az ubikinon, más néven koenzim-Q és a szelén szerepét az antioxidáns védelmi folyamatokban. Megállapítják, hogy helyes táplálkozással, étrendi kiegészítőkkel a szervezetben kialakult oxidatív stressz és az általa okozott károsodások csökkenthetők.

Kulcsszavak: oxidatív stressz, antioxidáns, ubikinon, koenzim-Q, szelén

The effect of ubiquinon and other scavengers on the alterations caused by oxidative stress. In the development of several diseases the oxidative stress is a significant aetiological or important pathogenetic factor. Its significancy has been proved in the pathogenesis of several diseases, among them in arteriosclerosis and reperfusion, in inflammation and immunological disorders, as well as in toxic alterations and in carcinogenesis. The increased incidence of malignant tumors may be attributed to smoking, intemperate alcohol abuse, as well as inappropriate nutrition. Inappropriate nutrition is thought to be responsible for the development of about 30-50% of malignancies. In this paper the authors review the processes of the development of free radicals based on oxygen and nitrogen. They discuss the modalities which are able to decrease the oxidative stress, like the low oxygen tension in the tissues, the enzymatic and antioxidant protections, and the different repair mechnisms. In details the roles of ubiquinon, with other name of coenzyme Q, as well as of the selenium are discussed in the antioxidant defence processes. As a conclusion they suppose that oxidative stress in the organism and the alterations caused by them can be decreased by adaequate nutrition or nutriceuticals.

Key words: oxidative stress, antioxidant, ubiquinon, coenzyme Q, selenium

Az elmúlt két évtized szakirodalmában egyre több szó esik az élő szervezetben jelen lévő szabad gyökökről, azok jótékony és káros hatásairól, élettani és kórtani folyamatokban betöltött szerepükről (9, 10, 12, 15, 26, 30). Az élő szervezetek működése során érvényesülnek a fizika és a kémia törvényei. Az élő anyag nem tartalmaz egyetlen olyan elemet sem, amely az élettelen rendszerekben nem fordul elő. A szervezetben található különböző molekulák mindegyike *in vitro* is előállítható. Az élő állapot olyan sajátos fizikai állapot, amely elektronspin-rezonancia (ESR) jelet ad, vagyis paramágneses.

Az atommag erőterében mozgó elektronok a kvantummechanikai atommodell alapján négy adattal, a fő-, a mellék-, a mágneses és a spinkvantumszámmal jellemezhetők. A főkvantumszám az elektronok atommagtól való átlagos távolságának mértékét, az egyes elektronok kvantumállapotát, illetve energiáját adja meg. Az elektronnak mag körüli mozgásának impulzusmomentumát a mellékkvantumszám mutatja. Az elektronok a pályamozgástól eredő mágneses momentumát a mágneses kvantumszám jelzi. Az elektron negyedik kvantumszáma a spinkvantumszám.

A *Pauli-féle tilalmi elv* szerint egy atompályán mindössze két elektron tartózkodhat (12, 26). Ezek spinje ellentétes. Mivel az elektron úgy viselkedik, mint egy elemi mágnes, a külső tér erővonalaival vagy párhuzamosan, vagy ellentétes irányban állhat. A betöltött elektronpályára a spinkompenzált elektronpár jellemző. Két azonos spinű elektron nem tartózkodhat azonos pályán. Azokat az atomokat, molekulákat, illetve molekularészecskéket nevezzük szabad gyököknek, melyek elektronpályáján párosítatlan elektron tartózkodik. Ez az állapot ezeket a részecskéket a fizikokémiai folyamatokban nagyon aktívvá, agresszívvá teszi, ezáltal a kémiai folyamatok közben újabb és újabb gyökök képződnek (12).

Oxigén és nitrogén eredetű szabad gyökök

Az élő szervezetben jelentkező szabad gyökök molekuláris oxigénből, illetve nitrogénből keletkeznek *(1. táblázat)*. Oxigénből származó gyökök gerjesztéssel vagy elektronredukció révén jönnek létre. Gerjesztéssel keletkezik a szigma-szinglett és delta-szinglett oxigén, míg redukcióval a perhidroxigyök, a szuperoxidanion, a hidrogén-peroxid, valamint a hidroxilgyök (1).

1. táblázat: Oxigén és nitrogén alapú szabad gyökök biológiai rendszerekben

Oxigén alapú szabad gyökök
- Redukcióval
  - Szuperoxidanion
  - Perhidroxil gyök
  - Hidrogén-peroxid
  - Hidroxilgyök
- Gerjesztéssel
  - Szigma-szinglett oxigén
  - Delta-szinglett oxigén

Nitrogén alapú szabad gyökök
- Nitrogén-monoxid
- Dinitrogén-monoxid
- Nitrogén-dioxid
- Dinitrogén-trioxid
- Dinitrogén-tetroxid
- Dinitrogén-pentoxid

A nitrogén alapú szabad gyökök körébe a nitrogén különböző típusú oxidjait tartalmazó molekulák, illetve molekularészecskék tartoznak. A nitrogén-monoxid élettani jelentőségét – elsősorban az érrendszerre való hatását – a kilencvenes évek szakirodalma tisztázta. A nitrogén molekulái kétatomosak, az atomok között hármas kötés van, ezért ezek a molekulák rendkívül stabilak. A nitrogén az oxigénnel az elektromos ívfény hőmérsékletén képes reagálni. A reakcióban a nitrogén különböző oxidjai keletkeznek. A nitrogén oxidjai a következők: nitrogén-monoxid, dinitrogén-monoxid, nitrogén-dioxid, dinitrogén-trioxid, dinitrogén-tetroxid, dinitrogén-pentoxid. A nitrogén oxidjainak elegye képezi a nitrózus gyököket, ez okozza a savas esőket (2, 20).

A szabad gyökök élettani és kórtani szerepe

Az emlősök főbb szabad gyököket termelő folyamatai a sejtek energiaellátását biztosító mitochondrialis oxidatív metabolizmus, a microsomális drogmetabolizáló enzimrendszer, a prosztaglandinbioszintézis, a konstitutív és indukálható NO-szintáz-aktivitás, a phagocyták, a monocyták, a macrophagok és a Kupffer-sejtek szabad gyökös reakciói, a peroxisomákban képződő hidrogén-peroxid autoxidációja. A lipidperoxidáció, mely tulajdonképpen több lépcsőben zajló láncreakció, szabályozott körülmények között a foszfolipid-turnover része. A szervezetben keletkeznek szabad gyökök hypoxiában, hyperoxiában és normális oxigéntenzió mellett is (3, 19).

A fiziológiás kontrollmechanizmus alól kiszabaduló szabad gyökök kóros mértékben felszaporodva hozzák létre az úgynevezett oxidatív stressz állapotot. A szabad gyökök megtámadhatják a tiol- és amintartalmú kis molekulákat, de a sejtek makromolekuláit is. Különösen érzékenyek azok a fehérjék, polipeptidek és peptidek, amelyek szabad funkciós csoporttal rendelkező aminosavakat, triptofánt, tirozint, fenil-alanint, hisztidint, metionint és cisztein tartalmaznak. A makromolekulák ennek következtében kémiai szerkezetváltozáson mennek keresztül. Polimerizálódhatnak, aggregálódhatnak, fragmentálódhatnak. Az enzimfunkcióval rendelkező fehérjék inaktívvá válnak. A lipidek peroxidatív károsodása folytán a sejtmembránban megváltozik a membrán permeabilitása. A nukleinsavak károsodása mutációhoz vezet, tumoros folyamatok indulhatnak el (8, 10, 15).

Ma már biztosnak mondható, hogy az oxidatív stressz szerepet játszik az öregedési folyamatban, az arteriosclerosisban, reperfusióban, továbbá gyulladásban és immunológiai folyamatokban, toxikus sejtkárosodásban, valamint a carcinogenesisben. Ezenfelül számos más betegség patogenezisében is van bizonyos kóroki szerepe (3, 8, 10).

Védelem a szabad gyökös károsodással szemben

Az élőlények szigorúan egymásra épülő védekező mechanizmusai lehetővé teszik, hogy a szabad gyökös reakciók bizonyos határokig a membránstruktúrák és enzimfunkciók károsodása nélkül végbemehessenek. Így a szabad gyökök fiziológiás szerepe biztosított. Az egészséges szervezet képes a szabad gyök-túlprodukciót megakadályozni *(2. táblázat)*.

2. táblázat: Az oxidatív stressz megelőzési lehetőségei a homeostasis fenntartásában

Csökkent oxigéntenzió a szövetekben
Enzimatikus prevenció (szuperoxid dizmutáz, kataláz, peroxidáz)
Antioxidánsok, scavengerek
Repairmechanizmusok (DNS-, fehérje-, lipiddegradátumok eltávolítása)

Alapvető feltétel az alacsony szöveti oxigéntenzió. Ez kb. 26 Hgmm, vagy ennél kisebb érték. Az elsődleges antioxidáns vonalhoz tartoznak az enzimatikus védekezés képviselői, a szuperoxid-dizmutázok (SOD-ok), a kataláz, a peroxidáz, a glutathion-S-transzferáz és a reduktázok. Az enzimatikus védekezést kiegészítik az antioxidáns, scavenger tulajdonságú vitaminok (C, Á, E, K), a kofaktorok, a tiol,

foszfor-, amin-, poliamintartalmú vegyületek, a fenolok, kinolinok, ubikinon (koenzim-Q), flavonoidok, poliének, glukóz, urát, bilirubin stb. (4–7, 11, 28, 29). A redoxegyensúly fenntartásában nélkülözhetetlen szerepet tölt be néhány nyomelem, mint a réz, cink és a mangán, valamint a szelén (14, 23). Az extracelluláris tér védelmét az albumin, a cöruloplazmin, a transzferrin és a tetramer SOD biztosítja *(3. táblázat)*.

3. táblázat: Gyökfogó hatású anyagok biológiai rendszerekben

Antioxidánsok az élő szervezetben
- Vitaminok: C, A, E, K
- Szelén
- Tioltartalmú anyagok
- Galluszsav

Az extracellularis tér védekezése a szabad gyökökkel szemben
- Cöruloplazmin
- Transzferrin
- Piruvát
- Húgysav
- Glukóz

Amennyiben a szabad gyökök eliminálása nem történik meg, úgy a károsodott molekulák eltakarítása adhat védelmet. E vonal képviselői a DNS-, valamint a fehérje- és lipiddegradátumokat eliminálló repairmechanizmusok. A károsodott DNS-molekulákat exonukleázok, endonukleázok, glikozilázok, polimerázok és ligázok javítják. A fehérjedegradátumok eltakarításában a proteniázok, proteázok, peptidázok és makroxiproteázok vesznek részt. Az oxidált lipidek eliminálásában a foszfolipázok, az organikus hidroperoxidokat bontó glutation-peroxidáz, a transzferázok és a reduktázok segédkeznek (3).

Antioxidánsok a betegségek ellen védekezésben

A mitochondriumban két fontos metabolikus oxidáns, az ubikinon, más néven a koenzim-Q és a liponsav található. E két vegyület a mitochondrialis oxidációban vesz részt. Jelenlétük is jelzi, hogy a mitochondriumok, mint önálló organizmusok is képesek magukat megvédeni az oxigénatmoszféra káros hatásaitól (16, 17, 25).

A koenzim-Q egy benzokinonszármazék, amelyhez egy általában 6–10 egységből álló izoprénlánc kapcsolódik. A kinoidális szerkezet teszi lehetővé a hidrogén felvételét, az izoprénlánc a membránon belüli lokalizációt biztosítja. A koenzim-Q redukált formájában kitünő antioxidáns. Jelenlétét számos más sejtorganellumban is kimutatták. Az ubikinon név is arra utal, hogy sok helyen előfordulhat. Az endogén koenzim-Q képes befogni a perferril, a karbonközpontú lipid-, a lipidperoxil és az alkoxilgyököket.

A szervezetbe táplálkozással vagy táplálékkiegészítőként bekerült exogén ubikinon jótékony hatásáról számos közleményben olvashatunk. Az exogén koenzim-Q patkányokban a májban létrehozott ischaemia esetén jótékony hatásúnak bizonyult, az által, hogy gátolta a lipidproxidációt, az endogén koenzim-Q9 oxidációját, valamint javította a mitochondrialis respirációt (27). Mindezek alapján arra következtettek, hogy a koenzim-Q10 jótékony hatású lehet a májtranszplantáció kapcsán kialakult oxidatív stressz okozta károsodás kivédésében. Ugyancsak a májsejteket védő hatásról számoltak be egy koenzim-Q-analóg, idebenonkészítmény alkalmazása során olyan kísérletben, amikor a patkányhepatocytákban *in vitro* hidrofil epesavakkal hoztak létre oxidatív stressz állapotot (32).

Figyelemreméltóak azok az epidemiológiai tanulmányok, melyeket az öregedés, arteriosclerosis és ischaemiás szívbetegség megelőzésével kapcsolatosan végeztek bizonyos diéta, táplálékkiegészítők (így vitaminok, koenzim-Q10) alkalmazásával (18, 21). Ezek alapján megállapíthatóvá vált, hogy a nyugati diéta (zsír- és szénhidrátgazdag) szerepet játszik az arteriosclerosis kialakulásában, a mediterrán diéta (gyümölcsben, zöldségben gazdag, sok halfélét tartalmazó étrend) csökkenti a coronariabetegségeket, az ázsiai diéta (sok szóját és halat tartalmaz) növeli az agyi haemorrhagiás megbetegedések előfordulását. Mindemellett napi egy alkoholos ital (mintegy 10–15 g alkohol) a szív eredetű mortalitást csökkenti. Vitaminok, antioxidánsok, különösen az ubikinon, valamint szelén pótlása az arteriosclerosis rizikóját mérsékli. Vannak adatok arra vonatkozóan is, hogy a koenzim-Q10 szerepet játszik az E-vitamin regenerálásában (32).

A mitochondrium másik fontos metabolikus antioxidánsa a liponsav. Állati és emberi szervezetben egyaránt szintetizálódik. Ez egy 8 szénatomos zsírsav, amely hatos és nyolcas szénatomján 5 tagú gyűrűbe zárt diszulfidcsoportot tartalmaz, esszenciális a mitochondrialis piruvátdehidrogenáz működéséhez. A liponsav és redukált formája egyaránt kiváló metabolikus antioxidáns. Részt vesz a szervezet antioxidáns redox ciklusában (22, 24, 33).

A szelén szerepe az antioxidáns védekezésben

A szelént 1817-ben *Berzelius* fedezte fel Svédországban. A szelén toxicitásáról először állatok elhullása során számoltak be az Egyesült Államokban, 1933-ban. A szelén hiánya ugyanakkor degeneratív szívbetegséget okoz. Utóbbi betegség halmozott előfordulása volt megfigyelhető Kína Keshan tartományában, ahol a talaj szeléntartalma rendkívül csekély. 1957-ben említették először, hogy a szelén létfontosságú táplálkozási faktor, mely megakadályozza a máj necrosisát. 1973-ban vált közismertté, hogy a glutation-peroxidáz szelenoaminosavat, szelenociszteint tartalmaz. Az antioxidáns hatású glutation-peroxidáz a hidroperoxidok hatástalanításában vesz részt (31).

A szelén szerepét több betegséggel kapcsolatban is vizsgálták. Csökkent szérumszelénszint esetén (0,57

μmol/l alatt) a szívinfarktus előfordulásának relatív kockázata 2,1, a halálos kimenetelű stroke relatív kockázata csökkent szelénbevitel esetén 3,2–3,7 közötti. Az utóbbi évtizedben számos szerző utalt a plazma-, illetve szérumszelénszint és a daganatos megbetegedések közötti kapcsolatra is. Negatív korrelációt mutattak ki a tumoros halálozás és a szelénellátottság között. Elsősorban emlő- és vastagbélrák esetén találtak szoros összefüggést. Kimutatták azt is, hogy a szelén az antitestképződés segítésével immunstimuláló, illetve gyulladáscsökkentő hatású is. A tartós szelénhiány állatokban a máj koenzim-Q9 és -Q10 tartalmának csökkentéséhez vezetett (31).

Számos vizsgálat utal arra, hogy hazánk lakosságának szelénellátottsága alacsony. Ennek oka az, hogy a magyarországi termőföld szelénben szegény. Munkatársaimmal (13) igazoltuk, hogy a magyar talajrendszerek, főleg a savas vulkáni eredetű sziklák, valamint a lösz- és homoktalajok szelénben szegények, és ez tükröződik a lakosság szérumszelén-koncentrációjában is. Kevesebb szelén kerül a növényekbe, és az ezt fogyasztó állatokba hasonlóképpen. Táplálékaink a növényekből és az állatokból kerülnek ki, így érthető, hogy az emberi szervezetben is alacsony a szelénkoncentráció. Figyelembe véve a nemzetközi adatokat, lehetséges, hogy a magas cardiovascularis halálozás és a rákos megbetegedések gyakori előfordulásának egyik fontos oka éppen a szelénhiány.

Az Egyesült Államokban a National Research Council által megállapított és világszerte sok országban elfogadott ajánlása szerint az optimális napi szelénbevitel felnőtt férfiak esetében legalább 70 μg, nők esetében pedig 55 μg. Terhesség vagy szoptatás esetén ennél több szükséges (23, 31).

Magyarországon az alacsony szérumszelén-tartalom miatt szelénpótlás ajánlatos. Ennek biztosítására többféle módszer lehetséges. Finnországban és Új-Zélandon a földművelés során a műtrágya nátrium-szelenáttal való ellátása honosodott meg. Skóciában a háziállatok körében nátrium-szelenáttal történő szelénpótlástól várják az emberi szelénhiány javulását. Az Egyesült Államokban az ivóvíz szelénpótlását kezdték el. Magyarországon szelénpótlásra szórványosan szelénben gazdag élesztővel sütött kenyeret alkalmaznak. Ez utóbbi könnyen véghezvihető és hatásos módszer. Táplálékkiegészítőként a forgalomban lévő szelénkészítmények kontrollált alkalmazása jön szóba. A szelénpótlástól várható, hogy valamelyest csökken a cardiovascularis eredetű, valamint a malignus megbetegedések által okozott halálozási mutatók értéke, mint ahogy ez Finnországban bekövetkezett a táplálék rendszeres szelénkiegészítésének következtében (18).

Következtetések

A cardiovascularis megbetegedések, a rosszindulatú daganatok, a toxikus (alkoholos eredetű) májkárosodások patogenezisében jelentős szerepe van a szervezetben kialakult oxidatív stressznek. Helyes táplálkozással (zsírszegény, vitaminokban, ásványi anyagokban gazdag, azaz sok gyümölcsöt és salátát tartalmazó étrenddel), mely sok természetes antioxidánst tartalmaz, a szervezetben kóros mértékben felszaporodott szabad gyökök mennyisége csökkenthető. Táplálékkiegészítőkkel, melyek vitaminokat és ásványi anyagokat, nyomelemeket (szelént), ubikinont tartalmaznak, hatásosan járulhatunk hozzá étrendünk minőségének javításához. Tekintettel azonban arra, hogy az egyes vitaminok és antioxidánsok között a szervezetben interakció is kialakul, szükségesnek tartjuk, hogy minden egyén esetén tanácsainkat egyénre szabottan fogalmazzuk meg.

IRODALOM: 1. *Baez, S., Segura-Aquillar, J.:* Formation of reactive oxygen species during one-electron reduction of noradrenochrome catalyzed by NADPH-cytochrome P-45a reductase. Redox Report, 1994, *1*, 31-35. – 2. *Beckman, J. S., Beckman, T. W., Chen, J. és mtsai:* Apparent hydroxyl radical production from peroxynitrite: implications for endothelial injury by nitric oxide and superoxide. Proc. Natl. Acad. Sci., 1990, *87*, 1620-1624. – 3. *Benzi, G., Moretti, A.:* Age- and peroxidative stress-related modification of the cerebral enzymatic activities linked to mitochondria and the glutathione system. Free Rad. Biol. Med., 1995, *19*, 77-101. – 4. *Beyer, R. E.:* The participation of coenzyme Q in free radical production and antioxidation. Free Rad. Biol. Med., 1990, *8*, 545-565. – 5. *Bollag, W.:* Vitamin A and retinoids: from nutrition to phramcotherapy in dermatoology and oncology, Lancet, 1983, *1*, 860-863. – 6. *Bors, E. W., Heller, W., Michel, C. és mtsa:* Flavonoids as antioxidants: Determination of radical savenging efficiencies. Meth. Enzymol., 1990, *186*, 343-355. – 7. *Chen, H., Tappel, A. L.:* Protection by vitamin E, selenium, trolox C, ascorbic acid palmitate, acetylcysteine, coenzyme Q, beta-carotene, canthaxanthin, and (+)- catechin against oxidative danmage to liver slices measured by oxidized heme proteins. Free Rad. Biol. Med., 1993, *14*, 474-482. – 8. *Davies, K. J. A.:* Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. General aspects. J. Biol. Chem., 1987, *262*, 9895-9901. – 9. *Dormandy, T. L.:* An approach to free radicals. Lancet, 1983, *ii*, 1010-1024. – 10. *Feher, J., Csomos, G., Vereckei, A.:* Free Radicals in Biology and Medicine. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo, 1987. – 11. *Feher, J., Láng, I., Nékám, K. és mtsai:* Effect of silibinin on the activity and expression of superoxide dismutase in lymphocytes from patients with chronic alcoholic liver disease. Free Rad. Res. Comm., 1987, *3*, 373-377. – 12. *Fridovich, I.:* Biological effects of the superoxide radical. Arch. Biochem. Biophys., 1986, *247*, 1-11. – 13. *Gondi, F., Panto, G., Feher, J. és mtsa:* Selenium in Hungary. The rock-soil-human system. Biol. Trace Elem. Res., 1992, *35*, 299-306. – 14. *Hafeman, D., Sunde, R., A., Hoekstra, W. G.:* Effects of dietary selenium an erythrocyte and liver glutathione peroxidase in rat. J. Nutr., 1974, *104*, 580-586. – 15. *Halliwell, B. V.:* Oxidants and human disease: some new concepts, FASEB J., 1987, *1*, 358-364. – 16. *Ibrahim, W. H., Bhagavan, H. N., Chopra, R. K. és mtsa:* Dietary coenzyme Q10 and vitamin E alter the status of these compounds in rat tissues and mitochonmdria. J. Nutr., 2000, *130*, 2343-2348. – 17. *Kagan, V., Serbinova, E., Packer, L.:* Antioxidant effects of ubiquinone in microsomes and mitochondria are mediated by tocopherol recycling. Bioch. Biophys. Res. Comm., 1990, *169*, 851-857. – 18. *Koivistoinen, P., Huttunen, J. K.:* Selenium in food and nutrition in Finland. An overview on research and action. Ann. Clin. Res., 1986, *18*, 13-17. – 19. *Lieber, C. S.:* Alcohol and the liver: metabolism of ethanol and pathogenesis of injury. Acata Med. Scan., 1984, *103 (Suppl.)*, 11-55. – 20. *Moncada, S., Palmer, R. R. M. J, Higgs, E. A.:* Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol. Rev., 1991, *43*, 109-142. – 21. *Mortensen, S. A.:* Perspectives on therapy of myocardial diseases with coenzyme Q 10. Clin. Investig., 1994, *71*, 116-123. – 22. *Niki, E., Tsuchiva, J., Tanimura, R. és mtsa:* Regenration of vitamin E from alpha -chromanoxyl radical by GSH and vitamin C. Chem. Lett., 1982, *1*, 789-792. – 23. *Oldfield, J. E.:* The two faces os selenium. J. Nutrition., 1987, *117*, 2002-2008. – 24. *Packer, J. E., Slater, T. F., Wilson, R. I.:* Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. Nature, 1979, *278*, 737-742. – 25. *Packer, L., Trischler, H. J.:* Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free

Rad. Biol. Med., 1996, *20*, 625-626. – 26. *Pryor, W. A.:* Free radical biology: xenobiotics, cancer and aging. Ann. New York Acad. Sci., 1982, *293*, 1-22. – 27. *Quiles, J. L., Huertas, J. R., Manas, M. és mtsai:* Peroxidative extent and conezyme Q levels in the rat: influence of physical training and dietary fats. Mol. Aspects Med., 1994, *15 (Suppl.)*, 89-95. – 28. *Saija, A., Scalese, M., Lanza, M. és mtsai:* Flavonoids as antioxidant agents: Imporatance of their interaction with biomemberanes. Free Rad. Biol. Med., 1995, *19*, 481-486. – 29. *Sies, H., Murphy, M. E.:* Role of tocopherols in the protection of biological system against oxidative damage. J. Photochem. Photobiol. B. Biol., 1991, *8*, 211-224. – 30. *Slater, T. F.:* Free radical mechnism in tissue injury. Biochem. J., 1984, *222*, 1-15. – 31. *Vadhanavikit, S., Ganther, H. E.:* Selenium deficiency and decreased coenzyme Q levles. Mol. Aspects Med., 1994, *15 (Suppl.)*, 103-107. – 32. *Wieland, E., Schutz, E., Armstrong, V. W. és mtsai:* Idebenone protects hepatic microsomes against oxygen radical mediated damage in organ preservation solution. Transplantation, 1995, *60*, 444-4551. – 33. *Zamora, R., Hidalgo, F. J., Tappel, A.:* Comparative antioxidant effectiveness of dietary beta-carotene, vitamin E, selenium and conezyme Q10 in rat erythrocytes and plasma. J. Nutr., 1990, *121*, 50-56.

(Fehér János dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088
e-mail: feher@bel2.sote.hu)

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** főigazgatója pályázatot hirdet a *12 ágyas Központi Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztály osztályvezető főorvosi* álláshelyére.
Pályázati feltétel: orvosi diploma + szakirányú képesítés
A pályázat elbírálásánál előnyt jelent vezetői gyakorlat, tudományos tevékenység.
A pályázathoz csatolandó:
– részletes szakmai önéletrajz, mely tartalmazza az osztály vezetésére, valamint a szakmai munkára vonatkozó elképzeléseket,
– fénymásolatban a diploma és a szakorvosi bizonyítvány(ok),
– OONY igazolása, MOK tagsági igazolvány másolata,
– tudományos közlemények lenyomata, előadások jegyzéke,
– szakmai továbbképzésekről szóló igazolások másolata,
– érvényes erkölcsi bizonyítvány.
Kérjük csatolni a pályázó hozzájárulását ahhoz, hogy az elbírálásban résztvevők megismerjék a pályázati anyagot.
Az állást kiemelt bérezéssel, szolgálati lakás biztosításával hirdetjük.
A meghirdetett álláshellyel kapcsolatban részletes információt *dr. Kőszegi Gábor* orvos-igazgatónál lehet kérni a 36-410-313-as telefonon.
A pályázatot a kórház címére (3300 Eger, Széchenyi út 27–29.) kérjük benyújtani.

**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.



További részletek márkakereskedésünkben.*Induló ár: 1.2 motor, 3-ajtós modell. Akció: április 15 – augusztus 31. A képen látható modell felszereltsége eltér a Viva Plusz modelltől.

Az Ön Opel-partnere:

Opel Danubia

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

2002. MÁJUS–JÚNIUS*

2002. május 14–18.: A Magyar Klinikai Neurofarmakológiai Társaság VI. Kongresszua, Budapest, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 15–17.: A Magyar Endokrinológai és Anyagcsere Társaság XIX. Kongresszusa, Gyula, Információ: Pocsay Gábor dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 16.: Baross Utcai Szülészeti Esték 44., Budapest, Információ: Papp Zoltán dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 16–17.: A Konszenzus Betegjogi Társaság és a Csongrád Megyei ÁNTSZ I. Betegjogi és a Daganatos Betegek Fájdalomkezelési Konferenciája, Szeged, Információ: Martini Jenő dr., Kismarton Judit dr., Kispéter Andrea, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 17–18.: A Magyar Hospice-Palliatív Egyesület V. Kongresszusa, Kecskemét, Információ: Fáy Tamásné dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 20.: MOT Országos Konferencia, Kecskemét, Információ: Szűcs Miklós dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 21–24.: XXXII. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, Információ: Kellermayer Miklós, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 21–15.: VIII. Debreceni Nephrologiai Napok, Debrecen, Információ: Kárpáti István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 22–25.: A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrologiai Társaság XI. Kongresszusa, Balatonfüred, Információ: Lakatos Péter dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 23–25.: 37. Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Szeged, Információ: Boros Mihály, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 23–25.: A Magyar Tüdőgyógyász Társaság 52. Nagygyűlése, Pécs, Információ: Balikó Zoltán dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 23–25.: XXXVII. Rozsnyay Mátyás Emlékverseny, Kaposvár, Információ: Kapolka Pál dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 24.: Ápolónők Nemzetközi Napja, Kecskemét, Információ: Ölelő Kéz Alapítvány, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 24.: Az MDT Gyermekbőrgyógyászati Szekciójának Tudományos Ülése, Budapest, Információ: Szalai Zsuzsanna dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 24–25.: A Magyar Gyermekszemészek és Strabológusok Társaságának VI. Ametrópia Kongresszusa, A Magyar Szemorvosok és Optimetristák Kontaktlencse Társaságának XII. Szimpóziuma, Szeged, Információ: Kolozsvári Lajos dr., Végh Mihály dr., Fodor Magdolna dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 24–26.: Házi Gyermekorvosok Egyesület Tudományos Konferenciája, Balatonaliga, Információ: Kádár Ferenc dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 29.–június 1.: A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív terápiás Társaság XXXI. Nemzeti Kongresszus, Siófok, Információ: Janecskó Máris dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 30–31.: VIII. Regionális Orvoskongresszus, Műszer- és Gyógyszerkiállítás, Orosháza, Információ: Gervain Judit dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 30.–június 1.: A Magyar Életbiztosítási és Orvostani Társaság Konferenciája, Balatonaliga, Információ: Fehér János dr., Tel.: 317-4548, e-mail:

2002. május 30.–június 1.: A Magyar Gyermekideggyógyászati-Idegsebészeti, Gyermek-, és Ifjúságpszichiátriai Társaság Kongresszusa, Szeged, Információ: György Ilona dr., Fedor István dr., Vetró Ágnes dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 30.–június 2.: A Magyar Diabetes Társaság XVI. Kongresszusa, Debrecen, Információ: Udvardy Miklós dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. május 31.–június 1.: A Magyar Gyermekorvosok Társasága Észak-kelet Magyarországi Szekciójának területi Tudományos Ülése, Nyíregyháza, Információ: Dicső Ferenc dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft.

2002. május 31.–június 1.: Az MST Tudományos Ülése és a 2002. Évi Teniszbajnoksága, Pécs, Információ: Wéber György dr. É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 4–8.: A Magyar Gasztroenterológiai Társaság 44. Nagygyűlése, Balatonaliga, Információ: Szalay Ferenc dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 6–8.: MAMH Nemzetközi Kongresszus az értelmi fogyatékosság orvosi, társadalmi vonatkozásairól és az ezzel összefüggő oktatásról, Debrecen, Információ: Oláh Éva dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 6–8.: VIII. Nemzetközi Orrplasztikai Kurzus, Pécs, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002.június 7.: A Magyar Kemoterápiai Társaság VII. Kongresszusa, Szeged, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 7–8.: X. Országos Szülésznői Konferencia, Gyula, Információ: Faragó László dr., Seres Katalin, Száva Krisztina, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 12–14.: A Magyar Sebész Társaság 56. Kongresszusa és az Endoszkópos Szekció IX. Kongresszusa, Budapest, Információ: Oláh Attila dr., Hajdú Zoltán dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 12–15.: XXX. Allergológus Kongresszus, Sopron, Információ: Nékám Kristóf dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 13–15.: A Magyar Gyermekorvosok Társasága Országos Nagygyűlése, Tatabánya, Információ: Békefy Dezső dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 13–15.: Az Európai Szülész-Nőgyógyász Társaság (EAGO) Magyarországi Szekciójának XII. Kongresszusa, Pécs, Információ: Szabó István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 13–15.: A Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának XLIX. Vándorgyűlése, Zalakaros, Információ: Matoltsy András dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 13–16.: V. Magyar Gyógyszerész Napok, Balatonfüred, Információ: Magyar Gyógyszerész Kamara, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 19–22.: MOT Kongresszus, Gyermekortopédiai Szekció, Pécs, Információ: Szepesi Kálmán dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 20–22.: A Magyar Ortopéd Társaság 45. Kongresszusa, Pécs, Információ: Bellye Árpád dr., Kránicz János dr., Illés Tamás dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 22–29.: Orvosi Világjátékok, Balatonfüred, Információ: Matuscsák Tamás dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 27–28.: Huth Tivadar Urológus Napok, Pécs, Információ: Farkas László dr., Buzogány István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 27–30.: 34. Nemzetközi terhespathologiai Kongresszus, Budapest, Információ: Bagdány Sándor dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft. eplusl@mail.datanet.hu

2002. június 29–30.: XIII. Természetgyógyászati Kongresszus, Kiállítás és Vásár, Budapest, Információ: Taraczközi István dr., 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.

Endokrinológia

Benignus paragangliomák: a klinikai kép és a terápia alakulása 236 betegben. Erickson, D. és mtsai (Young jr. W. F.: Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minn. 55905, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 5210-5216.

A Mayo-klinika hatalmas és hosszú évtizedeken át pontosan nyilvántartott beteganyagából a szerzők jelen közleményükben 20 év alatt igen részletesen dokumentált 236 paragangliomás betegükről számolnak be. Ismeretes, hogy a kromaffin sejtek nem csak a mellékvesében találhatók, hanem extraadrenalisan is elhelyezkedhetnek, s a paragangliomának nevezett tumorok felismerése – ritkaságuknál fogva is – nem könnyű.

A retrospektív elemzés során a szerzők részletesen ismertetik ezeknek a szokatlan tumoroknak a klinikai megjelenését és képét, elhelyezkedésüket, a felismerésüket elősegítő katecholaminok és metabolitjaik mérési eredményeit, az egyéb diagnosztikus lehetőségeket, valamint az elvégzett műtéteket és az átlagosan 43,9 hónapos nyomon követés eredményeit. A feldolgozást azért kezdték 1978-tól, mert klinikájukon ettől az időponttól végeznek rendszeresen katecholaminméréseket.

249 betegen 297 paragangliomát észleltek, közülük 236 bizonyult biztosan jóindulatúnak, az ő adataikat dolgozták fel igen részletesen. A betegek 60%-a nő volt, a diagnózis megállapításakor a betegek átlagos életkora 47 ± 16 év volt. Szemléltető ábrán mutatják be a szerzők, hogy a legtöbb paraganlioma 69%-ban a fejen és a nyakon fordult elő. A mellkasi elhelyezkedésű tumorok aránya sokkal kisebb, 9,5% volt, a hasi lokalizációjú paragangliomák – pancreasban, vékonybélben, húgyhólyagban, prostatában, intraspinalisan kisebb számban, többségükben periaorticusan és pericavalisan, perirenalisan és a Zuckerkandl-szervben – 21,5%-ban voltak kimutathatók. A fejen és nyakon található paragangliomák tünetei közül a tapinthatóság, a fülzúgás és az agyidegek érintettsége volt a leggyakoribb, a nyaknál lejjebb lévő tumorokra a fokozott katecholaminkiáramlásra utaló pentád volt a jellemző (fejfájás 26%, palpitatio 21%, perspiratio 25%, pallor 12%, orthostasis 6%). Hypertonia az összes beteg 64%-ában fordult elő. A tumorok 9%-a tünetmentes volt, incidentaloma képében kerültek felismerésre. A betegek hypertoniája a pontos diagnózis felismerésekor már átlagosan 49 ± 80 hónapja volt ismert, az antihypertensivumok széles skáláját használták.

A 236 betegből 40-nek volt katecholamint termelő paragangliomája (17%), legtöbb ezek közül periaorticusan és pericavalisan, perirenalisan, illetve a Zuckerkandl-szervben helyezkedett el. A vizeletben mért 24 órás katecholaminürítés szenzitivitása az összmetanephrint, illetve a norepinephrint illetően volt a legkifejezettebb (73,5%, ill. 84%).

A tumorok lokalizációjában a modern képalkotó módszereket igénybe véve a CT 5,4%-ban mutatott hamis negativitást, az MRI-vizsgálatok valamennyi esetben pozitívnak bizonyultak. A jóval kevesebb számban végzett ultrahangvizsgálat 10,7%-ban hamisan negatív képet mutatott, a különböző szcintigráfiák hamis negatív eredménye meglehetősen magas: 39, ill. 40% volt.

264 esetben távolították el a tumor(ok)at, perioperatív hemodinamikai instabilitás 12,5%-ban fordult elő (legtöbbször a vérnyomással kapcsolatosan), ezeket szerencsésen uralni tudták. Perioperatív halálozás nem volt. A cm^3-ben megadott térfogattömeg szerint az 50 cm^3 körüli térfogatú tumorok voltak a legnagyobb számúak, ezek az eltávolított daganatoknak több, mint felét tették ki. Multicentrikus tumort 96 esetben találtak, összesen 39 betegben, ezek többsége (67%) a fejen és a nyakon fordult elő.

A szerzők kitértek a familiáris előzményre is. 29 beteg családjában fordult elő, paraganglioma (12,3%). Közülük 5-nek volt Hippel-Lindau-betegsége (retinalis haemangiomatosis, cerebellaris haemangioblastoma, vesecarcinoma és phaeochromocytoma). 1 beteg hozzátartozójának IIB típusú multiplex endokrin neoplasiája volt ismert, 4-ben az ún. Carneytriász derült ki, melyet a szerző 1999-ben ismertetett (Mayo Clin. Proc., 1999, *74*, 543-552.). Ennek összetevői a paraganglioma, leiomyosarcoma gyomorban és pulmonalis chondroma. A paragangliomás családi előzmény alapján nem lehetett következtetni előre hyperfunctionáló tumorokra az utódokban, de multiplex tumorok kialakulására igen.

Az átlagosan közel 4 éves nyomon követés során 44 beteg „elveszett", a megmaradtakból 69% gyógyult, 31%-nak viszont folyamatosan fennmaradtak vagy hangsúlyozzák a hosszan tartó nyomon követés és ellenőrzés fontosságát.

Iványi János dr.

Immunológia

Az autoimmun és gyulladásos betegségek immunmodulációja intravénás immunglobulinnal. Kazatchkine, M. D., Kaveri, S. V. (INSERM U430, Hopital Broussais, 96 rue Didot, 75014 Paris, Franciaország): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 747-755.

Az intravenás (iv.) immunglobulint a primer és szekunder antitesthiányszindrómák kezelésére több mint negyedszázada alkalmazzák. Autoimmun betegségben először immunthrombocytopeniában (ITP) igazolták hatékonyságát két évtizeddel ezelőtt. Azóta kiderült, hogy Guillain-Barré-szindrómában, krónikus gyulladásos demyelinizáló polyneuropathiában, myasthenia gravisban, Kawasaki-szindrómában, allogen csontvelőátültetés esetén a graft versus host betegség prevenciójában és corticosteroidra rezisztens polymyositisben is hatásos lehet. Bár az iv. immunglobulint más kórképekben (például ANCA pozitív vasculitis, autoimmun uveitis, sclerosis multiplex) is esetenként sikerrel adták, a kontrollált tanulmányok azonban e téren hiányoznak.

Az iv. immunglobulin hatásmódja komplex, beleértve az Fc-receptor expressziójának és funkciójának módosítását, a komplement- és citokinhálózat aktivációjának interferenciáját, az antiidiotípus antitesteket, a T- és B-sejt-aktiváció, -differenciálódás és -effektorfunkció befolyásolását.

Ezek a hatások tükrözik az immunglobulinok jelentőségét a szervezet immunhomeostasisában. A kereskedelmi forgalomban levő immunglobulin-készítmények intakt IgG-molekulákat tartalmaznak olyan alosztálymegoszlásban, mint a normális szérum, nyomokban tartalmaznak IgA-t, hasonlóképp kevés szolúbilis CD4- és CD8-, valamint HLA-molekulát és bizonyos citokineket is. Az IgG Fc-régiója kapcsolódik a phagocyták és a B-sejtek Fcg-receptorával, valamint a plazma Fc-kötő proteinjeivel, mint a komplementrendszer komponensei. A készítményeket több tízezer egészséges véradótól gyűjtött plazmapoolból állítják elő, így azok a normális szérumban lévő teljes antitestprofilt tartalmazzák a legkülönbözőbb patogének és idegen antigének ellen, ami fontos az immundeficiens-betegek antitestpótlásakor.

A természetes antitestek a normális szérum alkotórészei: képződésük független idegen antigén expozíciójától, és a korai gyermekkortól egész életen át megtalálhatók a szérumban. Polireaktívak, a legkülönbözőbb antigénekkel reagálnak, így más antitestek variábilis régiójának szerológiailag definiálható idiotípusaival is, ezek az antiidiotípus antitestek. A természetes antitestek megkötik a patogéneket, védenek az infekciók ellen, továbbá segítenek eltávolítani az elöregedett molekulákat, sejteket. Remyelinisatiót indukálnak sclerosis multiplexben. Az autoantigenek stimulusára képződő autoantitestek, szolúbilis és membránasszociált saját molekulákkal és autoantitestek idiotípusaival is kapcsolódnak, neutralizálják azokat, fiziológiás szerepük az autoreaktív B-sejt-klón „down regulációja". Citokinek (GM-CSF, IFN, IL-1, IL-6), továbbá Fas (CD95) és Fas-receptor elleni agonista és blokkoló antitestek az immunsejtek apoptosisát regulálják.

Az iv. immunglobulin-készítmények biztonságosak: 5%-ban fordul elő mellékhatás, mint anafilaxiás reakció (főként IgA-hiányban), akut asepticus meningitis, akut vesetubulus-károsodás. A plazmadonorok HBV-, HCV-, HIV-szűrése fontos, nem észlelték még sem HIV, sem Creutzfedt-Jakob-betegség átvitelét.

Hatásmechanizmus: a célsejteken, macrophagokon levő Fc-receptorokhoz kötődnek, csökkentik a komplement mediálta sejtkárosodást, gátolják az antitestdependens celluláris citotoxicitást, az immuncomplex okozta gyulladást, a gyulladásos citokinek hatását, az endothellaesiót, neutralizálják mikrobák *(Staphylococcus, Shigella, E. coli)*, toxinjait. Neutralizálnak keringő autoantitesteket és szuperantigéneket, regulálják a CD4-citokineket, gátolják a lymphocytaproliferációt, az IL-2-, IFNγ-termelést, szabályozzák az immunsejtek apoptosisát.

Az iv. immunglobulin-kezelést ma egyre gyakrabban alkalmazzák, és ígéretes terápiás eljárásnak mutatkozik. A jövőben elengedhetetlenül fontos további tanulmányok végzése azokban a kórképekben, amelyekben az eddigi tapasztalatok kedvezőek, azonban még hiányoznak a kellően dokumentált kontrollált vizsgálatok.

Pár Alajos dr.

Infektológia

Mycobacterium xenopi által okozott spinalis fertőzések discushernia-műtétek után: egy járvány tanulságai. Astagneau, P. és mtsai (Hospital Croix Saint-Simon, Paris, Franciaország): Lancet, 2001, *358*, 747-751.

A *Mycobacterium xenopi* egy lassan növekvő opportunista patogén, ami rendszerint meleg vízben található. Immundeficiens egyénekben pulmonalis fertőzést okoz. Elvétve izületi-, illetve csontinfekciót is leírtak, ezek többnyire iatrogén úton jöttek létre.

1993 júniusában. *M. xenopi* által okozott spinalis fertőzéseket diagnosztizáltak olyan egyénekben, akiket discushernia miatt 1988 és 1993 között egy 62 ágyas magánkórházban operáltak. Évente 6000 ortopédiai és traumás sebészi beavatkozást végeznek ebben az intézetben. A járvány felfedezésekor infekciókontroll nem működött. A járvány forrása a fertőzött csapvíz volt, amit a sebészi eszközök dezinficiálása után ezek leöblítésére használtak. A megbetegedések percutan nucleotommal vagy mikrosebészeti módszerekkel elvégzett műtétek után fordultak elő, nyílt műtétek után soha. A nucleotom egy trokár, amit az intervertebralis résbe vezetnek be, percutan nucleotomia során. A trokárt dezinficiálás után nem steril csapvízben öblítették le. A mikrosebészeti beavatkozásokhoz szükséges eszközöket rendszerint gőzzel sterilizálják. A *M. xenopi* magas koncentrációban volt jelen a kórház vizes blokkjában, a járványhoz ez vezetett.

1993 júniusában a közegészségügyi hatóság azt javasolta a kórházi személyzetnek, hogy világosítsák fel a betegeket a *M. xenopi*-fertőzés lehetőségéről. Ezután ebben a kórházban újabb esetek nem fordultak elő, más egészségügyi intézményekben azonban új eseteket diagnosztizáltak. Ezeket a betegeket 1988 és 1993 között az adott intézményben operálták discushernia miatt.

1997 szeptemberében kétéves retrospektív vizsgálatot szervezett a francia Nosocomialis Infekciókontroll-koordináló Centrum. Az 1988. január 1. és 1993. május 31. között microdiscectomián átesett 3244 expozíciónak kitett betegből 2971-et értesítettek (92%), ebből 2453 (76%) betegben végeztek MRI-vizsgálatot. Összesen 58 *Mycobacterium xenopi*-fertőzést diagnosztizáltak, ebből 26-ot a kampány idején, 32 betegben már korábban felvetődött a *M. xenopi*-fertőzés lehetősége, vagy definitív diagnózishoz jutottak, így ezeket nem sorolták a kampány következtében diagnosztizált estek közé. Átlagban 5,2 évvel a beavatkozás után állították fel a diagnózist. (A diagnózis felállításának szélső értékei 1–10 évig terjedtek.) Az epidemiás *M. xenopi* spinalis fertőzést MRI- és laboratóriumi kritériumok alapján állították fel, definitív (36 beteg), valószínű (13 beteg) és lehetséges (9 beteg) terminológiát használtak. A definitív esetben egyértelmű MRI-kép és hisztológia mellett a kórokozó is izolálható volt, a valószínű esetben specifikus hisztológiát vagy pozitív Ziehl–Nielsen-reakciót találtak, de a kórokozót nem tudták izolálni, míg a lehetséges esetekben csak az MRI-kép volt jellegzetes.

Az esetek analizálása során azt a következtetést vonták le, hogy a *M. xenopi* okozta spinalis fertőzés oka a rövid idő alatt nagyszámú betegben elvégzett műtét volt, ami miatt lerövidült a dezinficiálás és a nucleotomok szárításának ideje. A járvány további jellegzetessége volt, hogy hosszú idő telt el a beavatkozás és a diagnózis felállítása között. Ennek oka volt a sokszor tünetszegény megbetegedéseken kívül az orvosok tapasztalatlansága a kórokozóval kapcsolatban. Destruktív és kiterjedt terápiarezisztens esetekre is fény derült, mivel a betegség etiológiája a vizsgálatokig nem volt ismert.

1999-ben új szabályokat vezettek be a sterilizálásra és a dezinficiálásra vonatkozóan, ami valamennyi hőérzékeny eszközre, így az endoszkópokra is vonatkozik. Franciaországban az infekciókontroll-aktivitást ötéves nemzeti terv keretében fejlesztik minden privát és közkórházban, hogy megakadályozzák a hasonló nosocomialis epidémiákat.

Nemes Zsuzsanna dr.

Katasztrófamedicina

Bioterrorista akciót követő inhalációs anthrax klinikuma. Mayer, T. A. és mtsai (Dept. of Emergency Medicine, Inova Fairfax Hospital, 3300 Gallows Rd, Falls Church, VA 22042-3300 USA): JAMA, 2001, *286*, 2549.

A közlemény 2 inhalációs anthrax esetet ismertet, amelyek a klasszikus klinikai lefolyástól különböztek. A fokozott klinikai gyanú, a mellkas-átvilágítás és spirál-CT az inhalációs anthrax feltételezett diagnózisához vezetett, amelyet később a hemokultúra és PCR-vizsgálat igazolt. Az időben elkezdett kombinált antibiotikus és supportiv kezelés lassította a progressziót és kedvező kimenetelt eredményezett.

Utoljára inhalációs anthraxot az USA-ban 1978-ban észleltek. Több, mint 75 éve írták le az anthraxot, mint potenciális bioterrorista ágenst, és megközelítően 20 országról ismert, hogy biológiai fegyverként vizsgálták. A jelenlegi ismeretek forrásai: az 1979-es szverdlovszki baleset, gyapjúosztályozók és laboratóriumi dolgozók szórványos megbetegedései és állatkísérletek.

Mára a bioterrorizmus a teóriából realitássá vált. 2001. október 15-én egy USA-beli szenátor irodájának munkatársa felnyitott egy szorosan zárt borítékot és porkitörést észlelt. Másnap a levélben a PCR-vizsgálat *B. anthracist* mutatott ki. A bűnügyi és epidemiológus szakértők a főváros körülírt területére lokalizálták az expozíciót, és ezen a körzeten kívül dolgozó postások nem tudtak a kockázatról.

Október 19-én 56 éves washingtoni postás jelentkezett a sürgősségi osztályon. Panaszai 3 napja kezdődtek: nem magas láz, borzongás, köhögés, terheléses dyspnoe, rossz közérzet. Köpete kezdetben tiszta volt, a felvétel éjszakáján véressé vált. Nehézlégzése fokozódott, a felvétel napján retrosternalis, nem kisugárzó, pleuralis jellegű, mellkasi szorítást érzett. Emellett myalgiát, arthralgiát, anorexiát, torokfájást említett. Gyermekkorában asthmás volt, nem dohányzott. Munkahelyén a nemzetközi expressz leveleket osztotta szét, így a Szenátus részére is.

Vizsgálata során 37,5 °C hőmérséklet, 110/min pulzusfrekvencia, 18/min légzésszám, 157/75 Hgmm vérnyomás, 98% O_2-szaturáció volt észlelhető. Fizikális vizsgálatnál nem keltette súlyos beteg benyomását, egyetlen eltérés a bal tüdőbázis feletti gyengült légzés volt, tompulat nélkül. Fehérvérsejtszám: 7500/μl (segm.: 76%, Stab: 8%, ly.: 7%, mo.: 7%). Szérumkémiai vizsgálatok negatívak, kivéve CK-207 U/l, CK-MB-1 U/l. Astrup: pH-7,45, $PaCO_2$-80,3 Hgmm, O_2-sat.: 97% szobalevegőn. PA és oldalirányú mellkas-röntgenfelvétel minimálisan kiszélesedett mediastinumot, bilateralis hilaris tömeget, kevés jobb oldali pleuralis folyadékot, bal subpulmonalis folyadék gyanúját és csekély jobb alsó lebeny homályt mutatott. A mellkasi spirál-CT a subcarinalis, a hilaris régióban és az azygooesophagealis recessusban nyirokcsomó-nagyobbodást mutatott (a legnagyobb 4,2 cm átmérőjű, normális: 1,0–1,5 cm). Emellett diffúz, infiltráló mediastinalis oedema, kétoldali mérsékelt pleuralis folyadék, basalis légtartalom-csökkenés és peribronchialis megvastagodás volt észlelhető. Felvételekor vett vérkultúrában 11 óra múlva Gram-pozitív pálcákat találtak, amelyek *B. anthracis*nak feleltek meg. A beteg 8 óránként parenteralisan 400 mg ciprofloxacint, emellett 2 × 300 mg rifampicint és 3 × 900 mg clindamycint kapott. Hospitalizálták, a 20. napon súlyos, de stabil állapotban volt. Október 21-én a *Bacillus anthracis*t a Virginia State Health Laboratórium és a CDC laboratórium PCR-vizsgálattal igazolta.

A második beteg, aki ugyanabban a körzetben levő postán szortírozott leveleket, 2001. október 20-án jelentkezett, 3 napja tartó, állandó, egész fejre kiterjedő, fokozódó fájdalom miatt. Hányingert, borzongást, éjszakai izzadást, enyhe torokfájást említett. Láz, hányás, látászavar, tarkómerevség, beszédzavar, légzési panasz nem volt. A beteg hőmérséklete 37,6 °C, pulzusszáma: 127/min., légzésszáma: 20/min., PR: 133/87 Hgmm, $O_{2sat.}$: 94% szobalevegőn. A nem rossz állapotú beteg neurológiai vizsgálata negatív volt. A fizikális vizsgálatból a tüdők feletti diffúz szörtyzörejek és a mindkét bázison csökkent légzés emelhető ki. Fehérvérsejtszám: 9700/ml, a kvalitatív vérkép és az egyéb laboratóriumi vizsgálatok normális eredményt mutattak. Koponya-CT normális. Liquorvizsgálat: 20 vvt, 4 fvs látóterenként, glukóz: 5,1 mmol/l, Gram-festéssel kórokozó nem látszott, tenyésztés negatív volt. AP mellkasfelvétel kiszélesedett mediastinumot, csökkent tüdővolument, kétoldali hilaris tömeget, jobb oldalon pleuralis folyadékot és kétoldali perihilaris géltartalom-csökkenést mutatott. A nem kontrasztos spirál-CT profúz és enyhén beszűkült paratrachealis AP-ablakot, subcarinalis, hilaris és az azygooesophagealis recessus adenopathiáját mutatta, ami kisebb mérvű volt, mint az első betegben. Diffúz mediastinalis oedema, kétoldali pleuralis folyadék, a bázisok csökkent légtartalma és megvastagodott peribronchialis szövet látszott. A radiológiai kép alapján inhalációs anthrax diagnózisát feltételezték, és az első betegnél ismertetett kombinált antibiotikus kezelést kezdték el. A vérkultúrából 15 óra múlva kinőtt a *B. anthracis*, amelyet a fenti laboratóriumok azonosítottak. A beteg a 21. kezelési napon stabil állapotban maradt.

Kommentár: napjaink irodalma az inhalációs anthraxot ritka megbetegedésnek tartva 3 körülményt hangsúlyoz:

1. A korai diagnózis nagyon bonyolult, különösen, ha a vizsgáló orvos nem ismeri az expozíciót. Klinikai rosszabbodással és letális kimenetellel járó, influenzaszerű kórképek szaporodása lehet az előhírnök, amely a kórkép felismeréséhez vezet.
2. Kéthullámú lefolyás jellemző, a korai nem specifikus légúti tünetek utáni 24–72 órában hirtelen láz, nehézlégzés, ARDS, shock jelentkezik letális kimenetellel a betegek 80-90%-ban.
3. Radiológiai vizsgálatnál a kiszélesedett vagy rendellenes mediastinum a korábban egészséges, influenzaszerű tünetekkel jelentkező betegben az inhalációs anthrax kórjelzőjének tekinthető. Ezt a radiológiai képet késői jelnek írták, rossz prognózissal. Egy jelenlegi konszenzusnyilatkozat szerint a kezelés ebben a stádiumban valószínűleg nem befolyásolja a betegség kimenetelét.

Ezen ismeretek forrásai nem csak a korábbi esetek, hanem a kórélettani adatok is. Az alveolusokba jutó 1–5 μm nagyságú anthraxspórák macrophagokba kerülve a nyirokutakon keresztül a mediastinalis nyirokcsomókba jutnak. A spórából 1–3 nap alatt fejlődik a *B. anthracis*, de előfordulhat, hogy a transzport a nyirokcsomókig 60 napig tart. A replikálódó baktériumból toxin szabadul fel, amely 3 fehérjét tartalmaz: protektív antigén, letális és oedemafaktor. A letális faktor és a protektív antigén letális toxinná egyesül, amely a betegség legfontosabb virulenciafaktora. Amint a letális toxin termelődése megindul, a mediastinalis nyirokcsomókban rapid apoptosis és vérzéses necrosis kezdődik, ami a haemorrhagiás mediastinitis és oedema klinikai képét eredményezi. A pleurára terjedve véres pleuralis folyadék alakul ki. A baktérium hematogén szóródása és a toxin szisztémás betegséget okoz: shock, dyspnoe, ARDS a betegek többségében letális kimenettel.

A bemutatott esetekben nem volt ismert a felvételkor az anthraxexpozíció vagy a betegség magas kockázata. A kezelőorvosok tudtak a Szená-

tus hivatalában történt *B. anthracis* expozícióról, így gondoltak a betegségre, bár az első beteg jelentkezésekor a postai dolgozókkal való összefüggés nem volt világos. Mindkét betegben észlelték a tünetekhez és lázhoz képest aránytalanul szapora pulzust, és a kóros mellkas-radiológiai képet. A második beteg tünetei eltértek: súlyos fejfájás, alacsony láz, éjszakai izzadás és hányinger. A mellkas-röntgenfelvétel majd CT erősítette meg a klinikai gyanút.

Mindkét beteg ciprofloxacin-, rifampicin-, clindamycinkezelést kapott, és nem alakultak ki a klasszikus lefolyás súlyos tünetei. A ciprofloxacin elsőként választandó inhalációs anthraxban. A rifampicint additív Gram-pozitív és intracellularis hatása, a clindamycint Streptococcus-betegségben észlelt toxinexpressziót megelőző effektusa miatt alkalmazták. Az utóbbi elméletileg előnyös anthraxban, ahol a toxintermelés a betegség és letalitás fő oka. Az esetek demonstrálják a korai diagnózis és az agresszív terápia előnyös hatását. A másik lehetőség, hogy a betegek kisebb, subletális mennyiségű spórát inhaláltak, vagy a *B. anthracis* törzs virulenciája alacsonyabb volt a korábban ismertnél. A kezdeti fázisban jelentős mediastinalis lymphadenopathia és pleuritis azonban súlyos kórképre utal. Ez a korai diagnózis és beavatkozás hatása lehet, gátolva a betegség második fázisát, a mediastinalis necrosist, vérzést, toxinfelszabadulást és a 80–90%-os letalitást.

Az inhalációs anthrax radiológiai képét kisszámú esetben írták le: kiszélesedett mediastinum, nyirokcsomó-nagyobbodás, pleuralis folyadék, parenchymás infiltratio. Amíg ezek nem érnek el súlyos fokot, önmagukban nem diagnosztikusak. Potenciális expozíció ismeretében a pleuralis folyadék fel kell ébressze a klinikai gyanút. A szerzők a mellkasi CT-t hasznosnak találták, amiről eddig nem volt adat. Szokatlan tünetek kombinációja segíthet: a mediastinumban hyperdens megnagyobbodott nyirokcsomók és diffúz oedema. A bemutatott esetekben szövettani vizsgálat nem volt, a nyirokcsomó hyperdensitas a korábbi ismeretek alapján lokális vérzésre utal. Ennek kimutatására a kontrasztanyag nélküli CT alkalmasabb. A közlemény demonstrálja a CT-vizsgálat előnyét a hagyományos radiológiai vizsgálattal szemben. Ha a mellkas-röntgenfelvétel negatív és az inhalációs anthrax klinikai gyanúja megalapozott, a CT-vizsgálat fontos információkat tárhat fel.

A bioterrorizmus okozta esetek felhívják a klinikusok figyelmét, hogy legyenek tisztában az inhalációs anthrax megjelenésének lehetőségével, és készüljenek fel diagnózisára és az adekvát kezelésre. Csak további tapasztalatok tisztázhatják ezen pusztító betegség természetes lefolyását és optimális terápiáját.

[Ref.: a figyelemfelkeltés fontossága indokolja a gyors közlést (2001. november 28.), így a betegek további sorsa nem ismert.]

Bíró László dr.

Máj- és epeútbetegségek

Az egészséges máj immunológiája: régi kérdések és új betekintések. Mehal, W. Z., Azzaroli, F., Crispe, I. N. (Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street, 1080 LMP, POBox 208019, New Haven, Conn, 06520-8019, USA): Gastroenterology, 2001, *120*, 250-260.

A máj immunológiai sajátosságát tükrözi az ételallergenek által indukált (oralis) tolerancia, a hepatotrop vírusfertőzések évtizedeken át történő perzisztálása, a májspecifikus immunmediált betegségek, továbbá, hogy a beültetett májgraft MHC-antigéneltérések (disparities) ellenére is túlél. E jelenségeknek az alapját évtizedek óta kutatják, mégis az egészséges máj immunológiája kevés figyelmet kapott. A szerzők arra a kérdésre kívántak választ adni, hogy mi a viszony az egészséges máj és az immunrendszer között, van-e különleges immunfunkciója a májnak?

A máj nem parenchymás sejtjeinek 20%-a lymphoid sejt, az intrahepaticus (IH) lymphocyták abszolút száma 10–20 millió/g szövet. Az IH lymphocyták B-sejtek, T-sejtek (αβ, illetve δγ T-sejt-receptorral, TCR), NK-sejtek ($CD3^-CD56^+$) és NK-T-sejtek ($CD3^+CD56^+$). A CD4/CD8 sejtarány 1:3,5, tehát a májban a CD8 T-sejtek dominálnak. Az αβTCR T-sejtek 20%-a ún. TCR-low (CD4 és CD8 negatív) sejt. A májban pluripotens, ún. lin-ckit+ sejtek is találhatók.

A TCR-low DN-sejtek aktívan osztódó, apoptosisra hajlamos, thymuson kívül fejlődött sejtek, amelyek a májban „csapdába kerültek" és ott elpusztulnak. Egerekben az életkorral párhuzamosan a thymusban csökken, a májban pedig nő a (TCR-low DN- és NK-T) lymphocyták száma. E sejtszámnövekedésben az ovarialis hormonok hatása is érvényesül: ösztrogének adására megnő az IH lymphocyták száma.

Egészséges felnőtt humán májban az IH lymphocyták 15%-a NK-sejt, ezek spontán cytotoxicitast mutatnak, míg az NK-T-sejtek cytotoxicus aktivitásához IL-2 jelenlétére van szükség. Antigénstimulációra az NK-T-sejtek 35%-a IFNγ-t, TNFα-t és IL-2-t, míg a sejtek kevesebb mint 10%-a IL-4-et termel. Az NK-sejtek többsége IFNγ-át termel. Az IH T-lymphocyták 9%-a IL-4-et és IFNγ-t termel: TH0 sejtek.

A sinusoidalis lymphocyták 38%-a NK-sejt, 24%-a T-sejt, ezek IL-10-, IL-15-, TNFα-, IL-18- és IFNγ-képzést, valamint Fas-, perforin- és granzymexpressziót mutatnak.

Az IH lymphocyták immunológiailag rendkívül aktívak, cytotoxicitasukat a Fas, a perforin és Th1 citokinek mediálják.

A regulációt illetően az IL-2 és IL-12 szerepe jelentős az NK- és NK-T-aktivitás fokozásában. Az IL-18 fontos az endotoxin indukálta sejtkárosodásban. Az IL-18, hasonlóan az IL-12-höz, az IFNγ képződésének potens induktora, növeli a splenocyták NK-aktivitását, az NK-T-sejtek aktivitását, jelentős szerepe lehet krónikus vírusfertőzésben, az immunsejtek cytotoxicitasában. Az IL-18 termelésében a Kupffer-sejtek dominálnak.

A dendriticus sejtek szoros kapcsolatban vannak a Kupffer-sejtekkel, érésük folyamán a sinusoidokból a parenchymába, majd a portalis tractusba vándorolnak, végül a coeliacalis nyirokcsomókba jutnak.

A thymus eredetű sejtek a sinusoidokból a parenchymába vándorolnak. A májparenchymában levő legtöbb TCR-low DN-sejt a lin-ckit+ praecursor sejtből származhat.

A máj a sinusoidokban levő thymus eredetű sejtek, a lymphocyták és a dendriticus sejtek interakciójának helyszíne. Ez stratégiailag fontos pont, ide jutnak be az idegen (diétás) antigének, és a lépet elhagyó T-sejteknek nincs más útjuk, mint a sinusoidokba jutni. (Az elöregedett T-sejtek szűrője, a diétás antigének által aktivált T-sejtek „halálos csapdája" a máj?)

Az IH TCRab-low T-sejt-populáció a csontvelőből származik és thymustól független úton fejlődik. Amíg a thymusban az MHC-val asszociált autoantigént felismerő T-lymphocyták apoptosisa észlelhető (negatív szelekció), vagyis az autoreaktív sejtek többsége elpusztul, addig az extrathymicusan fejlődő TCR-low DN-T-sejtek esetén ez a szelekció nem ilyen kifejezett, és autoreaktív sejtek maradnak meg a májban. Ösztrogén hatásra ezek expanziója figyelhető meg, ami egyik magyarázat lehet a nők autoimmunitásra való fokozott hajlamára.

Az antigénprezentáló sejtek által kiváltott T-sejt-aktiváció a lépben és a nyirokcsomókban a lymphocyták osztódását eredményezi. Az immunhomeostasis fenntartásához az immunválasz lezajlásakor ezeknek a sejteknek az apoptosisa következik be. Az apoptoticus sejteket a szöveti macrophagok fagocitálják. Egérmodellben specifikus peptid adására a T-sejt-aktivációt követően a primer immunszervekben a CD8 T-sejtek számának fokozatos csökkenését, ugyanakkor a májban számuk megnövekedését igazolták. Ezek az IH sejtek aktivációs markereket mutattak, majd egy részük később apoptosisnak esett áldozatul. Mindez arra utal, hogy a máj speciális szerepet játszik az aktivált CD8 T-sejtek eltávolításában.

Az aktivált CD8 T-sejtek hepaticus felhalmozódásának okai: a lassú sinusoidalis áramlás, amelyet a Kupffer-sejtek intermittálóan még teljesen el is zárhatnak, úgy, hogy az áramlás iránya megfordul. Fokozódik a sejt-sejt interakció az endothelen az adhéziós molekulák „up-regulációja" állapítható meg.

A Kupffer-sejteknek kulcsszerepe van az IH T-sejt-regulációban és az indukált toleranciában. A lymphocytákon levő LFA-1, valamint az endothelen és a Kupffer-sejteken levő ICAM-1 kapcsolódása fokozott adhéziót okoz a CD8 T-sejtek és a Kupffer-sejtek között, ami meghatározó jelentőségű a hepaticus T-sejt-retencióban és az oralisan indukált toleranciában.

A hepatocyták antigénprezentáló sejtként funkcionálnak a CD8 T-cytotoxicus sejtek számára, kostimuláció nélkül képesek aktiválni azokat. A cytotoxicitas azonban rövid ideig tart, és a T-sejtek apoptosisa következik be. A hepatocytaspecifikus antigénekre szenzitív autoreaktív T-sejtek így eliminálódnak, és kialakul a tolerancia. A hepatocyta-microvillusok a fenesztrált endotheliumon keresztül közvetlen kontaktusba kerülhetnek a CD8 T-sejtekkel (nincs meg a másutt jelen lévő endothelbarrier a parenchymasejtek és a T-sejtek között.)

Az MHC-eltérés ellenére túlélő graft hátterében az állhat, hogy a májban az aktiválódott infiltráló T-sejtek apoptosisa következik be.

Az endothelsejtek és a Kupffer-sejtek is képesek antigént prezentálni. Erre utal, hogy állatkísérletben Kupffer-sejt-deletio esetén nem lehet orális toleranciát indukálni. Az endothelsejtek pedig a CD4 sejteket indukálják, de azok nem differenciálódnak. Th1 szubtípusú sejtekké, így minimális a cytotoxicus hatás a májantigenekkel szemben. Végül az éretlen dendriticus sejtek toleranciát, az érett dendriticus sejtek effektív T-sejt-választ indukálnak.

A sinusoidalis endothelsejtek T-sejteket aktiválnak, azonban szuboptimális az aktivációs szignál, ezért a CD8 T-lymphocyták apoptosisa következik be.

Az NK-sejtek spontán cytotoxicitasa fontos a tumor elleni védelemben. A CD8 T-sejt eredetű IFNγ-val történő aktiválásra a Kupffer-sejtek TNFα-t termelnek, ami ugyancsak a CD8 T-sejtek apoptosisához vezet.

A terápiás stratégiát illetően: míg autoimmun betegségekben célszerű lenne fokozni az IH T-sejtek apoptosisát, addig transzplantáció után vagy krónikus vírushepatitisben ugyanennek a gátlása lenne kívánatos.

Feltételezték, hogy a hepatocyták károsodása az aktivált T-sejtek által termelt IFN és TNF következtében is létrejöhet („bystander injury"). SLE-ben vagy rheumatoid arthritisben a szisztémás immunaktivációt enyhe hepatitis kísérheti, ez az aktivált T-sejtek hepaticus eltávolításának megnyilvánulása lehet?

A máj tehát állandóan ki van téve a szisztémás immunválasz lezajlásával kapcsolatos károsodások kockázatának, és a T-sejteket folyamatosan stimuláló idegen (diétás) antigenek hatásának – mindez indokolja ennek a szervnek a nagy regeneratív képességét.

Pár Alajos dr.

Orvostörténelem

Ernst Ferdinand Sauerbruch, a mellkassebészet úttörőjének felemelkedése és bukása. Cherian, S. M. és mtsai (Surgical Professional Unit, Level 17, O'Brien Building St. Vincent, Hospital, Victoris Street, Darlingshurst, Sydney, New South Wales 2010, Ausztrália): World J. Surg., 2001, *25*, 1012-1020.

Ernst Ferdinand Sauerbruch a világ egyik legnagyobb újító sebésze volt. Forradalmasító alapelvei jelentősen hozzájárultak a modern cardiothoracalis sebészet kifejlesztéséhez. 1875. július 3-án született Barmenben, a Ruhr-vidéken. A Lipcsei Egyetemen végzett 1901-ben. Utána Erfurtban, Kasselben, majd Breslauban (ma Vroclav) dolgozott.

Erfurtban megfigyelte, hogy egy embert a bika a mellkasán felöklelt és meghalt anélkül, hogy életfontos szerve sérült volna. Arra a konklúzióra jutott, hogy a beteg a légmell miatt halt meg. A mellkasban lévő szerveket abban az időben nem lehetett operálni, mert a tüdő összeesett. Kutyákon végzett kísérletei közben rájött, hogy ez a nehézség áthidalható az atmoszféra negatív nyomásának fenntartásával. Később Greifswaldban, Marburgban, Zürichben és Münchenben dolgozott.

1904-ben a Német Sebészeti Társaság kongresszusán tartott előadása során kutyán mutatta be a mellkasi műtéti technikáját. Később betegeken is sikeresen végzett ilyen műtéteket.

Az I. világháborúban önkéntesként vett részt, a német fronton sebész őrnagyként szolgált. 1927-ben a Berlini Charité Sebészeti Klinikájára kapott igazgatói megbízást. Később a nyugat-németországi Madlenert nevezték ki igazgatónak, de Sauerbruch híre növekedett és őt tekintették Németország legjobb sebészének. 1949 nyarán vizitjei szabálytalanok voltak, feledékeny és bizonytalan lett, ezért 1949. december 31-én kikényszerítették nyugdíjba menetelét.

Sauerbruch energikus és dinamikus ember volt. A gazdagoktól túlságosan nagy tiszteletdíjat kért, de szánalmat gyakorolt a szegények irányában. V. Györgyöt, a brit birodalom királyát egymillió aranymárkáért operálta és ajándékként minden idők legfinomabb Rolls Roys autóját kapta.

Elgondolkoztató és tudomásul kell venni, hogy még a legnagyobb sebészt is legyőzi az öregkor nyomorúsága, betegsége és hivatása feladására kényszeríti. Ferdinand Sauerbruch valóban megszolgálta a „mellkassebészet úttörője" címet és a dicső helyet a sebészet történelmében, a sebészet terén nyújtott enormis teljesítményéért, ami a jövő fejlődésének alapjához vezetett.

Jakobovits Antal dr.

Személyes kegyelet. Berger, K. (Quality Medical Publishing, Inc. 11970 Borman Drive, Suite 222? St. Louis, MO 631/46, USA): Plast. Reconstr. Surg., 2001, *108*, 787-789.

A maraton elmúlt... John Bostwick rendkívül korán elérte a célszalagot, dicsőséges futása az életen keresztül befejeződött. Gazdagabbak lettünk azzal az örökséggel, amit ránk hagyott, de elszomorodunk a tragikus veszteségtől, amit elszenvedtünk.

A kevés szó embere volt. Tehetséges sebész és tanító, szépérzékkel megáldva. Szeretett operálni, élvezte a munkát a rezidensekkel és büszkeséggel mondta magát plasztikai sebésznek. Finom lelkű, igazi gentleman volt. Veleszületett érdeklődő volt, és empátiát érzett mások iránt.

A szerzőnő emlékszik rá, amikor egy 16 éves, emlőredukción átesett beteg és az anyja azt mondták, hogy „dr. John" segített visszanyerni a lány önbizalmát. Műtét után közel 15 kg-ot (30 fontot) veszített testsúlyából. Büszkén emelte fel felső ruháját, és mutatta „dr. John" gyönyörű munkáját.

Bostwick szerette a napfényt, a hosszú futásokat és a jó barátokat. Szeretett tréfálkozni a feleségével, gyermekeivel és unokájával. Nagyon kötődött szülővárosához, Bostwickhez és gyakran látogatta anyját. Emelkedett hangulatban és hihetetlen büszkeséggel vette tudomásul röviddel a halála előtt, hogy az „Emlő plasztikai és rekonstruktív sebészete" című könyvét, amit régóta az emlősebészet bibliájának tartanak, az Amerikai Orvosírok a 2000. év legjobb orvosi könyvének ítélték. Ezt a könyvet a sebészek világszerte nagyra becsülik.

Bostwick maratoni futó, síelő és természetjáró, magányosan tevékenykedő volt. Kedvét lelte a teljesítményben, ami a maratoni futás gyakorlásából származott. Teljesítette utolsó maratoni futását, de a hagyatéka fennmaradt. Szeretettel fogunk emlékezni arra a bájos jóságra, amellyel életét vezette.

Jakobovits Antal dr.

Plasztikai sebészet

Az emlő pseudoangiomás tumora. Van Geertruyden, J. és mtsai (Department of Plastic Surgery, 808 route de lennik, B-1070 Brussels, Belgium): Plast. Reconstr. Surg., 2001, *107*, 1493-1495.

A szerzők a közlemény címében tumort írnak, de a szövegben a továbbiakban már hangsúlyozzák a hyperplasiás mivoltot. A pseudoangiomás hyperplasia jóindulatú elváltozás, amit az emlőstroma egymással összeköttetésben lévő csatornának proliferációja jellemez. A csatornákat orsósejtek bélelik. Az elváltozás a biopsziás anyagokban gyakori, daganatot azonban ritkán képez.

1. eset: 18 éves férfi, akinek 2 éve bal oldali gynaecomastiája fejlődött. A mammogrammon homogén fibroglandularis emlőt állapítottak meg. Az elváltozást kimetszették és 2 éve recidívamentes. Szövettanilag típusos pseudoangiomás hyperplasia volt.

2. eset: 43 éves nő aszimmetrikus emlőhyperplasiával. Egy évvel előbb 5 cm-es szövetet már eltávolítottak a bal emlőből. Az újabb mammográfiás vizsgálat 16 cm-es képletet mutatott. Tűbiopsziás vizsgálatot, majd bal oldali mastectomiát és másik oldali emlőredukciót végeztek. Két és fél év múlva recidívamentes.

Szövettanilag a képletek körülírtak, szürkésfehérek, necrosis és bevérzés nélkül. A kollagénstromában résszerű, orsó alakú sejtekkel bélelt, egymással anastomosisokat képező üres lumeneket találtak szövettani vizsgálat során. A sejtekben mitosist vagy atípiát nem találtak.

A pseudoangiomás hyperplasia gyakori lelet az emlő jóindulatú biopsziás és a gynaecomastia miatt eltávolított szöveteiben. A praemenopausalis előfordulás hormondependenciára utal.

A teljes eltávolítás a megfelelő kezelés. A gyakoriság ellenére a daganatképződés ritka. Ezt figyelembe véve óvakodni kell az angiosarcoma téves diagnózisától.

Jakobovits Antal dr.

Ritka kórképek

A Hermansky–Pudlak-szindróma diagnosztikája. Woinke, M. és mtsai (Medizinische Klinik u. Poliklinik am Zentrum f. Innere Medizin, Universität Leipzig, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 1261-1264.

A ritka, autoszomális recesszív öröklődésű Hermansky–Pudlak-szindrómát (HPS) jellemző triász: oculocutan albinismus, thrombocytopathia, ceroid lerakódása a RES- és csontvelősejtekben. A szórványos európai esetismertetések mellett Svájcban a betegség családi halmozódása fordult elő.

A szerzők 27 éves nő kórtörténetét mutatják be. A feltűnően világos bőrű és súlyos fotoszenzitivitásban szenvedő beteg orr-, fogínyvérzései, kis traumára jelentkező kiterjedt bőrvérzések gyermekkorától álltak fenn. Tízéves korában exostosis miatt végzett műtétet alig uralható vérzés kísérte. Menorrhagiában nem szenvedett. Később az orrvérzést Minirin-orrspray-vel, a szájnyálkahártya vérzéseit aminobenzoesavas öblögetéssel szüntették meg. Spontán nystagmusa 22 éves korában lépett föl. A családban sem pigmentzavar, sem vérzékenység nem fordult elő.

A típusos albinismus mellett a felső testfélen számos naevussejtes naevust, elmosódott határú exanthemát és bőrvérzéseket észleltek. Az iris világoskék és áttetsző volt.

A laboratóriumi leletek közül a vérkép, protrombin-, parciális tromboplasztin- és thrombinidő, a fibrinogenszint normális volt, a szérumvas enyhén csökkent. A thrombocytaszám sem volt kóros, de a thrombocyták térfogata csökkent. A vérzési idő az egyes vizsgálatok alkalmával nagy ingadozásokat (5–17 perc) mutatott. A véralvadásban, alvadási faktorokban nem találtak eltérést.

Szemészeti vizsgálat során jelentős visuscsökkenést észleltek. A funduson elmosódott határú papillát, pigmentszegénységet láttak. A bőrbiopszia alkalmával nem mutatkozott tirozinaktivitás. A röntgenvizsgálat a clavicula és az 1. borda dysmorphiáját, a rekeszkupola lelapulását mutatta. Az egésztest-pletizmográfia csökkent tüdőfunkciót jelzett.

Az ADP-vel és adrenalinnal végzett thrombocyaaggregatiós vizsgálat csökkent stimulálhatóságot (59, ill. 25%) mutatott. Desmopressin (Minirin-orrspray) hatására a vérzési idő jelentősen megrövidült. Az áramlási citometria a thrombocyták delta-granulájának zavart tárolási funkcióját bizonyította. A molekulárgenetikai vizsgálat a 10. kromoszóma hosszú karjának géndefektusát, az aminosavsekvencia átrendeződése következtében létrejött mutáns fehérje jelenlétét tárta fel.

Az oculocutan albinismushoz társuló egyéb súlyos rendellenességek: fényérzékenység, congenitalis nystagmus, macula lutea atrophia, vérzékenységet okozó thrombocytopathia, ceroid lerakódása a RES-sejtekben jellemzi a ritka tünetcsoportot. További kísérő elváltozás lehet a tüdőfibrosis és gyulladásos bélbetegség. Csontdefektus előfordulásáról elsőként a szerzők számoltak be.

A ritka, ismeretlen incidenciájú HPS terápiás jelentőségét a spontán, vagy sérülések, műtétek alkalmával fellépő, súlyos vérzések képezik. Oki kezelés nem ismert, de Minirin-spray hatására a vérzés intenzitása csökken, a szer műtét előtt profilaktikusan is alkalmazható.

Holländer Erzsébet dr.

Sebészet

Peritonealis encapsulatio. Naraynsingh, V. és mtsai (Department of Surgery, General Hospital, Port-of-Spain, Trinidad, Nyugat India): Postgrad. Med. J., 2001, *77*, 725.

A peritonealis betokosodás igen ritka és szinte sohasem kórismézik műtét előtt. A szerzők 2 klinikai jelre hívják

fel a figyelmet, mely lehetővé tette a kórkép korai felismerését.

A 64 éves férfit 2 napja fennálló panaszok miatt vették fel: hasi görcsös fájdalom, distensio, hányás és székrekedés. Elmondta, hogy a megelőző 2 évtizedben két ízben voltak hasonló panaszai. Practololt nem szedett. Vizsgálatkor jól látható fixált terimét észleltek a has bal elülső részén, mely tapintással puhábbnak imponált, mint a környező hasfal. Műtét során azt találták, hogy az elváltozás helyén a vékonybelet vastag, fibrosus membrán burkolja be, mely gátolja e szakasz distensióját, előidézve a tapintáskor észlelt keményebb környezetet. Az előboltosuló részletet tágult vékonybélkacsok alkották. A membrán átvágásával az obstructiós állapotot meg lehetett szüntetni.

A peritonealis betokosodás (encapsulatio), a hasi „selyemgubó (képződés)" és a sclerotizáló-betokosodó peritonitis 3 különböző patológiai egység, melyeket időnként tévesen összekevernek. A hasi „selyemgubó" fiatal, trópusokon élő leányok heveny vagy idült bélelzáródását jelenti. A scerotizáló-betokosodó peritonitis esetén pedig a vékonybeleket vastag, fehér fibrosus membrán fedi; ez az állapot ritka szövődménye az idült, ambuláns peritonealis dialysisnek vagy a β-receptor-blokkoló practolol szedésének, mely miatt e készítmény adását nem javasolják, mivel e betegeken kiterjedt peritonealis fibrosis („betokosodó peritonitis") alakulhat ki, melyhez ascites vagy obstructio is társulhat. Másrészt az is igaz, hogy a peritonealis betokosodás fejlődési rendellenesség is lehet, mely legtöbbször tünetmentes, de ritkán intestinalis obstructióval vagy heveny aorta-occlusióval társul. E kórkép ritka, lényege, hogy a vékonybél járulékos hashártyazsákba tokosodik be a cseplesz és a mesocolon közé. Ennek kialakulása a 12. embrionális hétre tehető. A radiológiai lelet vagy negatív, vagy csak a bélobstructio nem fajlagos jeleit mutatja; ugyankkor CT-vel általában könnyű felismerni a betokosodást.

A szerzők emellett 2 fontos klinikai jelre mutatnak rá, melyek elősegíthetik a kórkép felismerését. Az első a megfelelő hasi rész fixált, aszimmetriás kiboltosulása, mely nem változik a bélperistalticával, tekintettel a fibrosus tok miatti fixáltságra. A második jel a tapintási különbség a lágyabb terime és a környező hasfal között. E tünetek esetleg lehetővé teszik a kórkép műtét előtti felismerését.

Major László dr.

Szervátültetés

A küldött és a helyben transzplantált cadavervesék túlélési eredményei. Mange, K. C., Cherikh, W. S., Maghirang, J. és mtsai (Univ. of Pennsylvania, Philadelphia, USA): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 11237.

Cadevervese átültetések esetén arra törekszünk, hogy a lehető legjobb immunológiai egyezéssel (6 HLA match) transzplantáljuk a veséket. Így érhető el a legjobb eredmény, mind a vese, mind a beteg túlélése szempontjából. Sok esetben az immunológiai egyezés miatt a vese más, távolabbi központba kerül. A hideg ischaemiás idő nyúlik, és az eredményeket ez is befolyásolhatja. A szerzők által részletezett adatokból következtetni lehet arra, hogy milyen eredmények várhatók küldött vesék esetén.

11 400 betegen 5700 vesepár beültetése történt 1990 és 1998 között. A betegek közül 10 892 beteg adatait tudták feldolgozni. Az esetek 17,7%-ában nem volt HLA missmatch (9,1%-ban 6 HLA egyezés – full match) és 88,4%-ban a veséket más centrumból küldték. A vizsgálat során a küldött és a helyi vesékkel elért hosszú távú túlélést figyelték, figyelembe véve a HLA egyezést, a hideg ischaemiás időt, a donor és recipiens demográfiai adatait, valamint az alapbetegséget (multivariáns Cox-modell).

A küldött vesék esetén, HLA missmatch mellett kb. 17%-kal emelkedett a gyenge graftfunkciók incidenciája. A grafttúlélést kedvezőtlenül befolyásolta még a hideg ishcaemiás idő is. Az akut rejekciók incidenciája is magasabb volt a küldött vesék esetén, szemben a helyi vesékkel (20,5%, ill. 17,3%). Ezek a tényezők főleg az első évben befolyásolták a vesetúlélést.

Az eredmények azt sugallják, hogy a HLA missmatch mértéke és a hideg ischaemiás idő kedvezőtlenül befolyásolja a küldött cadavervesék sorsát. Ezek az adatok hasonlóak az állatkísérletek eredményeihez, melyek szerint hosszú ischaemiás idő után az immunológiai válaszok súlyossága növekszik.

[Ref.: Valójában mi magunk is hasonló módon járunk el azért, hogy minél jobb vesetúlélést érjünk el. Általában az az ideális, amikor helyben kivett vesét jó HLA egyezéssel transzplantálunk. A küldött vesék esetén törekedni kell arra, hogy rossz vagy gyenge egyezés ne legyen, és hogy lehető legrövidebb időn belül megtörténjen a transzplantáció. Ilyen módon elérhető, hogy a grafttúlélés az első évben 85% körüli és hosszú távon 60–70% körüli legyen.]

Kóbori László dr.

Szív- és keringési betegségek

A magas normális vérnyomás hatása a cardiovascularis betegségek kockázatára. Vasan, R. S., Larson, M. G., Leip, E. P. és mtsai (5 Thurber St., Framingham, MA 01702, USA): N. Eng. J. Med., 2001, *345*, 1291-1297.

Számos epidemiológiai tanulmány igazolta, hogy mind a systolés, mind a diastolés vérnyomás nagysága, függetlenül nemre, korra, etnikumra és földrajzi területre, szignifikáns, folyamatos, fokozatos és pozitív korrelációt mutat a szív- és érrendszeri kockázat mértékével. A különböző irányelvek és klasszifikációk (JNC VI, WHO-ISH) által meghatározott magas vérnyomás kategóriákhoz tartozó cardiovascularis kockázatra vonatkozóan számos tanulmány látott napvilágot, azt azonban eddig nem vizsgálták, hogy a magas normális vérnyomás magasabb cardiovascularis morbiditási kockázattal jár-e, mint a normális, vagy az optimális vérnyomás. Jelen tanulmány azt a célt tűzte ki, hogy megvizsgálja nagy létszámú, normotensiv egyénben a cardiovascularis események gyakoriságát.

A Framingham Heart Study beválasztási kritériumainak megfelelően kiválasztott 6859 személy közül kb. 25%-nak magas normális, kb. 33%-nak normális, míg kb. 42%-nak optimális vérnyomása volt a JNC VI. ajánlása alapján. A magas-normális vérnyomású személyek átlagos életkora, koleszterinszintje és BMI-értéke magasabb volt, mint az optimális vérnyomású személyeké. Az átlagosan 11,1 év követési idő alatt a vizsgálatban részt vevőknek mintegy 5,8%-a esett át első cardiovascularis eseményen (72 esetben szív- és érrendszeri halál, 190 esetben myocardialis infarctus, 85 esetben stroke következett be, illetve 50 esetben alakult ki szívelégtelenség). A három normotensiv vérnyomáskategóriában a cardiovascularis események gyakorisága lépcsőzetesen emelkedett a magasabb vérnyomástartományoknak megfelelően: a korcsoportokhoz igazított esemény előfordulási arány nők, illetve férfiak estében az optimális vérnyomású csoportban 1,9%, illetve 5,8%, normális vérnyomású csoportban 2,85, illetve 7,6%, a ma-

gas-normális vérnyomású csoportban 4,4%, illetve 10,1% volt. Különösen magas (nőknél 18%, férfiaknál 25%) volt a cardiovascularis események tízéves kumulatív előfordulási aránya az idős (65–90 év), magas-normális vérnyomású populációban. Az optimális vérnyomáshoz viszonyítva a magas-normális vérnyomás okozta szív- és érrendszeri morbiditási kockázati arány nőkben 2,5 ($p < 0,001$), férfiakban 1,6 ($p < 0,05$) volt, de a nemek között a kockázati arányok tekintetében szignifikáns különbséget kimutatni nem lehetett. Az 1000 „beteg" évre számított cardiovascularis esemény ráta 65 év alatti nőkben 4,7, férfiakban 9,2, 65 év feletti nőkben 19,5, férfiakban 28,1 volt.

A szerzők jelen vizsgálatukban elsőként határozták meg a cardiovascularis események abszolút gyakoriságát normotensiv egyénekben. Kimutatták a kockázatok mértéke közötti különbséget az egyes nem hypertoniás vérnyomáscsoportokban, illetve korosztályokban, és bizonyították, hogy a magas normális vérnyomás a cardiovascularis betegségek fokozott kockázatával jár. Bár arra vonatkozólag nincs adat, hogy ezen személyek antihypertensiv kezelése a kockázatok csökkenésével járna, jelen tanulmány elsőként szolgáltat tudományos alapot egy ilyen klinikai tanulmány megtervezéséhez.

Járai Zoltán dr.

A vérnyomás-emelkedés progressziójának vizsgálata nem hypertoniások körében a Framingham Heart Study keretében: egy kohorsz tanulmány. Vasan, R. S., Martin, G., Larson, M. G. és mtsai (Framingham Heart Study 5 Thurber Street, Framingham, MA, 01702, USA): Lancet, 2001, *358*, 1682-1686.

A vérnyomás, valamint a hypertonia prevalenciája az életkorral növekszik. Időszakos vérnyomás-ellenőrzések szükségesek a hypertoniabetegség kialakulásának időben történő felismeréséhez. A különböző nemzetközi ajánlások eltérő gyakoriságú szűrést ajánlanak; a JNC VI. ajánlás szerint azon egyének, akik optimális (< 120/< 80 Hgmm), normális (120–129/80–84 Hgmm), és magas normális (130–139/85–89 Hgmm) vérnyomásértékű csoportba tartoznak, az idő előrehaladtával hypertoniabetegek lehetnek (> 140/90 Hgmm), és éves vagy kétéves időszakonként vérnyomás-monitorozásra szorulnak. A BHS szerint a 135–139/85–89 Hgmm-es vérnyomásértékűek körében évente, < 135/85 Hgmm alatt 5 éves időperiódusokban szükséges elvégezni azt. A szerzők jelenlegi közleményének célja annak meghatározása volt, hogy a Framingham Heart Study résztvevői körében, akik a vizsgálat kezdetekor normotoniásak voltak, milyen gyakoriságú legyen a vérnyomásszűrés, hogy kideríthető legyen a hypertonia kialakulásának aránya, a progresszió mértéke, és lehetőség legyen annak elemzésére, hogy a vérnyomásértékek progressziójának milyen meghatározói lehetnek.

Módszerük a következő volt: vizsgálták a résztvevőket kétévenként, és mérték azok vérnyomásértékeit, akik nem voltak hypertoniabetegek (BP < 140/90 Hgmm) a Framingham Study keretében kétévenként és a Framingham Offspring Study keretében négyévenként (4200 férfi, 5645 nő; átlagos életkor 52,1 év), akik részt vettek a klinikai vizsgálatban 1978–1994 évek között. A hypertonia kialakulásának incidenciáját (vagy antihypertensiv kezelés szükségességét) négyéves időperiódusokban vizsgálták a három vérnyomásértékű csoportban, és a progresszió meghatározóit tanulmányozták a 35–64 és 65–94 életév közötti életkorcsoportokban. Többváltozós logisztikai regressziót alkalmaztak a statisztikai elemzéskor, amely a következő változókat foglalta magában: kiindulási vérnyomáskategória, életkor, nem, BMI, négyéves periódusban a testtömeg-változás mértékét, a dohányzási szokásokat és a szívfrekvenciát.

Eredmények: A hypertonia incidenciájának lépcsőzetes fokozódását észleltek a három nem hypertoniás kategóriában; 5,3% (95% CI 4,4–6,3%) az optimális vérnyomáscsoportban, 17,6% (15,2–20,3%) a normális csoportban és 37,3% (33,3–41,5%) a magas normális csoportban 65 év alatt. A négyéves progressziós ráta a 65 évesek vagy idősebbek körében 16,0% (12,0–20,9%), 25,5% (20,4–31,4) és 49,5% (42,6–56,4) volt a három kategóriának megfelelően. A systolés vérnyomás izolált emelkedését 853 résztvevő (45%) esetében, a diastolés vérnyomás izolált emelkedését 202 esetben (11%) találták. Az obesitas és a testtömegnövekedés kapcsolatos volt a vérnyomás progressziójával; 5%-os testtömegnövekedés (ami megfelel 4 kg-os hízásnak férfiak körében, és 3 kg-os testtömeg-növekedésnek nők esetében) az utánkövetés során 20–30%-kal növelte a hypertonia kialakulásának kockázatát.

Következtetésük az volt, hogy a magas normális és normális vérnyomásértékűek csoportjában észlelhető elsősorban progresszió a vérnyomásértékek tekintetében hypertoniabetegséggé egy négyéves periódusban, amely különösen idősebbek körében gyakori. A magas normális vérnyomáskategóriába tartozók körében 5-12-szeres a kockázat hypertoniabetegség kialakulására. Ezek az eredmények azt igazolják, hogy vérnyomásmonitorozás magas normális vérnyomásúak esetében évenként, normális vérnyomásértékek esetében pedig kétévenként ajánlott. Hangsúlyozzák a megfelelő testtömeg megtartásának fontosságát, mint olyan tényezőt, amely a hypertonia primer prevenciójában is nagyon lényeges.

Orosz István dr.

Terápiás kérdések

Vazopeptidázgátlás: egy új farmakológiai lehetőség a hypertonia és szívelégtelenség kezelésében. Irodalmi áttekintés. Kolloch, R., Offers, E. (Medizinische Klinik, Krankenanstalten Gilead Bielefeld, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 1342-1347.

A hypertonia kezelése világviszonylatban sem megfelelő. A kezelt betegek 6–27 százaléka esetében érik el csupán a 140/90 Hgmm-es célvérnyomásértéket. Jóllehet számos hatékony gyógyszerrel rendelkezünk, mégis szükséges újabb, jól tolerálható antihypertensivumok kifejlesztése, amelyek még nagyobb szervprotektív hatással rendelkeznek, és velük feltehetően jobb kezelési eredmények érhetők el.

A vérnyomás szabályozása multifaktoriális, ennek megfelelően a hypertonia kezelési lehetőségei is sokfélék, ami a gyógyszerek eltérő hatásmechanizmusában is megnyilvánul. A vérnyomás-szabályozás egyik fontos része a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS), amely a helyi és szisztémás vérnyomás-regulációban egyaránt szerepet játszik. Az utóbbi időben egy másik szabályozó mechanizmus vizsgálata is előtérbe került, és ez a kutatás a natriureticus peptid rendszer (NPS) keringésszabályozó szerepével foglalkozik. A natriureticus peptid renalis, helyi vascularis és szisztémás mechanizmusok révén egyaránt befolyásolja a vérnyomást. Az RAAS gyógyszeres befolyásolásának jól ismert lehetőségeivel szemben az NPS gyógyszeres módosításának lehetőségeiről még kevés tapasztalattal rendelkezünk. Az oma-

patrilat az első olyan antihypertensiv szer, amelynek nem csak ACE-gátló tulajdonsága van, de a natriureticus peptid képzését és szérumszintjét is befolyásolni képes a neutrális endopeptidáz gátlása révén.

Az RAAS. A vese afferens arterioláinak juxtraglomerularis sejtjeiben képződik a prekurzor hormon, a prorenin. Ez egy proteolitikus enzim révén reninné alakul és intracellulárisan raktározódik, de különböző stimulusok révén szabaddá válik (hypotensio miatti vese hypoperfusio, volumenvesztés vagy sympathicus inger). A renin az angiotenzinogén szubsztrátból hasítás révén angiotenzin I-et (AT I) képez. A tüdőerek endotheliumában, a vesetubulusokban és más szervekben lévő ACE az AT I-ből egy oktapeptidet, az angiotenzin II-t (AT II) hozza létre, amelynek koncentrációja a tüdőben a legnagyobb. Az AT II kifejezett vérnyomásemelő hatású. Az AT II hatásai: az artériákban vasoconstrictiót és hypertrophiát idéz elő, a vesékben fokozza az Na-reabszorpciót és a reninszekréciót, a szívben pozitív inotrop, chronotrop hatású, hypertrophiát okoz, az agyban hatva szomjúságérzést és vérnyomás-emelkedést idéz elő, a mellékvese aldoszteron- és katecholaminszekrécióját fokozza, a hypophysisben ACTH- és vazopresszinelválasztást indukál.

Az AT II. Speciális AT1- és AT2-receptorok révén fejti ki hatását, amelyek a mellékvesekéregben, szívben és a veseartériákban helyezkednek el. Az AT II-receptorok elsősorban a hasnyálmirigyben, a mellékvese-velőben, az uterusban és ovariumban vannak. A lokális RAAS mellett a szisztémás RAAS is fontos szerepet játszik a vérnyomás szabályozásában.

A natriureticus peptid rendszer. Ezideig három natriureticus peptidet ismerünk: a pitvari (ANP), az agyi (BNP) és az ún. C-típusú natriureticus peptidet (CNP), amely endothelialis sejtekből származik, hasonlóan a bradikininhez és az adrenomedullinhoz. Mindhárom natriureticus peptid prohormonból képződik, amelyeket egy speciális gén kódol.

A CNP a tüdőben, vesében, szívben és az érfal endotheljében egyaránt előfordul. Ezen peptidek felszabadulása különböző mechanizmusok révén történik: az ANP a pitvari terhelés, nyújtás, a BNP a kamrai volumen- és nyomásterhelés, a CNP pedig az endotheliumot érő nyíró hatás eredményeként választódik ki. Ezek a peptidek antagonizálják az AT II-t, amely vérnyomás-emelkedést és vízvisszatartást idéz elő. A natriureticus peptidek hatására vasodilatatio, a natriuresis fokozódása, a nátrium/vízbalansz javulása, az RAAS gátlása, a sympathicus tónus és aldoszteronszekréció csökkenése következik be. Csökkentik a perifériás vascularis rezisztenciát és javítják a helyi véráramlást. A natriureticus peptidek a sejtek felszínén elhelyezkedő receptorokhoz kötődnek: az ANP és BNP a natriureticus peptid receptor A-hoz (NPR-A), az ANP a natriureticus peptid receptor B-hez (NPR-B) is képes kapcsolódni. A natriureticus peptidek inaktiválása két úton történik: a membránhoz kötött natriureticus peptid clearance receptoron (NPR-C) át bomlik le, a másik egy enzimatikus út: a neutrális endopeptidáz lebontja és inaktiválja a natriureticus peptideket.

Vazopeptidázok alatt azokat az enzimeket értjük, amelyek képesek elbontani a vazoaktív peptideket. Ezek közé tartozik az ACE és a neutrális endopeptidáz (NEP). A NEP egy cinket is tartalmazó metalloproteináz, amely a proximalis vesetubulusokban helyezkedik el.

A vazopeptidáz gátlók: Az ACE-gátlók az ismert vérnyomáscsökkentés mellett csökkentik a noradrenalin, a vazopresszin és az endothelin szérumszintjét a sympathicus tónus csökkentése mellett. Az ACE-gátlók renoprotektív hatása ismert hypertoniás betegek körében, de alkalmazásuk kedvező hatású hypertoniás szívelváltozásokban, szívelégtelenségben, és csökkentik a cardiovascularis történések gyakoriságát is.

Tiszta NEP-gátlók. A neutrális endopeptidáz tiszta gátlóanyagai önmagukban a vérnyomás csökkentésében nem kellően hatásosak. Ennek magyarázata az RAAS-aktivitás fokozódása, ami együtt jár a guanil-ciklázreceptorok down-regulációjával, illetve a ciklikus GMP fokozott bomlásával, amelyek antagonista hatásmechanizmusoknak tekinthetők a NEP szempontjából.

A vazopeptidázinhibitorok ACE-gátlókkal történő kombinációja és a neutrális endopeptidáz- (NEP-) gátlás. Az ACE-gátlók hatása régóta ismert. A natriureticus peptidek lebontásának blokkolása egy újabb lehetőség a gyógyszeres antihypertensiv kezelésében és a szívelégtelenség terápiájában. A tiszta NEP-gátlók hatástalansága a vérnyomáscsökkentésben valószínűen a RAAS stimulációjával is magyarázható. A kétfajta szer – amelyek mindegyike enzimátló – együttesen adva kifejezetten vérnyomáscsökkentő hatású, de kedvezőek az atheroscleroticus folyamatok lassításában és szívelégtelenségben is. Ez ideig két NEP-gátló szer ismert: az omapatrilat és a gemopatrilat.

Az omapatrilat (BMS-182657) egy mercaptoacyl-dipeptid, amely az ACE-t és a NEP-et egyformán bénítja, és szelektivitása kifejezett. Beszűkült vesefunkcióhoz való korrigálás az adagolás során nem szükséges. A gemopatrilát a kombinált ACE- és NEP-gátló szerek csoportjának egy másik képviselője. Hatása tartós, és erősebben gátolja a NEP-et patkánykísérletek szerint.

Alkalmazásuk artériás hypertoniában. Hypertoniás betegek körében nem minden esetben észlelhető fokozott RAAS-aktivitás, ilyen esetekben az ACE-gátlók alkalmazása igazában nem hatásos; ez figyelhető meg feketéknél, volumenterhelés esetében és sószenzitív egyének körében. Az omapatrilat hatása független az RAAS-stimuláció mértékétől és jó vérnyomáscsökkentő hatású.

Preklinikai tanulmányok szerint az omapatrilat hypertoniás patkányokon magas, normális vagy alacsony reninszint esetében is hosszan tartó, és jelentős vérnyomáscsökkentő hatású. Majmokon és patkányokon végzett kísérletek szerint hatása megegyezik a fosinoprilével, és ez a hatás 24 órán át kimutatható. A captoprillal összehasonlítva az omapatrilattal erősebb endothelium által mediált vasodilatatio érhető el patkányok mesenteralis artériáiban. A bradikinin, amely cardioprotectiv hatású, a szívizomszövetben az omapatrilat adásakor lassabban bomlik le, és ez a hatás erősebbnek bizonyult, mint ramipril esetében.

Klinikai tanulmányok az omapatrilat sokat ígérő kedvező hatásait megerősítették. Ezek szerint mérsékelt és középsúlyos hypertoniában az omapatrilat dózisfüggően (10–80 mg/nap) csökkenti a vérnyomást, amely 24 órás hatástartamot jelent. A systolés vérnyomás nagyobb mértékben csökken, mint a diastolés: 75 mg omapatrilat 24 órás vérnyomás-monitorozás során 16,3 Hgmm-rel mérsékelte a systolés és 9,4 Hgmm-es átlagértékkel a distolés vérnyomást. A kezelés felfüggesztése után rebound vérnyomás-emelkedés nem észlelhető. Idős betegek körében a vérnyomáscsökkenés dózisfüggő és néhány esetben kifejezett lehet. A szer jó tolerálható, és izolált systolés vérnyomás-emelkedés esetében 40 mg/nap átlagdózis elegendő a vérnyomás normalizáláshoz.

Az OPERA- (Omapatrilat in Persons with Enhanced Risk of Atherosclerotic Events) vizsgálat során, amely multicentrikus, randomizált, kettős vak morbiditási és mortalitási vizsgálat, mintegy 12 600 beteget foglal magában és 5 éves időtartamban vizsgálja izo-

lált systolés hypertoniás betegek körében az omapatrilat hatását a cardiovascularis mortalitásra és morbiditásra.

Az eddig megfigyelt mellékhatások az ACE-gátlókhoz hasonlóak az omapatrilat alkalmazása során: köhögés, orthostaticus hypotonia, szédülés és angioneuroticus oedema.

Alkalmazásuk szívelégtelenségben. Állatkísérleti adatok szolgáltatták az első sokat ígérő eredményeket az omapatrilat szívelégtelenségben való alkalmazásáról. Hörcsögök cardiomyopathiájában csökkenti a bal kamrai végdiastolés és végsystolés nyomást. Ez a kezelt állatok élettartamának szignifikáns meghosszabbodását eredményezte.

Ez ideig nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat az omapatrilat keringési elégtelenségben való alkalmazásának hasznosságától. Az IMPRESS-vizsgálat (Inhibition of Metalloprotease by Omapatrilat in a Randomized Exercise and Symptom Study in Subject with Heart Failure) hasonló eredményeket adott, mint az állatkísérleti adatok. Lisinoprillal összehasonlítva szívelégtelenségben (NYHA II. stádium 63%, NYHA III. stádium 35% és NYHA IV. stádium 1%) az összetett végpontok és halálozás/vagy hosptalizáció szempontjából kedvező eredményeket mutatott.

A jelenleg is folyó OVERTURE vizsgálat (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) világméretű, randomizált, kettős vak mortalitási és morbiditási vizsgálat, amely vizsgálatba 4420 beteget vontak be, NYHA II., III. és IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedők körében az enalaprilt hasonlítják össze az omapatrilattal.

Orosz István dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Felső légúti panaszok és tünetek refluxbetegségben

T. Szerkesztőség! Érdeklődéssel olvastuk Horváth E. dr. és mtsai „A gastrooesophagealis refluxbetegség fül-orr-gégészeti..." című összefoglaló referátumát az Orv. Hetil. 2001. évi 47. számában. Megerősítve látjuk saját tapasztalatainkat, melyeket 1997-ben 102 beteg vizsgálata kapcsán szereztünk és később regionális belgyógyász szakcsoport ülésen is ismertettünk. Mi a gasztroenterológus szemszögéből közelítettünk a témához. A gastrooesophagealis refluxbetegséget (GORB) típusos panaszok és felső panendoszkópiával diagnosztizált refluxoesophagitis bizonyították. Minden betegnél részletes fül-orr-gégészeti vizsgálat történt, majd ellenőriztük, hogy antireflux kezelés (5) hatására változnak-e a felső légúti panaszok és tünetek, a javulást tekintettük az oki összefüggés indirekt bizonyítékának.

Megállapításaink: 1. Beteganyagunkban a refluxszal összefüggésbe hozható felső légúti panaszok és tünetek gyakoriságát 40–50%-ra becsüljük, 49/102 betegben javultak a felső légúti eltérések a GORB kezelése kapcsán. 2. A leggyakoribb panasz a gombócérzés/dyphagia, valamint a rekedtség/dysphonia voltak, ezek tették ki a panaszok 70%-át, a krákogás, száraz köhögés nagyrészt kombinációban fordult elő. 3. A leggyakoribb felső légúti eltérések a diffúz pharyngitis és laryngitis, izolált előfordulásuk 57% a tünetes betegekben. A típusos elváltozásnak tartott posterior laryngitist kevésbé gyakran észleltük. Definitív praecancerosis és malignoma nem volt beteganyagunkban, de operált gégetumor igen. 4. Diszkrepancia van a felső légúti panaszok és az objektiválható eltérések között. A panaszmentes betegek 44%-ában (!) észleltünk fül-orr-gégészeti eltérést, míg a panaszos betegek 35%-ában negatív volt a gégészeti státus. Ezt részben azzal magyarázzuk, hogy az enyhébb elváltozásokat a beteg „megszokhatja" és egy idő után nem érzékeli. Másrészt a panaszok-tünetek nem kis része indirekt patomechanizmussal (pl. a referátumban is tárgyalt reflexes cricopharyngealis diszfunkció kapcsán) alakul ki, és a gégész a rutinvizsgálat során nem lát elváltozást. Adataink lényegében megegyeznek azzal, amit összefoglaló közleményekben olvasni lehet (1, 3, 4, 6).

A mindennapos gyakorlatban talán nagyobb gondot jelent a differenciáldiagnosztika, mint amilyen súllyal a referátum tárgyalja. Ha a refluxos betegben gégészeti elváltozást találunk értelemszerűen felmerül a kérdés, vajon azt tényleg a reflux okozza-e (4, 6)? Közismert, hogy a hangszalagok megerőltetése, fertőzések, dohányzás stb. is okozhatnak krónikus gégészeti megbetegedéseket. Ha mód van rá, 24 órás dupla szondás pH-monitorozás igazolhatja a hypopharynx felé történő sósavrefluxot (4, 6). Álnegatív eredmények azonban több okból előfordulhatnak, másrészt – mint ahogy a referátum is hangsúlyozza – az elváltozások egy része nem direkt savhatás következménye. Anyagunkban a fertőzéseket a gégészeti vizsgálat során próbáltuk definiálni. A dohányzás differenciáldiagnosztikai jelentősége talán leegyszerűsíthető azon vélemények alapján, miszerint a dohányzás sem direkt úton, hanem reflux kiváltásával vagy súlyosbításával okoz gégészeti tüneteket (4). Segíthet az elkülönítésben az antireflux terápia hatásossága vagy hatástalansága.

A differenciáldiagnosztika kapcsán mondjuk el, hogy egyetértünk azzal az elképzeléssel, miszerint a „globus hystericus" nomenklatúrabeli, és főleg szemléletbeli revizióra szorul (2). A „refluxglobus" használható minden esetben, ha bizonyítani lehet az oki összefüggést. Szem előtt kell tartani azonban, hogy globust más betegség, vashiány, cervicalis gerincbetegségek is okozhatnak, az utóbbiak valószínűleg nem ritkán.

Felmerülhet a kérdés, kell-e, érdemes-e a jelenlegi ismeretek birtokában a felső légúti tüneteket atípusosnak tekinteni, nevezni, mint ahogy a referátumban is többször előfordul. Véleményünk szerint ezek nagy része ugyanolyan típusos mint az oesophagitis, csak a gyakoriságban van különbség, lévén hogy a legintenzívebb direkt sósavhatás az oesophagus alsó részét éri.

Végső konklúzióként a magunk számára a következőket fogalmaztuk meg: 1. Szükséges, hogy a fül-orr-gégész (háziorvos és neurológus is) kellő súllyal kezelje a problémát. Ha olyan krónikus panaszt vagy elváltozást észlel a felső légutakban, melyet magyarázni nem tud, kérdezzen rá refluxos panaszokra, és kérjen gasztroenterológiai vizsgálatot. 2. A gasztroenterológus a felső panendoszkópia során minden refluxos betegben tekintse meg a gégét (6) és gyulladást vagy szövetszaporulatot észlelve küldje fül-orr-gégészhez a beteget.

IRODALOM: 1. *Gaynor, E. B.:* Otolaryngologic Maintestations of Gastroesophageal Reflux. Am. J. Gastroenterol., 1991, *86,*

801-808. – 2. *Kereszti, G.*: Globus hystericus? Globus pharyngeus? Reflux globus? Fül-Orr-Gégegyógyászat, 1997, *43*, 181-188. – 3. *Kereszti, G.*: A gastro-oesophagialis reflux betegség (GORB) gégészeti manifesztációi. Fül-Orr-Gégegyógyászat, 1998, *45*, 40-49. – 4. *Koufman, J. A.*: The Otolaryngologic Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Clinical Investigation of 225 Patients Using Anbulatory 24-Hour pH Monitoring and an Experimental Investigation of the Role of Acid and Pepsin in the Development of Laryngeal Injury. Laryngoscope, 1991, *101 (Supp. 53)*, 1-78. – 5. *Tulassay Zs.*: A nyelőcső reflux kezelése. A Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt. Gyógyszerismertető kiadványa. 1996. – 6. *Youngl, J. L., Shaw, G. Y., Searl, J. P. és mtsa:* Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease: endoscopic appearance and management. Gastrointest. Endoscopy, 1995, *43*, 225-230.

Adorján Tibor dr.
Balogh István dr.
Mokánszki István dr.
Czeglédi Zsuzsanna dr.
Szathmáry György dr.

T. Szerkesztőség! Adorján T. dr. és mtsai levele is megerősíti, hogy a GORB kivizsgálásában és kezelésében nem csak a gasztroenterológusnak, hanem fül-orr-gégésznek, foniáternek és pulmonológusnak is jelentős szerepe lehet. Ezt támasztják alá munkacsoportjuk megfigyelései is.

Saját tapasztalatunk szerint a differenciáldiagnosztika szempontjából nem jelent nagy gondot annak eldöntése, hogy a gégészeti-foniátriai panaszok, tünetek reflux következményei lehetnek-e. Fül-orr-gégészeti, foniátriai vizsgálat során észlelhető típusos gégetükri kép esetén – amenynyiben a beteg gégekímélő életmódot folytat (nem dohányzó, tömény alkoholt nem fogyasztó beteg) és nem tapasztalható fertőzésre utaló eltérés, illetve hiperfunkciós hangképzés – egyértelműen felmerül a kórokok között a reflux szerepe. Mint a cikkben is írtuk, sokszor csak nagyon részletes anamnézis segít a kapcsolatot igazolni. Feltételezésünket természetesen csak a kezelés eredményessége fogja utólag igazolni.

Tünetektől és kórcsoporttól függően a GORB esetében is elfogadott eljárás a „test-and-treat". GORB igazolására sem szükséges minden esetben a 24 órás pH-monitorozás elvégzése. A nem mindig könnyű és fals negatív eredményeket is adó, s pusztán a diagnózis megerősítését célzó 24 órás dupla szondás pH-monitorozás a beteg számára is megterhelő és nem költséghatékony. Ilyen vizsgálatok csak műtétek előtt, a végzendő optimális beavatkozás megválasztása céljából ajánlottak.

Az irodalom a GORB manifesztációi közt említ extraoesophagealis tüneteket is, de többnyire típusos és atípusos tünetekről írnak. Egyetértünk azzal, hogy ismereteink bővülésével jelenleg a szakirodalomban is gyakran az atípusos csoportba sorolt felső légutakat, gégét és szájüreget érintő elváltozásokat, tüneteket ne oda soroljuk, hanem a típusos tüneteket osszuk fel gastrointestinalis és extraoesophagealis csoportra, fenntartva az atípusos tüneteknek a cardialis, neurológiai manifesztációkat.

Az angolszász irodalomban gyakorta használt „upper-aero-digestive tract" jól kifejezi, hogy a légutaknak és a gastrointestinalis rendszer oralis részének van egy közös szakasza.

Az anatómiai sajátosságból adódóan a közös szakaszt érintő extraoesophagealis tüneteket, manifesztációkat ezért egyáltalán nem kellene atípusosnak tartani.

A fentiek alapján a GORB okozta tünetek inkább három, mint két csoportba oszthatók:

1. oesophagust/gastrointestinalis tractust érintő típusos tünetek,
2. extraoesophagealis tünetek (gégészeti, foniátriai, pulmonológiai és fogászati),
3. atípusos tünetek (kardiológiai, neurológiai stb. manifesztációkkal).

Egyetértünk annak hangsúlyozásával, hogy a gasztroenterológus/endoszkópos és a fül-orr-gégész között a GORB jelenlétének felismerése, kivizsgálása és kezelése során szoros együttműködés szükséges.

Horváth Emília dr.

A ketoprofen keresztreakciós lehetőségei

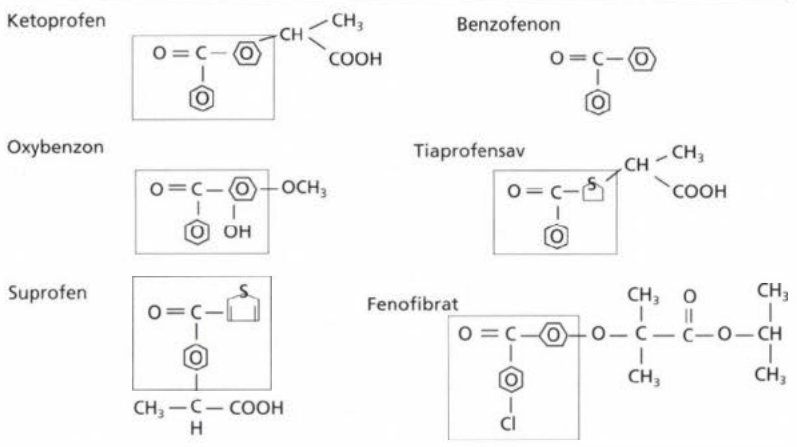
T. Szerkesztőség! Mint az Orvosi Hetilap előfizetője írok Önöknek. A Lap 2001. évi számában ketoprofenről szóló cikk jelent meg kiváló szerzők tollából. A cikk 3. oldalán nyilván továbbképzési okból – mi más oka lehet – megjelent néhány képlet is, mely olyan sok hibát tartalmaz, hogy emellett nem lehet szó nélkül elmenni. Az egy másik kérdés, hogy szükséges-e kémiai képletek megjelenítése egy közleményben vagy sem? Visszatérve a képletekre azokban 3 vegyiértékű szén, levegőben lógó benzolgyűrű, nem végigvitt vegyiértékvonal, 2 vegyiértékű oxigén helyett 1 vegyiértékű, nem megfelelő helyre vitt vegyiértékvonal szerepel.

Gondoljanak azon hallgatókra, akik kémiát tanulnak és kézbe veszik a Hetilapot. Mit fognak gondolni a lap szerzőiről és lektorairól?

Szebeni Rudolf dr.

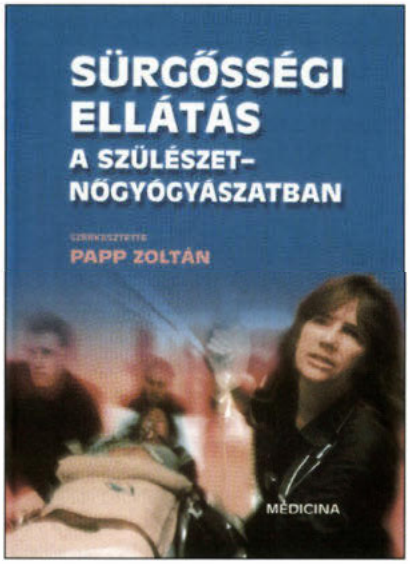
T. Szerkesztőség! Szebeni Rudolf dr. hozzászólását elolvasva a képletekkel kapcsolatos megjegyzéseket jogosnak tartom. Az elmarasztalás azonban a lektorokat nem illeti meg, mivel a kéziratban a képletek hibátlanul szerepeltek. A hibás képletek közlésére azért kerülhetett sor, mivel a nyomdai kefelenyomat átolvasásakor a kémiai szerkezetek pontos ellenőrzésére nem tértem ki. Egyébként a képletek közlését azért tartottuk szükségesnek, mivel a szenzibilizáló hatás és a kémiai szerkezet szoros összefüggésben van, és csakis a szerkezetek, illetve a megfelelő szerkezeti elemek kiemelésével válik érthetővé a különböző indikációkban alkalmazott gyógyszerek által kiváltott azonos jellegű allergiás tünet. A mellékelt ábrán korrigáltuk a hibákat, és kiemeltük azt a szerkezeti elemet, amely a közös allergiás reakciót magyarázza.

Preisz Klaudia dr.



1. ábra: Keresztreakciót adó gyógyszermolekulák szerkezete

Papp Zoltán (szerk.): Sürgősségi ellátás a szülészet-nőgyógyászatban
Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001



A könyv 278 oldalon foglalja össze azokat a szülészeti és nőgyógyászati kórképeket, melyek sürgősségi ellátást igényelnek. Az egyes fejezeteket a szerkesztő által felkért szakemberek írták a legkorszerűbb terápiás elvek és a kurrens szakirodalom felhasználásával.

Az 1. fejezetben foglalták össze azokat a kórképeket, melyek a magzat életét veszélyeztetik és azonnali beavatkozást igényelnek. A köldökzsinór-előesés, a vállelakadás és az intrauterin asphyxia gyors, határozott és szakszerű beavatkozást igénylő állapotok, melyek ellátásának protokollját olvashatjuk. Határozott állásfoglalást találhatunk olyan fontos kérdésekben, mint a cardiotocographia, a meconiumos magzatvíz és fejbőrvér-pH vizsgálatának jelentősége a magzati veszélyállapotok felismerésében.

Nagy figyelmet szentel a könyv a terhességben, a szülés alatt és a szülés utáni időszakban fellépő vérzéseknek, melyek mind az anyát, mind a magzatot veszélyeztetik (3. és 4. fejezet). A szokványos diagnosztikus és terápiás beavatkozásokon túlmenően külön fejezet foglalkozik a vérkészítmények korrekt alkalmazásával és az alkalmazás módszereivel (6. fejezet), valamint a legsúlyosabb esetekben életmentő és a méh megtartását is lehetővé tévő arteria hypogastrica lekötésének technikájával. Minden bizonnyal a szerkesztő szakmai állásfoglalását tükrözi az arteria hypogastrica ligaturájának, előtérbe helyezése az alternatív módszerekkel (arteria uterina ligatura, arteria uterina szelektív embolisatio) szemben.

A következő három fejezetben (7., 8., 9.) a terhességben és a szülés körül fellépő tüdőembolia, magzatvízembolia, a sepsis és a heveny uterusinversio, továbbá a praeeclampsia, az eclampsia és a hypertoniás crisis ellátásáról olvashatunk hasznos tudnivalókat. Valamennyi említett kórkép igen nagy veszélyt jelent anyára és magzatára egyaránt, és súlyos tehertétele a szülészeti betegellátásnak.

A jól szervezett terhesgondozásnak köszönhetően napjainkban egyre ritkábban fordulnak elő olyan akut ellátást igénylő anyagcserezavarok, mint a hypo- és hyperglikaemia, a máj- és veseelégtelenség; megfelelő kezelésük nagy szakértelmet igényel, melyet a 10. fejezetben találhatunk meg. A pszichiátriai ellátást igénylő terhességi és gyermekágyi kríziseket a 11. fejezetben foglalták össze.

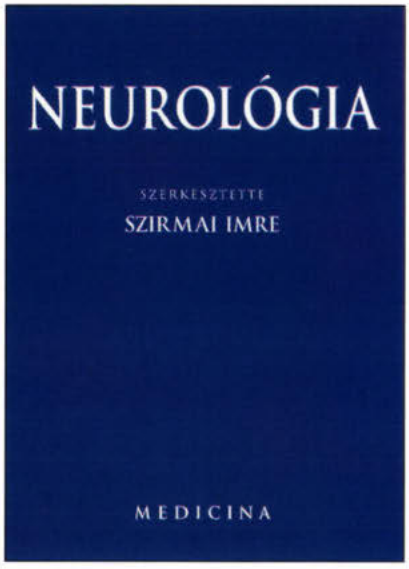
Nagyon hasznos fejezetek a mindennapos klinikai gyakorlat szempontjából a 12., 13. és 14., melyekben az akut hasi katasztrófához vezető kórképek, valamint a genitalis szervekből eredő vérzések diagnosztikáját és ellátását mutatják be. Jó összefoglalás olvasható a 15. fejezetben a laparotomia, laparoszkópia és hysteroscopia szövődményeiről, azok felismeréséről és ellátásáról.

A meddő betegek kezelése során alkalmazott ovulatioinductio rettegett szövődménye az ovarialis hyperstimulatio, mely a leggondosabb és körültekintőbb kezelés mellett is előfordul. A megelőzésnek, a diagnosztikának és a terápiának egyaránt kitűnő összefoglalását találhatjuk meg a fejezetben (16). Az életet ugyan közvetlenül nem veszélyeztetik, de súlyos egyéni és családi válsághoz vezethetnek a nem kívánt terhességek, ezért azok megelőzése komoly társadalmi jelentőségű. A könyv utolsó fejezete a sürgősségi fogamzásgátlás szakmai szempontjait és módszereit foglalja össze.

A kiadvány igen tetszetős kivitelű, jól szerkesztett, a magas szintű szakmaiság mellett olvasmányos, könnyen érthető. Tekintettel arra, hogy a szakterület bővelkedik sürgősségi ellátást igénylő esetekkel, a könyv hiányt pótol, s a következő években nagy valószínűséggel meghatározója lesz hazánkban a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatnak a sürgősségi betegek ellátásában.

Bódis József dr.

Szirmai Imre (szerk.): Neurológia
Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001



Az elmúlt évtizedek alatt értékes hazai és külföldi könyvek láttak napvilágot a klinikai neurológiai területén. A hazai ideggyógyászat olyan kiválóságai, mint Miskolczy Dezső, Horányi Béla és Juhász Pál alkotásai évtizedeken keresztül szolgálták a neurológia oktatását. Sántha Kálmán és Környey István munkái mellett az utóbbi két évtizedben igen népszerűek voltak Csanda Endre, Molnár László és Pálffy György jegyzetei. Az operálható idegbetegségek területén pedig Pásztor Emil kitűnő könyve alapművé vált. Magyar nyelvterületen igen elterjedt Marco Mumenthaler egyetemi tankönyve, amely az 1967-es első megjelenését követően minden újabb kiadásával naprakész segítséget nyújt, nem csak az orvostanhallgatóknak, de a gyakorló klinikusoknak is. E mellett az utóbbi években számos értékes könyv jelent meg hazai szerzők tollából az epilepszia, a stroke, a fejfájás, az extrapyramidalis kórképek, a sürgősségi ellátás, a gyermekneurológia és más neurológiai témakörökben. Nemzetközileg a legelismertebb alkotások közé tartozik az Adams Principles of Neurology,

amely közel negyed évszázada a neurológia egyik legértékesebb alapműve. Még hosszabb múltra tekint vissza a Merritt's textbook of Neurology, amely szintén nagyon népszerű forrásmunka.

A Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika munkatársai komoly feladatra vállalkoztak, amikor Szirmai professzor úr szerkesztésével megalkották a Neurológia tankönyvüket. A mű előzményeként 1995-ben a Semmelweis Orvostudományi Egyetem kiadásában jegyzetet állítottak össze, s az azt követő évek alatt az olvasók visszajelzését figyelembe véve módosították anyagukat. Így a Medicina Könyvkiadó gondozásában megjelent alkotás egy kiérlelt, értékes munka. A könyv a neurológiai betegvizsgálat részletes ismertetésével kezdődik, majd a mozgató- és érzőrendszer tárgyalása történik. A cerebellum és az agyféltekék lebenyeinek bemutatása után a diencephalon szerepének modern klinikai szemléletű leírása következik. Részletesen foglalkozik a neurológiai megbetegedésben szenvedő páciensek pszichiátriai vizsgálatával, illetve a thalamus és limbicus rendszer szerepével a tudat szerveződésében. Ezt követően pontosan tárgyalja a tudatzavarok kérdéskörét. Külön érdeme a könyvnek, hogy a modern neurológiai vizsgálómódszereket kellő alapossággal mutatja be.

A részletes neurológia fejezetben a sürgős ellátást igénylő kórképek leírását követően az agyi vérkeringés zavarait ismerteti. Önálló könyvrész foglalkozik a rosszindulatú idegrendszeri betegségekkel, illetve az epilepszia diagnózisával és terápiájával. Ezt a dementiák, az alkohol- és demyelinisatiós betegségeket tárgyaló fejezetek követik. A basalis ganglionok károsodásáról szóló részből kiemelendő a Parkinson-kór (szindrómák) modern ismertetése. Hasonló alapossággal készült a különböző encephalopathiák, fejfájásos kórképek, az alvás zavarainak, a környéki idegrendszer, a gerinc és a gerincvelő, valamint az izom betegségeinek bemutatása. További értéke a könyvnek az, hogy a neurológiai betegségek genetikai hátterét a kor színvonalának megfelelően tárgyalja. Végezetül köszönet jár a Szerkesztő mellett mindazoknak a kollégáknak, akik az egyes fejezetekhez a kéziratokat összeállították (Amrein Ilona, Arányi Zsuzsanna, Bozsik György, Ertsey Csaba, Folyovich András, Jakab Gábor, Jelencsik Ilona, Kamondi Anita, Kenéz József, Kovács Gábor, Kovács Tibor, Mechler Ferenc, Papp Mátyás Imre, Takáts Annamária).

Ajánlom e könyvet nem csak az orvostanhallgatóknak és a neurológusoknak, de valamennyi klinikus kollégámnak is.

Vécsei László dr.

HÍREK

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet** (ORFI) és a **Budai Irgalmasrendi Kórház** (BIK) következő közös programját *2002. május 27-én 14 órakor* az ORFI Lukács Klubban (1023 Budapest, Frankel Leó u. 25–29.) tartja.

Időszerű reumatológiai cikkeket, tanulmányokat referálnak az ORFI rezidensei:

dr. Gaál Ramóna, dr. Jónap Ildikó, dr. Juhász Péter, dr. Király Márta és *dr. Tefner Ildikó.*

Minden érdeklődő kollégát szeretettel várunk.

A **Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézete** *3 hetes szakvizsgaelőkészítő (alapfokú) tanfolyamot* hirdet *aneszteziológia és intenzív terápia* témakörben.

A tanfolyam helye: SZTE, ÁOK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, a Sebészeti Klinika III. emeletén lévő oktatási terem (Szeged, Pécsi út 4.).

A tanfolyam időpontjai és témakörei:

- *2002. szeptember 16–20.*

Általános anesztézia

- *2002. október 14–18.*

Általános intenzív terápia

- *2002. november 11–15.*

Részletes anesztézia és intenzív terápia

Mindhárom hét utolsó oktatási napján írásbeli tesztvizsga, melynek eredményéről igazolást adunk.

Jelnetkezés feltétele: általános orvosi diploma, és az aneszteziológiai és intenzív terápiás szakképzés részét képező 3 éves alapfokú szakképzésről (másfél év aneszteziológiai és másfél év intenzív osztályos gyakorlat) szóló írásos igazolás.

Részvételi díj: 3 × 8000 = 24 000 Ft

A tanfolyam elvégzéséről, valamint a sikeres írásbeli vizsgáról írásos oklevelet kapnak, mely a szakvizsgára bocsájtás feltételrendszerében előírt pontrendszer szerint – 50–70 kötelező pont – megszerzését jelenti. Jelentkezni lehet Intézetünk titkárságán *2002. augusztus 31-ig.*

A jelentkezés elbírálása beérkezés sorrendjében, erről azonnal értesítést kapnak a jelentkezők.

A tanfolyam minimális létszáma 15, maximális létszáma 25 fő.

A tanfolyamot az „Aneszteziológia és Intenzív Terápia" c. szakmai lapban, az Orvosi Hetilapban, valamint az Egészségügyi Közlönyben szándékozunk meghirdetni.

A tanfolyam felelőse:

dr. Szegesdi Ilona egyetemi adjunktus
SZTE, ÁOK, AITI, 6701 Szeged, Pf. 464.
Tel.: 62-545-169, fax: 62-545-593
E-mail: szegesdi@derma.szote.u-szeged.hu

Psoriasis, ekcéma, herpes igazán hatékony kezelésére ITCH STOPPER™, ORKI által minősített amerikai, speciális termoterápiás készülékek kaphatók. „A hatékonyság 91,4%" egy klinikai teszt eredménye.
Keressék a patikákban. A patikák a Phoenix Pharmatól rendelhetik meg.
Kérjük, ajánlják betegeiknek!
BIOPTRON lámpák bérelhetők!
SAX Kft., tel.: 409-36-43

Kapuváron (Győr-Moson-Sopron megye) *felnőtt háziorvosi praxisjog* azonnal eladó.
Csatolt község nincs, hétközi és hévégi ügyelet van.
Érdeklődni az alábbi telefonszámokon lehet:
06-96-241-982 és 06-20-423-61-67

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **pápai Gróf Esterházy Kórház-Szakambulancia** orvos-igazgatója pályázatot hirdet az Intézet
• *Belgyógyászati Osztályán 1 fő szakorvosi* állás betöltésére
Pályázati feltételek:
– belgyógyász szakképesítés, de szakvizsga előtt állók jelentkezését is fogadjuk
– külföldön szerzet diploma és szakképesítés esetén honosítás
• a *Központi Röntgen Osztályon 1 fő szakorvosi* állás betöltésére
Pályázati feltételek:
– radiológus szakképesítés, de szakvizsga előtt állók jelentkezését is fogadjuk
– külföldön szerzett diploma és szakképesítés esetén honosítás
• a *Központi Laboratóriumi Osztályon 1 fő szakorvosi* állás betöltésére
Pályázati feltételek:
– klinikai laboratóriumi vizsgálatokból szakképesítés, de szakvizsga előtt állók jelentkezését is fogadjuk
– külföldön szerzett diploma és szakképesítés esetén honosítás
• a *Szemészeti Osztályon 1 fő szakorvosi* állás betöltésére
Pályázati feltételek:
– szemészetből szakképesítés, de szakvizsga előtt állók jelentkezését is fogadjuk
–külföldön szerzett diploma és szakképesítés esetén honosítás
Valamennyi állás esetében a bérezés megegyezés szerint, valamint lakás biztosított.

A **Városi Kórház Keszthely** pályázatot hirdet *sebész szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló kolléga részére.
Bérezés, lakás megegyezés szerint.
Érdeklődni: *dr. Benedek György* osztályvezető főorvosnál
Tel.: 83/311-060/1200
Pályázat benyújtása:
dr. Szenkovszky Adrienne igazgató főorvoshoz 8360 Keszthely, Ady E. u. 2.

A **Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat** (1095 Budapest, Mester utca 45–49.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet *Nőgyógyászati szakrendelés* ellátására *1 fő szakorvos* részére.
Munkahely:
Budapest, IX. Mester u. 45.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma
– szülész-nőgyógyász szakvizsga
– szakmai önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány
– határidő a megjelenéstől számított 30 nap
Juttatások és egyéb információk:
– bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint
– az állás azonnal betölthető
– benyújtás: *Dr. Kovács József* igazgató főorvos titkársága

Az **EuroCare Rt. 3. sz. Dialízisközpontja** (Veszprém, Kórház u. 1.) *dializáló orvost* keres.
Lehetőségek:
• *Főállású dializáló orvosi állás* a Dialízisközpontban.
• *Félállású dializáló orvosi – félállású orvosi állás* a Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház I. Belgyógyászati Osztály Nefrológiai Részlegén.
A Dialízisközpontban lehetőség van vállalkozási formában is az állás betöltésére.
Fizetés megegyezés szerint.
Nefrológus szakorvosi vagy belgyógyászati szakorvosi vizsga előnyt jelent, egyben lehetőséget biztosítunk mindkét szakvizsga megszerzéséhez.
Érdeklődni: *Dr. Akócsi Katalin* orvos-igazgatónál
Tel.: 88/406-397
E-mail cím:
eurocare.veszprem@matavnet.hu

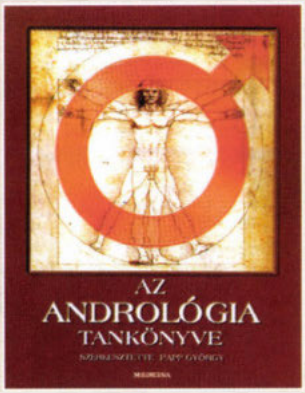
Foglalkozás-egészségügyi szakorvost keresünk, heti 3 × 8 órában, reggel 8–16 óráig, modern, jól felszerelt Budapest környéki rendelőnkbe.
Jelentkezés az orvos-igazgatónál:
Dr. Ruzsás Éva,
tel.: 06-20/9849-847
Az önéletrajzot kérjük ruzsaseva@freemail.hu e-mail címre vagy a 439-1173-as faxra elküldeni.

Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztály osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.
Pályázathoz csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– iskolai végzettséget,
– szakképzettséget igazoló okiratok másolata,
– OONY és MOK tagság igazolása,
– működési nyilvántartásba vétel igazolása,
– tudományos publikációk és egyéb prezentációk jegyzéke,
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
– nyilatkozat, melyben hozzájárul ahhoz, hogy a pályázat elbírálásában résztvevők megismerhetik pályázati anyagát.
Bérezés megegyezés szerint.
Az állás az elbírálás után azonnal betölthető.
Pályázatok benyújtásának határideje: az Egészségügyi Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül.
Pályázatok benyújtása:
Dr. Vargha Péter főigazgató főorvos részére az alábbi címen:
Sopron MJV Erzsébet Kórház
9400 Sopron, Győri u. 15.
Tel.: 99/311-340

A **Sopron Megyei Jogú Város Erzsébet Kórház** főigazgató főorvosa állást hirdet az alábbi szakorvosi álláshelyek betöltésére:
– *belgyógyász,*
– *kardiológus,*
– *csecsemő- és gyermekgyógyász,*
– *reumatológus,*
– *tüdőgyógyász,*
– *pszichiáter,*
– *neurológus.*
Az állások azonnal betölthetők.
Érdeklődés: *Dr. Vargha Péter* főigazgató főorvosnál.
Cím: 9400 Sopron, Győri u. 15.
Tel.: 99/311-340

A **Bajai Kórház** (6500 Baja, Rókus u. 10.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Traumatológia osztályára 3 fő orvos* (lehet pályakezdő is) részére.
Kiemelt bérezést és lakást biztosítunk.
Az állások azonnal elfoglalhatók.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Az andrológia tankönyve

Szerkesztette: Papp György

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

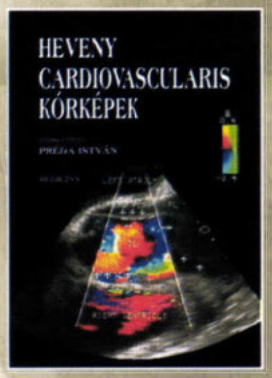
Formátum: 200 x 255 mm *Terjedelem:* 248 oldal *Bolti ár:* 3200 Ft

Heveny cardiovascularis kórképek

Szerkesztette: Préda István

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

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





A rehabilitáció gyakorlata

Szerkesztette: Huszár Ilona, Kullman Lajos, Tringer László

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

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

MEDICINA

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

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája
Kempler Péter dr.

Az adrenalis és a gonadális hormonok szerepe az autoimmun polyarthritisek patogenezisében
Tóth Edit dr., Horváth Csaba dr.

A piracetam kognitív funkciókra gyakorolt hatásainak vizsgálata elektrofiziológiai módszerekkel
Kondákor István dr.

Újszülöttek és csecsemők ultrahanggal végzett szűrővizsgálata Magyarországon
Harmat György dr., Jójárt György dr., Rubecz István dr., Dabous Fayez dr., Buzogány Mária dr., Kahotek Tünde dr., Ujváry Marianne dr., Kovács Zsolt dr., Nagy Gábor dr.

Az iker-iker transzfúzió szindróma kórtana és terápiás lehetőségei
Marton Tamás dr., Hruby Ervin dr., Hajdú Júlia dr., Papp Zoltán dr.

Sejtkinetikai változások és a klinikai kép összefüggése gyulladásos bélbetegségekben
Sipos Ferenc dr., Molnár Béla dr., Zágoni Tamás dr., Tulassay Zsolt dr.

DNS vizsgálatok az igazságügyi orvostanban
Lászik András dr., Szakács Orsolya dr., Sótonyi Péter dr.

A Borrelia burgdorferi sensu lato *Az in vitro* antibiotikum-érzékenység
Henneberg, Jens Peter dr., Neubert, Uwe dr.

Recidív malignus gliomák temozolomide-dal
Sipos László dr., Vitanovics Dusán dr., Áfra Dénes dr.

Krónikus gombás pansinusitis akut exacerbatioja következtében kialakult orbitaphlegmone gyermekkorban
Fücsek Mihály dr., Kovács Márta dr., Jobbágyi Péter dr.

A status epilepticus és kezelése
Tóth Katalin dr., Futó Judit dr.

Humán rotavírusjárvány felnőtt közösségben
Bányai Krisztián, Angyal Márta dr., Körmendi Éva dr., Lakatos Ferenc dr., Új Mária dr., Szűcs György dr.

Elektronikus adatbázisok szerepe a gyakorlati döntéshozatalban cerebrovascularis betegségben szenvedők ellátása során
Bereczki Dániel dr.

Hővel elölt Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin kezelés gátolja a kísérletes légúti eosinophilia kialakulását egerekben
Major Tamás jr. dr., Szilvásy Bence dr., Wohlleben, Gisela, Erb, Klaus J. dr.

A tevékenykedés, fogyatékosság és egészség nemzetközi osztályozása
Kullmann Lajos dr.

A csernobili baleset miatt bekövetkezett lakossági sugárterhelés egészségi kockázatai
Köteles György dr.

Akut ischaemias stroke thrombolyticus kezelése sztreptokinázzal
Szegedi Norbert dr., Kakuk Ilona dr., Kenéz Júlia dr., May Zsolt dr., Óváry Csaba dr., Ricsóy Gabriella dr., Skopál Judit dr., Varga Dániel dr., Harsányi Ádám dr., Nagy Zoltán dr.

Barrett-nyelőcső és colonadenoma kapcsolata
Buzás György Miklós dr., Győrffy Hajnalka dr., Csörget Tibor dr.

A közlemény sorrendje nem tekinthető véglegesnek.

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Acsády György • Nemes Attila

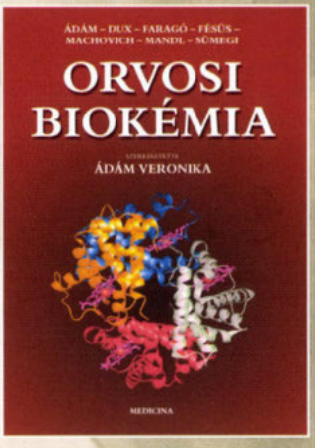
Az érsebészet tankönyve

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

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

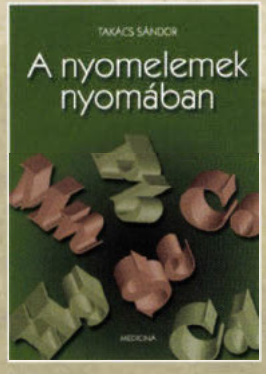
Orvosi biokémia

Szerkesztette: Ádám Veronika



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

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



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.

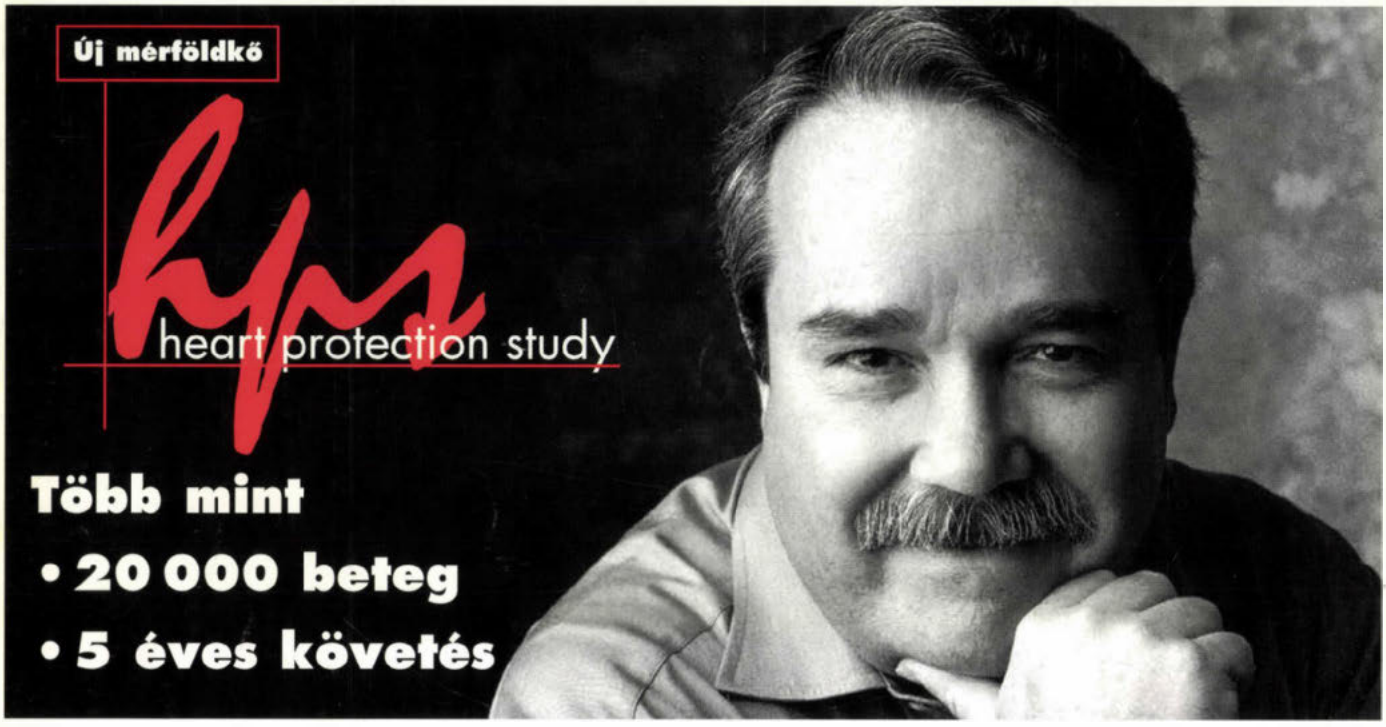
Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 266 oldal
Bolti ár: 1580 Ft

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.

02-03-ZCR-02-H-06-J http://www.hpsinfo.org

ZOCOR
(simvastatin, MSD)

ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ

ORVOSI HETILAP

Alapítva 1857-ben

143. évfolyam, 19. szám 2002. május 12.

Supplementum 2.

A somatostatin-analóg octreotid terápiás alkalmazásának lehetőségei

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 143 (2002) 19 Suppl. 2 • 1049–1108 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 19. szám (Suppl. 2) – 2002. május 12.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board
Boda Domokos dr., 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., Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

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

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

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

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), 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 KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 19. szám (Suppl. 2) – 2002. május 12.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 12., 2002. Volume 143. No. 19. (Suppl. 2)

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A somatostatin-analóg octreotid terápiás alkalmazásának lehetőségei

Szerkesztők: TULASSAY ZSOLT DR.
RÁCZ KÁROLY DR.

Bevezetés
Tulassay Zsolt dr. 1051

Acromegalia: a feltűnő, mégis későn felismert betegség
Rácz Károly dr., Tóth Miklós dr., Jakab Csilla dr., Patócs Attila dr., Kiss Róbert dr. 1052

Új gyógyszeres terápiás lehetőségek az acromegalia kezelésére
Góth Miklós dr., Hubina Erika dr., Kovács László dr., Szabolcs István dr. 1057

Korszerű lehetőség az acromegalia gyógyszeres kezelésére: octreotid, a tartós hatású somatostatin-analóg
Laczi Ferenc dr., Magony Sándor dr., Julesz János dr. 1062

Acromegalias betegek octreotid kezelésével szerzett tapasztalatok
Szücs Nikolette dr., Mészáros Judit dr., Czirják Sándor dr., Mondok Ágnes dr., Varga Ibolya dr., Gláz Edit dr. 1066

Acromegalia McCune-Albright szindrómában
Tóth Miklós dr., Tőke Judit dr., Kiss Edit dr., Bernád Irén dr., Miheller Pál dr., Szücs Nikolette dr., Rácz Károly dr. 1070

Thyreotrop hormont szekretáló hypophysis adenomák diagnosztikája és kezelése öt eset kapcsán
Szabolcs István dr., Czirják Sándor dr., Hubina Erika dr., Góth Miklós dr., Tarkó Mihály dr., Bakó Barna dr., Konrády András dr., Pátkay József dr., Kovács László dr., Görömbey Zoltán dr., Radácsi Andrea dr., Kovács Gábor dr., Szilágyi Géza dr. 1074

Octreotid kezelés multiplex endokrin neoplasia 1. típusában
Valkusz Zsuzsanna dr., Gáspár László dr., Julesz János dr., Pávics László dr. 1078

Az emésztőrendszer neuroendokrin daganatai
Prónai László dr., Rácz Károly dr., Tulassay Zsolt dr. 1081

Carcinoid tumorok
Tóth Miklós dr., Prónai László dr., Németh Anna Mária dr., Tulassay Zsolt dr. 1087

A somatostatin szerepe a felső tápcsatornai vérzések kezelésében
Herszényi László dr. 1092

Somatostatin a hasnyálmirigy betegségeinek kezelésében
Németh Anna Mária dr. 1099

Introduction
Tulassay, Zs. 1051

Acromegaly: a disorder with distinguishing features but delayed diagnosis
Rácz, K., Tóth, M., Jakab, Cs., Patócs, A., Kiss, R. 1052

Medical treatment strategies for acromegaly
Góth, M., Hubina, E., Kovács, L., Szabolcs, I. 1057

A modern alternative in the treatment of acromegaly: long-term use of a long-acting preparation of the somatostatin-analogue octreotide
Laczi, F., Magony, S., Julesz, J. 1062

Effectiveness of long-acting octreotide treatment in acromegalic patients
Szücs, N., Mészáros, J., Czirják, S., Mondok, Á., Varga, I., Gláz, E. 1066

Acromegaly associated with McCune-Albright syndrome
Tóth, M., Tőke, J., Kiss, E., Bernád, I., Miheller, P., Szücs, N., Rácz, K. 1070

Thyrotropin secreting pituitary adenomas: report of five cases
Szabolcs I., Czirják S., Hubina E., Góth M., Tarkó M., Bakó B., Konrády A., Pátkay J., Kovács L., Görömbey Z., Radácsi A., Kovács G., Szilágyi G. 1074

Effects of octreotide treatment in multiple endocrine neoplasia type 1
Valkusz, Zs., Gáspár, L., Julesz, J., Pávics, L. 1078

Gastroenteropancretic neuroendocrine tumors
Prónai, L., Rácz, K., Tulassay, Zs. 1081

Carcinoid neoplasms
Tóth, M., Prónai, L., Németh, A. M., Tulassay, Zs. 1087

The role of somatostatin in the management of upper gastrointestinal bleeding
Herszényi, L. 1092

Therapeutic use of somatostatin in pancreatic diseases.
Németh, A. M. 1099

Bevezetés

A somatostatint központi idegrendszeri kutatások során fedezték fel. Krulich patkányok hypothalamusában növekedési hormon elválasztást serkentő anyagot keresett és ellenkező hatásút talált. E gátló hatású anyag szerkezetét a későbbi években Nobel díjjal jutalmazott Guillemin vezetésével, Brazeau határozza meg 1972-ben a kaliforniai Salk Intézetében. Kiderült, hogy polypeptidről van szó, amelyet a növekedési hormont gátló tulajdonsága miatt somatostatinnak neveztek el.

A peptid felfedezését és szerkezetének megismerését széles körű vizsgálatok követték, amelyek során ismertté vált, hogy a somatostatin valamennyi gerincesben és a legtöbb egyéb állatfajban is jelen van. Az eddigi vizsgálatok szerint egy protozoon az a törzsfejlődés legalacsonyabb fokán álló élőlény, amelyben somatostatin-szerű immunoreaktivitás kimutatható. Ez a megfigyelés arra utal, hogy ez a molekula és a molekulát meghatározó gén-rendszer, illetve a somatostatinnal összefüggő szabályozás már az intercelluláris és a neurocelluláris információ átadás kialakulása előtt megjelent és legalább 400 millió éve jelen van az élővilágban.

A széles körű vizsgálatok eredményeként ismertté vált, hogy az idegrendszeren kívül az emésztőrendszerben is találhatók somatostatint termelő sejtek, és hogy a somatostatin az élő szervezet különböző helyein gátló hatást fejt ki. Az élővilágban a szabályozás fontos eleme a serkentő, aktiváló és a gátló mechanizmusok egyensúlya. A működések fokozásának irányába ható különböző tényezőkkel párhuzamosan, azzal ellentétes irányú ellensúlyozó rendszer is jelen van, amelynek élettani szerepe a szervezet védelme a nem ellenőrzött aktivitással szemben. A somatostatinnak, mint gátló peptidnek az aktivitás ellensúlyozásában, az egyensúlyi állapot kialakításában van fontos szerepe.

Az eddigi ismereteink arra utalnak, hogy az élő szervezet számos helyén megtalálható somatostatin különböző szerv-rendszerek összehangolt működésének fontos szabályozója. A peptid hatásmechanizmusának, a hormonális és idegi kölcsönhatásoknak számos részlete, a széles körű kutatás ellenére még mindig nem tisztázott.

A somatostatin gyógyszerként történő alkalmazása számos új kérdést vetett fel. Felhasználhatók-e a peptid megismert hatásai betegségek során kialakult kóros folyamatok befolyásolásában, az egyensúlyi állapot helyreállításában? A peptid terápiás lehetőségeinek vizsgálatára az elmúlt évtizedekben sokirányú próbálkozás történt. Ezek eredményeként vált ismertté, hogy a somatostatin, elsősorban annak elhúzódó hatású szintetikus analógja kedvező hatású az acromegalia és a neuroendokrin emésztőszervi tumorok kezelésében.

A klinikai gyakorlatba elsőként bevezetett szintetikus somatostatin analóg, az octreotid terápiás alkalmazását elsősorban az tette előnyössé, hogy a keringésben gyorsan lebomló és ezért csak intravénás infúzióban adagolható somatostatinnal szemben hatása lényegesen tartósabb, parenteralis (subcutan vagy intravénás) adagolás után féléletideje a plazmában mintegy 90 perc. A subcutan octreotid kezelés terápiás hatásosságát és az adagolás egyszerűbb, kényelmesebb módját egyesíti az utóbbi években egyre elterjedtebben alkalmazott octreotid LAR (long-acting repeatable), amelynek havonta egyszeri adagolási módja különösen tartós kezelés esetén jelent előnyt.

Tulassay Zsolt dr.

Acromegalia: a feltűnő, mégis későn felismert betegség

Rácz Károly dr., Tóth Miklós dr., Jakab Csilla dr., Patócs Attila dr. és Kiss Róbert dr.

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

A szerzők az acromegalia történetének rövid ismertetése, majd az epidemiológiai adatok és a klinikai tünetek áttekintése után a betegség szövődményeire és ezek jelentőségére vonatkozó klinikai ismereteket foglalják össze. Az acromegalia ritka betegség, becsült prevalenciája 55–69/1 millió, incidenciája 3–4/1 millió/év. Az észrevétlen kezdet, a klinikai elváltozások lassú és fokozatos kifejlődése miatt a kezdeti tünetek és a diagnózis megállapítása között átlagosan 7–12 év telik el, bár fiatalabb egyénekben a betegség klinikailag súlyos formája esetén általában ennél néhány évvel korábban ismerik fel. A betegség kezdetétől fokozatosan kifejlődő külső elváltozásokon és a komoly panaszokat és állapotromlást okozó szervi elváltozásokon kívül a betegség számos szövődményhez vezet. A szövődmények miatt a betegek mortalitása 2-3-szorosa az átlagos népességének és a várható élettartam átlagosan 10 évvel csökken. A leggyakoribb halálokok a cardiovascularis és cerebrovascularis események, a légzőszervi betegségek és a malignus daganatok. A betegek fokozott mortalitása – egyebek mellett – összefüggésben áll a betegség kezdetétől a felismerésig eltelt időtartammal, ezért a gyakorló orvosok figyelme és ébersége szükséges ahhoz, hogy a betegség korai felismerésével és kezelésével lehetségessé váljon a betegek életkilátásait súlyosan rontó szövődmények megelőzése.

Kulcsszavak: acromegalia története, acromegalia epidemiologiája, acromegalia tünetei, acromegalia szövődményei

Acromegaly: a disorder with distinguishing features but delayed diagnosis. The authors review the historical and epidemiological aspects, as well as the distinguishing clinical features and complications of acromegaly to emphasize the importance of early diagnosis and treatment of patients with this disorder. Acromegaly is a rare disorder with a prevalence of 55-69 cases per million population and an incidence of 3-4 newly detected cases per million per year. Recent estimates indicate, that its slow progression and insidious course leads to a considerable time lag of 7 – 12 years between the first symptoms and the diagnosis of the disease, although younger patients with more severe disease may be detected earlier. In addition to the disfigurement and disability which develop progressively from the onset of the disease, acromegaly is associated with a number of complications resulting in a two- or three-fold increase of mortality and a decrease of life expectancy by about 10 years. The major causes of death include cardiovascular and cerebrovascular events, respiratory disease and malignancy. Because the duration of the disease before effective therapy may be one of the major predictors of increased mortality, practicing doctors need to be particularly vigilant to recognize undiagnosed cases in order to avoid the serious complications of the disease.

Key words: history of acromegaly, epidemiology of acromegaly, clinical symptoms of acromegaly, complications of acromegaly

A növekedési hormon („growth hormone", GH) túlzott termelésének következményeként kialakuló acromegalia (és a ritkábban előforduló gigantizmus) egyike a legfeltűnőbb külső jelekkel, jellegzetes testi elváltozásokkal járó betegségeknek. A betegség felismerése azonban a feltűnő külső jelek ellenére sem egyszerű, ugyanis a klinikai lefolyásra az észrevétlen kezdet, a klinikai elváltozások lassú és fokozatos kifejlődése és a folyamatos progresszió jellemző. Ezért még napjainkban is az első tünet jelentkezése és a diagnózis megállapítása között átlagosan 7–12 év telik el (18). A betegség késői felismerése magyarázza, hogy a diagnózis megállapításakor a betegek jelentős részében már az acromegalia szövődményei is kialakultak (12). A korai felismerés fontosságát hangsúlyozza, hogy az acromegaliás betegek fokozott mortalitása – egyebek mellett – összefüggésben áll a betegség kezdetétől a felismerésig eltelt időtartammal, ezért a késői diagnózis még megfelelő kezelés esetén is rontja a beteg életkilátásait.

A dolgozatban az acromegalia történetének rövid ismertetése, majd az epidemiológiai adatok és a klinikai tünetek áttekintése után a betegség szövődményeire és ezek jelentőségére vonatkozó klinikai ismereteket foglaljuk össze.

Az acromegalia története

Az acromegalia elnevezés Pierre Marie francia neurológus nevéhez fűződik, aki 1886-ban közölt dolgozatában a görög „akron" (vég, csúcs) és „megas" (nagy) szavak összevonásával alkotta meg a betegség elnevezését. A klinikai tünetek első leírása azonban ennél korábbi időre tehető; a klasszikus fizikális eltéréseket 1884-ben két svájci patológus, Christian Fritsche és Theodor Klebs publikálta, sőt a milánói Andrea Verga már 1864-ben a „prosopectasia" („prosopon" = arc, „ektasis" = megnagyobbodás)

Rövidítések: GH = growth hormone: növekedési hormon; IGF = insulin-like growth factor: inzulin-szerű növekedési faktor; MEN = multiplex endokrin neoplasia

néven írta le az arc jellegzetes elváltozásait. Az acromegalia külső jeleinek (feltehetően túlzott) művészi ábrázolását azonban ennél sokkal régebbi korokból származó művészeti alkotásokban is felismerhetjük. Ezek közül talán a legismertebbek azok az időszámítás előtti XIV. századból származó szobrok és freskók, melyek Ahknaten fáraót ábrázolják. Az acromegaliás gigantizmust a bibliai Goliat példázza, akinek magassága mai mértékkel kb. 280 cm lehetett.

Az acromegalia és a hypophysis daganatos betegsége közötti összefüggésre 1887-ben Oscar Minkowski irányította a figyelmet. A feltételezett összefüggésre azonban csak évtizedekkel később Evans és Long vizsgálatai szolgáltattak bizonyítékot, amikor 1921-ben a Berkely Hormonkutató Laboratóriumban végzett kutatásokkal a hypophysis elülső lebenyben a növekedést serkentő anyag jelenlétét mutatták ki. Több, mint 30 évvel később ugyanebben a laboratóriumban kutató Li nevéhez fűződik a GH primer szerkezetének a meghatározása. Az 1960-as évek végétől kezdődően a GH koncentrációjának meghatározására alkalmas radioimmunassay módszerek elterjedésével a betegség biokémiai diagnózisának eszközei is hozzáférhetővé váltak. Az acromegáliával kapcsolatos patofiziológiai ismeretek további fontos mérföldkövei a GH hatását közvetítő, kezdetben „szulfatáló faktornak" (mai néven inzulin-szerű növekedési faktor 1-nek) elnevezett fehérje felfedezése (Salmon és Daughaday, 1957), a GH termelését gátló somatostatin (SS) szerkezetének meghatározása (Ling, 1973), valamint a GH releasing hormon (GHRH) felfedezése és kémiai szerkezetének tisztázása (Guillemin és Vale, 1982).

Az acromegalia epidemiológiája

Az acromegalia becsült incidenciája 3–4/1 millió lakos/év, prevalenciája több felmérés szerint 55–69/1 millió lakosra tehető (2, 4, 33). Néhány vizsgálat szerint nőkben kissé gyakrabban fordul elő, mint férfiakban, de más vizsgálatok nem mutattak ki különbséget a nemek közötti gyakoriságban (23, 33). Családon belüli halmozódást ritkán észleltek; az ilyen családi halmozódású esetek többségében az acromegalia az 1-es típusú multiplex endokrin neoplasia (MEN1) részjelenségeként alakult ki.

Nagy esetszámú felmérések szerint a betegség tüneteinek kezdetekor a férfibetegek átlagos életkora 33 év (szélső értékek: 6–62 év), a nőbetegek átlagos életkora pedig 35 év (9–64 év). A diagnózis megállapítása időpontjában azonban az átlagos életkor férfibetegekben 42 év és nőbetegekben 44 év volt (26). A kezdeti tünetek és a diagnózis megállapítása között más vizsgálatok is jelentős, 7–12 év különbséget találtak (8). Fontos klinikai megfigyelés, hogy fiatalabb betegekben a betegség súlyos, nagyon magas szérum GH és IGF-1 szintekkel járó és gyorsabban progrediáló klinikai tüneteket okozó formája gyakrabban fordul elő, mint idősebb betegekben.

Az acromegalia klinikai tünetei

Gyermekkorban, a növekedés befejezése előtt kezdődő GH túltermelés a csont-epiphysiseken kifejtett serkentő hatás révén gigantizmust okoz. A gigantizmus igen ritka kórkép, az acromegáliához képest mintegy húsz szor ritkábban fordul elő.

Az acromegalia a növekedés befejezése után, felnőttkorban kialakuló GH túltermelés következménye, mely az arc, a csontok, az izületek és a bőr jellegzetes elváltozásain kívül a cardiovascularis, pulmonális és gasztrointesztinális rendszer, valamint a központi idegrendszer zavarát, sexualis dysfunctiot, továbbá metabolikus eltéréseket okoz. Az acromegaliát/gigantizmust az esetek több, mint 95%-ában a hypophysis GH-termelő benignus adenomája okozza, mely a környezetében levő szövetekre kifejtett kompresszió miatt további súlyos elváltozásokat okozhat.

Acromegaliás elváltozások az arcon

Típusos esetben a mandibula növekedése miatt a fej megnyúlt benyomást kelt. A mandibula növekedése miatt az alsó fogsort alkotó fogak egymástól eltávolodnak, a fogak közötti rések kiszélesednek és occlusiós zavart okoznak. A szemöldökív előredomborodik, az orr megnagyobbodik és kiszélesedik, az ajkak vastaggá válnak, a nyelv, az orrmelléküregek és a gége megnagyobbodása miatt a hang mélyül. A gége és nyelv megnagyobbodása miatt az acromegaliás betegek gyakran horkolnak és súlyos esetben alvási apnoe is kialakulhat. Az alvási apnoe miatt a betegek napközben aluszékonyak, ingerlékenyek lehetnek. Az arc elváltozásainak lassú és fokozatos kialakulása miatt az acromegalia gyanúját gyakran a beteg (vagy háziorvosa) szabadsága alatt vetik fel, amikor új orvos vizsgálja meg a beteget.

Csont- és izületi elváltozások

A periostealis csonképződés a kéz és láb kiszélesedését és növekedését okozza. A rtg felvételen a kéz csontjai vastagok, a körömperc terminális részén csonttömörülés látható, a lágyrészt alkotó szövetek szélesek és a porcos hypertrophia miatt az izületi rések kiszélesedettek. Az ujjak megvastagodottak, a kesztyű és a gyűrű szűkké válik. A lágyrészek duzzanata, az idegek megvastagodása és lokális víz-retentio okozza a nervus medianus fájdalmas neuropathiáját, a carpal tunnel szindrómát, mely acromegaliás betegek 50%-ában kialakul. A gerinc elváltozásai kyphosist okoznak, a degeneratív elváltozások miatt gyakori a hátfájás. Arthralgia (leggyakrabban a térd, váll, csípő és kéz izületekben) a betegek mintegy 70%-ában fordul elő.

Bőrelváltozások

A bőr megvastagodottá és zsírossá, a nasolabialis és occipitalis bőrredő kifejezetté válik, a sorokpárna megvastagodik. A bőrön fibroma molluscumok alakulnak ki, a betegek 20%-ában elsősorban az axillá-

ris régióban acanthosis nigricans fejlődik ki (6). Típusos tünet a verejtékezés, mely az arcon is előfordul, valamint a kellemetlen testszag.

Cardiovascularis elváltozások

Hosszabb ideje fennálló acromegaliában szinte törvényszerűen cardiomegalia alakul ki. Leggyakrabban a septum megvastagodása mutatható ki. Jellemző a diastolés funkciózavar, bár systolés funkciózavar is előfordulhat. Gyakori tünet a hypertonia, a korai atherosclerosis, a víz- és folyadék retentio és a betegség progressziójával együtt súlyosbodó szív-ritmuszavar. Az acromegaliás cardiomyopathia pangásos szívelégtelenséghez vezet. Acromegaliás betegek 50%-ában a nyugalmi EKG kóros (ST szakasz és T-hullám eltérések, vezetési- és ritmuszavarok egyaránt előfordulhatnak).

Légzőszervi elváltozások

A macroglossia, az orr-structurák, a gége-porcok és a gége-nyálkahártya hypertrophiája a felső légutak beszűkülését eredményezi. A felső légúti elváltozásokon kívül a centrális légzőközpont érzékenységének csökkenése is hozzájárul a betegségben gyakori alvási apnoe kialakulásához.

Gasztrointesztinális rendszer elváltozásai

Acromegaliában visceromegalia alakul ki. A gasztrointesztinális rendszer elváltozásainak szerepe azonban nem egyértelműen tisztázott, így nem ismert, hogy az acromegalia befolyással van-e például a tápanyagok vagy ásványi anyagok felszívódására. Acromegaliában a calcium turnover fokozott, a szérum phosphate szint magasabb és gyakrabban fordul elő vesekő (20). Az epekövesség is gyakoribb.

Központi idegrendszer elváltozásai

A GH-túltermeléssel összefüggően kialakuló endokrin psychosyndroma jellegzetes psychopathologiai tünetekkel jár (31). A betegek mintegy 50%-ában csökken a motiváció, romlik az önértékelés és leépülnek az interperszonális kapcsolatok. Csökken a koncentrálóképesség, de az intelligencia és a memória funkciók normálisak. Gyakori a depresszió. Feltételezik, hogy az acromegaliában kialakuló psychológiai és emocionális zavarok részben a testi deformitásokkal és ezek psychoszocialis következményeivel állnak összefüggésben.

Sexualis dysfunctio

Acromegaliás betegek 30%-ában hyperprolactinaemia fordul elő, ami gyakran vált ki sexualis dysfunctiot. A sexualis dysfunctio azonban a hypophysis daganat okozta kompresszió miatt kialakuló hypogonadotrop hypogonadismus következménye is lehet. Nőkben gyakori tünet a galactorrhoea, infertilitas és amenorrhoea. A GH lactogen hatása miatt normális szérum prolactin szint esetén is előfordulhat galactorrhoea. Férfiakban potenciazavar, infertilitas, valamint az esetek mintegy 5%-ában galactorrhoea fordul elő (24).

Szénhidrát-anyagcsere zavar

Acromegaliás betegek 80%-ában inzulin rezisztencia, 40%-ában csökkent glükóz tolerancia, 10–25%-ában pedig diabetes mellitus fordul elő (7).

Hypophysis daganat okozta kompressziós tünetek

A GH-termelő hypophysis daganat a környező szövetekre kifejtett nyomás miatt súlyos neurológiai és egyéb tüneteket okozhat. Acromegaliás betegek egyik leggyakoribb panasza a fejfájás. A fejfájás gyakran nem áll összefüggésben a hypophysis daganat méretével, így microadenomák (átmérő <1 cm) esetében is előfordul. Somatostatin-analóg kezelés a fejfájást a betegek többségében szinte azonnal megszünteti, ami a GH/IGF-1 szintek gyors csökkenésével, vagy a somatostatin-analógok intrinsic fájdalomcsillapító hatásával magyarázható.

A hypophysis daganatok felfele növekedése esetén a chiasma opticum kompressziója miatt bitemporalis hemianopsia, a folyamat további progressziója esetén vakság alakul ki. Lateralis irányban növekvő daganat a szemmozgató idegek sérülése miatt kettőslátást, vagy súlyos esetben ophthalmoplegiat okoz. A sinus sphenoidalis falát áttörő daganatok ritkán liquorrhoeát váltanak ki. Nagyméretű daganatok következményeként liquorkeringési zavar, agynyomás fokozódás, hydrocephalus és papillaoedema is kialakulhat.

A hypophysis daganat okozta kompresszió károsíthatja az ép hypophysis szövetet, a hypophysist a hypothalamussal összekötő hypophysis nyelet, vagy a hypophysist szabályozó hypothalamusi struktúrákat. Mindez hypophysis elégtelenséghez vezet (secunder hypogonadismus, hypothyreosis, hypadrenia, valamint ritkán diabetes insipidus), melyek az acromegaliás beteg panaszait és klinikai tüneteit tovább színezhetik.

Az acromegalia szövődményei

Az acromegalia felismerésének és kezelésének fontosságát a betegséghez társuló, a betegek életkilátásait rontó szövődmények teszik hangsúlyozottá. Az acromegaliás betegek átlagos népességhez viszonyított mortalitása két- vagy háromszoros, várható élettartamuk pedig átlagosan 10 évvel csökken. A nagyobb mortalitás összefüggésben áll a kezdeti tünetektől a diagnózis megállapításáig eltelt idővel, a betegekben meghatározott szérum GH/IGF-1 szintek csúcs-értékeivel, valamint a diagnózis időpontjában a cardiovascularis tünetek és a hypertonia előfordulásával (30). A megfelelő kezelés mortalitást és morbiditást csökkentő hatását újabb vizsgálatok bizonyítják, me-

lyek szoros összefüggést mutattak ki a morbiditás és mortalitás adatok, valamint a kezelés hatására csökkenő szérum GH koncentrációk között (22, 30).

Nemzetközi vizsgálatok szerint az acromegaliás betegek haláloki betegségei között vezető helyen állnak a cardiovascularis és cerebrovascularis betegségek (40–60%), majd ezeket követik a légzőszervi (15–25%) és daganatos betegségek (10–25%).

Cardiovascularis és cerebrovascularis betegségek

Az átlagos népességhez hasonlóan acromegaliában is a vascularis események a vezető haláloki tényezők. Tüneteket okozó, vagy tünetmentes cardiovascularis betegséget az acromegaliás betegek 15–50%-ában mutattak ki; a betegek egy részében a cardiovascularis betegség egyéb rizikó-faktorok nélkül (hypertonia, diabetes mellitus) fordult elő (3, 21, 34).

Acromegaliában a szív tömegének és térfogatának arányos növekedése, a kamrafal megvastagodása kezdetben az ejectios fractio növekedésével jár (34). A betegek egy részében asymmetrikus septum hypertrophiát észleltek (34). A tartós GH túltermelés azonban később a bal kamra systolés functiójának csökkenését okozza. A diastolés functio egy ideig nyugalomban még normális lehet, de terhelés hatására ilyen esetben is csökkenhet (9). A betegség progressziójával a szív teljesítménye romlik, kamra-dilatatio alakul ki, az ejectios fractio csökken és pangásos szívelégtelenség alakul ki (34). A pangásos szívelégtelenségen kívül az angina pectoris, szívinfarctus, és ritmuszavarok is előfordulhatnak (24, 26). Mindezek a cardialis szövődmények az acromegalia eredményes kezelése esetén lényegesen javulhatnak (12, 15, 21).

Hypertonia

Acromegaliás betegekben az átlagos népességhez viszonyítva háromszoros vagy négyszeres gyakorisággal, a betegek 20–50%-ában fordul elő hypertonia (12). Az acromegalia fennállásának hosszú időtartama stabil hypertoniára hajlamosít, bár a hypertoniás és nem hypertoniás acromegaliás betegek szérum GH/IGF-1 szintje között nem találtak különbséget (35). Hypertoniás acromegaliás betegekben a plazma renin aktivitás alacsony, ami az acromegaliával összefüggően megnövekedett extracelluláris folyadéktér következménye lehet. A hypertonia mechanismusa azonban nem egyértelműen tisztázott; az extracelluláris folyadéktér növekedésén kívül a verőtérfogat növekedés, az angiotensin II- érzékenység változása, a sympathicus idegrendszer aktivitás növekedés, az inzulin rezisztencia, a mineralokortikoid aktivitás növekedés, valamint a pitvari natriuretikus hormon termelés zavara is szerepet játszhat kialakulásában (25, 35, 37). Az acromegalia eredményes kezelése a betegek 60%-ában normalizálja a vérnyomást vagy mérsékli a hypertoniát.

Légzőszervi betegségek

A légzőszervi szövődmények jelentősen rontják az acromegaliás betegek életminőségét és a betegek fokozott mortalitásának is jelentős tényezői. A felső légutak és a bronchusok nyálkahártyájának megvastagodása miatt kialakuló obstructiv légzőszervi betegség a nőbetegek 25%-ában, a férfibetegek 70%-ában fordul elő. A tüdő légtérfogatának a növekedését is megfigyelték. A megnagyobbodott nyelv és a légzőközpont centrális zavara miatt gyakran, a betegek 40%-ában alakul ki alvási apnoe. A gége nyálkahártya oedemája és fellazulása laryngocele kialakulását segítheti elő. A pulmonális szövődmények műtéti anesthesia esetén fokozott kockázatot jelenthetnek.

Csökkent glükóz tolerancia és diabetes mellitus

Az acromegalia felismerésekor egyidejűleg fennálló komoly diabetes mellitus esetén a prognózis kifejezetten rossz; felmérések szerint a betegek kevesebb, mint 30%-a él 20 évnél tovább (30). A diabetes mellituson és csökkent glükóz tolerancián kívül típusos elváltozás az inzulin rezisztencia; utóbbit normális glükóz tolerancia esetén is kimutatták. Az inzulin rezisztencia mértéke és az IGF-1 szintek között szoros összefüggést mutattak ki (14). Acromegaliában az inzulin rezisztencia fontos cardiovascularis rizikófaktornak tartható. Diabeteses acromegaliás betegekben a GH túltermelés ellenére diabeteses retinopathia ritkábban figyelhető meg és intercapillaris glomerulosclerosis is ritkán fordul elő (36). Az acromegalia eredményes kezelésének hatására a szérum GH szintek csökkenésével együtt a diabetes és csökkent glukóz tolerancia is javulhat, illetve a betegek 20%-ában megszűnik (38). A somatostatin-analógok kifejezetten jó hatásúak lehetnek, ugyanis ezek bár csökkentik az inzulin termelést, a GH és glukagon kiáramlásra kifejtett gátló hatásuk, valamint egyéb hatásaik miatt kedvezően befolyásolhatják a szénhidrát anyagcserét (13, 29). Más vizsgálatok szerint azonban a somatostatin-analógok acromegaliához társuló diabetes mellitusban nem javítják a szénhidrát anyagcserét.

Lipid-anyagcsere zavar

Lipid-anyagcsere zavar az acromegaliás betegek 20-60%-ában fordul elő és ezekben az esetekben hozzájárulhat a betegekben gyakori cardiovascularis szövődmények kialakulásához. Legjellemzőbb eltérés a hypertrigliceridaemia, melynek gyakorisága az átlagos népességhez képest háromszoros (16). A betegek kisebb csoportjában V. és III. típusú hyperlipoproteinaemia fordul elő. Újabb vizsgálatok az atherogén hatású lipoprotein (a) koncentráció emelkedését mutatták ki (39). Az acromegalia eredményes kezelése a lipid-anyagcsere zavart mérsékli vagy megszűnteti.

Nephrolithiasis

Acromegaliás betegek 6–12%-ában mutatható ki vesekő (28, 32). A vesekőképződés a GH-nak a renális 1-hidroxiláz aktivitását fokozó hatásával állhat összefüggésben, ami a bélből a calcium felszívódás fokozódását váltja ki.

Osteoarthropathia

A csont- és izületi szövődmények leggyakrabban a gerincoszlopon, a térden, a csipőn és a vállon alakulnak ki. A betegek több, mint 70%-ának fő panasza a hátfájdalom és/vagy az izületi fájdalom. Az csigolya-testek megnagyobbodása, a csigolyák közötti porckorongok és a bordaporcok hypertrophiája miatt kyphosis alakul ki és a mellkas hordó alakúvá válik. Az izületi porcok, szalagok és synovia proliferációja és az izületek szélén kialakuló osteophyták, illetve a következményes degeneratív elváltozások súlyos osteoarthrosishoz vezetnek. A porcok erosioja és necrosisa következményeként osteoarthritis alakulhat ki. Típusos elváltozás a temporo-mandibuláris arthritis. Az acromegalia megfelelő kezelésének hatására az izületi fájdalmak csökkennek és korai kezeléssel az izületi elváltozások progressziója is megelőzhető.

Acromegaliában a csontok ásványianyag tartalma általában normális (hypogonadismus társulása esetén osteopenia fordulhat elő), de a csont-turnover fokozott.

Neuropathia és myopathia

A csigolya csontos elváltozásai és a lágyrészek hypertrophiája a gerincvelői idegek/ideggyökök kompressziója miatt sensomotoros polyneuropathiát, paraesthesiát okozhat. A carpal tunnel szindróma gyakran az acromegalia első tünete (12). Generalizált gyengeség, csökkent fizikai terhelhetőség és proximális myopathia az acromegaliás betegek 50%-ában fordul elő (27).

Központi idegrendszeri szövődmények

Központi idegrendszeri szövődmények a hypophysis daganat lokális növekedése és a környező szövetekre kifejtett kompresszió miatt alakulhatnak ki. A daganat supraselláris növekedése látótér kiesést okoz, a chiasma opticum károsodás típusos tünete a bitemporális hemianopsia. A diagnózis megállapításakor a betegek 10%-ában mutatható ki látótér eltérés. A szemmozgató idegek bénulása (a daganat lateralis irányban terjedése esetén) ritkábban fordul elő. Nagyméretű, a basalis hypothalamus kompresszióját okozó daganatok ritkán hypothalamus károsodás tüneteit, valamint liquorkeringési zavart és következményes agynyomás fokozódást okozhatnak.

Endokrin szövődmények

Az acromegalia diagnózisának megállapításakor a betegek 50%-ában egy vagy több hypophysis hormon képzésének csökkenése igazolható (secunder hypogonadismus, hypothyreosis, hypadrenia) (10, 11). Oligomenorrhoea vagy amenorrhoea a menopausa előtti acromegaliás nők 40–70%-ában fordul elő. Polycystás ovarium szindróma is gyakoribb. Pajzsmirigy elváltozások a betegek 10–40%-ában mutathatók ki, ezek közül a leggyakoribb a diffúz és göbös struma, valamint a betegek 2–10%-ában a hyperthyreosis (12, 24, 26). A MEN1 szindróma részjelenségeként kialakuló acromegaliához pancreas neuroendokrin daganat (inzulinoma, gastrinoma) és hyperparathyreosis társulhat. Az acromegalia ritkán más szindrómák részjelensége is lehet (McCune-Albright szindróma, Carney szindróma).

Malignus daganatok

Acromegaliás betegekben a colorectalis polypus adenomatosus kétszer vagy háromszor nagyobb gyakorisággal fordul elő, mint az átlagos népességben (6). Az elváltozás precancerosus jellege miatt acromegaliás betegekben colonoscopia elvégzése ajánlott, különösen 50 év feletti betegekben. Érdekes klinikai megfigyelés, hogy a colorectalis polypok jelenléte összefüggést mutat a bőrön észlelhető fibroma molluscumok számával (6 vagy több jelenléte colorectalis polypust valószínűsít). A colorectalis carcinoma gyakorisága acromegaliában egyes vizsgálatok szerint nagyobb (17), más vizsgálatok szerint azonos (19) az átlagos népességhez viszonyítva. Néhány kis esetszámú vizsgálat acromegaliás betegekben a mellrák, a veserák, a differenciált pajzsmirigy carcinoma, a melanoma és a meningeoma gyakoribb előfordulásáról számolt be.

IRODALOM: *1. Alexander, J. M., Biller, B. M. K., Bikkal, H. és mtsai:* Clinically nonfunctioning tumors are monoclonal in origin. J. Clin. Invest., 1990, *86*, 336-340. – 2. *Alexander, L., Appleton, D., Hall, R. és mtsai:* Epidemiology of acromegaly in the Newcastle Region. Clin. Endocrinol., 1980, *12*, 71-79. – 3. *Arita, K., Uozumi, T., Kuwabara, S. és mtsai:* A case of pituitary adenoma producing both growth hormone (GH) and adrenocorticotropic hormone (ACTH). Endocrinol. Jpn., 1991, *38*, 271-278. – 4. *Bengtsson, B. A., Eden, S., Ernest, I. és mtsai:* Epidemiology and long term survival in acromegaly. Acta. Med. Scand., 1988, *223*, 327-335. – 5. *Brown, J., Winkelmann, R. K., Randall, R. V.:* Acanthosis nigricans and pituitary tumors. Report of 8 cases. JAMA, 1966, *198*, 619-623. – 6. *Colao, A., Balzano, A., Ferona, D. és mtsai:* Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly. Clin. Endocrinol., 1997, *47*, 23-28. – 7. *Duncan, E., Wass J. A. H.:* Investigation protocol: acromegaly and its investigation. Clin. Endocrinol. 1999, *50*, 285-293. – 8. *Ezzat, S., Forster, M. J., Berchtold, P. és mtsai:* Acromegaly: clinical and biochemical features in 500 patients. Medicine, 1994, *73*, 233-240. – 9. *Galanti, G., Cappell, B., Minnini, S., Vono, M. C.:* Systolic and diastolic cardiac function in acromegaly. An echocardiographia study. Ann. Ital. Med. Int., 1996, *11*, 27-32. – 10. *Greelhoed-Duijvestin, P. H. L. M., Bussemaker, J. K., Roelfsema, F.:* Changes in basal and stimulated TSH and other parameters of thyroid function in acromegaly after transsphenoidal surgery. Acta Endocrinol., 1989, *121*, 207-215. – 11. *Grisoli, F., Leclercq, T., Jaquet, P. és mtsai:* Transsphenoidal surgery for acromegaly: long-term results in 100 patients. Surg. Neurol., 1985, *23*, 513-519. – 12. *Hennessey, J. V., Jackson, I. M. D.:* Clinical features of differential diagnosis of pituitary tumours with emphasis on acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, *80*, 927-932. – 13. *Ho, K. K., Jenkins, A. B., Furler, S. M. és mtsai:* Impact of octreotide a long-acting somatostatin analogue on glucose tolerance and insulin sensitivity in acromegaly. Clin. Endocrinol., 1992, *36*, 271-279. – 14. *Hopkins, K. D., Holdaway, J. M.:* Insulin secretion and insulin-like growth factor-I levels in active and controlled acromegaly. Clin. Endocrinol., 1992, *74*, 53-57. – 15. *Hradek, J., Kral, J., Janota, T. és mtsa:* Heart disease in acromegaly. Sb. Lek., 1995, *96*, 433-435. – 16. *James, R. A., Moller, N., Chatterjee, S. és mtsai:* Carbohydrate tolerance and serum lipids in acromegaly before and during treatment with high dose octreotide. Diab. Med., 1991, *8*, 517-523. – 17. *Jenkins, P. J., Fairclough, P. D., Richards, T. és mtsai:* Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. Clin. Endocrinol., 1997, *47*, 17-22. – 18. *Klijn, J. G. M., Lamberts, S. W. J., de-*

Jong, F. H. és mtsai: Interrelationships between tumour size, age, plasma growth hormone and incidence of extrasellar extension in acromegalic patients. Acta Endocrinol., 1980, *95,* 289-297. – 19. *Ladas, S. D., Thalassinos, N. C., Ioannides, G. és mtsa:* Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? Clin. Endocrinol. 1994, *41,* 597-601. – 20. *Lamberts, S. W. J.:* Acromegaly. In Clinical Endocrinology. Szerk.: Grossmann A. 2nd ed., Blackwell, Oxford, 1998, 170-183 old. – 21. *Lombardi, G., Colao, A., Ferone, D. és mtsai:* Cardiovascular aspect in acromegaly: affects of treatment. Metabolism, 1996, *45,* 57-60. – 22. *Melmed, S., Ho, K., Klibanski, A. és mtsai:* Recent advences in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, *42,* 3395-3402. – 23. *Mindemann, T., Wilson, C. B.:* Age related and gender related occurrence of pituitary adenomas. Clin. Endocrinol., 1994, *41,* 359-364. – 24. *Molitch, M. E.:* Clinical manifestations of acromegaly. Endocr. Metab. Clin. North Am., 1992, *21,* 597-614. – 25. *Moore, T. J., Thien-Wai, W., Dluhy, R.G. és mtsai:* Abnormal adrenal and vascular responses to angiotensin antagonist in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1980, *51,* 215-222. – 26. *Nabarro, J. D.:* Acromegaly. Clin. Endocrinol., 1987, *26,* 481-512. – 27. *Pickett, J. B. I., Layzer, R. B., Levin, S. R. és mtsai:* Neuromuscular complications of acromegaly. Neurology, 1975, *25,* 638-645. – 28. *Pines, A., Olchovsky, D.:* Urolithiasis in acromegaly. Urology, 1985, *26,* 240-242. – 29. *Quabbe, H. J., Plöckinger, U.:* Metabolic aspects of acromegaly and its treatment. Metabolism, 1996, *45,* 61-62. – 30. *Rajasoorya, C. Holdaway, I. M., Wrightson, P. és mtsai:* Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin. Endocrinol., 1994, *41,* 95-102. – 31. *Richert, S., Strauss, A., Fahlbusch. R.:* Psychopathologische symptomatik und persönlichkeitszüge bai patienten mit florider akromegalie. Schweiz. Arch. Neur. Psych., 1987, *138,* 61-86. – 32. *Riggs, B. L., Randall, R. V., Wahner, H. W. és mtsai:* The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1972, *34,* 911-918.– 33. *Ritchie, C. M., Atkinson, A. B., Kennedy, A. L. és mtsai:* Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. Ulster Med. J. 1990, *59,* 55-62. – 34. *Sacci, L., Citadini, A., Fazio, S.* Growth hormone and the heart. Endocr. Rev., 1994, *15,* 555-573. – 35. *Slowinska-Srzednicka, J., Zgliczynski, S., Soszynski, P. és mtsai:* High blood pressure and hyperinsulinaemia in acromegaly and in obesity. Clin. Exp. Hypertens., 1989, *A11,* 407-425. – 36. *Suzuki, S.:* Diabetes secondary to endocrinopathies. Nippon Rinsho, 1996, *54,* 2709-2714. – 37. *Wambach, G., Stimpel, M., Bönner, G.:* Atrial natriuretic peptide and its significance for arterial hypertension. Klin. Wochenschr., 1989, *67,* 1069-1076. – 38. *Wasada, T., Aoki, K., Katsumori, K. és mtsai:* Assessment of insulin resistance in acromegaly associated with diabetes mellitus before and after transsphenoidal adenomectomy. Endocr. J., 1997, *82,* 617-621. – 39. *Wildbrett, J., Hanefeld, M., Fücker, K. és mtsai:* Anomalies of lipoprotein pattern and fibrinolysis in acromegalic patients: relation to growth hormone levels and insulin-like growth factor I. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 1997, *105,* 331-335.

(Rácz Károly dr., *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088)

Új gyógyszeres terápiás lehetőségek az acromegalia kezelésére

Góth Miklós dr., Hubina Erika dr., Kovács László dr. és Szabolcs István dr.

Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető: Császár Albert dr.)

Az acromegalia kezelésének célja a tünetek megszűntetése, a hypophysis adenoma tömegének csökkentése, a recidíva megelőzése és a hosszú távú prognózis javítása. Ezek a célok sebészi kezeléssel, radioterápiával vagy gyógyszeres kezeléssel érhetők el. A kezelést követő terápiás cél a növekedési hormon szint biztonságos tartományba csökkentése (átlagos szérum növekedési hormon koncentráció < 2,5 ng/ml). A betegség primer kezelése jelenleg is a transsphenoidalis hypophysis műtét, amely microadenoma esetében a betegek 85%-ában, macroadenoma esetében 50%-ában eredményez biztonságos növekedési hormon értéket. A betegek 10–15%-a reagál megfelelően a dopamin-agonista bromocriptinre, míg a quinagolidra és cabergolinra adott válasz kedvezőbb lehet, a kezelés sikeresebb a növekedési hormon mellett prolactint is termelő tumorok esetében. A dopamin agonista kezelés javallatai: somatostatin-analóggal kombinációban, szelektált betegeken monoterápiaként, valamint növekedési hormont és prolactint egyaránt elválasztó tumorok esetén. Az octreotid (Sandostatin, Novartis) egy szintetikus somatostatin-analóg, adagja subcutan 3 x 100–250 μg/nap. A tartós hatású octreotid (Sandostatin LAR, Novartis) biodegradábilis polimérből álló mikrogömböcskékbe inkorporált octreotidot tartalmaz. Intramuszkulárisan 10–30 mg/hó adagban alkalmazva a szérum növekedési hormon szintet az esetek 70%-ában 2,5 ng/ml alá csökkenti, míg a szérum inzulin-szerű növekedési faktor I szintet az esetek 67%-ában normalizálja. A

Medical treatment strategies for acromegaly. The primary aim of therapy should be to remove symptoms, reduce tumor bulk, prevent relapse, and improve long-term outcome. Surgery, radiotherapy and medical therapies are used to achieve these aims. Post-treatment mean „safe" serum growth hormone values of < 2.5 ng/ml should be the therapeutic goal. Transsphenoidal surgery remains the first line treatment for acromegaly. Patients with microadenoma can expect 85%, while those with macroadenoma 50% chance to achieve safe serum growth hormone levels. Less than 20% of acromegalics respond to treatment with bromocriptine, while quinagolide and cabergoline may show better clinical response; the success rate is higher for tumors secreting both growth hormone and prolactin. Dopamine agonists may be considered either in combination with somatostatin-analogues or as monotherapy in selected patients, and in those with co-secretion of prolactin. Octreotide (Sandostatin, Novartis) is a synthetic somatostatin-analogue, which is administered subcutaneously in doses between 100 and 250 μg 3 times daily. Long-acting octreotide (Sandostatin LAR, Novartis) contains octreotide incorporated into microspheres of biodegradable polymer. To effectively lower serum growth hormone levels, monthly injections of 10-30 mg of long-acting octreotide are needed, serum growth hormone falls to 2.5 ng/ml in 70% of cases, and serum insulin-like growth factor I normalizes in 67%. Slow release lanreotide (Somatuline SR, Ipsen) is an alternative depot

tartós hatású lanreotid (Somatuline SR, Ipsen) egy alternatív depó somatostatin-analóg, adagja 14, 10 vagy 7 naponként 30 mg im. Mindkét készítmény legalább annyira hatékony, mint a rövid hatású octreotid, alkalmazásukkal a betegek compliance-e jelentősen javul. A pegvisomant (Sensus Drug Development Corporation) egy genetikailag kifejlesztett növekedési hormon receptor antagonista, amely a növekedési hormon hatását gátolja. Napi 20 mg subcutan adva az esetek 90 %-ában normalizálja a szérum inzulin-szerű növekedési faktor I szintet. A tumor nagyságára nem hat és bár az eddigi kezelések során nem észlelték az adenoma növekedését, további hosszútávú megfigyelések szükségesek. Primer gyógyszeres kezelés – elsősorban somatostatin-analóg – javasolt, ha a műtét sikertelen, kontraindikált vagy azt a beteg elutasítja, továbbá extra- de nem suprasellarisan terjedő macroadenomák eseteiben, amikor a sebészi eredményesség mérsékelt.

Kulcsszavak: acromegalia kezelése, primer gyógyszeres terápia

long-acting somatostatin-analogue, which is administered in a dose of 30 mg intramuscularly every 14, 10 or 7 days. Both compounds are equally, if not more, effective than subcutaneous octreotide, and significantly improve patient compliance. Pegvisomant (Sensus Drug Development Corporation) is a genetically engineered growth hormone receptor antagonist, which inhibits growth hormone action. When given subcutaneously in a dose of 20 mg/day, serum insulin-like growth factor I levels return to normal in 90% of patients. Theoretical concerns of tumor expansion have not been a problem to date, but long term studies are needed. Primary medical – somatostatin-analogue – therapy is recommended if surgery fails, if the patient refuses or unsuited for surgery and it may be also considered in patients with macroadenoma with extra- but not suprasellar extension, since the surgical „cure" rates of these tumors are low.

Key words: acromegaly, medical treatment, primary therapy

Az acromegalia kezelésének célja a morbiditás megszűntetése, valamint a mortalitás nem- és korfüggő értékre történő csökkentése a növekedési hormon (GH) termelő tumor eltávolítása vagy növekedésének kontrollálása révén, helyreállítva a normális GH elválasztást és aktivitást (12, 13). A terápiás célok elérésére sebészi kezelés, radioterápia és gyógyszeres kezelés áll rendelkezésünkre. Jelen munkánkban az utóbbit tárgyaljuk részletesen.

Az acromegalia biokémiai „gyógyulásának" meghatározása

Bár a tüneti javulás gyorsan követi a szérum GH szintek csökkentését, az utóbbi időben fokozódó figyelem irányult annak tisztázására, hogy el lehet-e érni az acromegaliás betegek „gyógyulását", illetve, hogy az utóbbi fogalom miként definiálható. Az elmúlt 20 év során a „gyógyulás" kritériuma egyre szigorúbbá vált, átlagos szérum GH szintben kifejezve a normális felső határérték először 10 ng/ml-ről 5 ng/ml-re, majd újabban 2,5 ng/ml-re csökkent. Élénk vita volt az irodalomban arra vonatkozóan is, hogy miként mérjük a GH/IGF-I tengelyt a „gyógyulás" megállapítására: random szérum GH, éhezési GH, átlagos napi GH, orális glükóz tolerancia teszt során mért GH nadir vagy IGF-I értékek meghatározásával. A mai nézet szerint az acromegaliás betegek valódi teljes „gyógyulása" nem lehetséges, miután az élettani GH pulzatilitás nem áll helyre. A gyógyulás definiálása helyett a „biztonságos" GH szint elnevezést javasolják, amely mellett a betegek életkilátásai közel normálisak. Az elmúlt öt év során több, mint 2000 beteg retrospektív analízise azt igazolja, hogy a 2,5 ng/ml alatti GH szintek esetében a betegek mortalitási aránya megegyezik a kontroll populációéval (24). A terápia biokémiai célja tehát az előbbi átlagos GH érték, illetve orális glükóz tolerancia teszt elvégzése esetén az 1 ng/ml GH nadír. További ideális esetben cél ezen kívül a normális, kornak megfelelő IGF-I koncentráció elérése.

Dopamin receptor agonista kezelés

A DA agonista bromocriptin, quinagolid és cabergolin képes a GH elválasztás csökkentésére, különösen, ha a hypophysis adenoma GH-t és prolactint (PRL) egyaránt termel. A kívánatos szérum GH és IGF-I szintek azonban ritkán érhetők el adásukkal, hatékonyságuk mérsékelt.

A DA agonisták között a bromocriptint alkalmazták először az acromegalia gyógyszeres kezelésére, adagja napi 20 mg-ig emelhető. Alkalmazhatóságának korlátot szab, hogy jelentős biokémiai javulás ritkán érhető el, az IGF-I szintek bromocriptin kezelés során az esetek mintegy 10%-ában normalizálódnak (21). Kevéssé elterjedt a tartós hatású bromocriptin depó készítmény. A bromocriptin mellett hazánkban regisztrált másik DA agonista szer, a quinagolid elsősorban bromocriptin intolerancia eseteiben ajánlott (6). A cabergolin tartósabb hatású, mint a bromocriptin, heti egy-kétszer kell adagolni, adagja 1,0–3,5 mg/hét, és az utóbbinál hatékonyabbnak tűnik. Hatékonyságáról azonban az irodalmi adatok ellentmondóak. Egy 64 beteget felölelő vizsgálatban heti 1,0–1,75 mg cabergolin adására a betegek 39%-ában normalizálódott a szérum IGF-I szint és 46%-ában a kívánt szintre csökkentek a szé-

Rövidítések: CCK = kolecisztokinin; DA = dopamin; GH = growth hormone: növekedési hormon; IGF = insulin-like growth factor: inzulin-szerű növekedési faktor; im.: intramuszkuláris; LAN = lanreotid, LAR = long acting release: tartós hatású; MRI = mágneses rezonancia imaging; OCT = octreotid, PRL = prolaktin; sc. = subcutan; SR = slow release: lassú kibocsátású; SS = somatostatin; SSTR = somatostatin receptor

rum GH értékek (2), míg egy másik vizsgálatban heti 1,0–2,0 mg cabergolin 34 aktív acromegaliás beteg közül egy esetben sem normalizálta a GH és IGF-I szinteket (6). A két tanulmány közötti ellentmondó eredmények jelenleg nem magyarázhatók. Kontrollált összehasonlító vizsgálat azonban a bromocriptin és cabergolin hatékonyságának egybevetésére eddig nem történt.

A DA agonista kezelés javallatai acromegaliában: 1) szelektált beteganyagon monoterápiaként: a hypophysis műtét után perzisztáló enyhe-középsúlyos betegségben, illetve elsődlegesen minimálisan aktív acromegalia eseteiben. 2) somatostatin (SS) analóggal kombinációban.

A bromocriptin adása során mellékhatások fordulnak elő: hányinger, székrekedés, epehólyag motilitás zavar, orrdugulás, orthostaticus hypotonia, fejfájás, szédülés, neuropszichiátriai zavarok. A szubjektív tünetek az esetek többségében a kezelés során mérséklődnek, vagy megszűnnek. Érdekes megfigyelés, hogy a PRL és a GH együttes túltermelése esetén a gasztrointesztinális mellékhatások ritkábban jelentkeznek. A DA agonista szerek a gasztrointesztinális traktusra a dopamin (DA) és α2 receptorokon keresztül hatnak. A mellékhatások hatásmechanizmusának összetevői közé tartoznak azok az interakciók, melyek az epehólyag motilitást serkentő hormonokkal (CCK, neuropeptid Y, szekretin, substance P), illetve az epehólyag motilitást gátló hormonokkal (pancreas polypeptid, SS, vasoactiv intestinalis peptid) alakulnak ki. Mindezek eredőjeként a DA agonisták késleltetik, de nem csökkentik az epeürülést, így epekő képződést fokozó hatásuk valószínűtlen. A cabergolin jól tolerálható, mellékhatást – gasztrointesztinális diszkomfortot és orthostaticus hypotoniát – ritkán idéz elő (2, 6).

Somatostatin analóg kezelés

A natív SS 1972-ben történt felfedezését, majd szintézisét követő egy éven belül acromegaliás betegeken történő klinikai alkalmazása is megkezdődött (14). A következő mérföldkő egy olyan szintetikus SS analóg, az octreotid (OCT) előállítása volt, amelynek fél életideje az SS-nél észlelt 2 percről 90 percre nőtt (4). Az OCT depó formuláció kifejlesztésének célja a havi egyszeri adás kényelme és ezáltal a beteg együttműködési készségének javítása, a megbízható, folyamatos GH és IGF-I szuppresszió, az injekciók adása közötti időszakban stabil szérum OCT szint és tartós klinikai javulás elérése. Az SS analóg kezelés jóval hatékonyabb, mint a DA agonistákkal történő terápia; acromegaliás betegek 50–70%-ában normalizálja az IGF-I szinteket (5, 19, 20, 22). A sc. OCT adagja 8 óránként 50–500 μg, általában 100–250 μg. Két depó készítmény terjedt el világszerte és hazánkban is ezek vannak regisztrálva: az OCT LAR (Sandostatin LAR, Novartis) és a lanreotid SR (LAN SR, Somatuline SR, Ipsen). A készítmények széleskörű klinikai kipróbálása 1994–1998 között történt (17). A klinikai vizsgálatok során megállapították, hogy OCT vonatkozásában szoros a dózis-vérszint összefüggés, a szérumszint ingadozás minimális, a vérszint a 3. injekció után stabilizálódik, a tartós OCT plató fázis lehetővé teszi a havi adagolást, a szer nem kumulálódik.

Az OCT LAR biodegradábilis polimérből álló mikrogömböcskékbe inkorporált OCT-ot tartalmaz. Az először adott OCT-LAR kezelés előtt 1–2 héten át sc. OCT adása javasolt a szer hatásosságának, tolerabilitásának felmérésére. OCT LAR im. injekciója után már két órával emelkedik az OCT szérum szintje, s havonta adott 10–30 mg hatásosan csökkenti a GH szinteket. A kezdeti adag általában 20 mg négyhetente, majd 3 hónap után az átlagos GH koncentrációtól függően a dózis 10 mg-ra csökkenthető (négyórás átlagos GH koncentráció < 1 ng/ml), változatlanul hagyható (négyórás átlagos GH érték 1–5 ng/ml közötti), illetve 30 mg-ra emelhető (négyórás átlagos érték > 5 ng/ml). Egy európai multicentrikus vizsgálatban 151 beteget kezeltek OCT LAR-ral és az előbbi kezelési stratégiát követve a betegek 70%-ában értek el 2,5 ng/ml alatti átlagos GH szintet. A betegek 66%-ában a kiindulási dózis (20 mg/ 4 hét) bizonyult megfelelő adagnak, míg a betegek 19%-ában a tartós kezelés során 10 mg/4 hét, 15%-ában pedig 30 mg/4 hét adag volt szükséges (20). A sc. adott OCT-ről OCT LAR kezelésre áttérve megállapították, hogy hatékonyságuk hasonló, az IGF-I szint mindkét kezelés során az esetek 67%-ában normalizálódik (16). A másik tartós hatású SS analóg, a LAN SR molekuláris szerkezete hasonló az OCT-hoz, hatóanyagát szintén biodegradábilis polimér tartalmazza. A 30 mg-os injekciót az egyéni igénytől függően 7, 10, vagy 14 naponként kell adagolni im. (3). Egy multicentrikus vizsgálatban a betegek 60%-ában csökkent az átlagos szérum GH 2,5 ng/ml alá, a betegek 40%-ának 14, 30%-ának 10, további 30%-ának pedig 7 naponként kellett adni az injekciót (24). Egyes vizsgálatok szerint GH-t csökkentő hatása elmarad az OCT LAR-tól (8, 28).

A SS analógokkal történő kezelés sikeressége függ a kezelés előtti GH szintektől. A hypophysis tumor nagysága az esetek mintegy 40%-ában csökken maximum 20%-kal, de olyan mértékű adenoma nagyság csökkenés, mint amilyet a DA agonista kezelés eredményez prolactinomában, nemigen fordul elő. Az SS analógok – ismeretlen hatásmechanizmus révén – az acromegaliás betegek fejfájását az esetek 95%-ában gyorsan csökkentik. Ha SS analóg kezeléssel nem érhető el megfelelő eredmény, mérlegelhető a kezelés DA agonistákkal történő kiegészítése.

A SS analógok leggyakoribb mellékhatásai gyakorisági sorrendben: hasmenés, puffadás, hasi diszkomfort, steatorrhoea, hányinger, hajhullás, hányás és végül a lokális fájdalom. Igen ritkán bradycardiát, B_{12}-vitaminhiányt, az inzulin szekréció gátlását írták le. A SS analóg utóbbi hatása átmeneti lehet, szemben a GH elválasztást gátló hatásával. A mellékhatások az esetek döntő hányadában átmenetiek, tartós kezelés során nagyrészt megszűnnek. Hosszútávú terápia során az esetek 5–25%-ában képződik sludge vagy epekő. Utóbbiak képződése független az

OCT dózisától. Az epepanaszok kialakulási mechanizmusának összetevői közé tartozik a CCK szekréció gátlás és a CCK iránti érzékenység csökkenés következményes renyhébb epehólyag ürüléssel, a megnyúlt vastagbél tranzitidő, továbbá az epe deoxycholsav konjugátum koncentrációjának és koleszterin telítettségének növekedésével az epeösszetétel litogén irányba való eltolódása. A tünetekkel járó epekő betegség kialakulása azonban extrém ritka, a terápia során rutin hasi ultrahang vizsgálatot nem tartanak indokoltnak (18, 27). Mellékhatások jelentkezése miatt a tartós hatású kezelés felfüggesztése igen ritkán válik szükségessé (3).

Bár a hazai alkalmazási előírás (is) a terhességet az OCT LAR relatív ellenjavallatának minősíti, terhes acromegaliás nőbeteg eredményes OCT LAR kezeléséről is beszámoltak (10). Ezekben a ritkán előforduló esetekben a kezelés potenciális előnyeit és lehetséges kockázatait egyaránt gondosan kell mérlegelni.

A SS biológiai hatásait öt különböző magas affinitású SS receptoron (SSTR) keresztül fejti ki. Jelenlegi tudásunk szerint elsősorban az SSTR2 közvetíti a GH elválasztás SS által mediált gátlását. Az OCT és LAN is főleg az SSTR2-höz kötődik. A GH szekretáló daganatokban azonban általában mind az SSTR2, mind az SSTR5 expresszálódik, az SSTR2 a daganatok 96%-ában, az SSTR5 a daganatok 86%-ában. A folyamatban levő kutatások célja receptor specifikus (SSTR2, SSTR5) és/vagy mindegyik SSTR-re ható analógok/ligandok kifejlesztése. Az előbbi, bispecifikus SS analóggal, amely mindkét receptor típust aktiválja, az acromegaliás betegek nagyobb hányadában – OCT rezisztens esetekben is – várható jelentősebb GH szekréció gátlás, mint a jelenleg forgalomban levő készítmények alkalmazásával. Ezirányú klinikai vizsgálat az elméleti megfontolást a gyakorlatban is megerősítette (23).

A gyógyszeres kezelés során felvetődhet az a kérdés, hogy bizonyos körülmények között, például hypophysis irradiációs kezelésben részesült betegek esetében – biokémiai kritériumok alapján – szükséges-e a gyógyszeres terápia folytatása. Az OCT LAR esetében három hónap megvonási periódus szükséges a hormonális és klinikai státusz újraértékelésére, miután a készítmény az esetek egy kisebb hányadában még nyolc hét után is gátolja a GH elválasztást (25).

GH receptor antagonista kezelés

A pegvisomant (Sensus Drug Development Corporation) egy genetikailag kifejlesztett, DNS technológiával előállított humán GH receptor antagonista, azaz GH analóg, amely szemben a DA agonistákkal és SS analógokkal, nem a GH elválasztást, hanem a GH hatást gátolja. A GH hatását egyebek között a GH és a GH receptor extracelluláris domain-je közötti interakció határozza meg. A pegvisomant 9 mutációja azt eredményezi, hogy a GH analóg az 1. számú GH kötőhelyhez a „vad" GH-hoz viszonyítva fokozott aktivitással kötődik, de nem kötődik a 2. számú kötőhelyhez, ezáltal megakadályozza az intracelluláris jelátvitelhez szükséges funkcionális GH receptor dimerizációt, így az IGF-I képződését. Az analóg ún. pegilációja jelentősen fokozza a keringő antagonista féléletidejét és csökkenti immunogenitását.

A pegvisomant nem csökkenti a GH szekréciót, tehát a szérum GH koncentráció meghatározás nem használható a betegség aktivitásának megítélésére. A konvencionális GH assay-k nem képesek megkülönböztetni a GH-t a pegvisomanttól. A DA agonistáktól és SS analógoktól eltérően a pegvisomant hatása nem függ a daganat által expresszált receptorok jelenlététől. Az előbbiekkel ellentétben a pegvisomant a normális perifériás GH receptorokon blokkolja a GH aktivitását (15). *Trainer és mtsai* (26) vizsgálatukban a szérum IGF-I dózis-függő csökkenését regisztrálták; 12 héten át naponta adott 10, 15, illetve 20 mg pegvisomant a szérum IGF-I szintet a kiindulási értékhez képest 30, 50, illetve 75%-kal csökkentette és a betegek 54, 58, illetve 89%-ában normalizálta az IGF-I szintet. A szérum GH szintek ugyanakkor dózis-függő módon emelkedtek. A daganat térfogata a betegekben nem növekedett, illetve az átlagos tumor nagyság változás nem különbözött a placeboval kezelt csoporthoz képest. A 12 hetes kezelési periódus végén a betegek klinikai állapota jelentősen javult: fejfájásuk, izületi panaszaik, lágyrész duzzanatuk és verítékezésük csökkent, erőállapotuk növekedett. A 20 mg pegvisomanttal kezelt csoportban az ujj gyűrű méret jelentősen csökkent. A kezelést a betegek jól tolerálták, esetenként átmeneti lokális bőrreakció jelentkezett. A 112 beteg közül egy személy májenzim értékei emelkedtek, ezért a kezelést felfüggesztették, ezt követően az enzim értékek normalizálódtak. Miután a pegvisomant kezelés nem befolyásolja a GH túltermelés okát, azaz a hypophysis daganatot, a macroadenomás betegek szoros követése szükséges. A hypophysis daganat esetleges növekedése esetén a betegek más kezelésre szorulhatnak. További vizsgálatok hivatottak eldönteni, hogy a szérum IGF-I normalizálódása együttjár-e a halálozási arány csökkenésével (9). A szérum IGF-I normalizálódásával az aktív acromegaliára jellemző kóros anyagcsere számos eleme korrigálható, a kezelés mellett fennmaradó magas GH értékek esetleges káros hatásai azonban jelenleg nem tisztázottak. OCT és pegvisomant kedvező hatású együttes adásáról is beszámoltak (29).

Gyógyszeres kezelés elsődleges, illetve másodlagos alkalmazása acromegaliában

Újabb felmérések alapján a megfelelő tapasztalattal rendelkező idegsebészeti centrumokban elvégzett hypophysis műtét microadenoma esetében az acromegaliás betegek 80–90%-ában, macroadenoma esetében a betegek 50%-ában eredményez biztonságos szérum GH értékeket, illetve jelentős remissziót

(18). Miután a diagnózis megállapításakor a betegek 70%-ának macroadenomája van, ezen betegek jelentős hányadában a műtét önmagában nem megfelelően eredményes (11). Figyelembe kell venni azt is, hogy a műtött betegek 7%-ában a betegség a kezdeti remisszió után recidivál.

A fentiekből következik, hogy a gyógyszeres terápia primer vagy adjuváns kezelésként gyakran nélkülözhetetlen. A DA agonistáktól várható szerény eredmény miatt a gyógyszeres kezelés a gyakorlatban az esetek döntő többségében SS analóg kezelést jelent.

Az SS analóg kezelés szekunder indikációi: 1) egyéb kezelésre (sebészi, DA agonista) nem megfelelően reagáló betegek; részleges daganat-resectio esetén elsősorban azokban az esetekben javasolt SS analóg adása, amelyekben a második műtéttől sem várható jobb eredmény, például a hypophysis tumor lateralis irányban növekedéskor (18). 2) a műtétet követő radioterápia hatásának kifejlődéséig átmeneti kezelésként fél-másfél éven át.

Az SS analóg kezelés primer indikációi: 1) a beteg elutasítja a műtétet vagy a műtét kontraindikált. 2) A sebészi kezelés várható eredményessége mérsékelt, főként invazív macroadenomák eseteiben. Primer SS analóg kezelés mérlegelhető tehát macroadenoma fennállásakor, ha a daganat extrasellarisan, de nem suprasellarisan terjed, ugyanis lateralis irányban a sinus cavernosusba terjedő daganat nem rezekálható radikálisan (18). Ezekben az esetekben a tumor nem éri el a chiasmát, tehát látás károsodás veszélye nem fenyeget. Természetesen ezen esetekben rendszeres hypophysis MRI vizsgálat szükséges. 3) Azokban a ritka esetekben, amelyeknél műtét helyett külső besugárzást indikálnak, így a sugárkezelést megelőző SS analóg kezelés primer terápiának tekinthető. 4) Macroadenoma műtétje előtt is szóba jöhet a műtét előtt három hónapos gyógyszeres kezelés, amely javíthatja a tüneteket és csökkentheti a daganat méretét (1, 18), ezen túlmenően mérsékelheti a felső légúti szűkületet és javíthatja a cardiovascularis állapotot. Ezirányú randomizált vizsgálatok, azaz annak elemzése, hogy a preoperatív gyógyszeres kezelés javítja-e a műtéti kimenetelt, ezidáig nem történtek. 5) Más kezelési módozatoktól (műtét, külső besugárzás) potenciálisan súlyos és/vagy nem elfogadható mellékhatások várhatók. Utóbbiak közé sorolható egyebek mellett a családtervezés előtt álló betegekben a centrális hypogonadismus veszélye. 6) MRI vizsgálattal nem egyértelműen kimutatható hypophysis daganat. Az OCT-LAR primer kezelésként és műtét utáni kiegészítő kezelésként egyaránt hatékony, *Colao és mtsai* (7) primer és szekunder kezelésként alkalmazva egyaránt a betegek 62 %-ában észlelték a szérum GH szintek, 74%-ában az szérum IGF-I értékek normalizálódását.

Az utóbbi időben az acromegalia primer gyógyszeres kezelése nagyobb létjogosultságot nyert annak egyértelmű felismerését követően, hogy az IGF-I szintek normalizálása, a kívánatos GH szintek elérése csökkenti a mortalitást, illetve hogy a hypophysis macroadenomás betegek jelentős része nem „gyógyul" a műtétet követően, azaz újabb műtétre vagy kiegészítő kezelésre szorul. Az acromegalia primer kezeléséről szóló vita feltehetően a következő évtizedben is folytatódik.

Összefoglalva megállapítható, hogy a legtöbb acromegaliás beteg részére – főleg microadenoma esetén – jelenleg is a műtét az elsődleges kezelés. A megfelelő indikáció alapján alkalmazott gyógyszeres, elsősorban SS analóg kezelés azonban az acromegalia biztonságos és hatékony biokémiai és klinikai kontrollját biztosítja.

Újsághír: Egy 2000. évi Egyesült Államok-beli újsághír szerint egy Chicagoban élő férfi válást kezdeményezett és a bíróság eleget tett annak a keresetnek, hogy elváljon feleségétől, akinek a lába gyors ütemben növekedett. Amikor összeházasodtak, felesége kis, csinos, 36-os méretű cipőt hordott, de a terhességét követően lába egyre nőtt és a válóper beadásakor elérte a 46-os méretet. Lehetséges, hogy a hölgy acromegaliás volt és megfelelő – gyógyszeres – kezeléssel meg lehetett volna előzni a válópert?

Köszönetnyilvánítás: Góth Miklós dr. kutatómunkáját az OTKA (T035216) és az ETT (T258/00) pályázatok formájában támogatja.

IRODALOM: 1. *Abe, T., Lüdecke, D. K.:* Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. Eur. J. Endocrinol., 2001, *145,* 137-145. – 2. *Abs, R., Verhelst, J., Maiter, D. és mtsai:* Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83,* 374-378. – 3. *Baldelli, L., Colao, A., Razzore, P. és mtsai:* Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release lanreotide (30 mg). J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85,* 4099-4103. – 4. *Bauer, W., Briner, U., Doepfner, W. és mstsai:* SMS 201-995: a very potent and selective analog of somatostatin with prolonged action. Life Sci., 1982, *31,* 1133-1136. – 5. *Caron, P., Morange-Ramos, I., Cogne, M. és mtsa:* Three-year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, *82,* 18-22. – 6. *Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P. és mtsai:* Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, *82,* 518-523. – 7. *Colao A., Ferone D., Marzullo P. és mtsai.:* Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog on hormone levels and tumor mass in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86,* 2779-2786. – 8. *Cozzi, R., Dallabonanza, D., Attanasio, R. és mtsai:* A comparison between octreotide-LAR and lanreotide-SR in the chronic treatment of acromegaly. Eur. J. Endocrinol., 1999, *141,* 267-271. – 9. *Drake, W. M.:* Experience with pegvisomant in the treatment of acromegaly. Growth Horm. IGF Res., 2001, Suppl. A, S111-S114. – 10. *Fassnaht, M., Capeller, B., Arlt, W. és mtsai:* Octreotide LAR treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. Clin. Endocrinol., 2001, *55,* 411-415. – 11. *First Scandinavian workshop on the treatment of acromegaly.* Gowth Horm. IGF Res., 2001, *11,* 72-74. – 12. *Freda, P. U., Wardlaw, S. L.:* Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Clinical review 110. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, *84,* 3859-3866. – 13. *Giustina, A., Barkan, A., Casanueva, F. F. és mtsa:* Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85,* 526-529. – 14. *Hall, R., Besser, G.M., Schally, A. és mtsai:* Actions of growth hormone release inhibitory hormone in healthy men and in acromegaly. Lancet, 1973, *2,* 581-584. – 15. *Herman-Bonert, V .S., Zib, K., Scarlett, J. A. és mtsa:* Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogues. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85,* 2958-2961. – 16. *Hunter, S. J., Shaw, J. A. M., Lee, K. O. és mtsai:* Comparison of monthly intramuscular injections of Sandostatin LAR with multiple subcutaneous injections of octreotide in the treatment of acromegaly; effects of growth hormone and other markers of growth hormone secretion. Clin. Endocrinol., 1999, *50,* 245-251. – 17. *James, R. A., Gilroy, J.:* Dose and frequency titration of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly – an injection of expediency? Clin. Endocrinol., 2001, *54,* 11-13. – 18. *Klibanski, A., Ho, K., Freda, P. U. és mtsai:* State-of-the-art for the diagnosis and management of acromegaly. The Endocrinologist, 2001, *11,* 223-232. – 19. *Lamberts, S. W., van*

der Lely, A. H., de Herder, W. W. és mtsa: Octreotide. N. Engl. J. Med., 1996, *334,* 246-254. – 20. *Lancranjan, I., Atkinson A. B., the Sandostatin LAR Group:* Results of a European multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. Pituitary, 1999, *1,* 105-114. – 21. *Newman, C. B.:* Medical therapy for acromegaly. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 1999, *28,* 171-190. – 22. *Newman, C. B., Melmed, S., George, A. és mtsai:* Octreotide as primary therapy for acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83,* 3034-3040. – 23. *Saveanu, A., Gunz, G., Dufour, H. és mtsai:* BIM-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5- selective analog with enhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GH-secreting adenomas. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86,* 140-145. – 24. *Stewart, P.M.:* Management of acromegaly. In The 2001 Endocrine Society Annual Meeting „Meet the Professor" 282-285. old. – 25. *Stewart, P. M., Stewart, S. E., Clark, P. M. és mtsa.:* Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting, depot injection form of octreotide (Sandostatin LAR). Clin. Endocrinol., 1999, *50,* 295-299. – 26. *Trainer, P.J., Drake, W.M., Katznelson, L. és mtsai:* Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor agonist pegvisomant. N. Engl. J. Med., 2000, *342,* 1171-1177. – 27. *Turner, H. E., Lindsell, D. R. M., Vadivale, A. és mtsai:* Differing effects on gall-bladder motility of lanreotide SR and octreotide LAR for treatment of acromegaly. Eur. J. Endocrinol., 1999, *141,* 590-594. – 28. *Turner, H. E., Vadivale, A., Keenan, J. és mtsa:* A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly. Clin. Endocrinol., 1999, *51,* 275-280. – 29. *Van der Lelly, A. J., Muller, A. F., Janssen, J. A. és mtsai:* Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86,* 478-481.

(Góth Miklós dr., *Budapest,* Szabolcs u. 33-35. 1135)

Korszerű lehetőség az acromegalia gyógyszeres kezelésére: octreotid, a tartós hatású somatostatin-analóg

Laczi Ferenc dr., Magony Sándor dr. és Julesz János dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Endokrinológiai Önálló Osztály és Kutató Laboratórium (vezető: Julesz János dr.)

A szerzők tartós hatású, mikrokapszulázott formátumú octreotiddal (Sandostatin LAR, Novartis) kezeltek 12 aktív acromegaliás beteget (10 nő, 2 férfi) hosszú időn át. Az acromegalia hátterében minden esetben növekedési hormont termelő hypophysis adenoma állt (három esetben microadenoma, a többiben macroadenoma). A tartós hatású octreotid kezelést azon betegek esetében indikálták, akik nem megfelelően reagáltak a korábbi terápiás eljárásokra, vagy a sugárkezeléstől, illetve a műtéti megoldástól elzárkóztak, vagy azokra alkalmatlannak bizonyultak. A készítményt négyhetenként intramuszkulárisan adták, általában 20–30 mg dózisban. Betegeik többségében (58,3%) féléves tartós hatású octreotid kezelés a szérum növekedési hormon napi átlagát 2,5 ng/ml alá szorította, míg az orális glükóz tolerancia teszt során 2,5 ng/ml-es, vagy annál alacsonyabb szérum növekedési hormon minimumot a betegek ennél is nagyobb számában (70%) mértek. A tartós hatású octreotid növekedési hormon szekréciót csökkentő hatása 2 év alatt – egy beteg kivételével – tartósnak bizonyult. A betegek 50%-ában a hypophysis adenoma nagysága jelentősen csökkent. A szert a betegek jól tolerálták; két betegben tünetmentes epekövességet, egyben sludge-képződést észleltek. A kezelés a cukorháztartás zavarában szenvedők számát csak mérsékelten növelte, de közöttük a manifeszt cukorbetegek száma csaknem megkétszereződött. Irodalmi adatokra hivatkozva a szerzők megállapítják, hogy az eredményesen kezelt acromegaliás betegek mortalitása számottevően javul. Tapasztalataik szerint a mikrokapszulázott octreotid a korszerű kezelés hatékony eszköze.

Kulcsszavak: acromegalia, somatostatin-analóg, octreotid

A modern alternative in the treatment of acromegaly: long-term use of a long-acting preparation of the somatostatin-analogue octreotide. Twelve active acromegalic patients (10 women, 2 men) were chronically treated with a long-acting microcapsulated preparation of octreotide (Sandostatin LAR, Novartis). In each case, a growth hormone-producing pituitary adenoma was responsible for the development of acromegaly (microadenomas in 3 and macroadenomas in the rest of the patients). Treatment with long-acting octreotide was indicated for those patients who had not reacted satisfactorily upon previous therapeutic procedures or proved to be unsuitable for irradiation therapy and/or surgery or refused both of these therapies. The preparation was given intramuscularly in every fourth week, generally in a dose of 20–30 mg. After a 6-month treatment, the daily mean of serum growth hormone became suppressed below 2.5 ng/ml in 58.3% of the patients, whereas the growth hormone-nadir during oral glucose tolerance test was found at or below 2.5 ng/ml in an even higher proportion of patients (70%). During a 2-year period, the growth hormone-suppressive effect of long-acting octreotide remained stable in all but one patient. The size of the pituitary adenomas remarkably decreased in 50% of this patient cohort. The medication with this preparation was well tolerated. As adverse events, asymptomatic cholelithiasis was detected in 2 patients and biliary sludge-formation in 1 patient. The total number of patients with glucose metabolism disturbances increased only moderately, however, the occurrence of manifest diabetes mellitus became doubled. On the basis of relevant literature data, it can be stated that the mortality rate of successfully treated acromegalics significantly improves. The present retrospective study yields evidence for the microcapsulated octreotide to be an effective tool in the modern therapy of acromegaly.

Key words: acromegaly, somatostatin-analogue, octreotide

A somatostatin (SS) egy endogen hypothalamicus peptid, amely gátolja a növekedési hormon (GH) elválasztását (3). A természetes SS felezési ideje a plazmában mindössze 1–3 perc (3, 13), ezért az acromegalia kezelésére a klinikai gyakorlatban nem alkalmazható. A természetes SS szintetikus származékának, az octreotidnak a felezési ideje ennél lényegesen hosszabb (80–100 perc), így GH szekréciót gátló hatása tartósabb és erősebb, mint a természetes SS-é (16, 19). Az octreotid gátolja a gasztrointesztinális rendszerben és a hasnyálmirigyben képződő peptid-hormonok elválasztását (2, 4) és az epehólyag összehúzódását (6, 9) is egészséges egyénekben. Patkányokban serkenti a vízfelvételt és az arginin-8-vasopressin (AVP) elválasztást (10).

Acromegaliás betegekben a GH kórosan megnövekedett szekréciójának gátlására 1984 óta alkalmaznak octreotidot (13, 16). Napi háromszor sc. injektálva kitűnő hatékonyságúnak bizonyult: a betegek 80%-ában csökkentette a szérum GH szintjét, javította a klinikai tüneteket, 44%-ukban a hypophysis adenoma is megkisebbedett (13, 14, 18). Másrészt az octreotid kezelés befolyásolta az acromegaliások hypophysis-mellékvesekéreg rendszerének és neurohypophysisének működését is (11). Az utóbbi években tartós hatású, mikrokapszulázott formátumú octreotidot is kifejlesztettek (12), amely havonta egyszer im. adva stabil hatóanyag szintet biztosít a vérben (7, 8, 12), ugyanakkor a betegek a kényelmes adagolási mód miatt az sc. formánál jobban kedvelik. Jelen retrospektív tanulmányunkban acromegaliás betegek tartós hatású octreotid (Sandostatin LAR, Novartis) kezelésével szerzett tapasztalatainkról számolunk be.

Betegek és módszerek

Munkánkban 12 aktív acromegaliás beteg (10 nő és 2 férfi) adatait elemeztük *(1. táblázat)*. Átlagos életkoruk 58 év (42–73), testsúlyuk 80 kg (64–100), magasságuk 166 cm (150–185), a diagnózis megállapításától eltelt átlagos időtartam 14 év (2–35) volt. Az acromegalia hátterében GH-termelő hypophysisadenoma állt (három betegben microadenoma, a többiben macroadenoma). Egyéb trophormon (corticotrop hormon, pajzsmirigy stimuláló hormon, folliculus stimuláló hormon, luteinizáló hormon, prolactin) hiperszekréciójuk nem volt. Közülük öten évekkel korábban külső sugárforrásból sugárkezelést kaptak a hypophysis tájékra, öten estek át hypophysis műtéten (ketten ismételten), öten részesültek hosszabb sc. octreotid kezelésben; valamennyijüket bromocriptinnel is kezelték eredménytelenül. A bromocriptin kezelés betegenkénti átlagos időtartama 3,5 esztendő volt. A bromocriptin gyógyszerelést az octreotid terápiát megelőző aktivitásvizsgálatok előtt 7 nappal felfüggesztettük. Azon betegek esetében indikáltuk a tartós hatású octreotid kezelést, akik nem megfelelően reagáltak az addigi terápiás beavatkozásokra (műtét, radioterápia vagy dopamin-agonista kezelés), vagy nem járultak hozzá a sebészi beavatkozáshoz, illetve akiknél műtéti kontraindikáció állott fenn. Azokat a betegeket, akik korábban nem részesültek sc. octreotid kezelésben, a tartós hatású octreotid terápia megkezdése előtt a tolerálhatóság és a hatékonyság tisztázása céljából rövid ideig napi 3 × 100–200 μg sc. octreotiddal (Sandostatin, Novartis) kezeltük. A kezelésre jól reagáló betegek ezután 4 hetente tartós hatású octreotid injekciót kaptak im. A gyógyszer kezdő adagjának nagyságát (a betegek többségében 20 mg/hó, 2. táblázat) a klinikai tünetek súlyossága és a szérum GH szintek alapján határoztuk meg. Inadekvát hatás esetén az adagon idővel módosítottunk *(2. táblázat)*.

A betegeket félévente standard laboratóriumi vizsgálatokkal, a szérum GH napi átlagos szintjének (8, 13, 17, 19 és 23 órakor vett vérmintákból mért

1. táblázat: Acromegaliás betegek főbb klinikai adatai

Sorszám	Életkor (év)	Nem	Testsúly (kg)	Testmagasság (cm)	Diagnózis óta eltelt idő (év)	Előző kezelés
1	51	N	83	167	10	Br, O
2	64	N	82	159	31	Br, M2x, R2x
3	42	N	64	158	2	Br
4	68	N	70	150	3	Br
5	56	F	75	176	12	Br, O
6	61	N	80	164	11	Br, O
7	68	N	69	164	18	Br, R
8	55	N	100	172	4	Br, M, R
9	65	N	78	164	10	Br, O
10	49	N	97	185	35	Br, R
11	46	F	92	173	9	Br, M, R
12	73	N	75	157	21	Br, M, O
Átlag:	58 (42–73)		80 (64–100)	166 (150–185)	14 (2–35)	

N = nő; F = férfi; Br = bromocriptin; M = műtét; R = radioterápia; O = octreotid sc.

2. táblázat: Tartós hatású octreotid adagja 12 acromegalias betegben

Sorszám	Kezdő adag (mg/hó)	Módosított adag (mg/hó)	Kezelés tartama (hó)	Adagmódosítás (hó)
1	20	30	30	28
2	10	–	21	–
3	20	–	6	–
4	20	–	24	–
5	20	–	24	–
6	10	–	24	–
7	20	30	24	15
8	20	–	22	–
9	20	10, 20	28	6, 25
10	20	30	8	6
11	20	30	12	6
12	20	–	15	–

Rövidítések: AVP = arginin-8-vasopressin; CT = computer tomographia; GH = növekedési hormon; IGF-I = insulin like growth factor-I; im. = intramuszkuláris; IRMA = immunradiometriás vizsgálat; MRI = mágneses rezonancia vizsgálat; NIDDM = nem inzulin dependens diabetes mellitus; OGTT = orális glükóz tolerancia teszt; sc. = subcutan; SS = somatostatin

GH értékek átlaga ng/ml-ben) meghatározásával és az OGTT (75 g glükózzal) során kapott GH válasz alapján ellenőriztük. Külön figyelmet szenteltünk az acromegalia jellegzetes tüneteinek (fejfájás, gyengeség, lágyrészek duzzanata, verejtékezés, izületi fájdalmak, paresthesiák) alakulására és a kezelés mellékhatásaira. Követtük a hypophysis adenoma nagyságának változását kezdetben 6 havonta, majd évente végzett képalkotó vizsgálatokkal (mágneses rezonancia vizsgálat, MRI; computer tomographia, CT).

A szérum GH szintjét immunradiometriás (IRMA) módszerrel (Izotóp Intézet Kft. Budapest) mértük; a módszer érzékenysége: 0,015 ng/ml volt.

Eredmények

Kezeletlen állapotban mindegyik betegünk szérum GH szintjének napi átlaga emelkedett volt *(3. táblázat)* és OGTT során adekvátan csökkenő GH válaszuk hiányzott *(4. táblázat)*. A tartós hatású octreotid kezelés előtti sc. octreotid terápiát a betegek jól tolerálták és arra szérum GH szintjük megfelelően csökkent (az adatok nincsenek feltüntetve).

A tartós hatású octreotid már 6 hónapos kezelés után az összes acromegaliás betegben jelentősen visszaszorította a GH elválasztást *(3. táblázat)*. A betegek 58,3%-ában a szérum GH napi átlaga 2,5 ng/ml alá csökkent, 33,3%-ában 2,5–5,0 ng/ml közötti értékeket mértünk és csak 8,3%-ában maradt 5 ng/ml fölött *(5. táblázat)*. Hangsúlyozzuk azonban, hogy az utóbbi betegekben is jelentős mértékű GH szekréció gátlást tapasztaltunk. Az első 6 hónapos kezelés eredményei alapján az alkalmazott adag nagyságát – ahol szükségesnek látszott – módosítottuk *(2. táblázat)*.

3. táblázat: Szérum GH (ng/ml) napi átlaga tartós hatású octreotid kezelés alatt

Sorszám	Kezeletlen	6 hó	12 hó	18 hó	24 hó
1	33,3	4,8	5,8	9,5	5,9
2	8,9	1,9	3,2	1,6	–
3	17,5	0,7	–	–	–
4	15,8	2,5	1,1	2,4	2,2
5	16,5	2,0	2,0	–	1,6
6	12,3	1,3	0,6	0,8	0,6
7	20,0	3,6	5,7	2,6	–
8	11,2	2,2	2,3	2,3	–
9	15,2	2,3	2,8	2,8	3,5
10	35,2	16,9	–	–	–
11	38,5	3,0	0,7	–	–
12	17,3	1,3	1,8		

4. táblázat: A szérum GH minimuma OGTT kapcsán tartós hatású octreotid kezelés alatt

	Kezeletlen	6 hó	12 hó
> 5,0	90,9%*	10,0%	0%
2,5–5,0	9,1%	20,0%	12,5%
1,0–2,5	0%	50,0%	62,5%
< 1,0	0%	20,0%	25,0%

* a betegek számának százaléka

5. táblázat: Szérum GH szint napi átlagának csökkenése tartós hatású octreotid kezelés alatt

Szérum GH (ng/ml)	6 hó (%)	12 hó (%)	18 hó (%)	24 hó (%)
> 5,0	8,3*	20	14,3	20
2,5–5,0	33,3	20	28,6	20
1,0–2,5	50,0	40	42,9	40
< 1,0	8,3	20	14,3	20

* a kezelt betegek számának százaléka

A tartós hatású octreotid szérum GH koncentrációt mérséklő hatása stabilnak bizonyult a megfigyelési periódus (24 hó) alatt, egy beteg (1. számú) kivételével, akiben a szérum GH szintjének napi átlaga azonos gyógyszeradag mellett idővel 5 ng/ml fölé emelkedett *(3. és 5. táblázat)*.

A tartós hatású octreotid hatékonyságát jelzi az OGTT során észlelt GH-válasz is: 6 hónapos terápia után a betegek 70%-ában, 12 hónap után 87,5%-ukban mértünk 2,5 ng/ml alatti szérum GH minimumot *(4. táblázat)*.

A tartós hatású octreotid kezelés a betegek többségében kedvezően hatott az acromegalia reverzibilis klinikai tüneteire is; csökkent kínzó fejfájásuk, verejtékezésük, izületi fájdalmuk, mérséklődött fáradékonyságuk és a lágyrészek duzzanata. A fejfájás javulása megelőzte a hypophysis tumor nagyságának változását, és azokban is gyorsan bekövetkezett, akiknek a tumora változatlan méretű maradt.

A képalkotó eljárások a tumorszövet zsugorodását mutatták a betegek 50%-ában 20–23 hónapos kezelés után. Közülük két betegben „empty sella" (üres sella) alakult ki, egyben a tumor már nem látszott az ép adenohypophysisben, háromban az adenoma kb. a felére zsugorodott. A többi acromegaliás beteg hypophysis daganatának nagyságát eddig a kezelés nem változtatta meg.

A tartós hatású octreotid kezelést a betegek jól tolerálták. Az injekció helyén rövid ideig tartó, lényeges fájdalmat nem okozó lokális reakció jelentkezett, de sebészi feltárást igénylő injekciós tályog csak egy alkalommal alakult ki. Néhány beteg a terápia kezdetén gyorsan múló émelygésről, haspuffadásról és flatulenciáról panaszkodott, de hasmenés vagy steatorrhoea nem jelentkezett. A hosszantartó kezelés alatt az epehólyag ultrahangos vizsgálatával két betegben figyeltünk meg panaszt nem okozó epekövességet, egyben „sludge" (homok) képződését. Kezeletlen acromegaliás betegeink 45,4%-ában diagnosztiáltunk csökkent cukortoleranciát, 33 százalékában manifeszt nem inzulin-dependens diabetes mellitust (NIDDM). Hat hónapos tartós hatású octreotid kezelés a cukorháztartás zavarában szenvedők számát csak mérsékelten (12,4%-kal) emelte ugyan, de közöttük a manifeszt cukorbetegek száma csaknem megkétszereződött. Tizenkét hónapos terápia után a NIDDM-esek száma a kiindulási érték alá esett – elsősorban a diéta és az orális antidiabetikumok hatására –, de a cukoranyagcsere zavarában szenvedők száma gyakorlatilag változatlan maradt *(6. táblázat)*.

6. táblázat: A cukortolerancia (OGTT) alakulása tartós hatású octreotid kezelés alatt

	Kezeletlen (%)	6 hó (%)	12 hó (%)
Diabetes mellitus	33*	63,6	22,2
Csökkent cukortolerancia	45,4	27,2	66,7
Normális	21,6	9,2	11,1

* a betegek számának százaléka

Megbeszélés

Eredményeinkből kitűnik, hogy a tartós hatású octreotid hatékonyan és tartósan csökkenti az acromegaliás betegek szérum GH szintjét, helyreállítja az OGTT során észlelt kóros GH választ és javítja a betegség reverzibilis klinikai tüneteit. Tapasztalataink összhangban állnak azokkal a korábban publikált eredményekkel is (8), amelyek szerint a tartós hatású octreotid – szemben a sc. octreotid kezeléssel – hosszú időtartamú terápia alatt is megőrzi hatékonyságát. Figyelemre méltónak tartjuk, hogy a tartós kezelés a betegek felében a hypophysis adenoma nagyságát is jelentősen csökkentette (8).

A tartós hatású octreotid az acromegalia egyik legkorszerűbb gyógyszeres kezelési eljárása. A terápiás gyakorlatban 4 hetente im. injekció formájában alkalmazzuk. A polimer-matrixból kioldódó hatóanyag, az octreotid plazma koncentrációja az injekció beadását követően fokozatosan emelkedik, terápiás plató szintjét kb. 2 hét alatt éri el, amely a következő 3–4 héten át fennmarad (7, 12). Ez a tulajdonsága biztosítja, hogy 4 hetenkénti alkalmazása állandó terápiás vérszintet biztosít (8, 12).

Tapasztalataink szerint a tartós hatású octreotid kezdő és fenntartó adagját célszerű a klinikai tünetek súlyossága és a szérum GH szintje alapján megállapítani. Betegeink 17 %-ában havi 10, 83%-ában 20 mg-mal indítottuk el a terápiát. A kezelés eredményességének értékelése után a betegek kb. 42%-ában vált szükségessé a fenntartó adagok módosítása (többnyire havi 30 mg-ra emelése). Bár a gyógyszer adagjának növelése csak mérsékelten csökkentette tovább a szérum GH szintjét, a dózisemelést indokolják azok a megfigyelések, amelyek szerint ezzel egyrészt az IGF-I szintje normalizálható (8, 9), másrészt a GH szekréció-gátlás időtartama is megnyúlik (7) és ezáltal a szer hatékonysága is növekszik.

Betegeink többségében (58,3%) féléves tartós hatású octreotid kezelés a szérum GH napi átlagát 2,5 ng/ml alá szorította, míg az OGTT során 2,5 ng/ml-s GH minimumot a betegeknek még ennél is nagyobb számában (70%) mértünk. A tartós hatású octreotid GH szekréciót csökkentő hatása stabilnak bizonyult, egy beteg kivételével hosszú idejű alkalmazásakor sem csökkent hatékonysága. A kivételt képező betegben a problémát a szer adagjának emelése megoldhatja. Mivel a tartós hatású octreotid a bromocriptin biohasznosulását növeli (14), további lehetőség a két gyógyszer kombinált alkalmazása.

Fontosnak tartjuk annak kiemelését, hogy a szakmailag tapasztalható hatékonyság mellett a betegeknek a készítményre vonatkozó szubjektív megítélése is lényegesen eltér az acromegalia kezelésére eddig használt eljárásokétól (műtét, sugárkezelés, dopamin-agonista). A betegek a tartós hatású octreotid kezelést jól tolerálták és ragaszkodtak annak további alkalmazásához. Ebben a készítmény hatékonysága mellett a kényelmes, kevés lokális mellékhatással járó adagolási mód is szerepet játszhat. Fontosabb mellékhatásként tünetmentes epekövesség és „sludge" (epehomok) kialakulását betegeink 25 százalékában észleltük. Mivel nincs bizonyíték arra, hogy a tartós hatású octreotid kezelés a cholelithiasis lefolyására vagy prognózisára hátrányosan hatna, az epekőbetegség megjelenése nem jelentheti a kezelés automatikus felfüggesztését (6). Viszonylag nagy számban fordult elő a cukortolerancia csökkenése kezeletlen acromegaliás betegeinkben. Ez talán a betegség hosszas fennállásával és az addigi sikertelen kezelési eljárásokkal magyarázható. A tartós hatású octreotid kisebb számban ugyan, de tovább rontotta a cukorháztartást manifeszt cukorbetegséggé súlyosbítva az addigi csökkent glükóz toleranciát (2, 5). Ezt a kedvezőtlen tendenciát diétával és orális antidiabetikumokkal sikerült visszaszorítani, a manifeszt cukorbetegek számát csökkenteni.

A készítmény szélesebbkörű felhasználásának gátat szab a hosszú időn át tartó nagy terápiás költség. Ezért alkalmazása csak azokban a válogatott esetekben indokolt, amelyekben az acromegalia egyéb kezelési eljárásai hatástalannak bizonyulnak, vagy amennyiben a beteg ezekre a kezelésekre nem alkalmas, vagy azokhoz nem adja beleegyezését. A mai álláspont szerint azoknak az acromegaliásoknak a túlélési esélye, akiknek a kezelést követően az átlagos szérum GH szintje 2,5 ng/ml alá csökken, megegyezik az átlag populációéval (1, 9). Ezzel szemben az eredménytelenül kezelt betegek morbiditása és mortalitása jelentősen nő (15, 17, 20), ezért minden rendelkezésre álló kezelési lehetőséget igénybe kell venni a GH elválasztás normalizálásához. A tartós hatású octreotiddal kezelt acromegaliás betegek ellenőrzésével és kezelésével együttjáró költségeket ugyanakkor ellensúlyozza a betegség ritka volta (prevalenciája mindössze 40–60 per millió lakos) (15) és a kezelt betegek élettartamának jelentős növekedése (1, 17).

IRODALOM: *1. Bates, A. S., Van't Hoff, W., Jones, J. M. és mtsa:* An audit of outcome of treatment in acromegaly. Q. J. Med. 1993, *86*, 293-299. – *2. Bauer, W., Briner, U., Doepfner, R. és mtsai:* A very potent and selective octrapeptide analog of somatostatin with prolonged action. Life Sci., 1982, *31*, 1133-1140. – *3. Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R és mtsai:* Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science, 1973, *179*, 77-79. – *4. Breidert, M., Pinzer, T., Wildbrett, J. és mtsai:* Long-term effect of octreotide in acromegaly on insulin resistance. Horm. Metab. Res., 1995, *27*, 226-230. – *5. Davidson, M.B.:* Effects of GH on carbohydrate and lipid metabolism. Endcor. Rev. 1987, *8*, 115-131. – *6. Dowling, R. H., Hussaini, G. M., Besser, G.M. és mtsa.:* Gallstones during octreotide therapy. Metabolism, 1992, *141*, 22-33. – *7. Flogstad, A. K., Halse, J., Haldorsen, T. és mtsai:* Sandostatin LAR in acromegalic patients: a dose-response study. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995, *80*, 3601-3607. – *8. Flogstad, A. K., Halse, J., Bakke, S. és mtsai:* Sandostatin LAR in acromegalic pa-

tients: Long term treatment. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, *81*, 23-28. – 9. *Góth, M.:* Inzulinszerű növekedési faktorok, növekedési faktorok, növekedési hormon. Acromegalia. In A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. Szerk.: Leövey A. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001, 171-178. old. – 10. *Hajdu, J., Obál, F., Jr., Gardi, J. és mtsai:* Octreotide-induced drinking, vasopressin, and pressure responses: role of central angiotensin and Ach. Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol., 2000, *279*, R271-R277. – 11. *Julesz, J., Vecsernyés, M., Szász, A. és mtsai:* Szomatosztatin-oktreotid hatása az adrenokortikotrop hormon, kortizol és a neurohypophysis hormonok elválasztására acromegaliában. Orv. Hetil., 1998, *139*, 3071-3074. – 12. *Lacranjan, J., Bruns, C., Grass, P. és mtsai.:* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and tolerability in acromegalic patients. Metab. Clin. Exp., 1995, *44*, 18-26. – 13. *Lamberts, S. W. J., Uiterlinden, P., Verschoor, L. és mtsai:* Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995. N. Engl. J. Med., 1985, *313*, 1576-1580. – 14. *Lamberts, S. W. J., van der Lely, A., de Herder, W. és mtsa:* Octreotid. N. Engl. J. Med. 1996, *334*, 246-254. – 15. *Melmed, S.:* Acromegaly. N. Engl. J. Med., 1990, *322*, 966-977. – 16. *Plewe, G., Beyer, J., Krause, U., és mtsai:* Long-acting and selective suppression of GH secretion by somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly. Lancet, 1984, 782-787. – 17. *Rajasoorya, C., Holdaway, M., Wrightson, P. és mtsai:* Determination of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin. Endocrinol., 1994, *41*, 95-102. – 18. *Sassolas, G., Harris, A. G., James-Deider, A.:* The French SMS 201-995 Acromegaly Study Group: Long-term effect of incremental doses of the somatostatin analog SMS 201-995 in 58 acromegalic patients. 1990, *71*, 391-397. – 19. *Vance, M. L., Harris, A. G.:* Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Arch. Intern. Med., 1991, *151*, 1573-1578. – 20. *Wright, A. D., Hill, D. M., Lowy, C. és mtsa:* Mortality in acromegaly. Q. J. Med., 1970, *39*, 1-6.

(Laczi Ferenc dr., *Szeged*, Pf.: 427, 6701)

Acromegaliás betegek tartós hatású octreotid kezelésével szerzett tapasztalatok

Szücs Nikolette dr.[1], Mészáros Judit dr.[2], Czirják Sándor dr.[3], Mondok Ágnes dr.[1], Varga Ibolya dr.[1] és Gláz Edit dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)[1]
Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósa András Kórház, IV. Belgyógyászat (osztályvezető: Valenta Borbála dr.)[2]
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (főigazgató: Nyáry István dr.)[3]

A szerzők 12 acromegaliás betegen a tartós hatású octreotid kezeléssel (Sandostatin LAR, Novartis, 20 mg intramuszkuláris injectio 28 naponként, 6–36 hónapon keresztül) szerzett tapasztalataikról számolnak be. Valamennyi beteg aktív acromegaliában szenvedett, melyet a típusos klinikai tünetek, a magas bazális szérum növekedési hormon szint, az orális glukóz terhelés teszttel nem szupprimálható szérum növekedési hormon és magas inzulin-szerű növekedési faktor I szintek igazoltak. A betegeknél a kezelést megelőző egyéb terápiás eljárások (hypophysis műtét, irradiatio, bromocriptin kezelés) sikertelenek voltak, vagy azokat kontraindikáció, illetve a beteg beleegyezésének hiányában nem lehetett elvégezni. A várható hatás felmérésére a kezelés előtt elvégzett octreotid teszt (Sandostatin, Novartis, 100 μg subcutan) mind a 12 betegben jelentős szérum növekedési hormon koncentráció csökkenést váltott ki. Az octreotid teszt eredményével összhangban a tartós hatású octreotid valamennyi betegben hatásosan csökkentette a szérum növekedési hormon és inzulin-szerű növekedési faktor I szinteket. A kezelés előtt 13,6 ± 3,9 ng/ml szérum növekedési hormon koncentráció a tartós hatású octreotid kezelés 3–6 hónapja között 3,4 ± 1,7 ng/ml-re, míg a kezelés előtt 483 ± 127 ng/ml inzulin-szerű növekedési faktor I szint ugyanezen idő alatt 248 ± 45 ng/ml-re csökkent. A szérum növekedési hormon szint a 12 beteg közül 7 betegben (58%) csökkent a szövődmények szempontjából biztonságosnak tartott 2,5 ng/ml határ alá, míg a szérum inzulin-szerű növekedési faktor I koncentráció 9 betegben (75%) csökkent az életkornak és nemnek megfelelő normális szintre. Az 1 évnél tovább kezelt 8 beteg közül a kezelés megkez-

Effectiveness of long-acting octreotide treatment in acromegalic patients. The authors report clinical observations in 12 acromegalic patients treated with long-acting octreotide (Sandostatin LAR, Novartis, 20 mg intramuscular injection per 28 days administered for 6–36 months). Clinically and hormonally active acromegaly was evidenced in all patients by the presence of typical clinical symptoms, increased serum growth hormone and insulin-like growth factor I concentrations, and by non-suppressible serum growth hormone levels after oral glucose administration. In all patients previous treatments (transsphenoidal surgery, pituitary irradiation and bromocriptine therapy) were uneffective or contraindicated, or they were refused by the patients. Octreotide test (Sandostatin, Novartis, 100 g subcutaneously) performed in all patients before treatment precisely predicted the hormonal effectiveness of long-acting octreotide treatment. Three – six months after therapy serum growth hormone levels decreased from 13.6 ± 3.9 ng/ml (mean ± SD) to 3.4 ± 1.7 ng/ml, while insulin-like growth factor I concentrations decreased from 483 ± 127 ng/ml to 248 ± ng/ml. Of the 12 patients 7 (58%) had serum growth hormone levels considered as safe values (< 2.5 ng/ml), whereas in 9 patients (75%) serum insulin-like growth factor I concentrations returned to age- and sex-matched normals. Repeat pituitary magnetic resonance imaging performed in 8 patients treated longer than 1 year revealed a decrease of tumor size in 3 patients (37%). There was a considerable clinical improvement during treatment: severe headache, which was present in most patients, as well as perspiration, joint pain, swelling of extremities, and weak-

dése után 1 évvel elvégzett kontroll hypophysis mágneses rezonancia vizsgálat 3 esetben (37%) mutatott ki daganat méret csökkenést. A kezelés alatt a klinikai tünetek is jelentősen javultak; a betegek többségében a kezelés előtt komoly panaszokat okozó fejfájás, verejtékezés, izületi fájdalom, kéz-duzzadás és gyengeségérzés megszűnt vagy jelentősen csökkent. Eredményeink szerint egyéb kezelési eljárások hatástalansága vagy kontraindikációja esetén alkalmazott tartós hatású octreotid acromegaliás betegekben hatékony kezelési lehetőséget biztosít.

Kulcsszavak: acromegalia, octreotid, tartós hatású octreotid

ness markedly decreased or disappeared. These results indicate that long-acting octreotide offers a very effective treatment of choice in acromegalic patients in whom other previous therapies were ineffective, contraindicated, or refused.

Key words: acromegaly, octreotide, long-acting octreotide

Az acromegalia a növekedési hormon (GH) tartós túltermelésének következményeként kialakuló súlyos szisztémás betegség, melyet a betegek 98%-ában GH-termelő hypophysis adenoma okoz. A klinikai tünetekért egyrészt maga a hypophysis daganat (kompressziós tünetek, hypopituitarismus), másrészt a kórosan fokozott GH és insulin-like growth factor-I (IGF-I) termelés a felelős (3, 16). Az acromegaliához társuló szövődmények jelentősen fokozzák a mortalitást és morbiditást, hatékony kezeléssel azonban a szövődmények csökkenthetők vagy megszűntethetők és a betegek életkilátása is javul (1, 12).

Az acromegaliás betegek többségében az elsődleges kezelés a hypophysis műtét. Műtéti kontraindikáció, illetve eredménytelen műtét esetén, továbbá kiegészítő terápiaként hypophysis irradiatio és gyógyszeres kezelés (dopamin agonisták és somatostatin-analógok) alkalmazhatók (4–6, 10, 14, 20). Az octreotid (Sandostatin, Novartis) a természetes somatostatin szintetikus származéka, melynek hatása a somatostatinéval azonos, hatástartama azonban annál lényegesen hosszabb (7, 9). Gátolja a GH, a gasztrointesztinális rendszerből és a pancreasból származó peptid hormonok képzését és a patológiásan fokozott serotonin termelést (17, 21). Számos tanulmány igazolta, hogy az octreotid (Sandostatin, Novartis) és annak tartós hatású formája (Sandostatin LAR, Novartis) acromegaliás betegek többségében hatékonyan csökkenti a szérum GH szintet és a betegek 40–60%-ban normalizálja a szérum IGF-I szintet. A biokémiai javulással együtt csökken vagy megszűnik az alapbetegség okozta fejfájás, arthralgia, izzadás, fáradékonyság és a betegek egy részében a hypophysis daganat is regrediál (2).

Betegek és módszerek

1998 október és 2001 október között 12 acromegaliás beteg (5 férfi, 7 nő) kezelését kezdtük el tartós hatású octreotid készítménnyel (Sandostatin LAR, Novartis) a Semmelweis Egyetem ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinikán. Valamennyi beteg aktív acromegaliában szenvedett, melyet a típusos klinikai tünetek, a magas bazális szérum GH szint, az orális glukóz terhelés (75 gr) teszttel nem szupprimálható szérum GH és magas IGF-I szintek igazoltak (14). A tartós hatású octreotid kezelést megelőzően 5 betegnél történt transsphenoidális hypophysis műtét, mely után a betegség nem gyógyult, vagy recidiva alakult ki. A 12 beteg közül 4 beteg részesült hypophysis sugárkezelésben a tartós hatású octreotid kezelés előtt. Egy beteg kivételével valamennyi betegnél legalább 3 hónapon keresztül bromocriptin kezelést kíséreltünk meg (napi adag: 5-12.5 mg között), azonban a kezelés ezekben az esetekben hatástalan volt. A tartós hatású octreotid kezelés megkezdése előtt minden esetben sella MRI vizsgálat és idegsebészeti konzílium történt a műtét vagy reoperáció mérlegelésére. A transsphenoidalis hypophysis műtétnek (reoperációnak) 1 betegnél orr-fül-gégészeti és 5 betegnél kardiológiai kontraindikációja volt, a többi esetben pedig a daganat (daganat recidiva) elhelyezkedése, bizonytalan MRI lokalizációja, vagy a beteg beleegyezésének hiánya miatt nem lehetett a műtétet (reoperációt) elvégezni. A betegek átlagos életkora 61,7 év volt, a betegség diagnózisa óta eltelt idő átlagosan 7,5 év volt *(1. táblázat)*.

A betegek a kezelés előtt és alatt rendszeres endokrinológiai ellenőrzés alatt álltak és hypopituitarismus esetén hormonpótló (levothyroxin, glukokortikoid, sexual szteroidok és desmopressin) kezelésben részesültek. A hormonpótló kezelés megfelelő hatásosságát az octreotid kezelés előtt és alatt a klinikai tünetek alapján és a megfelelő hormonszint mérésekkel ellenőriztük. Valamennyi betegben octreotid tesztet végeztünk és a teszt során a szérum GH szintek megfelelő csökkenése esetén az octreotid teszt elvégzése után 1–3 hónappal tartós hatású octreotid kezelést kezdtünk. A tartós hatású octreotid kezelés megkezdése előtt, a kezelés megkezdése után 2 héttel, majd ezt követően 4–12 hetes időközönként, az injectio beadása előtt levett vérmintából határoztuk meg a szérum GH és IGF-I koncentrációkat. A szérum GH és IGF-I szinteket immunradiometriás (IRMA) módszerrel határoztuk meg (GH: Izotóp Intézet Kft, Budapest IGF-I: Nichols Institute Diagnostics, San Juan). A kezelés előtt, majd a kezelés alatt 6-12 havonta epehólyag ultrahang, EKG, hypophysis MRI és rutin laboratóriumi vizsgálatokat (vércukor, szérum koleszterin, triglicerid, kreatinin, májfunkciós vizsgálatok, szérum elektrolit és vérkép) végeztünk.

Eredmények

A tartós hatású octreotid kezelés előtt minden betegben octreotid tesztet végeztünk a szer egyéni hatékonyságának igazolására. Subcutan adott 100 µg oct-

Rövidítések: GH = growth hormone: növekedési hormon; IGF = insulin-like growth factor: inzulin-szerű növekedési faktor; MRI = mágneses rezonancia vizsgálat

1. táblázat: Tartós hatású octreotiddal kezelt acromegáliás betegek klinikai adatai

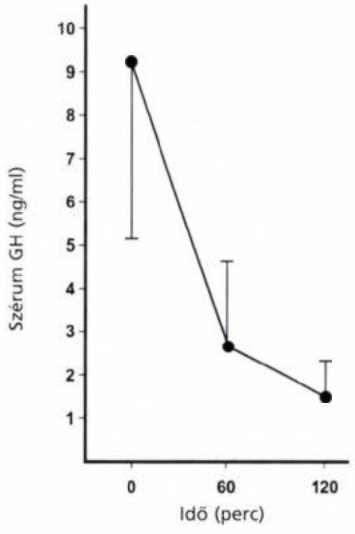
Betegek	Kor (év)	Nem	Acromegalia fennállása (években)	Előző kezelés	Kezelés ideje (hónap)
1	59	Férfi	5	Irradiatio+ Bromocriptin	24
2	79	Nő	10	Bromocriptin	32
3	71	Férfi	6	Bromocriptin	36
4	45	Nő	12	Műtét + Irradiatio + Bromocriptin	30
5	73	Nő	4	Bromocriptin	24
6	44	Nő	9	Műtét + Bromocriptin	18
7	56	Férfi	12	Műtét + Irradiatio + Bromocriptin	21
8	86	Férfi	2	–	17
9	27	Férfi	2	Műtét + Bromocriptin	6
10	80	Nő	3	Bromocriptin	6
11	57	Nő	17	Műtét + Irradiatio + Bromocriptin	7
12	54	Nő	8	Bromocriptin	6

reotid (Sandostatin, Novartis) beadása előtt, majd 60 és 120 perccel az injectio beadása után az átlagos szérum GH koncentrációkat az *1. ábra* mutatja be. A 12 betegnél a subcutan octreotid beadása előtti értékekhez képest a szérum GH szint szignifikánsan csökkent és a kezdeti 9,2 ± 4,0 ng/ml (átlag ± SD) értékről az injectio beadása után 120 perccel 1,5 ± 0,8 ng/ml értékre csökkent. A csökkenés 11 betegben több, mint 50%-os, 1 betegben ennél valamelyest kisebb mértékű volt *(1. ábra)*. A 12 betegen kívül 2 betegen elvégezett octreotid teszt nem váltott ki szérum GH szint csökkenést, ezért ezeknél a betegeknél nem kezdtük el a tartós hatású octreotid kezelést.

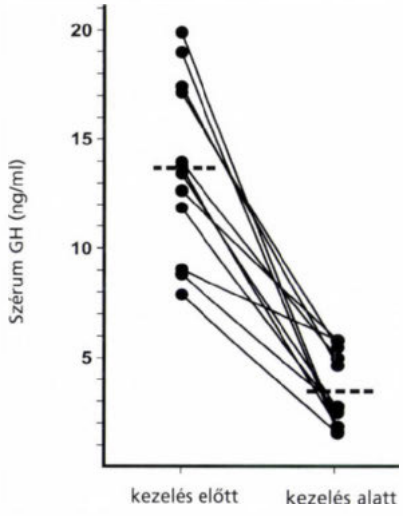
Az octreotid tesztre megfelelően reagáló 12 betegnél a tartós hatású octreotidot 20 mg adagban 4 hetente alkalmaztuk. Az első injectio után 4 héttel nyert vérmintákban a szérum GH koncentrációk a kezelés előtti értékekhez képest minden esetben legalább 50%-kal alacsonyabbak voltak, míg a szérum IGF-I szintek csökkenése ennél kisebb mértékű volt. A kezelés előtt 13,6 ± 3,9 ng/ml szérum GH koncentráció a tartós hatású octreotid kezelés 3–6 hónapja között 3,4 ± 1,7 ng/ml-re *(2. ábra)*, a kezelés előtt 483 ± 127 ng/ml IGF-I szint pedig ugyanezen idő alatt 248 ng/ml-re csökkent *(3. ábra)*. Ezen idő alatt a 12 beteg közül 7 betegben a szérum GH szint kisebb, mint 2,5 ng/ml-re csökkent, 5 betegben a kezelés alatti szérum GH érték 2,5 ng/ml felett maradt, míg a korra és nemre korrigált IGF-I szint 9 esetben normálissá vált, 3 betegben pedig a normális értéket kissé meghaladó szintet ért el. A kezelés további tartama alatt (átlag 19,5 hónap) a szérum GH és IGF-I szintek a 3–6 hónap között mért értékekhez hasonlóak maradtak.

A kezelést 1 esetben függesztettük fel *(1. táblázat* 1. beteg), ebben az esetben a 24 hónapos kezelés hatására a beteg pangásos szívbetegsége olyan mértékben javult, hogy a cardiális állapot miatt korábban kontraindikált hypophysis műtét elvégezhetővé vált. Az évente elvégzett kontroll hypophysis MRI vizsgálat 3 betegben a hypophysis daganat méretének csökkenését mutatta ki *(4. ábra)*, 5 betegnél a daganat mérete változatlan maradt, 4 betegnél pedig az 1 évnél rövidebb kezelési idő miatt nem végeztünk kontroll MRI vizsgálatot.

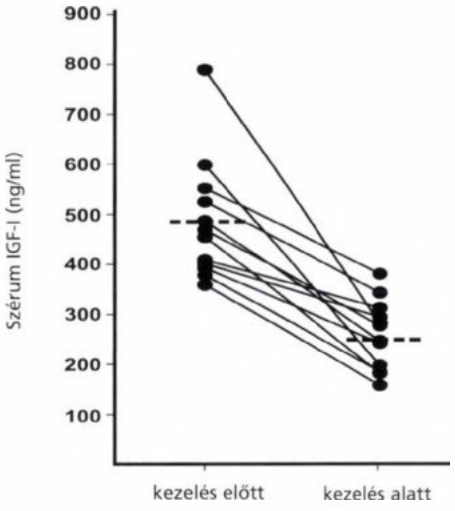
A kezelés teljes időtartama alatt a 12 beteg közül 3 betegben észleltünk enyhe hasmenést, 1 beteg flatulentiara panaszkodott. A mellékhatások átmeneti-



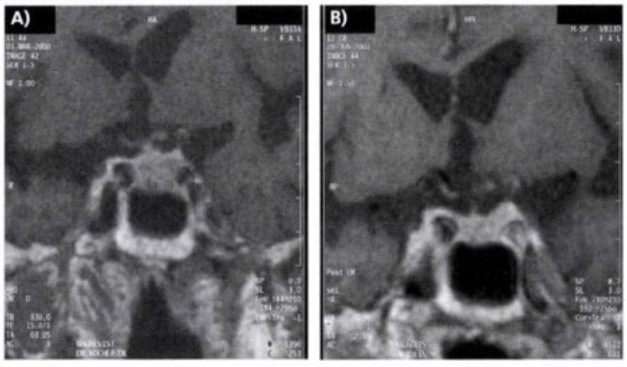
1. ábra: Szérum GH koncentráció csökkenése 12 acromegáliás beteben (átlag ± SD) 100 μg octreotid subcutan injectio után



2. ábra: Szérum GH koncentrációk 12 acromegaliás betegben tartós hatású octreotid kezelés előtt és 3-6 hónappal a kezelés megkezdése után. A vízszintes szaggatott vonalak az átlagos szérum GH koncentrációkat jelzik



3. ábra: Szérum IGF-I koncentrációk 12 acromegaliás betegben tartós hatású octreotid kezelés előtt és 3–6 hónappal a kezelés megkezdése után. A vízszintes szaggatott vonalak az átlagos szérum IGF-I koncentrációkat jelzik



4. ábra: Acromegaliás beteg hypophysis MRI felvétele tartós hatású octreotid kezelés megkezdése előtt **(A)** és után 1 évvel **(B)**. A hypophysis daganat a kezelésre részlegesen regrediált

nek és enyhének bizonyultak, mellékhatások miatt a kezelést egyetlen esetben sem kellett felfüggeszteni. A rutin laboratóriumi paraméterekben nem találtunk szignifikáns változást és ultrahang vizsgálattal a kezelés időtartama alatt kialakult epeköveket sem lehetett kimutatni.

Megbeszélés

Hazánkban 1998 őszén került gyógyszertári forgalomba a tartós hatású octreotid készítmény, mely az acromegaliás betegek számára új, hatásos gyógyszeres kezelés alkalmazására nyújt lehetőséget. Bár nemzetközi ajánlások szerint acromegaliás betegekben a tartós hatású somatostatin analóg kezelés elsőként választandó terápiaként is alkalmazható (4), az acromegalia elsődleges sebészi kezelésére vonatkozó, több évtizede követett gyakorlat ma sem tekinthető túlhaladottnak. Az új gyógyszeres kezelés lehetősége azonban minden kétséget kizáróan hazánkban is új korszak kezdetét jelenti azon acromegaliás betegek számára, akiknél a hypophysis műtét eredménytelen volt, a műtét után daganat-recidiva alakult ki, vagy a műtétet kontraindikáció miatt nem lehetett elvégezni, illetve a hypophysis irradiatio hatástalan volt, kontraindikáció miatt nem lehetett elvégezni, vagy az irradiatio lassan kifejlődő hatása még nem érvényesült (13, 19). A hosszú hatású somatostatin-analóg kezelés a Magyarországon régóta hozzáférhető dopamin agonista gyógyszeres kezeléshez képest is áttörést jelent a dopamin-agonista szerek acromegaliában kifejtett mérsékelt hatékonysága és a betegek által gyakran nehezen tolerált viszonylag nagy napi gyógyszer-adag miatt (12).

A tartós hatású octreotid készítménnyel kezelt 12 acromegaliás betegünk számára az egyéb terápiás lehetőségek sikertelensége, kontraindikációja, vagy a megajánlott műtéti/irradiatios kezeléstől való tartózkodás miatt a somatostatin analóg kezelés jelentette az egyetlen terápiás lehetőséget. A kezelés várható hatékonyságának felmérésére a betegeknél octreotid tesztet végeztünk, mely mind a 12 betegben jelentős szérum GH koncentráció csökkenést váltott ki. Az octreotid teszt eredményével összhangban a tartós hatású octreotid valamennyi betegben hatásosan csökkentette a szérum GH és IGF-I szinteket. A szérum GH szint a 12 beteg közül 7 betegben (58%) csökkent a szövődmények szempontjából biztonságosnak tartott 2,5 ng/ml határ alá, míg a szérum IGF-I koncentráció 9 betegben (75%) csökkent az életkornak és nemnek megfelelő normális szintre. Ezeknek az eredményeknek az alapján megállapítható, hogy az octreotid tesztre jól reagáló esetekben a tartós hatású octreotid kezelés hatásosan csökkenti, illetve az esetek többségében normalizálja az acromegaliára jellemző magas szérum GH és IGF-I szinteket. Az octreotid teszt azonban nem minden betegben bizonyult hatásosnak; az összesen 14 betegben elvégzett teszt 2 betegben nem csökkentette a szérum GH koncentrációt, így ezeknél a betegeknél nem kezdtük el a tartós hatású octreotid kezelést. Ezeknek az eredményeknek az alapján az octreotid tesztre kedvező hormonális válasz előfordulása 2/14 (85%) volt, ami megegyezik azzal az irodalmi megfigyeléssel, hogy az acromegaliás betegek 15–20%-ában a somatostatin analóg kezelés nem vált ki megfelelő szérum GH koncentráció csökkenést (8, 18).

A kedvező hormonszint változások mellett betegeinkben a klinikai tünetek is jelentősen javultak; a betegek többségében a kezelés előtt komoly panaszokat okozó fejfájás, verejtékezés, izületi fájdalom, kéz-duzzadás és gyengeségérzés megszűnt vagy jelentősen csökkent. A klinikai javulás legkorábbi jeleként leggyakrabban a betegek fejfájása csökkent vagy szűnt meg. Acromegaliás betegekben a somatostatin-analóg kezelésre gyorsan bekövetkező fejfájás csökkenés kialakulásának mechanismusa ma még nem pontosan ismert; feltételezik, hogy a GH és IGF-I képzés (és talán a hypophysis daganat okozta kompresszió) csökkenésén kívül a somatostatin-analógok központi idegrendszeri hatásának is szerepe lehet. Klinikai megfigyelések szerint a fejfájás előfordulása és intenzitása valamint a hypophysis

daganat mérete között nem minden esetben áll fenn összefüggés (13). Irodalmi adatok szerint octreotid kezelés hatására az acromegaliás betegek 40%-ában a hypophysis daganat mérete több, mint 20%-kal csökken (10–11). Saját 1 évnél tovább kezelt 8 betegünk közül a kezelés megkezdése után 1 évvel elvégzett kontroll hypophysis MRI 3 esetben (37%) mutatott ki daganat méret csökkenést.

Acromegaliás betegeinkben a tartós hatású octreotid kezelés klinikai hatékonyságának elemzésekor külön figyelmet érdemel egyik férfi betegünk, akinek kórtörténete azt példázza, hogy eredményes gyógyszeres kezeléssel a betegség szövődményeként kialakult súlyos cardialis elváltozások is jelentősen mérsékelhetők. A betegnél a tartós hatású octreotid kezelés előtt az idegsebészeti műtét kontraindikációját képező, terápia-rezisztens súlyos pangásos szívelégtelenség 24 hónapos tartós hatású octreotid kezeléssel olyan mértékben javult, hogy a hypophysis műtét elvégezhetővé vált.

Betegeinkben a tartós hatású octreotid kezelés hatására néhány esetben fordultak elő átmeneti és enyhe gasztrointesztinális panaszok, komolyabb mellékhatást nem észleltünk. A kezelés a betegek számára jól tolerálható volt.

Összefoglalva, acromegaliás betegekben egyéb kezelési eljárások hatástalansága vagy kontraindikációja esetén alkalmazott tartós hatású octreotid tapasztalataink szerint eredményes kezelési lehetőséget biztosít az acromegaliára jellemző hormonális eltérések mérséklésére vagy rendezésére, a klinikai tünetek csökkentésére vagy megszűntetésére és a betegséggel együttjáró szövődmények enyhítésére.

IRODALOM: 1. *Colao, A., Marzullo, P., Ferone, D. és mtsai:* Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85,* 3132-3140. – 2. *Cozzi, R., Dallabonzana, B., Attanasio, R. és mtsa:* A comparison between octreotide-LAR and lanreotid-SR in the chronic treatment of acromegaly. Eur. J. Endocrinol. 1999, *141,* 267-271. – 3. *Davies, P. H., Stewart, S. E., Lancranjan, I. és mtsai:* Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for management of acromegaly. Clin. Endocrinol., 1999, *48,* 311-316. – 4. *Ferone, D., Colao, A., Van-der-Lely, A. J. és mtsa:* Pharmacotherapy or surgery as primary treatment for acromegaly? Drugs and Aging. 2000, *17,* 81-92. – 5. *Freda, P. U., Wardlaw, S. L.:* Diagnosis and treatment of pituitary tumors. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, *84,* 3859-3866. – 6. *Giustina, A., Barkan, A., Casanueva, F. F. és mtsai:* Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85,* 526-529. – 7. *Hunter, S. J., Shaw, J. A. M., Lee, K. O. és mtsai:* Comparison of monthly intramuscular injections of Sandostatin LAR with multiple subcutaneous injections of octreotide in the treatment of acromegaly: effects on growth hormone and other markers of growth hormone secretion. Clin. Endocrinol., 1999, *50,* 245-251. – 8. *James, R. A., Gilroy, J.:* Dose and frequency titration of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly – An injection of expediency? Clin. Endocrinol., 2001, *54,* 11-13. – 9. *Lancranjan, I., Atkinson, A.,* B.: Results of European multicentre study with Sandostatin LAR in acromegalic patients. Pituitary, 1999, *1,* 105-114. – 10. *Losa, M., Mortini, P., Giovanelli M.:* Is presurgical treatment with somatostatin analogs necessary in acromegalic patients? J. Endocrinol. Invest. 1999, *22,* 871-873. – 11. *Lundin, P., Engström, B. E., Karsson, F. A., Burman, P.:* Long-term octreotid therapy in growth hormon-secreting pituitary adenomas: evaluation with serial MR. Am. J. Neuroradiol., 1997, *18,* 765-772. – 12. *Melmed, S., Jackson, I., Kleinbererg, D. és mtsa:* Current treatment guidelines for acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83,* 2646-2651. – 13. *Newman, C. B.:* Medical therapy for acromegaly. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 1999, *28,* 171-189. – 14. *Newman, C. B., Melmed, S., George, A. és mtsai:* Octreotide as primary therapy for acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83,* 3034-3041 – 15. *Patel, Y. C., Ezzat, S., Chik, C. L. és mtsai:* Guidelines for the diagnosis and treatment of acromegaly: A Canadian perspective. Clin. Invest. Med., 2000, *23,* 172-187. – 16. *Peacey, S. R., Toogood, A. A., Veldhuis, J. D. és mtsai:* The relationship between 24-hour growh hormone secretion and insulin-like growth factor I in patients with successfully treated acromegaly: impact of surgery or radiotherapy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86,* 259-266. – 17. *Petersenn, S., Heyens, M., Ludecke, D. K. és mtsai:* Absence of somatostatin receptor type 2A mutations and gip oncogene in pituitary somatotroph adenomas. Clin. Endocrinol., 2000, *52,* 35-42. – 18. *Robbins, R. J.:* Editorial: Depot somatostatin analogs - a new first line therapy for acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, *82,* 15-17. – 19. *Stewart, P. M.:* Current therapy for acromegaly. Trends Endocrinol. Metab., 2000, *11,* 128-132. – 20. *Stewart, P. M., Stewart, S. E., Clark, P. M. S. és mtsa:* Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting, depot injection of octreotid (Sandostatin-LAR). Clin. Endocrinol., 1999, *50,* 295-299. – 21. *Vance, M. L., Harris, A. D.:* Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Arch. Int. Med., 1991, *151,* 1573-1578.

(Szücs Nikolette dr., *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088)

Acromegalia McCune-Albright szindrómában

Tóth Miklós dr.[1], Tőke Judit dr.[2], Kiss Edit dr.[3], Bernád Irén dr.[1], Miheller Pál dr.[1], Szücs Nikolette dr.[1] és Rácz Károly dr.[1]

Semmelweis Egyetem, Budapest, ÁOK II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)[1]
Szent Imre Kórház Budapest, IV. Belgyógyászati Osztály (osztályvezető: Kerényi Zsuzsa dr.)[2]
Budavári Önkormányzat Egészségügyi Szolgálat, Reumatológiai Szakrendelő (vezető: Kovách Gergely dr.)[3]

A McCune-Albright szindróma klasszikus klinikai triászát a polyostoticus fibrosus dysplasia, a tejeskávészerű bőrpigmentáció és többszörös hormonális dysfunctio képezi. A szerzők egy 30 éves férfi kórtörténetét ismertetik, akinek csontrendszeri betegsége 14 éves korában, humerus töréssel kezdődött. A radiológiai vizsgálatok és a csontbiopsia polyostoticus fibrosus dysplasiát igazolt. A csontelváltozások diagnózisa után 14 évvel, a beteg 28 éves korában hormonvizs-

Acromegaly associated with McCune-Albright syndrome. McCune-Albright syndrome is characterized by polyostotic fibrous dysplasia, cafe au lait pigmentation of the skin, and multiple endocrinopathies. The authors report a history of a 30-years-old man who had a pathologic humerus fracture at the age of 14 years. The diagnosis of polyostotic fibrous dysplasia was established by radiologic examinations and bone biopsy. Fourteen years thereafter, active acromegaly

gálatokkal aktív acromegaliát állapítottak meg. A sella-tájéki mágneses rezonancia vizsgálat hypophysis microadenomát mutatott ki. A kiterjedt koponyaalapi csontelváltozások miatt az acromegalia kezelésére hypophysis műtétet nem lehetett végezni. Eredménytelen bromocriptin kezelést követően a betegnél tartós hatású octreotid (Sandostatin LAR, Novartis) kezelést kezdtek. A beteg 12 hónapos követése során a szérum növekedési hormon szint számottevően csökkent, a beteg panaszai enyhültek, azonban a szérum inzulin-szerű növekedési faktor I szint változatlanul magas maradt. A tartós hatású octreotid kezelésre csökkenő szérum növekedési hormon és változatlan inzulin-szerű növekedési faktor I szintek felvetik annak a lehetőségét, hogy McCune-Albright szindrómához társuló acromegaliában a fokozott inzulin-szerű növekedési faktor I képzés legalább részben a növekedési hormontól független mechanismussal jöhet létre.

Kulcsszavak: McCune-Albright szindróma, fibrosus dysplasia, acromegalia, bromocriptin, octreotid

due to a pituitary microadenoma was diagnosed using hormone measurements and pituitary magnetic resonance imaging. Pituitary surgery was refused because of an extensive skull involvement caused by the fibrous dysplasia. After an unsuccessful therapy with bromocriptine lasting three months, long-acting octreotide (Sandostatin LAR, Novartis) treatment was started. After a 12-months course of treatment, serum growth hormone levels markedly decreased, clinical symptoms improved, but serum insulin-like growth factor I levels remained unchanged. These observations that serum insulin-like growth factor I levels failed to reflect the decrease of serum growth hormone concentrations after long-acting octreotide treatment suggest that the increased production of insulin-like growth factor I in patients with acromegaly due to McCune-Albright syndrome may involve mechanism(s) other than increased growth hormone levels.

Key words: McCune-Albright syndrome, fibrous dysplasia, acromegaly, bromocriptine, octreotide

McCune 1936-ban és Albright 1937-ben egymástól függetlenül írták le a polyostoticus fibrosus dysplasia, „café au lait" bőrelváltozás és különböző endokrin túlműködés (pubertás precox, hyperthyreosis, növekedési hormont termelő hypophysis adenoma, autonóm mellékvese hyperplasia, primer hyperparathyreosis) társulásával jellemezhető klinikai tünetegyüttest, amelyet ma McCune-Albright szindrómaként ismerünk (2, 6). A betegség diagnózisának megállapításához a klinikai gyakorlatban a csont-, bőr- és endokrin elváltozások alkotta triászból két komponens jelenléte szükséges.

A McCune-Albright szindrómát az egyedfejlődés korai stádiumában kialakuló szomatikus mutáció okozza. Ezzel magyarázható, hogy később a kifejlődött szerveken/szöveteken belül a mutációt hordozó kóros sejtek monoclonalis populációja mozaikszerűen mutatható ki. A mozaicizmus okozza a kórkép klinikai megjelenésének változatosságát; a csont-, bőr- és endokrin elváltozások jelenléte és súlyossága ugyanis attól függ, hogy mely szövetek érintettek, illetve, hogy ezekben a szövetekben mekkora a mutáns sejtek aránya (15). A mutáció mindhárom csíralemezből származó szövetben jelen lehet (az ectodermalis eredetű hypophysisben és bőrben, az endodermalis eredetű pajzsmirigyben, illetve a mesodermalis eredetű mellékvesében), ami arra, utal, hogy a mutáció a három csíralemez kialakulása előtt jelenik meg (15).

A McCune-Albright szindróma patomechanismusának megértését a betegség-okozó mutációk megismerése tette lehetővé. A kórképben szenvedő betegekben az intracelluláris jelátvitelben kulcsszerepet játszó stimuláló G-fehérje α-alegység ($G_s\alpha$) gén (GNAS1) 201. és 227. kodonjain mutattak ki aminósav cserét eredményező ún. „missense" mutációkat (Arg201His, Arg201Cys, Gln227Leu, Gln227Arg), melyek jelenléte a membrán-receptorhoz kötődő agonista hiányában is a $G_s\alpha$ folyamatos aktivációját, a GTP-áz aktivitás állandó gátlását és az adenilát-ciklász szabályozásán alapuló jelátviteli mechanizmus állandó aktivált állapotát eredményezi. Mai ismereteink szerint a mutáns $G_s\alpha$ (gsp onkogén) a McCune-Albright szindrómára jellemző hormontúltermelés (valamint a hyperplasia és adenoma képződés) közvetlen okozója lehet.

Esetismertetés

A 28 éves férfit 2000 januárjában szisztémás csontbetegség, továbbá endokrin dysfunctio gyanúja miatt irányították a Semmelweis Egyetem ÁOK II. Belgyógyászati Klinika endokrinológiai szakrendelésére. A beteg 14 éves korában jobb oldali humerus törést szenvedett el. Rtg vizsgálattal a humerus diaphysisében cystás elváltozást mutattak ki, amit enucleáltak, majd az üreget autolog és konzerv spongiosával töltötték ki. 17 éves korában a bal radius proximalis részének duzzanata miatt csontbiopsia történt, a histologiai vizsgálat fibrosus dysplasiát igazolt.

A beteg családtagjaiban csont- és endokrin betegség nem fordult elő. A betegnél a pubertas a normális időben zajlott le. Vizsgálatakor a dorsolumbalis gerincfájdalomtól és mérsékelt fokú izzadékonyságtól eltekintve panaszmentes volt. Fizikális vizsgálattal acromegaloid arcvonásokat, nagy és széles tenyeret, vastag ujjakat és a csontelváltozások *(1. ábra)* miatt deformált felső végtagot észleltünk. A beteg testmagassága 175 cm volt. A bőrön nem találtunk tejeskávé foltokat. A rutin kémiai laboratóriumi leletek a normális felső határát háromszorosan meghaladó szérum alkalikus foszfatáz szinten kívül nem mutattak ki kóros eltérést, a szérum

Rövidítések: CT = computer tomographia; GH = növekedési hormon; IGF-I = inzulin-szerű növekedési faktor I; GNAS1 = G-fehérje stimuláló α-alegység gén; $G_s\alpha$ = G-fehérje stimuláló α-alegysége; gsp onkogén = mutáns $G_s\alpha$; MRI = mágneses rezonancia vizsgálat

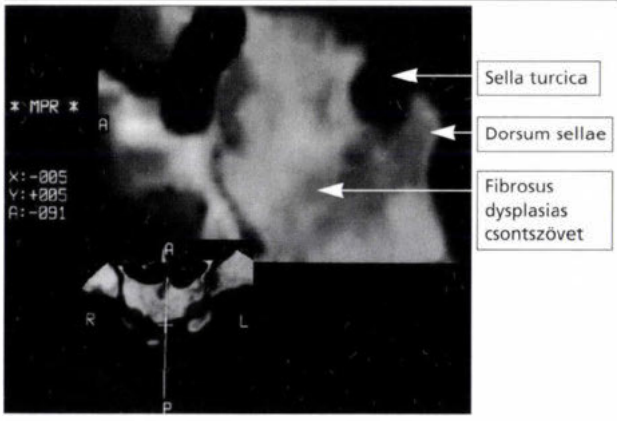


1. ábra: Az alkar rtg felvételen a radius és az ulna diaphysisben és metaphysisben számos több rekeszes cystosus elváltozás látható, a diaphysisek felfújtnak tűnnek

kálcium, phosphat és parathormon koncentrációk normálisak voltak.

Rtg vizsgálattal fibrosus dysplasiának megfelelő kiterjedt csontelváltozásokat találtunk: a felső végtag hosszú csöves csontjain multifocalisan több rekeszes cystosus elváltozások, a koponyaboltozat csontjain kiterjedt, térképszerű, inhomogén sclerotikus foltos szerkezet és ezen belül cystosus felritkulások ábrázolódtak, a corticalis állomány felrostozódott, kiszélesedett és elmosódott volt. A koponya rtg és computer tomographiás (CT) vizsgálat a sella turcica kimélyülését és a környező csontstrukturák átépülését mutatta ki, CT vizsgálattal a sinus sphenoidalet nem lehetett azonosítani *(2. ábra)*. A csontscintigraphia a koponyaboltozat csontjain kóros, térképszerű izotóp-dúsulást, a thoracalis IV. és VIII. csigolyák középső részein szintén izotóp-dúsulást ábrázolt.

A reggel 8–10 óra között végzett hormonvizsgálatok magas szérum növekedési hormon (25,4 és 17,6 ng/ml között, normális: < 5 ng/ml) és inzulin-szerű növekedési factor 1 szinteket (588 ng/ml, normális: < 400 ng/ml) mutattak ki. P os glukóz terhelés (75 g) után a szérum növekedési hormon (GH) koncentráció paradox módon emelkedett. Az octreotid teszt (Sandostatin, Novartis, 100 µg subcutan) során a szérum GH szint a kiindulási 31,7 ng/ml-ről 2,8 ng/ml-re csökkent. A szérum prolactin szint enyhén emelkedett volt (36 ng/ml, normális: < 15 ng/ml). A további hormonvizsgálatok alapján a hypophysis-pajzsmirigy, hypophysis-mellékvese és hypophysis-gonad tengely működése normális volt. A hypophysis mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) 6–7 mm-es intraselláris microadenomára gyanús elváltozást mutatott ki.



2. ábra: A CT vizsgálat sella turcica kimélyülését mutatja. A sinus sphenoidale nagy részét szabálytalan csontszövet tölti ki, a dorsum sellae is jelentősen átépült

Kettős energiájú rtg-photon absorptiometria enyhe osteopeniát igazolt (lumbalis gerinc t-score −1,06, bal combnyak t-score −0,54). A szérum csontmarker vizsgálat mind a csontlebontást jelző β-CrossLaps (1,5 ng/ml, normális < 0,3 ng/ml), mind a csontépítést jelző osteocalcin koncentrációk (256 ng/ml, normális: 11–46 ng/ml) emelkedését mutatta ki.

Az acromegalia és a polyostoticus fibrosus dysplasia társulása alapján a McCune-Albright szindróma diagnózisát állapítottuk meg. A koponyaalapi csontok fibrosus dysplasiája okozta kiterjedt strukturális elváltozások miatt a GH-termelő hypophysis microadenoma sebészi eltávolítását az idegsebész véleménye szerint sebészileg nem lehetett elvégezni, ezért gyógyszeres kezelést kezdtünk. Fokozatos dózis-növelést követően 3 hónapig napi 5 mg dózisban bromocriptin tabl.-t adtunk (a gyógyszeradag további növelését a beteg nem tolerálta); a kezelés alatt a szérum prolactin szint normalizálódott, de a szérum GH és IGF-I szintek változatlanul magasak maradtak. A bromocriptin kezelés felfüggesztése és a subcutan octreotid szérum GH szintet csökkentő hatásának igazolása után a betegnél tartós hatású octreotid (Sandostatin LAR, Novartis, 4 hetente 20 mg intramuszkulárisan) kezelést kezdtünk. A kezelés első éve alatt a szérum GH szint számottevően csökkent, bár a normális érték felett maradt (8 szérum GH vizsgálat átlaga: 8.8 ng/ml). A jelentősen csökkent szérum GH koncentráció ellenére a szérum IGF-1 szint nem csökkent (7 szérum IGF-I vizsgálat átlaga: 801 ng/ml). Az octreotid-kezelés során a szérum beta-CrossLaps és osteocalcin koncentrációk nem változtak. 2001. decemberétől a tartós hatású octreotid dózisát 4 hetente 30 mg-ra növeltük.

Megbeszélés

A McCune-Albright szindróma endokrinológiai részjelenségeként előforduló acromegalia kivételesen ritka, tudomásunk szerint a jelen tanulmányban leírt eset a Magyarországon felismert első acromegaliát okozó McCune-Albright szindróma. Betegünkben a GH túltermelés és annek klinikai tünetei fiatal

felnőttkorban, a fibrosus dysplasia diagnózisának megállapítását követően alakultak ki. Az acromegalia pontos kezdetét a részletes anamnezis alapján nem lehetett megállapítani, azonban a gigantismus hiánya miatt feltehetően a hosszú csöves csontok csontosodási vonalának záródását követően alakult ki. Egyes szerzők típusosnak tartják, hogy a McCune-Albright szindrómához társuló acromegalia diagnózisát évekkel a fibrosus dysplasiás elváltozások kialakulása után állapítják meg (3). Betegünkben nem alakult ki korai nemi érés és a bőrtünetek is hiányoztak, de ezeknek az elváltozásoknak a hiánya a korábbi esetleírások szerint nem tekinthető szokatlannak (1, 5).

A McCune-Albright szindrómához társuló acromegalia ritka előfordulása miatt nem ismert, hogy ilyen esetekben az acromegalia várható klinikai lefolyása és a terápia várható eredményessége különbözik-e az egyéb veleszületett (pl. multiplex endokrin neoplasia 1. típusa) vagy sporadikus előfordulású acromegaliás esetekétől. Az acromegalia elsőként választandó kezelése sebészi, a hypophysis adenoma műtéti eltávolítását azonban gyakran megnehezíti, vagy lehetetlenné teszi a koponyaalapi csontokon kialakult fibrosus dysplasia (3, 11). Az intraselláris hypophysis microadenomák eltávolítására alkalmazható transsphenoidalis hypophysis műtétet betegünkben sem lehetett elvégezni a sella-tájékot és a sinus sphenoidalet magába foglaló fibrosus dysplasiás elváltozás miatt. McCune-Albright szindrómához társuló acromegaliában a hypophysis sugárterápia alkalmazásáról kevés adat ismert. Esetünkben az intraselláris microadenoma kis mérete és invazív jellegének hiánya, illetve betegünk fiatal kora miatt sugárkezelést nem javasoltunk. Családtervezés előtt álló betegünknél fontos szempontnak tartottuk a sugárkezelés hosszútávú mellékhatásainak, elsősorban a secunder hypogonadismus kialakulásának veszélyét.

Acromegaliás betegekben a hypophysis GH termelésének gátlására dopamin agonista és somatostatin-analóg készítményeket alkalmazunk (4, 9, 10, 14). A McCune-Albright szindrómához társuló acromegalia gyógyszeres kezelésével foglalkozó néhány, kis esetszámot magába foglaló tanulmány szerint mind a dopamin agonista bromocriptin, mind a somatostatin-analóg octreotid kevésbé hatékony, mint sporadicus acromegaliás esetekben (3, 5, 7, 13, 12). Betegünkben a bromocriptin kezelés hatástalannak bizonyult. A tartós hatású octreotid 4 hetente 20 mg dózisban alkalmazva jelentősen csökkentette, bár nem normalizálta a szérum növekedési hormon szinteket, jelezve, hogy a GH-termelő hypophysis adenoma octreotiddal gátolható somatostatin receptorokat tartalmaz.

A jelentősen csökkenő szérum GH szintekkel ellentétben betegünkben a tartós hatású octreotid nem csökkentette a szérum IGF-I szinteket. A szérum GH szint csökkentésére nem reagáló, fokozott IGF-I képzés pontos okát nem ismerjük, azonban nem zárható ki, hogy betegünkben a fokozott IGF-I termelés a GH-tól független mechanismus(ok) következménye is lehet. Lehetséges, hogy McCune-Albright szindrómában a gsp onkogén mutációk olyan sejteken is jelen lehetnek, melyek IGF-I-et termelnek; ebben az esetben a szérum GH szint csökkenésekor az IGF-I képzés változatlanul magas maradhat a jelátvivő rendszer konstitutiv aktivációja miatt. GH receptor antagonistát (pegvisomant) (8) tudomásunk szerint McCune-Albright szindrómához társuló acromegaliában még nem alkalmaztak, ezért az IGF-I termelés konstitutiv aktivációjára vonatkozó feltételezés további bizonyításra szorul. Nem hagyható figyelmen kívül azonban, hogy betegünkben a tartós hatású octreotid kezelésre nem csökkenő szérum IGF-I szinteket a kezelésre csökkenő, de a normálisnál magasabb szérum GH szintek okozhatták, ezért a gyógyszer adagját 1 éves kezelés után 4 hetente 30 mg-ra növeltük.

Összefoglalva, esetünk a Magyarországon felismert első acromegaliát okozó McCune-Albright szindróma. Az esetismertetés a ritka előfordulású endokrin manifesztáció kezelésének nehézségeit mutatja be.

IRODALOM: 1. *Abs, R., Beckers, A., Van de Vyver, F. L. és mtsai:* Acromegaly, multinodular goiter and silent polyostotic fibrous dysplasia. A variant of the McCune-Albright syndrome. J. Endocrinol. Invest., 1990, *13,* 671-675. – 2. *Albright, F., Butler, A. M., Hampton, A. O. és mtsa:* Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. N. Engl. J. Med., 1937, *216,* 727-746. – 3. *Chanson, P., Dib, A., Visot, A. és mtsa:* McCune-Albright syndrome and acromegaly: clinical studies and responses to treatment in five cases. Eur. J. Endocrinol., 1994, *131,* 229-234. – 4. *Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P. és mtsai:* Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotid on hormone levels and tumor mass in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86,* 2779-2786. – 5. *Cremonini, N., Graziano, E., Chiarini, V. és mtsai:* Atypical McCune-Albright syndrome associated with growth hormone-prolactin pituitary adenoma: natural history, long-term follow-up, and SMS 201-995-bromocriptine combined treatment results. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, *75,* 1166-1169. – 6. *McCune, D. J:* Osteitis fibrosa cystica; the case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. Am. J. Dis Child., 1936, *52,* 743-744. – 7. *Cuttler, L., Jackson, J. A., Saeed uz-Zafar, M. és mtsai:* Hypersecretion of growth hormone and prolactin in McCune-Albright syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1989, *68,* 1148-1154. – 8. *Herman-Bonert, V. S., Zib, K., Scarlett, J. A. és mtsa:* Growth hormone receptor agonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85,* 2958-2961. – 9. *Jenkins, P. J., Akker, S., Chew, S. L. és mtsai:* Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. Clin. Endocrinol., 2000, *53,* 719-724. – 10. *Newman, C. B., Melmed, S., George, A. és mtsai:* Octreotide as primary therapy for acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83,* 3034-3040. – 11. *Premawardhana, L. D., Vora, J. P., Mills, R. és mtsa:* Acromegaly and its treatment in the McCune-Albright syndrome. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 1992, *36,* 605-608. – 12. *Sakaki, S., Yokoyama, S., Mamitsuka, K. és mtsai:* A case of pituitary adenoma associated with McCune-Albright syndrome. Pituitary, 1999, *1,* 297-302. – 13. *Sherman, S. I., Ladenson, P. W.:* Octreotide therapy of growth hormone excess in the McCune-Albright syndrome. J. Endocrinol. Invest., 1992, *15,* 185-190. – 14. *Stewart, P. M., Stewart, S. E., Clark, P. M. S. és mtsa:* Clinical and biochemical response following withdrawal of a long-acting, depot injection form of octreotide (Sandostatin-LAR) Clin. Endocrinol., 1999, *50,* 295-299. – 15. *Weinstein, L. S., Shenker, A., Gejman, P. V. és mtsai:* Activating mutations of stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N. Engl. J. Med., 1991, *325,* 1688-1695.

(Tóth Miklós dr., *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088)

Thyreotrop hormont szekretáló hypophysis adenomák diagnosztikája és kezelése öt eset kapcsán

Szabolcs István dr.[1], Czirják Sándor dr.[2], Hubina Erika dr.[1], Góth Miklós dr.[1], Tarkó Mihály dr.[3], Bakó Barna dr.[3], Konrády András dr.[4], Pátkay József dr.[5], Kovács László dr.[1], Görömbey Zoltán dr.[1], Radácsi Andrea dr.[1], Kovács Gábor dr.[1] és Szilágyi Géza dr.[1]

Országos Gyógyintézeti Központ, Belgyógyászati Osztály Endokrinológia Szakprofil (vezető: Szabolcs István dr.)[1]
Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet (főigazgató: Nyáry István dr.)[2]
BAZ-megyei Kórház, Miskolc (igazgató: Csiba Gábor dr.)[3]
Jávorszky Ödön Kórház, Vác (igazgató: Bodnár Attila dr.)[4]
Szent Panteleon Kórház, Dunaújváros (igazgató: Máté-Kasza László dr.)[5]

A szerzők négy férfi és egy nőbetegben észleltek thyreotrop hormont szekretáló hypophysis adenomát. A diagnózist az emelkedett szérum pajzsmirigyhormon szintek mellett a mérhető tartományban lévő szérum thyreotrop hormon szint és a hypophysis adenoma kimutatása (2 esetben microadenoma, 3 esetben macroadenoma) alapján állapították meg. Thyreotrop releasing hormon adását követően a szérum thyreotrop hormon szint emelkedés hiánya (2/4 esetben) és az emelkedett szérum alfa-alegység szint (2/3 esetben) kevésbé volt diagnosztikus. Subcutan adott 100 μg octreotid (Sandostatin, Novartis) minden esetben jelentősen csökkentette a szérum thyreotrop hormon szintet és három betegben a műtét előtt alkalmazott somatostatin-analóg kezelés (2 betegnél depó készítmény) euthyreotikus státuszt eredményezett. Egy betegben a macroadenoma eltávolítását követően is fennmaradt a centrális hyperthyreosis, míg végül postoperatív hypophysis irradiatio, illetve somatostatin-analóg kezelés után a beteg euthyreotikussá vált. További három operált beteg a műtétet követően euthyreotikussá vált. Az esetek a thyreotrop hormont termelő hypophysis adenoma diagnosztikájának és terápiájának korszerű lehetőségeit példázzák.

Kulcsszavak: thyreotrop hormon, hypophysis tumor, somatostatin-analóg

Thyrotropin secreting pituitary adenomas: report of five cases. The authors report five cases of thyrotropin secreting pituitary adenomas (4 males and 1 female) in whom the diagnosis was established by a combined occurrence of elevated serum free thyroid hormone levels and measurable serum thyrotropin concentration, as well as by visualisation of the pituitary adenomas using magnetic resonance imaging (pituitary microadenoma in two and macroadenoma in three cases). Other tests were less diagnostic: only two out of 4 patients proved to be non-responders during testing with thyrotropin releasing hormone, and serum alpha subunit was elevated in only 2 out of 3 cases. There was a significant decrease of serum thyrotropin concentration in all of the four patients tested by 100 μg octreotide (Sandostatin, Novartis). Somatostatin-analogue treatment (slow release preparation in two cases) restored euthyroidism in all three cases treated prior to surgery. In one case the hyperthyroidism persisted after surgery of the macroadenoma, but irradiation of the pituitary area and subsequent somatostatin-analogue treatment resulted finally in a complete cure (euthyroidism and no tumor remnant). In the three other operated patients surgery resulted in euthyroidism. These cases demonstrate the variety of diagnostic and therapeutical modalities in the management of thyrotropin secreting pituitary adenomas.

Key words: thyreotrop hormone, pituitary adenoma, somatostatin-analogue

A hypophysis adenomák mintegy 1%-a szekretál klinikailag szignifikáns mennyiségű thyreotrop hormont (TSH) (7). A folyamatos TSH stimuláció strúmát és hyperthyreosist eredményez. A diagnózis igen egyszerű; sarkköve – mint az endokrinológiában annyiszor – a feed-back hiánya. Ha hyperthyroxinaemia esetén a TSH nem szupprimált, akkor a pajzsmirigy fokozott hormontermelése nem primer, nem immun-hyperthyreosis vagy pajzsmirigy autonómia következménye. A differenciál-diagnosztikában elsősorban a pajzsmirigyhormon rezisztenciától különítendő el. Hasonló hormonszint konstellációt okozhat, ha a hypothyreotikus beteg nem szedi rendszeresen a thyroxint, de az esedékes vérvétel előtt – félvén orvosa intelmeitől – dupla adagot vesz be. A nem pajzsmirigy eredetű megbetegedés (non-thyroidal illness) enyhébb eseteiben, valamint hyperbilirubinaemia, hypalbuminaemia, emelkedett szabadzsírsav szint és heparin kezelés esetén a thyroxinnak a kötőfehérjéről való leszorítása miatt mérsékelt hyperthyroxinaemia jelentkezik szupprimált TSH nélkül. Az anamnesis, illetve a beteg általános állapotának ismerete megkönnyíti ezeknek az állapotoknak az elkülönítését a sokkal ritkább TSH-szekretáló hypophysis adenomáktól.

Rövidítések: ACTH = corticotropin; FSH = folliculus stimuláló hormon; FT3 = szabad trijódthyronin; FT4 = szabad thyroxin; GH = növekedési hormon; GnRH = gonadotropin releasing hormon; HCG = humán choriogonin; LH = luteotrop hormon; MRI = mágneses rezonancia vizsgálat; RIA = radioimmunoassay; SHBG = sexual hormon kötő globulin; TRH = thyreotrop releasing hormon; TRIAC = tetrajódecetsav; TSH = thyreotrop hormon

1. táblázat: Thyreotrop hormont szekretáló hypophysis adenomás betegek (4 férfi, 1 nő) hypophysis műtét előtti klinikai és laboratóriumi adatainak összegzése

Életkor	36–55 év (átlag 47)
Pajzsmirigy anamnézis időtartama	0–15 év (átlag 3)
Előzetes strúmaműtét	1 beteg
Pajzsmirigy térfogat (ultrahanggal a normális térfogat férfiban 25, nőben 18 ml alatt)	20–57 ml (átlag 33)
Hypophysis tumor (MRI vizsgálat)	3 betegben macroadenoma, 2 betegben microadenoma
Szérum TSH (normális: 0,3–4,0 mU/l)	6,3–16,8 mU/l (átlag 6,7)
Szérum szabad thyroxin (FT4) (normális: 9,9–20 pmol/l)	23–289 pmol/l (átlag 63)
Szérum szabad trijódthyronin (FT3) (normális: 4,5–9,0 pmol/l)	4,6–81 pmol/l (átlag 13)
Szérum sexhormon kötő fehérje (SHBG) (normális: férfiban 14–70, nőben 20–100 ng/ml)	3 közül 2 betegben emelkedett
Egyéb hormonális eltérés	2 betegben emelkedett szérum IGF-1 szint
Thyreotrop hormon releasing hormon (TRH) teszt: szérum TSH 0, 30, 60 percben	4 közül 2 betegben szignifikáns emelkedés (csúcs TSH > 200%), 1 betegben negatív
Alfa-alegység (normális: 1U/l alatt)	0,8–3,4 U/l (átlag 3,1)
Szérum TSH változása octreotid teszt (100 μg sc) után *(1. ábra)*	4 közül 3 betegben a szérum TSH a normális tartományba került
Szérum alfa-alegység változása octreotid teszt (100 μg sc) után *(2. ábra)*	2 közül 1 betegben csökkent, de nem került a normális tartományba

A TSH-szekretáló hypophysis adenomák terápiája általában műtéti, de somatostatin-analóg kezelés is hatásos lehet. Jól példázza ezt az első közölt hazai eset: Tóth és munkatársai (1994) macroadenomás betegében a tumor radikális eltávolítása nem volt lehetséges, de postoperativ somatostatin-analóg kezeléssel a beteget egyensúlyban lehetett tartani (18).

Az alábbiakban öt TSH-szekretáló hypophysis adenomás esetünk kapcsán elemezzük a betegség klinikumát, a diagnosztikai módszerek értékét és a terápia hatékonyságát.

Betegek és módszerek

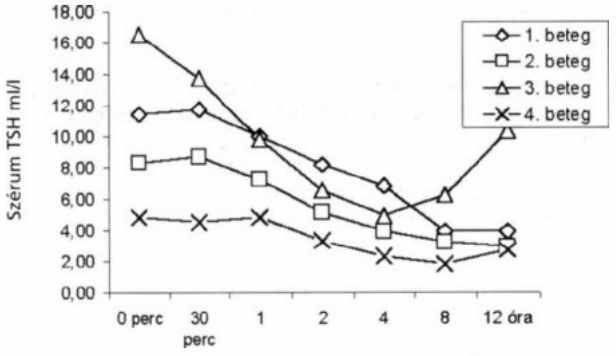
A betegek legfontosabb klinikai paramétereit az *1. táblázat* összegzi. A hormonvizsgálatokat a kereskedelmi forgalomban beszerezhető diagnosztikai készletekkel végeztük, a normális tartományokat az *1. táblázat* tartalmazza.

A betegeknél részletes hypophysis hormonvizsgálatokat végeztünk. Ennek során a thyreotrop releasing hormon (TRH) (200 μg), gonadotropin releasing hormon (GnRH) (100 μg), valamint inzulin (0,1E/testsúlykilogramm) intravénás adása előtt (–15, 0 perc) és után (15, 30, 60, 120 perc) mértük a szérum növekedési hormon (GH), corticotropin (ACTH), kortizol, TSH, prolactin, luteotrop hormon (LH) és folliculus-stimuláló hormon (FSH) szinteket.

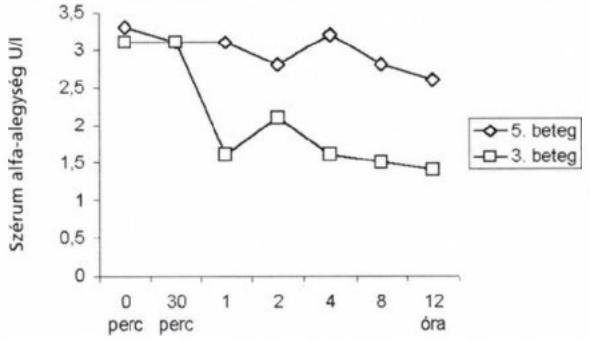
A hypophysis képalkotó vizsgálatára minden esetben mágneses rezonancia (MRI) vizsgálatot végeztünk; T1 és T2 súlyozású felvételek készültek, kontrasztanyagként iv. gadoliniumot adtunk. A pajzsmirigy nagyságát és szerkezetét ultrahang vizsgálattal mértük.

Eredmények

Az *1. táblázatból* látható, hogy a diagnózis megállapításához a legfontosabb segítséget a szérum TSH, szabad thyroxin (FT4) és szabad trijódthyronin (FT3) koncentrációk mérése (valamennyi esetben mérhető TSH érték emelkedett perifériás hormon szintek mellett) valamint az MRI adta (valamennyi esetben macro- vagy microadenoma). A TSH-szekretáló hypophysis adenoma diagnosztikájában használatos egyéb tesztek kevésbé voltak diagnosztikusak: a TRH teszt során csak két esetben észleltük a TSH-szekretáló hypophysis adenomára jellegzetes hiány-



1. ábra: Szérum TSH szintek változása octreotid teszt során (100 μg sc.) 4 TSH-szekretáló hypophysis adenomás betegben



2. ábra: Szérum alfa-alegység szintek változása octreotid teszt során (100 μg sc.) 2 TSH-szekretáló hypophysis adenomás betegben. (Alfa-alegység normális koncentráció: 1 U/l alatt)

zó TSH választ, az alfa-alegység egy esetben normális volt, háromból egy esetben a szérum sexual hormon kötő globulin (SHBG) szintje is normális volt. Az octreotid teszt során *(1. és 2. ábrák)* valamennyi esetben szignifikánsan csökkent a szérum TSH szint (bár egy esetben nem érte el a normális tartományt), a szérum alfa-alegység szint octreotidra azonban két esetből csak egyben csökkent. Egy betegnél a T3-analóg tetrajódecetsav (TRIAC) tartós per os kezeléssel kíséreltük meg a hypophysis tumor TSH termelésének csökkentését, azonban a kezelés eredménytelen volt (szérum TSH 3,2mU/l, összthyroxin 198 nmol/l, utóbbi normális felső határa 160 nmol/l). Az egyéb hypophysis trop-hormon szintek nem mutattak eltérést.

Három betegünk részesült a hypophysis adenoma eltávolítása előtt somatostatin-analóg kezelésben. Egy férfibeteg 8 mm-es microadenomája hathónapos somatostatin-analóg depot kezelést követően megkisebbedett (1. számú beteg), egy másik férfibeteg macroadenomája kéthónapos octreotid 3 × 200 μg/nap kezelésre nem reagált (3. számú beteg), míg egy nőbeteg 4 mm-es microadenomája hathónapos somatostatin-analóg depó kezelést követően eltűnni látszott, ám a kezelés befejeztét követően a centrális hyperthyreosis visszatért, a kontroll MRI során a microadenomát ismét észlelték, ezért ez a beteg is műtétre került (5. számú beteg). A TSH és FT4 értékek mindhárom betegnél már egyhónapos gyógyszeres kezelés után normalizálódtak.

Négy betegnél transsphenoidalis hypophysis adenomectomia történt. Ötödik betegünk közvetlenül műtét előtt áll. A postoperativ nyomonkövetés eddig három esetben három év, egy esetben 7 év volt. Egy betegünknél (3. számú beteg) a hypophysis macroadenoma eltávolítását követően hypophysis elégtelenség (centrális hypogonadismus, hyposomatotropinismus, hypadrenia és diabetes insipidus) jelentkezett, a centrális hyperthyreosis azonban perzisztált. Ezért a műtétet követő évben a beteg a hypophysis régióra 45 Gy besugárzást kapott, majd fél évig somatostatin-analóg depó kezelésben részesült. Két évvel a műtét után a beteg euthyreotikus állapotba került, amely azóta is (5 éve) tart, somatostatin-analóg kezelésre sincs szükség. Három beteg a műtét után (a műtéti előkészítés céljából adott thyreostatikus kezelés elhagyása után) euthyreotikussá vált és maradt a megfigyelési időszak három éve során. Közvetlenül a műtét után egyetlen esetben sem észleltünk normális alatti szérum TSH értéket, sőt egy betegnél (5. számú beteg) a TSH szint a műtét után átmenetileg jelentősen megemelkedett; a 4 mm-es microadenoma eltávolítása után néhány nappal a szérum TSH 52,0 mU/l volt, míg korábban 6–8 mU/l között volt. Feltételezzük, hogy a microadenoma eltávolítása után észlelt TSH release a normális TSH-szekretáló sejtek válasza lehetett a műtét előtti thyreostatikus kezelés okozta hypothyreosisra.

A postoperativ kontroll hypophysis MRI egyik betegnél sem mutatott ki szignifikáns reziduális tumort.

Megbeszélés

Az első TSH-szekretáló hypophysis daganatot Jailer és Holub 1960-ban írták le (12), a TSH aktivitást a szerzők még bioassay-vel mérték. TSH radioimmunoassay-vel (RIA) végzett méréssel Hamilton közölte az első esetet 1970-ben (11). A betegségért felelős chromofob adenoma szomatikus mutáció következménye. Igen ritka előfordulású; nagy hypophysis adenoma szériákban általában 1% alatti (7). Eddig mintegy 300 esetet közöltek. A szenzitív TSH mérések elterjedése óta a diagnózis viszonylag egyszerű, korábban azonban a betegek jelentős része hosszas anamnezissel rendelkezett; a betegek kb. egyharmadában pajzsmirigy műtétet végeztek, vagy radiojóddal kezelték a hyperthyreosist. Egyik betegünk 15 éves anamnézise és a korábbi pajzsmirigy resectio is ezt példázza. A betegség a 30–60 éves korosztályban a leggyakoribb (1). Saját betegeink az első jelentkezéskor 36–55 évesek voltak. Az előzetes pajzsmirigy ablatio (hasonló mechanizmussal, mint Nelson szindrómában a kétoldali adrenalectomia) a hypophysis tumor progressziójához vezet. Az 1996-ig közölt esetek metaanalízise azt mutatta, hogy előzetes pajzsmirigy ablatio esetén az invazív vagy extrasellarisan terjedő macroadenomák aránya 81%, míg a pajzsmirigy ablatio nélküli esetekben 66% volt (1).

A diagnosztika alapja, hogy emelkedett perifériás hormonszintek mellett a szérum TSH a mérhető tartományban van. A szérum TSH szint nem feltétlenül magas, a fenti metaanalízis szerint az esetek 26 %-ában nem emelkedett (1). Feltehető, hogy az alig emelkedett szérum TSH szint azért okoz jelentős perifériás hormonszint emelkedést, mert a TSH-szekretáló hypophysis adenoma által termelt TSH biológiailag aktívabb (1, 3). Egyik férfibetegünknél 6,3 mU/l szérum TSH mellett a szérum FT4 289 pmol/l volt (4. számú beteg). A betegségre a TSH, FSH, LH és HCG molekulában közös alfa-alegység relatív túlsúlya jellemző. TSH-szekretáló hypophysis adenomás betegek 80%-ában a szérum alfa-alegység/TSH moláris arány 1-nél magasabb (1).

A pajzsmirigyhormon hatás közismert szöveti markere, az SHBG szérum szintje a betegek 80%-ában magasabb (1). Saját három esetünk közül kettőben észleltünk magasabb szérum SHBG szintet. Ennek a differenciál-diagnosztikában van jelentősége, ugyanis a veleszületett pajzsmirigyhormon rezisztencia szindróma részleges formájában, amelyben szintén centrális hyperthyreosis van, az SHBG általában nem magas (rezisztencia van a májban és a hypophysisben, de nincs a szívben). Pajzsmirigyhormon rezisztenciában az alfa-alegység/TSH arány nem emelkedett. Az elkülönítésben azonban elsősorban az segít, hogy a hormonrezisztencia családi halmozódású kórkép és nem jár hypophysis tumorral, legfeljebb hyperplasiával (1).

TSH-szekretáló hypophysis adenoma mellett szól, ha a TSH szekréció nem provokálható TRH adásával, azonban a szérum TSH szint emelkedése nem zárja

ki a betegséget (7, 16), Ezt saját négy esetünkben végzett tesztek is példázzák. Ritkán a TSH-szekretáló hypophysis adenoma más adenohypophysis hormont is szekretál, ilyen esetekben a betegséghez leginkább acromegalia társul (10, 17).

A TSH-szekretáló hypophysis adenoma első választandó terápiája a transsphenoidalis műtéttel történő teljes eltávolítás (1, 15, 17). A gyógyulás kritériuma a teljes tumoreltávolítás és a hyperthyreosis megszűnése, a javulásé a hormonszintek normalizálódása. A tumor teljes eltávolítása mellett szól, ha a közvetlen postoperatív szakban alacsonnyá válik a szérum TSH koncentráció (14). A régebbi közlések metaanalízise szerint (1) a TSH-szekretáló hypophysis adenomák kétharmada gyógyult vagy javult a sebészi beavatkozás következtében és a postoperativ besugárzás nem javította lényegesen az eredményeket. Egy újabban közölt szériában a gyógyulási arány már 75–100%-os volt (6). Saját anyagunkban a sebészi eredmény jónak mondható: négy betegből három gyógyult (két microadenoma és egy macroadenoma), a negyedik betegnél pedig a besugárzás, illetve a somatostatin-analóg kezelés után stabilizálódott az euthyreosis.

A TSH-szekretáló hypophysis adenoma sejteken a somatostatin receptorok jelenléte miatt (melyek mennyisége kevesebb, mint az acromegaliát okozó daganatok sejtjein) (4) a betegség somatostatin-analógokkal is kezelhető. Chanson és Warnet 21 betegéből 20 esetben 50–100 mg sc. octreotid után a szérum TSH szignifikáns mértékben csökkent (9), magunk ugyanezt észleltük négy betegünknél.

Irodalmi metaanalízis szerint 73 TSH-szekretáló hypophysis adenomás beteg 79%-ában a tartós sc. octreotid kezelés normalizálta a szérum TSH értéket és a betegek 52%-ában csökkent, bár általában nem jelentősen a tumor mérete is. A tartós kezelés során a betegek 10%-ában az octreotid hatásvesztése alakult ki (1).

A 2-4 hetente adott, a beteg számára sokkal kényelmesebb és a mellékhatások (elsősorban gasztrointesztinális) szempontjából is előnyösebb somatostatin-analóg depó készítmények (slow release octreotid és lanreotid) a sc. octreotid kezeléshez hasonlóan normalizálták a szérum TSH szintet, de nem csökkentették a tumor méretét (8, 13). Ezért valószínűleg kivételes, hogy egyik microadenomás betegünknél a műtét előtti hathónapos somatostatin-analóg depó kezelés csökkentette a tumor méretét.

A fentiek alapján a somatostatin-analóg kezelésnek helye van a TSH-szekretáló hypophysis adenomás betegek preoperativ és postoperativ ellátásában. A preoperativ szakban a somatostatin-analóg kezelés azért előnyösebb a thyreostatikus kezelésnél, mert úgy szűnteti meg a hyperthyreosist, hogy nem aktiválja, hanem szupprimálja a tumor proliferativ hajlamát. Ha somatostatin-analóggal végezzük a műtéti előkészítést, a postoperativ szakban az esetleges tumor-recidiva a pajzsmirigyfunkció mérésével egyszerűen monitorozható. Ez kevésbé lehetséges, ha a műtét előtt a hyperthyreosis miatt pajzsmirigy ablatiot végeznek. A postoperatív ellátásban a somatostatin-analóg azoknál a betegeknél hasznos, akiknél a sebészi, esetleg sebészi és radioterápiás ellátás nem hoz gyógyulást (1, 8, 13). Ma még nem mondhatjuk, hogy a somatostatin-analóg kezelés a sebészeti ellátás alternatívája, de saját tapasztalatunk alapján is alkalmas a TSH-szekretáló hypophysis adenoma okozta centrális hyperthyreosis tartós kezelésére.

IRODALOM: 1. *Beck-Peccoz, P., Brucker-Davis, F., Persani, L. és mtsai:* Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr. Rev., 1996, *17*, 610-638. – 2. *Beck-Peccoz, P., Piscitelli, G., Amr, S. és mtsai:* Endocrine, biochemical and morphological studies of a pituitary adenoma secreting growth hormone, thyrotropin (TSH) and α-subunit: Evidence for secretion of TSH with increase of bioactivity. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1986, *62*, 704-711. – 3. *Beck-Peccoz, P., Persani, L.:* Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. Eur. J. Endocrinol., 1994, *131*, 331-340. – 4. *Bertherat, J., Brue, T., Enjalbert, A. és mtsai:* Somatostatin receptors in thyrotropin secreting pituitary adenomas: comparison with the inhibitory effects of octreotide upon in vivo and in vitro hormonal secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1992, *75*, 540-546. – 5. *Bevan, J. S., Esiri, M. M., Loveridge, N. és mtsai:* TSH secreting pituitary adenoma: case report, characterization of TSH and tumor cell perifusion. J. Endocrinol., 1985, *104*, Suppl. 51. – 6. *Bruckner-Davis, F., Oldfield, E. H., Skarulis, M. C. és mtsai:* Thyrotropin secreting pituitary tumors: Diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1999, *84*, 476-486. – 7. *Buchfelder, M., Fahlbusch, R.:* Thyrotroph Adenomas. In Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. Szerk: Thapar, K., Kovács, K., Scheiterhauer, B. W., Lloyd R. V. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2001, 333-342 old. – 8. *Caron, P., Arlot, S., Bauters, C. és mtsai:* Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. J.Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 2849-2853. – 9. *Chanson, P., Warnet, A.:* Treatment of thyroid-stimulating hormone secreting pituitary adenomas with octreotide. Metabolism, 1992, *41 Suppl. 2*, 62-65. – 10. *Faglia, G., Beck-Peccoz, P., Piscitelli, G., és mtsa:* Inappropriate secretion of thyrotropin by the pituitary. Horm. Res., 1987, *26*, 79-99. – 11. *Hamilton, C. R., Adams, L. C., Maloof, F.:* Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenomas. N. Eng. J. Med., 1970, *283*, 1077-1080. – 12. *Jailer, J. W., Holub, D. A.:* Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. Am. J. Med., 1960, *28*, 497-500. – 13. *Kuhn, J. M., Arlot, S. Lefebvre, H. és mtsai:* Evaluation of the treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85*, 1487-21491. – 14. *Losa, M., Giovenelli, M., Persani, L. és mtsai:* Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituzitary adenomas. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, *81*, 3084-3090. – 15. *Mc Cutcheon, I. E., Weintraub, B. D., Oldfield, E. H.:* Surgical treatment of thyrotropin secreting adenomas. J. Neurosurg., 1990, *73*, 674-683. – 16. *Refetoff, S., Weiss, R. E., Usala, S. J.:* The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr. Rev., 1993, *14*, 348-399. – 17. *Smallridge, R. C.:* Thyrotropin-secreting piuitary tumors. Diagnostic and therapeutic considerations. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 1987, *16*, 765-792. – 18. *Tóth, M., Rácz, K., Kiss R. és mtsai:* Thyreoidea stimuláló hormont termelő hypophysis adenoma. Orv. Hetil., 1994, *135*, 2709-2712.

(Szabolcs István dr., *Budapest*, Szabolcs u. 33-35. 1135
e-mail:szabolcs@hiete.hu)

Octreotid kezelés multiplex endokrin neoplasia 1. típusában

Valkusz Zsuzsanna dr.[1], Gáspár László dr.[1], Julesz János dr.[1] és Pávics László dr.[2]

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Endokrinológiai Önálló Osztály és Kutató Laboratórium (vezető: Julesz János dr.)[1]
Nukleáris Medicina Intézet (vezető: Pávics László dr.)[2]

A multiplex endokrin neoplasia és hyperplasia több endokrin szerv daganatos vagy diffúz megnagyobbodását jelenti. A multiplex endokrin neoplasia 1-es típusában a mellékpajzsmirigy, a hasnyálmirigy szigetsejtek és az agyalapi mirigy elülső lebeny hyperplasiája illetve neoplasiája társul. A szerzők két beteg történetét ismertetik, akiknél emelkedett szérum parathormon és gastrin szinteket, mellékpajzsmirigy szcintigráfiával mellékpajzsmirigy adenomákat, továbbá mágneses rezonancia vizsgálattal illetve somatostatin receptor szcintigráfiával pancreas adenomát igazoltak. Az egyik esetben hypophysis adenoma jelenléte nélküli hyperprolactinaemiát, a másikban prolactinomát, és mindkét esetben egy, illetve kétoldali nem funkcionáló mellékvese adenomát is diagnosztizáltak. Több sikertelen műtéti beavatkozás után tartósan octreotid kezelést kezdtek; az első betegnél 6 hónapig subcutan (Sandostatin, Novartis), majd a továbbiakban intramuszkuláris injectio formájában (Sandostatin LAR, Novartis). A másik beteg kezdettől fogva tartós hatású octreotid kezelést kapott. A szerzők a fenti kezelések hatását tanulmányozták a többszörös hormon túlprodukcióra. Az első betegben meglepődve tapasztalták, hogy subcutan octreotid kezelésre nemcsak a szérum gastrin, hanem a parathormon szint is jelentősen csökkent. A másik esetben az intramuszkuláris injectio a szérum gastrin szintet normalizálta, de a parathormon szint nem változott. A szérum prolactin és a mellékvesekéreg hormon szinteket a kezelés nem befolyásolta. A tartósan alkalmazott terápia mellett jelenleg mindkét beteg panasz- és tünetmentes.

Kulcsszavak: multiplex endokrin neoplasia, octreotid, somatostatin-analóg

Effects of octreotide treatment in multiple endocrine neoplasia type 1. In multiplex endocrine neoplasia type 1, hyperparathyroidism, pancreas tumor and pituitary tumor are generally combined. The authors report two patients with this syndrome, in whom overproduction of parathormone and gastrin was detected, and parathyroid adenomas were detected by parathyroid scintigraphy. Pancreatic adenomas were discovered with somatostatin receptor scintigraphy or magnetic resonance imaging. Hyperprolactinaemia without pituitary tumor in the first case, and prolactinoma in the second case, as well as nonfunctioning adrenal adenomas in both cases were also observed. After several unsuccessful surgical interventions a long-term octreotide (Sandostatin, Novartis) treatment was started; in the first patient subcutaneous injection was given for 6 months, then the treatment was continued with the long-acting intramuscular preparation (Sandostatin LAR, Novartis). The second patient received long-acting octreotide from the beginning of medical therapy. The authors intended to obtain data about the effects of this therapy on all overproduced hormones. In the first case, a 6-months treatment with subcutaneous octreotide surprisingly resulted not only in a decrease of serum gastrin, but also in that of parathormone level. In the second case, serum gastrin was normalized, but parathormone did not change. The levels of prolactin and adrenocortical hormones were not affected. At present, the two patients are without any symptoms of their disease.

Key words: multiple endocrine neoplasia, octreotide, somatostatin-analogue

A multiplex endokrin neoplasia 1 típusa (MEN 1) autoszomális, dominánsan öröklődő rendellenesség, melyben többnyire mellékpajzsmirigy hyperplasia, agyalapi mirigy daganat és hasnyálmirigy szigetsejt daganat társul (5, 15). A MEN I gént 1997-ben klónozták; a gén mutációi fontos szerepet játszanak a MEN I tumor-indukcióban (7). Az octreotid-acetát (Sandostatin, Novartis) egy szintetikus oktapeptid, a természetben előforduló somatostatin hormon analógja. Subcutan injectios formáját több mint tíz éve alkalmazzák a terápiában. A tartós hatású octreotid (Sandostatin LAR, Novartis) ennek továbbfejlesztett formája, amely intramuszkulárisan havonta adva hosszantartó folyamatos gyógyszerhatást biztosít. Az octreotid kezelés hatékonysága és biztonsága acromegaliában jól ismert és bizonyított: a hormonszintek csökkentése mellett a tumor méretét is csökkentheti (1). Más, nem hormontermelő agyalapi mirigy daganatokban, ahol a tumor mérete miatt alakulnak ki tünetek az octreotid antiproliferativ hatása bizonyulhat jótékonynak (18). Egyéb neuroendokrin (például gastroenteropancreaticus, GEP) tumorokban az octreotid a hormonok elválasztását, illetve azok szerv-specifikus hatását gátolja (2).

Rövidítések: ACTH = corticotropin; Ca = szérum kálcium; CT = computer tomographia; DEA = dehidroepiandroszteron; DEAS = dehidroepiandroszteron-szulfát; FSH = folliculus stimuláló hormon; GEP = gastroenteropancreaticus; LH = luteinizáló hormon; MEN I = multiplex endokrin neoplasia 1. típus; P = phospor; PRL = prolactin; PTH = parathormon; TSH = pajzsmirigy stimuláló hormon

Esetismertetés

1. számú beteg

Egy 48 éves férfi beteg 1993-ban került osztályunkra 10 éves veseköves panaszokkal és visszatérő gyo-

1. táblázat: Az 1. sz. beteg laboratóriumi értékei (48 éves férfi) Diagnózis: MEN 1 szindróma

		Octreotid előtt	Octreotid sc. 3 x 200 µg/nap	Tartós hatású octreotid 20 mg/hó	Normális értékek
Szérum Ca	mmol/l	2,75	2,55	2,45	2–2,6
Szérum P	mmol/l	0,8	0,71	0,89	0,8-1,6
Szérum PTH	pg/ml	142,4–147	47,6–57	103,6–147,3	9–55
Szérum gastrin	pg/ml	1500	55	80–68	< 108
Szérum PRL	µU/ml	1031	950–929	806–816	< 450
Szérum kortizol	µg/dl	9	10,4	14	7–20
Szérum DEA	ng/dl	248	147	308	245-1040
Szérum DEAS	µg/dl	120	200	330	120-300
Szérum aldoszteron	ng/dl	11	–	13,5	8–20
Plasma ACTH	pg/ml	23	–	20,3	20–80
Szérum TSH	µU/ml	1,35	–	0,4	0,3–4
Szérum FSH	mU/ml	6,2	–	4,4	2–10
Szérum LH	mU/ml	4,4	–	4	1–9

2. táblázat: A 2. sz. beteg laboratóriumi értékei (48 éves nő) Diagnózis: MEN I szindróma

		Octreotid előtt	Tartós hatású octreotid 20 mg/hó	Mellékpajzs-mirigy műtét után	Normális értékek
Szérum Ca	mmol/l	2,61	2,38	1,91	2–2,6
Szérum P	mmol/l	0,67	0,69	0,92	0,8-1,6
Szérum PTH	pg/ml	503–437	599–628	32	9–55
Szérum gastrin	pg/ml	387–420	84–81	80	< 108
Szérum PRL	µU/ml	1320	1439	1200	< 550
Szérum kortizol	µg/dl	16,1	18	15	7–20
Szérum DEA	ng/dl	212	108	–	245-1040
Szérum DEAS	µg/dl	102	–	–	120-300
Szérum aldosteron	ng/dl	6,4	–	–	8–20
Plasma ACTH	pg/ml	9,5	9	–	20–80
Szérum TSH	µU/ml	0,7	1,2	1,2	0,3–4
Szérum FSH	mU/ml	5,8	5,5	–	2–10
Szérum LH	mU/ml	6	6,2	–	1–9
Plasma VIP	pmol/l	1,7	–	–	< 15

morfekéllyel. Emelkedett szérum kalcium (Ca) és PTH szintjének hátterében mellékpajzsmirigy adenomát igazoltunk, és a jobb oldali mellékpajzsmirigyek akkor eltávolításra kerültek. A műtét után néhány évig a beteg jól érezte magát, gyomorpanaszai azonban továbbra is jelentkeztek, majd ileum perforáció miatt a perforációs nyílás műtéti zárása történt. 1998-ban újra emelkedett szérum Ca és PTH szintet mértünk, melyhez magas gastrin és prolactin (PRL) szint is társult. A mellékpajzsmirigy szcintigráfia bal oldali mellékpajzsmirigy megnagyobbodást mutatott, a somatostatin receptor szcintigráfia hasnyálmirigy daganatot valószínűsített. Napi 3 × 200 µg octreotid kezelést kezdtünk sc., mert az újabb műtétektől a beteg elzárkózott. Hat hónapos kezelés alatt a gastrin és a PTH szint normalizálódott, újabb veseköves panaszok nem jelentkeztek. A továbbra is emelkedett PRL szint okaként hypophysis computer tomographias (CT) vizsgálattal adenoma nem nyert bizonyítást. A hasi CT vizsgálat egyoldali mellékvese incidentalomát mutatott ki, a mellékvese hormonszintek a normális tartományon belül voltak. A 6 hónapos, naponta háromszor alkalmazott sc. octreotid kezelést havi 20 mg tartós hatású octreotid im. injectiora váltottuk. Az első 2 hónap után a szérum PTH ismét emelkedésnek indult, de a szérum Ca és gastrin szint folyamatosan alacsony értéken maradt *(1. táblázat)*. A tartós hatású octreotid kezelés mellett a beteg szubjektív panaszoktól mentes volt, bár végül újabb mellékpajzsmirigy műtétre szorult (totális parathyreoidectomia, fél mirigy autotranszplantációjával).

2. számú beteg

Egy 48 éves nőbeteg 6-8 éves peptikus fekélyre utaló panaszokkal, visszatérő vesekövességgel és csontritkulással került felvételre 1999-ben. Két évvel korábban totális gastrectomia történt. A hormonvizsgálatok emelkedett szérum gastrin, PTH és PRL szint mellett normális kortizol, dehidroepiandroszteron (DEA), aldoszteron, folliculus stimuláló hormon (FSH), luteotrop hormon (LH), corticotropin (ACTH) és thyreotrop hormon (TSH) szintet mutattak (2. táblázat). A betegnél hypercalcaemiát észleltünk. Has ultrahang és CT vizsgálat a pancreas feji részében 1 cm-es átmérőjű csökkent echogenitású területet, valamint a májban 4 cm átmérőjű csökkent echogenitású képletet írt le. Kétoldali mellékvese megnagyobbodás és kétoldali vesekövesség is igazolódott. A hypophysis CT vizsgálat 3 mm átmérőjű microadenomát mutatott. 2000. januárjától havonta 20 mg tartós hatású octreotid im. kezelést kezdtünk. A terápia első hónapja után a szérum gastrin szint normálissá vált, míg a többi hormon koncentrációja változatlan maradt. A mellékpajzsmirigy szcintigráfia mind a jobb, mind a bal oldalon egy-egy megnagyobbodott mellékpajzsmirigyet mutatott. A folyamatos tartós hatású octreotid kezelés mellett is fennálló hyperparathyreosis miatt 2000 nyarán a kétol-

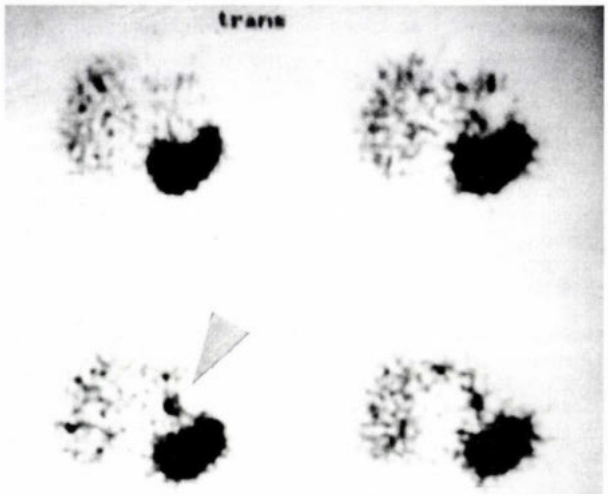
dali megnagyobbodott mellékpajzsmirigyeket eltávolították; a műtét után a szérum Ca és PTH szint csökkent. A tartós hatású octreotid kezelés folyamatos alkalmazása mellett a beteg panaszmentes volt. Egy évvel később a szérum PTH emelkedése miatt ismét parathyreoidea műtét vált szükségessé, amely után a beteg kalcium és D-vitamin gyógyszerelésre szorult.

Megbeszélés

Számos klinikai adat bizonyítja, hogy a somatostatin-analóg octreotiddal végzett folyamatos kezelés acromegaliában tartós szérum GH és IGF-1 csökkenést okoz (1, 11, 12, 17) és hatásos lehet TSH-termelő hypophysis tumor esetén is (22, 25). A neuroendokrin GEP tumorokban (23) (ahol a sebészeti beavatkozás nem lehet kuratív a daganatok multiplex elhelyezkedése miatt) az octreotid csökkenti a gasztrointesztinális hormonok szintjét (4), a hasmenések mennyiségét (10, 13), a portális hypertensio tüneteit (20), a gasztrointesztinális vérzést (3), valamint a hasnyálmirigy-gyulladás tüneteit (19). Hatékony gyomor és nyombélfekélyekben, de a gasztrointesztinális rendszeren kívül sikeresen kísérelték meg alkalmazását Graves ophthalmopathiában, valamint diabeteses retinopathiában is (14). Hypophysis daganatos betegekben fájdalomcsökkentő effektusáról is beszámoltak.

MEN I szindrómában, ahol többszörös daganatos elváltozások különböző kombinációi társulnak, magunk a szérum gastrin szint jelentős és tartós csökkenését észleltük, míg a hypophysis hormonok és a mellékvesekéreg hormonjai hosszú időn keresztül változatlanok maradtak. Egyik betegünk észlelése során meglepődve tapasztaltuk, hogy a rövid hatású octreotid készítménnyel végzett kezelés alatt a szérum PTH szint is csökkent és a mellékpajzsmirigy betegség klinikai aktivitási tünetei sem jelentkeztek, míg a tartós hatású octreotid nem okozott hasonló PTH csökkenést. Tartós hatású octreotid kezelésre és parathyreoidea műtét után a fekélyes és veseköves tünetek tekintetében mindkét beteg teljesen panaszmentessé vált. A betegek az alkalmazott gyógyszeres kezelést jól tolerálták, mellékhatásokról nem számoltak be.

MEN I szindrómás betegekben a menin gén mutáció-analízisével a génhordozók kiszűrhetők; a módszert még nem alkalmazzák rutinszerűen (6). A génhordozók további hormonális vizsgálata és követése feltétlenül szükséges annak felderítésére, hogy a társuló daganatok közül (mellékpajzsmirigy, hasnyálmirigy, agyalapi mirigy, stb.) melyik van kifejlődőben. A szérum ionizált Ca mellett a PTH, a hypophysis hormonok közül többnyire a PRL és GH mérését ajánlják. A gastrin meghatározása költséges, korai szűrésben nem alkalmazzák, csak gyanút keltő tünetek esetén. A mellékpajzsmirigy és hypophysis betegség korai felderítése javítja a betegség prognózisát. Kifejezett hypercalcaemia a MEN I első jele lehet; ilyenkor a mellékpajzsmirigyek korai eltávolítását nem halogathatjuk, a hyperplasia miatt mindössze fél mellékpajzsmirigyet hagyva hátra. A műtét után – átmenetileg – a gastrin szint csökkenését is várhatjuk. A gastrinomák eltávolítása nem könnyű sebészi feladat kicsiny méretük és többgócú elhelyezkedésük miatt (16, 21). Az utóbbi időben a gastrinoma kezelésében is jelentős szerepet kapott az octreotid, bár ma még nem tudjuk, hogy a malignus átalakulást (amely ezen tumorok kb. 50 %-ában várható) képes-e féken tartani (9).



1. ábra: Somatostatin receptor szcintigráfia SPECT vizsgálatának transzverzális metszetképei a pancreas magasságában. A pancreas test-farok határon fokozott radiofarmakon felvétel észlelhető (8)

IRODALOM: 1. *Abe, T., Ludecke, D. K.:* Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. Eur. J. Endocrinol., 2001, *145*, 137-145. – 2. *Aparicio, T., Ducreux, M., Baudin, E. és mtsai:* Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. Eur. J. Cancer., 2001, *37*, 1014-1019. – 3. *Archimandritis, A., Tsirantonaki, M., Tryphonos, M. és mtsai:* Ranitidine versus ranitidine plus octreotide in the treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a prospective randomised study. Curr. Med. Res. Opin., 2000, *16*, 178-183. – 4. *Arnold, R., Simon, B., Wied. M.:* Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatine analogues: a review. Digestion, 2000, *62 (Suppl. 1)*, 84-91. – 5. *Bin, T. T.:* Recent advances in multiple endocrine neoplasia type I. Curr. Opin. Endocr. Diab. 1998, *5*, 35-39. – 6. *Burgess, J. R., Greenaway, T. M., Shepherd, J. J.:* Expression of the MEN1 gene in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. J. Intern. Med., 1998, *243*, 465-470. – 7. *Chandrasekharappa, S. C., Guru, S. C., Manickam P.:* Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type I. Science, 1997, *276*, 404-406. – 8. *Chatal, J. F., Le Bodic, M. F., Kraeber-Bodere, F. és mtsai:* Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors. World J. Surg., 2000, *24*, 1285-1289. – 9. *Cirillo, F., Bottini, A., Brunelli, A. és mtsai:* Octreotide in the treatment of advanced pancreatic tumor. Preliminary study. Minerva Chir., 1998, *53*, 979-985. – 10. *Corleto, V. D., Angeletti, S., Schillaci, O. és mtsai:* Long-term octreotide treatment of metastatic carcinoid tumor. Ann. Oncol., 2000, *11*, 491-493. – 11. *Cozzi, R., Dallabonzana, D., Attanasio, R. és mtsai:* A comparison between octreotide-LAR and lanreotide-SR in the chronic treatment of acromegaly. Eur. J. Endocrinol., 1999, *141*, 267-271. – 12. *De Menis, E., Visentin, A., Billeci, D. és mtsai:* Pituitary adenomas in childhood and adolescence. Clinical analysis of 10 cases. J. Endocrinol. Invest., 2001, *24*, 92-97. – 13 Ganim, R.B., Norton, J.A.: Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management. Surg. Oncol., 2000, *9*, 173-179. – 14. *Grant, M. B., Mames, R. N.,*

Fitzgerald, C. és mtsai: The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. Diabetes Care, 2000, *23,* 504-509. – 15. *Houdelette, P., Chagnon, A., Dumotier, J. és mtsa:* Malignant adrenocortical tumor as a part of Wermer,s syndrome. Apropos of a case. J. Chir. (Paris) 1989, *126,* 385-387. – 16. *Jensen, R. T.:* Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type I. J. Intern. Med., 1998, *243,* 477-488. – 17. *Lancranjan, I., Atkinson, A. B.:* Results of a European multicentre with Sandostatin LAR in acromegalic patients. Sandostatin LAR Group. Pituitary, 1999, *1,* 105-14. – 18. *Losa, M., Ciccarelli, E., Mortini, P. és mtsai:* Effects of Octreotide Treatment on the Proliferation and Apoptotic Index of GH-Secreting Pituitary Adenomas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, *86,* 5194-200. – 19. *Nakatsuka, A., Yamaguchi, K., Chijiiwa, K. és mtsa:* Octreotide inhibits pancreatic exocrine secretion and prevents pancreatoenterostomy leakage. Int. Surg., 2000, *85,* 124-129. – 20. *Ottesen, L. H., Aagaard, N. K, Kiszka-Kanowitz, M. és mtsai:* Effects of a long-acting formulation of octreotide on renal function and renal sodium handling in cirrhotic patients with portal hypertension: a randomized, double-blind, controlled trial. Hepatology, 2001, *34,* 471-477. – 21. *Qureshi, W., Rashid, S.:* Zollinger-Ellison syndrome. Improved treatment options for this complex disorder. Postgrad. Med., 1998, *104,* 155-164. – 22. *Song, Y. M., Sheu, W. H.:* Pituitary tumor cosecreting thyrotropin and prolactin causing hyperthyroidism – a case report. K. J. Med. Sci. 2000, *16,* 203-209. – 23. *Tanaka, Y., Funahashi, H., Imai, T. és mtsai:* The effectiveness of administering a minimal dose of octreotide long-term prior to surgery for insulinoma: report of a case. Surg. Today, 2000, *30,* 541-543. – 24. *Tomassetti, P., Migliori, M., Caletti, G. C. és mtsai:* Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatine analogues. N. Engl. J. Med., 2000, *343,* 551-554. – 25. *Woodmansee, W. W., Gordon, D. F., Dowding, J. M. és mtsai:* The effect of thyroid hormone and a long-acting somatostatin analogue on TtT-97 murine thyrotropic tumors. Thyroid, 2000, *10,* 533-541.

(Valkusz Zsuzsa dr., *Szeged,* Korányi S. fasor 8. 6701)

Az emésztőrendszer neuroendokrin daganatai

Prónai László dr., Rácz Károly dr., Tulassay Zsolt dr.

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

Az emésztőrendszer neuroendokrin daganatai ritkák, azonban sokszínűségük és a klinikai tünetek variabilitása miatt az érdeklődés előterében állnak. A szerzők az emésztőrendszeri neuroendokrin tumorokkal kapcsolatos epidemiológiai adatok áttekintése után összefoglalják a daganatok pathológiai jellegzetességeit, klinikai tüneteit, a diagnosztika módszereit, és a kezelés mai lehetőségeit. A sebészi kezelés és a műtéttel nem gyógyítható esetekben újabban alkalmazott receptor-specifikus radioizotóp terápia eredményei mellett az utóbbi évtizedben a somatostatin analóg gyógyszerek alkalmazása jelentett kedvező előrelépést. A műtéttel nem gyógyítható esetekben a somatostatin analóg szerek önmagukban vagy egyéb konzervatív terápiás lehetőségekkel kiegészítve hatásosan alkalmazhatók a hormontúltermelés klinikai tüneteinek megszűntetésére és esetenként a daganat progresszióját is mérsékelhetik.

Kulcsszavak: emésztőrendszeri neuroendokrin daganat, inzulinoma, gasztrinoma, VIP-oma, glukagonoma, somatostatinoma, somatostatin analóg, octreotid

Gastroenteropancretic neuroendocrine tumors. Despite their rare occurrance, gastroentaropancreatic neuroendocrine tumors have been in the centre of interest because of the wide scale and variability of clinical signs and symptoms associated with oversecretion of different hormones. In the present review the authors summarize epidemiological data, pathologic findings, clinical symptoms, as well as diagnostic and therapeutic methods presently available for the management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In addition to surgical treatment and receptor-specific radionuclid therapy used in cases with surgically noncurable tumors, the therapeutic use of somatostatin analogues in recent years has resulted an important advance in the management of patients with these tumors. Somatostatin analogues alone or in combination with other pharmacological therapies may be used effectively for elimination of symptoms of hormonal oversection and, in a number of cases, for diminishing tumor progression.

Key words: gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, insulinoma, gastrinoma, vipoma, glucagonoma, somatostatinoma, somatostatin analogue, octreotide

A hasnyálmirigy neuroendocrin daganatai az exocrin tumoroknál ritkábbak, azonban érdekességük és variabilitásuk miatt a klinikum érdeklődésének előterében állnak. A pancreasban a különböző eredetű hormonok nem kontrollált termelődése sokrétű klinikai képet okozhat. Az első neuroendocrin tumort a századfordulón írták le; azóta napjainkig számos különböző hormontermelő daganattípust ismertünk meg. Sőt, a képalkotó eljárások fejlődésének köszönhetően, a klinikai tüneteket még nem okozó, csak járulékosan, mellékleletként diagnosztizált daganatok is felismerhetők. A hasnyálmirigy endocrin tumorai a klinikai tünetcsoport megjelenése szempontjából két csoportba sorolhatók.

– Működő, aktív daganatokról van szó akkor, ha a hormon fokozott felszabadulásával összefüggően klinikai eltérések is megjelennek.

– Nem működő, nem aktív a tumor abban az esetben, ha a hormontermelésre utaló klinikai tünetek

Rövidítések: ACTH = adrenocorticotrop hormon; CT = computer tomographia; FDG = 18fluoro-deoxiglukóz; GEP = gastroenterohepaticus; GIP = gastric inhibitory peptide; HCG = humán choriogonin; 5-HIAA = 5-hidroxi-indolecetsav; Ki-67 = proliferációs antigén; MEN 1 = multiplex endocrin neoplasia 1-es típus; MRI = mágneses rezonancia vizsgálat; NSE = neuron specifikus enoláz; PET = pozitron emissziós tomographia; PP = pancreas polipeptid; SAST = szelektív artériás stimulációs teszt; SPECT = single-photon emissziós CT; VIP = vasoactiv intestinalis peptid

hiányoznak, bár a hasnyálmirigyben az endocrin daganat jellegzetes szövettani szerkezete felismerhető.

Nem működő tumorok esetében feltételezhető, hogy a típusos morfológiai jegyek ellenére nem termelődik jelentős mennyiségű hormon és nem alakul ki jól azonosítható endocrin tünetcsoport. Ezek a daganatok éppen a klinikai tünetek hiánya miatt általában csak későn ismerhetők fel. A figyelmet a tumor jelenlétére a növekvő térfoglalással összefüggő jelek, áttét, vagy környezetébe történő infiltratio következményei hívhatják fel. A működő daganatok viszont a jelentős hormonfelszabadulás hatására kialakuló endocrin szindrómáról könnyen felfedezhetők.

Előfordulás, epidemiológia

A hasnyálmirigy klinikai tüneteket is okozó, neuroendocrin daganatainak átlagos gyakorisága 10 eset 1 milliós népességre. A különböző tumorok előfordulását tekintve az inzulint és a gastrint termelő daganatok a leggyakoribbak, míg az összes többi előfordulása 0,2-re becsülhető 1 millió személyt véve figyelembe *(1. táblázat)*. Különbség van a működő és nem működő daganatok gyakorisága között is. Kórboncolási adatok szerint a hasnyálmirigy neuroendocrin tumoraira az esetek 0,5–1,5%-ában derül fény. A viszonylag nagy arányt a nem működő daganatok okozzák, amelyek csak boncolással ismerhetők fel.

1. táblázat: GEP tumorok gyakorisága

	Prevalencia (/1 millió lakos)	Incidencia (/1 millió lakos/év)
Carcinoid	2–10	2–5
Inzulinóma	0,4–0,9	nem ismert
Gasztrinóma	0,1–0,4	nem ismert
VIP-oma	0,1	nem ismert
Egyéb	0,2	nem ismert
Glukagonóma	1946 óta ismert, eddig 100 esetet jelentettek	
Somatostatinoma	1977 óta ismert, eddig 48 eset (pancreas/bél = 27/21)	
GRF-oma	1982 óta ismert, eddig 4 eset	

A hasnyálmirigy neuroendocrin daganatainak epidemiológiáját tekintve két betegcsoport különíthető el. A sporadikusan kialakuló tumor az átlagos lakosságot érinti, megfigyelhető azonban autosomalis dominánsan öröklődő forma is, amely gyakran a multiplex endocrin neoplasia 1-es típusa (MEN 1) szindróma részeként jelenik meg. A sporadikus endocrin daganat a 4. és 5. életévtizedben a leggyakoribb, leírtak azonban már gyermek- és időskorban kialakuló tumort is. A betegek szociális és gazdasági környezete, etnikuma nem befolyásolja a tumor gyakoriságát, nemek között azonban van különbség, nőkben ugyanis gyakrabban észlelhető.

A daganatok általában soliterek, de előfordul multiplex tumor is, különösen a gastrinomák esetében. A MEN 1 szindróma tüneteként megjelenő hasnyálmirigy neuroendocrin daganat azonban többnyire multiplex lokalizációjú, jellemzően gyermekkorban, illetve korai felnőttkorban jelenik meg, mindkét nemben azonos arányban. A MEN 1 szindróma azonban általában nem a hasnyálmirigy érintettséggel összefüggő tünetekkel, hanem egyéb endocrin eltérésekkel jelentkezik.

Patológia

A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai a pancreas éretlen, nem differenciált ductalis őssejtjeiből fejlődnek ki. Immuncitokémiai módszerekkel bizonyítható, hogy a daganat sokszor olyan peptideket is kiválaszt, amelyeket a felnőtt pancreas már nem termel. Nem tudjuk, hogy többféle hormon immunkémiai jelenléte ellenére a klinikai kép miért csak egyetlen hormonnal függ össze, vagy mely szabályozási rendszer gátolja a sejtek hormontermelését az ún. néma daganatok esetén.

A gastroenteopancreaticus (GEP) tumorok lassan növekvő daganatok, a betegek életkilátásait általában a daganat nagysága határozza meg. Nincs olyan egyéb marker, amelynek segítségével a tumor prognózisára következtethetnénk. Malignus daganatok elsőként a környező nyirokcsomókba és a májba adnak áttétet. A csontáttét a betegség késői szakaszában jelenik csak meg, a tüdő- és az agyi áttét pedig igen ritka. A daganat lassú progressziója, a jellegzetes jegyek hiánya, a szövettani vizsgálat korlátozott értéke miatt a jó- és a rosszindulatú tumorok elkülönítése sok esetben csak a beteg hosszú távú megfigyelésével szerzett adatok alapján lehetséges.

A GEP tumor jóindulatú, bizonytalan viselkedésű (jóindulatúak maradnak vagy kis malignitásúakká válhatnak), kis malignitású és nagy malignitású daganatokra oszthatók fel. Az osztályozás a szöveti differenciáltság, a méret, a környező szövetekre való ráterjedés, illetve az érbetörés alapján történik. Az áttétek a regionális nyirokcsomókban és a májban jelennek meg, néha a primer tumor eltávolítása után sok évvel. Immunhisztokémiai markereik a citokeratin, chromogranin, synaptophysin, neuron specifikus enolase, és ezeken kívül egy vagy több peptidhormon. Malignitásra utalhat az aneuploidia (DNS index > 1,5), több mint 5 mitotikus alak/10 HPF, emelkedett AgNOR (> 5%), Ki-67 (> 2%), és a HCG pozitivitás. Ezeknek, valamint a különböző onkogenetikai károsodásoknak a jelentősége azonban még nem kellőképpen bizonyított.

Elektronmikroszkópos vizsgálattal általában kimutathatók a sejtek endocrin differenciációjára utaló „dense core" szekréciós granulumok. A szövettani differenciáldiagnózisban a következők jönnek szóba: a solid és papilláris carcinoma, az acinaris sejtes carcinoma, a lokalizált sziget hyperplasia és a szigetek kiterjedt felszaporodása (nesidioblastosis és krónikus pancreatitis). A vegyes endokrin-exocrin daganatokat el kell különítenünk a valódi neuroendocrin tumoroktól, azok viselkedését ugyanis az exocrin komponens határozza meg.

2. táblázat: GEP tumorok klinikai jellemzői

Szindróma	Hormon	Malignitás	Lokalizáció	Klinikai tünetek
Inzulinóma	Inzulin	5–15%	pancreas	hypoglycaemia
Gasztrinóma	Gasztrin	40–60%	pancreas (30–60%) duodenum (30–40%) egyéb (10–20%)	multiplex fekély
VIP-oma, WDHA, pancreas cholera	VIP	80%	pancreas (90%)	vízszerű hasmenés, hypokalaemia
Glukagonóma	Glukagon	50–80%	pancreas	migráló erythema anaemia, glukóz intolerancia
Somatostatinoma	Szomatosztatin	60–80%	pancreas (60%) vékonybél (40%)	epekő, hasmenés, steatorrhoea
GRF-oma	Növekedési hormon releasing factor	80–90%	pancreas (30%) tüdő (55%) vékonybél (10%) egyéb (5%)	acromegalia
ACTH-oma	ACTH	90–100%	pancreas	térfoglalás
PP-oma/ nem aktív endokrin tumor	PP/ nincs	> 60%	pancreas	térfoglalás

Klinikai tünetek

A klinikai tüneteket a fokozott mértékű hormonkiáramlás, míg a nem működő, inaktív tumorok klinikai jeleit a térfoglalás és az áttétképzés okozza. Az inzulinómák között a malignus tumorok aránya < 15%, a többi GEP tumornak azonban 60–80%-a rosszindulatú. A malignus duodenalis gasztrinómák kevésbé agresszívek, mint a pancreasból kiindulóak. A MEN 1 szindrómához tartozó malignus daganatok kevésbé agresszívek. Az egyes GEP tumorok jellemzőit a *2. táblázat* foglalja össze.

Diagnózis módszerei

A hormont nem termelő tumorok általában nagyobb méretűek, jellemzőjük, hogy helyileg nyomási tüneteket, sárgaságot, esetleg vascularis inváziót okoznak. Morfológiai jellegzetességük a centrális cystosus degeneratio, necrosis, 20%-uk meszesedést tartalmaz és főleg a periférián hypervascularis területek ábrázolódnak.

A hasnyálmirigy egyéb térfoglaló folyamataitól történő elkülönítésük során a ductalis adenocarcinomát, a microcystás adenomát, a metasztatikus tumort, a solid és papilláris epitheliális neoplasiát, és a sarcomát kell tekintetbe vennünk. Az elkülönítésben alapvető fontosságú a hypervascularisatio igazolása, elsősorban az adenocarcinoma esetén. A képalkotó módszerek fontos feladata mind a hormont termelő, mind a hormont nem termelő daganatok esetén a tumor stádiumának megállapítása.

A hormont termelő tumorok esetén gasztroenterológus állítja fel a diagnózist, a radiológus feladata a tumorok helyének meghatározása, differenciáldiagnosztikai kérdés alig merül fel. A tumorok helyének meghatározásához és karakterizálásához számos képalkotó eljárás áll a rendelkezésünkre. A működő tumorok leggyakoribb fajtái az inzulinóma és gasztrinóma – tipikusan kicsi, esetleg csupán néhány mm-es, homogén képletek – ezért a kimutatásuk nem könnyű, főleg extrapancreaticus elhelyezkedésű vagy multiplex folyamat esetén.

A *hasi ultrahang vizsgálat*, mely első képalkotó módszer a hazai viszonyok között, kicsi tumorok esetén csekély diagnosztikai pontosságú (25–60%), szenzitivitása inzulinómák esetén 20–75%, gasztrinómáknál 20–30%.

Az *endoscopos ultrahang* különösen a kis méretű, a hasnyálmirigy fejben elhelyezkedő tumorok esetén hasznos, szenzitivitása 77–94%-os, specificitása 90% felett van. A pancreas farokban elhelyezkedő tumoroknál az endoszkópos ultrahang szenzitivitása azonban 38%-ra csökken.

Az *intraoperatív ultrahang* minden egyéb preoperatív módszernél érzékenyebb (szenzitivitása 75–100%-os). Az intrapancreaticus gócok kimutatásában a legpontosabb.

A *CT* (spirál) érzékenysége az inzulinómák és gasztrinómák esetén 30–75%. Ezek a daganatok a korai artériás fázisban jellegzetes kontraszthalmozást mutatnak.

Az *MRI* fontos kiegészítő adatokat nyújt a tumorok jellemzéséhez. Kontrasztanyag alkalmazásával a tumor-vascularisatio a májmetastatisok kimutatásában érzékenyebb a CT-nél. A kicsi, 2 cm alatti tumorok esetén szenzitivitása 85%-os, specificitása 100%-os.

A *somatostatin analóg (^{111}In-pentetreotid) egésztest scintigraphia* a somatostatin receptorokkal bíró tumorok kimutatására és metastasis keresésre alkalmazható specifikus módszer. A jelzett somatostatin analóg a somatostatin receptorokhoz kötődik, és miután e daganatok jelentős része rendelkezik somatostatin receptorral, a módszer alkalmas a klinikai tüneteket nem okozó „néma" tumorok kimutatására is. Szenzitivitása metasztatikus folyamat esetén 95% feletti

(7). Ma ez az egyik legérzékenyebb diagnosztikus képalkotó módszer, és egyben jelzi a somatostatin analóg kezelés várható hatékonyságát is.

A *hagyományos angiographiás* módszerek újabban háttérbe szorultak, míg terjedőben van a *szelektív arteriális stimulációs test (SAST)* alkalmazása, melynek során hormon elválasztást serkentő szert adása utánhatározzák meg a hormon-koncentrációkat. Minimálisan invazív, érzékeny módszer, találati biztonsága 90%-os, szenzitivitása 77–94%-os.

A daganat felkutatásában ma *a metszetképalkotásos PET (pozitron emissziós tomographia)* a legérzékenyebb vizsgálat, amely a kis méretű tumorok kimutatásában is előrelépést jelent. A vizsgálat lényege az, hogy képalkotás során a fokozott metabolizmusú képletek a tumoros sejtekbe beépülő ^{18}fluoro-deoxiglukóz (FDG) analóggal megjeleníthetők. Ha a tumor proliferációs kapacitása kicsi és a FDG-PET nem adott eredményt, az aminosavtranszportot és a fehérjeszintézist kimutató ^{11}C-metioninnal végzett PET még segíthet.

A képalkotó vizsgálatok sorrendje

A vizsgálati algoritmusban a hasi ultrahang alapvizsgálatnak tekinthető. Ezt követi általában a CT, illetve az endoszkópos ultrahang. Nemzetközi ajánlások első képalkotó módszernek, illetve negatív vagy nem egyértelmű CT után érzékenysége miatt az MRI-t javasolják. A hormon fokozott termelődésének bizonyítása után nemzetközi ajánlások elsők között említik a somatostatin analóg (jelzett octreotid, pentetreotid) scintigraphiát.

A SAST és a PET a kicsi tumorok kimutatására alkalmas, egyéb képalkotó módszerek negativitása vagy bizonytalansága esetén. Több módszer együttes elvégzésével a találati biztonság javul, azonban a költségek is nőnek. Ha a preoperatív radiológiai vizsgálatok negatívak de a klinikai kép egyértelmű, akkor az intraoperatív ultrahangvizsgálat segíthet a tumor és egyéb, járulékos gócok kimutatásában.

Laboratóriumi diagnosztika

A daganatok egy időben többféle hormont termelhetnek, de a klinikai tüneteket legtöbbször egyféle hormon domináló túltermelése határozza meg. Az immunoassay-vel meghatározott plazma hormonszintek azonban nem minden esetben tükrözik a biológiai aktivitást. A klinikai tünetek, a plazma hormontartalma és a daganat immunhisztokémiai vizsgálata nem minden esetben függ össze.

Inzulinóma

Az éhezési teszt során a 72 óra alatt a betegek döntő többségében hypoglycaemia alakul ki, ugyanakkor a plazma inzulin szintje emelkedett marad. Egészségesekben éhezéskor a plazma inzulin szintje csökken, az inzulin/glukóz hányados 0,3 alatt marad. Inzulinómás betegekben ez az érték 0,3 feletti. Igen ritkán szükséges lehet a tolbutamiddal végzett serkentett inzulinfelszabadulás és a C-peptid szupressziós teszt elvégzésére, alkalmazásuk azonban potenciális veszélyességük miatt háttérbe szorult. Újabban a portalis vénák szelektív katéterezése során nyert vérminták inzulintartalmának mérése hozott bíztató eredményeket.

Gasztrinóma

A daganat kimutatásában a gasztrin szint mérése alapvető jelentőségű. A betegekben a plasma gasztrin koncentráció gyakran > 1000 pg/ml. Provokációs tesztet akkor végzünk, ha a szérum gasztrin szint < 1000 pg/ml és az elkülönítő diagnosztikában felmerül hiperkalcémia, rövidbél-szindróma, idült veseelégtelenség, pylorus stenosis és G-sejt hiperplázia lehetősége. Szekretin teszt elvégzése előtt 4–5 nappal el kell hagyni a proton pumpa gátló és 1–2 nappal a H_2-blokkoló kezelést. A szérum gasztrin szintet 12 órás éhezést követően 2 IU/kg szekretin beadása előtt és után 2, 5, 10, 20, 30 perccel vett és hűtőtartályban tárolt vérmintából határozzák meg Gasztrinóma esetén már 2–5 perccel a szekretin beadása után legalább 200 pg/ml gasztrinszint emelkedés mérhető.

VIPoma

A magas plazma VIP-koncentráció bizonyítja a diagnózist. A VIP normális értéktartománya < 170 pg/ml. Megbízható provokációs próbát még nem dolgoztak ki. A hormonszint a betegség aktivitásától függően változhat, ezért célszerű a vizsgálatot aktív időszakban elvégezni.

Glukagonóma

Egészséges egyénekben a plazma glukagon szint <150 pg/ml. Glukagonómában a hormonszint növekedés meghaladja az 1000 pg/ml értéket. Differenciáldiagnosztikai jelentőségű, hogy ennél jóval kisebb glukagonszint emelkedés mérhető vese- ill. májelégtelenségben, tartós éhezés, diabeteses ketoacidózis, akut pancreatitis, acromegalia, égés, szeptikus állapotok és jelentős fizikai terhelés esetén is.

Somatostatinoma

A plazma somatostatin radioimmunoassay nem rutin eljárás, ezért a diagnózis felállításához ma a tumorbiopszia (D-sejt kimutatás immunhisztokémiával) nyújtja a legtöbb segítséget. A kalcium infúziós teszt és a pentagasztrin teszt pontossága a daganat ritkasága miatt nem ismert. Az elkülönítő diagnosztikában a medulláris pajzsmirigyrák, a tüdőtumor, a phaeochromocytoma és az extraadrenalis paraganglioma jön szóba, melyek mindegyike járhat emelkedett somatostatin termeléssel.

Hormonvizsgálatok alkalmazása neuroendokrin daganat gyanújakor

Kétféle módszert alkalmazhatunk. A *célzott szűrés* lényege, hogy a klinikai tünetektől függően egy (néhány) hormon meghatározását végezzük el. A módszer hátránya, hogy az álnegatív esetek száma való-

színűleg nagyobb, mint extenzív szűréssel. Az *extenzív szűrés* lényege, hogy a klinikai tünetektől függetlenül sokféle hormon meghatározását (például: GEP profil: VIP, gasztrin, kalcitonin, somatostatin, PP, motilin, GIP, PHM, neurotenzin, glukagon, inzulin, kromogranin, NSE) végezzük el. A módszer hátránya, hogy költségigénye nagy.

A szűrővizsgálatok során nehézséget jelenthet, hogy számos gyógyszer és betegség zavarja az értékelést. A gyógyszerek közül a savszekréció gátlók fokozzák a gasztrin szintet, míg az aszpirin és az acetaminophen növelik a vizelet 5-HIAA ürítést. A laxativumok a PP és a VIP, az androgének pedig a glukagon szintjét emelik a vérben. A plasma glukagon szintet számos betegség és állapotok növeli (például súlyos infekció, diabetes mellitus, éhezés, familiáris hyperglukagonaemia, hypoglycaemia). Pancreatitis a szérum PP, veseelégtelenség pedig a szérum PP és a gasztrin szint emelkedik. A mintagyűjtés is befolyásolhatja az eredményt, a hormonok vagy metabolitjaik sokszor gyors lebomlása miatt a proteolízis megelőzése szükséges.

A nagyobb hazai centrumokban az emésztőrendszeri neuroendocrin daganatos betegek kivizsgálására általában az alábbi hormonvizsgálatok állnak rendelkezésre: ACTH, calcitonin, chromogranin, C-peptid, gasztrin, 5-HIAA, inzulin, neuron specifikus enoláz, VIP. Néhány hormonvizsgálat hozzáférhetőségét a daganattípus igen ritka előfordulása hátráltatja (glukagonóma, szomatosztatinóma).

MEN1 szindróma szűrése

A mai gyakorlatban a génhordozói status (menin gén mutációk) szűrése még nem rutin eljárás. A MEN 1 szindróma korai és gyakori tünete a mellékpajzsmirigy daganata. A génhordozás ismeretének hiányában a MEN 1 szindómás beteg családtagjainak szűrésére a mindennapi gyakorlatban 15–50 éves kor között az ionizált kálcium 3–5 évente történő mérése javasolt. A második leggyakoribb megjelenés, a hasnyálmirigy inzulinoma szűrésére jelenleg még nincs megfelelő módszer. A harmadik leggyakoribb eltérés, az adenohypophysis daganat szűrésére a szérum prolaktin szint 5 évente történő meghatározása javasolt. Ha a génhordozás ismert, akkor 15 éves kortól 3–5 évente a szérum ionizált kalcium, prolaktin, gasztrin szintjének meghatározása, valamint 5–10 évente hypophysis MRI vagy CT vizsgálat elvégzése indokolt.

Kezelés

Sebészi kezelés

A hasnyálmirigyben, vagy annak környezetében elhelyezkedő GEP tumorok esetében a pancreas és környezetének gondos feltárásán kívül alapvető az intraoperatív ultrahangvizsgálat is. A műtét csak megfelelő háttérrel végezhető. A pancreas műtétei daganat-enucleatiot, illetve proximális vagy disztális rezekciót egyaránt jelenthetnek. A műtét típusát a tumor nagysága, elhelyezkedése egyaránt befolyásolja. A rezekciós felszín ellátását a Wirsung vezetékhez való viszony határozza meg, amely a különböző drainage műtéteket (pancreatico-gastrostoma, pancreatico-jejunostoma), vagy a resectios felszín polysorb kapocssorral való zárását is jelentheti. Felszínes daganat-enucleatio esetén közvetlen, a pancreasba behelyezett varrat is szóba jön. A postoperatív hasnyálmirigy fistula kialakulását a profilaktikus octreotid és a parenteralis táplálás akadályozhatja meg. A pancreason kívüli tumor esetében a peripancreaticus régiók, különösen a duodenum fal gondos átvizsgálása szükséges. Az utóbbinál az endoscopos transilluminációi igen hatásos segítséget nyújthat.

A GEP tumorok malignus formái távoli, főleg máj metastasist okoznak. A műtétkor ezek eltávolítására is törekednünk kell, mivel endokrin tumorok esetében a tumor mennyiség megkisebbítése a későbbi adjuváns (citostatikum, octreotid) kezelés sikerességét befolyásolja (4).

Sugárkezelés

A GEP tumorok sugárkezelése disszeminált esetekben jön szóba (5). A radionuklid kezelés alkalmazásának feltétele az, hogy a megelőző diagnosztikus dózissal végzett áttekintő egésztest SPECT vizsgálat igazolja a nyomjelző anyag felvételét. Esetenként előfordulhat az is, hogy egyszeri alkalommal még ennek hiányában is elvégzik a kezelést. A kezelés egyszeri dózisa 3700-4700 mBq. Előírás, hogy a gócok feltérképezése érdekében a kezelés végén is történjen diagnosztikus SPECT vizsgálat.

A ^{90}Y-vel jelölt somatostatin analóg radioizotóp kezelés tűnik a leghatásosabbnak, ugyanis a tumorok 70%-a felveszi az izotóppal jelzett anyagot. A ^{131}I-MIBG (meta-jodobenzil-guanidin) csak a daganatok 30%-ában halmozódik.

A kezelés során a daganatok nagysága ritkán csökken, azonban a daganat okozta klinikai tünetek/szindrómák intenzitása és a biokémia markerek/hormonok szintje mérséklődhet. A kezelés hatása néhány hónap (év) múlva következik be.

Palliatív külső besugárzás elsősorban a GEP tumorok egyébként ritka csontmetasztázisai esetén jön szóba.

Konzervatív kezelés

A konzervatív kezelési mód, a sebészi kezelés sikertelensége, valamint a metasztatizáló daganat esetén a radionukleotid sugárkezelés alternatívájaként indokolt. Célja a hormonhatások mérséklése, a tumorsejtek számának csökkentése (arteria hepatica embolizáció, kemoterápia), vagy a hormon szekréciójának és hatásának gátlása (somatostatin analógok, α-interferon és egyéb, hormonspecifikus gátlószerek révén, lásd *3. táblázatot*). A tumorok többnyire lassú növekedése miatt a betegség prognózisát elsősorban nem a daganat kiterjedtsége, hanem a termelt hormon szövet- és szervkárosító hatása határozza meg.

3. táblázat: Funkcionálisan aktív GEP tumorok konzervatív kezelési lehetőségei

Szindróma	Kezelés		
	somatostatin analóg	kemoterápia	egyéb
Inzulinoma	+	streptozotocin, doxorubicin/5-fluorouracil, L-asparagináz	diéta (többszöri étkezés, lassan felszívódó szénhidrát), diazoxid, verapamil
Gasztrinoma	+	–	Proton pumpa gátlók
VIP-oma, WDHA, pancreas cholera	+	streptozotocin, doxorubicin/5-fluorouracil (65%-ban hatásos)	Folyadék- és elektrolit pótlás, calcitonin, szteroid
Glukagonoma	+	dacarbazin	cink (csak a bőrtüneteket befolyásolja)
Somatostatinoma	–	streptozotocin, doxorubicin/5-fluorouracil	
GRF-oma	+	–	–
Carcinoid tumor	+	intraarteriális kemoembolizáció (doxorubicin, iopamidol) széles spektrumú antibiotikum és octreotid védelemben	α-interferon

A kemoterápia hatásossága – jóllehet tumortípusok szerint változó – általában csekély. Ennek oka az, hogy a GEP tumorok jól differenciáltak, mitotikus aktivitásuk pedig csekély. A jelentős mellékhatások miatt, kemoterápiát ma már csak VIP-omában, metasztatizáló inzulinomában és glukagonomában alkalmazunk.

Az α-interferon gátolja mind a hormonszintézist, mind pedig a daganat növekedését. Optimális dózisa heti 3–5 × 5–10 ME, a dózist azonban a leukocytaszám, az anaemia alapján egyénileg kell beállítani. Mintegy 65%-ban csökkenti a szubjektív tüneteket, 40–50%-ban a hormonszintet és 10%-ban érhető el tumor-regresszió. A kezelést a beteg élete végéig kell folytatni. Alkalmazásának mellékhatásai szabnak határt (influenza-szerű tünetek, depresszió, fogyás, anaemia, autoimmun reakciók, májfunkciós eltérések).

Az utóbbi évtizedben sokat javult a neuroendokrin tumorok kezelési eredményessége (1). Ez a somatostatin analógok elterjedt alkalmazásának köszönhető, melyek jelentősen javítják az életminőséget és a túlélést is (6). Mivel a hormont nem termelő daganatok is rendelkeznek somatostatin receptorral, ezért a somatostatin analógok a hormonálisan inaktív endokrin tumorok kezelésére is ajánlottak (2, 3). A somatostatin-analógok a tumor által termelt hormon szekréciójának gátlása révén a somatostatinoma kivételével valamennyi hormontermelő és inaktív neuroendokrin daganat és karcinoid szindróma esetén egyaránt hatásosnak bizonyultak. Ha a tumor somatostatin receptorral rendelkezik (az esetek 80%-a), a somatostatin analóg azon kívül, hogy elfogadható életminőséget biztosító, tartós tüneti terápiát tesz lehetővé, a következményes szervi elváltozások kifejlődésének lassítása révén jelentősen javítja a betegség prognózisát is.

A betegek tüneti kezelésében új lehetőséget jelent a hosszú hatású depot készítmény [octreotid LAR, Sandostatin LAR (long acting repeteable)] (8). A napi háromszor subcutan adagolt octreotid helyett a Sandostatin LAR négy hetente egyszer, intramuscularisan adható. Optimális kezdő dózisa 20 mg i.m., amelyet 2 hónap után a tünetek függvényében 10– 30 mg-al folytathatunk. A tünetek kiújulása esetén (mely az első két hónapban várható) a Sandostatin LAR hagyományos subcutan octreotiddal egészíthető ki.

A funkcionálisan inaktív tumorok konzervatív kezelési lehetőségei

A nem aktív endocrin tumorokkal kapcsolatban nem mutatható ki egyetlen ismert hormon fokozott mértékű szekréciója sem. A lassan növekedő daganatra általában csak nagy mérete és áttétei hívják fel a figyelmet, ezért felismerésükkor sebészi kezelés sokszor már nem lehetséges. Mint általában a GEP tumorok, e daganatok is kevéssé érzékenyek sugár- és kemoterápiára. A konzervatív kezelésben új lehetőség annak felismerése, hogy a daganatok az esetek nagy részében rendelkeznek somatostatin receptorral. A GEP tumoroknál elvégzett ^{111}In-pentetreotid scintigraphia nem csak a daganat somatostatin receptorait mutatja, hanem jelzi az alkalmazandó ^{90}Y-somatostatin analóg vagy izotóppal jelölt MIBG kezelés várható hatékonyságát is. Mivel a daganat növekedésének gátlása nem függ a hormontermeléstől, a tartós somatostatin analóg kezelés inaktív neuroendokrin daganatok kezelésére is javasolt.

IRODALOM: 1. *Aparicio, T., Ducreux, M., Baudin, E. és mtsai:* Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. Eur. J. Cancer, 2001, *37*, 1014-1019. – 2. *Degen, L., Beglinger, C.:* The role of octreotide in the treatment of gastroenteropancreatic endocrine tumors. Digestion, 1999, *60 (Suppl. 2)*, 9-14. – 3. *Döbrönte, Z.:* A gastroenteropancreaticus neuroendokrin tumorok belgyógyászati kezelésének újabb lehetőségei. Magyar Belorvosi Archívum 2000, *53*, 88-92. – 4. *Farkas, Gy.:* A gasteoenteropancreaticus neuroendokrin tumorok sebészi kezelése. Magyar Belorvosi Archívum 2000, *53*, 84-88. – 5. *Julesz, J., Bálint, A., Czirják S. és mtsai:* Endokrin tumorok. In: Az onkoterápia irányelvei. Szerk. Kásler Miklós. B + V Lap- és Könyvkiadó Kft., Budapest, 2001, 271-286 old. – 6. *Oberg, K.:* Established clinical use of octreotide and lanreotide. Chemotherapy 2001, *47 (Suppl. 2)*, 40-53. – 7. *Slooter, G. D., Mearadji, A., Breeman, W. A. P. és mtsai:* Somatostatin receptor imaging, therapy and new strategies in patients with neuroendocrine tumours. British J. Surgery, 2001, *88*, 31-40. – 8. *Tomassetti, P., Migliori, M., Corinaldesi, R. és mtsa:* Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR. Aliment Pharmacol Ther 2000, *14*, 557-560. – 9. *Tulassay, Zs.:* A hasnyálmirigy neuroendokrin daganatai. In Gastroenterologia. Szerk.: Varró Vince. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1997, 690-698 old.

(Prónai László dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088)

Carcinoid tumorok

Tóth Miklós dr., Prónai László dr., Németh Anna Mária dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

A jellegzetesen lassú kórlefolyású carcinoidok kiindulási helyüket, endokrin sajátosságaikat, klinikai megjelenésüket, valamint biológiai viselkedésmódjukat tekintve igen heterogén tumorok. A szerzők áttekintik a betegség diagnosztikájának korszerű laboratóriumi, endoszkópos és radiológiai módszereit. Elemzik a napjainkban használatos kezelési eljárások (somatostatin-analóg és interferon kezelés, kemoterápia, embolizációs és receptor-specifikus radioterapia, sebészi kezelés) eredményeit, melyek egyrészt a daganat, másrészt a hormontültermelés ellen irányulnak. A szerzők hangsúlyozzák, hogy a carcinoid tumoros betegek a multidisciplinaris megközelítésmódot alkalmazó centrumokban kezelhetők a legeredményesebben.

Kulcsszavak: carcinoid tumorok, carcinoid syndroma, diagnosztika, terápia

Carcinoid neoplasms. Carcinoids are characteristically indolent, but heterogenous tumors with respect to their site of origin, endocrine features, clinical manifestations and biologic behaviour. The authors summarize the current laboratory, endoscopic and radiologic methods used for the diagnosis of carcinoid tumors. Treatment modalities should be directed against the tumor and the hormonal excess state. The authors review the outcome of most frequently used therapies, including somatostatin-analogue and interferon treatment, chemotherapy, embolization, receptor-targeted radiotherapy and surgical intervention). Patients with carcinoid tumors, with or without carcinoid syndrome, are best managed by a multidisciplinary approach.

Key words: carcinoid tumors, carcinoid syndrome, diagnosis, therapy

A carcinoidok osztályozása

A carcinoid elnevezést Oberndorfer 1907-ben használta elsőként; azóta a carcinoidnak nevezett daganatcsoport osztályozása számos változáson ment át. A carcinoid tumorokat csoportosíthatjuk a kiindulási szerv fejlődéstani eredete, illetve ezüst- és krómsókkal való hisztokémiai reakcióik alapján. Más szerzők a carcinoid helyett a neuroendokrin tumor (NET) elnevezést javasolták A korszerű, azonban a mindennapi klinikai gyakorlatba csak nehezen átültethető osztályozásnak egyidejűleg kell(ene) figyelembe venni a daganat kiindulási helyét, biologiai sajátságait (benignitás, malignitás, prognózis), valamint ezektől nagyrészt független paraméterként a daganat által termelt peptid és nem-peptid természetű anyagoktól függően kialakuló klinikai szindrómákat (20).

A carcinoid tumorok jelentős része a gasztrointesztinális rendszerből indul ki. A korábbi ismeretektől eltérően viszonylag gyakoriak a bronchopulmonalis rendszerből kiinduló carcinoidok is (11). Az Amerikai Egyesült Államok Nemzeti Rákkutató Intézetének SEER programja keretében készült felmérésben az összes carcinoid tumor egynegyede a bronchopulmonalis rendszerből származik (27).

A carcinoidok jellegzetesen hosszú kórlefolyású, a daganat felismerésekor rendszerint már áttétekkel bíró daganatok. A SEER felmérésben a kaukázusi népességben incidenciájuk 1,24/100 000 lakos/év volt (27). Egy reprezentativ, 12 éves időszakot felölelő svéd felmérés szerint a boncoláskor felismert carcinoid tumorokat is beszámítva az incidencia 8.4/100.000 lakos/év volt (5). Az összes élőben diagnosztizált, nem appendixből kiinduló carcinoid tumor mintegy 10%-át incidentálisan, endoscopos vizsgálatkor vagy hasi műtét során ismerik fel (32). A carcinoid szindróma jellegzetes klinikai tünetegyüttese az összes, szövettanilag carcinoidnak bizonyult tumoros beteg mintegy 10%-ában fordul elő (32). Mindezek arra utalnak, hogy a carcinoid tumorok jelentős része hormonálisan inaktív, sőt teljességgel aszimptomatikus, így élőben csak egy részüket ismerik fel.

A klinikailag diagnosztizált, ismert lokalizációjú primer gasztrointesztinális carcinoidok közül leggyakoribb az appendixből kiinduló (18,9%), gyakoriság szerint ezt az ileumból (15,4%), a rectumból (11,2%), a coecumból (4,2%) a gyomorból (3,2%) és a nyombélből (2,0%) kiinduló carcinoidok követik. A pancreasból kiinduló carcinoid tumor gyakoriságára vonatkozó adatok ellentmondásosak. Modlin és mtsa vizsgálatai szerint az összes carcinoid tumor 0,55%-a (27), míg más felmérés szerint az összes gasztrointesztinális carcinoid 16%-a indul ki a pancreasból (32). A carcinoid tumor kiindulási helyét klinikai vizsgálatokkal gyakran nem lehet megállapítani. A Duke Egyetem közel 3 évtizedes beteganyagában 434 carcinoid tumorból 143 (30%) kiindulási helye ismeretlen maradt (18).

Dolgozatunkban gyakorlati okokból elsődleges osztályozási szempontként a daganat kiindulás helyét vettük figyelembe.

Gyomor carcinoid

A gyomorból kiinduló neuroendokrin tumorokat korábban irodalmi ritkaságnak vélték. Az endosco-

Rövidítések: CT = computer tomographia; ECL = enterochromaffin-like; MIBG = metajódbenzylguanosin; NET = neuroendokrin tumor

pos vizsgálatok elterjedésével ezeket a daganatokat is egyre gyakrabban ismerik fel. A gyomor carcinoidok rendszerint jól differenciáltak, az esetek túlnyomó többségében krónikus atrophiás gastritishez, ill. anaemia perniciosához (I. típusú gyomor carcinoid), ritkábban multiplex endocrin neoplasia 1. típusához vagy sporadicus Zollinger-Ellison szindrómához társulnak (II. típusú gyomor carcinoid) (6, 12). Ezekre az állapotokra jellemző, hogy a gyomornyálkahártyában az argyrophyl ECL-sejtek (enterochromaffin-like) diffúz hyperplasiája észlelhető, a daganatok lokalizációja rendszerint multiplex (14) és pathogenesisükben a hypergastrinaemiának lényegeses szerepet tulajdonítanak. A krónikus atrophiás gastritisben és/vagy anaemia perniciosában szenvedő betegek rendszeres endoscopos vizsgálata során a betegek 60–80%-ában találtak ECL-sejt hyperplasiát és 4–7%-ukban carcinoid tumort is kimutattak. Az 1. és 2. típusú carcinoidok csak ritkán nagyobbak 2 cm-nél, endoscopos megjelenésük alapján nem különíthetők el a jóval gyakoribb hyperplasiás polypusoktól (2, 37).

A gyomor rosszul differenciált neuroendocrin carcinomái (III. típusú gyomor carcinoid) sporadikusak, pathogenesisükben a hypergastrinaemia nem játszik szerepet. Jellemző az aggresszív, invazív növekedés. A diagnózis megállapításakor rendszerint már áttét mutatható ki (13). Pathologiai differentiál-diagnosztikai problémát okozhat a gyomor egyéb (rosszul differenciált) carcinomáitól való elkülönítés. A gyomor carcinoidok rosszul differenciált eseteire is a neuronspecificus enoláz immunhisztokémiai pozitivitás jellemző (37).

Vékonybél carcinoid

A klinikai jelentőséggel bíró carcinoidok (melyek incidenciája 0,3–0,7/100 000 lakos/év) (4) leggyakrabban a vékonybelekből, elsősorban az ileumból indulnak ki. A diagnózis megállapításakor az esetek már több, mint felében távoli áttét mutatható ki. A vékonybélben elhelyezkedő daganat mérete és a metastasisok gyakorisága összefügg: 5 mm-nél kisebb primer carcinoid esetén valószínűtlen az áttét, míg 20 mm-nél nagyobb primer vékonybél carcinoid esetén az áttét valószínűsége 95%-os.

A vékonybélből kiinduló carcinoidokra a lassú lokális terjedés, valamint a távoli áttétek késői megjelenése és lassú növekedése jellemző: a kemo- és immunterápia előtti időben a tünetek kezdetétől a daganatos halálig átlagosan 9 év telt el. A patológiai diagnózis megállapításakor mesenterialis nyirokcsomó metastasisos betegek látszólag eredményes kezelés után sem tekinthetők gyógyultnak, ugyanis a diagnózis megállapítása utáni 5 egymást követő ötéves periódusban a daganat kiújulásának valószínűsége közel azonos (29).

Appendix carcinoid

Az appendixből kiinduló carcinoidot leggyakrabban appendicitis miatt eltávolított féregnyúlvány patológiai vizsgálata során ismerik fel (az appendectomiás esetek 0,32%-ában). Nem egyértelmű az appendixből kiinduló carcinoid és az appendicitis közötti okokozati összefüggés, egyesek szerint ilyen összefüggés nem létezik (22).

Nagy beteganyagon, több évtizedes betegkövetéssel állapították meg, hogy az appendixben elhelyezkedő, 2 cm-nél kisebb átmérőjű carcinoid esetén (az összes beteg 89%-a) áttétképződésre nem kell számítani annak ellenére, hogy még 2 cm-nél kisebb tumorok esetében is gyakori az invazív növekedésmód, a periappendicularis nyirokérbe törés és a serosa érintettség. A Mayo Klinika álláspontja szerint a más szerzők által javasolt jobb oldali hemicolectomia a 2 cm-t meg nem haladó appendix carcinoid esetén nem indokolt.

Nagyobb, 2 cm-t meghaladó méret esetén az áttétképződés valószínűsége a tumor méretével arányosan nő, ezért 60 év alatti betegekben radikális műtét is (rendszerint jobb oldali hemicolectomia) indokolt lehet.

Vastagbél carcinoid

A vastagbélből kiinduló carcinoidot leggyakrabban endoscopos vizsgálat, vagy boncolás során ismerik fel. Túlnyomó többségük a rectumban, a linea dentata felett 4–13 cm-rel helyezkedik el (22). A vastagbél carcinoidok az összes gasztrointesztinális carcinoid mintegy 10%-át képezik (27). Klinikai jelentőséggel ritkán bírnak, metastasist nagyon ritkán adnak. Az összes vastagbél carcinoid 93%-a 15 mm-nél kisebb, metastasis kialakulására csak az ennél nagyobb daganatok esetén kell számítani (22).

Bronchopulmonális carcinoid

A bronchopulmonális carcinoidok a ma leginkább elfogadott álláspont szerint a hörgő-nyálkahártyában bazálisan elhelyezkedő Kulchitsky-sejtekből származnak. Az összes tüdő tumor mintegy 2%-át teszik ki. Szövettani differenciáltságuk mértéke szerint típusos valamint atípusos carcinoidot különítenek el. A tüdőtumorok spektrumában a ritkán, illetve kevésbé malignus tumorokat képviselik, a dohányzással való összefüggésük nem igazolt (13). A spectrum malignus oldalát a kis- és nagysejtes tüdőrákok képezik. A típusos tüdőcarcinoidok az esetek kétharmadában centrális elhelyezkedésűek, ezért többségük bronchoscopiával kimutatható. A daganatot gyakran ép hörgőnyálkahártya fedi, ezért

a biopsiás mintavétel során gyakori az álnegatív eredmény.

A broncopulmonális carcinoidok mintegy egyharmadát tünetmentes egyénben, rutin mellkas rtg vizsgálattal ismerik fel. A tünetet okozó centralis carcinoidokat gyakran hörgő obstructio, asthmás jellegű légzészavar, ismétlődő pneumonia, haemoptoe miatt végzett vizsgálatok kapcsán fedezik fel. Az esetek mintegy 2%-ában alakul ki carcinoid szindróma, rendszerint a májáttétek kialakulását követően (13). A bronchopulmonális carcinoidok mintegy 2%-a ectopiás Cushing szindrómát okoz. Ennél ritkább az ADH-túltermelés (vízmérgezés tünetei) és a növekedési hormon releasing-hormon túltermelés (acromegalia tünetei) (13).

Carcinoid szindróma

Carcinoid szindróma azoknak a klinikai tüneteknek az összességét jelenti, amelyek nem a daganat tömegével, hanem a daganat által termelt bioaktív anyagok távoli hatásával állnak összefüggésben *(1. táblázat)*. Az összes gasztrointesztinális carcinoid mindössze 3–7%-a okoz carcinoid szindrómát (4).

1. táblázat: Carcinoid szindróma klinikai tünetei

Tünet	Gyakoriság (%)
Kipirulás (flush)	80
Hasmenés	76
Hasi fájdalom	70
Endocardialis fibrosis, vitium	50
Bronchoconstrictio	10–20
Pellagra	7
Peptikus fekély	ritka

A carcinoid által termelt bioaktív anyagok száma igen nagy és máig sem ismert bizonyosan, hogy ezek közül melyek tehetők elsősorban felelőssé a carcinoid szindróma klinikai tüneteinek kialakításáért. A legrégebb óta ismert és a carcinoid szindróma laboratóriumi diagnosztikájában máig leginkább vizsgált bioactiv anyag a serotonin, illetve ennek metabolitjai.

Ma is érvényesnek tartható az a régi megfigyelés, hogy nagy tömegű májáttét képződéséig nem alakul ki carcinoid szindróma (32). Ez alól csak azoknak a szerveknek a carcinoidjai a kivételek, amelyeknek közvetlen vénás elvezetése van a vena cava felé (például petefészek/here, retroperitoneumból kiinduló, vagy afelé növekvő carcinoidok).

Carcinoid szívbetegség

A carcinoid szívbetegség kizárólag olyan carcinoid tumoros betegben jelentkezik, akinél típusos carcinoid szindróma (flush, hasmenés) tünetei észlelhetők. Klinikai jelentőséggel bíró carcinoid szívbetegség a carcinoid szindrómás betegek mintegy felében alakul ki (10, 22).

A carcinoid szívbetegségre jellemző carcinoid plaque-ok jellemzően a jobb szívfél endocardiumán/subendocardiumán alakulnak ki. Rendszerint a tricuspidalis és pulmonalis semilunaris billentyűk is érintettek. Carcinoid szívbetegségben elhúnytak egyharmadában klinikai következményekkel nem járó fibrosus plaque-ok észlelhetők a bal szívfélben is. Bronchusban elhelyezkedő carcinoid esetén előfordulhat, hogy csak a bal szívfél érintett. A carcinoid plaque-ok jellegzetessége, hogy nem tartalmaznak elasticus rostokat.

Carcinoid szindrómás betegben carcinoid szívbetegségre utalhat a precordialis zörej (főként diastolés) és a 0,5-nél nagyobb cardiothoracicus arány. Jellemző EKG eltérés nincs. A diagnózishoz segítséget nyújthat az echocardiographia (különösen a transoesophagealis vizsgálat). A jobb szívfél venás és arteriás szájadékán rendszerint kombinált vitium alakul ki. A tricuspidalis billentyűn általában az insufficientia, a pulmonalis szájadékban a stenosis dominál (33, 38). A carcinoid szívbetegségnek specificus gyógyszeres kezelése nincs. Szívbillentyű-csere vagy valvuloplastica mérlegelhető, azonban a műtéti halálozás – elsősorban 60 év feletti betegekben – magas (9, 21).

Carcinoid krízis

A carcinoid krízis súlyos, fenyegető keringésösszeomlással járó életveszélyes állapot. Spontán is kialakulhat, máskor mechanicus (műtét során a daganat tapintása, kemoembolizáció), kémiai (anaesthesia, kemoterápiás szerek, alkohol-fogyasztás), psychés, esetleg fizikai terhelés váltja ki. Klinikailag hosszú órákon/napokon keresztül fennálló flush, asthmás jellegű nehézlégzés, súlyos hypotonia, tachycardia, esetenként hypertonia, szívritmus-zavar jellemzi. Központi idegrendszeri tünetek is kialakulhatnak (zavartság, coma).

Carcinoid szindróma laboratóriumi diagnosztikája

A carcinoid szindrómát okozó carcinoidok legjellemzőbb biológiai sajátossága az igen gyors serotonin metabolizmus. Ez különösen a középbél eredetű carcinoidokra jellemző (24).

A mindennapi klinikai diagnosztikában a serotonin és bomlástermékeinek kimutatása a legelterjedtebb. Megfelő szenzitivitású és specificitású a 24 órás gyűjtött vizelet 5-hidroxi-indolecetsav tartalmának meghatározása (normális: <10 mg/nap, <52 µmol/nap). Álpozitív eredményt okozhat néhány étel túlzott fogyasztása (dió, banán, ananász, paradicsom), azonban étrendi szélsőség esetén az ürítés 20 mg/nap alatt marad (22). Néhány gyakran alkalmazott gyógyszer (levodopa, aspirin) szedése hamisan ala-

csony értékeket okozhat. Bármely súlyos malabsorptióval járó állapotban az 5-hidroxi-indolecetsav ürítés enyhén növekedhet (22).

Kevésbé elterjedt módszer a thrombocyta serotonin tartalom vizsgálat. Diagnosztikai értéke meghaladja a vizelet serotonin és 5-hidroxi-indolecetsav meghatározás diagnosztikai értékét. Alkalmazása különösen előnyös kis mennyiségű serotonint termelő elő- és utóbél eredetű, valamint kisméretű középbél carcinoidok esetén (24).

A carcinoid tumorok laboratóriumi diagnosztikájában az utóbbi években több munkacsoport eredménnyel alkalmazta a szérum neuron-specifikus enoláz és chromogranin-A koncentráció meghatározást. (25, 35). A carcinoid tumorok 40%-ában emelkedett neuron specifikus enoláz, 80%-ában emelkedett chromogranin A szintet mutattak ki (7). A magas szérum chromogranin A koncentráció kedvezőtlen prognosztikai markernek bizonyult (17).

A carcinoid szindróma számos betegséget utánozhat, ezek közül a leggyakoribbakat a *2. táblázatban* soroltuk fel.

2. táblázat: Carcinoid szindrómát utánzó betegségek és állapotok

Postmenopausalis szindróma
Pánik-betegség
Pajzsmirigy medulláris carcinoma
Autonom idegrendszeri epilepsia
Krónikus myeloid leukaemia
Mastocytosis
Phaeochromocytoma
Alkohol és chlorpropamid egyidejű fogyasztása

Carcinoid tumorok lokalizációs diagnosztikája

A carcinoid tumorok kiindulási helyének és kiterjedtségének megállapításához szinte valamennyi hagyományos és modern képalkotó, illetve endoscopos vizsgálatra szükség lehet. A módszerek részletes ismertetése helyett az alábbiakban néhány speciális szempontra hívjuk fel a figyelmet.

A hagyományos kettős kontrasztos vizsgálat ma is értékes módszer a vékonybél kiindulású carcinoidok kimutatására (40). Vékonybél carcinoid esetén a has ultrahang és CT vizsgálat rendszerint nem alkalmas a daganat kimutatására (19) és a somatostatin receptor scintigraphia a primer daganatra vonatkozóan 30–40%-ban mutat álnegativ eredményt (28). A vékonybélből kiinduló és a mesenteriumot befogó carcinoid esetén jellegzetes „kerékküllő" elváltozás alakul ki; ebben a stádiumban a CT is rendszerint pozitív (41, 42). Metastasis stádiumban lévő betegek 80–90%-ban a somatostatin receptor scintigraphia pozitív, a betegek mintegy felében a scintigraphia során a hagyományos képalkotó vizsgálatokkal nem jelzett helyen is találtak metastasist. Hátránya, hogy költsége nagyobb, mint a hagyományos radiológiai vizsgálatok kombinációja (23). A somatostatin receptor scintigraphia a kisméretű primer daganat, valamint a máj-metastasisok (különösen, ha hormonálisan inaktív) kimutatásában nem tűnik előnyösebbnek, mint az ultrahang vagy a CT (19). A carcinoid tumorok mintegy 50%-a izotóppal jelölt metajódbenzilguanozin (MIBG) scintigraphiával is kimutatható, a hagyományos radiologiai módszerekkel kombinált somatostatin receptor scintigraphiához képest azonban ritkán nyújt új információt (31). Egyéb képalkotó módszerekkel nem kimutatható carcinoidok esetén a selectiv arteria mesenterica superior angiographia eredményes lehet.

Összefoglalva, egyéb vizsgálatokkal kimutatott tumor esetén, vagy laboratóriumi vizsgálatokkal igazolt carcinoid szindrómában szenvedő betegnél has ultrahang vizsgálatot követően somatostatin receptor scintigraphia javasolt a primer tumor lokalizálására és a távoli áttétek pontos kimutatására (31). Potenciálisan operálható betegnél negatív eredmény esetén egyéb radiológiai és endoscopos vizsgálatok elvégzése javasolt.

A carcinoid tumorok kezelése

A carcinoid tumoros betegek kezelésére gyógyszeres, sebészi és intervenciós radiológiai módszerek állnak rendelkezésre. A kezelési eljárások hosszútávú eredményességére vonatkozó randomizált vizsgálat azonban alig ismert.

Sebészi kezelés

Teljes gyógyulás (a metastasisok kialakulása előtt) a primer daganat sebészi eltávolításától várható. Sok esetben azonban a betegség későbbi, metastaticus szakaszában is indokolt lehet a műtéti beavatkozás A primer daganat eltávolítását követően a soliter máj-, vagy tüdő-metastasisok további műtétekkel kezelhetők. Disszeminált metastaticus stádiumban felismert carcinoid tumoros betegnél is a primer tumor eltávolítására lehet szükség vékonybél obstructióra utaló tünetek esetén (25).

Selectiv artéria hepatica occlusio (ligatura/embolizáció)

A máj kettős vérellátásával szemben az intrahepaticus carcinoid metastasisok elsősorban arteriás vérellátással bírnak, ami lehetőséget ad arra, hogy a daganatok artériás vérellátásának károsításával tumorellenes hatást érjünk el. Az invazív beavatkozással járó és a máj szegmentális vérellátásának pontos ismeretét igénylő selectiv artériás ligatura helyett napjainkban Gelfoam vagy Ivalon particulumokkal végzett embolizációt alkalmaznak. Octreotid előkezeléssel a fenyegető carcinoid krízis kivédhető. Egyéb súlyos szövődmények (epehólyag perforáció, pancreatitis, hepatorenalis szindróma, májtályog) mintegy 5%-ban fordulnak elő. Az embolizáció el-

lenjavallt rossz általános állapotú betegeknél, obstructiós icterus, vena portae thrombosis, valamint a máj több, mint 50%-át meghaladó daganattömeg esetén (1, 30, 34).

Az eljárás egyértelműen mérsékli a carcinoid szindróma klinikai tüneteit, csökkenti azok súlyosságát, azonban nem tekinthető bizonyítottnak, hogy a betegek túlélését is növeli.

Kemoterápia

Metastaticus carcinoidok esetén doxorubicin, 5-fluorouracil, dacarbazin, streptozocin alkalmazható. Monoterápia esetén az eredmények igen szerények. A kombinációk közül a legjobban bevált streptozocin + 5-fluorouracil kezelés a betegek mintegy egyharmadában hoz létre (legfeljebb néhány hónapon át tartó) részleges remissziót (22). A carcinoidok természetes kórlefolyásának ismeretében ez igen csekély eredmény, ezért a mai álláspont szerint a cytostaticumokkal történő kemoterápia nem tekinthető a carcinoidok standard, első vonalbeli terápiájának (16, 22). Kemoterápia elsősorban súlyos tünetek esetén, a daganat progresszív stádiumában lehet indokolt (25).

A carcinoidok ritka, kifejezetten rosszindulatú alcsoportjában, a jelentős fokú cytologiai atypiával, magas mitózis-számmal, a neuroendokrin differentiáltság hiányával jellemezhető ún. anaplasticus neuroendocrin tumorok esetén a kissejtes tüdőrákos betegekben hatékony etoposid + cisplatinum kombinációval szereztek kedvező tapasztalatokat (3).

Somatostatin-analógok

A somatostatin-analógok az utóbbi évtized legnagyobb előrelépését jelentik a carcinoid daganatok kezelésében. Közülük az első és máig legtöbbet vizsgált octreotid hatékonysága minden korábbi gyógyszeres kezelést felülmúl (25). Az esetek 80%-ában lényegesen javítja, 59%-ában megelőzi a flusht és 32%-ában teljesen megszűnteti a hasmenést. Az octreotid szokásos adagja subcutan injectioban napi 3 alkalommal 100–300 μg. A tartós hatású, 4 hetente intramuszkulárisan alkalmazott octreotid készítmény (Sandostatin LAR, Novartis) a kényelmes adagolásmód és a folyamatos gyógyszerhatás biztosítása mellett az octreotidhoz hasonló eredménnyel alkalmazható. Egy másik somatostatin analóg, a lanreotid terápiás alkalmazása során szintén kedvező tapasztalatokat szereztek (39). Ritkán előfordulhat, hogy néhány évi kezelés után a somatostatin-analógokkal szemben rezisztencia alakul ki.

A somatostatin-analógok anti-proliferatív hatással is bírnak. Klinikailag jelentős mértékű daganat regresszio azonban kevesebb, mint az esetek 10%-ában alakul ki.

Carcinoid krízisben a somatostatin-analóg kezelést késlekedés nélkül kell megkezdeni (100–500 μg octreotid iv. bolusban, majd lassú csepp-infusióban, vagy napi 4–6 alkalommal subcutan). Carcinoid krízis veszélyével fenyegető beavatkozások előtt megelőzés céljából 2 napon át 3–4 alkalommal 200– 250 μg, majd közvetlenül a beavatkozás előtt 1–2 órával 200–250 μg subcutan octreotid adása javasolt.

Interferon

Carcinoid tumorokban az interferon-α (napi 3–6 millió E) hatását több munkacsoport értékelte. A kezdeti optimista beszámolókat követően a kezelés klinikai értéke ma már reálisan határozható meg. Onkológiai szempontból teljes remisszió nem érhető el és rövid ideig tartó részleges remisszió is csak a betegek mintegy 20%-ában alakul ki (7, 22). Az interferon kezelés jól alkalmazható a carcinoid szindróma tüneti kezelésére, az eredmények azonban a somatostatin-analógokhoz képest nem jobbak. Az interferon kezelés gyakori és kellemetlen, sőt néha veszélyes mellékhatásai miatt (láz, testsúlycsökkenés, anorexia) csak második-harmadik vonalbeli terápiaként vehető számításba (22). Interferon-α kezelés mérlegelhető, ha a somatostatin-analógok hatástalanok, vagy ha a beteg a kezelésre rezisztenssé válik (16, 21). Az interferon és octreotid kombinált kezeléssel hazai szerzők is kedvező tapasztalatokat szereztek (40).

Izotópkezelés (radionuclid terápia)

Jelenleg még nem rutin kezelési lehetőség a radioaktiv izotóppal (^{111}indium, ^{90}yttrium) jelzett octreotid és a ^{123}jóddal vagy ^{131}jóddal jelzett metajódbenzilguanozin terápia (15, 36). Az ^{111}indiummal jelzett somatostatin-analógot (octreotid, pentetreotid) a tumorsejtek internalizálják (26). Az izotópkészítményt 1,3–4,6 GBq terápiás dózisban alkalmazzák, az adag többször ismételhető, toxicitása minimális, a keringő lymphocyták és thrombocyták száma legfeljebb néhány napig csökkenhet (8). A célzott izotópkezelés hosszútávú eredményességének és egyéb kezelési eljárásokhoz viszonyított hatékonyságának megítéléséhez még kevés a rendelkezésre álló adat.

Tüneti kezelés

A carcinoid szindrómában szenvedő betegek hatékony tüneti kezelése az octreotid korszakot megelőzően nagyon nehéz orvosi feladat volt. Enyhe

3. táblázat: Carcinoid szindróma tüneti kezelésére alkalmazott hagyományos gyógyszerek

α-adrenerg antagonisták
- phenoxybenzamin

Serotonin-antagonisták
- cyproheptadin
- ketanserin
- methysergid

Histamin antagonisták
- H1-antagonisták: diphenhydramin
- H2-antagonisták: cimetidin, ranitidin, stb.

„Hasfogók"
- diphenoxylat + atropin
- loperamid
- pancreas enzim kivonat

Pellagra megelőzése és kezelése
- nikotinsav (niacin)

panaszok esetén a tüneti kezelés a hagyományos szerekkel kezdhető meg *(3. táblázat)*. A hagyományos szerek somatostatin-analógokkal is kombinálhatók.

IRODALOM: 1. *Ahlman, H., Westberg, G., Wangberg, B. és mtsai:* Treatment of liver metastases of carcinoid tumors. World. J. Surg., 1996, *20,* 196-202. – 2. *Akerström, G.:* Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. World. J. Surg., 1996, *20,* 173-182. – 3. *Arnold, R.:* Medical treatment of metastasizing carcinoid tumors. World. J. Surg., 1996, *20,* 203-207. – 4. *Bax, N. D., Woods, H. F., Batchelor, A. és mtsa:* Clinical manifestations of carcinoid disease. World. J. Surg., 1996, *20,* 142-146. – 5. *Berge, T., Linell, F.:* Carcinoid tumors. Frequency in a defined population during a 12-year-period. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1976, *84,* 322-330. – 6. *Bordi, C., D'Adda, T., Azzoni, C. és mtsai:* Gastrointestinal endocrine tumors: recent developments. Endocrine Pathology, 1998, *9,* 99-115. – 7. *Caplin, M. E., Buscombe, J. R., Hilson, A. J. és mtsai:* Carcinoid tumor. Lancet, 1998, 352, 799-805. – 8. *Caplin, M. E., Mielcarek, W., Buscombe, J. R. és mtsai:* Toxicity of high-activity 111In-octerotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours. Nucl. Med. Communic., 2000, *20,* 97-102. – 9. *Conolly, H. M., Nishimura, R. A., Smith, H. C. és mtsai:* Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disesase. J. Am. Coll. Cardiol., 1995, *25,* 410-416. – 10. *Creutzfeldt, W.:* Carcinoid tumors: development of our knowledge. World J. Surg., 1996, *20,* 126-131. – 11. *Crocetti, E., Buiatti, E., Amorosi, A.:* Epidemiology of carcinoid tumours in central Italy. Eur. J. Epidemiol., 1997, *13,* 357-359. – 12. *Debelenko, L. V., Emmert-Buck, M. R., Zhuang, Z. és mtsai:* The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids. Gastroenterology, 1997, *113,* 773-781. – 13. *Dusmet, M. E., McKneally, M. F.:* Pulmonary and thymic carcinoid tumors. World J. Surg., 1996, *20,* 189-195. – 14. *Granberg, D., Wilander, E., Stridsberg, M. és mtsai:* Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. Gut, 1998, *43,* 223-228. – 15. *Halford, S., Waxman, J.:* The management of carcinoid tumours. QJM-Mon. J. Assoc. Phys., 1998, *91,* 795-798. – 16. Janmohamed, S., Bloom, S. R.: Carcinoid tumours. Postgrad. Med. J., 1997, *73,* 207-214. – 17. *Janson, E. T., Holmberg, L., Stridsberg, M. és mtsai:* Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. Ann. Oncol., 1997, *8,* 685-690. – 18. *Kirshbom, P. M., Kherani, A. R., Onaitis, M. W. és mtsai:* Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids. Surgery, 1998, *124,* 1063-1070. – 19. *Kisker, O., Weinel, R. J., Geks, J. és mtsai:* Value of somatostatin receptor scintigraphy for preoperative localization of carcinoids. World J. Surg., 1996, *20,* 162-167. – 20. *Klöppel, G., Heitz, P. U., Capella, C. és mtsa:* Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. World J. Surg., 1996, *20,* 132-141. – 21. *Kulke, M. H., Mayer, R. J.:* Carcinoid tumors. N. Engl. J. Med., 1999, *340,* 858-868. – 22. *Kvols, L. K.:* Gastrointestinal Carcinoid Tumors and Malignant Carcinoid Syndrome. In Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 6th Ed. Saunders, Philadelphia, 1997, 1831-1843. – 23. *Kwekkeboom, D. J., Krenning, E. P.:* Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors. World J. Surg., 1996, *20,* 157-161. – 24. *Meijer, W. G., Kema, I. P, Volmer, M. és mtsai:* Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. Clin. Chem., 2000, *46,* 1588-1596. – 25. *Memon, M. A., Nelson, H.:* Gastrointestinal carcinoid tumors: Current management strategies. Dis. Colon Rectum, 1997, *40,* 1101-1118. – 26. *Meyers, M. O., Anthony, L. B., McCarthy, K. E. és mtsai:* High-dose indium 111pentetreotide radiotherapy for metastatic atypical carcinoid tumor. Southern Med. J., 2000, *93,* 809-811. – 27. *Modlin, I. M., Sandor A.:* An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer, 1997, *79,* 813-829. – 28. *Modlin, I. M., Tang, L. H.:* Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). Gastroenterology, 1997, *112,* 583-590. – 29. *Moertel, C. G.:* An odyssey in the land of small tumors. J. Clin. Oncol., 1987, *5,* 1502-1522. – 30. *Neary, P. C., Redmond, H., Houghton, T. M. B. és mtsai:* Carcinoid disease: Review of the literature. Dis. Colon Rectum, 1997, *40,* 349-362. – 31. *Nocaudie-Calzada, M., Huglo, D., Carnaille, B. és mtsai:* Comparison of somatostatin analogue and metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of carcinoid tumors. Eur. J. Nucl. Med., 1996, *23,* 1448-1454. – 32. *Onaitis, M. W., Kirshbom, P. M., Hayward, T. Z. és mtsai:* Gastrointestinal carcinoids: Characterization by site of origin and hormone production. Ann. Surgery, 2000, *232,* 549-556. – 33. *Pellika, P. A., Tajik, J., Khandheria, B. K. és mtsai:* Carcinoid heart disease: Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. Circulation, 1993, *87,* 1188-1196. – 34. *Perry, L. J., Stuart, K., Stokes, K. R. és mtsa:* Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. Surgery, 1994, *116,* 1111-1117. – 35. *Pirker, R. A., Pont, J., Pöhnl, R. és mtsai:* Usefulness of chromogranin A as a marker for detection of relapses of carcinoid tumours. Clin. Chem. Lab. Med., 1998, *36,* 837-840. – 36. *Prvulovich, E. M., Stein, R. C., Bomanji, J. B. és mtsai:* Iodine-131-MIBG therapy of a patient with carcinoid liver metastasis. J Nucl Med., 1998, *39,* 1743-1745. – 37. *Rindi, G., Bordi, C., Rappel, S. és mtsai:* Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology and behavior. World J Surg., 1996, *20,* 168-172. – 38. *Roberts, W. C.:* A unique heart disease associated with a unique cancer: carcinoid heart disease. Am. Cardiol., 1997, *80,* 251-256. – 39. *Ruszniewski, P., Ducreaux, M., Chayvialle, J-A. és mtsai:* Treatment of the carcinoid syndrome with the long acting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. Gut, 1996, *39,* 279-283. – 40. *Szilvás, Á., Székely, G., Szilvási, I. és mtsa:* Metastasist adó carcinoid tumor interferon és octreotid kezelése Orv. Hetil., 1998, *139,* 2455-2458. – 41. *Wallace, S., Ajani, J. A., Charnsangavej, C. és mtsai:* Carcinoid tumors: imaging procedures and interventional radiology. World J. Surg., 1996, *20,* 147-156. – 42. *Woodard, P. K., Feldman, J. M., Paine, S. S. és mtsa:* Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles. J. Comput. Assist. Tomogr., 1995, *19,* 400-405.

(Tóth Miklós dr., *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088)

A somatostatin szerepe a felső tápcsatornai vérzések kezelésében

Herszényi László dr.

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

A somatostatin és a tartósabb hatású analóg octreotid számos hemodinamikai és egyéb élettani hatásuk alapján hatékonyan alkalmazhatók a felső tápcsatornai vérzések kezelésében. A könnyű alkalmazási mód, a hatékonyság, valamint a jelentős mellékhatások hiánya miatt a somatostatin és az octreotid a nyelőcső varixokból származó heveny vérzések optimális gyógyszeres kezelését jelentik. A somatostatin és az octreotid azokban az esetekben is biztosíthat-

The role of somatostatin in the management of upper gastrointestinal bleeding. There exists a substantial basis of experimental and clinical data to support that somatostatin and its long acting synthetic analogue octreotide may be therapeutically efficacious either as primary or adjunctive therapy in subgroups of patients with upper gastrointestinal bleeding. It has been proposed that somatostatin represents the optimal drug treatment for acute variceal bleeding due

ják a vérzéscsillapítást, amelyekben az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek azonnali alkalmazása nem lehetséges. A somatostatin vagy az octreotid és az endoszkópos technikák együttes alkalmazása növeli a vérzéscsillapítás hatékonyságát. Az ellentmondó eredmények ellenére, a somatostatinnak és az octreotidnak szelektált esetekben a nem-varix eredetű felső tápcsatornai vérzések kezelésében is szerepe lehet.

Kulcsszavak: somatostatin, octreotid, gastrointestinalis vérzés, nyelőcső varix

to its efficacy, its simplicity of administration and its lack of significant side effects. It provides beneficial respite if endoscopic therapy cannot be performed immediatly. Somatostatin also facilitates the performance of diagnostic and of non-pharmaceutic interventions. Despite strong theoretical evidence in support of the application of somatostatin to the control of acute nonvariceal gastrointestinal bleeding, clinical trials have yielded conflicting results.

Key words: somatostatin, octreotide, gastrointestinal bleeding, oesophageal varices

A somatostatin 14 aminosavból álló ciklikus tetradecapeptid, amelyet első alkalommal 1972-ben juhok hypothalamusából izoláltak. Röviddel a somatostatin szerkezetének meghatározása után a vegyület szintézisére is sor került, amelynek biológiai aktivitása megegyezik a természetes somatostatin hatásával (14).

A somatostatin izolálását követően a vegyületet széles körben tanulmányozták, és számos biológiai hatását igazolták. Jóllehet fő hormonális hatását a növekedési hormonszekréció szabályozása jelenti (70), a somatostatin számos egyéb hormon, mint pl. az inzulin, a glucagon, a gasztrin szekrécióját gátolja, továbbá a tápcsatorna exokrin szekréciójára is gátló hatást fejt ki (11).

A somatostatin szekréciója a szervezet számos területén történik, mennyiségi és farmakológiai szempontból azonban a két fő helyet a központi idegrendszer és a tápcsatorna jelenti. Somatostatint szekretáló sejtek az egész tápcsatornában megtalálhatók, legnagyobb koncentrációban azonban a gyomor antrumában, a duodenumban és pancreas D-szigetsejtjeiben vannak jelen, de somatostatint szekretáló sejtek a vesében, a pajzsmirigyben, a nyálmirigyekben és természetesen a központi idegrendszer területén is megtalálhatók (55). A somatostatinnak rövid (1–2 perces) a fél-életideje (75).

Az octreotid, amelyet 1982-ben írtak le először, a legismertebb tartósabb hatású szintetikus somatostatin analóg. Az octreotid (szintetikus ciklikus octapeptid) megőrzi a somatostatinnak azt a négy alapvető aminosav szekvenciáját, amely a biológiai aktivitásért felelős. Az octreotid biológiai fél-életideje subcután alkalmazás mellett 90–120 perc, farmakodinámiás hatása pedig 8–12 óráig tart. A hosszabb fél-életidő az octreotid intermittáló subcután és a folyamatos infúziós alkalmazását egyaránt lehetővé teszi. Mindkét alkalmazási mód mellett az octreotid több mint harmincszor hosszabb hatású, mint a somatostatin (52, 71).

Az utóbbi években számos adat vált ismertté arról, hogy a somatostatin és az octreotid hatékony lehet a nyelőcső varix vérzések kezelésében. Következőkben áttekintjük a somatostatin és az octreotid lehetséges hatásmechanizmusait, amelyek révén befolyásolhatják a felső tápcsatornai vérzéseket, és a rendelkezésre álló hazai és nemzetközi irodalmi adatok alapján összefoglaljuk klinikai hatékonyságukat a varix eredetű és nem-varix eredetű felső tápcsatornai vérzések kezelésében.

A somatostatin és az octreotid hemodinamikai hatásai

A somatostatin és az octreotid hemodinamikai hatásait az *1. táblázat* foglalja össze. Több szerző is igazolta, hogy egészséges önkéntes egyénekben a somatostatin terápiás dózisban csökkenti a splanchnikus vérátáramlást anélkül, hogy növelné a szisztémás vérnyomást (81, 89).

Cirrhosisos betegekben a somatostatin a splanchnikus vasoconstrictio révén csökkenti a vena hepatica vénás éknyomását, a vena hepatica nyomás gradiensét, a vena hepatica és a vena azygos vérátáramlását, csökkenti továbbá a portális és a collaterális vérátáramlást, valamint a portalis nyomást (12, 22, 27, 92).

Több vizsgálat során azt is igazolták, hogy a bólusban adott somatostatin a nyelőcsőben jelentős mértékben (átlagosan kb. 30%-al) csökkenti az intravaricealis (varixokon belüli) vénás nyomást, jóllehet ez a hatás gyors és átmeneti (4, 13, 23, 64).

1. táblázat: A somatostatin és az octreotid hemodinamikai és egyéb élettani hatásai, amelyek fontosak a nyelőcső varix-eredetű és az egyéb felső tápcsatornai vérzések kezelésében

A portális rendszerre kifejtett hemodinamikai hatások, amelyek fontosak a nyelőcső varix-eredetű vérzések kezelésében

A somatostatin és az octreotid hatására csökken:
- a splanchnikus rendszer vérátáramlása
- a vena hepatica vénás éknyomása
- a vena hepatica nyomásgradiense
- a vena hepatica vérátáramlása
- a vena azygos vérátáramlása
- a portális rendszer és a colleterálisok vérátáramlása
- a portális nyomás
- a nyelőcső varixokon belüli vénás nyomás

Egyéb élettani hatások, amelyek fontosak a nem-varix eredetű felső tápcsatornai vérzések kezelésében
- a gasztrin felszabadulás gátlása
- a gyomorsavszekréció gátlása
- a pepszin szekréció gátlása
- a véralvadék peptikus emésztődésének gátlása
- a thrombocyta aggregáció fokozása
- a gyomornyálkahártya nyáktermelésének fokozása
- a prosztaglandin szintézis fokozása – gyomornyálkahártya védő hatás
- a gyomornyálkahártya vérátáramlásának csökkentése

A portalis nyomásra és a collaterális vérátáramlásra kifejtett hatás jóval kifejezettebb a bólusban alkalmazott somatostatin esetében, szemben a folyamatos infúzióval. Az iv. bólusban adott somatostatin hatása azonban csupán átmeneti (1–3 perc) (22). Emiatt azt javasolják, hogy varix vérzés során a kezelés első óráiban, illetve újravérzés felléptekor a folyamatos somatostatin infúzió mellett ismételt somatostatin bólus adásra is szükség lehet (13, 22, 64).

A somatostatin a splanchnicus vérátáramlás csökkentése révén, a gyomor nyálkahártya várátáramlását is jelentős mértékben csökkenti (56). A folyamatos somatostatin infúzió nem befolyásolja a szisztémás keringést (12), bólusban történő adagoláskor azonban szisztémás érszűkítő hatást lehetett igazolni (29).

Kísérletes körülmények között és cirrhosisos betegekben egyaránt a somatostatinhoz hasonlóan az octreotid is szignifikáns módon csökkenti a portális nyomást (37, 38).Kísérletesen kialakított portális hypertensiós egerekben az octreotid növeli az átlagos artériás nyomást és a teljes perifériás rezisztenciát, csökkenti a portális nyomást, valamint a glucagon szintet, de nincs hatással a splanchnikus rezisztencia-erekben a vascularis simaizomsejtek tónusára (1, 77, 78).

Cirrhosisos betegekben az octreotid a somatostatinhoz hasonlóan kismértékben befolyásolja a vena hepatica vénás éknyomását, változó mértékben csökkenti az intravaricealis (varixokon belüli) vénás nyomást, és jelentős módon csökkenti a vena azygos vérátáramlását (16, 39, 60, 61).

A somatostatin lehetséges hatásmechanizmusa

Még nem teljesen tisztázott annak a folyamatnak a részletes hatásmechanizmusa, amellyel a somatostatin a portális nyomást és collaterális vérátáramlást csökkenti. Felmerült, hogy a somatostatin hepatosplanchnikus keringésre kifejtett hatása közvetlenül bizonyos portális vénás receptorokon keresztül (36), vagy vazoaktív anyagok felszabadulásának gátlása révén történik (49, 69).

Cirrhosisban a somatostatinnak a splanchnikus keringésre kifejtett hatása a portalis hypertensióban igazolt fokozott glucagon szekréció gátlásán keresztül is bekövetkezhet (49). A somatostatin továbbá az alsó nyelőcső sphincter tónusát is növelheti, amely a nyelőcső varixokban csökkenti a vérátáramlást (31, 82).

A somatostatin egyéb hatásai a felső tápcsatornai vérzések szempontjából

A somatostatin és szintetikus analógjai közvetlenül, vagy a gasztrin felszabadulás gátlása révén jelentős módon csökkentik a gyomor sósavszekrécióját (48, 66, 95). A somatostatin a pepszin szekréciót is gátolja (32). Ismert tény, hogy a gyomorsav és a pepszin egyaránt hatást fejtenek ki a thrombocyta aggregációra és a véralvadásra. A gyomorsav és a pepszin savszekréció gátlása révén a somatostatin meggátolhatja a véralvadék peptikus emésztését. Igazolták, hogy a somatosztatin in vitro körülmények között fokozza a humán thrombocyta aggregációt (30), *in vivo* pedig növeli a nyáktermelést (46). A somatostatinnak a prosztaglandin szintézist fokozó hatása révén jelentős gyomor nyálkahártya védőhatása is van (51).

A somatostatin a portalis hypertensióhoz társuló portalis gastropathia esetén csökkenti a gyomornyálkahártya vérátáramlását (68). A fenti hatásokat az *1. táblázat* foglalja össze.

A somatostatin és az octreotid szerepe a nyelőcső varix vérzések kezelésében

A nyelőcső varix vérzés a portalis hypertensio legsúlyosabb szövődménye, amelynek nagy az azonnali (20–25%) és a rövid távú, egy hónapon belüli mortalitása (kb. 50%). A vérzés rendszerint nagymennyiségű, a prognózist pedig tovább rontja, hogy gyakori az újravérzés aránya (kb. 50%). Mivel a cirrhosisos betegek műtéti mortalitása jelentős, a varix eredetű vérzések kezelésének alapját a nem-műtéti beavatkozások jelentik. Ezek közé tartoznak az invazív módszerek: az endoszkópos technikák (scleroterápia, gyűrű ligatura), a ballon tamponád, válogatott esetekben a transjuguláris portoszisztémás shunt (TIPS), valamint a non-invazív vazoaktív gyógyszerek alkalmazása. A heveny varix vérzés kezelése során a vérzés megszüntetése, a korai újravérzés megelőzése, a májműködés romlásának megakadályozása, valamint a vérveszteségből származó szövődmények megelőzése jelentik a fő célkitűzéseket (67).

Az elmúlt 20 évben számos vizsgálat igazolta, hogy a heveny nyelőcső varix vérzés kezelésének „arany standardját" az endoszkópos scleroterápia jelenti: megfelelő jártasság mellett az első beavatkozás során 75–85%-ban a vérzés megszüntethető (25, 94). Az endoszkópos módszer azonban nem áll minden esetben rendelkezésre, jelentős vérzés esetén technikailag nem mindig kivitelezhető, aktív vérzés mellett a sürgősséggel végzett scleroterápiának pedig nagy a szövődmény rátája (15). Az endoszkópos gyűrű-ligatura jó alternatívája lehet a scleroterápiának, de ezzel a módszerrel is igen nagy az újravérzések aránya (53). A ballon tamponád az esetek 70-80%-ában hatékonyan megszünteti a heveny vérzést, azonban az újravérzés nagyon hamar és nagy arányban (kb. 50%-ban) bekövetkezik, a beavatkozással kapcsolatos szövődmények aránya pedig igen magas (15–20%) (93).

A fentiek miatt szükség van olyan kezelésre is, amely azonnal biztonságosan alkalmazható, nem igényel különösebb jártasságot, és amely megkönnyíti a definitív endoszkópos beavatkozás elvég-

zését. A vazoaktív anyagok jelenthetik az optimális sürgősségi kezelést. Az ideális vazoaktív anyagnak jelentősebb mellékhatások nélkül, hatékony vérzéscsillapító hatással kell rendelkeznie, emellett használata nem akadályozhatja az egyéb kezelési módszerek alkalmazását. A jelenleg rendelkezésre álló vazoaktív szerek közül a somatostatin közelíti meg leginkább a fenti elvárásokat.

A vasopressint évtizedek óta alkalmazzák a heveny varix vérzés kezelésében. A vasopressin igen erős vasoconstriktor hatású szer, amely azonban nemcsak a splanchnikus területen okoz érszűkületet, hanem szisztémásan is, és emiatt súlyos szövődmények léphetnek fel (pl. myocardialis ischaemia, végtag ischaemia, cerebrovascularis történés) (15, 25). A terlipressin, amely a vasopressin szintetikus analógja, szintén nem mentes a szisztémás mellékhatásoktól (17).

Varix vérzésben a somatostatin és az octreotid hatékonyságát számos kontrollált, randomizált vizsgálat során igazolták *(2. táblázat)*. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a heveny varix vérzést a somatostatin és az octreotid átlagosan 70–80%-ban megszüntette, a vizsgálati periódusban pedig az esetek kb. 70%-ában nem jelentkezett újravérzés. A somatostatin és az octreotid esetében szignifikánsan kevesebb volt a mellékhatás, mint az összehasonlított kezelési módszerek esetében. A vizsgálatok során súlyos mellékhatások miatt nem került sor a somatostatin vagy az octreotid kezelés felfüggesztésére.

Az egyetlen negatív eredmény *Valenzuela és mtsaitól* származik, akik szerint a somatostatin nem bizonyult hatékonyabbnak, mint a placebo (90). Azóta ezt a vizsgálatot a kivitelezés és a végpontok meghatározása terén számos kritika érte. Tizenegy centrumban több mint 4 hónap alatt csupán 84 beteget tudtak beválogatni. A somatostatin 65%-os hatékonyságához képest a placebo sikeressége irreálisan magas volt (83%). Ilyen magas placebo hatást a későbbiekben egyetlen vizsgálat sem igazolt.

Egy másik kettős-vak, randomizált, placebo kontrollált, jobban megtervezett vizsgálatban a somatostatin segítségével szignifikánsan hatékonyabb vérzéscsillapítást lehetett elérni, mint a placebóval (64% vs 41%, $p < 0,04$), emellett a somatostatinnal kezelt csoportban a transzfúziós igény is 50%-al kevesebbnek bizonyult (18).

Egy újabb vizsgálat eredményei szerint a somatostatin analóg vapreotid vérzéscsillapító hatása szignifikánsan hatékonyabb volt, mint a placebo (69% vs. 54%, $p < 0,05$). Ugyanebben a vizsgálatban a somatostatin analóg és a scleroterápia együttes alkalmazása hatékonyabbnak bizonyult, mint egymagában az endoszkópos sclerotherápia (19).

A somatostatin (vagy az octreotid) kezelés legalább olyan hatékonynak bizonyult, mint a vasopressin. Négy jelentős vizsgálat összesítése alapján a somatostatin esetében átlagosan 71%-ban, a vasopressinnel pedig 43%-ban volt sikeres a vérzéscsillapítás. A vérzéscsillapítás gyorsasága terén is a somatostatin hatékonyabbnak bizonyult, mint a vasopressin (8, 40, 50, 72).

Az octreotid is hatékonyabban csillapította a varixvérzést mint a vasopressin vagy a glypressin-nitroglycerin kombináció (33, 79). Lényeges adat az is, hogy a somatostatin vagy az octreotid kezelés során szignifikánsan kevesebb mellékhatás jelentkezett, mint a vasopressin (glypressin) esetében.

A somatostatin (vagy octreotid) és a ballon tamponád összehasonlításakor a vérzéscsillapítás, valamint a mortalitás terén nem volt szignifikáns különbség (5, 35, 59), *Avgerinos és mtsai* azonban (5) az

2. táblázat: Heveny nyelőcső varix vérzésben somatostatinnal és octreotiddal végzett fontosabb kontrollált randomizált vizsgálatok

Szerző (irodalom)	Közlés éve	Esetszám (n)	Somatostatin (Octreotid) hatékonysága %	Egyéb kezelés hatékonysága %	Szignifikancia p
vs. Placebo					
Valenzuela (90)	1989	84	65	83	
Burroughs (18)	1990	120	64	41	$p < 0,04$
Cales (19)**	2001	227	69	54	$p < 0,05$
vs. Vasopressin (Glypressin)					
Kravetz (50)	1984	61	53	58	
Jenkins (40)	1985	32	100	33	$< 0,003$
Bagarani (8)	1987	50	67	32	$p < 0,03$
Saari (72)	1990	54	66	52	
Hwang (33)*	1992	48	63	46	
Silvain (79)*	1993	87	78	59	
vs. Ballon tamponád					
Avgerinos (5)	1991	92	71	80	
Jaramillo (35)	1991	39	58	50	
McKee (59)*	1990	40	50	70	
vs. Sclerotherápia					
Di Febo (26)	1990	47	78	92	
Shields (76)	1992	80	77	80	
Sung (84)*	1993	65	72	58	
Jenkins (41)*	1997	150	85	82	

* A vizsgálat octreotiddal (somatostatin analóggal) történt
** A vizsgálat vapreotiddal (somatostatin analóggal) történt

újravérzés arányát szignifikánsan alacsonyabbnak találták a somatostatin csoportban.

A somatostatin (vagy octreotid) és az endoszkópos sclerotherápia összehasonlítását célzó vizsgálatok azt igazolták, hogy a vérzéscsillapítás, az újravérzés aránya, a transzfúziós igény, valamint a mortalitás terén nincs szignifikáns különbség a kétfajta kezelés között (26, 41, 76, 84).

Számos vizsgálat eredménye arra is utal, hogy a somatostatin (octreotid) korai alkalmazása hozzásegít a sikeres sclerotherápia elvégzéséhez, továbbá az együttesen alkalmazott somatostatin és sclerotherápia vagy gyűrű ligatura hatékonyabb, mint egymagában az endoszkópos módszer, végül a somatostatin (octreotid) hatékonyan meggátolja a scleroterápia vagy az endoszkópos ligatura utáni újravérzést. A somatostatin (octreotid) kezelés során szignifikánsan kevesebb mellékhatás jelentkezett, mint az endoszkópos technikák vagy a ballon tamponád esetében (6, 7, 42, 43, 73, 83).

A somatostatin és octreotid szerepe a nem-varix eredető felső tápcsatornai vérzések kezelésében

Míg a varix-eredetű vérzések kezelésében a somatostatin és az octreotid egyértelműen hatékonynak bizonyult, a nem-varix eredetű felső tápcsatornai vérzésékben az eredmények ellentmondásosak. A vizsgálati eredmények közötti jelentős különbségek az eltérő vizsgálati protokollokból, a különböző bevonási kritériumokból és az eltérő vérzésforrásokból adódhatnak (62). E téren a legfontosabb kettős-vak vizsgálatok eredményeit, amelyek során a somatostatint placebóval, H_2-receptor antagonistákkal vagy secretinnel hasonlították össze, a *3. táblázat* foglalja össze.

A legnagyobb esetszámú (n = 630) placebo-kontrollált vizsgálatban Sommerville és mtsai az újravérzés, a transzfúziós igény, a sebészeti beavatkozások, vagy a mortalitás terén nem találtak különbséget a somatostatinnal és a placebóval kezelt csoportok között (80). Több szerző szintén nem igazolt különbséget a somatostatin valamint a placebo vagy a H_2-receptor antagonista kezelés összehasonlításakor (10, 28, 57, 74, 91) *(3. táblázat)*.

Ezzel szemben más szerzők azt igazolták, hogy a somatostatin kezelés mellett szignifikánsan jobb a vérzéscsillapítás aránya, kisebb a transzfúziós igény és kevesebb a sebészeti beavatkozások aránya, mint az összehasonlított kezelések mellett (3, 9, 24, 58, 65, 85, 86, 87) *(3. táblázat)*.

Coraggio és mtsai 220 aktív vérző fekélyes betegben azt igazolták, hogy a somatostatin a közepes vérzést 100%-ban, a komolyabb vérzést pedig 81%-ban csillapította (közepes vérzés esetén: a ranitidin 68%-ban, a placebo 36%-ban, míg komoly vérzés esetén a ranitidin 50%-ban, a placebo 12%-ban volt sikeres). Masszív vérzés esetén a somatostatinnal 62%-ban, a ranitidinnel 29%-ban, a placebóval pedig 4%-ban volt sikeres a vérzéscsillapítás (24).

Tulassay és mtsai azt találták, hogy endoszkópos vizsgálattal igazolt aktív vérző duodenális fekélyes betegekben a somatostatin szignifikánsan hatékonyabb volt a vérzéscsillapításban, mint a cimetidin (90% vs. 70%, $p < 0,05$); emellett a somatostatin kezelés során szignifikánsan kisebb volt a transzfúziós igény is (86). Egy másik vizsgálatban *Tulassay és mtsai* aktív vérző gyomor eroziók kezelése során azt igazolták, hogy a somatostatin vérzéscsillapító hatása szignifikánsan jobb volt, mint a secretin esetében (93% vs. 71%, $p < 0,05$). A transzfúziós igény és a sebészeti beavatkozások szükségessége terén a somatostatin szintén előnyösebbnek bizonyult, mint a secretin (87).

A sebészeti beavatkozások arányának csökkentése alapvető igény a súlyos állapotban lévő vérző betegek kezelése során. *Marti Viano és mtsai* azt igazolták, hogy ranitidin kezelés során a betegek 83%-ában sebészeti beavatkozásra került sor, ha azonban a ranitidin kezelést folyamatos somatostatin infúziós terápiával egészítették ki, a sebészeti beavatkozások aránya 23%-ra csökkent (58).

Újabb vizsgálatban *Okan és mtsai* különböző súlyosságú gyomor- és duodenális vérző fekélyes betegekben hasonlították össze a somatostatint és a ranitidint. Azt találták, hogy a Forrest IB súlyosságú vérzés esetén a somatostatin hatékonyabb, mint a ranitidin (gyorsabb vérzéscsillapítás, kisebb transzfúziós igény), a Forrest II súlyosságú vérzés esetén azonban nincs különbség a két kezelés között. Hasonlóképpen a csoportok között nem volt különbség a mortalitás és az újravérzések tekintetében sem (65).

Nagy esetszámú (n = 241) multicentrikus vizsgálatban a vérzéscsillapítás, az újravérzés, a transzfúziós igény és a sebészeti beavatkozások terén nem volt különbség az octreotiddal és a placebóval kezelt csoportok között (21).

Imperiale és mtsai (34) azon vizsgálatok meta-analízisét végezték el, amelyekben a somatostatint vagy az octreotidot placebóval, vagy H_2-receptor antagonistákkal hasonlították össze. Az octreotid kezelés mellett a H_2-receptor antagonista vagy a placebo kezeléshez képest a folyamatos vérzés vagy az újravérzés relatív kockázata 0,53 volt (95% CI 0,43-0,63), más szóval peptikus fekély esetén a vérzés kockázatát az octreotid 47%-al csökkentette, amely alapján az octreotid hatékonyabbnak bizonyult, mint a H_2-receptor antagonista vagy a placebo kezelés. A meta-analízis szerint egyéb vérzésforrás (nem-peptikus fekély eredetű vérzés) esetén az octreotid kezelés mellett a relatív kockázat 0,62-nek bizonyult (95% CI 0,39–1,002). Ennek alapján ebben az alcsoportban az octreotid nem bizonyult hatékonyabbnak, mint a H_2-receptor antagonista vagy a placebo (34).

Jenkins és mtsai öt esetben, súlyos állapotban lévő, egyéb betegségekben is szenvedő betegekben, többszörös fekélyekből származó vérzés esetén a somatostatin és az octreotid kombinációjával értek el sikeres vérzéscsillapítást (44).

Esettanulmányokban arról is beszámoltak, hogy a somatostatin vagy az octreotid a posztoperatív szakban fellépő súlyos, egyébként sebészileg kezelhetetlen vérzések kezelésében illetve az angiodysplásiák-

3. táblázat: Nem-varix eredetű felső tápcsatornai vérzésekben somatostatinnal és octreotiddal végzett fontosabb kontrollált randomizált vizsgálatok

Szerző (Irodalom) (Közlés éve)	Esetszám (n)	Összehasonlító kezelés	Somatostatin (Octreotid) Vérzéscsillapítás %	Egyéb kezelés	Szignifikáns különbség
Somerville (80) (1985)	630	placebo	újravérzés, transzfúziós igény sebészet, mortalitás		Nincs
Galmische (28) (1983)	64	placebo	76%	77%	Nincs
Magnusson (57) (1985)	95	placebo	83%	67%	Nincs
Basso (10) (1986)	96	placebo v. ranitidin	52%	56%	Nincs
Saperas (74) (1988)	100	cimetidin	83%	78%	Nincs
Vantini (91) (1987)	51	cimetidin	85%	75%	Nincs
Corraggio (24) (1989)	220	placebo v. ranitidin	Közepes vérzés: 100%	36% (placebo)	Igen
				68% (ranitidin)	Igen
			Massziv vérzés: 62%	4% (placebo)	Igen
				29% (ranitidin)	Igen
Basile (9) (1984)	90	cimetidin v ranitidin	95%	76%	Igen
Torres (85) (1986)	60	cimetidin v. pirenzepin	90%	67%	Igen
Antonioli (3) (1986)	56	cimetidin	93%	62%	Igen
Tulassay (86) (1989)	67	cimetidin	90%	70%	Igen
Tulassay (87) (1992)	63	secretin	93%	71%	Igen
Marti Viano (58) (1990)	60	ranitidin	Sebészeti igény 23%	83%	Igen
Okan (65) (2000)	48	ranitidin	Forrest I B: transzfúziós igény, vérzéscsillapítás gyorsasága somatostatin>ranitidin		Igen
			Forrest II: nincs különbség		Nincs
Christiansen (21)* (1989)	241	placebo	89%	83%	Nincs

*A vizsgálat octreotiddal (somatostatin analóggal) történt

ból származó visszatérő vérzések terápiájában is hatékony lehet (2, 20, 63).

Az ellentmondó eredmények ellenére, a nem-varix eredetű felső tápcsatornai vérzések gyógyszeres kezelésében a proton-pumpa gátlók és a H_2-receptor antagonisták mellett, szelektált esetekben a somatostatinnak és az octreotidnak is szerepe lehet (45, 47, 54, 88). Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a somatostatinnak és az octreotidnak számos olyan hemodinamikai és egyéb élettani hatása van, amelyek előnyösek a felső tápcsatornai vérzések kezelésében.

A könnyű alkalmazási mód, a hatékonyság, valamint a jelentős mellékhatások hiánya miatt a somatostatin és az octreotid a nyelőcső varixokból származó heveny vérzések optimális gyógyszeres kezelését képezik. A somatostatin és az octreotid használata megkönnyíti az endoszkópos vérzéscsillapító módszerek elvégzését és növeli azok hatékonyságát. Az ellentmondó eredmények ellenére, a somatostatinnak és az octreotidnak szelektált esetekben a nem-varix eredetű felső tápcsatornai vérzések kezelésében is szerepe lehet.

IRODALOM: 1. *Albillos, A., Colombato, L. A., Fee, F. Y. és mtsai:* Octreotide ameliorates vasodilation and Na+ retention in portal hypertensive rats. Gastroenterology 1993, *104,* 575-579. – 2. *Andersen, M. R., Aaseby, J.:* Somatostatin in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia. Scand J. Gastroenterol., 1996, *31,* 1037-1039. – 3. *Antonioli, A., Gandolfo, M., Rigo, G. P. és mtsai:* Somatostatin and cimetidine in the control of acute upper gastrointestinal bleeding: a controlled multicenter study. Hepato-Gastroenterology, 1986, *33,* 71-74. – 4. *Avgerinos, A., Armonis, A., Rekoumis G. és mtsai:* The effect of somatostatin and octreotide on intravascular oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis. J. Hepatol., 1995, *22,* 379-380. – 5. *Avgerinos, A., Klonis, C., Rekoumis, G. és mtsai:* A prospective randomized trial comparing somatostatin, balloon tamponade and the combination of both methods in the management of acute variceal haemorrhage. J. Hepatol., 1991, *13,* 78-83. – 6. *Avgerinos, A., Nevens, F., Raptis, S. és mtsai:* Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. Lancet 1997, *350,* 1495-1499. – 7. *Avgerinos, A., Armonis, A., Raptis, S.:* Somatostatin and octreotide in the management of acute variceal haemorrhage. Hepato-Gasttroenterol., 1995, *42,* 145-150. – 8. *Bagarani, M., Albertini, V., Anza, M. és mtsai:* Effect of somatostatin in controlling bleeding from esophageal varices. Ital. J. Surg. Sci., 1987, *17,* 172-176. – 9. *Basile, M., Celi, S., Parisi, A. és mtsai:* Somatostatin in the treatment of severe gastrointestinal bleeding from peptic origin: a multicentric controlled trial. Ital. J. Surg. Sci. 1984, *14,* 31-35. – 10. *Basso, N., Bagarini, M., Bracci, F. és mtsai:* Ranitidine and somatostatin: their effect on bleeding from the upper gastrointestinal tract. Arch. Surg., 1986, *121,* 833-835. – 11. *Bosch, J., Lebrec, D., Jenkins, S. A.:* Development of analogues: successes and failures. Scand. J. Gastroenterol., 1998, *33 (Suppl. 226),* 3-13. – 12. *Bosch, J., Kravetz, D., Rodés, J.:* Effects of somatostatin on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver: comparison with vasopressin. Gastroenterology, 1981, *80,* 518-525. – 13. *Bosch, J., Kravetz, D., Mastai, R. és mtsai:* Effects of somatostatin in patients with portal

hypertension. Horm. Res., 1988, *29*, 99-102. – 14. *Brazeau, P., Value, W., Burgus, R. és mtsai:* Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science, 1973, *179*, 77-79. – 15. *Burroughs, A. K.:* Acute management of bleeding oesophageal varices. Drugs 1992, *44 (Suppl. 2)*, 14-23. – 16. *Burrougs, A. K.:* Somatostatin and octreotide for variceal bleeding. J. Hepatol., 1991, *13*, 1-4. – 17. *Burroughs, A. K.:* Therapeutic benefit of vasoactive drugs for acute variceal bleeding: a real pharmacological effect, or a side-effect of definition in trials? Hepatology, 1996, *24*, 737-739. – 18. *Burroughs, A. K., McCormick, P. A., Hughes, M. D. és mtsai:* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding: emergency control and prevention of early variceal rebleeding. Gastroenterology, 1990, *99*, 1388-1395. – 19. *Cales, P., Masliah, C., Bernard, B. és mtsai:* Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. N. Engl. J. Med., 2001, *344*, 23-28. – 20. *Chen, H. M., Jan, Y. Y., Chen, M. F.:* Intra-arterial infusion of octreotide to stop gastrointestinal tract bleeding that is difficult to manage surgically: a case report. Hepato-Gastroenterology 1998, *45*, 128-132. – 21. *Christiansen, J., Ottenjan, R., von Arx, F. és mtsai:* Placebo-controlled trial with somatostatin analogue SMS 201-995 in peptic ulcer bleeding. Gastroenterology, 1989, *97*, 568-574. – 22. *Cirera, I., Feu, F., Luca, A. és mtsai:* Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. Hepatology 1995, *22*, 106-111. – 23. *Clements, D., Rhodes, J. M., Elias, E.:* Effect of somatostatin on oesophageal variceal pressure assessed by direct measurement. J. Hepatol., 1986, *2*, 262-266. – 24. *Coraggio, F., Bertini, G., Catalano, A. és mtsai:* Clinical controlled trial of somatostatin with ranitidine and placebo in the control of peptic hemorrhage of the upper gastrointestinal tract. Digestion, 1989, *43*, 190-195. – 25. *D'Amico, G., Pagliaro, L., Bosch, J.:* The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatolgoy, 1995, *22*, 332-354. – 26. *DiFebo, G., Siringo, S., Vacirca, M. és mtsai:* Somatostatin and urgent sclerotherapy in active oesophageal variceal bleeding. Gastroenterology, 1990, *99*, A583. – 27. *Eriksson, L. S., Law, D. H., Wahren, J.:* Influence of somatostatin on splanchnic haemodynamics in patients with liver cirrhosis. Clin Physiol 1984, *4*, 5-11. – 28. *Galmische, J. P., Cassigneul, J., Faivre, J. és mtsai:* Somatostatin in peptic ulcer bleeding. Results of a double-blind controlled trial. Int. J. Clin. Pharmacol. Res., 1983, *5*, 379-387. – 29. *Gaudin, C., Moreau, R., Champigneulle, B. és mtsai:* Short-term cardiovascular effects of somatostatin in patients with cirrhosis. Liver. 1995. *15*, 236-241. – 30. *Gazzaniga, P. P., Di Macco, G., La Mancusa, R. és mtsai:* In vitro enhancement of human platelet aggregation by somatostatin. Experientia, 1988, *44*, 892-894. – 31. *Gunshevski, L. A., Rifley, W. J., Slattery, D. W. és mtsai:* Somatostatin stimulation of the normal esophagus. Am. J. Surg., 1992, *163*, 59-62. – 32. *Hirschowitz, B.:* Somatostatin effects on gastric electrolytes and pepsin in dogs with various secretory stimuli. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, *243*, 501-506. – 33. *Hwang, S. J., Lin, H. C., Chang, C. F. és mtsai:* A randomized controlled trial comparing octreotide and vasopressin in the control of acute esophageal variceal bleeding. J. Hepatol., 1992, *16*, 320-325. – 34. *Imperiale, T. F., Birgisson, S.:* Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. Ann. Intern. Med., 1997, *127*, 1062-1071. – 35. *Jaramillo, J. L., De la Mata, M., Mino, G. és mtsai:* Somatostatin versus Sengstaken ballon tamponade for primary haemostasis of bleeding esophageal varices. J. Hepatol., 1991, *12*, 100-105. – 36. *Jaspan, J., Polonsky, K., Lewis, M. és mtsai:* Reduction in portal vein blood flow by somatostatin. Diabetes 1979, *28*, 888-892. – 37. *Jenkins, S. A., Baxter, J. N., Corbett, W. C. és mtsai:* The effects of a somatostatin analogue. Br. J. Surg., 1985, *72*, 864-876. – 38. *Jenkins, S. A., Baxter, J. N., Snowden, S.:* The effect of somatostatin and SMS 201-995 on hepatic and systemic haemodynamics in patients with cirrhosis and portal hypertension. Fibrinolysis, 1988, *2*, 48-50. – 39. *Jenkins, S. A., Nott, D. M., Baxter, J. N.:* Pharmacokinetics of octreotide in patients with cirrhosis and portal hypertension; relationship between the plasma levels of the analogue and the magnitude and duration of the reduction in corrected wedged hepatic venous pressure. HPS Surgery, 1998, *11*, 13-21. – 40. *Jenkins, S. A., Baxter, J. N., Corbett, W. és mtsai:* A prospective randomized controlled clinical trial comparing somatostatin and vasopressin in controlling acute variceal haemorrhage. BMJ, 1985, *290*, 275-278. – 41. *Jenkins, S. A., Shields, R., Davies, M. és mtsai:* A multicentre randomised trial comparing octreotide and injection sclerotherapy in the management and outcome of acute variceal haemorrhage. Gut, 1997, *41*, 526-533. – *Jenkins, S. A., Kingsnorth, A. N., Ellenbrogen, S. és mtsai:* Octreotide in the control of post-sclerotherapy bleeding from oesophageal varices, ulcers and oesophagitis. HPB. Surgery, 1996, *10*, 1-6. – 43. *Jenkins, S. A., Baxter, J. N., Critchley, M. és mtsai:* Randomised trial of octreotide for long term management of cirrhosis after variceal haemorrhage. BMJ, 1997, *315*, 1338-1341. – 44. *Jenkins, S. A., Taylor, B. A., Nott, D. M.:* Management of massive upper gastrointestinal haemorrhage from multiple sites of peptic ulceration with somatostatin and octreotide-a report of five cases. Gut, 1992, *33*, 404-407. – 45. *Jenkins, S. A.:* Drug therapy for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Assessment of options. Digestion 1999, *60*, 39-49. – 46. *Johansson, C., Aly, A.:* Stimulation of gastric mucus output by somatostatin in man. Eur. J. Clin. Invest., 1982, *12*, 37-39. – 47. *Khuroo, M. S., Yatto, G. N., Javid, G. és mtsai:* A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. N. Engl. J. Med., 1997, *336*, 1054-1058. – 48. *Konturek, S. J., Kwiechien, H., Thulin, L. és mtsai:* Effect of somatostatin-14 and somatostatin-28 on plasma hormonal and gastric secretory responses to cephalic and gastrointestinal stimuli in man. Scand. J. Gastroenterol., 1985, *20*, 31-38. – 49. *Kravetz, D., Bosch, J., Arderiu, M. és mtsai:* Effects of somatostatin on splanchnic haemodynamics and plasma glucagon in portal hypertensive rats. Am. J. Physiol., 1988, *254*, 322-328. – 50. *Kravetz, D., Bosch, J., Teres, J. és mtsai:* Comparison of intravenous somatostatin and vasopressin infusions in treatment of acute variceal hemorrhage. Hepatology 1984, *4*, 442-446. – 51. *Kusterer, T., Rohr, G., Schwedes, U. és mtsai:* Gastric mucosal protection by somatostatin. Klin Wochenschr 1986, *64 (Suppl. 7)*, 97-99. – 52. *Kutz, K., Nuesch, E., Rosenthaler, J.:* Pharmacokinetics of SMS-201-995 in healthy subjects. Scand. J. Gastroenterol., 1986, *119*, 65-72. – 53. *Laine, L., El-Newihi, H. M., Migikivsky, B. és mtsai:* Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. Ann. Intern. Med., 1993, *119*, 1-7. – 54. *Lin, H. J., Lo, W. C., Lee, F. Y. és mtsai:* A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successfull endoscopic therapy. Arch. Int. Meed., 1998, *158*, 54-58. – 55. *Lucey, M. R., Tadataka, Y.:* Biochemistry and physiology of gastrointestinal somatostatin. Dig. Dis. Sci., 1989, *3*, 55-135. – 56. *Lunde, O. C., Kvernebo, K., Hanssen, L. és mtsai:* Effect of somatostatin on human gastric blood flow evaluated by endoscopic laser Doppler flowmetry. Scand. J. Gastroenterol., 1987, *22*, 842-846. – 57. *Magnusson, I., Ihre, T., Johansson, C. és mtsai:* Randomized double-blind trial of somatostatin in the treatment of massive upper gastrointestinal hemorrhage. Gut, 1985, *26*, 221-226. – 58. *Marti Viano, J. L., Gonzales, M. J. L., Rueda, C. L. és mtsai:* Eficacia de la somatostatina en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta aguda. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., 1990, *37*, 146-148. – 59. McKee, R.: A study of octreotide in oesophageal varices. Digestion, 1990, *45*, 60-65. – 60. *McCormick, P. A., Chin, J., Greenslade, L. és mtsai:* Cardiovascular effects of octreotide in patients with hepatic cirrhosis. Hepatology, 1995, *21*, 1255-1260. – 61. *McCormick, P. A., Dick, R., Siringo, S. és mtsai:* Octreotide reduces azygous blood flow in cirrhotic patients with portal hypertension. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1990, *2*, 489-492. – 62. *Modlin, I. M., Basson, M. D., Scarpignato, C.:* The management of nonvariceal upper digestive bleeding: is there a role for somatostatin and its analogue? In Octreotide: from basic science to clinical medicine. Szerk.: Scarpignato C. Prog. Basic. Clin. Pharmacol., Karger, Basel, 1996, 139-150 old. – 63. *Nardone, G., Rocco, A., Pollice, S. és mtsai:* Angiodysplasia as a possible cause of gastrointestinal bleeding in cirrhosis, and octreotide treatment. J. Hepatol., 1997, *26 (Suppl. 1)*, A244. – 64. *Nevens, F., Sprengers, D., Fevery, J.:* The effect of different doses of a bolus injection of somatostatin combined with a slow infusion on transmural oesophageal variceal pressure in patients with cirrhosis. J. Hepatol., 1994, *20*, 27-31. – 65. *Okan, A., Simsek, I., Akpinar, H. és mtsai:* Somatostatin and ranitidine in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. Hepato-Gastroenterology, 2000, *47*, 13-27. – 66. *Olson, J. A., Loud, F. B., Christiansen, J.:* Inhibition of meal stimulated gastric acid secretion by the octapeptide somatostatin analogue SMS 201-995. Gut, 1987, *28*, 464-467. – 67. *Panagou, E., Lao, W. C., Burroughs, A. K.:* Octreotide and somatostatin in the treatment of bleeding oesophageal varices. In Scarpignato C. Octreotide: from basic science to clinical medicine. Szerk: Scarpignato C. Prog. Basic Clin. Pharmacol., Karger. Basel, 1996, 130-138 old. – 68. *Panés, J., Piqué, J. M., Bordas, J. M. és mtsai:* Effects of bolus injection and continuous infusion of somtatostatin on gastric perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. Hepatology, 1994,

20, 336-341. – 69. *Pizcueta, M. P., Garcia-Pagán, J. C., Fernández, M. és mtsai:* Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. A study in rats with partial portal vein ligation. Gastroenterology, 1991, *101,* 1710-1715. – 70. *Reichlin, S.:* Somatostatin. N. Engl. J. Med., 1983, *309,* 1556-1563. – 71. *Reichlin, S.:* Somatostatin. N. Engl. J. Med., 1983, *309,* 1495-1501. – 72. *Saari, A., Elvilaakso, E. M., Inberg, M. és mtsai:* Comparison of somatostatin and vasopressin in bleeding esophageal varices. Am. J. Gastroenterol., 1990, *85,* 804-807. – 73. *Sadowski, D. C.:* Use of octreotide in the acute management of bleeding esophageal varices. Can. J. Gastroenterol., 1997, *11,* 339-343. – 74. *Saperas, E., Piqué, J. M., Pérez-Ayuso, R. és mtsai:* Somatostatin compared with cimetidine in the treatment of bleeding peptic ulcer without visible vessel. Aliment. Pharmacol. Ther., 1988, *2,* 153-159. – 75. *Sheppard, M., Shapiro, B., Berelowitz, M. és mtsai:* Metabolic clearence and plasma half disappearence time of exogenous somatostatin in man. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1979, *48,* 50-53. – 76. *Shields, R., Henkins, S. A., Kingsworth, A. N. és mtsai:* A prospective randomized controlled trial comparing the efficacy of somatostatin with injection slcerotherapy in the control of bleeding oesophageal varices. J. Hepatol. 1992, *16,* 128-137. – 77. *Sieber, C. C., Lee, F. Y., Groszmann. R. J.:* Long-term octreotide treatment prevents vascular hyporeactivity in portal-hypertensive rats. Hepatology 1996, *23,* 1218-1223. – 78. *Sieber, C. C., Mosca, P. G., Groszmann, R. J.:* Effect of somatostatin on mesenteric vascular resistance in normal and portal hypertensive rats. Am. J. Physiol., 1992, *262,* 274-277. – 79. *Silvain, C., Carpentier, S., Savtereau, D. és mtsai:* A randomized trial of glypressin plus transdermal nitroglycerin versus octreotide in the control of acute variceal hemorrhage. Hepatology, 1991, *14,* A133. – 80. *Somerville, K. W., Davies, J. G., Hawkey, C. I. és mtsai:* Somatostatin in treatment of haematemesis and melaena. Lancet, 1985, *i,* 130-132. – 81. *Sonnenberg, G. E., Keller, U., Perruchoud, A. és mtsai:* Effect of somatostatin on splanchnic hemodynamics in patients with cirrhosis of the liver and in normal subjects. Gastroenterology 1981, *80,* 526-532. – 82. *Straathof, J. W., Tieleman, S., Lamers, C. B. H. W. és mtsai:* Somatostatin prevents meal induced alteration in lower esophageal sphincter function. Gut, 1996, *39 (Suppl. 3),* 1039-1040. – 83. *Sung, J. J. Y., Chung, S. C., Yung, M. Y.:* Prospective randomized study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. Lancet, 1995, *346,* 1666-1669. – 84. *Sung, J. Y., Chung, S., Lai, C. W. és mtsai:* Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. Lancet, 1993, *342,* 637-641. – 85. *Torres, A. J., Landa, I., Hernandez, F. és mtsai:* Somatostatin in the treatment of severe upper gastrointestinal bleeding: a multicentre controlled trial. Br. J. Surg., 1986, *73,* 786-789. – 86. *Tulassay, Z., Gupta, R., Papp, J. és mtsai:* Somatostatin versus cimetidine in the treatment of actively bleeding duodenal ulcer: a prospective, randomized, controlled trial. Am. J. Gastroenterol., 1989, *84,* 6-9. – 87. *Tulassay, Z., Bodnár, A., Farkas, I. és mtsai:* Somatostatin versus secretin in the treatment of actively bleeding gastric erosions. Digestion, 1992, *51,* 211-216. – 88. *Tulassay, Z.:* Somatostatin and the gastrointestinal tract. Scand. J. Gastroenterol., 1998, *228,* 115-121. – 89. *Tydén, G., Samnegard, H., Thulin, L. és mtsai:* Circulatory effects of somatostatin in anesthetized man. Acta Chir. Scand, 1979, *145,* 443-446. – 90. *Valenzuela, J. E., Schubert, T., Fogel, M. R. és mtsai:* A multicentre randomised double-blind trial of somatostatin in the management of acute haemorrhage from esophageal varices. Hepatology, 1989, *10,* 958-961. – 91. *Vantini, I., Piubello, W., Ederle, A. és mtsai:* Somatostatin in acute upper gastrointestinal bleeding. A control trial versus cimetidine. Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 1987, *41,* 163-172. – 92. *Villanueva, C., Ortiz, J., Minana, J. és mtsai:* Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. Gastroenterology, 2001, *121,* 110-117. – 93. *Vlavianos, P., Gimson, A. E., Westaby, D. és mtsai:* Ballon tamponade in variceal bleeding: use and missue. Br. J. Med., 1989, *298,* 1158-1159. – 94. *Westaby, D.:* Emergency and elective endoscopic therapy for variceal haemorrhage. Ballieres. Clin. Gastroenterol., 1992, *6,* 465-480. – 95. *Whitehouse, I., Beglinger, C., Ruettimann, C. és mtsai:* Inhibition of pentagastrin-stimulated acid secretion after subcutaneous administration of a new somatostatin analogue. Gut, 1986, *27,* 141-146.

(Herszényi László dr., *Budapest,* Szentkirályi u. 46. 1088)

Somatostatin a hasnyálmirigy betegségeinek kezelésében

Németh Anna Mária dr.

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

A szervezetben fiziológiásan is jelen lévő somatostatin, valamint annak szintetikus analógjai egyaránt gátolják a hasnyálmirigy endocrin és exocrin szekrécióját. Ez a hatás adja a pancreas betegségek kezelésében való alkalmazásuk elméleti alapját. Negyed évszázada kísérletes pancreatitis modellekben és humán akut pancreatitisben, pancreas-műtétek szövődményei, sipolyok, pseudocysták esetén számos vizsgálat tanulmányozta a somatostatin és az octreotid hatását. A hosszabb hatástartamú szintetikus octreotid a kezelések többségében előnyösebbnek bizonyult. A kísérletes és acut pancreatitisben a várttól elmaradtak az eredmények, a pancreas-műtétek szövődményeinek megelőzése, fistulák, pseudocysták kezelésében a somatostatin vagy az ocreotid jó hatásúnak bizonyult.

Kulcsszavak: somatostatin, octreotid, pancreatitis, pancreas pseudocysta

Therapeutic use of somatostatin in pancreatic diseases. Somatostatin and its sythetic analogues have important physiological roles in human. These compounds antagonize the endocrine and exocrine secretion of pancreas, which provide theoretical ground for their use in patients with pancreatic diseases. For a quarter of a century many researchers have investigated the effect of somatostatin and ocreotide in animal models of experimental pacreatitis and in patients with acute pancreatitis, and in those with complications of pancreatic operations, fistulas and pseudocysts. In most of these studies the use of synthetic ocreotide with longer duration proved to be more efficient. In experimental and acute pancreatitis somatostatin and ocreotide were less effective than expected, however, they proved to be helpful in preventing complications of pancreatic operations and in the therapy of fistulas and pseudocysts.

Key words: somatostatin, octreotide, pancreatitis, pancreatic pseudocyst

Somatostatin és a pancreas fiziológiás és pathológiás kapcsolata

Az emésztés folyamatában a gátló hatású vegyületek között a somatostatin (SS) vezető szerepet játszik: szabályozza a tápanyag áramlást a bél és a szövetek között, megakadályozza, hogy a vérben hirtelen emelkedjen meg a tápanyag molekulák szintje.(84) A SS szabályozza a gyomor-bélrendszer és a hasnyálmirigy endocrin és exocrin működését, továbbá a gyomor és bélmotilitást, részben paracrin módon, részben a keringés útján, valódi hormonként. Így az emésztőrendszernek (GI) nem csak azokban a szerveiben érvényesül a hatása, amelyekben SS-t termelő D sejtek vannak, (gyomor, belek, hasnyálmirigy, submandibularis nyálmirigy) hanem a távolabbi, D sejtekkel nem rendelkező szervekben is.(84, 97). A keringő vér SS szintjének emelkedése csökkenti a hasnyálmirigy enzym- és bicarbonat-szekrécióját, valamint a pancreas enzymek aktiválódásában szerepet játszó epe mennyiségét a vékonybélben azáltal, hogy gátolja az epehólyag összehúzódását. (52, 56) Elsősorban a pancreas exocrin működésére hat a Langerhans szigetek D sejtjei által termelt SS is. A SS hatás a sejteken receptorokon keresztül érvényesül. A hasnyálmirígyben főkét I-es és III-as típusú SS receptorok találhatók. (79) A hasnyálmirigy szekréció szabályozása rendkívül összetett mechanizmus, melyben a SS ezen kívül az idegrendszerrel, a bélmotilitással és gastrointestinalis hormonokkal való kölcsönhatások révén is részt vesz (84)

A hasnyálmirigy betegségeiben a mirigy különböző mértékű dezintegrálódása a proenzimek aktiválódásához vezethet és a gyulladás által serkentett folyamat a szerv „autodigestion"-ját eredményezheti (az „autodigestion" fogalma 1896-ból Chiaritól származik). Ezt a többlépcsős folyamatot mintegy ötven év óta a pancreas „nyugalomba helyezésével", magának a szervnek és a működését indukáló emésztőnedvek szekrétiójának a gátlásával próbáljuk leállítani (32, 38).

Az exocrin és endocrin szekrétióra gyakorolt negatív hatások adják a SS és szintetikus analógjai alkalmazásának elméleti alapját acut pancreatitis (somatostatin és octerotid), elektív pancreas műtétek, különösen fistula műtétek szövődményeinek megelőzése (octreotid), a Vater papillán végzett endoszkópos beavatkozásokat követő pancreatitis megelőzése (somatostatin, octreotid), pancreas- és egyéb GI fistulák, pseudocysták kezelése, a krónikus pancreatitis okozta fájdalom csökkentése (octreotid), valamint endocrin hasnyálmirigy daganatok kezelése (octreotid, lanreotid, hosszú hatású octerotid) céljából.(25)

A SS készítmények gátló hatása SS-receptor kötődési kapacitásuk függvénye. A receptor kötődés a magyarázata annak is, hogy a SS és octreotid plazmában és „cél"-szövetben mért famakokinetikai parameterei eltérőek. A rövid fél-életidejű (1–3 perc) somatostatint folyamatos infúzióban alkalmazott ajánlott dózisa 250 μg/óra. A SS hosszútávú terápiára nem ideális gyógyszer, ezért a kutatók érdeklődése a szintetikus analógok felé fordult, melyek metabolikus stabilitásuk miatt hatékonyabbak és biológiai hatástartamuk elhúzódóbb. Több készítményt fejlesztettek ki; elsőként egy octapeptidet, az octerotidot, majd a lanreotidot, végül legújabban a hosszú hatású octreotidot (octreotid LAR). Az octreotid félideje már órákban, a lanreotidé napokban adható meg, a hosszú hatású octreotidé pedig egy hónap (4, 9, 82).

Az akut pancreatitis SS és octreotid kezelésének elméleti megközelítése

Az akut pancreatitis a betegek többségében mérsékelten súlyos, spontán gyógyhajlamú betegség (oedemás pancreatitis), a betegek 20%-ában azonban súlyos, necrotizáló folyamat, intra- és extrapancreaticus szövetelhalás alakul ki.(21). Utóbbi esetekben súlyos szisztémás szövődmények is jelentkeznek és valamennyi jelenleg alkalmasnak tekintett therápiás beavatkozás ellenére a mortalitás 10–30 %-os (7). A nagy morbiditású és mortalitású betegség lefolyása során két fázis különíthető el. Az első fázisnak a betegség jelentkezését követő időszak (kb. két hét) tekinthető, ezt az a reaktív szisztémás gyulladásos szindróma jellemzi, amelyet az intra- és extrapancreaticus szövetelhalás kapcsán felszabaduló toxicus és vasoaktív mediátorok okoznak. A második fázisnak a további időszak tekinthető, amelyben a pancreas-necrosis talaján létrejött infekcio következményeként septicus szövődmények jelentkeznek (25).

Az acut pancreatitis kezelésének fő célkitűzése az önemésztés és a szisztémás gyulladásos reakció csökkentése a korai fázisban, és a szövődmények kialakulásának megakadályozása a későbbiekben. A protease inhibitorokat (aprotidin, gabexat mesilat), hormonokat (calcitonin, glucagon), a szekréciógátló atropint, a H_2-blokkolókat és az 5-fluoro-uracylt is, már több alkalommal tesztelték kezelési lehetőségként – állatkísérletben és betegeken – eddig változó sikerrel. A mai napig keveset tudunk arról, hogy milyen a humán hasnyálmirigy exocrin funkciója a gyulladás acut fázisában, önmagában azonban a hasnyálmirigy-szekréció gátlása nem védi meg a pancreast az önemésztődéstől (28, 54, 63, 73). A fiziológiásan nem csak szekréciógátló és citoprotectív, hanem összetettebb hatásmechanizmusú SS és octreotid terápás alkalmazásától azt remélték, hogy megelőzhetővé válik a gyulladás progressziója és a szövődmények létrejötte (98, 102).

Rövidítések: GI = gastrointestinalis rendszer; NO = nitrogén oxid; SS = somatostatin; VIP = vasoactiv intestinalis polypeptid

Tapasztalatok a SS és octreotid kezeléssel kísérletes pancreatitisben

Az SS-t és analógját, az octreotidot több kísérleti acut pancreatitis állat-modellben vizsgálva a patkányban, kutyában és egérben szerzett eredmények ellentmondásosak voltak. Cavallini és mtsai 2001-ben összegezték az 1977–1996 között nyolc SS-nal, és az 1985–1999 között 16 octreotiddal végzett állatkísérlet eredményeit (25) *(1. és 2. táblázat)*. Az akut pancreatitist a kísérletekben caeruleinnel, a fő pancreas-vezeték lekötésével, epének a pancreas-vezetékbe, vagy a parenchymába történő injectálásával, ischaemiát követő reperfusióval, és a nyombél lekötése mellett e szakaszba bejuttatott taurocholattal és trypsinnel váltották ki. A kísérletes pancreatitisekben a gyulladás enyhe/közepes, oedemás formája alakult ki, így kevéssé lehetett értékelni a gyógyszereknek a túlélésre gyakorolt hatását. Mindössze egy szerző talált pozitív eredményt a placebo csoporthoz viszonyítva SS-al kezelt állatokban (10). A hosszabb félidejű octreotid kezelés öt tanulmányban bizonyult a túlélés vonatkozásában jó hatásúnak. Valamennyi kutató vizsgálta a SS és octreotid terápia hatékonyságát a szövettani kép változására, és a tanulmányok 2/3-ában pozitív hatást tudtak igazolni. Az eredményeket az infusiók időtartama is befolyásolja; ez magyarázhatja, hogy a rövid fél-életidejű SS 5 órás infúziójával végzett tanulmányok sikertelenek, (64, 83) míg a 9–24 órás infusiós kezelések sikeresebbek voltak (36). A kisebb dózisú SS (4 μg/kg/óra) (10) a nagyobb dózisúhoz képest (1000 μg/kg/óra) (64) mind a túlélés, mind a szövettani változások vonatkozásában hatékonyabbnak bizonyult.

A kísérleti eredmények számos kérdést vetnek fel, így döntő fontosságú az, hogy milyen a pancreas szekretoros statusa a pancreatitis akut fázisában. Az állatkísérletekben a betegség korai fázisában csökken a pancreas-szekréció (különösen oedemás pancreatitis esetén), majd a későbbi fázisban ismét megindul az enzim-kiválasztás (72). Ha ebben a regenerációs fázisban SS-al vagy octreotiddal gátolhatnák a szekréciót, akkor valószínűleg a betegség kimenetele szempontjából pozitív eredményre jutnánk (72). További kérdés, hogy a SS és analógja milyen mértékben jut el a gyulladás helyére. E hormonok nagy méretű molekulák, és amikor a súlyos gyulladásos destructio miatt károsítja a hasnyálmirigy érrendszerről – amint ezt a kontrasztanyagos computer tomographia is igazolja – nehezen feltételezhető, hogy farmakológiai hatásukat ki tudják fejteni (25).

A SS hatása az Oddi sphyncterre

A SS az emésztőrendszeri motilitására is hat. Ezt a hatását három funkcionális műszeres vizsgálatban értékelték kísérleti és humán tanulmányokban. Az ultrahang-secretin teszt az Oddi sphyncter működé-

1. táblázat: A somatostatin hatása a kísérletes pancreatitis kezelésére

Szerző, év, ref.	Kísérleti állat	Kísérleti modell	Túlélésben javulás	Szövettanban javulás
Lankish és mtsai 1977 (64)	patkány	epe a p. vezetékbe	nincs	nincs
Shwedes és mtsai 1979 (86)	kutya	epe a p. vezetékbe	–	van
Adler és mtsai 1980 (1)	patkány	Coerulein	–	van
Baxter é mtsai 1985 (10)	patkány	p. vezeték ligatura	van	van
Degertekin és mtsai 1985 (35)	egér	„diéta"*	nincs	nincs
Schlarman és mtsai 1987 (83)	kutya	epe a p.vezetékbe	–	nincs
De Rai és mtsai 1988 (36)	patkány	duodenum elzárás	nincs	van
Berthet és mtsai 1998 (13)	patkány	p. vezeték ligatura	–	van

*cholin szegény, etioninnal dúsított diéta; p = pancreas

2. táblázat: Octreotid hatása a kísérletes pancreatitis kezelésére

Szerző, év, ref.	Kísérleti állat	Kísérleti modell	Túlélésben javulás	Szövettanban javulás
Baxtere és mtsai 1985 (10)	patkány	p.vezeték ligatura	van	van
Augelli és mtsai 1989 (6)	kutya	epe a p. vezetékbe	–	van
Davliakos és mtsai 1990 (34)	kutya	ex vivo	—	van
Murayama és mtsai 1990 (71)	patkány	coerulein	–	nincs
Zhui és mtsai 1991 (104)	patkány	epe a p.vezetékbe	–	van
Toriumi és mtsai 1993 (90)	patkány	p. vezeték ligatura	–	nincs
Tulassay és mtsai 1995 (95)	patkány	coerulein	–	nincs
Kaplan és mtsai 1996 (58)	patkány	epe a p.vezetékbe	van	van
Hoffmann és mtsai 1996 (54)	patkány	ischaemia/reperfusio	–	van
Parant és mtsai 1996 (74)	patkány	epe vagy Coerulein	van	van
Sanchez és mtsai 1997 (81)	patkány	epe a p.vezetékbe	nincs	nincs
Chen és mtsai 1998 (29)	patkány	epe a p.vezetékbe	van	van
Kücüktülü és mtsai 1999 (62)	patkány	epe+coerulein	nincs	van (oedemás)
Greenberg és mtsai 1999 (52)	patkány	epe a parenhymába	van	nincs (necrotizáló)
Chen és mtsai1999 (30)	patkány	epe a p. vezetékbe	nincs	van

P = pancreas

sének vizsgálatára alkalmas: secretinnel indukálva a pancreas- bicarbonat szekrécióját, ultrahanggal mérhető a Wirsung vezeték átmérőjének alakulása: a ductus, mely a teszt során átmenetileg tágul, nehezített elfolyás esetén kiszélesedett marad (27, 101). A szekréciócsökkentő SS, illetve octreotid előkezeléstől a secretin-hatás gátlását várták, azonban az eredmény ennek az ellenkezője volt, a vezeték tovább tágult (26). Az octreotid és a SS ugyanis a többi mediátor modulálásával hatással bír a gyomorbélrendszer simaizomzatára. A SS stimulálja a relaxáló hatású vasoactiv intestinalis polypeptidet (VIP) és a nitrogén oxidot (NO), GABA-erg úton és gátolja az ópiátok excitatoros akcióját. Végül a vezeték falában lévő simaizomrostok relaxációjának következményeként a Wirsung vezeték kitágul (51, 67).

Humán tanulmányban endoscopos manometriával intravénás bolusban adott octreotid után az Oddi sphincter basalis nyomásának és a kontrakciók frekvenciájának fokozódását észlelték (17, 37).

Legújabban bilaris scintigraphiával vizsgálták egészséges önkénteseken a SS hatását az Oddi sphincterre és a trans-sphinctericus elfolyásra (49, 100). A SS és az octreotid dózis-dependens csökkenést idézett elő az epeutakból kiválasztódó radio-jelzett anyag ürülésének félidejében (100). A SS és octreotid Oddi sphyncterre gyakorolt hatása tehát az epe- és hasnyálmirigy elfolyás funkcionális obstructioját eredményezi (25).

Klinikai tanulmányok a SS és octerotid hatásáról akut pancreatittisben

A SS kezelést ismertető első klinikai tanulmányt 1980-ban közölték: 14 beteget meggyőzően pozitív eredménnyel kezeltek folyamatos SS infúzióval (65). Az első eredmények további tanulmányokra bátorították a kutatókat, ezek azonban nem igazolták egyöntetűen a SS pozitív hatását az acut pancreatitis prognózisára. 1991-ben *Carballo és mtsai* e témában végzett hat randomizált klinikai tanulmány metaanalízisét végezték el. Bár nem minden összefüggésben igazolt ez a tanulmány szignifikáns pozitív összefüggést, a metaanalízisben a 207 SS-al kezelt beteg mortalitása 6,2%-osnak bizonyult, szemben a placebo csoport 14%-os mortalitásával (23).

A SS-től eltérően subcutan adható octreotid egészséges önkénteseken hatékonyan gátolta a basalis és stimulált pancreas-szekréciót (59). Három különböző octreotid dózissal végzett fázis I. és II. tanulmány a gyógyszer lehetséges hasznára utalt akut pancreatitisben (megjegyzendő, hogy humán akut pancreatitis esetében a kezdeti interdigestiv pancreas szekréció a normális tartományban marad, vagy akár emelkedhet is). Azoknál a betegeknél, akik naponta 3 × 200 µg octreotiodot kaptak kevesebb szövődmény alakult ki, mint a 100 µg-mal kezelteknél (15). 2001-ben egy összegző tanulmányban *Cavallini és mtsai* 6 SS-al és 7 octreotiddal végzett vizsgálatot értékeltek, figyelembe véve a tanulmány elrendezését, a terápiás dózisokat, valamint a klinikum szempontjából a mortalitást, a szövődményeket, a sebészi kimenetelt, és a kórházi kezelés időtartamát (25) *(3. és 4. táblázat)*. Megállapították, hogy a kis betegcsoportokat nem lehetett randomizált, kettős vak, kontrollált módon vizsgálni, és a betegek többségének enyhe, vagy közepes súlyosságú hasnyálmirigy gyulladása specifikus therápiát nem is igényelt. A klinikai végkifejlet vonatkozásában nem igazolódott a hormonális szekréciógátlás haszna. Az összegzésben kiemelik *Uhl és mtsai* 1999-ben publikált munkáját, mely több német és svájci centrumban végzett, randomizált, kettős vak elrendezésű, jól tervezett vizsgálat volt. A 302 közepesen súlyos és súlyos pancreatitises randomizált beteget placeboval vagy octreotid 3 × 100 és 200 mg-os infusiójával kezelve a betegek mortalitása (12–16%) a szövődmény-ráta, a fájdalom átlagos időtartama (6 nap) és a sebészi kimenetel (16% necrosectomia) vonatkozásában a csoportok között nem tudtak signifikáns eltérést igazolni (96). Andrulli ezzel szemben két metaanalízisben igazolta, hogy súlyos pancreatitisben mindkét hormon csökkenti a mortalitást és a szövődményeket (3, 89).

Az endoszkópos retrográd cholangiographia során a Vater papillán végzett beavatkozás következményes epe- és pancreas szekrétum-elfolyási nehezítettséget, míg a vezetékrendszer ábrázolása és retrográd feltöltése a pancreas-parenchyma károsodását okozhatja. Az ERCP utáni hyperamylasaemia, akut pancreatitis létrejötte technikai körülményektől is függ, a preventív SS és octreotid kezelés azonban a jól tervezhető vizsgálatok keretében egyértelmű eredmény reményét keltette. Az eredmé-

3. táblázat: Somatostatin az akut humán pancreatitis kezelésében

Szerzők, év	Vizsgálat típusa	Beteg szám K/Octreotid	Súlyosság	Dózis	Klinikai kimenetel		
					mortalitás	szövődménye	sebészeti megoldás
Usadel és mtsai 1985 (98)	R, DB	41/36	N.A.	250 µg	–	–	–
Choi és mtsai 1989 (31)	Nyílt, R	36/35	M	100 µg	–	–	–
D'Amico és mtsai 1990 (33)	Nyílt	82/82	N.A.	eltérő	–	–	N.A.
Gjorup és mtsai 1992 (44b)	R, DB	30/33	N.A.	250 µg	–	–	N.A.
Luengo és mtsai 1994 (66)	R, Nyílt	50/50	M, S	250 µg	–	–	–
Planas és mtsai 1998 (78)		22/24	S	3,5 µg/kg	–	–	–

R = randomizált; DB = kettős vak; K = kontroll csoport; M = közepes; S = súlyos; N.A. = nincs adat

4. táblázat: Octreotid a humán acut pancreatitis kezelésében

Szerzők, év	Vizsgálat típusa	Beteg szám K/Octreotid	Súlyosság	Dózis	Klinikai kimenetel		
					mortalitás	szövődménye	sebészeti megoldás
Beechey-Newman 1993 (11)	Nyílt, R	10/9	N.A.	0,5 mg/kg/h	–	N.A.	N.A.
Paran és mtsai 1993 (74)	Nyílt, R	19/19	S	0,1 mg 3x/die	–	+	–
Binder és mtsai 1994 (15)	Fázis I/II	H/24	M, S	0,1-0,2-0,5 mg 3x/die	–	–	–
Fiedler és mtsai 1996 (40)	Nyílt	59/39	S	0,1 mg 3x/die	+	+	–
McKay és mtsai 1997 (69)	Nyílt, R	30/28	S	40 mg/h	–	–	N.A.
Karakoyunlar és mtsai 1999 (57)	Nyílt	21/22	N.A.	0,5 mg/kg/h	–	N.A.	–
Uhl és mtsai 1999 (96)	R, DB	90/161	M, S	0,1-0,2 mg 3x/die	–	–	–

R = randomizált; DB = kettős vak; K = kontroll csoport; M = közepes; S = súlyos; N.A. = nincs adat

nyek azonban itt is ellenmondásóak, mind a SS, mind az octreotid kezelést illetően (93). Andriulli 28 tanulmányt elemzett, ezek közül 12-ben SS-t és 10-ben octreotidot (6-ban gabexat mesilatot) kaptak a betegek. A metaanalízis alapján megállapítható, hogy a SS előkezelés signifikánsan csökkenti a pancreatitis, a hyperamylasaemia és a fájdalom kialakulását, míg az octreotid, csak a hyperamilasaemiát csökkenti (96). A Cavallini által áttekintett közlemények közül azokban a randomizált, kettős vak tanulmányokban, amelyekben az ERCP utáni pancreatitis megelőzésére octreotidot kaptak a betegek nem volt pozitív változás igazolható, míg a SS-al kezeltekben a komplikációk csökkenése irányába tolódtak az eredmények, bár statisztikailag nem szignifikáns mértékben *(5. és 6. táblázat)*.

A krónicus pancreatitis korai stádiumában a fájdalmas recidívákat és az esetenként csaknem állandó fájdalmat a működőképes exocrin parenchyma secretiója és a károsodott kivezetőrendszer elégtelensége közötti diszkrepancia okozza. A kutatók az enzim-szekrétió gátlásától a fájdalom megszűnését remélték. Ez képezte a SS és az octreotid therápia alapját, azonban egyik sem eredményezte a fájdalom mérséklődését.

A SS és az octreotid terápia a pancreas-sebészet szövődményeinek megelőzésében

A pancreas-műtétek szövődménye jelentős, a morbiditás 30–40%-os és 3–10%-os mortalitással is számolni kell (8, 76). A főbb szövődmények közé tartozó (pancreatico-jejuno) anastomosis-elégtelenség, pancreas-fistula, peripancreaticus folyadékgyülem és abscessus kialakulása, valamint a pancreatitis elsősorban a jelentős szövetkárosodással és enzim felszabadulással járó műtéteknél fenyegetnek. Megelőzésükhöz elsődlegesen fontos a megmaradt mirigy vezetékei szabad kifolyásának a biztosítása (76). A szövődmények csökkentésére megkísérelték a vezetékek ligatioval való vagy kémiai úton történő obliterálását, azonban ezek csupán újabb szövődményeket, pancreatitist, fistulát eredményeztek (76). Az enzim-elválasztás mérséklésére preoperativ irradiatiot is alkalmaztak tumoros betegeken, ami csökkentette a szövődményeket, de fibrozishoz vezetett (55). Feltételezhető volt, hogy a pancreas emésztő nedvek szekréciójának gátlása csökkenti a postoperatív morbiditást. A hetvenes években *Klempa és mtsai* kezdték meg a SS 250 µg/óra dózisban alkalmazását a postoperativ időszakban. A kedvező hatású egy hetes kezelés felfüggesztését követően az exocrin elválasztás gyorsan visszatért az eredeti szintre (60, 61). 1989-ben és 1990-ben Németországban, majd 1990 és 1992 között Olaszországban végeztek tervezett, multicentrikus, placebo-kontrollált tanulmányokat. 100 µg octreotidot 8 óránként adagolva valamennyi vizsgálóhelyen jelentősen csökkent a szövődmények, különösen a fistulák száma, és a német szerzők az ápolási napok számának csökkenéséről is beszámolnak a kezelt csoportokban (21, 76). Hazai placebo kontrollált perioperatív vizsgálatban – a postoperativ pancreas-károsodás mértékeként a szérum lipáz, amylase és kálcium érték változását tekintve – a SS kezelt operált betegek amylase szintjében nem tapaszaltak emelkedést és szignifikánsan alacsonyabb mértékű volt a lipáz emelkedése is (94). Négy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált multicentrikus tanulmányban azonos protocollt alkalmazva *(7. táblázat)* a szerzők megállapították, hogy az octreotid szignifikánsan csökkenti a pancreas-műtétek szövődmény-rátáját (42). *Gouillat és mtsai* a SS-14-ről közöltek meggyőzően pozitív adatokat *(8. táblázat)*. Az irodalmi adatok alapján megfogalmazható, hogy az elektív pancreas-sebészetben a SS és az octreotid csökkenti a súlyos szövődmények számát és a mortalitást (43).

A SS és octreotid terápia a pancreas- és a gastrointestinalis fistulák kezelésében

A hasnyálmirigy fistulája akkor alakul ki, ha a sérült pancreas-vezetéken kiszabaduló szekrétum a duodenumba való beömlés helyett más utat talál. A pancreato-cutan járat külső, míg a pancreato-pleurális, vagy a pancreaticus ascites belső fistula következménye. E járatok akut pancreatitis vagy pancreas-műtét szövődményeként is kialakulhatnak és az emésztőrendszeri sipolyok gyulladásos bélbetegségek szövődményét is képezhetik. A belső fistulák ve-

szélye a szövet-emésztődés és felülfertőződés, a külsők kisebb-vagy nagyobb mennyiségű szekrétum elvesztésével járnak (határértéknek a 200 ml/nap enzimveszteséget tekintjük) (14, 103). A fistula súlyos állapot, amely a gyomor-béltartalom összetételének megváltozását, a tápanyagok, emésztőnedvek, elektrolytek, víz elvesztését és malnutriciót okozhat. A mesterséges táplálás bevezetése előtt a mortalitás 48%-os volt. Számos kezeléssel kísérelték meg a szekrétum csökkentését és a fistula zárását, azonban egyik kezelés sem bizonyult egyértelműen sikeresnek. A konzervatív kezelést kiegészítő SS és octreotid kezelésről számos, többségükben nem placebo kontrollált és kis betegszámú tanulmány jelent meg. Legbiztatóbb eredményként a fistula-záródás időtartamának a megrövidülése látszik, a váladék mennyiségének csökkenése vonatkozásában az eredmények ellentmondóak (53). Elsőként Roncoroni számolt be 1983-ban a szintetikus SS alkalmazásával jelentős sikerről, a pancreato-cutan fistula váladéka 80%-kal mérséklődött (80). Cavagni egy hetes SS infúzióval 28 beteg közül 24-nél ért el fistula-záródást (24). A fistulák octreotid-kezeléséről 1986 óta jelennek meg közlemények. A kevés beteg adatait felölelő tanulmányok hosszabb időszakon keresztül nem gyógyult, nagy hozamú fistulák váladékának jelentős csökkenéséről és hosszabb-rövidebb, de a fennállás időtartamának töredékét képező idő alatti gyógyu-

5. táblázat: Somatostatin az ERCP-t követő pancreatitis megelőzésében

Szerzők, év	Vizsgálat típusa	Beteg szám		Dózis	Acut pancreatitis		Hyperamylasaemia
		S	C		S (%)	C (%)	
Testoni és mtsai 1988 (88)	nyílt	27	27	250 µg/h	7	18	–
Bordas és mtsai 1988 (19)	DB	17	16	4 µg/kg	0	12	+
Guelrud és mtsai 1991 (51)	DB	8	8	250 µg/h	25	75	–
Persson és mtsai 1992 (77)	DB	2	28	300 µg/h	15	18	–
Bordas és mtsai 1998 (20)	DB	80	80	4 µg/kg	2	4	–
Tung-Ping Poon és mtsai 1999 (95b)	DB	109	111	250 µg/h	3	10	–

R = randomizált; DB = kettős vak; K = kontroll csoport

6. táblázat: Ocreotid az ERCP-t követő pancreatitis megelőzésében

Szerzők, év	Vizsgálat típusa	Beteg szám		Dózis	Adminisztr. idő	Acut pancreatitis		Hyperamylasaemia
		S	C			S (%)	C (%)	
Tulassay és Papp 1991 (92)	Nyílt	79	82	0,1 mg	–45'	0	0	+
Sternlieb és mtsai 1992 (85)	DB	40	44	0,1 mg	–45'	35	11	-
Binmoeller és mtsai 1992 (17)	DB	121	124	0,1 mg	előtte és utána	3	2	-
Arcidiacono és mtsai 1994 (5)	Nyílt	75	76	0,1 mg	–120', –30', +240'	7	7	+
Testoni és mtsai 1994 (87)	Nyílt	20	20	0,1 mg	–30'	30	35	+
Testoni és mtsai 1994 (88)	Nyílt	20	20	0,2 mg	–30'	20	35	+
Testoni és mtsai 1996 (89)	Nyílt	30	30	0,2 mg	előtte 3 nappal 8 óránként	0	10	+
Arvanitidis és mtsai 1998 (5b)	Nyílt	37	36	0,1 mg	–30', + 180', + 360'	11	11	-
Tulassay és mtsai 1998 (93)	Open	599	600	0,1 mg	–45', + 45'	N.A.	N.A.	+
Hardt és mtsai 2000 (52b)	DB	47	47	0,2 g	8 óránként	6	8	-

R = randomizált; DB = kettős vak; K = kontroll csoport; N.A. = nincs adat

7. táblázat: Pancreas-műtétek postoperativ szövődményeinek megelőzése ocreotiddal - prospektív, randomizált, kettős vak, multicentrikus tanulmányok áttekintése

Szerző	Beteg csoportok	Beteg szám	Fokozott kockázatú betegek (n (%))	Idült pancreatitis (n (%))	Whipple műtét (n (%))	Mortalitás (n (%))	Szövődmény ráta (n (%))	Pancreas fistula (n (%))
Bühler és mtsai 1992 (22)	Ocreotid	125	68 (54)	57 (46)	73 (58)	4 (3)	40 (32)	22 (18)
	Placebo	121	71 (59)	50 (41)	79 (65)	7 (6)	67 (55)	46 (38)
Pederzoli és mtsai 1994 (76)	Ocreotid	122	76 (62)	46 (38)	50 (41)	2 (2)	19 (16)	11 (9)
	Placebo	130	86 (66)	44 (34)	50 (38)	5 (4)	38 (29)	24 (18)
Montorsi és mtsai 1995 (70)	Ocreotid	111	98 (91)	8 (7)	75 (68)	9 (8)	24 (22)*	10 (9)*
	Placebo	107	92 (91)	10 (9)	66 (62)	6 (6)	39 (36)	21 (20)
Friess és mtsai 1995 (41)	Ocreotid	122	0	122 (100)	33 (27)	2 (2)	20 (16)#	12 (10)*
	Placebo	125	0	125 (100)	37 (30)	1 (1)	37 (30)	28 (22)

* $p < 0,05$, # $p < 0,07$

lásról számolnak be. Hesse 2001-ben tekintette át az 1986-tól 1993-ig megjelent közlemények adatait *(9. táblázat)*. A nagyobb betegszámú tanulmányokban a SS és octreotid signifikáns pozitív hatását igazolták a fistulák váladéktermelésének mérésével. Megjegyzendő, hogy a fistula-záródást anatómiai elváltozások, mint a pancreas-vezeték stenosisa, vagy pseudocysta megakadályozhatja (53).

Pancreas-pseudocysta kezelése octreotiddal

A pancreas pseudocysta a krónikus pancreatitis egyik leggyakoribb szövődménye. Folyamatosan fennálló fájdalom kísérheti, a fájdalomcsillapítás és a

8. táblázat: Pancreas-műtétek postoperatív szövődményeinek megelőzése somatostatin 14-el
Prospektív, randomizált, multicentricus, kettős vak tanulmány

	Csoportok	Esetszám	Fokozott kockázat %	Kórházi nap átlag	Idült pancreatitis	Mortalitás %	Szövődmény %	Pancreas-fistula
Gouillatés mtsai	Somatostatin -14	38	100	18*	0	5	21	5*
1998 (42)	placebo	37	92	26	10	3	35	22

*p < 0,05

9. táblázat: A somatostatin-14 és az ocreotid hatása a fistula váladékmennyiségére. Tanulmányok áttekintése.

Tanulmány szerzői	Beteg populáció	S/O dózisa	Kezelés	n	Kezelés előtti fistula váladék (ml/nap)	Váladék csökk. 1 nap után (%)	Szignifikancia
Torres és mtsai 1992 90b	Összes PO: 7 panc., 5 duodenum, 7 jejun., 18 ileum, 3 ileocolic.	250 μg/h	TPN	20	N.A.	N.A.	p < 0,05
			S+TPN	20		N.A.	
Nubiola-Calonge és mtsai 1987 72b	Összes PO: 2 duodenum, 9 jejun., 3 ileum	75–100 μg 3x/die	(Pl,O,O)+PN	6	692 (230)	9	p < 0,01
			(O,Pl,O)+PN	8		53	
Scott és mtsai 1993 84b	Összes PO: ext.: 2 ventric. és 4 duodenum, 2 panc., 11 vékonybél	100 μg 3x/die	Pl	8	401 (149)	N.A.	NS
			O	11		N.A.	
Sancho és mtsai 1995 81b	Összes PO: ext.: 1 ventric., 5 panc., 11 duodenum, 5 jejun., 9 ileum	100 μg 3x/die	Pl+TPN	17	729 (267)	32	NS
			O+TPN	14		34	
Pederzoli és mtsai 1986 76	Összes PO, ext., panc., SV	250 μg/h 3–4 napig, majd 1 25 μg/h	TPN	18	N.A.	39,4	NS
			S+TPN	8		82,3	
Planas és mtsai 1990 (82)	Összes PO, ec (vékonybél)	3,5 μg/kg bolus, 3,5 μg/kg/h	TPN	46	N.A.	N.A.	p < 0,05
			S+TPN	15		N.A.	
Hild és mtsai 1986	Összes PO: ext.: 9 ventric.-duod., 8 jejun., 4 ileum, 11 panc., 3 coledocus	250 μg/h	S+PN	35	N.A.	64-88	NS
Ysebaert és mtsai 1994	Összes PO: ext.: 6 panc., 5 duod.,3 jejun., 9 ileum	250 μg/h	S+TPN	23	N.A.	69	p < 0,001
Di Costanzo és mtsai 1987	Összes ext.: 1 osesoph., 2 ventric., 9 duod., 3 choled.., 5 panc., 8 jejun., 7 ileum, 2 colon	250 μg/h	S+TPN	37	677,7 (100,9)	70	p < 0,001
Nubiola és mtsai 1989	Összes PO: EC: 11KV, 11 SV	100 μg 3x/die	O+PN	27	N.A.	55	NS
Barnes és mtsai 1993	Összes ext., panc.: 8 SV, 4KV	50 μg – 2x/die 200 μg 3x/die	O	12	360 (347)	69	p < 0,05
Tulassay és mtsai 1993	Összes PO, ext., panc., SV	100 μg 2x/die	O+TPN	16	380 (190)	55 (26-69)	NS

PO = postoperatív; ext. = külső; EC = enterocutan; SV = sok váladék; KV = kevés váladék; PL = placebo; PN = parenterális táplálás; TPN = teljes PN; O = ocreotid; S = somatostatin-14

további komplikációk megelőzése azonnali beavatkozást igényelhet. Sokáig a therápiás lehetőségek kimerültek a cysta sebészi vagy endoszkópos rezekciójában vagy drainálásában. Napjainkban az ultrahang, vagy CT vezérelt percutan drainage is választható lehetőség, bár valamennyi költséges és invazív beavatkozás (54). Krónikus pankreatitises betegekben a pseudocysta tartalmát képező secretum csökkentése és a fájdalom csillapítása céljából *Gullo és munkatársai* octreotidot adtak 0,1 mg/8 óra subcutan injectióban a cysta méretétől függő időtartamig. Egy hét alatt jelentősen csökkent a cysták mérete (29–52%) és a fájdalom is mérséklődött. Azok a betegek panaszoltak szűnni nem akaró fájdalmat, akiknek a cysta-mérete nem változott. Az akut pancreatitis szövődményeként kialakult pseudocysta gyakorta spontán regrediál, azonban krónikus pancreatitisben különösen a panaszt okozó, > 4 cm pseudocysta nem szűnik meg spontán (51). Az octreotid tehát krónikus pancreatitis talaján kialakult, nagyobb méretű, fájdalmas pseudocysták egyedüli, vagy kiegészítő kezelésére alkalmas.

Összefoglalás

A pancreas exocrin működésének farmakológiai gátlása előnyös lehet a nagy emésztő-mirigy betegségeinek kezelésében. A SS fiziológiás hatása a pancreas exocrin és endocrin szekréciójának a gátlása, szintetikus analogja az octerotid, hosszabb hatástartama miatt alkalmasabb a kezelésre. A várttól elmaradtak az eredmények a kísérletes és human akut pancreatitis SS therápiájában. Ennek magyarázata többek között az lehet, hogy a pancreatitis acut fázisában nincs szekréciófokozódás, emellett a SS a motilitást a hasnyálmirigy-nedv kiválasztás (elfolyás) szempontjából hátrányosan befolyásolja. Sikeresebb, bár szintén ellentmondásosak az irodalmi adatok az akut, post-ERCP-s pancreatitis prevenciója vonatkozásában. Többször bizonyult jó hatásúnak a szekréció SS-al vagy octreotiddal történő gátlása a pancreas műtétek szövődményei során, illetve fistulák és pseudocysták esetén.

IRODALOM: 1. *Adler, G., Koch, A., Kern, H. F.:* Effect of somatostatin on rat exocrin pancreatic secretory process in normal and disease state. Z. Gastroenterol., 1980, *18,* 418-426. – 2. *Aliev, R. G., Magomedov, A. Z., Buttaev, K. Z. és mtsai:* The threatment of acute pancreatitis with fluorouracyl. Vestn. Khir., 1978, *121,* 61-64. – 3. *Andriulli, A., Leandro, G., Niro, G. és mtsai:* Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: A meta-analysis. Gastrointest. Endosc. 2000, *51,* 1-7. – 4. *Anthony, L. B.:* Long acting formulations of somatostatin analogues. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999, *31 (Suppl. 3.),* 46-53. – 5. *Arcidiacono, R., Gambitta, P., Rossi, A.:* The use of a long acting somatostatin analogue (octreotide) for profilaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphyncterotomy. Endoscopy, 1994, *26,* 715-718. – 5b. *Arvanitidis, D., Hatzipanayiotis, J., Koutsounopoulos, G. és mtsai:* The effect of octreotide on the prevention of acute pancreatitis and hyperamylasaemia after diagnostic and therapeutic ERCP. Hepatogastroenterol. 1998, *45,* 248-252. – 6. *Augelli, N. V., Hussain, S. M., McKain, M. M.:* Effect of SMS201-995 (a long acting somatostatin analogue) on bile-induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. Am. Surg., 1989, *55,* 389-391. – 7. *Banks, P. A.:* Predictors of severity in acute pancreatitis. Pancreas, 1991, *6,* 7-12. – 8. *Bartoli, F. G., Arnone, G. B., Ravera, G. és mtsai:* Pancreatic fitula and relativ mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. Anticancer Res., 1991, *11,* 1831-1848. – 9. *Bauer, W., Briner, U., Doepferner, W. és mtsai:* SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue with prolonged action. Life. Sci., 1982, *31,* 1133-1140. – 10. *Baxter, J. N., Jenkins, S. A., Day, D. W.:* Effect of somatostatin and long acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. Br. J. Surg., 1985, *72,* 382-385. – 11. *Beechey-Newman, N.:* Controlled trial of high-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis. Evidence of improvement in disease severity. Dig. Dis. Sci. 1993, *38,* 644-647. – 12. *Beglinger, C., Drewe, J.:* Somatostatin and octreotide: Physiological background and pharmacological application. Digestion, 1999, *60 (Suppl. 2.),* 2-8. – 13. *Berthet, B., Gouillou, N., Brioche, M. I.:* Influence of somatostatin on acute pancreatitis in rats. Eur. J. Surg. 1998, *164,* 785-790. – 14. *Berry, S. M., Fischer, J. E.:* Classification and pathophysiology of enterocutan fistulas. Surg. Clin. North Am., 1996, *76,* 1009-1018. – 15. *Binder, M., Büghler, M., Uhl, W. és mtsai:* Octreotide in the treatment of acute pancreatitis: results of a unicentric prospective trial with three different octreotide dosages. Langenbeck Arch Chir. 1993, *(Suppl.),* 233-238. – 16. *Binder, M., Uhl, W., Malfertheiner, P. és mtsai:* Octreotide in the treatment of acute pancreatitis: result of a unicenter prospective trial with three different octreotide dosages. Digest. 1994, *55 (Suppl. 1),* 20-23. – 17. *Binmoeler, K. F., Dumas. R., Harris, A. G. és mtsai:* Effect of somatostatin analog octreotide on human sphyncter of Oddi. Dig. Dis. Sci, 1992, *37,* 773-777. – 18. *Binmoeller, K. F., Harris, A. G., Dumas, R.:* Does the somatostatin analogue octreotide protect against ERCP induced pancreatitis? Gut, 1992, *33,* 1129-1133. – 19. *Bordas, J. M., Toledo, V., Mondelo, F.:* Prevention of pancreatic reaction by bolus somatostatin administration in patient undergoing endoscopic retrograde cholangio-pancreatography and endoscopic sphyncterotomy. Horm. Res. 1988, *29,* 106-108. – 20. *Bordas, J. M., Toledo-Pimentel, V., Llach J.:* Effect of bolus somatostatin in preventing pancreatitis after endoscopic pancreatography: result of a randomised study. Gastrointest. Endoscopy, 1998, *47,* 230-234. – 21. *Büchler, M.:* Objectification of the severity of acute pancreatitis Hepatogastroenterol., 1991, *38,* 101-108. – 22. *Büchler, M., Friess, H., Klempa, I. és mtsai:* Role of octreotiode in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. Am. J. Surg., 1992, *163,* 125-136. – 23. *Carballo, F., Domingez, E., Fernandez-Calvet, L. és mtsai:* Is somatostatin useful in the threatment of acute pancreatitis? A meta-analysis. Digestion., 1991, *49,* 12-13. – 24. *Cavagni, F., Pinto, M., Castagna, V. és mtsai:* Protracted administration of somatostatin to patient with pancreatic fistulas: Clinical and endocrine evaluation, In Therapeutic effect of somatostatin. Szerk.: Angelini Usadel. Serono Symposia Rewiews, Rome, 1984, 157-165. old. – 25. *Cavallini, G., Frulloni, L.:* Somatostatine and octreotide in acute pancreatitis: the never ending story. Digest. Liver Dis., 2001, *33,* 192-101. – 26. *Cavallini, G., Rigó, L., Bovo, P. és mtsai:* Abnormal US response of main pancreatic duct after secretin stimulation in patients with acute pancreatitis of different etiology. J. Clin. Gastroenterol., 1994, *18,* 298-303. – 27. *Cavallini, G., Rigó, L., Brunori, M. P. és mtsai:* Ultrasonography-secretin test pattern after acute administration of octreotide in healthy persons and in patients with recurrent acute pancreatitis. J. Clin. Gastroenterol., 1997, *24,* 231-234. – 28. *Cavallini, G., Tittobello, A., Frulloni, L. és mtsai:* Gabexat mesilat in the prevention of pancreatic damage, following endoscopic retrograde cholengiopancreatography N. Engl. J. Med., 1996, *335,* 912-923. – 29. *Chen, C. C., Wang, S. S., Tsay, S. H.:* Effects of high dose octreotide on retrograde bile salt-induced pancreatitis in rats. Peptides. 1998, *19,* 543-547. – 30. *Chen, C. C., Wang, S. S., Lee, F. Y.:* Prophylactic octerotide reduces the severity of histopathologic changes and hemodynamic shock in early taurodeoxicholate-induced experimental pancreatitis. Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China B. 1999, *23,* 1-6. – 31. *Choi, T. K., Mok, F., Zhan, W. F.:* Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomised controlled trial. Gut, 1989, *30,* 223-227. – 32. *Creuzfeldt, W., Lankish, P. G., Fölsch, U. R. és mtsai:* Hemmunkg der secretin- und cholecystokinik-pankreozymin indizierten und

enzymsecretion des Pancreas und der Gallenblasen kontraktion beim Menschen durch Somatostatin with prolongen action. Life Sci., 1982, *31*, 1133-1140. – 33. *Damico, D., Favia, G., Biasiato, R. és mtsai:* The use of somatostatin in acute pancreatitis-result of a multicenter trial. Hepatogastroenterol., 1990, *37*, 92-98. – 34. *Davliakos, G. P., Petraiuolo, W. J., Sell, H. W.:* Treatment of experimentally induced pancreatitis in ex vivo perfused canine pancreas with the somatostatin analogue octreotide. Curr. Surg., 1990, *47*, 343-345. – 35. *Degertekin, H., Ertan, A., Akdamar, K.:* Effect of somatostatin and a somatostatin agonist on diet induced pancreatitis in mice. Peptides 1985, *6*, 2145-1247. – 36. *De Rai, P., Franciosi, C., Confalonieri, G. M.:* Effect of somatostatin on acute pancreatitis induced in rats by injection of taurocholate and trypsin into a temporarily closed duodenal loop. Int. J. Pancreatol., 1988, *3*, 367-373. – 37. *DiFrancesco, V., Angelini, G., Bovo, P. és mtsai:* Effect of octreotide on sphyncter Oddi motility in patients with acute recurrent pancreatitis. A manometric study. Dig. Dis. Sci., 1996, *41*, 2392-2396. – 38. *Dollinger, H. C., Raptis, S., Pfeiffer, E. F. és mtsai:* Horm. Met. Res. 1976, *8*, 74-78. – 39. *Evander, A., Hederstrom, E., Hultberg, B. és mtsai:* Exocrine pancreatic secretion in acute experimental pancreatitis. Digestion., 1982, *24*, 159-167. – 40. *Fiedler, F., Jauernig,, G., Keim, V. és mtsai:* Octreotide treatment in patients with necrotizing pancreatitis and pulmonary failure. Intenzive Care. Med., 1996, *22*, 909-915. – 41. *Friess, H., Berger, H. G., Sulkowski, U. és mtsai:* Ranomised, controlled, multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis, Br. J. Surg., 1995, 117, 26-31. – 42. *Gouillat, C., Gigot, J. F.:* Pancreatic surgical complications- the case for prophylaxis. Gut, 2001, *29 (Suppl. 4)*, 32-30. – 43. *Gouillat, C., Chipponi, J., Baulieux, S. és mtsai:* A randomised, controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy. Br. J. Surg., 2001, *88*, 1-8. – 44. *Grace, P. A., Poston, G. J., Williamson, R. C. N.:* Biliary motility. Gut, 1990, *31*, 571-581. – 45. *Gjorup, I., Roikjaer, O., Andersen, B. és mtsai:* A double blinded multicenter trial of somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. Surg. Gynecol. Obstet., 1992, *175*, 397-400. – 46. *Goebell, H., Amman, R., Herfart, C. és mtsai:* A double blind trial of synthetic salmon calcitonin in the treatment of acute pancreatitis Scand. J. Gastroenterol., 1979, *148*, 206-208. – 47. *Grace, P. A., Williamson, R. C. N.:* Modern management of pancreatic pseudocysts. Br. J. Surg., 1993, *80*, 573-581. – 48. *Greenberg, R., Haddad, R., Kashtan, H. és mtsai:* Continous intravenous octreotide treatment for acute experimental pancreatitis. Digestion, 1999, *60*, 125-131. – 49. *Grimaldi, C., Darcourt, J., Harris, A.G. és mtsai:* Cholescintigraphic study of the effect of somatostatin analog octreotide on bile secretion and gallbladder emptying in normal subjects. Dig. Dis. Sci., 1993, *38*, 1718-1721. – 50. *Guelrud, M., Mendosa, S., Viera, L.:* Somatostatin prevents acute pancreatitis after pancreatic duct sphyncter hydrostatic balloon dilation in patients with idiopathic recurrent pancreatitis. Gastroint. Endoscopy, 1991, *37*, 44-47. – 51. *Gullo, L.:* Treatment of pancreatic pseudocyst with octreotide Scarpignato C. In Octreotide: From basic Science to Clinical Medicine. Szerk.: Gullo, L., Prog. Basic. Clin. Pharmacol, Karger, Basel, 1996, 210-213 old. – 52. *Gyr, K., Beglinger, C., Köhler, E. és mtsai:* Ciculating somatostatin - physiological regulator of pancreatic function? J. Clin. Invest. 1987, *79*, 1595-1600. – 52b. *Hardt, P. D., Kress, O., Fadgyas, T. és mtsai:* Octreotide in the prevention of pancreatic damage induced by endoscopic sphincterotomy Eur. J. Med. Res., 2000, *5*, 165-170. – 53. *Hesse, U., Ysebaert, D., Hemptinne, B.:* Role of somatostatin-14 and its analogues in the management of gastrointestinal fistulae: clinical data. Gut, 2001, *49 (Suppl. 4)*, 11–12. – 54. *Hoffman, TF., Uhl, E., Messmer K.:* Protective effect of somatostatin analogue octreotide in ischaemia/reperfusion induced acute pancreatitis in rats. Pancreas 1996, *12*, 286-293. – 55. *Ishikawa, O., Ohigashi, M., Imaoka, S. és mtsai:* Conocomittant benefit of preoperative irradiation in preventing pancreas fistula formation after pancreatoduodenectomy. Arch. Surg., 1991, *11*, 885-889. – 56. *Johansson, C., Kollberg, G., Efendic, S. és mtsai:* Effect of graded doses of somatostatin on gallbladder emptying and pancreatic enzyme output after oral glucose in man. Digestion, 1981, *22*, 24-31. – 57. *Karakoyunlar, O., Sivrel, E., Tanir, N.:* High dose octreotide in the management of acute pancreatitis. Hepatogastroenterol., 1999, *46*, 1968-1972. – 58. *Kaplan, O., Kaplan, D., Casif, F.:* Effects of delayed administration of octreotide in acute experimental pancreatitis. J. Surg. Res., 1996, *62*, 109-117. – 59. *Kemmer, T. P., Malferteiner, P., Büchler, M. és mtsai:* Inhibition of human exocrine pancreatic secretion by the long acting somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) Aliment. Pharmacol. Ther. 1992, *6*, 41-50. – 60. *Klempa, J., Schwedes, U., Usadel, K. H.:* Verhütung von postoperativen pancreatitischen Komplikationen nach Duodenopankreatektomie durch Somatostatin, Chirurg., 1979, *50*, 427-432. – 61. *Klempa, J. Schwedes, U., Encke, A. és mtsai:* Somatostatin therapy in pancreatic surgery; In Proceedings of the 2nd International Symposium on Somatostatin. Szerk.: Raptis, S., Rosenthal, J., Gerich, J. E. és mtsai. Attempto, Tübingen, 1989. – 62. *Kücütülü, U., Alhan, E., Ercin. C.:* Effect of octerotide on acute pancreatitis of varying severity in rats .Eur. J. Surg., 1999, *165*, 891-896. – 63. *Kromborg, O., Bulow, S., Joergersen, P. M. és mtsai:* A randomised double blind trial of glucagone in the treatment of first attack of severe acute pancreatitis, without association of biliary disease. Am. J. Gastroenterol., 1980, *73*, 423-425. – 64. *Lankish, P. G., Koop, H., Winckler, K.:* Somatostatin therapy of acute experimental pancreatitis. Gut, 1977, *18*, 713-716. – 65. *Limberg, B., Kommerell:* Treatment of acute pancreatitis with somatostatin. N. Engl. J. Med. 1980, *303*, A2. 84. – 66. *Luengo, L., Vivente, V., Gris, F. és mtsai:* Influence of somatostatin in the evolution of acute pancreatitis. A prospectivee, randomized study. Int. J. Pancreatol., 1994, *15*, 139-144. – 67. *Makhlouf, G. M.:* Smoth muscle of the gut. In: Textbook of gastroenterology. Szerk.: Yamada T. J.P. Lippincot, Philadelphia, 1991, 61-84 old. – 68. *Marton, J., Szasz, Z., Nagy, Z. és mtsai:* Beneficial effect of octerotide treatment in acute pancreatitis in rats. Int. J. Pancreatol., 1998, *24*, 203-210. – 69. *McKay, C., Baxtzer, J., Imrie, C.:* A randomised, controlled trial of octreotide in the management of patients with acute pancreatitis. Int. J. Pancreatol., 1997, *21*, 13-19. – 70. *Montorsi, M., Zago, M., Mosca, F. és mtsai:* Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resection: a prospective, controlled, randomised, clinical trial Surgery, 1995, *117*, 26-31. – 71. *Murayama, K. M., Drew, J. B., Joehl, R. J.:* Does somatostatin analogue prevent experimental acute pancreatitis? Arch. Surg., 1990, *125*, 1570-1572. – 72. *Niederau, C., Niederau, M., Luthen, R. és mtsai:* Pancreatic exocrin secretion in acute experimental pancreatitis. Gastroenterology, 1990, *99*, 1120-1127. – 72b. *Nubiola-Calonge, P., Badia, J. M., Sancho, J. és mtsai:* Blind evaluation of the effect of octreotide (SMS 201-995), a somatostatin analogue, on snall bowel fistula output. Lancet, 1987, *2*, 672-674. – 73. *Olazabal, A., Fuller, R.:* Failure of glucagon in the treatment of alcoholic pancreatitis. Gastroenterology, 1978, *74*, 489-491. – 74. *Paran, H., Neufeld, D., Mayo, A. és mtsai:* Preliminary report of a prospective randomised study of octreotide in the treatment of severe acute pancreatitis. J. Am. Coll. Surg., 1993, *181*, 121-124. – 75. *Paran, H., Klausner, J., Siegal, A.:* Effect of the somatostin analogue octreotide on pancreatitis in rats J. Surg. Res., 1996, *62*, 201-206. – 76. *Pederzoli, P., Bassi, C., Falconi, M. és mtsai:* Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Br. J. Surg., 1994, *81*, 265-269. – 77. *Persson, B., Slezak, P., Effendic, S.:* Can somatostatin prevent injection pancreatitis after ERCP? Hepatogastroenterol., 1992, *39*, 259-261. – 78. *Planas, M., Perez, A., Iglesia, R. és mtsai:* Severe acute pancreatitis: treatment with somatostatin. Intensive Care Med., 1998, 37-39. – 79. *Raulf, F., Pérez, J., Hoyer, D. és mtsai:* Differential expression of five somatostatin receptor subtipes STR 1-5, in CNS and periferial tissue. Digestion 1994, *55 (Suppl. 3)*, 46-53. – 80. *Roncoroni, L., Violi, V., Montanari, M. és mtsai:* Effect of somatostatin on exocrine pancreas evaluated on a total external pancreatic fistula of neoplastic origin. Am. J. Gastroenterol., 1983, *78*, 425-428. – 81. *Sanchez, J., Landa Garcia, J. I., Seco, G. J. L.:* Octreotide: effects in experimental severe acute pancreatitis. Analysis of survival, biochemical findings and histomorphometry. Rev. Esp. Enferm. Dig. 1997, *89*, 101-115. – 81b. *Sancho, J. J., Costanzo, J., Nubiola, P. és mtsai:* Randomised double blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. Br. J. Surg. 1995, *82*, 638-641. – 82. *Sassolas, G., Khalfallah, Y., Chayvialle, J. és mtsai:* Effect of somatostatin analog BIM 23014 on the secretion of growth hormone, thyrotropin, and digestive pepetides in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1989, *68*, 239-246. – 83. *Schlarman, D. E., Beinfeld, M. C., Andrus, C.:* Effect of somatostatin on acute canine experimental pancreatitis. Int. J. Pancreatol., 1987, *2*, 247-255. – 84. Schusdziarra, V.: The physiological role of somatostatin in the regulation of nutrient

homeostasis. Basic and Clin. Asp. Neurosc., 1992, *4*, 43-54. – 84b. *Scott, N. A., Finnegan, S., Irving, M. H.:* Octreotide and postoperative enterocutaneous fistulae: a controlled prospective study. Acta Gastroenterol. Belg., 1993, *56*, 266-270. – 85. *Sternlieb, J. M., Aronchic, C. A., Reting, J. N.:* A multicenter randomised controlled trial to evaluate the effect of profilactic octreotide on ERCP induced pancreatitis. Am. J. Gastroenterol., 1992, *87*, 1561-1566. – 86. *Schwedes, U., Althoff, P.H., Klempa, I.:* Effect of somatostatin on bile-induced acute haemorrhagic pancreatitis in dog. Horm. Metab. Res., 1979, *11*, 655-661. – 87. *Testoni, P. A., Lella, F., Bagnolo, F.:* Controlled trial of different dosages of octreotide in prevention of hyperamylasaemia induced by endoscopic papillo-sphyncterotomy. Ital. J. Gastroenterol., 1994, *26*, 431-436. – 88. *Testoni, PA., Lella, F., Bagnolo, F.:* Long term prophylactic administration of octreotide reduces the rise in serum amylase after endoscopic procedures on Vater's papilla. Pancreas, 1996, *13*, 61-65. – 89. *Testoni, PA., Masci, E., Bagnolo, F.:* Endoscopic papillo-sphyncterotomy: prevention of pancreatic reaction by somatostatin. Ital. J. Gastroenterol., 1998, *20*, 70-73. – 90. *Toriumi, Y., Samuel, I., Wilcockson, D. P.:* Octreotid and cholecystokinin antagonist reduce edema in obsruction-induced acute pancreatitis. J. Lab. Clin. Med., 1993, *122*, 450-454. – 90b. *Torres, A. J., Landa, J. I. és mtsai:* Somatostatin in the management of gastrointestinal fistulas A multicenter trial. Arch. Surg., 1992, *127*, 97-99. – 91. *Tulassay, Z.:* Somatostatin and the gastrointestinal tract. Scand. J. Gastroenterol., 1998, *33 (Suppl. 228)*, 115-121. – 92. *Tulassay, Z., Papp, J.:* The effect of long acting somatostatine analogue on enzyme changes after endoscopic pancreatography. Gastrointest. Endosc., 1991, *37*, 48-50. – 93. *Tulassay, Z., Döbrönte Z., Prónai, L. és mtsai:* Octreotide in the prevention of pancreatic injury associated with endoscopic cholangiopancreatography. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998, *12*, 1109-1112. – 94. *Tulassay, Z., Flautner, L., Sándor, Z.:* Perioperativ use of somatostatin in pancreatic surgery Acta Biomed. de „L Ateneo Parmense", 1993, *64*, 205-211. – 95. *Tulassay, Z., Kisfalvi, K., Papp, M.:* The effect of long acting somatostatine analogue octreotide on caerulein-induced pancreatic injuries in rats. Z Gastroenterol., 1995, *33*, 99-102. – *Tung Ping Poon, R. T., Yeung, C., Lo, C. M. és mtsai:* Prophylactic effect of somatostatin on post-ERCP pancreatitis: a randomised controlled trial. Gastrointest. Endosc., 1999, *49*, 593-598. – 96. *Uhl, W., Buchler, M. W., Malfertheiner, P.:* A randomised, double blind multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. Gut, 1999, *45*, 97-104. – 97. *Unger, R. H., Ipp, E., Schusdziarra, V. és mtsai:* Hypothesis: physiologic role of pancreatic somatostatine and contribution of D cell disorder to diabetes mellitus. Life Sci., 1977, *20*, 2081-2084. – 98 *Usadel, K. H., Kessler, H., Rohr, G. és mtsai:* Cytoprotective properties of somatostatin. Klin. Wohensch. 1986, *64 (Suppl. 7)*, 59-63. – 99. *Usadel, K. H., Uberla, K. K., Leuschnet, U.:* Treatment of acute pancreatitis with somatostatin: result of the multicenter double blind trial (APTS study) Dig. Dis. Sci., 1985. A332. – 100. *Velősy, B., Madácsy, L., Szepes, A. és mtsai:* The effects of somatostatin and octreotide on the human sphyncter of Oddi. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1999, *11*, 897-901. – 101. *Warshaw, A. L., Simeone, J., Schapiro, R. H. és mtsai:* Objective evaluation of ampullary stenosis with ultrasonography and pancreatic stimulation. Am. J. Surg., 1985, *149*, 65-72. – 102. *Williams, S. T., Woltering, E. A., Odorisio, T. M. és mtsai:* Effect of octreotide on pancreatic exocrine function. Am. J. Surg., 1989, *157*, 459-462. – 103. *Zinner, M. J., Cameron, J. L.:* Pancreatic cutaneous fistulas. Surg. Gynecol. Obstet., 1974, *138*, 710-721. – 104. *Zhu, Z. H., Holt, S., el-Lbishi, M. S.:* A somatostatin analogue is protective against retrograde bile salt-induced pancreatitis in the rat. Pancreas., 1991, *6*, 609-613.

(Németh Anna Mária dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088)

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 20. szám 2002. május 19.

490 Ft

A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája 1113

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az adrenalis és a gonadális hormonok szerepe az autoimmun polyarthritisek patogenezisében 1121

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A piracetam kognitív funkciókra gyakorolt hatásainak vizsgálata elektrofiziológiai módszerekkel 1129

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Újszülöttek és csecsemők ultrahanggal végzett szűrővizsgálata Magyarországon 1135

Az iker-iker transzfúzió szindróma kórtana és terápiás lehetőségei 1145

HORUS

A katonaorvos-képzés reformja Magyarországon az 1880-as években 1155

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1159

HÍREK 1166

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 20 • 1109–1172 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Célzott kezelés a túlélés növelésére metasztatikus emlőrákban

Roche

- A HER2 pozitív státusz rossz prognózist jelent[1,2]
- A HER2 státusz ismerete elsődleges fontosságú az optimális kezelés megválasztásához[2]
- A Herceptint paclitaxellel kombinálva metasztatikus emlőrák első vonalbeli kezelésében növelhető a teljes túlélés, a betegség progressziójáig eltelt idő, a kezelésre reagáló betegek aránya és a klinikai válasz időtartama a paclitaxel monoterápiát kapó betegcsoporthoz képest.[2,3] A medián túlélés a Herceptint is kapó csoportban 40%-kal nőtt (18 hónapról 25 hónapra) a paclitaxel monoterápiát kapó csoporthoz képest[2,3]
- A Herceptin mellékhatásai általában enyhe-közepes fokúak, többnyire infúzióval kapcsolatos reakciók az első dózis alkalmazásával kapcsolatban[2]
- A kemoterápiás kezelés kiegészítése Herceptinnel az életminőség szignifikáns javulását eredményezi[4,5]



Az első, célzottan onkogénre ható kezelés HER2 pozitív betegek számára

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

Hivatkozások:
1. Hynes NE, Stern DF. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1198: 165-184. **2.** Slamon DJ. et al. N Engl J Med 2001; 344: 783-92. **3.** Herceptin® 150 mg por infúzióhoz OGYI Alkalmazási előírás, szám: 8418/41/2001, 2001. május 31. **4.** Baselga J, et al. *Eur J Cancer.* 1999; 35 (suppl 4) S318. Abstract 1276. **5.** Osoba D, Burchmore M. Semin Oncol. 1999; 26 (suppl 12): 84-88.

Herceptin®
Trastuzumab
anti HER2 monoklonális antitest

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

Célzott kezelés a túlélés növelésére

©2001 F. Hoffmann-La Roche Ltd. All rights reserved.

A Herceptin rövidített alkalmazási előirata.

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

További információért forduljon a Roche (Magyarország) Kft-hez. Cím: 2040 Budaörs, Edison utca tel.: 23/446-800, fax: 23/446-860

Herceptin/09/09/2001

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 20. szám – 2002. május 19.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board
Boda Domokos dr., 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., Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

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

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

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

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), 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 KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 20. szám – 2002. május 19.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 19., 2002. Volume 143. No. 20.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája
Kempler Péter dr. 1113

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az adrenalis és a gonadális hormonok szerepe az autoimmun polyarthritisek patogenezisében
Tóth Edit dr., Horváth Csaba dr. 1121

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A piracetam kognitív funkciókra gyakorolt hatásainak vizsgálata elektrofiziológiai módszerekkel
Kondákor István dr. 1129

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Újszülöttek és csecsemők ultrahanggal végzett szűrővizsgálata Magyarországon
Harmat György dr., Jójárt György dr., Rubecz István dr., Dabous Fayez dr., Buzogány Mária dr., Kahotek Tünde dr., Ujváry Marianne dr., Kovács Zsolt dr., Nagy Gábor dr. 1135

Az iker-iker transzfúzió szindróma kórtana és terápiás lehetőségei
Marton Tamás dr., Hruby Ervin dr., Hajdú Júlia dr., Papp Zoltán dr. 1145

HORUS

A katonaorvos-képzés reformja Magyarországon az 1880-as években
Kapronczay Katalin dr. 1155

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1159

HÍREK 1166

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1172

Clinical presentation and diagnosis of diabetic neuropathy
Kempler, P. 1113

REVIEW ARTICLES

The role of adrenal and gonadal hormones in the pathogenesis of autoimmune polyarthritis
Tóth, E., Horváth, Cs. 1121

REVIEW ARTICLES

Effects on piracetam to the cognitive functions verified by electrophysiological methods
Kondákor, I. 1129

CLINICAL STUDIES

Common ultrasound screening programme for neonates and infants in Hungary
Harmat, Gy., Jójárt, Gy., Rubecz, I., Dabous, F., Buzogány, M., Kahotek, T., Ujváry, M., Kovács, Zs., Nagy, G. 1135

Pathophysiology and therapeutic approaches of the twin-twin transfusion syndrome
Marton, T., Hruby, E., Hajdú, J., Papp, Z. 1145

HORUS

Reform of military surgeon training in Hungary in the 1880s
Kapronczay, K. 1155

FROM THE LITERATURE 1159

NEWS 1166



KYTRIL®
granisetron HCl

A Roche hányáscsillapítója a kemoterápia támogatására

Üdvözöljük a Roche termékek között!

KYTRIL® 1 mg filmtabletta
Rövidített alkalmazási előirat:
Összetétel: 1,0 mg granisetronum (hidroklorid só formájában) filmtablettánként. **Javallatok:** cytostatikus kemoterápia és radioterápia okozta akut és késleltetett hányinger, hányás megelőzése, ill. kezelése. Postoperativ hányinger, hányás megelőzése, ill. kezelése. **Ellenjavallatok:** granisetronnal vagy rokon vegyületeivel szembeni túlérzékenység. **Adagolás** *(cytostatikus kemoterápia és radioterápia):* Szokásos adagja felnőtteknek napi 2-szer 1 tabletta maximum egy hétig a cytostatikus kezelést követően. Az első adagot a cytostatikus kezelés megkezdése előtt egy órán belül kell beadni. A maximális napi adag 9 mg. A granisetron hatékonysága iv. kortikoszteroid egyidejű adásával növelhető, pl. 8-20 mg dexametazon a cytostatikus kezelés megkezdése előtt vagy 250 mg metilprednizolon a kemoterápia megkezdése előtt és közvetlenül utána. A tabletta gyermekkorban, 12 éves kor alatt történő biztonságos alklamazásával kapcsolatban nincs megfelelő tapasztalat. **Mellékhatások:** Gyakrabban hasi fájdalom, székrekedés vagy hasmenés, fejfájás, szokatlan fáradtság, kevésbé gyakran láz, agitatio, szédülés, álmatlanság, ritkán arrhythmia, mellkasi fájdalom, túlérzékenységi reakciók, esetenként súlyos anaphylaxiás shock előfordulhat. Egyéb allergiás reakció (bőrkiütés, viszketés), átmeneti, enyhe SGOT–, SGPT-szint emelkedés. **Gyógyszerkölcsönhatások:** Emetogén hatású cytostatikus kemoterápiás szerekkel nem tapasztaltak gyógyszerinterakciót. **Figyelmeztetés:** A granisetron csökkentheti a bélmotilitást, ezért a szubakut bélelzáródás jeleit mutató betegeket a kezelést követően is folyamatosan ellenőrizni kell. **Eltartása:** szobahőmérsékleten, 30 °C alatt, nedvességtől védve. **OGYI-T:** 5021. Részletesen ld. alkalmazási előirat!

További információval rendelkezésre áll:
Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

Roche

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

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

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

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

Kéziratok: A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne. A tudományos közleményeket elektronikus formában is el kell juttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat (számítógéppel rajozlt ábrák, táblázatok, grafinkonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (*.tiff, *.eps, *.jpg 300 dpi felbontásban). A floppy-lemezre kérjük ráírni a szerző nevét, a dolgozat címét, valamint a file (*.doc, *.rtf, *.xls) nevét. A használt szoftver megjelölése kívánatos. A Microsoft Office programcsomag használatát kérjük.

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

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

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

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

„Bevezetés", „Célkitűzés", „Módszer", „Eredmények" és *„Következtetések"* lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. Az összefoglalókat kérjük a fentiek szerint egyértelműen tagolni. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt – külön-külön – ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

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

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

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

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

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

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

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

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

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

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

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (1800 karakter) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

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

Példák:

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

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

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

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

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

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

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

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

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

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Márkanév csak az „Anyag és módszer" fejezetben szerepelhet. Meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

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

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

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

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

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

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

A diabeteses neuropathia klinikai képe és diagnosztikája

Kempler Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)

A neuropathia diabetica tünetegyüttesén belül a progrediáló formák sorába az autonóm és szenzoros károsodás tartozik. E kórképekre általában egyéb microvascularis szövődmények gyakori előfordulása és a tünetek fokozatos kialakulása jellemző. A mononeuropathiák, radiculopathiák, az akut fájdalmas neuropathiák és a motoros károsodások esetében a panaszok középkorú vagy idősebb, 2-es típusú diabetesben szenvedő férfi betegekben való jelentkezése a legjellemzőbb. Ez utóbbi neuropathia formák esetében egyértelműbb a vascularis tényezők kóroki szerepe, viszonylag gyakran nem mutatható ki összefüggés az anyagcserehelyzettel, ugyanakkor hosszabb távon e károsodások esetében gyakrabban észlelhető javulás. A neuropathia diagnosztikája a motoros és szenzoros rostok vezetési sebességének mérésén, a neurológiai vizsgálat eredményén, a tünetek feltérképezésén, valamint a kvantitatív motoros, szenzoros és autonóm funkciós tesztek adatain alapul. Az autonóm funkciót a standard cardiovascularis reflextesztek segítségével mérjük. Az utóbbi időben a szenzoros neuropathia diagnosztikájában egyre inkább olyan egyszerű és olcsó funkciós tesztek elvégzését javasolják (kalibrált hangvilla, ill. monofilamentum), melyek megbízhatóak és valamennyi gyakorló orvos számára elérhetőek lehetnek.

Kulcsszavak: diabeteses neuropathia, szenzoros neuropathia, autonóm neuropathia, radiculopathia, motoros neuropathia, fájdalmas neuropathia, kalibrált hangvilla, monofilamentum

Clinical presentation and diagnosis of diabetic neuropathy. Autonomic and sensory nerve dysfunction are progressive forms of diabetic neuropathies, often accompanied by other microvascular complications which are usually characterized by gradual onset of symptoms. Mononeuropathies, radiculopathies, motor palsies and acute painful neuropathies are more reversible forms of neuropathies. Their evolution is often unrelated to glycaemic control, vascular factors are more important in the pathogenesis and these complications are more common in middle aged and elderly men with type 2. diabetes mellitus. The diagnosis of neuropathies is based on following criteria: nerve conduction velocity studies; neurological examination; quantitative motor, sensory and autonomic function tests; neuropathic symptoms. Autonomic functions should be evaluated by standard cardiovascular reflex tests. Recently, reliable, however, simple and cheap methods such as the calibrated tuning fork and the monofilament are recommended to use for the diagnosis of sensory nerve dysfunction in everyday clinical practice.

Key words: diabetic neuropathy, sensory neuropathy, autonomic neuropathy, radiculopathy, motor neuropathy, painful neuropathy, calibrated tuning fork, monofilament

A neuropathiát az orvostudomány hosszú időn keresztül egy érdekes és ritka szövődményként tartotta számon. Bár e szövődmény klinikai és prognosztikus jelentősége manapság már egyértelmű, a neuropathia még napjainkban is kissé „mostohagyermeke" a diabetológiának, és ennek vannak objektív okai is. A nephropathia nyilvánvalóan a belgyógyász, illetve a diabetológus, míg a retinopathia egyértelműen a szemész hatáskörébe tartozik. Ugyanakkor a neuropathia sajnos sok esetben a belgyógyász és a neurológus között marad, a „senki földjén".

A neuropathia diabetica patomechanizmusában metabolikus és vascularis tényezők játszanak szerepet (43). A változatos, sokszínű klinikai tünetegyüttese alapján számos felosztás lehetséges (8, 26, 31, 44). Csoportosíthatjuk az idegkárosodás különböző típusait a patomechanizmus, a patomorfológia, a tünetek kialakulásának dinamikája, valamint a klinikai kép és a kórlefolyás alapján. A gyakorlatban a leginkább a kórlefolyás és a klinikai kép alapján történő osztályozás terjedt el. A *Watkins* nyomán (44) módosított beosztás szerint egyfelől az alapvetően progrediáló tendenciájú szenzoros és autonóm neuropathiát, másfelől a fájdalmas, mono- és radiculopathiákat különítjük el; ez utóbbiak – általában hosszabb távon – javulhatnak is *(1. táblázat)*.

1. táblázat: A diabeteses neuropathiák felosztása a kórlefolyás alapján [Watkins (44) nyomán, módosítva]

	Fájdalmas, motoros és mononeuropathia, radiculopathia	Szenzoros és autonóm neuropathia
Kezdet	akut	fokozatos
Kórlefolyás	*általában javul*	*progrediál*
Diabetes fennállása	bármilyen	többnyire hosszú
Diabetes egyéb szövődményei	általában nincsenek	gyakoriak
Diabetes típusa	2-es típus > 1-es típus	1-es típus = 2.-es típus
Nem	férfi > nő	férfi = nő
Összefüggés a CH-anyagcserezavar súlyosságával	gyakran nincs	általában van

Rövidítések: AN = autonóm neuropathia; CAN = cardiovascularis autonóm neuropathia

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Progrediáló jellegükből adódóan a szenzoros és autonóm neuropathia klinikai jelentősége különösen hangsúlyozandó. E szövődményekre a fokozatos kezdet, a diabetes hosszú fennállása és egyéb szövődmények gyakori előfordulása a jellemző, jelentkezhetnek mind 1-es, mind 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkben. A fájdalmas és mononeuropathiák, radiculopathiák, valamint a motoros neuropathia előfordulása idősebb 2-es típusú diabetesesekben gyakoribb, főként férfiakban. Pancreas diabeteses betegekben általában a neuropathia a vezető szövődmény.

Szomatikus neuropathia klinikai képe

A szomatikus neuropathiák legfontosabb klinikai jellegzetességeit a *2. táblázatban* foglaltuk össze. A leggyakrabban előforduló forma a distalis típusú szimmetrikus *szenzomotoros neuropathia* (26, 31, 44), melyen belül legtöbbször a szenzoros károsodás dominál. Általában összefüggés mutatható ki a diabetes fennállásának időtartamával és az anyagcserehelyzettel. Alapvetően progrediáló jellegű betegségforma, melynek kórlefolyásában előfordulhatnak rövidebb-hosszabb remissziók. Az esetek többségében renyhe vagy kiesett az Achilles- és patellareflex és csökkent a vibrációérzet. Gyakori panasz a járáskor jelentkező bizonytalanságérzet, illetve a végtagokon tapasztalható érzészavar. A szenzoros károsodásra (a fájdalmas neuropathiához hasonlóan) a végtagok distalis részének (típusosan harisnya-kesztyű mintázatú) érintettsége, a panaszok nyugalomban, gyakran éjszaka való jelentkezése a jellemző. Általában az alsó végtagokon jelentkező panaszok a súlyosabbak. Gyakori a hyperpathia, vagyis a panaszok nem spontán, hanem érintés általi kiváltódása. A szenzoros neuropathia leginkább paraesthesiák formájában jelentkező ún. „pozitív tünetegyüttese" a diabeteses neuropathia leggyakoribb és legismertebb manifesztációja. Előrehaladottabb esetekben a fonákérzés, bizsergés, ill. zsibbadás egyre kifejezettebbé válik, és gyakran fájdalom is megjelenik. E jellegzetességek magyarázzák, hogy a betegek típusos esetben éjjel a takaró, vagy a hálóruha érintését nem tudják elviselni.

Domináló vastagrost-károsodás esetén bizonytalanságérzés, a finom tapintás és vibrációérzet károsodása, valamint az alsó végtagi reflexek kiesése a jellemző. A tünetek sokszor enyhék, de lehetnek súlyosak is, ilyen esetekben a betegnek gondot jelent a kezében levő tárgyak, például pénzérmék azonosítása.

A vékony szenzoros rostokat érintő neuropathia fennállása esetén a hő- és fájdalomérzet károsodása áll előtérben. E „negatív tünetegyüttes" a beteg számára jellemzően semmiféle panaszt nem okoz, és így viszonylag hosszú időn keresztül észrevétlen maradhat. A hypaesthesia következtében a beteg nem vesz tudomást az alsó végtagot érő, sokszor mindennapos sérülésekről, melyeket pl. a cipőben levő kő vagy szög okoz, esetleg maga a cipő nyomja a lábat. Ilymódon trophicus (fájdalmatlannak, ill. neuropathiásnak is nevezett) ulcus keletkezhet, általában a talpi nyomáspontokon. Ma már egyértelmű, hogy a szenzoros neuropathia a diabeteses láb kialakulásának meghatározó tényezője (4). Kiemelendő ugyanakkor, hogy a láb érzéketlensége, mint szubjektív tünet önmagában nem érzékeny indikátora a neuropathiának, a diagnózist a hypaesthesia kimutatásával kell megerősíteni (12).

A *proprioceptív funkció* ép volta döntő jelentőségű járáskor, különösen egyenetlen talajon, illetve amikor a testsúly csak egy lábra nehezedik, és ezért az alátámasztási felület csökkent. Perifériás neuropathia fennállása esetén az időskorúak elesésének kockázata húszszorosra emelkedik (38). A perifériás neuropathiás beteg egy lábon álláskor a talaj felett kb. egy méternyire levő súlypontjának eltolódását egészen addig nem érzékeli, amíg az meg nem haladja a 2,3 cm-t, ami a láb szélességének jelentős hányada (38). E betegekben már egy kis botlás, vagy egyensúlyzavar is eleséshez vezethet. Ismétlődő elesések hátterét keresve neuropathia kóroki szerepére is érdemes gondolni. A betegek jelentős mértékben a látás révén kompenzálják a proprioceptív károsodást.

A *fájdalmas neuropathia* önálló kórformaként is jelentkezhet. Ilyen esetben általában akut kórképről van szó, a fájdalom leginkább égő, ritkábban szúró, lancináló vagy görcsös jellegű, sokszor spontán kiváltó ok nélkül jelentkezik, elsősorban az alsó végtagon. Jellemző a tünetek éjszakai fokozódása. Hideg általában kedvező hatású. Járás a fájdalmat nem fokozza, hanem inkább enyhíti; ennek fontos szerepe van az ischaemiás eredetű alsó végtagi fájdalomtól való elkülönítésben.

2. táblázat: A szomatikus neuropathia formái és klinikai jellegzetességei diabetes mellitusban

	Érzészavar	Fájdalom	Reflexkiesés	Izomgyengeség	F-N megoszlás
Distalis szimmetrikus szenzomotoros neuropathia	+/+++	–/+++	++/+++	–/++	F = N
(Akut) fájdalmas neuropathia	–/+	+++	+/++	+/+++	F >> N
Diabeteses amyotrophia	–/+	++/+++	++/+++	+++	F > N
Mononeuropathiák	++	+/+++	–	+/++	F > N
Radiculopathia	+/++	+++	–/+	+/+++	F > N

F = férfi; N = nő

Az akut fájdalmas neuropathia gyakoribb férfiakban. Nemritkán a cukorbetegség felfedezését követően jelentkezik, ilyen esetekben a panaszok időben az inzulinkezelés megkezdésével eshetnek egybe. Fontosabb azonban, hogy ezekben az esetekben a fájdalom jelentkezését mindig testsúlycsökkenés előzi meg – ez alapján írta le *Ellenberg* a diabeteses cachexiát (9) –, majd az anyagcserehelyzet stabilizálódásával és a testsúly újbóli normalizálódásával párhuzamosan a panaszok fokozatosan megszűnnek. Nem az inzulinkezelés, hanem éppen ellenkezőleg, az azt megelőző anyagcserezavar a feltételezett fő kóroki tényező. A fájdalom csatlakozhat a distalis szenzomotoros neuropathiához is. E krónikus fájdalmas neuropathiaként leírt kórforma gyakoriságát 11–25% között adják meg (3).

A fájdalom a fő tünete a *proximalis aszimmetrikus diabeteses polyneuropathiá*nak is, melyet gyakran ischiasnak vélnek. A betegnek különösen a felállás és a lépcsőn járás okoz nehézséget. A tünetek általában a n. femoralis területére összpontosulnak, ennek jele lehet a csípőízület túlfeszítésekor jelentkező heves fájdalom (fordított Lasègue-jel).

A *diabeteses amyotrophia* esetében fájdalom, izomatrophia és izomrángások alkotják a legfontosabb tüneteket, melyeket általában testsúlycsökkenés, egyes esetekben diabeteses cachexia kísér. Típusosan az alsó végtagok és a medenceöv szimmetrikus, fokozatosan progrediáló betegségéről van szó, de előfordulhat felső végtagi amyotrophia is. A szenzoros károsodás többnyire nem jelentős. A kórkép leginkább idősebb 2-es típusú diabetesesekben fordul elő, a szénhidrát-anyagcsere zavara sok esetben csak enyhe fokú. A klinikai kép előterében álló fájdalom és fogyás alapján e betegekben gyakran történnek vizsgálatok tumor kimutatására. E vizsgálatok eredményei szerencsére negatívnak bizonyulnak, a panaszok valódi oka, a neuropathia viszont sok esetben rejtve marad. Enyhébb kórlefolyású formák (4–5 kg testsúlycsökkenés, a femoralis izomzat mérsékelt hypotrophiája) korántsem ritkák, e tünetekről viszont a betegek inkább csak rákérdezésre tesznek említést.

A proximalis, döntően motoros neuropathiák előbbiekben vázolt aszimmetrikus és szimmetrikus formáját egyes szerzők nem, vagy nem élesen különítik el; a heveny kezdetű kórképekben vascularis károsodást tételeznek fel a proximalis idegtörzsek, illetve a lumbosacralis plexus multiplex infarktusai következtében, míg a fokozatosan progrediáló esetekben inkább metabolikus okok szerepe lenne a meghatározó. Egyes klasszifikációkban önálló kórformaként szerepel a *diffúz motoros neuropathia*. Ez utóbbi fennállása esetén fájdalom általában nincs vagy alig van, és viszonylag gyakori a felső végtagi érintettség. Jellemzően időskori betegségről van szó.

A *fokális neuropathiák* sorában egyetlen ideget – *mononeuropathia* –, illetve egyidejűleg több külön ideget – *mononeuropathia multiplex* – érintő károsodást különböztetünk meg. A felső végtagon a n. ulnaris és a n. medianus, az alsó végtagon a n. cutaneus femoris lateralis és a n. peroneus érintettsége a gyakori. A hirtelen kezdetű, általában jelentős fájdalommal járó kórképek esetében nem figyeltek meg összefüggést sem a diabetes kezelési módjával, sem az anyagcsere-állapottal, a panaszok bármely életkorban előfordulhatnak.

A *radiculopathia* főként fájdalommal és – gyakran hyperaesthesia formájában jelentkező – szenzoros károsodással jár, mely a gyöki eloszlást követi. Az általában visszatérően jelentkező kórkép idős 2-es típusú cukorbetegekben, ritkábban hosszú ideje fennálló 1-es típusú diabetesesekben figyelhető meg. A rapid kezdetű panaszok gyakran heveny mellkasi vagy hasi kórkép (leginkább myocardialis infarctus vagy tüdőembólia, ill. cholecystitis vagy pancreatitis) gyanúját keltik, és sok esetben ilyen irányú, végül feleslegesnek bizonyuló vizsgálatok elvégzéséhez vezethetnek. Érdekes és egyben a neuropathia sokszínű klinikai képét jellemző paradoxon, hogy AN fennállása esetén éppen ellenkezőleg, akut kórképek, például myocardialis infarctus jelentkezhetnek fájdalmatlan formában. Unilateralis lokalizáció a jellemző, és legtöbbször perifériás neuropathia tünetei is fennállnak.

Az *agyidegbénulások* általában ischaemiás eredetűek, a leggyakoribb a n. oculomotorius és a n. abducens megbetegedése. A n. trochlearis károsodása ritka. A panaszok hirtelen kezdődnek, típusos esetben helyi fájdalom is fennáll, mely igen heves lehet. A diabeteses oculomotorius paresis legtöbbször féloldali, és nem kíséri a belső szemizmok bénulása. Egyéb agyidegek bántalma cukorbetegségben ritka, és kapcsolatuk is kétséges a szénhidrát-anyagcsere zavarával.

A szomatikus neuropathia prognózisa diabetes mellitusban

A szomatikus neuropathia prognózisa cukorbetegekben kedvezőtlen. *Forsblom és mtsai* (11) 2-es típusú diabetesesek körében végzett kilencéves követéses vizsgálat során elsőként igazolták, hogy a neuropathia a halálozás független előrejelzője; az összefüggés statisztikailag egyértelműen szignifikánsnak ($p = 0{,}007$) adódott. *Coppini és mtsai* (6) 794 cukorbeteg 14 éves követésének eredményeiről számoltak be. A csökkent vibrációérzet kimutatásával diagnosztizált perifériás neuropathia a halálozás független prediktorának bizonyult. A neuropathia mindkét fenti tanulmányban egyértelműbb összefüggést mutatott a halálozással, mint a nephropathia.

A rossz prognózis egyik fontos összetevője, hogy a neuropathia a diabeteses láb meghatározó kóroki tényezője (4, 22, 26). A neuropathia legsúlyosabb késői szövődménye az amputáció. A fejlett ipari országokban a nem traumás eredetű alsó végtagi amputációk mintegy felét cukorbetegeken végzik, ily módon a cukorbetegek körében végzett amputációk száma 15–45-szöröse a nem diabeteseseken elvégzett hasonló beavatkozásokénak (4, 22). Az amputációkkal összefüggő halálozás igen magas: egy éven belül 15–41%, 3 éven belül 20–50%, 5 éven belül 39–68% közötti. A követéses vizsgálatok adatai szerint három év elteltével a betegek egyharmadában, öt év után pedig csaknem felében újabb azonos oldali amputáció elvégzése válik szükségessé. Az elkerülhetetlenné váló ellenoldali hasonló beavatkozások eseté-

ben a megfelelő adatokat 23%-ban, illetve 28%-ban adják meg. A cukorbetegek életminőségét jelentős mértékben meghatározó fájdalmas neuropathia az életkilátásokat érdemben nem befolyásolja (2).

Autonóm neuropathia

A belgyógyász és a háziorvos számára meghatározó az autonóm neuropathia (AN) jelentősége, mely a szervezet egészét érinti. A parasympathicus rostok károsodása általában korábban és kiterjedtebb formában jelentkezik, mint a sympathicus neuropathia.

Cardiovascularis autonóm neuropathia

Az AN komplex tünetegyüttesén belül a keringési rendszer károsodása diagnosztikus, klinikai és prognosztikus szempontból egyaránt kiemelt jelentőségű (14, 40, 47). Egyik legfontosabb tünete, a *nyugalmi tachycardia* dominálóan parasympathicus neuropathia következménye, és a leggyakrabban hívhatja fel a figyelmet CAN fennállására. A tartós tachycardia gyorsítja az arteriosclerosis progresszióját, különösen a coronariák elágazódásánál és a carotisvillában. A szívfrekvencia emelkedése a cardiovascularis halálozás emelkedéséhez vezet (36).

Az *orthostaticus hypotonia* általában jelentős intraindividuális ingadozást mutat és nagyon gyakran tünetmentes lehet, más esetekben tüneteit hypoglykaemia következményének vélelmezhetik (23, 37). Hosszú idő óta fennálló 1-es típusú diabetes esetén a betegek egyharmadában a CAN önmagában, ischeamiás szívbetegség hiányában is a *bal kamrafunkció károsodásához* vezetett.

Az AN súlyossága és a *QT-távolság megnyúlásának* mértéke között szignifikáns összefüggés igazolható. Ez az összefüggés kimutatható alkoholos és nem alkoholos eredetű májbetegségekben szenvedőkben is; valószínű tehát, hogy a CAN és nem a diabetes jellegzetességéről van szó. A QT-távolság megnyúlása növeli a *kamrai eredetű ritmuszavarok* (extrasystolék, kamrai tachycardia, kamrafibrilláció) jelentkezésének kockázatát (14, 40, 47).

A CAN részjelenségeként gyakori a coronariaischaemia és infarctus atípusos, vagy fájdalmatlan formában való előfordulása (42, 47). E szövődmény kiemelt jelentőségű: cukorbetegekben az infarctus amúgy is a leggyakoribb halálok, fájdalmatlan formában való jelentkezése a diagnózist nehezebbé, a prognózist rosszabbá teszi. Nem magyarázható bal kamra-elégtelenség, tüdőödéma, köhögés, hányás, collapsus vagy a szénhidrát-anyagcsere hirtelen romlása hátterében mindig gondolni kell infarctus lehetőségére is. A fájdalmatlan infarctus korántsem a cukorbetegség specifikus szövődménye, saját beteganyagunkban három krónikus alkoholizmusban szenvedő betegen is megfigyeltük jelentkezését.

A CAN súlyosságával összefüggést mutatva megváltozik a szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológiás napszaki ingadozása, elmarad az éjszaka folyamán ép viszonyok között bekövetkező szívfrekvencia- és vérnyomáscsökkenés (16). Az ily módon magasabb szívfrekvencia és vérnyomás bal kamra-hypertrophiához és ezen keresztül a halálozás emelkedéséhez vezet. Ritka, súlyos szövődményként (gyakran a peri- vagy postoperativ szakban) a keringés és légzés leállása következhet be.

A cardiovascularis autonóm neuropathia prognózisa

A CAN prognózisa kedvezőtlen. Egyre több közvetlen összefüggést fedeztek föl a CAN és a tisztázatlan eredetű, hirtelen halálesetek között. Cukorbetegek körében végzett követéses vizsgálatok összesített eredményei szerint az átlagosan 5,8 éves követés során az AN-ben szenvedő betegek halálozása 29%-nak, míg az AN mentes betegeké 6%-nak bizonyult (47). A rossz prognózis elsősorban az előzőekben áttekintett súlyos klinikai manifesztációk következményének tartható, a legfontosabb okokat és mechanizmusokat a *3. táblázatban* is összefoglaltuk.

3. táblázat: A cardiovascularis autonóm neuropathia kedvezőtlen prognózisát magyarázó lehetséges okok és mechanizmusok

Tünetmentes myocardialis ischaemia és infarctus
Keringés- és légzésleállás
Fokozott perioperativ és periintubációs kockázat
Obstruktív alvási apnoe szindróma
Kamrai ritmuszavarok, a QT-távolság megnyúlása
A systolés pumpafunkció (ejectiós frakció) csökkenése
A diastolés telődés károsodása (relaxációs zavar)
Nyugalmi tachycardia
Csökkent szívfrekvencia-variabilitás
Csökkent baroreflex-szenzitivitás
A szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológiás circadian ritmusának megváltozása
Hypertonia
Orthostaticus hypotonia
Kóros vérnyomás-emelkedés fekvő helyzetben és terheléskor
Melegtűrő képesség csökkenése
Csökkent hypoglykaemiaérzet, károsodott ellenreguláció, gyakoribb súlyos hypoglykaemiák

Az autonóm neuropathia egyéb szervi manifesztációi

Gastrointestinalis autonóm neuropathia. A keringési rendszer károsodása mellett elsősorban a gastrointestinalis AN jelentősége emelhető ki. E manifesztáció esetében a gastrointestinalis traktus egészének különböző súlyosságú motilitászavaráról van szó (13). A *megnyúlt nyelési tranzitidő* kedvez refluxoesophagitis kialakulásának. Gyakoriak a gyomormotilitás különböző súlyosságú zavarai. Sok esetben az igen jelentős motilitászavar sem jár semmiféle panasszal. A legelőrehaladottabb esetekben, késői szövődményként *gastroparesis* (7) alakulhat ki, mely a táplálék felszívódásának változásához, súlyosabb esetekben hányáshoz vezethet. Extrém súlyos esetekben műtéti beavatkozás elvégzése is szükségessé válhat. A gastroparesis az anyagcserehelyzet labilitásának, ill. a brittle-diabetes egyik fontos oka; elsősorban nem magyarázható hypoglykaemiák gyakori jelentkezése esetén érdemes gondolni fennállására.

A *diabeteses diarrhoea* sok esetben éjszakai rohamok formájában jelentkező súlyos, vizes hasmenés, mely incontinentiával járhat, fájdalommal viszont általában nem; a panaszok gyakran intermittálóak, létrejöttük mechanizmusa nem világos, de valószínűnek tűnik, hogy infekció is szerepet játszik benne. Bár a gastroparesis és a diabeteses diarrhoea kétségtelenül ismertebb szövődmények, valójában az AN gastrointestinalis manifesztációjaként a leggyakrabban *obstipatió*val találkozunk. A gastrointestinalis motilitás csökkenése akut módon is bekövetkezik a vércukor gyors és jelentős mértékű emelkedésének hatására. Ez lehet az egyik magyarázata annak, hogy az általában hyperglykaemiával is járó myocardialis infarctus tüneteihez cukorbetegekben igen gyakran csatlakozik hányás.

Az epehólyag súlyos esetben atóniáig fokozódó motilitászavara *cholelithiasis gyakoribb előfordulásához* vezet (43). Az epekőbetegség idült májbetegségekben szenvedőkben is gyakoribb, lehetséges, hogy ennek is az AN a magyarázata. A fájdalmatlan infarctushoz hasonlóan az AN következtében akut hasi kórképek lezajlása is fájdalmatlan vagy atípusos lehet.

Autonóm neuropathia egyéb megjelenési formái. Az *urogenitalis* tünetek sorában igen fontosak a *vizeletürítési zavarok*. Az autonóm károsodás progressziójával párhuzamosan a residuum mennyisége növekszik. Erre kezdeti stádiumban elsősorban a ritkább vizeletürítés hívhatja fel a figyelmet, jellemző továbbá, hogy a vizelés sugara gyengül, a vizeletürítés időtartama egyre hosszabbodik. A vizeletürítés zavara hozzájárul a cukorbetegekben egyébként is gyakori húgyúti fertőzések kialakulásához. Nagy gyakorlati jelentőségű az autonóm károsodással összefüggő, valamint a prostatahypertrophia által okozott vizeletretenció elkülönítése. Az előbbi esetben elvégzett felesleges műtét következménye állandó vizeletcsorgás lehet. Az *impotencia* egyes adatok szerint az AN igen korai tünete lehet, összefüggésük vitatott kérdés. Az AN okozta erekcióképtelenség – mely parasympathicus károsodás következménye – fokozatosan alakul ki, állandó és irreverzibilis; éjszakai merevedés nem fordul elő. A sympathicus beidegzés kontrollja alatt álló ejakulációs képesség általában csak később vész el.

A sympathicus rostok denervatiója következtében létrejövő perifériás értágulat és a megnyíló arteriovenosus shuntök révén jelentősen fokozódó véráramlás egyes ritka esetekben igen nagyfokú, terápiásan nehezen befolyásolható *perifériás oedemák* keletkezéséhez vezethet. Fokozódhat hasonló módon a csontok vérátáramlása is, mely a csontállomány felritkulását hozhatja létre. Ily módon kisebb traumák is jelentősebb csontdestrukciót eredményezhetnek. A sympathicus neuropathiának szerepe van az artériafal mediarétegének fokozott elmeszesedésében, egy, a *Mönckeberg-sclerosis*nak megfelelő állapot kialakulásában is.

A *sudomotor funkció károsodása* a felső testfél hyperhydrosisához és ezzel párhuzamosan az alsó testfél hypo- vagy anhydrosisához vezethet. Az AN részjelenségeként meglassulhatnak különböző *pupillareakciók*, ennek különösen éjszakai autóvezetés során lehet jelentősége. Az AN és a hypoglykaemiaérzet összefüggése vitatott: feltételezik, hogy sympathicus károsodás esetén a hypoglykaemiát kísérő, adrenerg aktivációt jelző tünetek elmaradhatnak, így a hypoglykaemia hirtelen tudatvesztés formájában jelentkezhet.

A szomatikus neuropathia diagnosztikája

A neuropathia változatos klinikai képéből adódóan a diagnosztika nem jelent könnyű feladatot. A javasolt számos módszer közül a jelenleg leginkább elfogadott Dyck-féle diagnosztikus rendszert ismertetjük (8). E szerint a neuropathia diagnózisát az alábbi négy kritérium alapján

1. motoros/szenzoros rostok vezetési sebessége,
2. neurológiai vizsgálat,
3. kvantitatív motoros/szenzoros/autonóm funkciós tesztek,
4. neuropathia tünetei,

a következőképpen kell felállítani:

0. stádium (neuropathia nem áll fenn): a négy kritérium közül < 2 kóros
1. stádium (tünetmentes neuropathia): az 1–3. kritériumok közül ≥ 2 kóros, de tünetek nincsenek,
2. stádium (neuropathia tünetekkel): az 1–3. kritériumok közül ≥ 2 kóros + tünetek is fennállnak,
3. stádium (mozgáskorlátozottsággal az 1–3. kritériumok közül ≥ 2 kóros, a tünetek járó neuropathia): mozgáskorlátozottsághoz vezetnek.

A fenti kritériumrendszer, valamint módosított változatai (30, 35) alkalmazására a gyakorlatban elsősorban klinikofarmakológiai vizsgálatokban került sor. Nyilvánvaló ugyanakkor, hogy a napi orvosi gyakorlatban a fenti diagnosztikus modelleknek megfelelő vizsgálatok elvégzésére nincs mód, különösen a vezetési sebesség mérése igényel költséges diagnosztikus hátteret és speciális felkészültséget. Ezért az utóbbi években előtérbe került – főként a szenzoros funkció vonatkozásában – olyan egyszerű, gyors, noninvazív, szemikvantitatív vagy kvantitatív eredményt adó módszerek alkalmazása, melyek a kórlefolyás követésére is alkalmasak. Az ambuláns gyakorlatban való alkalmazás céljára javasolt vizsgálómódszereket nemrégiben a NEURODIAB (Európai Diabetes Társaság Neuropathia Munkacsoportja) által jóváhagyott protokollban foglalták össze (5). Az alábbi rövid áttekintés során elsősorban az egyszerűbb és gyorsabb vizsgálómódszerek ismertetésére törekszünk, hangsúlyozva, hogy az áttekintendő lehetőségeken kívül az elmúlt években számos új eszköz is forgalomba került, melyekkel kapcsolatban hazai tapasztalatok egyelőre nincsenek (1).

Neuropathia tüneteinek értékelése – az idevonatkozó adatokat a klinikai képpel foglalkozó részben, valamint az *1–3. táblázatokban* tekintettük át.

Neuropathia fizikális jelei – neurológiai vizsgálat alapján; a leglényegesebb eltérések a következők lehetnek: az Achilles- és patellareflexek kiesése, a végtagokon típusosan harisnya- és kesztyűeloszlású, valamint a sternum középvonalának megfelelő hypaesthesia, ill. érzéskiesés, a lábon trophicus fekélyek előfordulása.

Vibrációérzet vizsgálata kalibrált hangvilla segítségével

A vizsgálat során a hangvillát rezgésbe hozzuk, majd a beteg alsó, ill. felső végtagján csontos alapra helyezzük. A leolvasás során a vizsgálónak a hangvilla ágának felső részén elhelyezkedő, 1–8-ig terjedő számsor leolvasására kell koncentrálnia. A hangvillát rezgésbe hozva a beosztás kettéválik, majd a rezgés csillapodásával párhuzamosan fokozatosan ismét egybeolvad. A betegnek csukott szemmel kell megmondania, milyen hosszú ideig érzi a vibrációt – ekkor olvassa le a vizsgáló a skálán az értéket. Hatos érték szenzoros neuropathia gyanújele, 5 vagy az alatti érték pedig biztos jele. A hangvilla a vibrációérzésről (mélyérzés, pallaesthesia), tehát – a vezetési sebesség méréshez hasonlóan – a vastag rostok funkciójáról nyújt felvilágosítást. A vizsgálat elvégzése egy percnél többet nem vesz igénybe, és valóban alkalmas a neuropathia háziorvosi vagy szakorvosi rendelőben, ill. kórházi osztályon történő vizsgálatára (18). A gyakorlatban leginkább a 128 Hz-es *Rydel–Seifer-féle hangvilla* használata vált be, ezt alkalmazták a neuropathia terápiájával foglalkozó első hazai vizsgálatban is (45).

A vibrációérzet mérésére számos pontosabb, de egyúttal időigényesebb és költségesebb módszert is kifejlesztettek (például Vibratester 100, Phywe GmbH, Göttingen; Vibraton II Sensortek, Clifton, NJ, USA). A gyakorlatban leginkább a *biothesiometer* (Biomedical Instruments, Newbury, OH, USA) használata terjedt el, ennek alkalmazására került sor a EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálatban is (20). A vizsgálat során a vibrációs ingerküszöb meghatározása a jobb láb öregujjának hegyén (kóros érték > 10 V) és a jobb belbokán (kóros > 14 V) történik. A biothesiometer hátránya, hogy huzamosabb használata kalibrációs hibákhoz vezet.

A hőérzet változásának vizsgálata a nem myelinizált vékony rostok működéséről nyújt felvilágosítást. E módszer – bár drága – egyre inkább terjedőben van; gondot jelent ugyanakkor, hogy egyelőre reprodukálhatósága sem kielégítő. Hazai tapasztalat alkalmazásával kapcsolatban nincs.

A protektív érzés vizsgálata monofilamentum segítségével kezdetben elsősorban az angolszász országokban terjedt el, ma a módszert már világszerte alkalmazzák.

Leginkább az 5,07/10 grammos Semmes–Weinstein-monofilamentum alkalmazását javasolják. A vizsgálat eredményének értékelése igen egyszerű: a beteg vagy érzi, vagy pedig nem érzi a meghajlott monofilamentum okozta nyomást. A 10 g súlyú eszközt 90 °-os szögben 1,5 másodpercen keresztül kell a vizsgálati helyre helyezni (39). Napjainkban történnek vizsgálatok arra nézve, hogy egy vagy több (maximum 10) ponton érdemes-e megítélni a protektív érzést. A hagyományosan vizsgált pontok közé az alábbiak tartoznak: a hallux, a lábháton az 1. és 2. metatarsus között, a talpon az 1. és 5. metatarsusnak megfelelően (29). Különböző diagnosztikus módszerek összehasonlítása során prospektív tanulmányban a klinikai vizsgálat mellett a Semmes–Weinstein-monofilamentum bizonyult a legérzékenyebbnek a talpi fekély előrejelzésében (33), és kellő érzékenységűnek találták a módszert más vizsgálók is (32).

Az *elektrofiziológiai vizsgálómódszereket* magas szenzitivitás és viszonylag alacsony specificitás jellemzi (37). E módszerek sorába a *myographia* és a *neurographia* tartozik. Az előbbi az izomaktivitás elektromos jeleit, az utóbbi az idegrostok vezetési adatait detektálja. A vezetési sebesség mérésével az idegrostok károsodásának két fő típusa – a demyelinisatiós és az axonalis forma – típusos esetben jól elkülöníthető (25).

A neuropathia diabetica keretében általában több, vagy valamennyi rostféleség egyidejű károsodásáról van szó. A Neurometer (Neurotron Incorporated, Baltimore, USA) az első olyan eszköz, mely alkalmas valamennyi szenzoros rostféleség vizsgálatára. A mérés során az áramérzet küszöbértékét (current perception threshold, CPT) határozzák meg; általában a n. peroneus és a n. medianus vizsgálatára kerül sor (21). A noninvazív, jól reprodukálható (28, 34) vizsgálómódszer további előnye, hogy a szupramaximális elektromos stimulusokat felhasználó konvencionális elektrofiziológiai vizsgálómódszerekkel szemben csak minimális stimulus alkalmazása szükséges. A módszer alkalmas a szenzoros dysfuntio igen korai, hyperaesthesiás stadiumának kimutatására, alkalmazásával kapcsolatban hazai tapasztalatok is rendelkezésre állnak (21).

Morfológiai vizsgálómódszerek igénybevétele a napi klinikai gyakorlatban általában nem indokolt.

Az autonóm neuropathia vizsgálata

Cardiovascularis reflexteszt

A ma standard tesztekként, illetve Ewing-tesztekként is ismertté vált öt cardiovascularis autonóm reflexteszt 1973-tól kezdődő mind szélesebb körű alkalmazása alapvető módon járult hozzá a CAN klinikai és prognosztikus jelentőségének fokozatos felismeréséhez (10, 14, 19, 40, 47). E módszerek egyaránt alkalmasak az AN szűrésére és a progresszió megítélésére; megbízhatóak, reprodukálhatóak, prognosztikus értékűek és az egyes tesztek eredményei egymással korrelációt mutatnak, megfelelőek az AN napi klinikai gyakorlatban történő vizsgálatára és egyúttal kielégítik a tudományos igényeket is. A speciális diagnosztikus hátteret nem igénylő, könnyen elérhető, szükség esetén a betegágy mellett is elvégezhető vizsgálómódszerek egyetlen számottevő hátránya, hogy az öt teszt elvégzése viszonylag időigényes. A tesztek két csoportba oszthatók: a szívfrekvenciatesztek sorába – melyek túlnyomórészt a parasympathicus integritást értékelik – a mélylégzést, a felállást és a Valsalva-manőver elvégzését kísérő szívfrekvencia-változások vizsgálata tartozik. Két vérnyomásmérésen alapuló reflexteszt – a tartós kézizomfeszítést kísérő, valamint a felállást követő vérnyomásváltozások értékelése – döntően a sympathicus károsodások értékelésére alkalmas (10, 14, 19, 40, 47).

A *mélylégzést kísérő szívfrekvencia-változások* vizsgálata a leggyorsabb és szerencsés módon egyben a legérzékenyebb módszer. A beteg percenként hatszor mélyet sóhajt (5 s belégzés, 5 s kilégzés), közben EKG készül: AN-re utal, ha a belégzés alatti maximális és a kilégzés alatti minimális szívfrekvencia különbsége 10-nél kisebb. Gyakorlati klinikai célra a vizsgálat tovább egyszerűsíthető: a rutin EKG közben a beteg mélyet sóhajt (elég lehet egyetlen sóhaj-

4. táblázat: A cardiovascularis reflextesztek normális értékei *Ewing és mtsai* (10) nyomán

Módszer	Mért érték	Normális érték	Határérték	Kóros érték
Parasympathicus funkciót vizsgáló tesztek				
1. Mély be- és kilégzés	Beat-to-beat variáció (ütés/min)	≥ 15	11–14	≤ 10
2. Valsalva-manőver	Valsalva-hányados	≥ 1,21	1,11–1,20	≤ 1,10
3. Felállás fekvő helyzetből	30:15 hányados	≥ 1,04	1,01–1,03	≤ 1,00
Sympathicus funkciót vizsgáló tesztek				
1. Felállás fekvő helyzetből	Systolés vérnyomás-csökkenés (Hgmm)	< 10	11–29	≥ 30
2. Kézizomfeszítés (handgrip) teszt	Diastolés vérnyomás-növekedés (Hgmm)	> 16	11–15	≤ 10

tás is); ha a görbén a légzési arrhythmia szabad szemmel is jól látható, akkor számottevő AN kizárható. Érdemes megjegyezni, hogy a CAN legegyszerűbb módon, egyetlen mély sóhajtással történő „szemikvantitativ" megítélése, kiegészülve a szenzoros neuropathia kalibrált hangvilla segítségével történő vizsgálatával a gyakorló orvos számára alapvető információkat nyújthat a két progrediáló jellegű neuropathia forma: az autonóm és a szenzoros károsodás megítéléséhez. A cardiovascularis reflextesztek normális, határ- és kóros értékeit a *4. táblázatban* foglaltuk össze.

A *30/15-ös hányados* vizsgálata során a felállást követő 30. vagy akörüli ütésnek megfelelő leghosszabb és a 15. vagy akörüli ütésnek megfelelő legrövidebb RR-távolság hányadosát határozzuk meg. A *Valsalva-hányadost* a Valsalva-kísérlet utáni leghosszabb és a feszülés alatti legrövidebb RR-távolság hányadosa adja. A *tartós kézizomfeszítés* során a diastolés vérnyomás emelkedését, az orthostaticus hypotonia vizsgálata során a systolés vérnyomás csökkenését értékeljük. Az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálat eredményei szerint a határérték tartományba tartozó, 11–29 Hgmm-es felállást követő systolés vérnyomáscsökkenés igen gyakran fordul elő (23). Jelentős előrelépést jelentett, hogy hazánkban is sikerült meghonosítani a cardiovascularis reflexek számítógépes vizsgálatát (16).

A standard cardiovascularis tesztek többségükben életkorfüggőek. Tudományos igényű feldolgozás esetén általában javasolják az életkorfüggőség figyelembevételét, bár a vélemények e tekintetben sem egyértelműek. Feltétlenül korspecifikus normálértékekkel való összehasonlításra van szükség diabeteses gyermekek, ill. serdülők vizsgálata esetén. Klinikai célból széles körben elfogadott az *4. táblázatban* szereplő normálértékek alkalmazása.

A cardiovascularis autonóm funkció egyéb vizsgálómódszerei

Javasolták a standard tesztek alkalmazása mellett, illetve helyett számos más teszt elvégzését is (cold pressor teszt, álló helyzetből történő lefekvés során bekövetkező szívfrekvencia-változások vizsgálata, köhögési valamint guggolási teszt stb), melyek a gyakorlatban nem terjedtek el. A korrigált QT-távolság, ill. újabban a QT-diszperzió mérése hasznos kiegészítő módszernek bizonyult a CAN diagnosztikájában.

A *szívfrekvencia-variabilitás* térbeli és időbeli paramétereinek elemzése révén mind a parasympathicus, mind a sympathicus károsodás is kimutatható már olyan betegekben is, akikben a standard cardiovascularis tesztek eredménye normális (50), a módszerrel kapcsolatban hazai megfigyelések eredményei is rendelkezésre állnak (27). A metajodo-benzilguanidin szcintigráfia (MIBG) alkalmas a cardialis adrenerg beidegzés szemikvantitativ megjelenítésére. Az aktivitáskiesés a sympathicus dysfunctio igen korai jele, regionális defektus már frissen felfedezett IDDM betegek több mint 70%-ában is kimutatható.

Autonóm neuropathia egyéb vizsgálómódszerei

A klinikai gyakorlatban elsősorban a különböző gastrointestinalis motilitászavarok detektálhatók. Hangsúlyozni kell, hogy az AN kimutatása minden esetben kizárásos diagnózist jelent. A nyelőcső motilitászavarai intraluminalis manometria vagy dinamikus nyelőcső-szcintigráfia segítségével mutathatók ki. A gyomor beidegzési zavarainak kimutatására széles körben ma is a hagyományos radiológiai vizsgálat áll rendelkezésre, az újabban alkalmazott szcintigráfia ez esetben is sokkal korábbi diagnózist tesz lehetővé (13). Alkalmazható a hidrogénkilégzési teszt és a manometria is. Az epehólyag-kontraktilitás megítélésének korszerű módszere a cholescintigraphia (43).

A vizeletürítési zavarok urodinamometria segítségével igazolhatók. Pupillométer alkalmazásával a pupillafunkció zavarai vizsgálhatók; a módszer hátránya, hogy költséges berendezést igényel.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy mind a szomatikus, mind az autonóm neuropathia széles diagnosztikus spektrumán belül egyszerű, gyors és noninvazív vizsgálómódszerek is rendelkezésünkre állnak, melyek segítségével az idegkárosodás az esetek többségében a mindennapi orvosi gyakorlatban is megbízhatóan kórismézhető.

A neuropathia diabetica kezelésével e közlemény részletesen nem foglalkozik, a témával kapcsolatban áttekintő jellegű hazai közlemény jelen munkával egy időben jelenik meg (24). Elsősorban oki kezelésre kell törekedni, e célra a fehérjeglikációt gátló, neurotrophicus hatású benfotiamin (41) és antioxidánsként az alfa-liponsav áll rendelkezésre (48,49). A hazai, multicentrikus, nyílt, 424 beteget felölelő alfa-liponsav-vizsgálat kedvező tapasztalatai a közelmúltban láttak napvilágot (17).

IRODALOM: 1. *Arezzo, J. C.:* New developments in the diagnosis of diabetic neuropathy. Am. J. Med., 1999, *107 (2B)*, 9S-16S. – 2. *Benbow, S., Wallymahmed, M., MacFarlane, I. A.:* Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. Q. J. Med., 1998, *91*, 733-737. – 3. *Benbow, S., MacFarlane, I. A.:* Painful diabetic neuropathy. Bailliére's Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999, *13*, 295-308. – 4. Boulton, A.J.M.: The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. Diabetic Med., 1996, *13*, 12-16. – 5. *Boulton, A. J. M., Gries, F. A., Jervell, J. A.:* Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetic Med., 1998, *15*, 508-514. – 6. *Coppini, D. V., Bowtell, P. A., Weng, C. és mtsai:* Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure

time model. J. Clin. Epidemiol., 2000, *53*, 519-523. – 7. *Dowling, C. J., Kumar, S., Boulton, A. J. M.:* Severe gastroparesis diabeticorum in a young patient with insulin dependent diabetes. Br. Med. J., 1995, *310*, 308-310. – 8. *Dyck, P. J.:* Detection, characterisation, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve, 1988, *11*, 21-32. – 9. *Ellenberg, M.:* Diabetic neuropathic cachexia. Diabetes, 1974, *23*, 418-423. – 10. *Ewing, D. J., Marty, C. N., Young, R. J. és mtsai:* The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experiences in diabetes. Diabetes Care, 1985, *8*, 491-498. – 11. *Forsblom, C. M., Sane, T., Groop, L. H. és mtsai:* Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. Diabetologia, 1998, *41*, 1253-1262. – 12. *Franse, L. V., Valk, G. D., Dekker, J. H. és mtsai:* Numbness of the feet is a poor indicator for polyneuropathy in type 2 diabetic patients. Diabetic Med., 2000, *17*, 105-110. – 13. *Horowitz, N., Wishart, J. M., Jones, K. L. és mtsai:* Gastric emptying in diabetes: an overview. Diabetic Med. 1996, *13 (Suppl. 5)*, 16-22. – 14. *Jermendy, Gy.:* A cardiovascularis rendszert érintő autonom neuropathia klinikai vonatkozásai diabetes mellitusban. Diabetol. Hung., 1994, *2*, 4-10. – 15. *Jermendy, Gy., Hargittai, S.:* A diabeteses autonóm neuropathia vizsgálata számítógéppel. Diabetol. Hung., 1995, *3*, 23-26. – 16. *Jermendy, Gy., Ferenczy, J., Hernandez, E. és mtsai:* Day-night blood pressure variation in normotensive and hypertensive NIDDM patients with asymptomatic autonomic neuropathy. Diabetes Res. Clin. Pract., 1996, *34*, 107-114. – 17. *Jermendy, Gy. és a Thiogamma munkacsoport:* Alfa-liponsav kezelés diabeteses neuropathiában. Magy. Belorv. Arch., 2001, *54*, 199-203. – 18. *Kaestenbauer, T., Kreuzahler, H., Sauseng, S. és mtsai:* Diagnosis of diabetic sensory neuropathy by vibration perception threshold. Comparison of the Rydel-Seiffer tuning fork and the neurothesiometer. Diabetes, 2001, *49*, A186 (abstract). – 19. *Kempler, P., Váradi, A., Tamás, Gy.:* Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. Diabetes Care, 1993, *16*, 848-849. – 20. *Kempler, P., Kerényi, Zs., Abdulla, M. A. és mtsai:* Az EURODIAB IDDM Szövődmény Vizsgálat 5: A neuropathia prevalenciája inzulindependens (I. típusú) cukorbetegségben Magyarországon. L.A.M. 1995, *5*, 24-31. – 21. *Kempler, P., Keresztes, K., Marton, A. és mtsai:* Perifériás szenzoros neuropathia átfogó vizsgálata a Neurometer-R segítségével régóta fennálló és frissen felfedezett nem inzulindependens diabetes mellitusban. Magy. Belorv. Arch., 1995, *48*, 163-167. – 22. *Kempler, P.:* Lábszövődmények diabetesben. Orvostovábbképző Szemle, 2000, *7*, 18-21. – 23. *Kempler, P., Tesfaye, S., Chaturvedi, N. és mtsai:* Blood pressure response to standing in the diagnosis of autonomic neuropathy: the EURODIAB IDDM Complications Study. Archives of Physiology and Biochemistry 2001, *109*, 215-222. – 24. *Kempler, P.:* A diabeteses neuropathia gyógyszeres kezelése. Gyógyszereink, (in press). – 25. *Kiss, G.:* Elektofiziológiai vizsgálómódszerek. In Neuropathiák. Idegrendszeri károsodások cukorbetegségben és egyéb kórképekben. Szerk.: Kempler, P. Springer, Budapest. 1996, 62-67. old. – 26. *Komoly, S., Kempler, P., Jermendy, Gy.:* Neurológiai szövődmények diabetesben. In Diabetes mellitus. A cukorbetegség klinikai vonatkozásai. Szerk.: Halmos, T., Jermendy, Gy. Medicina, Budapest, 1997, 389-415. old. – 27. *Lengyel, Cs., Török, T., Várkonyi, T. és mtsai:* Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in insulin-dependent diabetics with polyneuropathy. Lancet, 1998, *351*, 1436-1437. – 28. *Masson, E. A., Veves, A., Fernando, D. és mtsai:* Current perception thresholds: a new, quick and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. Diabetologia. 1989, *32*, 724-728. – 29. *McGill, M., Molyneaux, L., Spencer, R. és mtsai:* Possible sources of discrepancies in the use of the Semmes-Weinstein monofilament. Diabetes Care 1999, *22*, 598-602. – 30. *Meijer, J. W. G, Sonderen, E., Blauwiekel, E. E. és mtsai:* Diabetic neuropathy examination. Diabetes Care, 2000, *23*, 750-753. – 31. *Mumenthaler, M., Schliack, H., Stöhr, M.:* Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1998. – 32. *Perkins, B. A., Olaleye, D., Zinman, B. és mtsai:* Simple screening tests for peripheral neuropathy in the Diabetes Clinic. Diabetes Care 2001, *24*, 250-256. – 33. *Pham, H., Armstrong, D. G., Harvey, C. és mtsai:* Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration. Diabetes Care, 2000, *23*, 606-611. – 34. *Pitei, D. L., Watkins, P. J., Stevens, M. J. és mtsai:* The value of the NEUROMETER® CPT in assessing diabetic neuropathy by measurement of the current perception threshold. Diabetic Med., 1994, *11*, 872-876. – 35. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. Conference proceedings. Neurology, 1992, *42*, 1823-1839. – 36. *Palatini, P., Julius, S.:* Heart rate and the cardiovascular risk. J. Hypertens, 1997, *15*, 3-17. – 37. *Purewal, T. S., Watkins, P. J:* Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. Diabetic Med., 1995, *12*, 192-200. – 38. *Richardson, J. K., Hurvitz, E. A.:* Peripheral neuropathy: a true risk factor for falls. J. Gerontol. A. Biol. Med. Sci., 1995, *50*, M211-215. – 39. *Sosenko, J. M., Sparling, Y. H., Hu, D. és mtsai:* Use of the Semmes-Weinstein monofilament in the Strong Heart Study. Risk factors for clinical neuropathy. Diabetes Care, 1999, *22*, 1715-1721. – 40. *Spallone, S., Menzinger, G.:* Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. Diabetes Care, 1997, *46 (Suppl. 2)*, S67-S76. – 41. *Stracke, H., Lindemann, A., Federlin, K.:* A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 1996, *104*, 311-316. – 42. *Valensi, P., Cosson, E., Sachs, R. N. és mtsai:* Predictive vallue of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischaemia Diabetes Care, 2001, *24*, 339-343. – 43. *Várkonyi, T. T., Lengyel, Cs., Madácsy, L. és mtsai:* Gallbladder hypomotility in diabetic polyneuropathy. Clin. Auton. Res., 2001, *11*, 377-381. – 44. *Watkins, P. J.:* Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. Diabetologia, 1992, *35*, 2-11. – 45. *Winkler, G., Rácz, I., Pál, B.:* Milgamma-N capsulával szerzett tapasztalataink a diabeteszes neuropathia kezelésében. Diabetol. Hung., 1995, *3*, 11-15. – 46. *Winkler, G., Kempler, P.:* A diabeteses és hepaticus neuropathiák patomechanizmusa. Orv. Hetil., 2001, *142*, 2459-2467. – 47. *Ziegler, D.:* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab. Rev., 1994, *10*, 339-383. – 48. *Ziegler, D., Hanefeld, M., Ruhnau, K. J. és mtsai:* The ALADIN Study Group: Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial (ALADIN Study), Diabetologia, 1995, *38*, 1425-1433. – 49. *Ziegler, D., Schatz, H., Conrad, F. és mtsai:* DEKAN Study Group, Reichel G, Gries FA. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. Diabetes Care, 1997, *20*, 369-373. – 50. *Ziegler, D., Laude, D., Akila, F. és mtsai:* Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Clin. Auton. Res., 2001, *11*, 369-376.

(Kempler Péter dr., *Budapest*, Korányi Sándor u. 2/a, 1083)

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

Az adrenalis és a gonadális hormonok szerepe az autoimmun polyarthritisek patogenezisében

Tóth Edit dr.[1] **és Horváth Csaba dr.**[2]

Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai Osztály, Kistarcsa (osztályvezető főorvos: Genti György dr.)[1]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: De Chatel Rudolf dr.)[2]

Az autoantigének hatására elinduló autoimmun folyamatok kiváltásában és fenntartásában a mellékvese eredetű androgének szerepe egyre inkább körvonalazódik. A mellékvesekéregben legnagyobb mennyiségben szintetizálódó androgének a dehydroepiandrosteron és szulfátésztere az akut fázis reakciót meghatározó interleukin-6 inhibítorai, így immunszuppresszív hatású hormonok. Vérszintjük csökkenése az autoimmun kórképek döntő többségében megfigyelhető. Számos adat szól amellett, hogy ezt az adrenalis hypoandrogenismust a neuroendocrin szabályozás zavara hozza létre, amelyért közvetve vagy közvetetten a gyulladásos citokinek tehetők felelőssé. Másrészt az adrenalis androgének részleges hiánya e hormonok anabolikus hatásának gyengüléséhez vezethet, miáltal a glucocorticoidok katabolikus hatása előtérbe kerülhet. Mindezeken túl az endocrin regulációs rendszer változásai érinthetik a hypothalamus-adenohypophysis-gonadális tengelyt is, amelynek következménye a prolactin, a gonadális androgének és az ösztrogének vérszintjében vagy egymáshoz viszonyított arányában létrejövő eltolódás lehet. E változások a nemi hormonok immunszuppresszív hatásának gyengülését vagy az immunreakciót fokozó hatásainak előtérbe kerülését eredményezi. Az autoimmun betegségek patogenezisének összekapcsolása a neuroendocrin szabályozás zavarával, a nemi hormonok szintjének változásával ma még hipotézis, amely azonban növekvő számú klinikai és kísérletes megfigyelés alapján formálódik, további tanulmányozása pedig újabb és talán hatékonyabb terápiás utak megtalálásához segíthet hozzá.

Kulcsszavak: mellékvese eredetű androgének, autoimmun polyarthritisek, patogenezis

The role of adrenal and gonadal hormones in the pathogenesis of autoimmune polyarthritis. A growing body of recently published results suggest the role of adrenal androgens in the onset and development of chronic inflammatory process due to autoantigens. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEAS) – the major androgen products of the adrenal gland – have immunosuppressive effect inhibiting interleukin-6 production and substantially determining acute phase reaction. Decreased serum levels of DHEA and DHEAS has been observed in most of autoimmune diseases. Recent data suggest that adrenal hypoandrogenism comes from disturbed neuroendocrine regulation due to hypothalamic effect of the inflammatory cytokines. On the other side, decreased adrenal androgen activity negatively influences the anabolic tonus of steroid hormone system while a relative enhancement of catabolic pressure occurs by the glucocorticoids. Moreover, the hypothalamus-hypophysis-gonadal axis can also be involved, resulting shifts in serum levels of prolactin, estrogens and gonadal androgens. All these hormonal changes can be summarised in decreasing the immunosuppressive tonus. This hypothesis connects the endocrine dysregulation with the development of autoimmune disorders. The new results promise not only a basicly different theory of chronic inflammation but they will permit using new diagnostic tools as well as inducing substantially new and more effective therapeutic approaches.

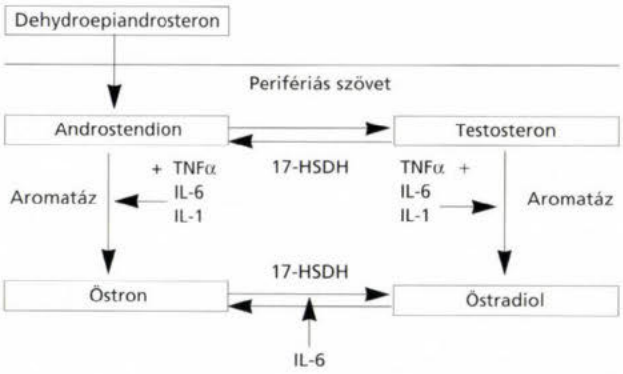
Key words: adrenal androgens, antoimmune polyarthritis, pathogenesis

Az autoimmun kórképek csoportjába tartozó betegségek általános jellemzője, hogy az autoantigénstruktúra ellen az immunrendszer által elindított válaszreakció a célszervben funkcionális károsodáshoz vezet. Úgy tűnik, hogy ebben a folyamatban a szabályozási mechanizmusok rendellenessége meghatározó szerepet játszik (40). A fiziológiás szabályozási zavar helye, formája és mibenléte azonban a mai napig ismeretlen. Az utóbbi évek nemzetközi és hazai szakirodalmában egyre szaporodnak azok a megfigyelések, amelyek arra utalnak, hogy az autoimmun kórképek döntő többségében az *adrenalis androgének* vérszintje csökken (4, 13, 31, 33, 46).

A mellékvesekéregben kb. kétféle androgénhormon képződik: a dehydroepiandrosteron (DHEA) és szulfátésztere, a dehydroepiandrosteron-sulphat (DHEAS). A DHEA és DHEAS olyan hormonpár, amelyben a DHEAS szérumkoncentrációja több száz-

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

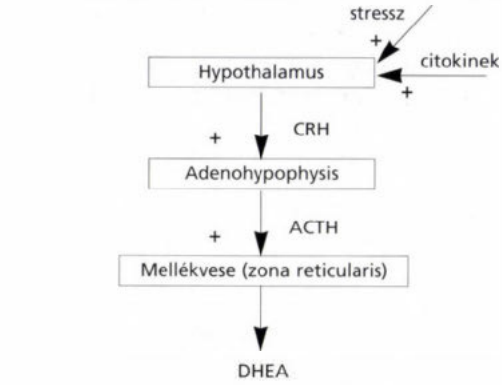
szorosa a DHEA-nak, ugyanakkor a szövetekben a DHEA képez rezervoárt (2, 19). A DHEAS vérszintjének mérése a mellékvesekéreg adrenalis androgentermelő képességének jelzője (2, 19, 45). A periférián a két hormon egyrészt átalakulhat egymásba, másrészt az aromatáz enzim tovább alakíthatja őket androstendionná, majd hatékony androgénekké és ösztrogénekké. Hiányuk ezáltal a többi nemi hormon szintjének csökkenéséhez vezethet (2, 11, 48) *(1. ábra)*.



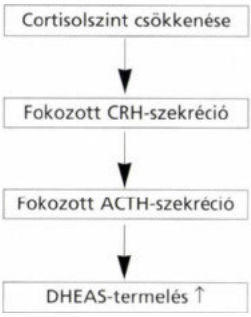
1. ábra: Vázlatos rajz a gonádokon kívül zajló ösztrogénszintézis mechanizmusáról
17-HSDH = 17-hydroxysteroid-dehydrogenase enzim

Annak ellenére, hogy az emberi szervezetben az adrenalis androgének a legnagyobb mennyiségben előforduló szteroidhormonok, élettani szerepük és hatásmechanizmusuk ma is kutatás tárgya. Napjainkra egyre inkább tényként körvonalazódik, hogy a mellékvesében képződő androgénhormonok nem csupán prohormonok, hanem nélkülözhetetlenek az egészséges életműködéshez, többek között az immunvédekezéshez (2, 19, 46). A DHEA és a DHEAS gyulladáscsökkentő hatásában alapvető az interleukin-6- (IL-6-) termelés gátlása, amely citokin az akut fázis reakció egyik meghatározója. Az IL-6 potenciális inhibitoraként a DHEA és a DHEAS egyben a T- és a B-sejtek növekedését és differenciálódását is befolyásolja (32). Mindez azt is jelentheti, hogy androgénhiányban a reumás betegségek kialakulásának kockázata megnövekszik (8). Másrészt a DHEAS a glucocorticoidokkal ellentétben anabolicus hatású is, így hiánya az androgéndependens anabolikus hatás kieséséhez, valamint a corticoidok katabolikus hatásának kiterjedéséhez vezet (13, 41).

A DHEA termelésének szabályozása az adrenocorticotrop hormon (ACTH) kontrollja alatt áll, és a cortisolszekréció szabályozásával azonos folyamat, ahol a negatív visszacsatolási mechanizmus érvényesül (39) *(2. ábra)*. A DHEAS-termelés regulációjában részt vevő tényezőket viszont nem ismerjük pontosan. Egyes feltételezések szerint a cortisolszekréció csökkenése a corticotrop sejteken keresztül az adrenalis androgének szintézisét és szekrécióját is növeli (19, 39) *(3. ábra)*. A DHEA-nal ellentétben a DHEAS-termelés fokozódása az ACTH szekréciójára nem hat vissza. Egyre több adat mutat arra, hogy autoimmun betegségekben a vázolt szabályozó mechanizmusban következik be zavar, amely végül is a DHEA és a DHEAS vérszintjének csökkenéséhez vezet (7, 10).



2. ábra: A mellékvesekéreg dehydroepiandrosteron- (DHEA-) termelésének szabályozása
DHEA = dehydroepiandrosteron; CRH = corticotropin realasing hormon; ACTH = adrenocorticotrop hormon; szekréciógátlás, + szekréciófokozódás



3. ábra: A mellékvesekéreg dehydroepiandrosteron-szulfát (DHEAS) termelésének szabályozása
DHEAS = dehydroepiandrosteron-szulfát; CRH = corticotropin releasing hormon; ACTH = adrenocorticotrop hormon

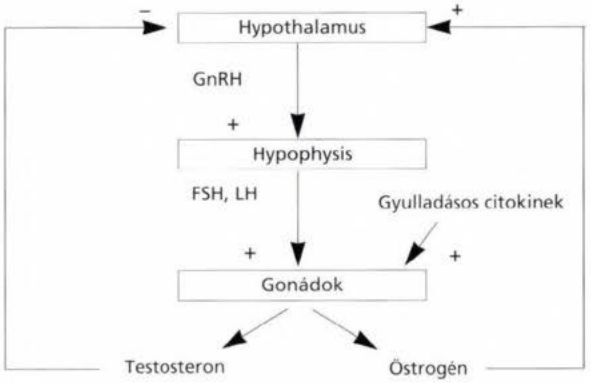
A gonadális hormonok immunfolyamatokban játszott szerepére már az is utalhat, hogy az autoimmun polyarthritisek dominálóan női betegségek. A betegségek megoszlásának nemenkénti arányait és a jellemző indulási életkorokat az *1. táblázat* mutatja. A betegség bármely életkorban elkezdődhet, a klinikai tünetek megjelenése mégis a gonadális hormonszintek változásának időszakához kapcsolódik. A legismertebb két autoimmun betegséget nézve: a szisztémás lupus erythematosus (SLE) a reproduktív korban, a rheumatoid arthritis (RA) pedig a menopausa időszakában indul a leggyakrabban. Ismeretes tény az is, hogy RA-ban és szisztémás sclerosisban a terhesség a klinikai tünetek remisszióját eredményezheti, ezzel ellentétben az SLE-s beteg tüneteinek ak-

1. táblázat: Autoimmun betegségek megoszlásának nemenkénti aránya és a betegségek jellemző indulási kezdete (Petrányi szerint)

	Nő/férfi arány	Betegség kezdete
Rheumatoid arthritis	3:1	40–60 év
Szisztémás lupus ehythematosus	9:1	20–60 év
Sjögren-szindróma	9:1	40–60 év
Polymyositis, dermatomyositis	2:1	3. évtized
Szisztémás sclerosis	10:1	40-es évek
Kevert kötőszöveti betegség	8:1	3. évtized

tivitása a terhesség alatt fokozódhat, az anyai és a magzati mortalitás megnövekedhet, különösen komolyabb veseérintettség esetén (31).

A gonadális hormonok immunrendszerre kifejtett direkt hatása régóta ismert. A gonadális androgének mind a celluláris, mind a humorális immunválaszt gátolják. Az ösztrogének hatása a két rendszerben eltérő, ugyanis a celluláris immunválaszt gátolják, a humorálist viszont serkentik (11, 15). Termelődésük szabályozása mindkét nemben a hypothalamus-adenohypophysis-gonád tengelyen keresztül, a gonádotrophormonok (FSH, LH) útján történik. A gonadok felől jövő negatív visszacsatolási hormonhatás ebben a szabályozási rendszerben is érvényesül *(4. ábra)*.



4. ábra: A hypothalamus-hypophysis-gonadalis tengely szabályozásának vázlata
GnRH = gonadotropin releasing hormon; LH = luteinizáló hormon; FSH = follikulusstimuláló hormon

Napjainkban nyitott kérdés, hogy milyen szerepe van az autoimmun reakció kiteljesedésében az egyes nemi hormonok szintjében vagy egymáshoz viszonyított arányában bekövetkező változásnak? A neurohumoralis reguláció zavarának feltételezése a hormonális változások hátterében és a gyulladásos folyamat krónikussá válásában jelenleg még hipotézisnek tűnik. A folyamatosan gyarapodó klinikai megfigyelések eredményei azonban egyre inkább ezt sugallják számunkra. Jelen dolgozat célja, hogy áttekintse 1. az egyes autoimmun kórképekben a nemi hormonok szintjének változásával kapcsolatos eddigi adatokat, 2. a regulációjuk zavarára utaló megfigyeléseket és 3. hormonális hatások szerepét a klinikai tünetek alakulásában.

A basalis hormonszintek változása autoimmun kórképenként

Synovitis

Az ízületben zajló autoimmun gyulladás a synovialis folyadék felszaporodásához vezet. Különböző eredetű synovitisben szenvedő nőkben és férfiakban a DHEAS alacsonyabb vérszintje egyaránt kimutatható volt (14, 28). Nőkben az adrenalis androgenek mennyisége szoros kapcsolatban állt a gyulladást jelző paraméterekkel (14). Ugyanakkor hasonló összefüggés az ACTH és cortisol vonatkozásában nem volt megfigyelhető. A betegek több, mint negyedében a DHEAS vérszintjének csökkenése extrém mértéket is elért (14). A megfigyelt esetekben hiányzott az egészségeseket jellemző ACTH-cortisol, ACTH-DHEA valamint cortisol-DHEA közti pozitív korreláció, így az adrenalis insufficientia hátterében a hypophysis-hypothalamus-adrenalis szabályozási zavar lehetősége nem zárható ki (28). További vizsgálatok pontosíthatják, hogy a gyulladás milyen úton károsítja a centrális szabályozó mechanizmusokat, de nem vethető el a közvetlen citokinhatás szerepe sem az adrenalis androgénszint csökkenésében.

Rheumatoid arthritis (RA)

A lakosság átlagosan 0,5–1%-át érintő rheumatoid arthritis olyan autoimmun sokízületi gyulladás, amely fokozatosan progrediálva az ízületek destrukcióját okozza. Az adrenalis hormonhatás nőknél pontosabban vizsgálható, hiszen az androgéntermelés legnagyobb részéért a mellékvesekéreg felelős. *Praemenopausában* lévő RA-es nőbetegekben az alacsony DHEAS hormonszintben megnyilvánuló adrenalis insufficientia szintén megfigyelhető (8). A DHEA csekély vérszintje magas gyulladásos aktivitással társult (8, 33). Egyesek e hormonális dysfunctiót az ízületi gyulladásra hajlamosító, sőt fiatal nők és pubertás korú lányok sokízületi gyulladását előrejelző laboratóriumi tényezőnek tekintik, mivel az adrenalis hormonszint csökkenése már 4–18 évvel a betegség tüneteinek megjelenése előtt kimutatható (33). Az alacsony DHEA vérszint egyben azt is jelenti, hogy a DHEA anabolikus hatása nem érvényesül, ezért a glucocorticoiddal kezelt betegeknél *Robinzon* és *Cutolo* DHEA-pótlást javasol (41). A corticosteroiddal együtt adott DHEAS-kezelés képes megvédeni a szervezetet a szteroidok legtöbb mellékhatásától: a cukorbetegségtől, az elhízástól, a magas vérnyomástól, az izomkárosodástól, a fokozott fertőzési hajlamtól és a csontritkulástól. A két gyógyszer kombinálása különösen nők esetében merül fel, mert ebben a nemben az androgénhatást főként az adrenalis androgenek biztosítják.

RA-es praemenopausás nőbetegekben is található bizonyíték arra, hogy a mellékvesekéreg androgéntermelésének elégtelensége a felsőbb szabályozás zavara miatt jön létre (8). CRH vagy ACTH adására kisebb DHEAS- és DHEA-, ugyanakkor normális cortisolválasz következik be, sőt ezzel párhuzamosan megváltozik a betegek eredetileg emelkedett interleukin-6-, illetve interleukin-12 vérszintje is. Az IL-6 szintje csökken, míg az IL-12 plazmaszintje változatlan marad, jelezvén az adrenalis androgenek gyulladásos citokinekre kifejtett hatását.

Postmenopausában lévő RA-es nőkben az androgének gyulladásban betöltött szerepére vonatkozó ismeretek nem ilyen egyértelműek. *Sambrook* a szteroiddal kezelt és a szteroiddal nem kezelt RA-es betegeknél egyaránt észlelte a DHEAS vérszintjének csökkenését (43). Eredményeit mások megerősítették, de azt is felvetették, hogy a csök-

kent DHEAS-szint nem az autoimmun gyulladás, hanem a glucocorticoidkezelés eredménye (20, 25, 26). További megfigyelések szükségesek az életkori hormonhatások immunreakciót befolyásoló szerepének pontosítására, amelyek egyben rávilágíthatnak a prae- és postmenopausában észlelt eltérő eredmények jelentőségére is.

A férfi RA-es betegek DHEAS hormonszintjére vonatkozóan kevés és egymásnak ellentmondó irodalmi adatot találunk. A betegek 30%-ában fordult elő alacsony DHEAS-szint, azonban e változásnak a gyulladásban betöltött szerepére nem tudtak rámutatni (14). Finn vizsgálati eredmény férfi RA-esekben nem erősítette meg az adrenalis hypoandrogenismus tényét (26). A betegek kis száma nem teszi egyértelművé a levonható következtetéseket, mégis közvetett vizsgálati eredmények utalnak az androgénhormonok jelentőségére ebben a nemben. Rheumatoid arthritisben szenvedő férfiak 15–30%-ában figyelhető meg vertebralis deformitás (36, 45). A vertebralis deformitással rendelkező RA-es férfiak majdnem felében mutatható ki alacsony androgénszint. További tanulmányok szükségesek annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy a krónikus ízületi gyulladásos betegség fenntartásában szerepet játszó tényezők egyben a társuló osteoporosis patológiai alapját képezik e?

Juvenilis rheumatoid arthritisben is van adatunk a pubertáskorban lévő gyerekek kisebb szérum és synovialis DHEAS-szintjéről, valamint synovialis testosteronszintjéről (6). A betegek progesteron, DHEA, 17 β-oestradiol és prolactin vérszintje nem különbözött az egészségesekétől, viszont a magas IL-6-, IL-1- és TNF-α-szint ellenére a szérum cortisolszintje alacsonyabb volt (29). E megfigyelések tovább erősítik azt a feltételezést, hogy az androgén dysfunctionak minden életkorban jelentősége van az ízületi gyulladások patomechanizmusában.

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

Klasszikus autoimmun kórkép a szisztémás lupus erythematosus. A betegség az ízületekben ún. nem deformáló arthritist idéz elő, továbbá érintheti szinte az összes szervet, gyulladást és szövetkárosodást okozva. Prae-és postmenopausaban lévő SLE-s nők vizsgálati eredményei szerint az életkorral csökkenő DHEA- és DHEAS-szint jelentősége e betegcsoportban is alátámasztható, és szerepet játszhat az SLE etiopatogenezisében (13, 22). SLE-s betegek 6 hónapos DHEAS-kezelésével szerzett tapasztalatok további bizonyítékot szolgáltattak e hormonok szerepére (1). DHEAS adásával 1000 μg/dl plazmakoncentrációt elérve a betegség aktivitási tünetei csökkenthetők voltak, ami egyúttal jelzi a DHEA optimális gyulladáscsökkentő hatásához szükséges szérumkoncentráció értékét is.

A csökkent androgénszint fokozott ösztrogén hormonszinttel jár, és ez az egyensúly-eltolódás a corticosteroiddal kezelt és nem kezelt csoportban egyaránt megállapítható (31). A változások hátterében az aromatáz enzim fokozott aktivitásának lehetősége sem kizárt (21).

Az androgénhormonokon túl mindkét nemben felvetették a hyperprolactinaemia szerepét is. Kísérletes SLE súlyos renalis érintettségének eseteiben emelkedett prolactinkoncentrációt mutattak ki, viszont a vesekárosodás bromocriptin adásával kivédhető volt (50). Az adenohypophysis prolactinszekréciója fiziológiás körülmények között dopamin útján állandó tónusos gátlás alatt áll. Feltételezik, hogy a gyulladásban szerepet játszó citokinek megszakíthatják ezt a gátló tónust, ami azután fokozott prolactintermeléshez vezet (12, 22). A gonadotropin releasing factor gátlása révén csökken az LH- és FSH-termelés, közvetetten pedig a here androgénszekréciója. Dopaminagonista bromocriptinnel ez is felfüggeszthető. A terhesség és a lactatio során megnövekedő prolactinelválasztás és a betegség aktivitásának fokozódása közti kapcsolatról a későbbiekben szólunk.

Az SLE-s férfiak 14%-ában hypergonadotrop hypogonadismus mutatható ki (37). Szérumukban a kis testosteron- és nagy LH-szint mellett csökkent DHEAS- és androstendionkoncentrációt is észleltek, ami további bizonyíték lehet az adrenalis androgének patológiai jelentőségére SLE-ben (49). Megemlítjük, hogy elsők között magyar szerzők irányították rá a figyelmet az adrenalis androgének vizsgálatának szükségességére SLE-ben és RA-ben egyaránt (16, 17).

Sjögren-szindróma (SS)

A Sjögren-szindróma hormonális kapcsolataira vonatkozóan is hazai tanulmányra utalunk (18). 18–45 éves betegeknél kisebb cortisol- és testosteron- és normális DHEA/DHEAS-szintet találtak, míg a 45 év feletti korcsoportban az oestradiol kivételével valamennyi szteroidhormonszint alacsonyabb volt. Ezek alapján a Sjögren-szindróma hátterében relatív oestradiolhatást és csökkent mellékvesekéreg-működést feltételeztek. Későbbi vizsgálatok alátámasztották e hipotézist, hozzátéve, hogy az ösztrogén/androgén arányban vagy ezek receptorainak arányában bekövetkező változások az immunválaszban részt vevő sejtek aktivitásának megváltozásához vezethetnek (27).

Kevert kötőszöveti betegség (mixed connective tissue disease = MCTD)

A kevert kötőszöveti betegség és a nemi hormonok kapcsolatáról kevés adatot ismerünk. Hazai szerzők praemenopausában a DHEAS és az oestradiol, menopausa után pedig az androgének és a kéreghormonok alacsonyabb szintjeit közölték (4). Egy esetben azonban gonadalis dysgenesisben is kifejlődött kevert kötőszöveti betegség, és ennek alapján az ösztrogén etiológiai szerepe megkérdőjelezhető (24).

Szisztémás sclerosis (SSc)

A DHEAS-szint csökkenése kimutatható praemenopausás, szisztémás sclerosisban szenvedő, de szteroidkezelésben nem részesülő betegekben, postmenopausásokban viszont csak a szteroiddal kezeltek körében észlelhető. A betegség kiterjedése, a szervi károsodás hiánya vagy megléte nem befolyásolja a DHEAS-szintet (30). A T-sejtek hiperaktivitásával jellemezhető betegségben a csökkent DHEAS-szint mellett az emelkedett prolactinszint hatása is szóba jöhet. A megváltozott hormonszintek szoros összefüggésben állnak a gyulladásos citokinek, az interleukin-2- (IL-2-) receptor, valamint a vascularis sejtadhéziós mole-

kula vérszintjével (47). Prostatacarcinomában szenvedő férfi beteg antiandrogén kezelésekor is leírtak SSc-t, ami férfiak esetében is alátámaszthatja az androgének patogenetikai jelentőségét (23).

Gonadális hormonok

A contraceptio, a graviditas és a lactatio a különböző autoimmun betegségek aktivitására eltérő hatással van. Rheumatoid arthritisben a contraceptio késlelteti a betegség megjelenését és súlyosságát (44). Az RA-es betegek 75%-a remisszióba kerül a terhesség alatt, míg az SLE-s betegek 60%-ában exacerbatio, 1,6%-ában pedig anyai halál következik be (38). A hosszabb ideig szoptató nőknél a szülés utáni első éven belül ötször gyakoribb az RA kialakulása, sőt e betegeknek nagyobb az esélye erosiv, reumafaktor pozitív RA kialakulására.

A sejtközvetített immunválaszban a thymusba kerülő T-lymphocytáknak van központi szerepe. A T-lymphocyták egyik szubpopulációja a Th- (segítő, helper) sejteké, amely citokintermelés alapján további két (Th1 és a Th2) csoportba osztható. A Th1-sejtekre többek között az interferon-gamma (INF-γ) és az IL-2 termelése jellemző. Ezek a molekulák a macrophagok aktiválásával és a T-sejtek proliferációjának serkentésével a gyulladásos reakciót fokozzák. A Th2-sejtek antiinflammatoricus citokineket, többek között interleukin-4-et (IL-4), interleukin-10-et (IL-10) termelnek. A gyulladásos aktivitást a B-sejtek aktivitásának fokozásán, ellenanyag-termelés serkentésén keresztül ellensúlyozzák. A Th1- és a Th2-sejtek egymás hatását kölcsönösen gátolják.

A terhesség során súlyozott Th2-immunválasz áll fenn, amely a terhesség fenntartása szempontjából kedvező. A Th1/Th2 arány változását az általuk termelt citokinek megváltozott mennyisége jelzi. A Th2-sejtek által termelt antiinflammatoricus citokinek: IL-4 és IL-10 emelkedése terhességben kimutatható, ugyanakkor a Th1-sejtek által termelt gyulladást indukáló citokinek (IL-2, INF-γ) mennyisége csökken. A Th1-aktivitás növekedésével jellemzett autoimmun betegségek a terhesség során javulnak, a Th2 fokozott működésével járó kórképek viszont romlanak (38, 42). A terhességben növekvő progeronszint alapvető szerepet játszik a graviditas fenntartásában. A progesteron hatására az IL-4 termelése nő, ráadásul a terhes nők T-lymphocytáinak progesteronérzékenysége több nagyságrenddel nagyobb, mint a nem terhes nőké. A gestatio időszakában emelkedett maternalis östradiolszintnek is szerepet tulajdonítanak a Th2-citokinek emelkedett termelésében. A terhesség későbbi szakaszában jellemzően nagyobb östradiolkoncentráció a macrophagok által termelt tumornecrosis faktor (TNF-α) szekrécióját gátolja, az IL-10 elválasztását pedig fokozza.

Nem vethető el az a magyarázat sem, hogy a terhesség alatt, valamint a szülés utáni időszakban a placentaris CRH fokozott anyai ACTH-szekréciót és relatív hypercorticalismust idéz elő. Az anyai hypothalamus szupprimált CRH-szekréciója kb. 12 héten belül normalizálódik (34, 38). A lactatio során bekövetkezett relapsusban a hyperprolactinaemia szerepe mindkét betegségben bizonyítottnak tűnik (35).

A nemi hormonok szerepe a gyulladás krónikussá válásában

Az immunválasz nemi különbözősége jól ismert jelenség. Ez a dimorfizmus a nemi hormonok immunrendszerre kifejtett direkt hatásának eredménye (12). A gyulladásos citokinek közül az IL-6, az IL-1 és a tumornecrosis factor (TNF-α) macrophag eredetű. Testosteron csökkenti, östrogén pedig fokozza a macrophagok citokintermelését. A macrophagokban 5α-reduktáz enzimet is kimutattak, amely a testosteront biológiailag aktív dehydrotestosteronná alakítja át. A HLA DR pozitív synovialis macrophagokon androgen- és östrogénreceptorok találhatók (9). A perifériás szövetekben a macrophagok által termelt citokinek stimulálják az aromatáz enzim aktivitását, ez az enzim pedig a periférián az androgének östrogénné történő konvertálásban játszik szerepet. Valószínűleg mindkét nemben ezzel magyarázható a synovialis folyadék alacsony androgén- és magas östrogénszintje. Az IL-6 ezeken túl az oestront biológiailag még aktívabb oestradiollá átalakító enzim aktivitását is növeli (12) *(1. ábra)*.

A DHEA/DHEAS immunmodulátor hatásának fő megnyilvánulása a mononuclearis sejtek IL-6-termelésének gátlása. A csökkenő DHEA/DHEAS-szint következtében emelkedett IL-6 vérszintnek számos – életkorral összefüggő – betegség, például az osteoporosis, az arteriosclerosis, az Alzheimer-demencia, a Parkinson-kór és a B-sejtes lymphomák kialakulásában tulajdonítanak szerepet (46). Egyes vélemények szerint az DHEA képezi a fő összekötő kapcsot az endocrin és az immunrendszer között (46).

A glucocorticoidok gyulladáscsökkentő hatásának fontos eleme egyes citokinek termelésének gátlása, amely mind a macrophag mind a Th1-sejtvonal által termelt citokinek vérszintjének csökkenésében megnyilvánul.

A lymphocytáknak központi szerepük van az immunválaszban (10). Az östrogének hatása a T-sejtekre kevéssé ismert. Úgy tűnik, hogy az östrogén és a progesteron is fokozza a Th2-sejtek aktivitását, viszont nagyobb koncentrációban csökkenti a Th1 által mediált immunválaszt. Östrogén hatására a CD8+ cytotoxicus T-lymphocyták expresszálódnak, miközben a CD4+ T-sejtek száma csökken. A gonadális és az adrenalis androgének mindkét sejtvonalat gátolják. A glucocorticoidok gátolják az IL-1-, a TNF-α és a INF-γ-termelést, de stimulálják az IL-10-, az IL-4-, az IL-13-képzést, így Th2-típusú kémiai környezet létrejöttét segítik elő (12, 15). A *2. táblázat* összefoglalja az egyes nemi hormonoknak gyulladás sejtes elemeire kifejtett hatását.

A nemi hormonok hatást gyakorolnak a Th1- és a Th2-sejtek egyensúlyára is (3).

2. táblázat: Összefoglaló a gonadális és az adrenális androgéneknek a gyulladás sejtes elemein kifejtett alapvető hatásairól

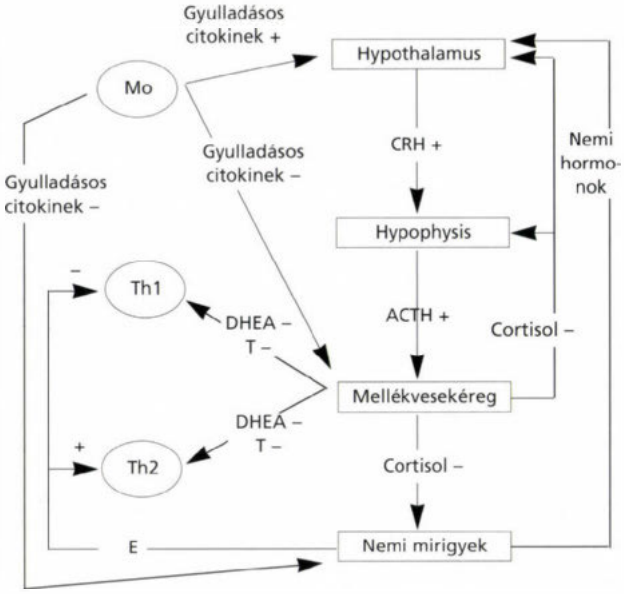
Hormon	Sejt és termelt citokin		
	macrophag	Th1-sejt	Th2-sejt
	TNFα	IL-2	IL-4
	IL-6	INF-γ	IL-10
	IL-1		IL-13
Östrogén	↑	↓	↑
Testosteron	↓	↓	↓
DHEA	↓	↓	↓
Cortisol	↓	↓	↑

↑ = aktivitás fokozása, ↓ = aktivitás csökkentése
DHEA = dehydroepiandrosteron; TNF-α = tumornecrosis factor; INF = interferon; IL = interleukin

A Th1:Th2 arány megbomlása a különböző reumatológiai betegségek patológiai alapját képezheti. RA-ben a Th1-sejtes, SLE-ben a Th2-sejtes sejtvonal fokozott jelenléte észlelhető. A Sjögren-szindrómában az exocrin mirigyeket dominálóan CD4+ T-sejtek infiltrálják, amelyek proinflammatoricus citokineket termelnek. A későbbiekben más citokinek termelését is előidézve a B-sejtek proliferációja és differenciálódása figyelhető meg. Polymyositist a CD8+ cytotoxicus T-sejt-közvetített izomkárosodás jellemzi, szisztémás scelosisban a bőrt nagyobb számban CD4+ sejtek infiltrálják, amelyek dominálóan a Th2-szubpopulációba tartoznak (5, 8, 12, 40).

Következtetések és munkahipotézis

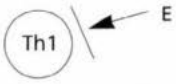
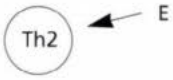
Az autoimmun betegségek patomechanizmusának tanulmányozása az utóbbi években intenzív kutatás tárgyát képezte világszerte. Mégis, mind a mai napig ismeretlenek azok a tényezők, amelyek a gyulladásos folyamat krónikussá válásához vezetnek. A szervezet számára minden olyan tényező stresszor, amely homeostasisát veszélyezteti (3, 7). Ennek megfelelően a gyulladásos citokinek is krónikus stresszorok, amelyre a hypothalamus-hypohysis-mellékvese-rendszer a jól ismert stresszreakcióval válaszol. Az autoimmun kórképben azonban a neuroendocrin rendszer válasza nem a vártnak megfelelő. A gyulladásos citokinek a hypothalamus CRH-termelését fokozzák, ezt azonban nem követi egy normális mértékű cortisol válaszreakció: az ACTH-stimulusra csak kisebb mértékben fokozódik a cortisol- és a DHEAS-elválasztás (3, 8, 10, 12). Mindez azt sugallja, hogy az autoimmun betegségekben bizonyos mértékű adrenalis insufficientiával állunk szemben (5, 7, 10). Nem tudjuk pontosan, hogy az adrenalis dysfunctio primer vagy szekunder jelenség-e. A genetikai kód közössége mindenképpen szoros kapcsolatot feltételez, az androgéneket ugyanis a HLA-n belüli gének kódolják. RA-re hajlamos HLA-B15 pozitív férfiak és HLA-DR4 pozitív nők esetében valóban csekély az androgénkoncentráció (5). Lehetséges az a magyarázat is, hogy a gyulladásos citokinek közvetve gátolják a mellékvese működését. Az a feltételezés sem kizárt, hogy az alacsony DHEAS vérszint fokozott perifériás felhasználás következménye. A végeredmény az androgének immunszuppresszív hatásának kiesése vagy csökkenése, mely tényező mindenképpen hozzájárul a gyulladásos folyamat fenntartásához, illetve progressziójához. Az új megfigyelések áttekintése alapján úgy tűnik, hogy az autoimmun gyulladásos betegségek egy heveny gyulladásos esemény okozta endocrin működészavar révén alakulhatnak át krónikus gyulladásos folyamattá. Az *5. ábra* a neuroendocrin rendszer és a gyulladás sejtes elemei közötti kapcsolatot szemlélteti.



5. ábra: A neuroendocrin rendszer és a gyulladásban részt vevő sejtes elemek közötti interakció
E = östrogén; T = testosteron; DHEAS = dehydroepiandrosteron-szulphat; CRH = corticotrop releasing factor; ACTH = adrenocorticotrop hormon
+ = hatás fokozása, – = hatáscsökkentés

A klinikai tanulmányok további következtetések levonására is lehetőséget adnak. A nemi hormonok autoimmun rendszerre kifejtett hatása alapján e betegségek két csoportja körvonalazódik. Az egyik csoportba azok az autoimmun betegségek sorolhatók, ahol Th1-dominancia figyelhető meg, relatív Th2-alulműködéssel. A csoport reprezentánsa a rheumatoid arthritis. Az RA-re hajlamos HLA-B15 pozitív férfiak és HLA-DR4 pozitív nők születésüktől fogva alacsony androgénszinttel rendelkeznek, ezáltal náluk a Th1-válasz kerül előtérbe. A menopausáig a fokozott östrogénhatás képes korlátozni a Th1-sejtes vonalat. Ezzel magyarázható, hogy a RA-es betegek számának növekedése a menopausa idejére esik. Ezen tézist támasztja alá az a tény is, hogy terhesség során a RA-es beteg klinikai tünetei javulnak, vagy a contraceptio időben eltolja a tünetek jelentkezését. A betegségek másik csoportját képviselő SLE esetében a Th2-sejtvonal fokozott jelenléte észlelhető. Az östrogénről feltételezik, hogy a Th2-sejtek aktivitását fokozza. Klinikailag az SLE megjelenése valóban az östrogén fokozott jelenlétének időszakához, a fertilis korhoz kapcsolódik. Az állítás helyességét húzza alá a terhesség alatt a klinikai tünetek sokszor

3. táblázat: Az autoimmun betegségek és az ösztrogénhormonok kapcsolata

	Ösztrogének hatása a Th- sejtvonalra	Betegség jellemző kezdete	Terhesség alatt
RA		menopausa E ▼	Klinikai tünet relapsusa
SLE		fertilis kor E ▲	Klinikai tünet progressziója

E = ösztrogén; Th= T-helper sejtek; ↓ = Th-1-aktivitás gátlása; ↑ = Th-2-aktivitás fokozása; RA = rheumatoid arthritis; SLE = szisztémás lupus erythematosus

halálos kimenetelű romlása is. Graviditas során ugyanis súlyozott Th2-immunválasz áll fenn. A fokozott prolactin- és progesteronszint a Th2-sejtvonalat aktiváló hatása révén hozzájárulhat a progresszióhoz *(3. táblázat)*.

Az elmélet helyességének alátámasztására további kutatások szükségesek. A hormonrendszer részvétele e folyamatokban jóval többet ígér egy izgalmas elméletnél: új diagnosztikus eszközök bevezetését és főként új, az eddigiektől minőségileg eltérő terápiás utak megnyitását.

IRODALOM: 1. *Barry, N. N., McGuire, J. L., vanVollenhoven, F. F.:* Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus: relationship between dosage, serum levels, and clinical response. J. Rheumatol., 1998, *25,* 2352-2356. – 2. *Baulieu, E. E.:* Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, *81,* 3147-3151. – 3. *Bijlsma, J. W. J., Cutolo, M., Masi, A. T. és mtsa:* The neuroendocrine immune basis of rheumatic diseases. Immunol. Today, 1999, *20,* 298-301. – 4. *Bodolay, E., Bettembuk, P., Balogh, Á.:* Osteoporosis kevert kötőszöveti betegségben. Magyar Rheumatol., 1996, *37,* 133-139. – 5. *Cerenic, M. M., Konttinen, Y., Generini, S. és mtsa:* Neuropeptides and steroid hormones in arthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 1998, *10,* 220-235. – 6. *Chikanza, I. C.:* Neuroendrocrine immune features of pediatric inflammatory rheumatic diseases. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1999, *876,* 71-80. – 7. *Chrousos, G. P.:* The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N. Engl. J. Med., 1995, *332,* 1351-1362. – 8. *Cutolo , M., Foppiani, L., Prete, C. és mtsai:* Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function in premenopausal women with rheumatoid arthritis not treated glucocorticoids. J. Rheumatol., 1999, *26,* 282-288. – 9. *Cutolo, M., Accardo, S., Villaggio, B. és mtsai:* Androgen and estrogen receptors are present in primary cultures of human synovial macrophages. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, *81,* 820-827. – 10. *Cutolo, M., Masi, A. T.:* Do androgens influence the pathophysiology of rheumatoid arthritis? Facts and hypotheses. Z. Rheumatol., 1998, *25,* 1041-1047. – 11. *Cutolo, M., Straub, R.:* Recent aspects of gonadal hormone and neurotransmitter interactions with synovial and immune cells: implications in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2000, *59,* 657-661. – 12. *Cutolo, M., Sulli, A., Villaggio, B. és mtsai:* Relations between steroid hormones and cytokines in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 1998, *57,* 573-577. – 13. *Derksen, R. H.:* Dehydroepiandrosterone (DHEA) and systemic lupus erythematosus. Semin. Arthritis Rheum., 1998, *27,* 335-347. – 14. *Dessein, P. H., Joffe, B. I., Stanwix, A. E. és mtsa:* Hyposecretion of the adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate and its relation to clinical variables in inflammatory arthritis. Arthritis Res., 2001, *3,* 183-188. – 15. *Dulos, G. J., Bagchus, W. M.:* Androgens indirectly accelerate thymocyte apoptosis. Int. Immunpharmacol., 2001, *1,* 321-328. – 16. *Fehér, G. K., Bencze, G., Újfalussy, J. és mtsa:* Serum steroid hormone levels in systemic lupus erythematosus (SLE). Acta Med. Hung., 1987, *44,* 321-327. – 17. *Fehér, G. K., Fehér, T.:* Plasma dehydroepiandandrosterone, dehydroepiandrosterone sulphate and androsterone sulphate levels and their interaction with plasma proteins in rheumatoid arthritis. Exp. Clin. Endocrinol., 1984, *84,* 197-202. – 18. *Fehér, G. K., Szűts, I., Weisz, M. és mtsai:* Szérum steroid hormon szintek primer Sjögren-szindrómában. Magyar. Reumatol., 1992, *33,* 139-141. – 19. *Fehér, T.:* A dehidroepiandroszteron és szulfátészterének klinikai jelentősége. Orv. Hetil., 1996, *137,* 2029-2034. – 20. *Fiter, J., Nolla, J. M., Navarro, M. A. és mtsai:* Weak androgen levels, glucocorticoid therapy, and bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine, 2000, *67,* 199-203. – 21. *Folomeev, M., Dougados, M., Beaune, J.:* Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus, 1992, *1,* 191-195. – 22. *Formiga, F., Moga, I., Nolla, J. M. és mtsai:* The association of dehydroepiandrosterone sulphate levels with bone mineral density in systemic lupus erhythematosus. Clin. Exp. Rheumatol., 1997, *15,* 387-392. – 23. *Giordano, N., Magaro, L., Fattorini, L. és mtsai:* Systemic sclerosis following anti-androgenic treatment for prostatic adenocarcinoma. Clin. Rheumatol., 1993, *12,* 81-84. – 24. *Grodzicky, T., Lahita, R., Comtois, R. és mtsa:* Severe mixed connective tissue disease in a women with pure gonadal dysgenesis: estrogens do not influence disease expression. J. Rheumatol., 1999, *26,* 923-926. – 25. *Hall, G. M., Perry, L. A., Spector, T. D.:* Depressed levels of dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women with rheumatoid arthritis but no relation with axial bone density. Ann. Rheum. Dis., 1993, *52,* 211-214. – 26. *Heikkila, R., Aho, K., Heliövaara, M. és mtsai:* Serum androgen-anabolic hormones and the risk of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 1998, *57,* 281-285. – 27. *Johnson, E. O. Skopouli, F. N., Moutsopoulos, H. M.:* Neuroendocrine manifestations in Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 2000, *26,* 927-949. – 28. *Kanik, K. S., Chrousos, G. P., Schumacher, H. R. és mtsai:* Adrenocorticotropin, glucocorticoid, and androgen secretion in patients with new onset synovitis/rheumatoid arthritis: relations with indices of inflammation. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, *85,* 1461-1466. – 29. *Khalkhali-Ellis, Z., Moore, T. L., Hendrix, M. J.:* Reduced levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in serum and synovial fluid of juvenile arthritis patients correlates with disease severity. Clin. Exp. Rheumatol., 1998, *16,* 753-756. – 30. *La Montagna, G., Baruffo, A., Buono, G. és mtsa:* Dehidroepiandrosterone sulphate serum levels in systemic sclerosis. Clin. Exp. Rheumatol., 2001, *19,* 21-26. – 31. *Lahita, R. G.:* The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. Curr. Opin. Rheumatol., 1999, *11,* 352-356. – 32. *Loria, R. M., Padgett, D. A., Huynh, P. N. és mtsai:* Regulation of immune response by dehydroepiandrosterone and its metabolites. J. Endocrinol., 1996, *150,* 209-220. – 33. *Masi, A. T., Aldag, J. C., Chatterton, R. T. és mtsai:* Adrenal androgen and glucocorticoid dissociation in premenopausal rheumatoid arthritis: a significant correlate or precursor to onset? Z. Rheumatol., 2000, *59 (Suppl. 2),* 54-61. – 34. *Mastorakos, G., Ilias, I.:* Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum period. Postpartum-related disorders. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2000, *900,* 95-106. – 35. *Matera, L., Mori, M., Geuna, M. és mtsai:* Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. J. Neuroimmunol., 2000, *109,* 47-55. – 36. *Michel, B. A. Bloch, D. A., Wolfe, F. és mtsa:* Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. J. Rheumatol., 1993, *20,* 1666-1669. – 37. *Mok, C. C., Lau, C. S.:* Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. Lupus, 2000, *9,* 252-257. – 38. *Ostensen, M.:* Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1999, *876,* 131-143. – 39. *Parker, L. N., Odell, W. D.:* Control of adrenal androgen secretion. Endocrin. Rev., 1980, *1,* 392-410. –

40. *Petrányi, Gy.:* Klinikai immunológia, Medicina Kiadó, Budapest, 2000, 430-509. old. – 41. *Robinzon, B., Cutolo, M.:* Should dehydroepiandrosterone replacement therapy be provided with glucocorticoids? Rheumatology, 1999, *38*, 488-495. – 42. *Russell, A. S., Johnston, C., Chew, C. és mtsa:* Evidence for reduced Th1 function in normal pregnancy: a hypothesis for the remission of rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1997, *24*, 1045-1050. – 43. *Sambrook, P. N., Eisman, J. A., Champion, G. D. és mtsa:* Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism, 1988, *31*, 973-978. – 44. *Spector, T. D., Hochberg, M. C.:* The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. J. Clin. Epidemiol., 1990, *43*, 1221-1230. – 45. *Stafford, L., Bleasel, J., Giles, A. és mtsa:* Androgen deficiency and bone mineral density in men with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2000, *27*, 2786-2790. – 46. *Straub, R. H., Konecna, L., Hrach, S. és mtsai:* Serum dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate are negatively correlated with serum interleukin-6 (IL-6), and DHEA inhibits LI-6 secretion from mononuclear cells in man in vitro: possible link between endocrinosenescence and immunosenescence. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, *83*, 2012-2017. – 47. *Straub, R. H., Zeuner, M., Lock, J. és mtsai:* High prolactin and low dehydroepiandrosterone sulphate serum levels in patients with severe systemic sclerosis. Br. J. Rheumatol., 1997, *36*, 426-432. – 48. *Straub, R. H., Scholmerich, J. Zietz, B.:* Replacement therapy with DHEA plus corticosteroids in patients with chronic inflammatory diseases- substitutes of adrenal and sex hormones. Z. Rheumatol., 2000, *59 (Suppl. 2)*, 108-118. – 49. *Vilarinho, S. T., Costallat, L. T.:* Evaluation of hypothalamic-pituitary-gonadal axis in males with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 1998, *25*, 1097-1103. – 50. *Walker, S. E., McMurray, R, Houri, J. M és mtsai:* Effects of prolactin in stimulating disease activity in systemic lupus eryhthematosus. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1998, *840*, 762-772.

(Tóth Edit dr., *Kistarcsa*, Semmelweis tér l. 2143)

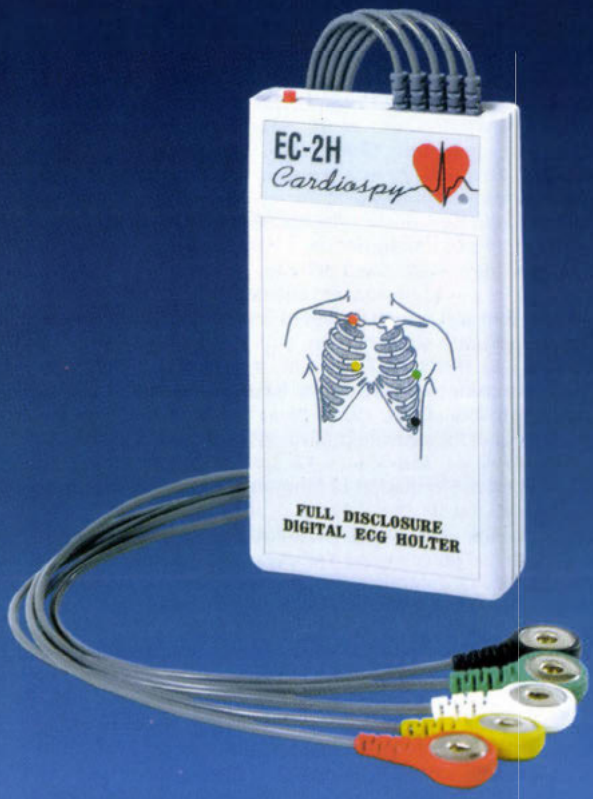
Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

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 Cardiospy EKG Holter rendszer (1-2-3 CH) megbízható döntési algoritmusai segítségével szeretné az Ön bizalmát elnyerni!

LAB TECH

LABTECH Kft.
H - 4031 Debrecen, Vág út 4. Hungary
Tel: (52) 310-128 • Fax: (52) 412-023
Web: www.labtech.hu Email: medical@labtech.hu

A piracetam kognitív funkciókra gyakorolt hatásainak vizsgálata elektrofiziológiai módszerekkel

Kondákor István dr.

Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs (igazgató: Czopf József dr.)

A mindennapi orvosi gyakorlatban széles körben alkalmazott pszichoaktív szernek, a piracetamnak számos indikációs területe ismert: ischaemias stroke-ok, afáziák, különböző eredetű dementiák és korfüggő kognitív zavarok krónikus kezelésére egyaránt alkalmazzák. A piracetam egyik leglényegesebb hatása a kognitív funkciókra gyakorolt pozitív hatás. A szerző azokat a fontosabb vizsgálatokat tekinti át, amelyek a klinikai elektrofiziológia módszereivel igazoltak szignifikáns hatásokat a piracetam akár egyszeri, akár krónikus adminisztrációja mellett. Ezek a vizsgálatok objektív módon igazolják a szer pozitív pszichoaktív, ill. kognitív hatásait, ezáltal is alátámasztva azt, hogy a szer alkalmazása indokolt olyan kórképekben, amelyek kognitív zavarokkal is együtt járnak.

Kulcsszavak: piracetam, EEG, kiváltott válaszok, komplexitás, kognitív funkciók

Effects on piracetam to the cognitive functions verified by electrophysiological methods. The well-known psychoactive drug widely used in the daily clinical praxis, the piracetam has many therapeutical indications. The drug is extensively applied in the therapy of ischaemic stroke, aphasy as well as of dementias of several origins and age-depending cognitive disturbances. One of the most important effect of piracetam is the positive effect to the cognitive functions. In this publication the author reviews the most important studies, where significant effects of piracetam (chronic or single-dose treatment) were verified by means of electrophysiological methods. These studies proved objectively the positive psychoactive and cognitive effects of the drug, supporting the therapeutical indication of piracetam in such cases, where cognitive deficits are present.

Key words: piracetam, EEG, evoked potentials, event related potentials, complexity, cognitive functions

A mindennapi terápiás gyakorlatból jól ismert nootropikumot, a piracetamot egy gyógyszerkutató, Giurgea mutatta be a 70-es évek elején, és ő tett javaslatot a szer, ill. az egész gyógyszercsoport elnevezésére is (14, 15). Ezt követően indult meg a szer széleskörű tesztelése állatkísérletekben, ill. humán vizsgálatok formájában. A piracetam az első ismert „nootropikum", emiatt a nootropikumok „prototípusa"-ként tartják számon. A nootropikumok a pszichoaktív szerek egy külön ágát képezik. Az elnevezés két görög szó összetételére származtatható vissza: „noos" (ész, értelem), ill. a „tropein" (valami irányába ható).

A nootropikumoknak külön vegyület-csoportként történő definiálását a közös farmakológiai tulajdonságok indokolják, melyek közül elsősorban három tényezőt szoktak kiemelni. A nootropikumok közvetlen hatással bírnak a magasabb rendű agyi központokra, facilitálják a magasabb rendű kognitív folyamatokat, így elsősorban a figyelem, a tanulás és a memória-funkciókat, ugyanakkor protektív hatásuk van az agyszövetre az agyat ért hypoxiák esetén. A szer hatásmechanizmusában a legjelentősebb tényezőnek a sejtmembrán fluiditásának helyreállítását tartják, mely az eddigi kutatások alapján általános, vagyis sem szerv, sem szövetspecificitást nem mutatott. A komplex pszichoaktív hatás több tényezővel függ össze, de mindenképpen a neuronális és a vasculáris hatások állnak az előtérben.

A piracetam strukturálisan hasonló a γ-aminovajsavhoz (GABA), molekulasúlya 142. A molekula fizikailag kötődik a sejt-membrán foszfolipidjeihez, ezáltal növelve a csökkent sejt-membrán-fluiditást (30). Az irodalomban megjelent adatok arra utalnak, hogy a piracetam – és általában a nootropikumok –, nagy valószínűség szerint a kinurénsav NMDA-receptorhoz történő kötődését gátolják (32, 42).

A jelen munka elsődleges célja, hogy a szer komplex hatásainak rövid bemutatását követően áttekintse azokat a lényegesebb publikációkat, amelyek a piracetam, mint pszichoaktív szer kognitív funkciókra gyakorolt hatását vizsgálták a különböző elektrofiziológiai metodikák segítségével. Az elmúlt évek során állatkísérletes és humán vizsgálatok egyaránt történ-

Rövidítések: CNV = contingent negative cognition; ERP = event related potential; GABA = γ-amino-vajsav; GDC = global dimensional complexity; GOC = global omega complexity; MRBM = movement-related brain macropotentials (motoros tervezés és kivitelezés); PAN = post-action positivity; SPP = skilled perform positivity

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

tek, emellett vizsgálták a szer hatásait egyetlen dózis, ill. krónikus adminisztráció esetén is. A humán vizsgálatok során egészséges kontrollokon, ill. különböző betegcsoportokon egyaránt végeztek hatáselemzéseket. A szerző tudomása szerint a hatóanyagról a fenti szempontok alapján történő ilyen jellegű áttekintés eddig még sem magyar, sem angol nyelven nem jelent meg, a jelen közlemény ezt a hiányt is igyekszik pótolni.

Neuronális hatások

Hatások a neuro-transzmisszióra. A szer befolyásolja az idegsejtek tüzelési frekvenciáját, a hatás az érintett agyterülettől függően eltérő mértékű. A szer ugyanakkor nem változtatja meg az akciós potenciál alakját (29, 21). A piracetam pozitív hatással bír a kolinerg rendszerre, elsősorban idősebb korban (31, 25), ezzel magyarázható a szer nagy terápiás jelentősége a különböző időskori dementiákban. Ugyanakkor a glutaminerg rendszerre is pozitív hatással van, amely a tanulási folyamatokban játszik jelentős szerepet. Összefüggést találtak az NMDA-receptorok csökkenése és a kognitív leépülés között (26), a szer javítja a glutaminerg átvitelt (5).

Neuroprotekció. Egy másik jelentős neuronális hatása a szernek a neuroprotekció és a neuronális metabolizmus javítása. Ezeket a hatásokat a sejt mitokondriumának membrán-fluiditására gyakorolt hatásával magyarázzák. Ezzel kapcsolatos az a megfigyelés is, hogy a szer normalizálja a neuron oxidatív glükóz-metabolizmusát, preventív hatással bír a szabad-gyökök ellen (2), ill. az agyszövetet ért hypoxia esetén is protektív hatással bír. A hypoxia alatti protektív hatásokat állatkísérletekben, EEG-monitorizálás mellett is igazolták (14).

Hatás az agyi plaszticitásra. A piracetam egy másik fontos tulajdonsága az agyi plaszticitásra gyakorolt hatása. A különböző etiológiájú idegrendszeri kórképekben – így például stroke-ot követően, vagy dementiákban –, nagy jelentőségű a léziót szenvedett agyszövettel szomszédos területek adaptációs, ill. új funkciók átvételére való alkalmassága. Placebokontrollált állatkísérletekkel igazolták, hogy a szer növeli az agy reorganizációs képességét, ezáltal a funkcionális plaszticitás nő (8).

Inter-hemiszferiális hatás. Az inter-hemiszferiális információ-átvitel javítása a szer teljesen egyedi tulajdonsága. Ezzel magyarázzák az a fáziásokra gyakorolt specifikus hatást, amelyet humán vizsgálatokkal igazoltak (11). Emellett állatkísérletek is történtek, amelyekben a trans-callosalis kiváltott válasz amplitúdójának növekedését tapasztalták (44), ami egy erőteljesebb inter-hemiszferiális kooperáció jeleként értékelhető.

Antikonvulzív hatások. A piracetam antikonvulzív hatásokkal is rendelkezik. A szer hatásosnak tűnik a kortikális myoclonusokra, ez alapján mint antiepileptikumot is vizsgálják, ill. használják. Nem véletlen, hogy a szer rokon vegyülete a nemrégen bevezetett új és igen ígéretes szélesspektrumú antiepileptikum, a levotiracetam. Ismert tény, hogy a piracetam potenciálja a carbamazepint és a diazepamot (24).

Vascularis hatások

A piracetamnak több vasculáris vonatkozású hatása is van. Növeli a vörösvértestek membránjának deformabilitációját (27), valamint csökkenti az adhéziót a vascularis endotheliumhoz (13), ugyanakkor csökkenti a trombocita-aggregációt (1). A szer dózistól függően gátolja a vazospazmus kialakulását, de nincs direkt vasodilatator-hatása (34). Antithrombotikus hatások is ismertek *in vivo* (41). Az agyi perfúzióra gyakorolt hatásait az antithrombotikus, reológiai és anti-spazmodikus hatások alapján magyarázzák. Egy érdekes tulajdonsága még a szernek, hogy izoláltan, csak az ischaemias régiók perfúzióját javítja (39).

A piracetam eddig ismert főbb indikációs területei

A fenti tulajdonságok alapján érthető, hogy a szert elsőként ajánlják a különböző időskori memóriazavarokban, ill. dementálódási folyamatokban (43, 28). Enyhe fokú Alzheimer-beteg chronikus kezelése során a kognitív hanyatlás szignifikánsan lassult piracetam-terápia mellett (9). Olyan esetekben is megfontolandó lehet a szer alkalmazása, ahol még nincs kimutatható dementia, csak koncentrálási nehézségek, figyelem-gyengeség, ill. az éberségi szint csökkenése figyelhető meg (23, 40, 33). A fentiek mellett egyre szélesebb körben ajánlják a szert a különböző krónikus vagy rekurráló szédülések terápiájában, ahol az agytörzsi vestibuláris központokra gyakorolt hatása révén csökken az akut szédüléses epizódok száma, valamint az egyensúlyzavar intenzitása és időtartama (16). Jelentős indikációs terület a stroke és szövődményei, ezen belül is a különböző típusú afáziák. Afáziás betegeken történt vizsgálatok azt mutatták, hogy a piracetamot szedő csoport restitúciója szignifikánsan gyorsabb volt a kontroll csoporttal összehasonlítva (10).

A kognitív funkciók objektív monitorizálási lehetőségei

A szer egyik legkiemelkedőbb sajátossága a kognitív funkciókra gyakorolt pozitív hatás. A kognitív teljesítmények sokféleképpen mérhetőek objektív módon a különböző neuropszichológiai vizsgálatokkal, különböző memória-tesztek segítségével. Az objektív kognitív vizsgálatokon belül egy külön fejezetet alkotnak azok az elektrofiziológiai vizsgálatok, ahol gyógyszerhatás alatt a spontán EEG háttértevékeny-

ségét vizsgálják, ill. bizonyos feladat-helyzetekben a szernek a különböző kognitív potenciálok (eseményfüggő kiváltott válaszok, event related potential, ERP) komponenseinek amplitúdójára, latenciájára, ill. a válaszok komplex morfológiájára gyakorolt hatását vizsgálják. A gyakorlatban legelterjedtebb ERP-vizsgálatok közül a P300, a CNV és az ún. „Bereitschaftspotential" (BP) emelendő ki elsősorban. A fenti módszerekkel következtetni lehet az általános kortikális aktivációs folyamatokra, ill. a különböző bonyolult döntési és válaszhelyzetekben előálló kognitív folyamatok esetleges változásaira.

Az általános kortikális aktiváció vizsgálata a spontán EEG háttértevékenysége elemzésének segítségével

Ismert tény, hogy kóros öregedés, ill. mentális leépülés során az EEG háttértevékenységének spektrális összetételében jelentős változás áll be: a delta- és theta aktivitás nő, míg az alfa- és béta-tartalom csökken. A fenti változások arra hívják fel a figyelmet, hogy patológiás öregedés, ill. a dementálódási folyamatok során a vigilanciát szabályozó rendszer deficitet mutat. Általában, vigilancia alatt az ember adaptív viselkedésének, reagálási képességének szervezettségi fokát értik, amely függ a teljes neuronális aktivitás dinamikus állapotától. A különböző organikus dementia-, ill. amnesztikus szindrómák hátterében mindig kimutatható bizonyos kóros vigilantiaszint csökkenés. Idősebb személyek rossz memóriafunkciókkal mindig lassúbb háttértevékenységgel bírnak, mint a jó memóriával rendelkező kortársaik. Humán vizsgálatok igazolták, hogy a piracetam – a fenti kóros folyamatokkal ellentétben –, növeli az alfa- és béta spektrumot, vagyis „gyorsítja" az EEG háttértevékenységét. Az EEG-re gyakorolt hatás jól korrelál a vigilantiára, ill. a memória-funkciókra gyakorolt pozitív hatásokkal (35). A piracetamnak a spontán EEG háttértevékenységére gyakorolt hatását állatkísérletekben is vizsgálták. 0, 150, 300, ill. 600 mg/kg dózisban adva a drogot, a szer szignifikánsan növelte az EEG teljesítményspektrumát az alfa- és a beta sávban, elsősorban a parietális régiókban, már a legkisebb alkalmazott dózis mellett is (12).

A legtöbb vizsgálat a piracetam krónikus, hosszútávú szedése esetén vizsgálta a változásokat. Ugyanakkor közismert és elfogadott az a tény, hogy ha egy pszichoaktív szer direkt módon hat az agyi funkciókra, akkor a hatásnak már egyetlen dózis alkalmazása esetén is jelentkeznie kell, és az agyi funkciókban történt változásoknak vissza kell tükröződni az agy elektrofiziológiai paramétereiben (17, 36).

Az EEG spektrum-analízise. A piracetamnak az EEG frekvencia-spektrumára gyakorolt hatását vizsgálta egészséges probandokon Sannita (38). 800-6,400 mg közötti egyetlen, per os dózisban adva a szert azt találta, hogy a piracetam csökkentette az alacsony frekvenciájú komponenseket (delta- és theta spektrum), míg a 8,5–12 Hz közötti alfa-tartományban, ill. a gyors spektrumban (béta) szignifikáns növekedést tapasztalt. Az EEG-ben talált változások elsősorban az anterior skalpi területekre korlátozódtak, ami a frontális agykérgi területekre gyakorolt elsődleges gyógyszerhatás jeleként értékelhető; a változás neuropszichológiai értelemben egy megnövekedett kezdeményező-képességgel, érdeklődéssel, ill. emocionalitással hozható összefüggésbe.

Egy másik munkacsoport 300 mg egyszeri, per os dózis hatását vizsgálva egészséges probandokon szignifikáns alfa-növekedést talált a szer bevételét követően 1, 3, ill. 6 órával (18).

Az EEG időtartománybeli szegmentálása. Egy új, a kognitív neurofiziológiában jól használható módszer az EEG időtartománybeli szegmentálása. A módszer lényege az a jelenség, hogy az elvezetett sokcsatornás EEG térképszerű skalpi elektromos eloszlása viszonylag stabil szakaszokat tartalmaz, majd hirtelen ugrásszerű változások történnek. A fenti jelenségek úgy értelmezhetőek, hogy a kognitív folyamatokban a feldolgozás, az orientáció, ill. a döntéshozatal lépésről lépésre, mintegy a kognitív mozaikok, építőkockák („mikroállapotok", átlagosan 30–50 msec hosszúságú EEG-szegmentumok) szekvenciájaként jön létre. A fenti metodikát alkalmazva, egészséges probandokon elvégzett kettős-vak vizsgálatokban egyszeri, per os adott, különböző dózisú (2,4, 4,8, 9,6 gr) piracetam hatására szignifikáns különbségeket találtak a háttértevékenység időtartománybeli szegmentálása során nyert mikro-állapotok között (20), ami egyértelmű kvantitatív bizonyíték arra, hogy a szer befolyásolja az agykéreg kognitív funkcióit.

Az EEG állapottérbeli analízise. Az EEG háttértevékenységének a fentiektől egy egészen eltérő jellemzési lehetősége a térbeli szinkronitás vizsgálata, amikor a szinkronizáció-deszinkronizáció jelenségét, annak mértékét egyetlen paraméterrel jellemezzük. Ismert, hogy a deszinkronizáció a Pavlov-féle orientációs válasz elektrofiziológiai megfelelője, amelynek mértéke információt ad a vizsgált személy ébreszthetőségéről, figyelmének felkelthetőségéről, initiatíva-gazdagságáról.

A piracetamnak az EEG globális komplexitására, térbeli szinkronitására gyakorolt hatását több módszerrel is vizsgálták. Egy, a káosz-elmélet alapján kidolgozott, a sokcsatornás EEG háttértevékenységének vizsgálatára alkalmas non-lineáris módszer (Global Dimensional Complexity, GDC) segítségével piracetam hatás mellett az EEG globális komplexitása csökkent (45).

Egy ettől teljesen eltérő metodikával, a sokcsatornás EEG kovariancia-mátrixát felhasználó Globális Omega Komplexitás (Global Omega Complexity, GOC) segítségével vizsgálta a piracetam hatását Kondákor és mtsai (19). A szer eredeti készítményének (Nootropil®, UCB) három, különböző nagyságú dózisának hatását elemezték egyszeri, per os adagolás mellett (2,4, 4,8, 9,6 gr, ill. placebo). A vizsgálatban egészséges egyetemisták vettek részt. 47 csatornás EEG-elvezetés történt, a későbbi feldolgo-

záshoz 2 sec. hosszúságú artefact-mentes epochokat használtak, ezek mindegyikére meghatározták a GOC-értékeket. Piracetam-hatás alatt az EEG globális komplexitása szignifikánsan csökkent a placebóhoz képest, már a legkisebb alkalmazott per os dózis (2,4 gr) mellett is. A csökkent globális komplexitás megnövekedett térbeli szinkronitást jelent: a piracetam hatására az EEG háttértevékenység szinkronizáltabbá vált, ami neuropszichológiai vonatkozásban egy fókuszáltabb, felkészültebb, „kooperatívabb" kognitív funkcionális állapotként értelmezhető (19).

EEG és hypoxia. Hypoxia körülményeinek kitett egészséges probandokon (38), ill. hypoxiás vascularis betegeken (37) elvégzett vizsgálatok egyaránt azt mutatják, hogy a piracetam a hypoxia hatására az EEG háttértevékenységében létrejött diffúz, ill. fokális lassulást szignifikánsan mérsékelni képes, függetlenül az érintett régiótól. A legkifejezettebb hatást a vizsgálatban az akutan alkalmazott terápia mellett találták, a hypoxia létrejöttét követő első 4–6 órában alkalmazott intravénás adagolás mellett.

Eseményfüggő kiváltott válaszok egészségeseken és betegeken

A piracetam szelektíven befolyásolja az endogén ERP-komponenseket, ezek között is elsősorban azokat a késői komponenseket, amelyek az információ feldolgozásáért felelősek (3, 22).

P300- komponens. Dyslexiás kisiskolás fiúk vizsgálata során a piracetamnak az eseményfüggő kiváltott válaszokra gyakorolt hatását vizsgálták. A betegeknek vizuálisan prezentált, adott szekvenciákra (két betűre, mint célingerre, ill. két betűhöz hasonló görbére, mint passzív objektum) kellett egy mikrokapcsoló megnyomásával válaszolni. Piracetam adagolás mellett a P300- komponens amplitúdója megnőtt a célingerek esetén, emellett a domináns féltekében a latencia megnőtt gyógyszerhatás alatt, jelezve, hogy a dyslexiás betegek számára a betűk komplexebb információt jelentenek, annak feldolgozása komplexebb feladatként jelenik meg gyógyszerhatás mellett (6).

Contingent Negative Variation (CNV). Ugyancsak dyslexiás gyerekeken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a CNV- válasz amplitúdója szignifikánsan megnőtt. Ez a jelenség neuropszichológiai értelemben mindig egy határozottabb, biztosabb motoros „akció"-ra utal, ebben az esetben egy jobb olvasási készséget, képességet tükröz (7).

Motoros tervezés és kivitelezés (movement-related brain macropotentials, MRBM). Neurofiziológiai és neurokémiai vizsgálatok igazolták, hogy a piracetam javítja a mozgási minták tanulását és memorizálását. *Chiarenza és mtsai* a piracetam acut és chronikus adagolásának hatását vizsgálták egészséges, 6 és 14 év közötti fiúkban, mozgási minták végrehajtása során. A kognitív folyamatok monitorizálására egyszerre vizsgálták az adott mozgás megtervezésével (Bereitschaftspotential, BP), kivitelezésével (N100-P200), ill. az eredmény kiértékelésével, utólagos nyugtázásával (skilled perform positivity (SPP), ill. post-action positivity (PAN)) összefüggésbe hozható endogén kiváltott válaszokat. Háromszoros vak vizsgálatban az egészséges résztvevők random módon kaptak placebót, ill. akut (170 mg/kg) vagy chronikus (140 mg/kg) gyógyszerelést. A gyógyszerelés szignifikáns hatással volt a kognitív válaszokra. A szer egyszeri adása mellett a BP egészére egy pozitív shift volt megfigyelhető, míg krónikus terápia esetén a válasz amplitúdójának szignifikáns növekedését tapasztalták. Emellett az SPP amplitúdója is megnőtt, miközben az SPP latenciája csökkent, jelezve, hogy a szer az inhibítoros hyperpolarizáló folyamatok növelése révén a katekolaminerg és kolinerg rendszerekre egyaránt hat. Kiemelendő még, hogy a fenti hatások elsősorban az anterior kérgi régiókban voltak észlelhetőek (3, 4).

Kognitív válaszok mikroállapot-analízise. A piracetam egyszeri dózisának hatását vizsgálták sokcsatornás eseményfüggő kiváltott válaszok tanulmányozásával (22). A vizsgálat során 6 egészséges résztvevőn regisztráltak 42 csatornán eseményfüggő kiváltott választ olyan vizuális stimulus esetén, ahol pszeudorandom módon számok jelentek meg. Csak abban az esetben kellett a személyeknek egy gomb megnyomásával válaszolni, amikor három egymást követő szám vagy páros, vagy páratlan volt. Az elvezetett kiváltott válaszokat a skalpi aktiváció mintázata alapján (ami korrelál az adott pillanatban aktivált neuron-populáció térbeli eloszlásával, „mikro-állapot-analízis", l. feljebb) az időtartományban szegmentálták. Az eredmények azt mutatták, hogy az alkalmazott szer egyetlen, per os dózisa (2,9, 4,8 és 9,6 gr Nootropil®, UCB) dózisfüggően befolyásolta a kognitív döntési folyamatokért felelős időtartam alatt (a prezentált 3. számjegyet követő intervallumban) az agy funkcionális állapotát, ill. a kognitív döntési folyamatokat.

Következtetések

A közleményben a piracetamnak a különböző elektrofiziológiai vizsgálati módszerekkel mérhető hatásait tekintettem át. Az eddig elvégzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a szer egyértelműen mérhető, szignifikáns hatásokkal bír mind a spontán EEG háttértevékenységére, mind a kognitív kiváltott válaszokra. Több vizsgálat már a szer egyszeri, per os adásakor is szignifikáns eltéréseket igazolt. A jelenlegi felfogás szerint, ha egy pszichoaktív szer mérhető változásokat okoz az elektrofiziológiai paraméterekben, akkor az csakis úgy értelmezhető, hogy az elektromos tevékenységért felelős, azt létrehozó neuronpopuláció működése megváltozott, ami egyben az élettani funkció változására is utal. A piracetam tehát objektív elektrofiziológiai módszerekkel is kimutatható funkcionális hatásokkal bír, már egyetlen per os dózis esetén is. Várható, hogy a jövőben a piracetam kognitív hatásait elemző vizsgálatok sora

tovább bővül, és az újabb kiegészítő információk tovább szélesíthetik a szer indikációs területeit a különböző, kognitív zavarokkal is együttjáró kórképek terápiájában.

IRODALOM: 1. *Barnhart, M. I., Walz, D. A., Pennar, J. és mtsa:* Piracetam inhibits hyperactive platelets from acute stroke patients. In vitro studies. International Congress, Haematological and Metabolic Aspects of Piracetam, Heidelberg, 1981, 30-45. – 2. Carney, J.M.: Protective effects of piracetam on oxidative stress induced changes in membrane lipids and cytoskeletal proteins. UCB Study Report, 1997. – 3. *Chiarenza, G. A., Grioni, A. G., Ragaini, C. és mtsai:* Effect of piracetam on sensorimotor and cognitive processes. In Development of Dyslexia and Learning Disorders. Szerk.: Bakker, D., Wilsher, C., Debruyne, H. és mtsa. Karger, Basel. 1987, 91-94. – 4. *Chiarenza, G. A., Ragaini, C., Guareschi, D. és mtsa:* The acute and chronic administrations of piracetam affect the movement-related brain macropotentials. Int. J. Psychophysiol., 1990, *3,* 223-234. – 5. Cohen, S. A., Müller, W. E.: Effects of piracetam on N-methyl-D-aspartate receptor properties in the aged mouse brain. Pharmacology, 1993, *47,* 217-222. – 6. *Conners, C. K., Blouin, A. G., Winglee, M. és mtsai:* Piracetam and event-related potentials in dyslexic males. Int. J. Psychophysiol., 1986, *4,* 19-27. – 7. *Conners, C. K., Reader, M., Reiss, A. és mtsai:* The effects of piracetam upon visual event-related potentials in dyslexic children. Psychophysiology, 1987, *24,* 513-521. – 8. *Coq, J. O., Xerri, C.:* Acute reorganization of the forepaw representation in the rat si cortex after focal cortical injury: Neuroprotective effects of piracetam treatment. Eur. J. Neurosci., 1999, *11,* 2597-2608. – 9. *Croisile, B., Trillet, M., Fondarai, J. és mtsai:* Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. Neurology, 1993, *43,* 301-305. – 10. *De Deyn, P. P., De Reuck, J., Deberdt, W. és mtsai:* Treatment of acute ischaemic stroke with piracetam. Stroke, 1997, *28,* 2347-2352. – 11. *Dimond, S. J.:* Use of a nootropic substance to increase the capacity for verbal learning and memory in normal man. 3rd Congress of the International College of Psychosomatic Medicine, Rome, 1975. – 12. *Emilien, G.:* Effect of drugs acting on monoaminergic and cholinergic systems on the quantified EEG of rats. Neuropsychobiology, 1989, *21,* 205-215. – 13. *Fleischmann, J. A.:* Piracetam's effect on sickle and diabetic erythrocytes as demonstrated in enucleated human eye trabecular meshwork filterability studies: clinical implications. 10th International Symposium on Nootropic agents, Paris, 1982, 61-67. – 14. *Giurgea, C., Mouravieff-Lesuisse, F., Leemans, R.:* Corrélations électropharmacologiques au cours de l'anoxie oxyprive chez le lapin en respiration libre ou artificielle. Rev. Neurol., 1970, *122,* 484-486. – 15. *Giurgea, C.:* Vers une pharmacologie de l' activité intégrative du cerveau: Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie. Actual. Pharmacol., 1972, 115-176. – 16. *Haguenauer, J. P.:* Essai clinique du piracétam dans le traitement des vertiges Etude controlée versus placebo. Les Cahiers d'ORL, 1986, *21,* 460-466. – 17. *Itil, T. M.:* The neurophysiological models in the development of psychotropic hormones. In Psychotropic Action of Hormones Spectrum. Szerk.: Itil, T. M., Laudahn, G., Herrmann, W. M. Raven Press, New York, 1976, 53-77. old. – 18. Kinoshita, T., Saito, A., Yamamoto, Y. és mtsai: Computer-assisted EEG study of nootropic drug effects on cerebral function. In Cerebral dynamics, laterality and psychopathology. Szerk.: Takahashi, R., Flor-Henry, P., Gruzelier, J. és mtsa. Elsevier, Amsterdam, 1987, 125-132. old. – 19. *Kondákor, I., Michel, C. M., Wackermann, J. és mtsai:* Single-dose piracetam effects on global complexity measures of human spontaneous multichannel EEG. Int. J. Psychophysiol., 1999, *34,* 81-87. – 20. *Lehmann, D., Wackermann, J., Michel, C. M. és mtsa:* Space-oriented EEG segmentation reveals changes in brain electric field maps under the influence of a nootropic drug. Psychiat. Res., 1993, *50,* 275-82. – 21. *Maillis, A., Koutsoukos, E., Karayannidis, F.:* Experimental study on the effects of psychotropic and nootropic agents on single central nervous system neurons. World Psychiatric Association Regional Symposium: Affective Disorders. Athens, 1985, Abstracts, 30. – 22. *Michel, C. M., Lehmann, D.:* Single doses of piracetam affect event-related potential microstates during cognitive information processing. Neuropsychobiology, 1993, *28,* 212-221. – 23. *Mindus, P., Cronholm, B., Levander, S. E. és mtsa:* Piracetam-induced improvement of mental performance: A controlled study in normally aging individuals. Acta Psychiat. Scand., 1976, *54,* 150-160. – 24. *Mondadori, C., Schmutz, M., Baltzer, V.:* Potentiation of the anticonvulsant effects of antiepileptic drugs by „nootropics": a potential new therapeutic approach. Acta Neurol. Scand., 1986, *69,* 131-132. – 25. *Müller, W. E.:* Restoration of age-related receptor deficits in the central nervous system, a common mechanism of nootropic action. Method. Find. Exp. Clin., 1988, *10,* 773-783. – 26. *Müller, W. E., Koch, S., Scheuer, K.:* Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat and human brain. Biochem. Pharmacol., 1997, *53,* 135-140. – 27. *Nalbandian, R. M., Henry, R. L., Burek, C. L.:* Diminished adherence of sickle erythrocytes to cultured vascular endothelium by piracetam. Am. J. Hematol., 1983, *15,* 147-151. – 28. *Noble, S., Benfield, P.:* Piracetam, a review of its clinical potential in the management of patients with stroke. CNS Drugs, 1998, *9,* 497-511. – 29. *Olpe, H. R., Lynch, G. S.:* The action of piracetam on the electrical activity of the hippocampal slice preparation: a field potential analysis. Eur. J. Pharmacol., 1982, *80,* 415-419. – 30. *Peuvot, J., Schanck, A., Deleers, M. és mtsa:* Piracetam-induced changes to membrane physical properties – A combined approach by 31P nuclear magnetic resonance and conformationalanalysis. Biochem. Pharmacol., 1995, *50,* 1129-1134. – 31. *Pilch, H., Müller, W. E.:* Piracetam elevates muscarinic cholinergic receptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice. Psychopharmacology, 1988, *94,* 74-78. – 32. *Pittaluga, A., Pattarini, R., Raiteri, M.:* Putative cognition enhancers reverse kynurenic acid antagonism at hippocampal NMDA receptors. Eur. J. Pharmacol., 1995, *272,* 203-209. – 33. *Poitrenaud, J., Milinkevitch, D., Lamesi, M. és mtsai:* Assessment of piracetam in age associated memory impairment – New concepts and perspectives in cerebral ageing. XV International Congress of Gerontology. Budapest, 1993. – 34. *Reuse-Blom, S.:* Microcirculation of the pial vessels in the rabbit. Acta Cardiol., 1979, *34,* 35-36. – 35. *Saletu, B., Grunberger, J.:* Memory dysfunction and vigilance: neurophysiological and psychopharmacological aspects. Ann. NY. Acad. Sci., 1985, *444,* 406-427. – 36. *Saletu, B.:* EEG imaging of brain activity in clinical psychopharmacology. In Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials. Szerk.: Maurer, K. Springer, Berlin. 1989, 482-506. old. – 37. *Saletu, B., Hitzenberger, G., Grunberger, J. és mtsai:* Double-blind, placebo-controlled, pharmacokinetic and -dynamic studies with 2 new formulations of piracetam (infusion and sirup) under hypoxia in man. Int. J. Clin. Pharm. Th., 1995, *33,* 249-262. – 38. *Sannita, W. G., Balestra, V., Rosadini, G. és mtsai:* Quantitative EEG and neuropsychological effects of piracetam and of the association piracetam-lecithin in healthy volunteers. Neuropsychobiology, 1985, *14,* 203-209. – 39. *Sato, M., Heiss, W. D.:* Effect of piracetam on cerebral blood flow and somatosensory evoked potential during normotension and hypotensive ischemia in cats. Arzneimittel-Forsch., 1985, *35,* 790-792. – 40. *Schmidt, U., Brendemühl, D., Engels, K. és mtsai:* Piracetam and the driving behaviour of elderly motorists in standardized test runs under road traffic conditions. Prog. Pharm. Clin., 1990, 47-60. – 41. *Stockmans, F., Deberdt, W., Nystrom, A. és mtsa:* Inhibitory effect of piracetam on platelet rich thrombus formation in an animal model. Thromb. Haemostasis, 1998, *79,* 222-227. – 42. *Vécsei, L.:* Kinurenin a központi idegrendszerben: a kinurénsavteszt és a kognitív folyamatokat befolyásoló farmakonok. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 2000, *53,* 35-42. – 43. *Vernon, M. W., Sorkin, E. M:* Piracetam. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. Drug Aging, 1991, *1,* 17-35. – 44. *Voronina, T. A., Kraprivin, S. V., Nerobkova, L. N.:* Specific effect of piracetam, pyritinol and cleregil on transcallosal evoked potential. Bull. Exp. Biol. Med., 1986, *101,* 320-322. – 45. *Wackermann, J., Lehmann, D., Dvorak, I. és mtsa:* Global dimensional complexity of multi-channel EEG indicates change of human brain functional state after a single dose of a nootropic drug. Electroen. Clin. Neuro., 1993, *86,* 193-198.

(Kondákor István dr., *Pécs,* Rét u. 2. 7623
e-mail: kondakor@neuro.pote.hu)

NOOTROPIL®

az eredeti piracetam



Kiszerelés

1200 mg tbl. 60x, 100x

• 800 mg tbl. 150x, 90x • 3 g inj. 15 ml 20x, 4x • 12 g infusio 60 ml • 33%-os oldat 125 ml

Javallatok:

• ischaemiás stroke/TIA • stroke maradványtünetei/aphasia
• kognitív funkciók hanyatlása (memóriazavar, koncentrációképesség csökkenése, motivációhiány)
• vertigo

ucb
UCB Magyarország Kft.
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 54.
Telefon: 391-0060, Fax: 275-2998

Újszülöttek és csecsemők ultrahanggal végzett szűrővizsgálata Magyarországon

Harmat György dr.[1], Jójárt György dr.[2], Rubecz István dr.[3], Dabous Fayez dr.[1], Buzogány Mária dr.[3], Kahotek Tünde dr.[1], Ujváry Marianne dr.[1], Kovács Zsolt dr.[2] és Nagy Gábor dr.[2]

Madarász utcai Gyermekkórház és Rendelőintézet, Budapest (főigazgató: Harmat György dr.)[1]
Toldy Ferenc Kórház, Gyermekosztály, Cegléd (osztályvezető főorvos: Jójárt György dr.)[2]
Zala megyei Kórház, Gyermekosztály, Zalaegerszeg (osztályvezető főorvos: Rubecz István dr.)[3]

Bevezetés: 1990-ben egy budapesti gyermekkórház (a Madarász utcai Gyermekkórház és Rendelőintézet) és két vidéki kórház gyermekosztálya (Toldy Ferenc Kórház, Cegléd és Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg) közös ultrahangos szűrővizsgálatot kezdett újszülöttek és csecsemők részére. *Célkitűzések:* A három szűrőközpont megegyezett abban, hogy milyen betegségeket, működési zavarokat, ill. fejlődési rendellenességeket kívánnak elsősorban felderíteni ezzel a vizsgálattal. Az újszülöttosztályokon a vizsgálat általában az első héten megtörtént. A gyermekkórházban a vizsgálatok többségét nem újszülöttkorban, hanem kéthetes és háromhónapos kor között végezték el. A vizsgált csoportok aránya 43,6–56,4% volt. Az újszülöttkorban végzett szűrővizsgálatok és a későbbi csecsemőkori szűrővizsgálatok eredményeit összehasonlították és elemezték. A program egyik fontos célja volt összehasonlítani a praenatalis és postnatalis szűrések eredményét. *Módszerek* : A vizsgálatokat az adott időszaknak megfelelő korszerű ultrahang-berendezésekkel végezték. A csecsemőkori adatokat összehasonlították az újszülöttkori szűrések értékeivel, a klinikai eredményekkel, analizálták, majd számítógépben tárolták és évenként értékelték. A szűrővizsgálatokat neonatológusok, gyermekradiológusok vagy megfelelő gyakorlattal rendelkező gyermekorvosok végezték. *Eredmények:* A tízéves tevékenység során a 3 központ összesen 51 688 gyermeket vizsgált meg, ebből kórosnak bizonyult 4758 eset. Az észlelt rendellenességek legnagyobb részét (3447) vese- és húgyúti betegségek képezik, 1224 betegnél észleltek intracranialis rendellenességet, míg a többi kórosnak bizonyult eset nagyrészt máj-, lép- és ovariumcysta, ill. -tumor volt. *Következtetés:* Az újszülött- és csecsemőkori ultrahanggal végzett szűrővizsgálat jelentős számú elváltozást mutat ki a postnatalis életkorban, amelynek terápiás és differenciáldiagnosztikai jelentősége van. Újszülött- és csecsemőkori szűrővizsgálatok összevetése alapján kijelenthetjük, hogy csecsemőkori szűrés elsősorban abban az esetben szükséges, ha erre újszülöttkorban nem került sor, de minden olyan esetben is érdemes a kontrollvizsgálatot elvégezni, amikor ezt az élettani vagy kórélettani folyamatok indokolják. Kisfokú eltérés esetében, amikor az első vizsgálat alapján még nem lehet egyértelmű véleményt alkotni, a későbbi ismételt vizsgá-

Common ultrasound screening programme for neonates and infants in Hungary. *Introduction:* A children's hospital in Budapest (The Madarász Street Children's Hospital) and two children's department of two county hospitals (Toldy Ferenc Hospital, Cegléd and Zala County Hospital, Zalaegerszeg) started a common ultrasound screening programme for children in 1990. *Objectives:* This three screening centres agreed which illnesses, pathological states and developmental disorders will be screened. In neonatological departments this screening was carried out usually in the first week of life. In the children's hospital, the majority of measurements was performed between 2 weeks and 3 months of the infants life time. The ratio between this two age group was 43.6 and 56.4%. The authors compared and analysed the results of screenings in neonates and those in infants. Another important objective of the programme was to compare the results of prae- and postnatal screening. *Methods:* Examinations were carried out by up-to-date instruments corresponding to the given period. Data for neonates were compared with those for infants and with clinical findings, analysed, stored in computers and yearly evaluated. Screenings were performed by neonatologists, pediatric radiologists or pediatricians with appropriate practice. *Results:* The three centres examined altogether 51,688 children during their 10-years activity, and found 4758 pathological cases. The majority of pathological cases (3447) was renal and urinary tract disorders, in 1224 cases intracranial occurrences were diagnosed, whereas the remaining cases were mainly tumours or cysts in the liver, spleen or ovarium. *Conclusion:* Numerous pathological changes can be detected by ultrasound screening postnatally, which have great therapeutic significance and are very important for differential diagnostics. By comparing the results for neonates and infants, it can be established that screening in infancy is usually important if no screening was carried out in the neonate age, but control examinations should be performed as well, when it is justified by some physiological or pathological reason. In case of slight deviations, when the first examination cannot provide unambiguous diagnosis, later, repeated examinations can support an accurate diagnosis. Documentation of the results from neonate

latok segíthetik a pontos diagnózis felállítását. Az újszülött-, illetve csecsemőkori vizsgálatok eredményei és dokumentációja segít a később kialakuló kórképek helyes megítélésében.
Kulcsszavak: újszülött, csecsemő, ultrahangszűrés

age and infancy facilitates the correct judgment in later pathological states.
Key words: neonate, infant, ultrasound screening

Általánosan ismert, hogy az ultrahanggal történő vizsgálatoknak több előnye is van más diagnosztikai módszerekkel szemben: a vizsgálat fájdalommentes, nem okoz semmilyen genetikai vagy szomatikus károsodást, ezen túlmenően nem igényel különös előkészítést sem. Ezekhez az előnyökhöz járul még, hogy az ultrahang vizsgálat nem túlságosan drága, ha figyelembe vesszük a belőle nyerhető sokféle, együttes információt is. Mindezen előnyös tulajdonságok különösen alkalmassá teszik a módszert csecsemők, újszülöttek és kisgyermekek vizsgálatára. A módszer hatékonyságát az is növeli, hogy a „célzott" vizsgálatok során más, esetleges kóros jelenségekre is fény derül, amit szemléletes hasonlattal a hálóval történő halászhoz lehet hasonlítani, szemben a specifikus, horgászbottal történő horgászással.

A program egyik fontos célja volt összehasonlítani a praenatalis és postnatalis szűrések eredményét (28). Az irodalomból is ismeretes, hogy egyrészt a praenatalis szűrés technikai nehézségei, másrészt pedig a szülés során fellépő, a légző-, keringési és nyirokrendszert érintő fiziológiai változások következtében a szülés előtt a kórképeknek csak mintegy 50%-a mutatható ki (6). Ez az arány a mi vizsgálataink szerint még rosszabb volt: kb. 30% (28). Az újszülött és csecsemőkori szűrővizsgálatok eredményeinek összehasonlítását is elvégeztük, figyelembe véve az egyes vizsgálati centrumok adatait. Ezeket a megfelelő helyen tárgyaljuk.

Módszerek

A budapesti Madarász utcai Gyermekkórházban elsősorban csecsemők, míg a Zala Megyei Kórház és a Ceglédi Toldy Ferenc Kórház gyermekosztályainak közreműködésével újszülöttek ultrahangos szűrővizsgálatát végeztük. A program még most is folytatódik, az értékelés az 1990–1999 közötti időszak eredményeit tükrözi. A két megyei kórházban, mivel ezeken szülészeti osztályok is működnek, a gyermekeket közvetlenül születésük után vizsgáltuk, míg a budapesti gyermekkórházban csak azt tűztük ki célul, hogy a csecsemőket születésüket követően, lehetőleg háromhónapos koruk előtt vizsgáljuk. Az első periódusban a vizsgálati időszakot kiterjesztettük féléves korig, majd a kezdeti tapasztalatok figyelembevételével az egyéves korig végzett szűrővizsgálatokat értékeltük és elemeztük. Az adatokat összehasonlítottuk az újszülöttkori szűrések értékeivel, a klinikai eredményekkel, analizáltuk, majd számítógépben tároltuk. Megállapodás szerint az intracranialis vizsgálatoknál hat, standard frontalis és saggitalis síkoknak megfelelő vetületű képmetszetet, míg a vese-, ill. hasi vizsgálatokban 3–6, mindkét oldali, longitudinális és transzverzális irányú metszetet készítettünk, amelyeket azután későbbi összehasonlítás céljából tároltunk. A betegekkel és a vizsgálatokkal kapcsolatos méréseket és leleteket számítógépes program segítségével rögzítettük, majd elemeztük.

A szűrővizsgálatokat neonatológusok, gyermekradiológusok, vagy megfelelő gyakorlattal rendelkező gyermekorvosok végezték.

A három központban különböző típusú, de nagyjából azonos technikai szintű és felbontású ultrahang-berendezéseket használtunk. A Madarász utcai Gyermekkórház Hitachi 450 típusú készüléket, 3,5–4–5 MHz frekvenciájú, konvex transducereket alkalmazott. A ceglédi kórház General Electric Logic 400 CL típusú berendezéssel dolgozott, a 3,5–7 MHz-es C551 transducerrel a hasi vizsgálatokat és a 4,5–9 MHz frekvenciájú E721 típusúval az intracranialis vizsgálatokat végezték. A zalaegerszegi kórház Toshiba SSA–350A típusú berendezést használt 3–3,7–6 MHz frekvenciájú transducerrel a hasi vizsgálatokban, és 3,7–5–7 MHz-es fejjel az intracranialis vizsgálatok esetében.

Az adatok elemzésére használt számítógép memóriája legalább 32 MB és 2 GB-os merev lemezzel rendelkezik. A software-t kifejezetten erre a célra fejlesztettük ki. A speciális programot Mic.ultra néven forgalmazzák. A számítógép ily módon az ultrahangvizsgálat manuális részének befejezésére már kész véleményt adhat ki, lelet formájában.

A vizsgálati centrumokban minden újszülöttön és csecsemőn elvégeztük a has-kismedence, vese, mellékvese és agy ultrahang vizsgálatát.

Kontrollvizsgálatokat a tünetek súlyosságától függően 1 hét, 2 hét, 1 hónap, 2 hónap vagy fél év múlva végeztünk. Az újszülötteket az első élethétben, a csecsemőket első életévükben szűrtük, bár előnyösebb, ha ez még hathónapos koruk előtt megtörténik, hogy a lehető legkorábban felfedezzük a fejlődési rendellenességeket, illetve egyéb patológiás állapotokat.

Szívbetegségek szűrő vizsgálatára csak akkor került sor, ha ezt valamilyen patológiai tünet indokolta.

Az általában ajánlott és igen fontos, a csípődysplasia kimutatására szolgáló vizsgálatokat (8, 24, 36) azért nem vettük bele ebbe a programba, mert erre Magyarországon ortopéd szakorvosok vezetésével speciális szűrőközpontok működnek.

Az 1500 g-nál kisebb súlyú koraszülötteket a vizsgálati elemzésből kizártuk, mivel ezen nagy kockázatú csoport körében egyes kórképek nagyobb gyakorisággal fordulnak elő (például agyvérzés, mellékvesevérzés) (7, 30).

Minden részt vevő központ általában 1000–2500 csecsemő szűrését végezte évente.

Az összehasonlítás kedvéért megjegyezzük, hogy Magyarországon jelenleg kevesebb mint 100 000 csecsemő születik évente, s így ez azt jelenti, hogy az újszülötteknek kb. 5%-a került ebbe a szűrési programba.

A teljes szűrési program keretében az adatok értékelése és a problémás esetek megtárgyalása céljából havonta történt konzultáció, évenként pedig az összes részt vevő központ munkáját értékeljük.

A hosszú távú követés lehetősége szükségessé teszi az ultrahangfelvételek tárolását. Ez a negatív leletekre is vonatkozik, hiszen ennek alapján lehet a későbbiekben jelentkező kóros állapotokról eldönteni, hogy mikor is keletkeztek, azaz veleszületett vagy szerzett betegségről van-e szó.

Eredmények

Az 1990–1999 periódusban 51 688 újszülött és csecsemő szűrése során talált 4758 kóros esetből több figyelemreméltó következtetés vonható le. Az intracranialis vérzések gyakorisága Zalaegerszegen minden évben magasabb volt, mint a másik két centrumban. Néhány évben az itt talált esetek száma háromszorosa a budapestinek, és még több, ha Cegléddel hasonlítjuk össze. Az eredmények szerint összesen 860 esetben találtunk intracranialis vérzést, ami az összes eset 1,66%-át jelenti.

Az egyéb diagnosztizált agyi rendellenességek közül legfontosabb az elsődleges és másodlagos hydrocephalus. Ez a teljes anyagban 247 esetben fordult elő, ami azt jelenti, hogy incidenciája összesen 0,48%-os.

Egyéb agyi rendellenességekből 117 esetet találtunk, mégpedig az ultrahang-vizsgálati technikák fejlődésének megfelelően a legutóbbi, 1999-es évben a legtöbbet. Ezek az összes esetszám 0,23%-át jelentik.

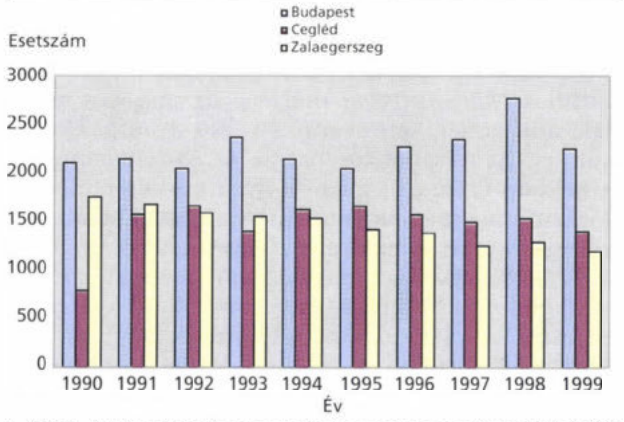
Az összes kimutatott kóros agyi elváltozás száma 1224, ami a kórkép a teljes vizsgált beteganyag 2,37%-át teszi ki.

A vese- és húgyúti betegségek közül a szűrőcentrumok megállapodása alapján a leggyakrabban előfordulókat, a pyelectasiát, hydronephrosist, veseagenesiát, vesehypoplasiát, ureterokelét szűrjük. Tapasztalatunk szerint a leggyakoribb rendellenesség a pyelectasia, mivel ezt 2768 esetben sikerült kimutatnunk (ez az összes kóreset 58,8 %-a és az összes veserendellenesség 91,3%-a), míg az összes vizsgált esetre vonatkozólag 5,3%. 118 hydronephrosist találtunk (a kóresetek 1,6%-a), 417 esetben mutattunk ki mellékvesevérzést is (a kóresetek 8,8%-a).

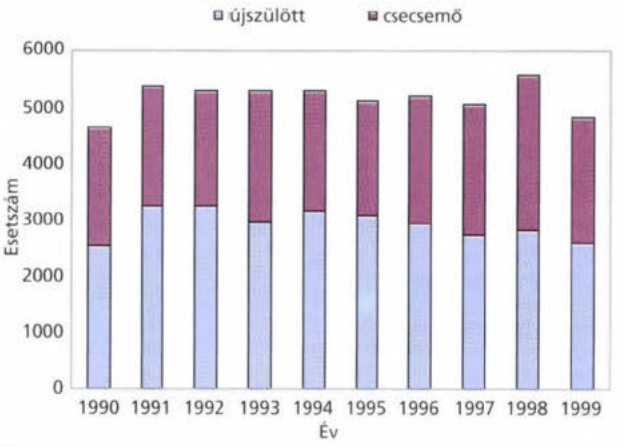
Az összes detektált vese húgyúti rendellenesség száma 3030 volt, ami a kóros esetek 64,4%-a, és a vizsgált teljes gyermekpopuláció 5,86%-ánál fordul elő.

A kiszűrt máj-, lép- ill. ovárium-tumorok száma összesen 87 eset, ez a teljes szűrt populáció 0,16%-a.

Az *1. ábrán* az egyes centrumokban végzett vizsgálatok éves megoszlása látható. A *2. ábrán* az adott időszakban vizsgált újszülöttek és csecsemők arányát tüntettük fel.



1. ábra: A vizsgálatok megoszlása az egyes centrumok között évenként



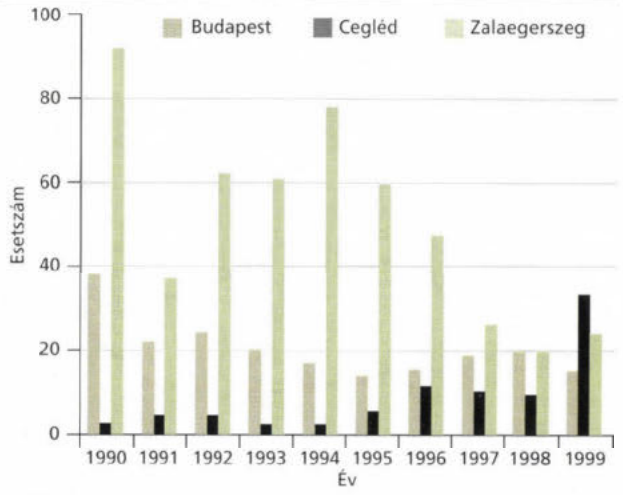
2. ábra: A vizsgálatban részt vett újszülöttek és csecsemők aránya az egyes években

Az *1. táblázatban* összefoglaltuk az 1990–1999 között a 3 centrumban végzett szűrővizsgálatok eredményét, évenkénti összegzésben és százalékosan. A vizsgálatoknak összesen 9,1%-ában találtunk patológiás állapotot. Ezek legnagyobb része (98,1%) az agyi, vese- vagy urogenitalis megbetegedések kategóriájába tartozott.

Az újszülött- és csecsemőkori eredmények összehasonlítása lehetőséget teremt a kapott adatok és trendek ilyen irányú elemzésére.

Az intracranialis vizsgálatok során már az olyan enyhe agyi károsodásokat és fejlődési rendellenességeket is fel tudtuk fedni, amelyek, bár tüneteket nem vagy alig okoznak, mégis gondos követést igényelnek. Az agy hypoxiás vagy vérzéses jelenségei igen korán detektálhatók, és ezekben az esetekben a folyamat nyomon követése életfontosságú (3, 33).

A leggyakrabban előforduló kórkép a subependymalis vérzés volt. A zalaegerszegi kórházban észlelték a leggyakoribb előfordulást, ami részben a születési körülmények különbözőségével, részben pedig az időszakosan elmaradt K-vitaminos előkezeléssel magyarázható. A vizsgált periódus végére a folyamatos megbeszélések és ellenőrzés hatására az incidencia itt is az átlagos méretűre csökkent *(3. ábra)*.



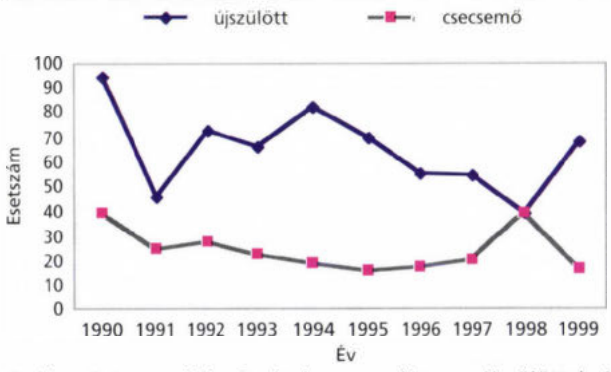
3. ábra: Intracranialis vérzés előfordulása centrumonként, évenként

1. táblázat: Az egyes központokban elvégzett vizsgálatok száma centrumonként, évenként, valamint a talált elváltozások száma évenként

Központ	Év										Összesen (%)	
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999		
Budapest	2102	2141	2052	2347	2140	2045	2258	2337	2763	2239	**22424**	**(43)**
Cegléd	786	1571	1653	1403	1623	1654	1565	1484	1519	1390	**14648**	**(28)**
Zalaegerszeg	1756	1670	1577	1546	1530	1411	1378	1250	1297	1201	**14616**	**(28)**
Összesen	4644	5382	5282	5296	5293	5110	5201	5071	5579	4830	**51688**	
Agyvérzés/ subependimalis vérzés	133	69	99	88	100	84	79	60	52	96	**860**	**(1,66)**
Hydrocephalus	17	6	10	8	30	17	31	33	50	45	**247**	**(0,48)**
Agyi fejlődési rendell.	12	12	4	13	1	12	12	27	5	19	**117**	**(0,23)**
Agyi rendell. összesen	**162**	**87**	**113**	**109**	**131**	**113**	**122**	**120**	**107**	**160**	**1224**	**(2,37)**
Veseagenesia	9	9	12	5	5	9	9	4	3	10	**75**	**(0,15)**
Vesehypoplasia	10	6	2	5	2	4	4	5	2	6	**46**	**(0,09)**
Hydronephrosis	14	20	6	19	9	13	6	14	9	8	**118**	**(0,23)**
Multicystás vese	2	2	1	0	1	2	0	2	3	0	**13**	**(0,03)**
Ureterokele	3	2	1	0	2	1	0	1	0	0	**10**	**(0,02)**
Pyelectasia	152	244	91	170	320	379	257	429	326	400	**2768**	**(5,36)**
Vese-húgyúti fejl. rendell. összesen	**190**	**283**	**113**	**199**	**339**	**408**	**276**	**455**	**343**	**424**	**3030**	**(5,86)**
Mellékvesevérzés	28	41	37	44	23	49	60	51	54	30	**417**	**(0,81)**
Májtumor	2	1	2	0	0	2	0	2	0	0	**9**	**(0,02)**
Lépcysta	2	0	0	2	3	4	5	1	6	2	**25**	**(0,05)**
Ovariumcysta	3	7	14	8	4	1	7	6	3	0	**53**	**(0,10)**
Egyéb											**364**	**(0,70)**
Összesen	**387**	**419**	**279**	**362**	**500**	**577**	**470**	**635**	**513**	**616**	**4758**	**(9,91)**

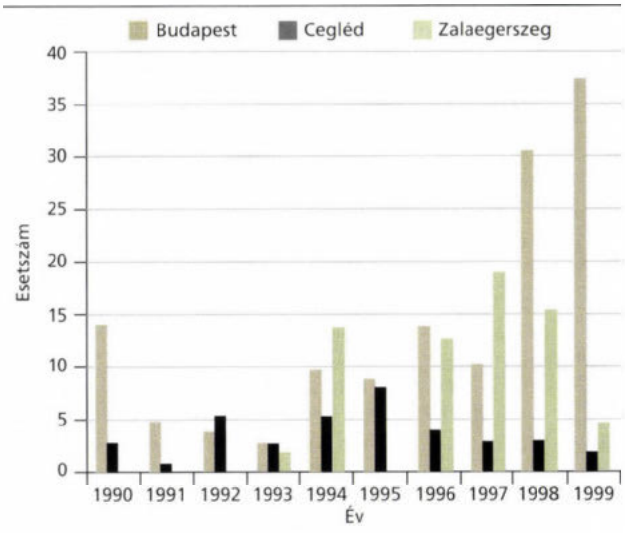
Újszülöttkorban több mint kétszer annyi esetben lehetett intracranialis vérzést kimutatni, mint a későbbi csecsemőkorban. Az anyagban megjelenő kiemelkedő számú intracranialis vérzés a zalaegerszegi csoportban tükrözi azt a tényt is, hogy ez a megyei kórház egyben 1985 óta PIC (Perinatális Intenzív Centrum), ahol sokkal több a szövődményes újszülöttek száma.

A csökkenő esetszám biztosan a gondosabb szülésvezetés és a K-vitamin-prevenció újra-bevezetésének következménye. Ugyanakkor még egyhónapos kor után is 20–40 esetben (25–40%) észlelhető agyvérzés, vagy annak maradványtünete. A korábbi agyi ultrahangvizsgálatok tapasztalata is azt mutatta, hogy még a kisfokú (I-II. típusú) intracranialis vérzés is hónapokig követhető. Az esetek egy részében azt lehetett kimutatni, hogy szövődményesen (enyhe aszimmetria, kisfokú kamratágulat) gyógyul. Az utóbbi években az esetszám ismételt emelkedését mind az ultrahangvizsgálati tapasztalat növekedése, mind a készülékek és a technika fejlődése indokolhatja *(4. ábra)*.



4. ábra: Intracranialis vérzések megoszlása az újszülöttek és csecsemők között évenként

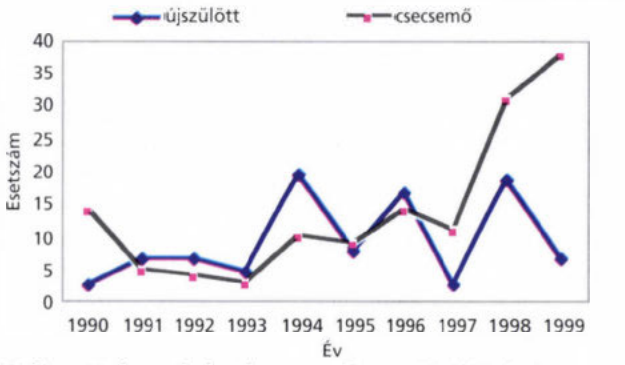
A szűrés időtartama alatt enyhén növekvő számban találtunk hydrocephalusos eseteket *(5. ábra)*.



5. ábra: Hydrocephalus gyakorisága centrumonként, évenként

Az általunk észlelt hydrocephalusok átlagos előfordulási valószínűsége megfelel az országos átlagnak, ami országosan évente kb. 200 shuntbeültetést igényel. Ez természetesen csak az előrehaladottabb esetekben válik szükségessé. Ilyen kórkép előfordulásakor a nyomon követés UH-vizsgálattal csak nyitott nagykutacs jelenlétében lehetséges .

Az újszülöttkorban kezdődő kamratágulatok évenkénti előfordulása konstansnak mondható (átlagosan 10 eset). A csecsemőkori előfordulások gyakoribb kimutatása részben a követés, részben az intézeti profil ilyen irányú alakításának következménye *(6. ábra)*. A csecsemőkori hydrocephalusok 25–50%-a a hosszú távú követés során regrediálhat, de további



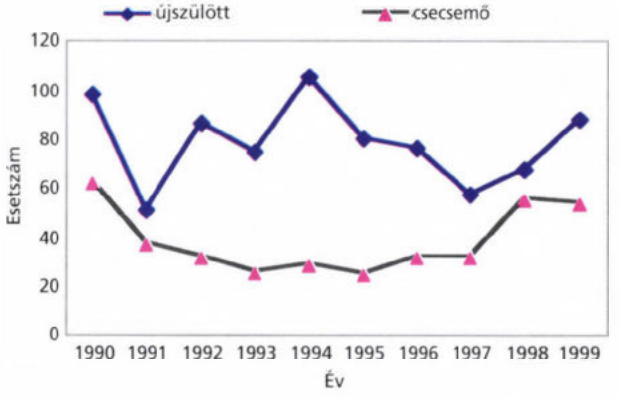
6. ábra: Hydrocephalusok megoszlása az újszülöttek és csecsemők között évenként

25%-a lassú progressziót mutat (10). Ezen esetek időben történő kiszűrése, gyermekgyógyászati, gyermekneurológiai követése és fejlődésneurológiai ellenőrzése szempontjából igen fontos a csecsemőkori agyi szűrővizsgálatok bevezetése. Ugyancsak az első életévben (a nagykutacs bezáródása előtt) van mód a primer jó- vagy rosszindulatú daganatok kiszűrésére, amelyeknek leggyakrabban első tünete a gyorsan növekedő kamratágulat (meningeoma, plexuspapilloma).

Az agyi fejlődési rendellenességek nagy részét a corpus callosum dysgenesis adja, de előfordulnak más kóros esetek is, például a perzisztáló cavum septum pellucidum és cavum vergae, arachnoidealis cysták, Dandy–Walker-szindróma, vena Galeni aneurysma stb. Ultrahangvizsgálattal elég gyakran diagnosztizálható egy- vagy kétoldali plexus chorioideus cysta is, amely azonban gyakran spontán regrediál. A szűrés eddigi utolsó évében, 1999-ben a berendezések technikai fejlődése miatt már sokkal több ilyen esetet tudtunk detektálni, mint a korábbi években, tehát az ilyen jellegű kórképek számának jelentős emelkedése a szűrési statisztikában itt sem az előfordulási gyakoriság valós növekedését tükrözi *(7. ábra)*.

Összehasonlítva az újszülött- és csecsemőkori esetszámot, az arány azonos a vizsgált esetek korspecifikus megoszlásával. Az évente kimutatott több mint ötven eset mindenképpen indokolja a csecsemőkori agyi vizsgálatok elvégzését még a nagykutacs bezáródása előtt.

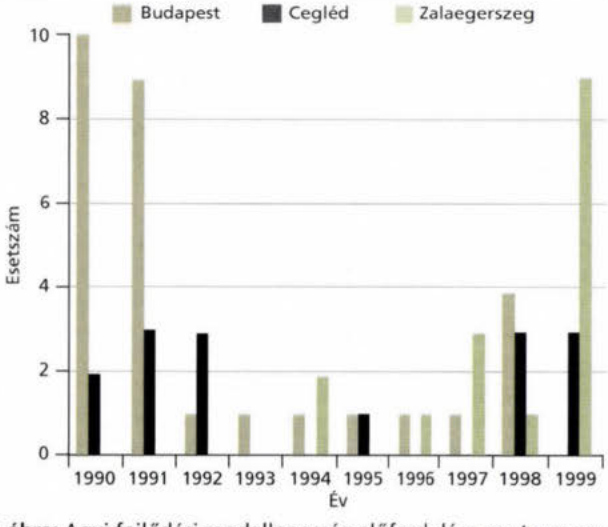
A későbbi életkorban már csak CT- vagy MR-vizsgálattal lehet hasonló információhoz jutni, ami nagyságrenddel nagyobb költséget jelent, nem is beszélve a szükséges altatás nehézségeiről *(8. ábra)*.



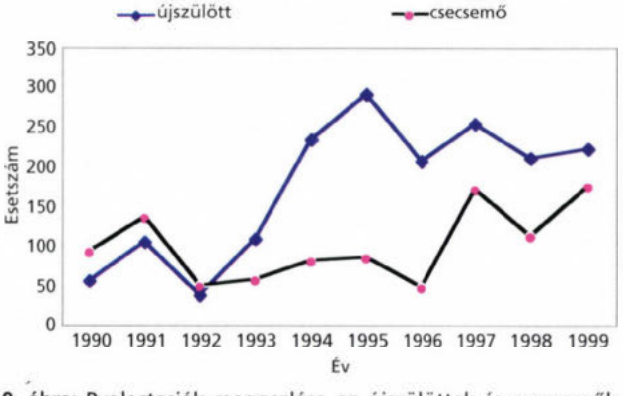
8. ábra: Agyi fejlődési rendellenességek megoszlása újszülöttek és csecsemők között évenként

Saját vizsgálataink a nemzetközi tapasztalattal egyezően azt mutatják, hogy a klinikailag tünetmentes gyermekek esetében is viszonylag nagy számban fordulnak elő veleszületett urogenitalis fejlődési rendellenességek, annak ellenére, hogy a kismamák általában preinatalis szűrésben is részt vettek (2, 5, 12, 13, 23, 32).

A hasi és kismedencei régió ultrahangvizsgálatánál az egész vizsgálati anyagban legnagyobb gyakorisággal a fiatal csecsemőkorban és újszülött korban kimutatott pyelectasia szerepel *(9. ábra)*. Ezen pyelectasiák legnagyobb része átmeneti jellegű, mivel a folyadékháztartás stabilizálódása után, a korai csecsemőkori polyuria és polydypsia megszűnésével az esetek többségében ez is regrediál. Bizonyos esetekben, amikor az elfolyás akadályozott, vagy vesicoureteralis reflux lép fel, műtét is szükségessé válhat. Ezekben az esetekben az állandó nyomon követésen túl nefrológiai vizsgálatot is kell végezni. Azokban a pyelectasiás esetekben, amikor a betegsé-



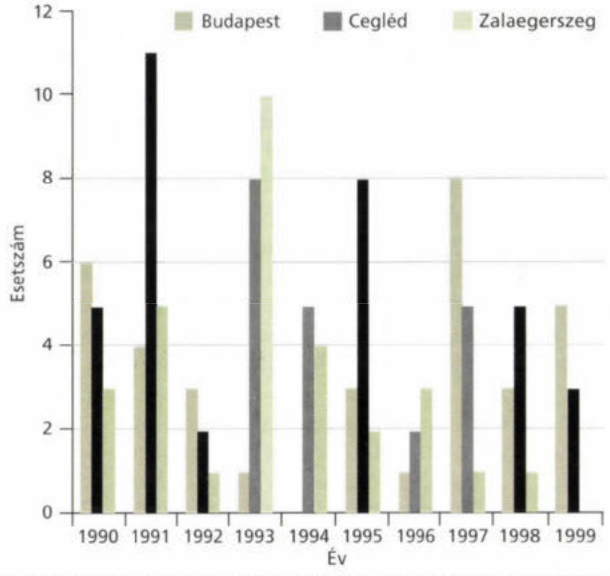
7. ábra: Agyi fejlődési rendellenesség előfordulása centrumonként, évenként



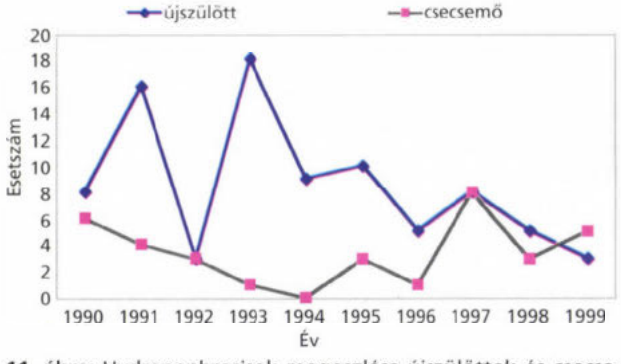
9. ábra: Pyelectasiák megoszlása az újszülöttek és csecsemők között évenként

get már intrauterin diagnosztizáljuk, folyamatos postnatalis kontrollvizsgálatokra van szükség (12, 15). Az újszülött- és csecsemőkori pyelectasiák összehasonlítása 2:1 arányt mutat az újszülöttek rovására, de a csecsemő- és kisdedkori vizsgálatok során kimutatott üregrendszeri tágulat inkább utal kóros állapotra (szűkület, elfolyási akadály), mint az újszülöttkori pyelectasia.

Érdekes párhuzam figyelhető meg a hydronephrosis előfordulása *(10. ábra)* és az újszülött- és csecsemőkori hydronephrosis megoszlása között *(11. ábra)*. A szűrés bevezetésekor észlelt nagyszámú (évente 10–15) újszülöttkori hydronephrosissal párhuzamosan csökkent a kimutatott csecsemőkori esetek száma, aminek magyarázata lehet a javuló praenatalis diagnosztika is. Ennek ellenére saját csecsemőkori anyagunkban is találkoztunk évente átlagosan 5 új esettel.



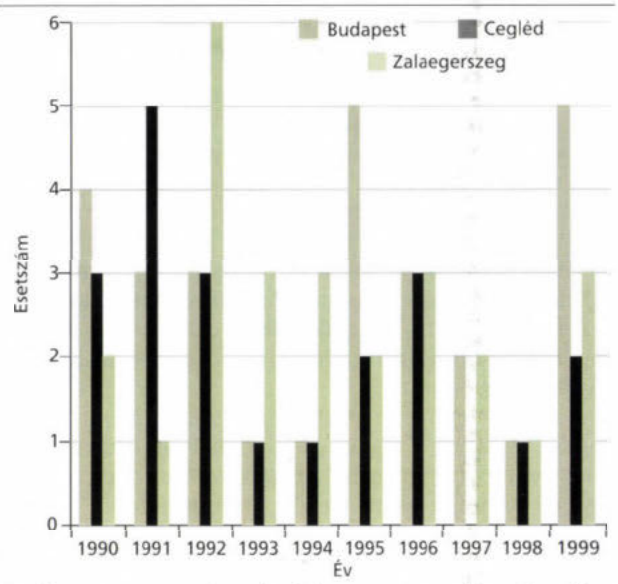
10. ábra: Hydronephrosis előfordulása centrumonként, évenként



11. ábra: Hydronephrosisok megoszlása újszülöttek és csecsemők között évenként

Viszonylag nagy számban figyeltünk meg olyan egyoldalú hydronephrosist, melyeknél később műtétre is sor került. Minél előbb diagnosztizáljuk a hydronephrosist, annál jobb esélye van a rekonstrukciós urológiai műtét sikerének (ilyen lehet például az ureter neoimplantációja, plastica vagy a leszorított uréter felszabadítása), és annál gyorsabban regenerálódik a vese elvékonyodott parenchymája (29).

Az egyoldalú veseagenesia és egyéb vesebetegségek (például patkóvese, dystopias vese) diagnózisa különösen fontos a korai felismerés és a gondozás szempontjából. Az ilyen diagnózis miatt kezelt gyermekek folyamatos ellenőrzés alatt állnak, és így ezeknek a gyermekeknek egész életmódja és életformája hosszú távon is ennek a betegségnek a jegyében alakul *(12. ábra)*.



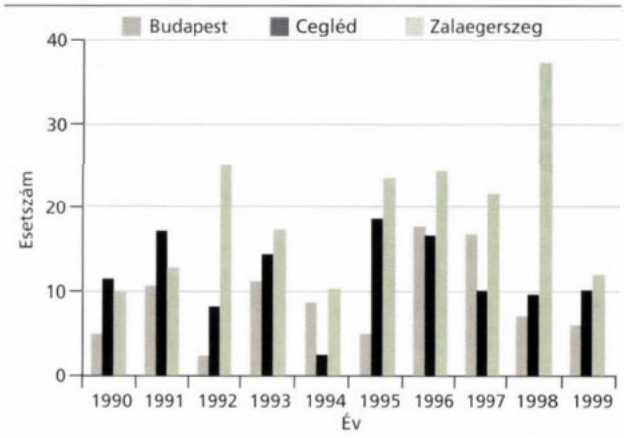
12. ábra: Veseagenesia gyakorisága centrumonként, évenként

A hólyag vetületében kimutatható ureterokele, amely legkönnyebben ultrahanggal diagnosztizálható, 7 esetben fordult elő vizsgálati anyagunkban. Detektálása után viszonylag kis urológiai műtéttel gyógyítható.

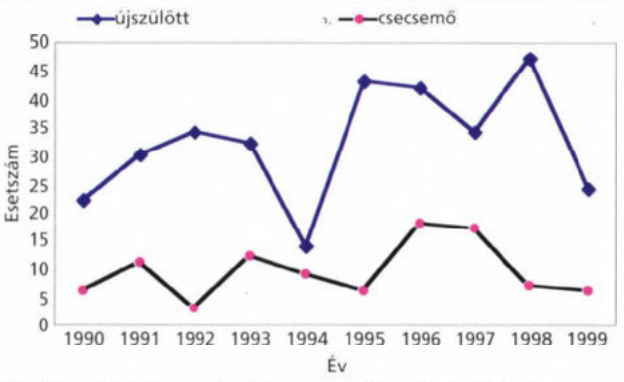
A felismert vese-húgyúti anomáliák közül sok azonnali beavatkozást igényel, a progresszió és a komplikációk megelőzésére a gyermeket gyakran kell hospitalizálni. Az urogenitalis rendellenességek sokáig lehetnek tünetmentesek, azonban kezelés vagy rekonstrukciós műtét nélkül gyakran okozhatnak visszafordíthatatlan, maradandó károsodást.

Egyoldali, kisebb számban kétoldali mellékvesevérzést aránylag nagy gyakorisággal detektáltunk, azonban ezek legnagyobb része spontán felszívódott, és néhány hónap múlva a korábbi kiterjedt vérzések helyén már csak elmeszesedett szövetek voltak észlelhetők (31, 37). A talált elváltozásokat a gyermekosztályok folyamatosan nyomon követték *(13. ábra)*. Évente átlagosan 40 esetet találtunk, amelyek 75%-át újszülöttkorban, 25%-át csecsemőkorban mutattuk ki *(14. ábra)*.

Differenciáldiagnosztikai szempontból kiemelkedően fontos a vérzések megfelelő értékelése, mivel mindenképpen óvakodni kell a szükségtelen biopsziától, esetleges műtéti beavatkozástól. Kiterjedt mellékvesevérzésnél újszülöttkorban a has tapintásakor a bordaív alatt hasi rezisztencia észlelhető. Kisebb vérzés esetén a fizikális lelet negatív, de az



13. ábra: Mellékvesevérzés előfordulása centrumként, évenként



14. ábra: Mellékvesevérzések megoszlása újszülöttek és csecsemők között évenként

ultrahangvizsgálat a vesével összefüggő, kezdetben echomentes terimét mutat. A követés során csökkenő méretű, konszolidálódó, a vérzésben beálló szerkezeti változás kizárja az adott helyen kialakuló tumor (neuroblastoma) jelenlétét. Ez a változás már napokon belül kimutatható, értékelése azonban nagy gyakorlatot igényel, és csak a kontrollvizsgálat során lehet biztosan kimondani, hogy az elváltozás nem tumor, hanem vérzés.

A teljes vizsgálati időszak alatt 5 neuroblastomás esetet találtunk, és ezeket későbbi, más módszerekkel végzett vizsgálatok, majd műtétek is igazolták (20).

A hasi szűrés során újszülöttekben is találtunk epekövet, ha nem is túl gyakran, az egész vizsgálati anyagban 10 esetben (18). Detektálásuk igen fontos, különösen a nyomon követés szempontjából. Ezek ugyan spontán módon is feloldódhatnak, néha minden beavatkozás nélkül (22), azonban ha ez nem történik meg, akkor meg kell fontolni a kövek műtéti eltávolításának lehetőségét is.

Csak igen ritkán találtunk parazitás májat vagy cystás lépet (19, 21).

Szerencsére csak igen kis számban, de csecsemőkben is találtunk szolid tumorokat.

Az egyik legrosszindulatúbb daganatfajta a neuroblastoma, mely az esetek egy részében a fellépő komplikációk következtében már korán metastaticus tüneteket mutat, más esetekben azonban hosszú ideig tünetmentes, és ilyenkor csak szűrés során lehet a nyomára bukkanni (4, 11, 27). A szűrés során nem találtunk azonban Wilms-tumort vagy veleszületett mesoblasticus nephromát.

A csecsemő- és gyermekkori tumorok másik fontos típusa a hepatoblastoma, amely szintén korán diagnosztizálható ultrahangvizsgálattal, és véglegesen ultrahangvezérelt biopsiával és szövettani eljárásokkal igazolható (9). Ezek az onkológiai esetek az újszülöttek és csecsemők ultrahangszűrésének legígéretesebb területei.

A korai detektálás és a szövettani azonosítás lehetővé teszi a radikális cytostaticus kezelést. Ezt követően lényegesen csökken a tumor mérete, amit sorozatos ultrahangvizsgálattal igazolni is lehet. A fibroticus maradék tumorszövet a nemzetközi protokoll szerint végzett hemilobectomiával eltávolítható.

Viszonylag alacsony számban – 25 esetben – találtunk lépcystát (18). Ezek egy része spontán felszívódott, tehát nem volt szükség beavatkozásra, azonban a nyomon követés itt is ajánlott.

Csecsemőknél jóindulatú petefészekcysta is csak kis számban volt kimutatható, amelyek, ha méretük nem haladta meg a 2–3 cm-t, nem igényeltek műtéti beavatkozást. Legtöbbjük regrediált a szoptatási időszak végére, azaz a születést követő 6–9 hónap alatt.

Anyagunkban 53 ilyen esetet regisztráltunk.

Megbeszélés

A terhességi időszakban felfedezett rendellenességek diagnosztikai stratégiája és terápiája igen sokat fejlődött az elmúlt évek során. Ennek ellenére praenatalisan még most is csak a később detektált problémás esetek egyharmadát tudjuk kiszűrni. Ennek ismeretében, valamint a praenatalis szűrés ismert nehézségei miatt egyre nő a postnatalis szűrés fontossága.

Ami a prae- és postnatalis szűrésre vonatkozó irodalmat illeti, nagy praenatalis populáción végzett vizsgálat szerint (33 376 csecsemő) születés után 32 651 csecsemőt találtak normálisnak (98%), míg 725 magzatnál, ill. újszülöttnél volt kimutatható valamilyen rendellenesség, amelyek közül 329 esetet nem tudtak praenatalisan kimutatni. Az összes eset közül 110 halálos volt, míg 398 esetben a túlélés hosszan tartó betegséggel párosult.

Magyarországi vizsgálat során olyan újszülötteknél hasonlították össze a praenatalis és postnatalis diagnózisokat, akiknél születésük után vese-, ill. urogenitalis műtétre volt szükség. Az elemzés azt mutatta, hogy a praenatalis diagnózisok csak kb. 50%-ban jelezték helyesen a meglévő rendellenességet (23, 28).

Magyarországon a terhes nőket a centrumoktól függően 8, 18, 28, és 38. gesztációs héten rutinszerűen vizsgálják ultrahanggal. Az ekkor talált anomáliák általában nem fenyegetik a magzat életét, bár néha egészen komoly műtéti beavatkozást is igényelhetnek.

Rendkívül fontos a terhesség alatt végzett ultrahangvizsgálatokat összehasonlítani a közvetlenül születés után talált eredményekkel, hogy ellenőrizni

tudjuk a praenatalis szűrés megbízhatóságát. Olyan esetekben, amikor a magzatnál bármilyen rendellenesség mutatható ki, okvetlenül szükséges a csecsemő rendszeres ellenőrzése a születés után is.

A hosszú távú követések és az esetek statisztikai elemzése jelentős új információkhoz juttathatja a gyermekgyógyászatot.

Az irodalom szerint az agyi szűrés fontosságáról folytatott vita még nem zárult le (3, 7, 10, 33, 37), de a húgyúti szűrés és a csípődysplasiára vonatkozó szűrés (1, 8, 34, 36) szinte minden fejlett országban kötelező (26). Már a 90-es évek elejétől sok cikk jelent meg az irodalomban mind Magyarországon, mind külföldön, amelyek egyrészt egyes speciális betegségekre irányuló vizsgálatokkal, másrészt pedig általános, több betegségre is kiterjedő, diagnosztikai célú, ill. szűrő jellegű vizsgálatokkal foglalkoznak.

1991 és 1993 között sok közlemény látott napvilágot, elsősorban újszülöttek vese- és húgyúti rendellenességeivel (pl. reflux) kapcsolatosan (16, 17, 23, 29, 32). Egy 493 csecsemő és kisgyermek vizsgálatán alapuló elemzés során úgy találták, hogy a vese ultrahangvizsgálata önmagában nem megbízható technika a vesicoureteralis reflux kizárására (5).

Hasonlóképpen negatív eredményre vezetett *Scott, Lee és munkatársainak* munkája (32), akik korrelációt kerestek az újszülöttkori ultrahangvizsgálatok és a 3 évvel későbbi ellenőrzés adatai között, de ilyen összefüggést nem találtak.

Az újszülött- és csecsemőkorban az agy ultrahanggal végzett szűrővizsgálata igen nagy jelentőségű, mivel az intracranialis vérzések diagnózisa már az első élethéten felállítható (33). *Berger és mtsai* 5286, 5–8 napos újszülött szűrésekor összefüggést kerestek a veleszületett intracraniális vérzések előfordulása és súlyossága, valamint a születés körülményei között (3). Azt találták, hogy a leggyakrabban előforduló kórkép a periventricularis és intraventricularis vérzés, amely az összes eset 3,6%-ában fordult elő. A szerzők fordított arányosságot találtak ezen kórkép előfordulása és a gestatiós kor között. A vérzés a 24. és 30. gestatiós hét között született koraszülöttek 50%-ában fordult elő, míg ez az érték a 38. és 43. gestatiós héten született újszülöttek esetében 1,5%-ra esett vissza. A koraszülöttek körében ugyancsak összefüggést találtak a 1,5 és 10 perces Apgar-értékek és a vérzések előfordulása, ill. súlyossága között. Ennek a szűrésnek a fontosságát az is indokolja, hogy a peri/intracranialis vérzéssel született csecsemők nagy részénél semmilyen klinikai tünetet nem észleltek.

Tekintettel a koraszülöttek nagyobb veszélyeztetettségére, a 28. és 32. hét között született csecsemők esetében az agy szűrővizsgálata 24–48 órás korban elengedhetetlen, mivel ennek segítségével tudjuk az esetleges intracranialis vérzést vagy hypoxiát detektálni (7).

1995-ben alapvető közlemény jelent meg az újszülöttek mellékvesevérzésére vonatkozóan: 8374 újszülött szűrővizsgálata 16 mellékvese-vérzéses esetet detektáltak (1,9 ezrelék) (37).

A mellékvesevérzés egészen a legutóbbi időkig csak *post mortem* diagnózis volt. Az ultrahangszűrés eredményeként lehetővé vált a korai felismerés is (17, 31). Megfigyelték, hogy ennek a kórképnek számos esetben nincs klinikai tünete, sőt, gyakran spontán módon is gyógyul, így semmi beavatkozásra nincs szükség. A mellékvese-elégtelenségre vezető kétoldali mellékvesevérzés még ma is viszonylag ritka kórképnek számít. Anyagunkban mindössze néhány ilyen eset szerepelt.

Tudomásunk szerint a nemzetközi irodalomban csak néhány szűrési program található, amelyek azonban általában speciális betegségek felfedezésére szolgálnak, és nem olyan általános diagnosztikai jellegűek, mint a mi célkitűzésünk volt. Ilyen speciális program például Japánban a neuroblastoma kiszűrésére (4, 11), valamint Angliában *Powell és mtsai* tanulmánya (26). A szerzők azonban úgy találták, hogy a neuroblastoma korai észlelésére a rendelkezésre álló biokémiai módszerek érzékenyebbek. Neuroblastomát írnak le magyar szerzők is, amelyet a szűrési program folyamán találtak (19).

Az ultrahangszűrés célszerűségével kapcsolatban felmerülő másik kérdés a költség-haszon problémaköre (4). Bár nem állnak rendelkezésre precíz hazai gazdasági adatok, az ultrahangvizsgálatok költség/haszon arányának durva becslése a következő adatok alapján válik lehetővé: egy 4 éves időszakban (1993–1996) az Országos Egészségbiztosítási Pénztár támogatta a tízéves programot. Ennek a programnak a végrehajtásához nem volt szükség külön személyzetre, mivel az ultrahangvizsgálatokat vagy ambuláns klinikán, vagy pedig kórházakban, jól képzett, legalább kétéves gyakorlattal rendelkező neonatológusok, gyermekradiológusok végezték. Az OEP egy vizsgálatsorozatra (agy, hasi és kismedencei szervek) 2500 Ft-ot fizetett ki. Ezt az összeget a német pontrendszer alapján számolták ki, ami a költségeknek csak töredékét fedezi. Az ultrahangvizsgálat ráfordításával összehasonlításképpen megemlíthetjük, hogy az urogenitalis tractusban végrehajtott rekonstruktív sebészeti eljárások költsége átlagosan mintegy 250 000 Ft, míg egy évekig tartó dialíziskezelés vagy veseátültetés kb. 2 500 000 Ft. Tehát a szűrés általános bevezetésével jelentős költségmegtakarítás érhető el.

Az Egyesült Királyságban megszervezték az újszülöttkori csípődysplasia szűrővizsgálatát (8, 36), és ezt a gyakorlatot néhány német kórházban is bevezették (1, 24). Mint már említettük, Magyarországon ortopédiai szakemberek egyes régiókban alkalmaznak szűrőprogramot erre a kórképre, de mivel csak a csípő vonatkozásában végzik a vizsgálatokat, általános szűrőprogramunkba nem építhettük be eredményeiket.

Jójárt és Kovács (15) 7057, a ceglédi kórházban született újszülött hasi és kismedencei szűrővizsgálatának eredményeit elemezve azt találta, hogy a vizsgált csecsemők 6,1%-ában volt kimutatható pyelectasia, de a néhány hónap múlva végzett kontrollvizsgálatok során az esetek 86,3%-ában ennek már nyomát sem találták. A maradék 54 esetben a tünetek egyre nyilvánvalóbbá váltak, és 8 esetben vesicoureteralis reflux volt megfigyelhető. Hat, pyelectasiával született gyermeknél később pyelonephritist

mutattak ki. Azoknál a csecsemőknél, akiknél közvetlenül születésük után nem észleltek pyelectasiát, később nem alakult ki hydronephrosis.

Az Egyesült Királyságban *Scott és mtsai* (32) 1061, 1986-ban született újszülött csecsemőn végzett húgyúti ultrahangszűrést. Közülük 24 esetben találtak húgyúti fertőzést, és további 3 esetben a hároméves kontrollvizsgálatok során ureterrefluxot mutattak ki, bár újszülöttkorban az ureterek nem voltak tágultak. A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy az újszülötteket nem érdemes uréterreflux szempontjából szűrni, bár hozzáteszik, hogy egyéb veserendellenességek jól detektálhatók ultrahangvizsgálat segítségével.

Ezzel szemben német szerzők (2) arról számolnak be, hogy kétéves korú gyermekek szűrő vizsgálata során minden olyan esetet ki tudtak mutatni ultrahanggal is, amelyet kontrasztanyagos retrográd cystoureterographiaval (VCUG) már detektáltak.

Következtetések

Az elmondottakból világossá válik, hogy a praenatalis szűrés egyre szélesebb körű elterjedése ellenére sem válik feleslegessé az újszülöttek és csecsemők szűrővizsgálata, hiszen nem minden esetben lehet a később megjelenő, sőt, az esetlegesen már meglévő kóros elváltozásokat intrauterin is diagnosztizálni.

A másik fontos következtetés, hogy az újszülöttkori ultrahang-szűrővizsgálat elterjedésével csökken azoknak a rendellenességeknek késői észlelése a későbbi gyermekkorban, amelyeknél fontos a korai beavatkozás, és így a csecsemő gyorsabban és teljesebben gyógyulhat (hydrocephalus, hydronephrosis, neoplasma).

Újszülött és csecsemőkori szűrővizsgálatok összevetése alapján kijelenthetjük, hogy a csecsemőkori szűrés elsősorban abban az esetben szükséges, ha erre újszülöttkorban nem került sor, de minden olyan esetben is érdemes a kontrollvizsgálatot elvégezni, amikor ezt az élettani vagy kórélettani folyamatok indokolják.

Kisfokú eltérés esetén, amikor az első vizsgálat alapján még nem lehet egyértelmű véleményt alkotni, a későbbi ismételt vizsgálatok segíthetik a pontos diagnózis felállítását. Az újszülött-, illetve csecsemőkori vizsgálatok eredményei és dokumentációja segít a később kialakuló kórképek helyes megítélésében.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki mindazoknak a kollégáknak, akik a három centrumban részt vettek a szűrésben, elsősorban Gasztonyi Vince dr.-nak, Kodela István dr.-nak, Vattay Gábor dr.-nak, Buzogány Mária dr.-nak, Salamon Anett dr.-nak és Szeglet Péter dr.-nak a Zala megyei Kórházból, valamint Nagy Gábor dr.-nak és Kovács Zsolt dr.-nak a ceglédi Toldy Ferenc Kórházból.

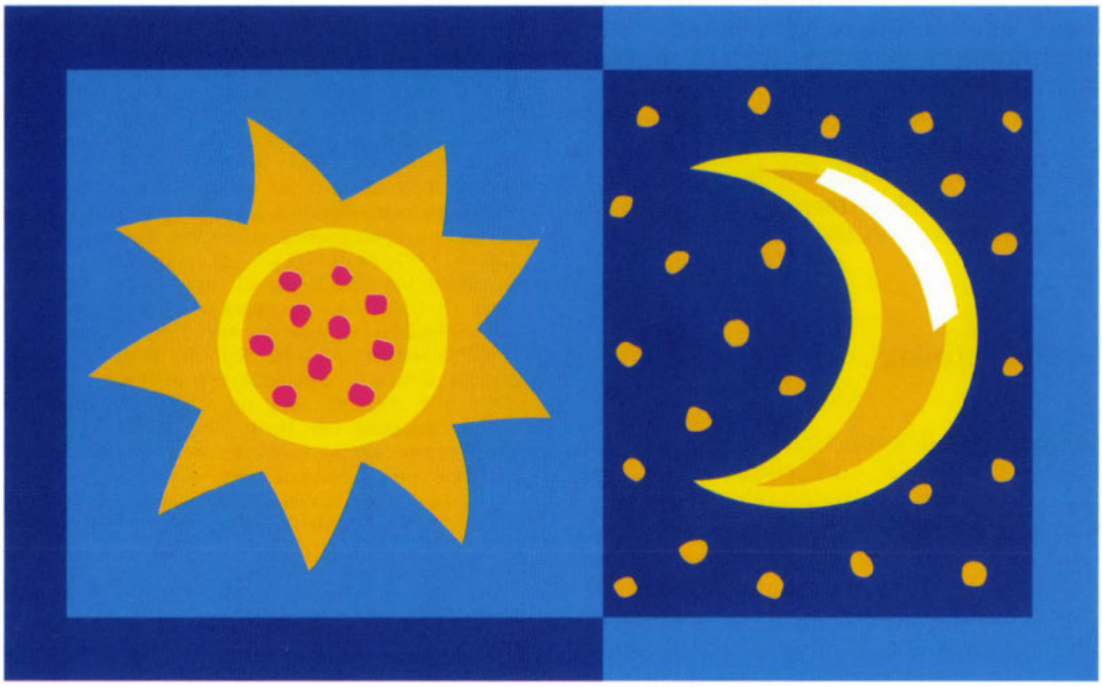
IRODALOM: 1. *Abderhalden, R. és Amat, M.:* Früherfassung der Hüftgelenkdysplasie im Neugeborenenalter. Mschr Kinderheilk. 1991, *139*, 471-475. – 2. *Alzen, G., Wildberger, J. E., Müller-Leisse, C. és mtsa:* Ultrasound screening of vesico-uretero-renal reflux. Klin. Paed., 1994, 178-180. – 3. *Berger, R., Bender, S., Sefkow, S. és mtsai:* Peri/intraventricular haemorrhage: a cranial ultrasound study on 5286 neonates. Eur. J. Obstet. Gynacol. Reprod. Biol., 1997, *75*, 191-203. – 4. *Bessho Fumio, B., Hashizume Kohio, H., Toshio Nakaja, T. és mtsai:* Mass screening in Japan increased the detection of infants with neuroblastoma without a decrease in cases in older children. J. Paed., 1991, *119*, 237-241. – 5. *Blane, C. E., diPietro, M. A., Zerin, J. M. és mtsai:* Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. J. Urol., 1993, *150*, 752-755. – 6. *Boyd, P. A., Chamberlain, P., Hicks, N. R.:* 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. Lancet, 1998, *352*, 1577-1581. – 7. *Chess, P. R., Chess, M. A., Manuli, M. A. és mtsai:* Screening head ultrasound to detect intraventricular haemorrhage in premature infants. Pediatr. Radiol., 1997, *27*, 305-308. – 8. *Dezateux, C., Godward, S.:* Evaluating the national screening program for congenital dislocation of the hip. J. Med. Screen, 1995, *2*, 200-202. – 9. *Harmat, G., Kerényi, I., Székely, E. és mtsa:* Examination and interventional ultrasound examination in children. J.E.M.U., 1998, *19*, 153-154. – 10. *Harmat, G, Paraicz, E., Szénasy, J.:* Ultrasound Control of Progressive Hydrocephalus in Infancy. Child's Brain, 1984, *11*, 230-241. – 11. *Hirata Tsuneo, H., Hideki Tatara, H., Zaizen, Y. és mtsai:* Role of ultrasound in managing neuroblastoma detected by mass screening: a proposed ultrasonographic grading for children with neuroblastoma. J. Clin. Ultras., 1995, *23*, 305-313. – 12. *Jójárt, G., Kovács, Z.:* Pyelectasia in newborn. Int. Urol. Nephrol., 1996, *28*, 273-282. – 13. *Jójárt, Gy., Nagy, G.:* Újszülöttek ultrahang szűrővizsgálata. Orv. Hetil., 1996, *137*, 623-627. – 13. *Jójárt, G., Seres, É.:* Supernumarary nipples and renal anomalies. Int. Urol. Nephrol., 1994, *26*, 141-144. – 14. *Jójárt, Gy., Kovács, Zs.:* Újszülöttkori pyelectasia. Gyermekgyógyászat, 1995, 572-577. – 15. *Jójárt, Gy., Seres, É.:* Polythelia és vesefejlődési rendellenesség. Orv. Hetil., 1992, *133*, 1755-1762. – 16. *Jójárt, Gy., Nagy, G., Pásztor, J. és mtsa:* Hypadreniával járó újszülöttkori kétoldali mellékvesevérzés Orv. Hetil., 1992, *133*, 1179-1181. – 17. *Jójárt, Gy.:* Veleszületett epekő. Orv. Hetil., 1995, *136*, 67-70. – 18. *Jójárt, Gy.:* Újszülöttkori lépcysta. Orv. Hetil., 1995, *136*, 425-427. – 19. *Jójárt, Gy., Bodánszky, H.:* Ultrahang szűrővizsgálattal észlelt újszülöttkori neuroblastoma. Orv. Hetil., 1993, *134*, 971-974. – 20. *Jójárt, Gy., Verebély, T.:* Újszülöttkori primer máj-cysta. Orv. Hetil., 1992, *133*, 2101-2102. – 21. *Keller, M. S., Markle, B. M., Laffey, P. A. és mtsai:* Spontaneous resolution of cholelithiasis in infants. Radiology, 1985, *157*, 345. – 22. *Kis, É., Verebély, T., Máttyus, I. és mtsa:* A pre- és postnatalis ultrahangvizsgálat jelentősége az újszülöttkori hydronephrosisban. Orv. Hetil., 1991, *132*, 1927-1930. – 23. *Klapsch, W., Tschauner, C., Graf, R.:* Sonographisches Neugeborenen-screening. Analyse der Jahre 1986–1988 und Vergleich mit dem Zeitraum 1977–1979. Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. 1992, *130*, 512-514. – 24. *Lábádi, L., Tuksa, Á., Tekulics, P.:* Csecsemők ultrahangos szűrővizsgálatával szerzett tapasztalataink. Gyermekgyógy., 1993, 482-487. – 25. *Leonhardi, A., Reither, M.:* Ultraschallscreening für Neugeborene. Nutzen und Bedeutung in der Routinediagnostik. Klin. Paed., 1993, *205*, 383-388. – 26. *Powell, J. E., Estéve, J., Mann, J. R. és mtsai:* Neuroblastoma in Europe: differences in the pattern of disease in the UK. Lancet, 1998, *352*, 682-687. – 27. *Pusztai, G., Jójárt, Gy.:* Terhességi és újszülöttkori ultrahang szűrővizsgálatok eredményének összehasonlítása. Magyar Nőorvosok Lapja, 1994, *57*, 417-419. – 28. *Rubecz, I., Kodela, I., Gasztonyi, V. és mtsa:* Vese fejlődési rendellenességek újszülöttkori szűrővizsgálata. Klasszikus diagnosztika, rizikócsoport és rutinszűrés. Orv. Hetil., 1991, *132*, 585-589. – 29. *Rubecz, I., Kodela, I., Gasztonyi, V. és mtsai:* Gyermekkorban felfedezett renális fejlődési rendellenességek diagnosztikus és terápiás változásai. Orv. Hetil., 1989, *130*, 1219-1224. – 30. *Rubecz, I., Gasztonyi, V., Szauer, E. és mtsa:* Újszülöttkori mellékvesevérzés. Orv. Hetil., 1989, *130*, 2519. – 31. *Scott, J. E. S., Lee, R. E. J., Hunter, E. W. és mtsai:* Ultrasound screening of newborn urinary tract. Lancet, 1991, *338*, 1571-1573. – 32. *Soni, J. P., Gupta, P. D., Soni, M. és mtsai:* Ultrasonic diagnosis of intracranial haemorrhage in high risk neonates. Indian Paed., 1995, *32*, 453-60. – 33. *Ulveczky, E.:* Congenitalis csípődysplasia ultrahang szűrővizsgálata. Orv. Hetil., 1992, *133*, 1481-1483. – 34. *Váradi, V.:* Ultrahangszűrés az újszülöttkorban. Gyermekgyógy., 1999, 607-612. – 34. *Walter, R. S., Donaldson, J. S., Davis, C. L. és mtsai:* Ultrasound screening of high-risk infants. A method to increase early detection of congenital dysplasia of the hip. Am. J. Dis. Child, 1992, *146*, 230-234. – 35. *Zlata, F.:* Ultrasound in screening for neonatal adrenal hemorrhage. Am. J. Perinatal., 1995, *12*, 363-366.

(Harmat György dr., *Budapest*, Madarász u. 22-24. 1131)

Neupogen®

filgrastim

G-CSF



Az optimális kemoterápia támogatására...

NEUPOGEN®

30 millió NE és 48 millió NE/0,5 ml injekció előretöltött fecskendőben, valamint sc./iv. injekció

Rövidített alkalmazási előirat:

Hatóanyag: G-CSF (humán granulocytakolónia-stimuláló faktor). Filgrastimum 300 mikrogramm (30 millió NE), 480 mikrogramm (48 millió NE). **Javallatok:** A neutropenia időtartamának és a lázas neutropenia előfordulásának csökkentésére, rosszindulatú folyamatok miatt citotoxikus kemoterápiában részesülő betegeken, valamint őssejtek csontvelőből perifériás vérbe történő mobilizálására. **Ellenjavallatok** A készítménnyel szembeni túlérzékenység, Kostmann szindróma. **Adagolás és beadási mód:** Szokásos citotoxikus kemoterápia esetén az ajánlott adag 0,5 millió NE (5 mikrogamm)/ttkg/nap. Myeloablatív terápiát követő csontvelő átültetés esetén az ajánlott kezdő dózis 1,0 millió NE (10 mikrogramm)/ttkg/nap 30 perces iv. infúzióban, vagy egyszeri sc. injekcióban adva. Az első adag injekció nem adható be a citotoxikus terápiát vagy a csontvelőtranszplantációt követő 24 órán belül. A neutrofil mélyponton történt túljutás után a Neupogen napi adagját a neutrofil válaszhoz igazodva kell meghatározni. **Mellékhatások:** A leggyakoribb mellékhatás az általános csont- és izomfájdalom. Részletesen lásd az alkalmazási előiratban. **Gyógyszerkölcsönhatás:** A citosztatikus kezelés napján alkalmazott Neupogen biztonságossága és hatékonysága nem ismert. 5-fluorouracillal együtt adva a neutropenia súlyosbodhat. **Figyelmeztetés:** A Neupogen biztonságosságára terhes nőkön és szoptatás ideje alatt nincs adat. **Eltarthatóság:** 2 év 2-8 °C-on. **Csomagolás:** 5 db 1 ml-es ampulla (30 millió NE) és 5 db 1,6 ml-es ampulla (48 millió NE), valamint 5x0,5 ml előretöltött fecskendő + 5x1db steril injekciós tű (30 millió NE és 48 millió NE). **Gyártja:** F. Hoffmann - La Roche Ltd. OGYI eng.sz.: 1908/41/2000.

Részletesen lásd az alkalmazási előírást.

További információval rendelkezésre áll:

Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

Roche

Az iker-iker transzfúzió szindróma kórtana és terápiás lehetőségei

Marton Tamás dr., Hruby Ervin dr., Hajdú Júlia dr. és Papp Zoltán dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar,
I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Papp Zoltán dr.)

Bevezetés: Az iker-iker transzfúzió szindróma a monochorialis ikerterhességek rettegett szövődménye. Kialakulása esetén a perinatalis mortalitás kezelés nélkül közel 100%-os, mely megfelelő terápiával 20–50%-ra csökkenthető. Patológiai alapját a méhlepényben kialakuló arteriovenosus anastomosisok képezik, melyek keringési eltéréseket, polyhydramniont, a recipiens magzatban hypertoniát és az ikrek között súlydiscordantiát eredményeznek. *Célkitűzés:* Klinikánk fetopatológiai anyagában az iker-iker transzfúzió szindróma ultrahang- és patológiai tüneteinek azonosítása. *Betegek és módszer:* A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Fetopatológiai Laboratóriumában hat iker-iker transzfúzió szindróma miatt megszakadt terhességből származó ikerpár méhen belüli ultrahangvizsgálatát, illetve később patológiai feldolgozását végezték. *Eredmények:* Mind az ultrahangvizsgálati eredmények, mind a patológiai lelet a recipiens magzat hypertoniájára utalnak, négy magzatnak volt pulmonalis stenosisa. *Következtetés:* A rossz prognózisú kórkép túlélése jelentősen javítható ismételt amniocentesissel, a két placentafelet összekötő erek lézerablatiójával, szelektív feticidummal vagy az elválasztó membrán fenestratiójával, mert ezzel megelőzhető az iker-iker transzfúzió szindróma klinikai és patológiai következményeinek kialakulása.

Kulcsszavak: iker-iker transzfúzió szindróma, monochorialis ikrek, súlydiscordantia, tehermentesítő amniocentesis, magzati hypertonia

Pathophysiology and therapeutic approaches of the twin-twin transfusion syndrome. *Introduction:* Twin-to-twin transfusion syndrome is a threatening consequence of monochorionicity. Without therapeutic intervention it has approximately a 100% mortality rate, but due to therapeutic efforts it improved dramatically to about 20–50% mortality. It is caused by arteriovenosus anastomoses within the placenta, that causes hormonal changes, polyhydramnios, hypertension of the recipient and weight discordance. *Aims:* Detection of ultrasonographic and pathologic consequences of twin-to-twin transfusion syndrome. *Patients and methods:* Ultrasonographic and pathologic findings of six twin pairs were analysed with the common feature of twin-to-twin transfusion syndrome. *Results:* Ultrasonographic and pathologic results were suggestive for fetal hypertension in all recipients and pulmonary stenosis in four of them. *Conclusion:* The prognosis of twin-to-twin transfusion syndrome can be improved significantly with serial amnioreduction, amniotic fenestration, laser ablation of connecting vessels or selective fetocidium. Proper therapy prevents the development of the serious clinical and pathological consequences of twin-to-twin transfusion syndrome.

Key words: twin-to-twin transfusion syndrome, monochorionic twins, weight discordance, amniocentesis, fetal hypertension

Az iker-iker transzfúzió szindróma (twin-to-twin transfusion syndrome, továbbiakban: TTTS) egypetéjű, monochorialis ikerterhességekben a perinatalis mortalitás jelentős részéért felelős. Kevés kivételtől eltekintve monozygoticus, monochorialis, diamnioticus ikerterhességekben fordul elő, de megfigyeltek már dichorialis ikerterhességben is TTTS-t (42). A kórkép hátterében az áll, hogy a két iker keringési rendszere placentaris anastomosisok útján kapcsolatban áll egymással. Ha a keringési egyensúly megbomlik, létrejön a TTTS. A modern terápiás lehetőségek révén a kórkép prognózisa jelentősen javult az elmúlt évek során: a korábbi majdnem 100%-os magzati veszteséget sikerült 20–50%-ra leszorítani (10).

Rövidítések: TTTS (twin-to-twin transfusion syndrome) = iker-iker transzfúzió szindróma; # = ikerpár

Klinikai kép és prognózis

A TTTS általában a második trimeszter során jelentkezik monochorialis ikerterhességekben. A betegség lefolyása alapján megkülönböztetünk akut és krónikus kórképet. Az akut TTTS-en főként a szülés közben kialakuló formát értjük, amikor az egyik magzat a másikhoz képest hyper- vagy hypovolaemiássá és anaemiássá, vagy éppen plethorássá válik a szülés kapcsán. A kórkép ellátása főként neonatológiai kérdés. Akut TTTS létrejöhet még a krónikusan fennálló TTTS akuttá válása révén is.

*Krónikus iker-iker transzfúzió szindróma*ról klasszikusan, neonatológiai szempontból akkor beszélünk, ha jelentős súly- és hemoglobindiscordantia (20%-nál, illetve 5 g%-nál nagyobb) van az ikrek között (38). Ez a definíció azonban nem állja meg teljes

mértékben a helyét, mivel méhen belül a magzatok között szignifikáns haemoglobinkülönbség nem észlelhető (11, 44). Emiatt inkább a kórkép ultrahangvizsgálati jelek alapján történő megítélése és a magzatok élettani funkcióinak vizsgálata játszik fő szerepet. A TTTS mindig polyhydramnionnal jár. *Quintero és mtsai* a következő stádiumbeosztást javasolják TTTS esetén (39):

I. stádium: a donor húgyhólyagja látható,
II. stádium: a donor húgyhólyagja nem látható, de a magzat keringési paraméterei nem kritikusan rosszak,
III. stádium: kritikusan rossz keringési paraméterek,
IV. stádium: hydrops a recipiens magzatnál,
V. stádium: egyik vagy másik magzat elvesztése.

Polyhydramnion – „stuck twin jelenség": TTTS-ben a leggyakoribb klinikai tünet a gyakran rapid módon növekvő polyhydramnion. Míg a recipiensnél az extrém mennyiségű magzatvíz okoz problémát, addig a donort anhydramnion jellemzi (a kórképet ezért több szerző oligohydramnion-polyhydramnion szekvenciának nevezi). A donort a recipiens feszülő magzatburka odaszorítja az uterus falához (ezért nevezik ezt a klinikai állapotot stuck twin jelenségnek). Amennyiben hosszú ideig áll fenn az anhydramnion a donornál, fenotípusosan Potter-szekvencia alakul ki, contracturákkal, tüdőhypoplasiával és Potter-faciessel. A donorra feszülő magzatburok egyébként különösen nehézzé teszi az elválasztóburok megítélését, és gyakran tévesen monoamnialisnak ítélik meg a terhességet.

A stuck twin jelenség hátterében a donor magzat csökkent vizeletkiválasztása áll. Emiatt a donor húgyhólyagja is kevéssé látható, ez egyben jelzője a TTTS mértékének is.

A kórkép klinikai megítélése kulcsfontosságú, és nagyon lényeges felismerni, hogy mikor szükséges akut szülészeti beavatkozás. A kórkép rosszabbodása során a recipiensben a romló keringés jeleként hydrops jelentkezik, majd pedig a magzat elhal. Rendszerint a tovább élő donor magzat élete is veszélyben forog. Az életben maradó iker a keringésüket összekötő anastomosisokon keresztül „elvérzik" az elhalt (vagy moribund) iker alacsony vérnyomású keringési rendszerébe. Eddig jórészt megmagyarázhatatlan okok miatt, gyakran még az egyik magzat elhalása előtt a másikban szervi károsodások jöhetnek létre (agy, vese, szív, bőr), a sürgősen elvégzett császármetszés ellenére is (6). A szervi károsodások létrejöttében a hyperviscositas talaján kialakuló mikrocirkulációs zavarnak és a vérveszteség miatt kialakuló hypovolaemiának, hypotensiónak és következményes hypoxiának tulajdonítanak jelentőséget. A legveszedelmesebb következmény a hypoxiás alapon létrejövő agykárosodás (cerebral palsy, melynek morfológiai háttere periventricularis leukomalatia, azaz a magzati agyban a fehérállomány károsodása). *Pharoah és mtsai* az összes angliai és walesi, 1993–1995 között világra jött ikert vizsgálták. Az egypetéjű és kétpetéjű ikrek közötti különbséget vizsgálva azt találták, hogy azokban az ikerterhességekben, ahol az azonos nemű ikrek közül halt meg az egyik, a túlélő iker agykárosodásának előfordulása szignifikánsan nagyobb volt (9,5 %), mint azokban az ikerterhességekben, amelyekben az ikrek különneműek voltak (2,9 %). Tehát az egyik iker elhalása kapcsán a két iker közötti érösszeköttetésnek van vagy lehet szerepe az agykárosodás létrejöttében (35).

Patológiai/patofiziológiai háttér

A két magzat közötti érösszeköttetés normálisan is megfigyelhető monochorialis magzatok esetén (41), de ha a keringés egyensúlyban van, ez nem befolyásolja a terhesség végső kimenetelét. A monochorialis ikerterhességek mintegy 15%-ában alakul ki TTTS (15, 45). Az anastomosisok lehetnek felszínes arterioarteriosus vagy venovenosus összeköttetések, ekkor a placenta magzati felszínén láthatók az erek, melyek összekötik a két iker keringési rendszerét. Ismeretesek mély anastomosisok is, ezek általában arteriovenosusak, megosztott cotyledónak is nevezhetjük őket. Az arterioarteriosus anastomosisokat 85% szenzitivitással és 97,3% specificitással lehet megítélni TTTS-szindróma esetén színkódolt Doppler-ultrahangvizsgálat segítségével (47). Az arterioarteriosus összeköttetés protektív hatású a TTTS kialakulása szempontjából, de arteriovenosus összeköttetések esetén a kórkép 78%-ban kialakul. A súlydiscordantia szignifikáns összefüggést mutat a placenta területi megosztásával (12). Perfúziós vizsgálatok arra utalnak, hogy – érdekes módon – a középső trimeszterben jelentkező TTTS esetén a placentában szigifikánsan kevesebb anastomosis van, mint TTTS nélküli monochorialis ikerterhességekben, mely utóbbiakban kiegyensúlyozott, multiplex érösszeköttetés található (5). Ezen kívül úgy tűnik, hogy a felszíni anastomosisok kiegyenlítő hatásúak a mély anastomosisokban létrejött egyensúlyzavarral szemben. Ez azt is megmagyarázhatja, hogy a feszülő polyhydramnion drainálása miért javít a terhesség állapotán (nem csak csökkenti az uterus feszülését, hanem megszűnik a kompenzáló felszíni erek kompressziója is).

A TTTS érösszeköttetéseken alapuló magyarázata dinamikus modellt kínál. A megosztott cotyledo a monochorialis ikerterhességek esetén fiziológiás jelenség, eredete a korai embryonalis korra nyúlik vissza. A vér az a. umbilicalis felől a nyomásgrádiensnek megfelelően szétoszlik a cotyledo kapilláris rendszerében, majd a vérnyomásviszonyoknak megfelelően távozik a vénákon át. Az arteriovenosus keringés zavara (arteriovenosus shuntök) szinguláris terhességben is okozhatnak hemodinamikai zavarokat (lásd például vena Galeni aneurysma vagy nagyméretű chorangioma). Monochorialis ikerterhességekben addig nem jelentkezik TTTS, amíg hemodinamikai egyensúly van a megosztott cotyledókban. Az egyensúlyi állapot megengedi, illetőleg az egyensúlyi állapotnak része a kétirányú anastomosisokkal bíró cotyledo. Az arteriovenosus shunt igazából nem oka a feto-fetalis transzfúziónak, hanem következmény a megosztott cotyledón belül,

mely úgy alakul ki, hogy az egyik ikerből jövő artériából a másik ikerhez futó (közeli?) vénába vezető direkt véráramlási útvonal választódik ki. Érdekes módon kevesebb arteriovenosus anastomosist találtak TTTS esetén, mint TTTS nélküli monochorialis ikrekben, ugyanis a többszörös közös cotyledo és arteriovenosus anastomosis esetén a különböző cotyledóban lévő áramlási irányok kompenzálják egymást, és dinamikus egyensúlyi állapot jön létre (5).

A recipiens magzat hypertrophiás, míg a donor hypotrophiás. A praenatalis megfigyelések egybehangzóan szívmegnagyobbodást írnak le a recipiens ikernél (14, 17, 40, 46, 51).

Egyes feltételezések szerint a TTTS kialakulásának hátterében a recipiens emelkedett endothelin-1 koncentrációja állhat (2). Ez egyszerre magyarázná a szívizom-hypertrophiát és a recipiensekben észlelt polyhydramniont is. Az endothelin-1 vasopressor peptid, amelynek szerepet tulajdonítanak hypertonia kialakulásában. Az endothelin-1 ezen kívül szignálpeptid és proliferációs faktor is (33). Az endothelin-1 izolált patkányszív sejtkultúrán natriuretikus faktor termelődést indukál (18, 22), mely nem csak sejtkultúrán, hanem szívkészítményen is bizonyítható volt (29). *Brunner* emelkedett endothelin-1-szintet mért jobb szívfél hypertrophiában pulmonalis hypertensio esetén, amely nem a szívben termelődött (9). TTTS-ben a recipiens magzatok v. umbilicalisában, vérében és magzatvizében szignifikánsan magasabb endothelin-1-szint volt mérhető, mint a donorokéban (2). Feltételezésünk szerint elképzelhető, hogy az endothelin-1 forrása a placenta, illetőleg a placenta ereinek endothelje. A donor magzat vénás jellegű, oxigénben szegény vére arteriovenosus shuntökön keresztül áramlik a cotyledóban a placentának olyan részére, ahol már artériás, oxigénben gazdag vérnek kellene lenni. Az oxigénszegény vér a placenta endotheliumában endothelin-1-termelést vált ki (a hypoxia transzkripciós szignálja az endothelin-1 génnek) (16). Ugyanakkor hypoxiás újszülöttek v. umbilicalisában közvetlenül szülés után az endothelin-1 koncentrációját szignifikánsan magasabbnak találták, mint nem hypoxiás újszülöttekben (19). Mind a polyhydramniont (recipiensekben fokozott a natriuretikus peptid termelés, melyet az endothelin-1 szintén fokoz) (3, 49), mind a szívizom-hypertrophiát megmagyarázza az emelkedett endothelin-1-koncentráció.

A TTTS kialakulásával kapcsolatos másik elmélet a renin-angiotenzin rendszer szerepét feltételezi. Ennek alapján a donor ikerben a hypovolaemia a renin gén fokozott expresszióját eredményezi, mely a donor veséjében vasoconstrictiót és oliguriát vált ki, míg a recipiensnél a magas reninszekréció polyuriát és a renin gén szupresszióját hozza létre (25, 28). Ennek megfelelően a donorban felszabaduló angiotenzin II is hozzájárulhat a recipiens hypertoniájához.

Számos egyéb hormon szerepét vizsgálták, így az erythropoetin (4) és az inzulinszerű növekedési faktor II-t (insulin-like growth factor II) is (1). Ez utóbbi faktor szintje TTTS recipiensekben szignifikánsan magasabb volt, mint a donorokban az inzulinszerű növekedési faktornak, mint mesenchymalis mitogénnek jelentőséget tulajdonítanak a magzat növekedésében, így a recipiens hypertrophiája valószínűleg ezzel függ össze.

A TTTS kialakulásának pontos mechanizmusa korántsem tisztázott még, de valószínű, hogy számos, egymással összefüggő, a hormonrendszert érintő elváltozás eredményezi a létrejövő klinikai és patológiai elváltozásokat.

Terápia

A betegség prognózisa kezelés nélkül nagyon rossz, a perinatalis mortalitás 90–100% körüli (44), bár metaanalízis alapján a kezelés nélküli túlélést 50%-nak találták, ha a betegség a 26. terhességi hét előtt került felismerésre, és 63%-nak, ha a 28. hét előtt (8). A mortalitási arányokat (nem beszélve az idegrendszert érintő morbiditási adatokról) (20) sikerült a modern kezelési lehetőségekkel jelentősen javítani.

Terápiás lehetőségek:

A *gyógyszeres kezelés* nem vált be. A terápiás elgondolás a recipiens magzat vizelet elválasztásának csökkentése volt.

Az elválasztóburok perforálása: 67–83%-os túlélés (24, 43) (több helyen komoly alternatívának tartják a kivitelezés viszonylagos egyszerűsége miatt).

Szelektív feticidum: A módszer szépséghibája, hogy az egyik magzatot ezzel biztosan elveszítjük, ezért főleg olyan esetekben végzik, amikor az egyik magzat állapota menthetetlen, fejlődési rendellenességre van gyanú (például acardius), illetve az egyéb terápiás próbálkozások nem jártak sikerrel (34). Egyirányú anastomosisokat feltételezve a donornál végzünk feticidumot. Így nem képzelhető el, hogy a recipiens elvérzik a donor ikerbe. A hagyományos KCl-os intracardialis injekció esetén a halott magzat alacsony nyomású keringési rendszere megterheli az életben maradtét. Emiatt további módszereket kerestek, aminek segítségével a megfelelő magzat keringését kirekesztjük. Ez elképzelhető thrombogen anyag intraumbilicalis és intracardialis injekciójával (6, 14). Az egyik további módszer a feticidum elvégzésére a köldökzsinór és a benne levő erek coagulatiója (13, 21, 34), vagy klippelése és átvágása (50). Aránylag kis számú esetből az életben maradt ikerpár túlélésének prognózisa 85% (10).

A kommunikáló erek *lézerablatiója* (36,37) és az *amniocentesis* egyaránt jelentősen javítják a kórkép túlélését. Jelenleg ez a két legnépszerűbb eljárás. Különböző iskolák bizonyítják saját igazukat, egyik vagy másik megoldást tekintve hatékonyabbnak. Mindkét módszernek nagyjából egyforma a sikerességi aránya, 50–70% (10, 38).

A legegyszerűbb terápiás beavatkozást az *ismételt amniocentesis* jelenti (23, 24). Ezzel a polyhydramniont bocsátjuk le, és így prolongáljuk a terhességet (a különböző munkacsoportok 300–8500 ml magzatvíz lebocsátásáról számolnak be) (23). Mások folyamatos amniondrainage-zsal próbálkoztak (26). Már a terhesség prolongálása önmagában is fokozza a

túlélést (hiszen a TTTS általában a második trimeszterben lép fel), és a magzatok állapota is javul az amniocentesist követően. Ennek valószínűleg az az oka, hogy az uterus vérellátása fokozódik az amniocentesist követően.

Összefoglalva, a kórkép prognózisa jelentősen javult a terápiás próbálkozások következtében (10).

Anyag és módszer

1993 és 1997 között összesen hat olyan monozygota ikerpárt vizsgáltunk a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Ultrahang-laboratóriumában, akiknél a TTTS súlyos formájában intrauterin echokardiográfiás vizsgálat is történt. Mind a hat ikerpárnál a kórkép súlyos stádiumban került felismerésre, és a konzervatív kezelést követően, nem sokkal az intrauterin kardiológiai vizsgálat után a terhesség megszakadt. Az első és ötödik esetben spontán vetélés zajlott le, a #2-#3-#4 esetben sürgős császármetszés történt a romló magzati állapot miatt. A #6 ikerpár hüvelyi úton született. Az ikrek esetében minden recipiensnek cardiomegaliája és többségüknek pulmonalis stenosisa volt.

Az anyai életkor 14–34 év között változott, a terhességi kor 18–31. hét között. Minden terhességben polyhydramniont, monoplacentaris, monochorialis, diamnialis terhességet igazoltunk. A magzatok közötti discordantia 19–67% között ingadozott *(1. táblázat)*. Az intrauterin diagnózist követően a házaspárt felvilágosítottuk a betegség prognózisáról.

1. táblázat: Klinikai adatok TTTS-ban

Esetszám	Anyai kor	G/P	Terhességi hét	Polyhydramnion	Placentatio	Súlydiscordantia (%)
#1	34	III/II	18	+	MMD	25
#2	14	I/0	28	+	MMD	25
#3	25	I/0	31	+	MMD	45
#4	27	I/0	26	+	MMD	19
#5	31	II/0	22	+	MMD	57
#6	26	III/I	24	+	MMD	67

MMD = monoplacentaris, monochorialis, diamnialis placentatio; G = gestatio; P = paritas

A vizsgálatokat ATL Ultramark 9 (Advanced Technology Laboratories – USA) ultrahang-berendezéssel végeztük 3,5 MHz-es vizsgálófejjel. A szívműködés jellemzőit transabdominalis magzati cardialis ultrahangvizsgálattal állapítottuk meg, az áramlási értékeket az atrioventricularis, pulmonalis és aortaszájadékokon mértük. A kamrafalvastagság alapján határoztuk meg a hypertrophia mértékét, a pulmonalis stenosist a pulmonalis szájadékon észlelt fokozott és turbulens áramlás és a megvastagodott, kóros mozgású pulmonalis billentyű alapján mondtuk ki. Doppler-készülékünk 3 m/s sebességet képes mérni. A méhen belüli vérnyomásértékeket a Bernoulli-féle egyenlet alapján becsültük meg, mely szerint: $P_v - P_a = 4 \times v^2$ ahol P_v = kamrai nyomás, P_a = pitvari nyomás, v = a tricuspidalis szájadékon mért regurgitatio sebessége (7). A méhen belüli klinikai jellemzőket és mérési adatokat, valamint a postpartum mért vérnyomás- és hematokritértékeket a *2.* és *3. táblázatok* tartalmazzák. A vérnyomást közvetlenül a

2. táblázat: Intrauterin mért áramlási paraméterek a vizsgált TTTS esetekben

Esetszám		AV-insufficientia	AV-flow (diastole, m/s)	Aorta flow (m/s)	Pulmonalis flow (m/s)	RVSF (%)
#1	R., „A"	+	0,5	0,6	1,8 ↑↑	20
#1	D., „B"	–	0,5	0,6	0,6	normális
#2	R., „B"	+	1,2 ↑	0,7	0,6	12
#2	D., „A"	–	0,6	0,6	0,6	normális
#3	R., „B"	+	1,2 ↑	0,5	0,5	18
#3	D., „A"	–	1,0 ↑	1,0 ↑	1,0 ↑	normális
#4	R., „A"	+	1,3 ↑	0,4	0,3	18
#4	D., „B"	–	1,0 ↑	1,0 ↑	1,0 ↑	normális
#5	R., „B"	–	0,3	0,6	0,6	18
#5	D., „A"	–	0,3	0,5	0,5	normális
#6	R., „A"	+	0,7 ↑	0,9 ↑	1,0 ↑	16
#6	D., „B"	–	0,5	0,6	0,6	normális

R. = recipiens; D. = donor; A = elsőnek született magzat; B = másodiknak született magzat; AV = atrioventricularis szájadék; RVSF = jobb kamrai systolés funkció

3. táblázat: A magzatok adatainak összesítő táblázata

Esetszám		Tömeg (g)	P (Hgmm)	Htk (%)	CTI	Pulm. sten.	RVH.	BW/HW
#1	R., „A"	206	na.	na.	0,6	+	+	79
#1	D., „B"	165	na.	na.	0,45	–	–	206
#2	R., „B"	1500	47/30	66	0,65	–	+	na.
#2	D., „A"	1200	48/22	33	0,45	–	–	na.
#3	R., „B"	1250	62/48	70	0,65	+	+	na.
#3	D., „A"	860	38/24	21	0,6	–	–	na.
#4	R., „A"	1280	81/50	52	0,7	+	+	na.
#4	D., „B"	1070	38/22	48	0,6	–	–	na.
#5	R., „B"	435	na.	na.	0,55	+	+	67
#5	D., „A"	277	na.	na.	0,45	–	–	227
#6	R., „A"	750	78/50	70	0,65	–	+	83
#6	D., „B"	450	na.	na.	0,45	–	+	112

R. = recipiens; D. = donor; A = elsőnek született magzat; B = másodiknak született magzat; P = szisztémás vérnyomás, közvetlenül megszületés után; Htk = hematokrit; CTI = cardiothoracalis index; Pulm. sten. = pulmonalis stenosis; RVH = jobb kamra hypertrophia; BW/HW = testtömeg és szívtömeg aránya; na. = nincs adat

megszületést követően, hagyományos módszerrel, az újszülött jobb felső karján mértük, és a vérvételre is azonnal sor került (#2-#3-#4-#6 eset). A táblázatokban szereplő testtömeg és testtömeg-szívtömeg arányokat patológiai vizsgálat során állapítottuk meg.

Patológiai vizsgálatot az 1., 5. és 6. esetekben végeztünk, a vetélést vagy szülést követően. A vizsgálatot hagyományos módszerrel végeztük. A részletes makroszkópos vizsgálat során a szervek súlyát saját korábbi adatainkkal hasonlítottuk össze (32). Szövettani vizsgálat a szívizomból és a tüdők alsó lebenyének keresztmetszetéről készült.

Eredmények

Ultrahangvizsgálati lelet

A *recipiensek* esetében a praenatalis echokardiográfia főként a jobb, de mindkét kamrát érintő hypertrophiát mutatott. Pulmonalis stenosis a #1-#3-#4-#5 recipiensek esetében igazolódott. A jobb kamrai rövidülési frakció is csökkent volt a magzatoknál a cardialis decompensatio jeleként (20%–12%–18%–18%–18%–16%, normál: 25–35%) (51). A pitvar-kamrai szájadékon emelkedett végdiastolés áramlást észleltünk, a szájadékok insufficiensek voltak *(2. táblázat)*.

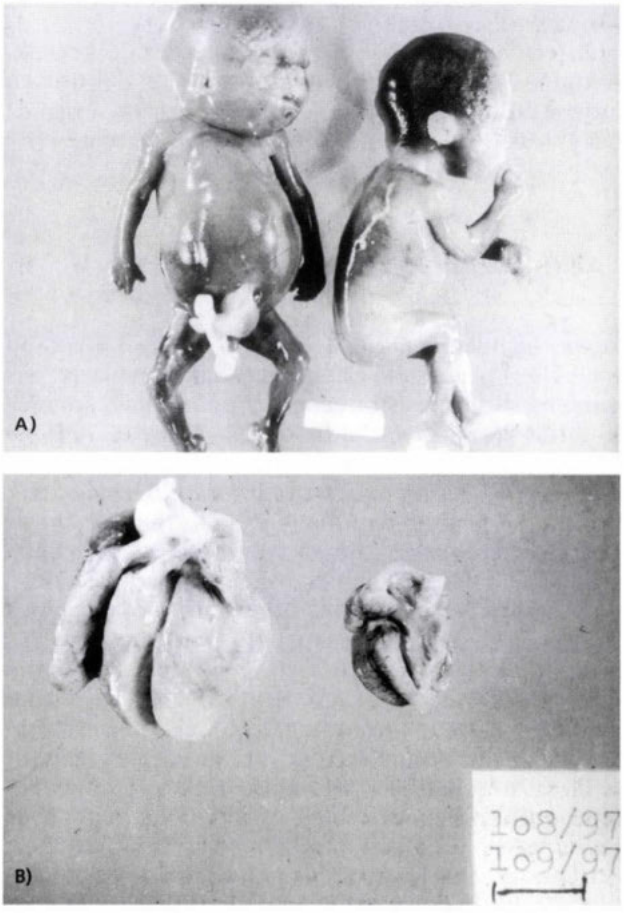
A Doppler-értékek, a szájadékon mért systolés regurgitatio sebessége és a szívhypertrophia magzati hypertoniára utaltak. A fent említett Bernoulli-törvény segítségével szándékoztunk megbecsülni a recipiensek jobb kamrájában uralkodó vérnyomást (mely magzatok esetében azonos a szisztémás vérnyomással), de tekintve, hogy az ultrahang-berendezés mindössze 3 m/s-ig képes mérni, csak azt állapíthattuk meg, hogy a magzatoknak 36 Hgmm-nél magasabb vérnyomása volt méhen belül. A többi áramlási értékeket a *2. táblázat* tartalmazza.

Megszületést követően a recipiensek hypertoniásak voltak, a #3-#4-#6 esetben (a systolés vérnyomás magasabb volt a 2 SD-nél #4-#6, 1 SD-nél #1 esetében) (52) *(3. táblázat)*. A 6 ikerpárból 4 esetében szüléssel végződött a terhesség. A 4 recipiensből #3 – #4-nél pulmonalis stenosist mutatott a postnatalis korban megismételt ultrahangvizsgálat. A #3 ikerpár esetében a stenosis olyan mértékű volt, hogy valvulotomiát kellett végezni 7 hónaposan. A 8 újszülöttből 5 maradt életben. A recipiensekben egy kivételével emelkedett hematokritérték volt mérhető. Cardiomegalia vonatkozásában (kamrafal-vastagodás, hypokinesis, dilatatio) a #2-#3-#4 ikerpár recipiensei voltak érintve. A bal kamrai funkció néhány napon belül helyreállt a szülést követően, de a jobb kamra hypertrophia és hypokinesis, valamint a pulmonalis stenosis továbbra is fennállt a #3-#4 recipiens esetében.

A *donoroknak* nem volt cardiomegaliájuk, a jobb kamrai rövidülési frakció normális határok között mozgott. A pitvar-kamrai szájadékon nem lehetett észlelni elégtelenséget, jóllehet a diastolés áramlás értékei emelkedettek voltak a #3-#4 donorok esetében. Az aorta- és pulmonalis szájadékokon normálértékeket mértünk, a #3 és #6 esetet leszámítva, amelyekben az eredmények hyperkinesisre utaltak.

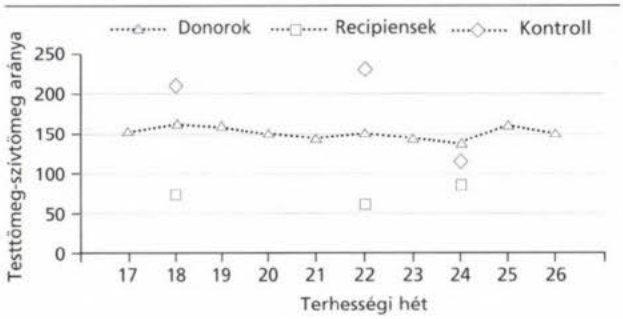
Patológiai lelet

Az #1-#5-#6 ikerpár esetében patológiai vizsgálatra került sor, a vetélést (#1-#5) vagy az exitust (#6) követően. Fejlődési rendellenességet nem találtunk. A recipiens magzatok belszerveinek tömege kétszerese volt a donorok szervtömegeinek, kivéve az agyat, mely mind a recipiens, mind a donorok esetében ugyanakkorának bizonyult, valamint a szívet és a mellékveséket, melyek a recipiensek esetében szignifikánsan nagyobb tömegűek voltak, mint a donoroké *(1. ábra)*. A #1-#5-#6 ikerpárnál összehasonlítottuk a szív testtömeghez viszonyított arányát, és a következőket találtuk. A kontrollpopulációban (32) az arány állandó, a terhesség folyamán 140–160 körül mozog. A donorok esetében a testtömeghez viszonyított szívhypotrophia észlelhető, az arány > 200, míg a recipiensek esetében a szív hypertrophiás, az arány < 100 *(2. ábra)*.



1. ábra: (A) Iker-iker transzfúzió szindrómában jelentős méret- és súlydiscordantia alakulhat ki, mint a képen látható esetben is. A bal oldali magzat nagyobb méretű, hydropsos, jól látható a subcutan oedema, mely részben magyarázza a súlydiscordantiát. **(B)** A recipiens szíve hypertrophiás, míg a donoré hypotrophiás

Az #1 recipiens esetében (itt valvularis pulmonalis stenosist lehetett praenatalisan diagnosztizálni) szabályosan elválasztott szívüregeket találtunk, de a kamrafalak, különösen a jobb kamra erősen megvastagodott volt. A pulmonalis billentyű heges,



2. ábra: A testtömeg-szívtömeg aránya TTTS-ben donorok, recipiensek és kontrollok esetében

hypomotilis volt, mononuclearis sejtek infiltrálták. A belszervekben mikroszkóposan congestiót, a tüdőben és a vesében interstitialis vérzést lehetett látni. Az #5 recipiens szívében a mindkét kamrát érintő hypertrophiát a szövettani vizsgálat is alátámasztotta, a szívizomsejtek magjai hyperchromak, megnagyobbodottak voltak.

A recipiensek tüdeje megfelelt a terhességi kornak. A tüdőartériákban falmegvastagodást észleltünk, a lumen szűkületével. Ez a jel nagy valószínűséggel az intrauterin észlelt hypertoniának együttjárója.

Megbeszélés, következtetés

Zosmer és mtsai enyhe esetekben múló, súlyosabb esetekben perzisztáló cardiomegaliát, valvularis pulmonalis stenosist és növekedett pulmonalis áramlási csúcssebességet észleltek öt, 24–27 hetes TTTS-es ikerpár recipiensében. A két enyhébb esetben a cardiomegalia eltűnt a megszületést követően, de a két súlyos esetben a pulmonalis stenosis perzisztált, és szívsebészeti beavatkozásra volt szükség (51). *Dommergues és mtsai* a szívhypertrophia mellett hipokinetikus változásokat találtak hydropsot okozó, súlyos TTTS esetén (14). *Rizzo és mtsai* csökkent aorta- és pulmonalis áramlási csúcssebességet mértek discordans ikrek recipiensei esetében (40). *Simpson és mtsai* esetsorozatában cardiomegalia, csökkent kamrai funkció és tricuspidalis regurgitatio jártak együtt, amit szintén a romló keringési funkció jelének tekinthetünk. Hypertrophiás cardiomyopathiának és pulmonalis stenosisnak ítélték a látott képet (46). *Fesslova és mtsai* mindkét kamrát érintő cardialis hypertrophiát és dilatatiót találtak. Érdekes módon a stenosis subaorticusan alakult ki, és a pulmonalis kiáramlási pálya nem volt érintett (az összes többi közlemény pulmonalis stenosisról számol be) (17).

Feldolgozott eseteink válogatott esetek, statisztikai következtetések levonására nem alkalmasak. Az általunk vizsgált magzatokban talált patológiai leletek azt támasztják alá, hogy a TTTS-ben szenvedő ikrek recipiensei hypertoniásak (31). Erre a következtetésre jutottak mások is (48). A kórkép további ilyen szempontú vizsgálata indokolt lenne abban az értelemben, hogy milyen kezelési lehetőségek rejlenek emögött a felismerés mögött.

A TTTS patofiziológiájában észlelt sokszínűség hátterében nagy valószínűséggel a következő áll: időrendi sorendben először az ikerpár keringési egyensúlya billen meg, arteriovenosus anastomosisok révén. Ezt egy kompenzációs fázis jellemzi, amikor mérsékelt polyhydramnion észlelhető, a szívkamrák mérsékelt dilatatiójával (Starling-törvény), hypertrophiával és fokozott áramlással. Később, a magzati hypertonia hatására és a kompenzációs mechanizmusok kimerülését követően a recipiens szíve tovább dilatál, fokozódik a polyhydramnion, emelkedik a vérnyomás és dekompenzálódik a recipiens magzat, hydrops jön létre.

TTTS-szindrómában a gyorsan növekvő polyhydramnion okozta méhösszehúzódások esetén β-sympathomimeticum adása csak a legnagyobb körültekintés mellett képzelhető el, mivel a hypertoniás recipiens magzatnál a β-adrenerg szer myocardialis infarctus okozója lehet (30) *(3. ábra)*.



3. ábra: Egyik súlyos TTTS esetünk recipiensében a bal kamra csúcsi részén myocardialis infarctus alakult ki méhen belül. A kórkép kialakulásában a recipienst érintő hypertoniának, a fenyegető koraszülés megelőzésére adott β-sympathicomimeticumnak és a recipienst esetenként érintő mikrocirkulációs zavarnak is lehetett szerepe. Az infarctus területén aneurysma képződött és mész rakódott le

A kórkép patomechanizmusának jobb megértése esetleg új kezelési eljárások kifejlesztését eredményezi. A terápiás erőfeszítések hatására remélhetőleg tovább javul a kórkép prognózisa, és számos egészséges utódot tudunk világra segíteni.

Cikkünk elbírálás alatt volt, amikor az általunk is megfigyelt, a recipienseket érintő jobb kamra kiáramlási pálya obstructióról szóló közlemény jelent meg (27). A TTTS-szindróma időben történő felismerésének és kezelésének jelentőségét húzzák alá azzal, hogy a recipienseket érintő jobb kamra kiáramlási pálya obstructiót 9%-ra becsülik.

IRODALOM: 1. *Bajoria, R., Gibson, M. J., Ward, S. és mtsai:* Placental regulation of insulin-like growth factor axis in monochorionic twins with chronic twin-twin transfusion syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 3150-3156. – 2. *Bajoria, R., Sullivan, M., Fisk, N. M.:* Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. Hum. Reprod., 1999, *14*, 1614-1618. – 3. *Bajoria, R., Ward, S., Sooran-*

na, S. R.: Atrial natriuretic peptide mediated polyuria: pathogenesis of polyhydramnios in the recipient twin of twin-twin transfusion syndrome. Placenta, 2001, *22,* 716-724. – 4. *Bajoria, R., Ward, S., Sooranna, S. R.:* Erythropoietin in monochorionic twin pregnancies in relation to twin-twin transfusion syndrome. Hum. Reprod., 2001, *16,* 574-580. – 5. *Bajoria, R., Wigglesworth, J., Fisk, N. M.:* Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin- twin transfusion syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 1995, *172,* 856-863. – 6. *Bebbington, M. W., Wilson, R. D., Machan, L. és mtsai:* Selective feticide in twin transfusion syndrome using ultrasound-guided insertion of thrombogenic coils. Fetal Diagn. Ther., 1995, *10,* 32-36. – 7. *Berger, M., Haimowitz, A., Van Tosh, A. és mtsai:* Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. J. Am. Coll. Cardiol., 1985, *6,* 359-365. – 8. *Berghella, V., Kaufmann, M.:* Natural history of twin-twin transfusion syndrome. J. Reprod. Med., 2001, *46,* 480-484. – 9. *Brunner, F.:* Cardiac endothelin and big endothelin in right-heart hypertrophy due to monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rat. Cardiovasc. Res., 1999, *44,* 197-206. – 10. *Denbow, M., Fisk, N.:* Polyhydramnios in monochorionic twins. Feto-fetal transfusion syndrome. In Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice. Szerk.: Rodeck, C. H., Whittle, M. J. London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto, Churchill Livingstone, 1999, 867-872. – 11. *Denbow, M., Fogliani, R., Kyle, P. és mtsai:* Haematological indices at fetal blood sampling in monochorionic pregnancies complicated by feto-fetal transfusion syndrome. Prenat. Diagn., 1998, *18,* 941-946. – 12. *Denbow, M. L., Cox, P., Taylor, M. és mtsai:* Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol., 2000, *182,* 417-426. – 13. *Deprest, J. A., Audibert, F., Van Schoubroeck, D. és mtsai:* Bipolar coagulation of the umbilical cord in complicated monochorionic twin pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 2000, *182,* 340-345. – 14. *Dommergues, M., Mandelbrot, L., Delezoide, A. L. és mtsai:* Twin-to-twin transfusion syndrome: selective feticide by embolization of the hydropic fetus. Fetal Diagn. Ther., 1995, *10,* 26-31. – 15. *Duncan, K. R., Denbow, M. L., Fisk, N. M.:* The actiology and management of twin-twin transfusion syndrome. Prenat. Diagn., 1997, *17,* 1227-1236. – 16. *Faller, D. V.:* Endothelial cell responses to hypoxic stress. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1999, *26,* 74-84. – 17. *Fesslova, V., Villa, L., Nava, S. és mtsai:* Fetal and neonatal echocardiographic findings in twin-twin transfusion syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, *179,* 1056-1062. – 18. *Fukuda, Y., Hirata, Y., Yoshimi, H. és mtsai:* Endothelin is a potent secretagogue for atrial natriuretic peptide in cultured rat atrial myocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1988, *155,* 167-172. – 19. *Hashiguchi, K., Takagi, K., Nakabayashi, M. és mtsai:* Relationship between fetal hypoxia and endothelin-1 in fetal circulation. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1991, *17 (Suppl. 7),* S509-S510. – 20. *Haverkamp, F., Lex, C., Hanisch, C. mtsai:* Neurodevelopmental risks in twin-to-twin transfusion syndrome: preliminary findings. Europ. J. Paediatr. Neurol., 2001, *5,* 21-27. – 21. *Hecher, K., Hackeloer, B. J., és Ville, Y.:* Umbilical cord coagulation by operative microendoscopy at 16 weeks' gestation in an acardiac twin. Ultrasound Obstet. Gynecol., 1997, *10,* 130-132. – 22. *Hirata, Y., Matsubara, H., Fukuda, Y. és mtsai:* Cellular mechanism of atrial natriuretic factor secretion by cultured rat cardiocytes. J. Hypertens. Suppl., 1988, *6,* S295-S296. – 23. *Jauniaux, E., Holmes, A., Hyett, J. és mtsai:* Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. Prenat. Diagn., 2001, *21,* 471-476. – 24. *Johnson, J. R., Rossi, K. Q., O'Shaughnessy, R. W.:* Amnioreduction versus septostomy in twin-twin transfusion syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, *185,* 1044-1047. – 25. *Kilby, M. D., Platt, C., Whittle, M. J. és mtsai:* Renin gene expression in fetal kidneys of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. Pediatr. Dev. Pathol., 2001, *4,* 175-179. – 26. *Kuruvilla, A., Busby, G., Ramsewak, S.:* Use of continuous fluid drainage for severe polyhydramnios due to twin to twin transfusion syndrome. Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 2001, *28,* 123-125. – 27. *Lougheed, J., Sinclair, B. G., Fung Kee, F. K. és mtsai:* Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. J. Am. Coll. Cardiol., 2001, *38,* 1533-1538. – 28. *Mahieu-Caputo, D., Muller, F., Joly, D. és mtsai:* Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: the renin-angiotensin system hypothesis. Fetal Diagn. Ther., 2001, *16,* 241-244. – 29. *Mantymaa, P., Leppaluoto, J., Ruskoaho, H.:* Endothelin stimulates basal and stretch-induced atrial natriuretic peptide secretion from the perfused rat heart. Endocrinology, 1990, *126,* 587-595. – 30. *Marton, T., Hajdú, J., Hruby, E. és mtsai:* Intrauterine left chamber myocardial infarction of the heart and hydrops fetalis in the recipient fetus due to twin to twin transfusion syndrome (közlésre elfogadva). Prenat. Diagn., 2002. – 31. *Marton, T., Hajdú, J., Papp, Cs. és mtsai:* Pulmonary stenosis and reactive right ventricular hypertrophy in the recipient fetus as a consequence of twin-to-twin transfusion. Prenat. Diagn., 2001, *21,* 452-456. – 32. *Marton, T., Hargitai, B., Patkós, P. és mtsai:* A fetopathologiai feldolgozás gyakorlata. Orv. Hetil., 1999, *140,* 1411-1416. – 33. *Masaki, T.:* Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1995, *35,* 235-255. – 34. *Nicolini, U., Poblete, A., Boschetto, C. és mtsai:* Complicated monochorionic twin pregnancies: experience with bipolar cord coagulation. Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, *185,* 703-707. – 35. *Pharoah, P. O., Adi, Y.:* Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. Lancet, 2000, *355,* 1597-1602. – 36. *Quintero, R. A., Bornick, P. W., Allen, M. H. és mtsai:* Selective laser photocoagulation of communicating vessels in severe twin-twin transfusion syndrome in women with an anterior placenta. Obstet. Gynecol., 2001, *97,* 477-481. – 37. *Quintero, R. A., Bornick, P. W., Morales, W. J. és mtsai:* Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, *185,* 689-696. – 38. *Quintero, R. A., Carreno, C.:* Twin-to-twin transfusion syndrome. In Fetal Medicine: Basic Science and Clinical Practice. Szerk.: Rodeck C. H., Whittle M. J. London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto, Churchill Livingstone, 1999, 760-762. old. – 39. *Quintero, R. A., Morales, W. J., Allen, M. H. és mtsai:* Staging of twin-twin transfusion syndrome. J. Perinatol., 1999, *19,* 550-555. – 40. *Rizzo, G., Arduini, D., és Romanini, C.:* Cardiac and extracardiac flows in discordant twins. Am. J. Obstet. Gynecol., 1994, *170,* 1321-1327. – 41. *Robertson, E. G., Neer, K. J.:* Placental injection studies in twin gestation. Am. J. Obstet Gynecol., 1983, *147,* 170-174. – 42. *Rodriguez, J. G., Porter, H., Stirrat, G. M. és mtsai:* Twin to twin blood transfusion in a dichorionic pregnancy without the oligohydramnios-polyhydramnios sequence. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1996, *103,* 1056. – 43. *Saade, G. R., Belfort, M. A., Berry, D. L. és mtsai:* Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios- polyhydramnios sequence. Fetal Diagn. Ther., 1998, *13,* 86-93. – 44. *Saunders, N. J., Snijders, R. J., Nicolaides, K. H.:* Twin-twin transfusion syndrome during the 2nd trimester is associated with small intertwin hemoglobin differences. Fetal Diagn. Ther., 1991, *6,* 34-36. – 45. *Sebire, N. J., Souka, A., Skentou, H. és mtsai:* Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Hum. Reprod., 2000, *15,* 2008-2010. – 46. *Simpson, L. L., Marx, G. R., Elkadry, E. A. és mtsai:* Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective, longitudinal study. Obstet. Gynecol., 1998, *92,* 557-562. – 47. *Taylor, M. J., Denbow, M. L., Tanawattanacharoen, S. és mtsai:* Doppler detection of arterio-arterial anastomoses in monochorionic twins: feasibility and clinical application. Hum. Reprod., 2000, *15,* 1632-1636. – 48. *Tolosa, J. E., Zoppini, C., Ludomirsky, A. és mtsai:* Fetal hypertension and cardiac hypertrophy in the discordant twin syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, *168,* 292-292. – 49. *Wieacker, P., Wilhelm, C., Prompeler, H. és mtsai:* Pathophysiology of polyhydramnios in twin transfusion syndrome. Fetal Diagn. Ther., 1992, *7,* 87-92. – 50. *Young, B. K., Roque, H., Abdelhak, Y. és mtsai:* Endoscopic ligation of umbilical cord at 19 week's gestation in monoamniotic monochorionic twins discordant for hypoplastic left heart syndrome. Fetal Diagn. Ther., 2001, *16,* 61-64. – 51. *Zosmer, N., Bajoria, R., Weiner, E. és mtsai:* Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. Br. Heart J., 1994, *72,* 74-79. – 52. *Zubrow, A. B., Hulman, S., Kushner, H. és mtsai:* Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. J. Perinatol., 1995, *15,* 470-479.

(Marton Tamás dr., *Budapest,* Baross utca 27. 1088
e-mail.: Martontamas@hotmail.com)



A 2001. évi Sanofi-Synthélabo-díj eredményhirdetése:

Szakmai díjat kapott:

- a Békés Megyei Képviselőtestület Pándy Kálmán Kórháza, Gyula szerzői kollektívája: **Csige Julianna, Blága Anett, dr. Cseh Erika, dr Pomucz János:** „Thrombophilia előfordulási gyakorisága a szülészet-nőgyógyászat területén" című munkával.

- Megosztott díjban részesült: **ifj. dr. Beranek László**, Tiszafüredi Sanitas Corporis Eü. Sz. Kft., a „Családorvosi körzetekhez kapcsolódó komplex belgyógyászati és mozgásszervi járóbeteg szakellátó rendszer és prevenciós-oktatási központ létrehozása Tiszafüreden és vonzáskörzetében" című dolgozata, valamint **dr. Szalontai Imre** háziorvos, Eger: „Hypertonia szűrése és gondozása háziorvosi praxisban".

- **Dr. Gergely Péter**, Országos Reumatológia és Fizioterápiás Intézet, Budapest: „Új utak a gyulladáscsökkentésben: a szelektív ciklooxigenáz-2-bénító nimesulid összetett hatásmechanizmusának lehetséges gyakorlati előnyei."

Életmű-díjat kapott:

- **Prof. dr. István Lajos**
  Egész életében végzett kiemelkedő egészségügyi szervező-, tudományos munkájáért és humánus gyógyító tevékenységéért.

Szívből gratulálunk a díjazottaknak!

sanofi-synthe

sanofi~synthelabo
Az egészség a legfontosabb

Pályázati felhívás a 2002. évi Sanofi-Synthélabo-díjra

A Szakmai díj

melyről független bírálóbizottság dönt. összege: nettó 500 000–500 000 Ft.
(45 évnél fiatalabb szerzők munkáit várjuk!)

Tudományos dolgozatokat (fél évnél nem régebben megjelent, vagy megjelenés előtt álló publikációt, illetve erre a célra készült dolgozatot) várunk az alábbi témakörökben:

- **atherotrombosis,**
- **hypertonia**

Egészségügyi kezdeményezés, aktivitás körében:
A cardiovascularis betegségek megelőzése és gyógyítása területén.

Az Életmű-díj

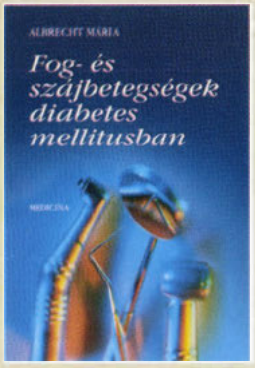
összege: nettó 1 000 000 Ft.

A Sanofi-Synthélabo Rt. vezetősége dönt az életmű-díjról, amelyet egy egészségügyben dolgozó közösség javaslata alapján olyan személy nyerhet el, akinek iskolateremtő szerepe, a konkrét terület átalakulását eredményező széles körű szervező és tudományos aktivitása, országos elismertsége kiemelkedő.

Kérjük a pályázatokat – szakmai önéletrajz kiséretében – két példányban elküldeni 2002. december 16-ig.
A pályázat eredményéről mindenki levélben kap tájékoztatást 2003 első negyedében, a nyertesek nevét pedig szakmai lapokban egy későbbi időpontban hozzuk nyilvánosságra.

Cím: Sanofi-Synthélabo Rt. Kommunikáció
1045 Budapest, Tó u. 1-5.
Telefon/fax: (1) 369-22-16

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Albrecht Mária

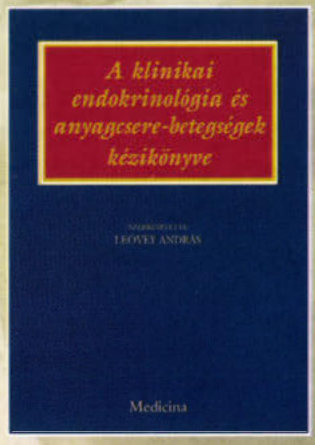
Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

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

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

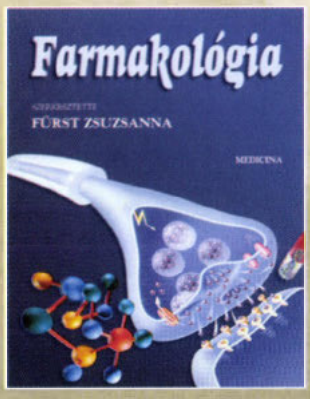
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



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

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



Farmakológia

Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

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

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

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

A katonaorvos-képzés reformja Magyarországon az 1880-as években

Az 1867-es kiegyezés egyik legsúlyosabb – mai szóhasználattal élve neuralgikus – kérdése a hadsereg ügyének rendezése volt. A magyar politikusok a közvélemény nyomására úgy próbálták a tárgyalásokat irányítani, hogy lehetővé váljon az önálló magyar hadsereg felállítása, bár tudták, hogy a megegyezés sarkalatos feltétele éppen a közös hadsereg egységének érintetlenül hagyása. Az 1868. évi hosszas és heves parlamenti viták után a három egységből álló védszervezetet hozták létre:

– a közös védelemre hivatott közös hadsereg és haditengerészet,

– az önálló magyar államiságot is szimbolizáló magyar királyi honvédség,

– az előzőeket háború esetén kiegészítő és támogató magyar királyi népfölkelés.

A honvédség egységeinek gyakorlati megszervezése után már 1869-ben megtették az első intézkedéseket az egészségügyi szolgálat felállítására is. 1876-ig javarészt polgári orvosok bevonásával oldották meg a mindennapos orvosi teendők ellátását. 1876-ban készült el az a honvédorvosi szabályzat, amelynek értelmében minden dandárnál, ezrednél és önálló zászlóaljnál kellett egy-egy hivatásos állományú orvosnak is lenni. Hasonlóan előírás szabályozta, hogy a helyőrségi kórházak vezetését hivatásos állományú orvosra kell bízni. A rendelkezések gyakorlati megvalósítása azonban egyre nagyobb nehézségekbe ütközött, mivel aggasztó méreteket öltött a képzett katonaorvosok hiánya. A császári hadseregből szinte senki sem lépett át a magyar honvédség állományába, utánpótlás pedig nem volt. Nem vállalták szívesen a feltételeket, hiszen az orvosi diploma és a kötelező hathetes műtőorvosi gyakorlat mellett tízéves elkötelezettséget kellett vállalni. Korábban évente 12 főt átvezényeltek a Josephinumból fél-fél éves katonaorvosi kiképzésre, ami az utánpótlás folyamatosságát biztosította. 1878-ban gyakorlatilag megszűnt a József-akadémia, hasonlót pedig nem létesítettek. Néhány évig – ideiglenes megoldásként – a magyar honvédorvosi kar jelöltjeinek katonaorvosi kiképzése a helyőrségi kórházak fennhatósága alá került.

A felsőbb katonai vezetés is mind gyakrabban adott hangot azirányú aggodalmának, hogy a tétlenség eredményeként 20 éven belül lassanként elfogy a katonaorvosi kar. Az 1880-as évekre elodázhatatlanná vált a katonaorvosok helyzetének rendezése és a katonaorvosképzés reformja.

Az első figyelemreméltó tervezet kidolgozója *Hoór* (1858–1927), a bécsi helyőrségi kórház főtörzsorvosa, a katonaorvosi kar újonnan kinevezett főnöke volt. 1883-ban adta közre a Wiener Medizinische Wochenschrift mellékleteként megjelenő Militaerarzt c. folyóiratban (1883. 17. évf. 10., 11. sz.) javaslatait az átszervezésre. Ő a változtatás legfontosabb elemének a katonaorvosok méltó rangjának és helyének törvényes rendezését tartotta. Sürgette a katonaorvosok egészségügyi tisztekké való kinevezését, a tiszti fokozattal együttjáró valamennyi joggal és kötelességgel. A hadsereg nem megfelelő orvosi ellátását így magyarázta:

„... a hadsereg egészségügye jó nem lehet, ha az orvosok az ápolószemélyzet felett teljes hatalommal nem rendelkeznek, azoknak mulasztásait saját szakavatott belátásuk szerint megtorolni nem jogosultak... Kénytelenek ... a náluk rangban sokkal lejebb álló egészségügyi tiszthez folyamodni, ki mint laikus ... a beteg egészsége ellen elkövetett mulasztást vagy vétséget ... megbírálni képes nem lévén, a büntetés – ha egyáltalán bekövetkezik – nem fog a vétség fokával arányban állani...". Tiltakozott a katonaorvosok gyakori áthelyezése ellen is, hiszen ez nem csupán az egyének számára előnytelen, de a helyőrségi kórháznak is hátrányos az állandóan változó személyzet.

A képzés intézményi feltételeit illetően Hoór osztotta azt az általános nézetet, hogy felesleges egy újabb József-akadémia létrehozása, mert az a képzési forma tartalmilag már nem felelne meg a korszerű követelményeknek. Javaslatai között szerepelt a törzsorvosok rendszeres továbbképzése valamint a helyőrségi kórházban és a csapattesteknél arányosan eltöltött szolgálati rend kidolgozása.

A katonaorvosképzés tartalmi elemeit csak főbb vonalakban érintette. A tananyagból a sebészetet, a szemészetet, a fülészetet és gégészetet, valamint a közegészségtant emelte ki. A gyakorlat elsőbbségét hangsúlyozta a közegészségügy és a tábori sebészet vonatkozásában. Porosz és szász példára hivatkozva javasolta a katonaorvosok egyetemi klinikákon illetve egyéb polgári kórházakban letöltendő gyakorlatát.

Néhány kérdésben azonos elgondolásokra épült, ám lényegesen alaposabban kidolgozott volt az a tervezet, amely végül a megvalósult reformintézkedések alapjául is szolgált. *Farkas László* (1846–1922) ezredorvos több éves anyaggyűjtésre és külföldi tapasztalatcserére alapozva, a honvédelmi miniszter felkérésére készítette el és tette közzé *A hadegészségügy reformja* c. munkáját 1887-ben. Farkas László az 1881-es londoni, majd az 1884-es koppenhágai

nemzetközi orvosi kongresszuson a hadügyminisztérium küldötteként vett részt, a hadegészségügyi szekció munkáját kísérte figyelemmel, így a szükségszerű változtatások megtervezésénél nemzetközi példákat is figyelembe tudott venni.

A bevezető gondolatsorban kendőzetlenül feltárta azt a folyamatot, amelynek eredményeként a katonaorvosok szakmai tudása elhalványul, és teljesen jogos az őket érő bírálat. A katonaorvos *békében* nincs különösebben megterhelve, következésképpen egy idő után tudományos felkészültsége tartalmilag gyengül, nem áll érdekében sem az elméleti tudás felfrissítése, de a gyakorlat sem követeli meg a naprakész ismereteket. „Különös ösztön s erkölcsi erő kívántatik ahhoz, hogy valaki az egyhangú katonaorvosi foglalkozás mellett tudományos felszínen maradhasson... Pedig van elég ideje az önképzésre, hogy kiegészítse azt, mit felületesen tud..." – jelentette ki. Majd így folytatta: „A katonaorvost ki kell emelni a régi felfogási viszonyokból folyó félszeg helyzetéből s' hivatását szerető, tudományos törekvésű lényt kell belőle alkotni. S ezt csak a tudományos ellenőrzés és az állandó orvosi gyakorlat biztosítják ... Javítani kell a tudásukat és ezáltal megbecsültségüket, mivel a pályára javarészt olyanok mennek, kik a polgári életben sem képesek magukat érvényesíteni."

A tudás próbaköve természetesen a háborúban végzett munka, amikor a helyesen alkalmazott ismeretek birtokában a katonaorvos mestersége magaslataira emelkedhet. Szemléletesen leírta, hogy „a tábor egy óriási élettani s' kórtani intézet ... kiszámíthatatlan befolyásokkal s kórtényezőkkel ... Az orvostan legfontosabb s legnagyobb kérdéseire ... ott nyeri meg a választ ... alkalma van megfigyelhetni, hogy minő befolyása van az idő viszontagságainak, a monoton táplálkozásnak, a túlfeszített izommunkának az emberi szervezetre..."

Ezután tért rá a helyzet javításához szükséges intézkedések, a képzés módosított tartalmi elemeinek részletes ismertetésére.

Nem tartotta célszerűnek a Josephinumhoz hasonló speciális intézmény felállítását, hiszen „... az akadémiából kikerült orvosok legnagyobb része nem nyert elég gyakorlatot..." Egyébként pedig „... ellenkezik az általános véderőkötelezettség szellemével, hogy külön minősítvénnyel bíró szakemberek foglalják el azon tért, melynek elfoglalására kissé módosítottabb előkészülettel a polgári orvos ép annyira hivatott." Elképzelése szerint az egyetem keretén belül kell a szakosított – különféle speciális tárgyakkal kibővített – oktatást megvalósítani. Hangsúlyozta, hogy az egyéves szolgálatra kötelezettek ne orvosnövendékként, hanem végzett orvosként tegyenek eleget ebbéli kötelezettségüknek. Az év egy részét a csapatnál, másik részét a katonakórházban töltsék el. Távlati tervként a rendszeres továbbképzést is meg kell szervezni.

A stúdiumot gyakorlati és írásbeli vizsga zárja. Az elméleti oktatás helye olyan városban – lehetőleg Pesten – legyen, ahol megtalálhatóak a képzést támogató háttérintézmények; kórházak, könyvtárak, tudományos társulatok.

A tantárgyak között első helyen természetesen a hadisebészetet említi, különös hangsúllyal a sérülések fajtái szerint osztályozott műtéttani gyakorlattal. A lőtt sebek korszerű utókezelése céljából kívánatosnak tartja az orvosok megismertetését az elektroterápiával és az ún. ortopédiai gimnasztikával. A hadisebészethez kapcsolódva kell a sebesülés fajtája illetve súlyossága szerinti betegszállítást, a sebkötözés nemeit, beleértve a kötözőanyag rögtönzött előállításának lehetőségeit, elsajátítani. A sebkezelési alapelvek taglalása során hívta fel a figyelmet arra, hogy sok komplikáció megelőzése lenne lehetséges, ha kivárnák az operációval, a golyó eltávolításával stb. a kórházba való szállítást. Kissé talán nyersnek tűnik a megfogalmazása: „... a későbbi csonkításnak oka ép azon jóhiszemű, de tán lelkiismeretlen sebturkálásban rejlik..." Kiegészítő ismeretként javasolta a fogászatot, mivel a tapasztalat azt mutatta, hogy az egyszerű foghúzáshoz sem ért minden katonaorvos."

A belgyógyászat keretén belül legrészletesebben a járványtant kell oktatni, de ide tartozik a klimatológia, vagyis az időjárás és a földrajzi viszonyok változása által befolyásolt betegségi hajlam megismerése.

A higiénia-egészségtan alapvető tudománya a katonaorvosnak. „A katona nem önálló életviszonyait a hadvezetés s a körülmények szabják meg; vizet, levegőt, sátort, táplálékot, ruházatot úgy adnak neki, testi, lelki munkája, nyugalma ki van mérve..." – vázolja a körülményeket Farkas. A korszerű hadvezetés tehát a higiéniát a tábori tudományok közé sorolta. Az egészségtudomány-közegészségtan tárgynak ki kell terjednie a katonák nevelésére, a laktanya és a tábori egészségügy felügyeletére, a fertőtlenítés tanára egyaránt.

Az élettani stúdiumoknak elsősorban a mozgás és erőtani, valamint a táplálkozástani területre kell irányulnia. A katonaorvosnak ismernie kell a katonák számára előírt gyakorlatokat, azok várható élettani következményeit. Az élelmezéstudományi oktatásnak nem csak a megerőltető fizikai igénybevételhez alkalmazkodó táplálkozásra kell felhívni a figyelmet, de az élelmiszertartósítást alapjaira is meg kell tanítani. Erre a célra kísérleti konyhák berendezését tartotta szükségszerűnek.

Úgy véli, hogy néhány hadorvostörténeti óra beiktatása „buzdító s instructiv lehet."

A tananyagot számos, kifejezetten a gyakorlatban elsajátítandó ismeretanyaggal kívánta még bővíteni. Többek között olyan terepgyakorlatokkal, ahol térképészeti, számítási, tervezési feladatokat kell a leendő katonaorvosnak megoldani. Például az egészségügyi alakulat nagyságának, elhelyezésének kiszámítása; az egészségügyi személyzet létszámának, a hadtápnak meghatározása, a tábori kórház és kötözőhely elhelyezése, a betegszállítás feltételeinek és módjának megtervezése, a szállítási apparátus felmérése; a betegszállítás biztonságos útvonalának megtervezése úgy, hogy ne akadályozza a hadmozdulatokat, ne keresztezze a harcoló egységek útvonalát sem. A gyakorlati oktatás keretében olyan problémák megoldását is javasolta, amelyek nem kizárólag háború esetén, de természeti katasztrófák és egyéb vészhelyzetben is hasznosak lehetnek: például

magánházak átalakítása szükségkórházzá a csatornázás és vízellátás figyelembevételével, a tábori kórház tárgyi szükségleteinek felmérése, megtervezése.

Farkas a színvonalas vizsgára való felkészülés elősegítése érdekében szakkönyvtár létrehozását javasolta.

A reformkoncepció egyik fontos alkotóelemeként több helyen hangsúlyozta a polgári erőkkel, a polgári orvosokkal való együttműködést. Egyrészt kívánatosnak tartotta, hogy a tanfolyamokon polgári orvosok is vegyenek részt, mivel a hátországban mindig a civil erők bevonásával látták el az ápolást. Béke idején sem hanyagolható el a polgári orvosokkal való kapcsolat. Szükségét érezte, hogy a katonaorvosok a polgári kórházakban kapjanak gyakorlásra és esetleg huzamosabb munkavégzésre is lehetőséget. Rendeleti szabályozást szorgalmazott arra vonatkozóan, hogy a kórházi segédorvosok bizonyos százaléka katonaorvos legyen, ne csupán a sebészeti osztályokon gyarapíthassák ismereteiket, de vonják be őket a vezetési, szervezési munkálatokba is.

Számos olyan területet említett, ahol béke idején katonaorvosokat lehet foglalkoztatni, például rendőrorvosként, vasúti vagy üzemi orvosként, hiszen itt olyan balesetekkel, hirtelen keletkezett testi sérülésekkel, rosszullétekkel találkozhatnak, amelyek tapasztalatát a katonaorvosi gyakorlatban is kamatoztathatja – és viszont. Az ilyen praxis további előnye még, hogy nem kizárólag a sebészi, de a belgyógyászati tudásuk is gyarapodik.

Joggal mondhatjuk, hogy bár végig háborús helyzetről, hadi sérülésekről, vészhelyzetek megoldásáról szól a tervezet, szellemisége egyáltalán nem militáns. A katonaorvos-képzés színvonalának emelésével az ország összlakosságának egészségügyét kívánta szolgálni.

Idézzük az ő szavait:

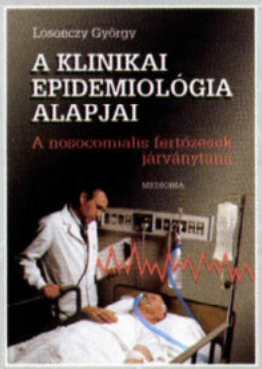
„Ha a háború a létért küzdelemnek leghatalmasabb kifejezése – a hadegészségügyi személyzet az élet felesleges feláldozásának egyetlen őre. A mely hadsereg az életet nem becsüli, az ... a nemzet létfeltételének tudatával sem bír. – Ebből következik, hogy ismerni kell minden katonának az élet becsét s fenntartásának rendszabályait. Ez ismeret terjesztése kivált hazánkban fontos, hol annyi tudatlansággal találkozunk népünknél az egészségügyi kérdéseket illetőleg, s lehet-e valakivel alkalmasabb életkorban e tanokat megértetni, mint a legfogékonyabb férfikor kezdetén. Minden kiszolgált katona vigye haza az egészséges lakás, táplálkozás, ruházkodás, életmód és tisztaság ismeretének egyszerű titkait."

Az 1880-as évben már megindult – a Farkas László által kidolgozott tervezetre alapozva – a törzsorvosok vizsgáztatása, ami a szaklapokban megjelent beszámoló alapján mindkét fél elégedettségét váltotta ki. A honvédorvosi karban a minőségi változás az 1890-es években vált érezhetővé, amikorra a tartalékos honvédorvosi képzést is bevezették.

IRODALOM: 1. *Bíró P.:* A Magyar Királyi Honvédelmi Minisztérium működése az 1877–1890. években. – 2. *Farkas L.:* A hadegészségügy reformja. Ny. n. Budapest, 1887. – 3. Honvédorvos. (Melléklet a Gyógyászat c. folyóirathoz) 1888, *1.* évf. számai. – 4. Honvédorvos. 1898, *11.* évf. számai. – 5. Kapronczay K.: Katonaorvosi szolgálat a kiegyezés után. Orv. Hetil., 1996, *137*, 759-760. – 6. A katonaorvosi karnak, illetve a katonai egészségügynek tervben lévő újjászervezéséhez. Orv. Hetil., 1884, *28*, 116-118. – 7. A katonaorvosi karnak, illetve a katonai egészségügynek tervben lévő újjászervezéséhez. Orv. Hetil., 1884, *28*, 139-144. h. – 8. A katonaorvosi karnak, illetve a katonai egészségügynek tervben lévő újjászervezéséhez. Orv. Hetil., 1884, *28*, 169-173. h. – 9. Magyarország története 1848–1890. 2. köt. Főszerk.: Kovács Endre. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1979, 791-793. old.

Kapronczay Katalin dr.

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



A klinikai epidemiológia alapjai
Szerkesztette: Losonczy György

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

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

MEDICINA

A Pfizer Kft. Pályázatot hirdet
„Sikeres terápiák – érdekes esetek Zoloft kezelés kapcsán"
című továbbképző tréningen való részvételre pszichiáter és neurológus szakorvosok számára.

A ***Zoloft***sertralin magyarországi bevezetésétől eltelt mintegy nyolc év során bizonyosan Ön is kipróbálta a Pfizer sokoldalúan hatékony készítményét.
Biztosak vagyunk abban, hogy több olyan ***sikeres terápiáról*** számolhat be Ön is, amelyet ***depressziós és szorongásos nőbetegek*** körében végzett, melyeket most egy továbbképző tréning keretein belül szeretnénk közreadni. Ezért,

ha van olyan eset az Ön praxisában, ami különösen érdekes vagy emlékezetes, kérjük, ossza meg kollégáival és velünk tapasztalatát, küldje el siker- történetét és pályázzon továbbképző tréningen való részvételre.

A továbbképzés tartalma: Jeles szakemberek bevonásával két és fél napos továbbképző programot szervezünk szorongással szövődött depresszió témakörben, a nyertes pályaműveket bemutató szakmai kerekasztal megbeszéléssel.
A továbbképzés időpontja és helyszíne:

- 2002. június 20.-22., Parádsasvár, Hotel Sasvár

Részvételi feltételek: Pszichiáter és neurológus szakorvosok pályázhatnak a következők szerint: egy közös borítékban helyezzen el két külön borítékot, az Ön által adott *jeligével* ellátva. A sikeres terápiáról szóló történetét az első, lezárt, jeligés borítékba tegye, a második, ugyancsak lezárt, jeligével ellátott borítékba pedig helyezze el nevét és elérhetőségét. A közös borítékra kérjük, írja rá: „SIKERSZTORI".
Pályázatát a következő címen várjuk: 1384 Budapest, Pf. 735
Beküldési határidő: 2002. június 1.
Elbírálás: A beérkezett pályázatokat 3 fős független szakemberekből álló bizottság bírálja el.
Elbírálás határideje: 2002. június 7.
Minden pályázót válaszlevélben értesítünk a pályázat kimeneteléről 2002. június 13-ig!
Tekintettel arra, hogy a továbbképzés 30 fős csoportban történik, csak a bírálóbizottság által arra érdemesnek talált pályázatok beküldőinek tudunk részvételt biztosítani a továbbképző programon.

A legérdekesebb eseteket nyomtatásban is szeretnénk megjelentetni, Zolofttal kapcsolatos, pszichiátereknek és neurológusoknak szóló információs anyagainkban!

Diabetológia

Diabetes mellitus Szudánban: a probléma nagysága és a hatásos gondozás lehetőségei. Ahmed, A. M., Ahmed, N. H. (P.O.Box 102, Khartoum, Szudán): Pract. Diab. Int., 2001, *18*, 324-327.

Ahmed Awad Mohamed a kartumi Bahr Elghzal egyetem professzora, hazája diabetes problémáival foglalkozva tette nevét ismertté. *(Ref.: több cikkét ismertettem az Orvosi Hetilapban.)*

A jelen összefoglaló jellegű publikáció a diabetes mellitus korántsem bíztató szudáni helyzetéről szól. A hatalmas ország (Afrika legnagyobb állama 2,5 millió km^2-es területtel) 30 millió lakosa zömmel mohamedán, de afrikai, arab népek és kultúrák is találhatók területén, melyet 1955 óta polgárháború is pusztít gazdasági összeomlás és aszályok mellett. Összesen 253 kórház működik az egész állam területén, meglehetősen elhanyagolt körülmények között, s zömmel csak a nagyobb városokban. A lakosság 55%-a analfabéta, főleg a nők és a falun élők.

Ilyen körülmények között nyilván a diabetes mellitusban szenvedők ellátása és gondozása sem megfelelő. A betegség évi prevalenciája nem ismert, az incidencia hozzávetőlegesen 3,4%. A kórházi felvételek többségét a heveny anyagcsere-kisiklású diabeteses esetek teszik ki, számuk meghaladja a fertőző betegség miatt kórházban kezeltekét. Az 1-es típusú betegség sokkal ritkábban fordul elő, mint a 2-es típusú. Ebben szerepet játszik a tévesen jólétre utaló elhízás, valamint a nyugati szokások elterjedése (egyre kevesebb mozgás, több órás tv-nézés naponta stb.). A gyógyszerek – különösen az inzulin – nehezen és drágán hozzáférhetőek, a betegségbiztosítási rendszer gyermekcipőben jár.

A diabetesgondozás is szervezetlen, nincsenek meghatározó szerepű diabetesközpontok, és hiányzik a megfelelően képzett szakszemélyzet is. Hozzájárul mindezekhez a lakosság rendkívül alacsony egészségügyi kultúrája, a diétához való nem megfelelő hozzáállás. Falun leginkább a sorphum nevű cereáliát fogyasztják, és bőségesen esznek és isznak cukrokat, illetve a forró napokon cukortartalmú italokat. Sokan sem a pótolhatatlan fehérjékhez, sem a gyümölcsökhöz nem jutnak hozzá azok ára miatt. Az iszlám vallás a maga 1 hónapos ramadán böjtjével is nehezíti a diabetesesek mindennapi életét.

Etiópiában működik a falun élő diabetesesek számára olyan egészségügyi vállalkozás, melynek legjelentősebb tagja a szakképzett nővér. Ilyen rendszert a központilag szervezett szakgondozás mellett Szudánban is meg lehetne valósítani, a nemzeti diabetes program kialakítása nem tűr halasztást.

Iványi János dr.

Mastopathia diabetica bilateralis. Egy tipikus eset és az aktuális klinikai utalások. Rothenberger-Janzen, K. és mtsai (Klin. f. Gynäk. u. Geburtsh., Städt. Krankenhaus Sindelfingen, Akad. Lehrkrankenhaus der Univ. Tübingen, Arthur-Gruber Str. 70, D-71065 Sindelfingen, Németország): Geburtsh, Frauenheilk., 2001, *61*, 1001-1004.

A Lancetben 1984-ben írta le először *Soler* és *Khardori* a mellnek azt a fibrosus betegségét, amely 1-es típusú diabeteshez társul, s amelyet később mastopathia diabetica névvel illettek. Az eltelt közel 20 esztendő során is csak a szövettani vizsgálat segítségével lehetett a biztos diagnózist kimondani, a modern képalkotó módszerek ma sem nyújtanak abszolút megbízható támpontot a megbetegedés természetét illetően.

A tübingeni egyetem sindelfingeni oktatókórházából a szerzők olyan beteg kórrajzát ismertetik, akinek 4 év különbséggel jelentek meg mindkét mellében csomók. Ezek eredetét biztonsággal el kellett dönteni. A 40 éves nő nem volt terhes, 12 éves kora óta ismert 1-es típusú diabetese, melyet bázisbolus elv szerint kezelnek inzulinnal. Diabeteses szövődménye eddig nem volt, autoimmun megbetegedésre sincsenek adatok.

Négy évvel jelen felvétele előtt fedett fel vizsgálata a bal emlőben retromamillarisan egy tömött, fájdalmatlan tumort, amely szövettani vizsgálattal kiterjedt hyalinosissal járó mammafibrosisnak bizonyult, malignitás legkisebb jele nélkül. Három évvel később a beteg jobb mellében tapintott váltakozó nagyságú terimét, amelyik a részletes vizsgálat során 1 évvel később 2 cm-es nagyságú fájdalmatlan tumornak bizonyult az areola alatti területben. Az ultrahang, majd a mammográfia fibroadenoma alapos gyanúját vetette fel. Az eltávolított tumor hisztológiai vizsgálata a korábbi, bal oldali tumor szövettani leletével teljesen megegyezett, kiegészítve lymphocytás mastitisszel. Az immunhisztokémiai lelet CD20 pozitív V-lymphocyták túlsúlyát bizonyította.

Az 1-es típusú diabeteshez társuló mastopathia patogenezise a mai napig sem tisztázott. Egyaránt szerepeltetik az exogén inzulin és vehiculuma esetleges kiváltó szerepét, továbbá a diabeteses anyagcsere-változással járó mátrixakkumulációt, valamint esetleges autoimmun folyamatok oki szerepét, meggyőző bizonyítékok azonban még nincsenek. A kórkép gynaecomastia képében férfiakban is előfordul.

A szerzők hangsúlyozzák a pontos diagnózisra való törekvés fontosságát, melyet megfelelően végzett anyagvétel és hisztológiai vizsgálat biztosít.

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

Az emlődiagnosztika áttekintése. Berg, W. A. (Department of Radiology, Univesity of Maryland, 419 W Redwood St, Suite 110, Baltimore, MD 21201, USA): Seminars in Roentgenology, 2001, *36*, 180-186.

Az emlőtumorok ismerete és a mammográfiás szűrés széles körben elterjedt. Ezen módszer korlátai és más emlődiagnosztikai technikák azonban kevésbé ismertek. Az ismertetett cikkben a szerző a különböző ma használt módszereket foglalja össze, valamint a jövőben alkalmazható lehetőségekre hívja fel a figyelmet. Ma a 30 év alatti nők esetén a mammográfia során okozott sugárkárosodás kockázata nagyobb, mint annak haszna, mivel ebben az életkorban a betegség előfordulása ritka. 30 év felett a mammográfiás szűrés haszna az életkorral egy-

re nő, és 50 év körül a legnagyobb. A szerző ajánlása szerint az éves szűrés 40 év felett szükséges, vagy első ági beteg hozzátartozó esetén annak betegségkezdetét 10 évvel megelőzően. A mortalitás 40%-ról 25%-ra csökkent, a diagnosztizált esetek nagyobb része ma kisebb méretű, alacsony grade-nek megfelelő tumor. Megállapítja továbbá, hogy a mammográfia ma is a legszenzitívebb módszer a ductalis in situ carcinomák diagnosztizálására. Ezen eljárás érzékenysége több, mint 98% adiposus emlőjű, 50 év feletti nőknél, 84% tömörebb emlőszövet esetén, 69% 50 év alatti pozitív családi anamnézisű betegeknél. A képolvasó orvos tapasztaltsága döntő a mammográfia eredményességében. A legtöbb európai ország ajánlása alapján az az orvos marad gyakorlott képolvasó, aki évente legalább 5000 beteget vizsgál meg. Minden fejlődés ellenére a betegségek 20%-a marad rejtve a mammográfiás szűrés során. Ezenkívül a szerző leírja, hogy a legkorszerűbb készüléket feltételezve ma a 3 mm nagyságú tumorok már ultrahanggal detektálhatók.

Azokat a tapintható elváltozásokat, amelyek mammográfiával nem érzékelhetők, ultrahanggal lehet kimutatni, hacsak nem zsíros emlőszövetről van szó. Ezen módszer ugyancsak jó 30 év alatti nők tapintható tumora esetén. Véleménye szerint az ultrahang nagy segítség lehet aszimmetrikus elváltozások esetén, amelyek gyakori megjelenési formái az invazív lobularis carcinomáknak. Az ultrahangvezérelt biopsziákat kivéve ezen technika nem alkalmas a nyúlványos tumortömegek jellemzésére. Az ultrahang használata megfelelő továbbá a betegség kiterjedtség megítélésére, amikor emlőmegtartó műtét jön szóba.

Az ultrahangvizsgálatot, mint szűrési módszert is javasolták már. Ehhez azonban a talált elváltozások leírásának standardizálása volna szükséges, ami technikai nehézségek miatt gyakorlatilag kivihetetlen. Ezenkívül nagyszámú képzett orvos kell ahhoz, hogy országos szűrővizsgálat indulhasson, ez viszont megtöbbszöröző a költségeket.

Megállapítja, hogy az MR-emlődiagnosztika nagy előnye, hogy nagyon érzékeny a malignitások kimutatására és a vizsgálatot nem limitálja, ha tömör a parenchyma. Invazív tumorok kimutatására effektivitása eléri a 94–96%-ot, ductalis in situ carcinomák esetén a 77%-ot. A szerző szerint az MR-vizsgálatnak ma már elfogadott indikációja a betegség pontos kiterjedésének megítélése sebészeti beavatkozás előtt, valamint ismételt excisio esetén a széli elváltozások határának precíz meghatározása. Szűrőmódszerként szóba jöhet olyan nőknél, akiknél a mammográfia korlátozott eredményű, tömör parenchyma és emlőprotézis beültetése után, valamint nagyobb kockázatú nők esetén. Ezek azok, akinél korábban atípia fordult elő, vagy a családban első fokú rokonnál emlőtumort találtak 50 éves életkor alatt. Ilyen betegek esetén ultrahangvizsgálat vagy MR-vizsgálat jön szóba, mammográfiát kiegészítve. A cikkben leírtak alapján a téves pozitív eredmények jelentenek problémát az MR-vizsgálatoknál, de megfelelő módszerek kidolgozásával 70%-os specificitás érhető el.

A szerző megállapítja továbbá, hogy emlőprotézis-implantáción átesett betegek esetén mammográfia során az emlő 25%-a nem ítélhető meg még speciális technika használatával sem. Ez a szám subglandularis implantáció esetén 35% is lehet, subpectoralis lokalizációnál 18%. Digitális mammográfia, ami lehetővé teszi a posztprocesszálást, javíthatja a mammográfiás eredményeket. A szerző leírja, hogy az MR-mammográfia lehetne szűrőmódszer, azonban ez még mai feloldó képessége és költségei miatt gazdag országokban sem képzelhető el.

Kifejti, hogy a ^{99m}Tc-sestamibi (metoxiizobutil-izonitrile) használata javasolt emlőtumorok kimutatására, melyet a tumorsejtek motichondriuma vesz fel. Ezen módszer előnye a mammográfiával szemben, hogy tömör parenchyma esetén is használható. Sajnálatos módon a módszer szenzitivitása nem tapintható tumorok esetén 72%, 1 cm-nél kisebb tumoroknál csak 48%. Specificitása jobb mint a mammográfiáé, de benignitás kimutatására kevésbé jó és alkalmazásával a biopszia nem kerülhető el. A szerző ezt a technikát többszörös, tapintható tumorok kimutatására javasolja.

A ^{18}F-deoxiglukóz (FDG) a metabolikus aktív emlőelváltozások kimutatására alkalmas, beleértve az emlőtumorokat és axillaris nyirokcsomóelváltozásokat. A szerző leírja, hogy egyes munkacsoportok szerint, ha a tumor kisebb mint 2 cm, a módszer szenzitivitása 95%-os lehet hónalji áttétek kimutatására. Kisebb primer tumor esetén vagy micrometastasisoknál az érzékenység csak 33%.

Más szerzők szerint PET használandó annak eldöntésére, hogy axillaris dissectio szükséges-e. Ilyen célból 2 cm-nél nagyobb primer tumoroknál PET használható. Ennél kisebb elváltozásoknál vagy micrometastasisok esetén sentinel-nyirokcsomók kimutatása hatékonyabb. Véleményük szerint ez a technika 2 cm-nél kisebb elváltozások esetén kezd standarddá válni. Izoszulfánkék és ^{99m} Tc-szulfát kolloid együttes, peritumoralis vagy subdermalis beadásával 87% és 96% közötti eredménnyel lehet sentinelnyirokcsomókat kimutatni.

A szerző szerint a core-biopsziák alkalmazásának kettős előnye van. A legtöbb jóindulatú elváltozás azonosítható és így elkerülhető a sebészi beavatkozás. Malignus daganat diagnózisa esetén definitív terápiát, például neoadjuvans kemoterápiát, axillaris nyirokcsomó mintavételt és emlőmegtartó műtéthez a daganathatárok pontos meghatározását teszi lehetővé. A core-biopsziák technikája csak 10%-ban elégtelen és így nem informatív.

A szerző szerint az ultrahangvezérelt és a mammográfiával célzott biopsziák egyszerűen végrehajtható és célravezető módszerek. Véleménye alapján az MR-vezérelt biopszia továbbra is korlátozott mértékben hozzáférhető, csak nagyobb központokban alkalmazható módszer. Leírja a továbbiakban, hogy azoknak az elváltozásoknak az azonosítására, amelyek csak izotóp beadásával diagnosztizálhatók, ma kézi, intraoperatív gamma-fejet használnak. A módszer továbbfejlesztése lehetővé tenné core-biopszia elvégzését izotóp beadása után, kisméretű gamma-kamerák és „forró"-tűk segítségével.

Végül a szerző megállapítja, hogy ma az emlődiagnosztika rendkívül izgalmas korszakában van, mivel egyre több módszer válik alkalmazhatóvá, és ezek egymáshoz való viszonya és alkalmazásuk pontos protokollja meghatározásra vár. Ennek az évtizednek nagy kihívása kidolgozni azt az eljárásrendet a felsorolt technikák felhasználására, amely a leggazdaságosabb és természetesen a legkisebb kényelmetlenséggel jár a betegek számára.

Papp Zsófia dr.

Dietétika

Miféle vitaminokat kellene szednem? Willet, W. C., Stampfer, M. J.: (Dept. of Nutrition, School of Public Realth, 6st Huntington Ave., Boston, MA 02115, USA): N. Engl. J. Med. 2001, *345*, 1819-1825.

Az egyetemi tanítás szerint, ha valaki ésszerűen, egészségesen táplálkozik, akkor nincs szüksége vitaminkiegészítésre. Az ebben a dolgozatban is idézett *Czeizel és Dudás* által szolgáltatott bizonyíték mindenkit meggyő-

zött arról, hogy a korai terhességben (organogenezis szaka) szedett kiegészítő folsavval a gerinchasadék kialakulását meg lehetett akadályozni. Azóta az orvosi szemléletben jelentős változás történt. Jelenleg az USA polgárainak mintegy 30%-a szed valamilyen vitamin/nyomelem-kiegészítőt.

Ugyan ma az orvostudományra a bizonyítékon alapuló orvoslás elve nyomja rá bélyegét, azonban ilyen RCT (randomised clinical trial) alapon keletkezett meggyőző bizonyítékok az élelmiszerek és a táplálékkiegészítők hatásának vizsgálatában érthetően csak néha találhatók. Ugyanis olyan hosszú távú, ellenőrzött körülmények között zajló vizsgálatok, amelyek a táplálékok, vitaminok és nyomelemek tartós hatását próbálnák igazolni, szinte kivihetetlenek. Ezért az ilyen nehezen igazolható esetben ma azon elv alapján dönthetnek az alkalmazás mellett vagy ellene, hogy mérlegelni kell az esetleg feltételezhető kedvező hatást a feltételezhető vagy igazolt kedvezőtlen hatással szemben. Ezentúl még tekintetbe kell venni a költséget is.

E dolgozatban a szerzők sorra veszik a leggyakoribb kérdéseket a vitaminkiegészítésről.

Folsav. A gerinchasadékot megelőző hatása igazoltnak tekinthető. Vannak indirekt bizonyítékok, amelyek a folsav homocisztеinszint-csökkentő hatását kapcsolatba hozzák a coronariasclerosis-szívinfarktus előfordulási gyakoriságának mérséklődésével. Ugyancsak lehetséges, hogy kapcsolat van az alkoholfogyasztókban észlelt gyakoribb coloncarcinoma és emlőcarcinoma folsav szedését követő ritkább előfordulásával. Az USA-ban a lisztfélék folsavval történő kötelező kiegészítése a maga napi 100 mg-jával az ajánlott napi 400 mg folsav felvételéhez jelentősen hozzájárul.

B_6- és B_{12}-vitamin. Lehetséges, hogy a folsav mellett ezeknek is szerepük van a homocisztеinszint csökkentésében. A B_6-vitamin napi ajánlott adagja 2 mg, míg a kristályos B_{12}-vitamin képes felszívódni, és a multivitamintablettákban lévő mennyiség elegendő az idősek alacsony vérbeli B_{12}-vitamin-szintjének megemelésére.

A *D-vitamin* idősekben az osteoporomalacia kialakulásának megakadályozása szempontjából fontos, kiegészítőként legalább napi 400 IU felvétele az életveszélyes csonttörések gyakoriságát csökkenti.

Az *A-vitamin* helyett inkább a β-carotin felvétele ajánlható, mivel kevesebb a mellékhatás veszély (most írták le idős nőkön a nagyobb adag A-vitamin hatására gyakoribb combnyaktörés előfordulását).

Az *E-vitamin* zsíroldékony szabadgyökscavanger, gátolja az LDL-koleszterin oxidálódását és ezzel is mérsékli a szívinfarktus előfordulását. Ez az állítás azonban ma még nem tekinthető teljesen igazoltnak. A vitaminkészítményekben lévő α-tokoferol azonban nem egészen pótolja a természetes tokoferolok keverékének hatását, így vannak ellenzői is a tablettás pótlásnak. Napi 1000 IU szedése biztonságosnak tűnik.

A *C-vitamin* napi ajánlott adagját az USA hatósága megemelte férfiak részére napi 90 mg-ra, nők részére napi 75 mg-ra. Ezt az egészséges és kiegyensúlyozott étkezés biztosítja, ennél magasabb felvételnek igazolható hatása nincs.

Összefoglalva: elfogadható a folsav, B_6- és B_{12}-vitamin és valamennyire az E-vitamin kedvező hatása a cardiovascularis rendszerre. D-vitamin fontos a csonttörések megelőzésében. A nyomelemekkel történő kiegészítés inkább csak a praemenopausa idején a nők részére adott vas esetén indokolt. Kiemelendő, hogy az ilyen táplálékkiegészítésként szedett tabletták nem pótolják a rendszeres testmozgás és az egészséges étkezés (beleértve az élelmi rostokat, a sószegénységet, a cukor elhagyását, a telítetlen zsírsavak fontosságát), a dohányzás elhagyásának és az alkoholfogyasztás mérséklésének, egyáltalán az egészséges életmódnak a kedvező hatását életünkre, egészségünkre.

[Ref.: Még 1992-ben a New York State Journal of Medicine elég gúnyos hangon írott cikkei elvetették a táplálékkiegészítők szedését. A N. Engl. J. Med.-ben 1998 márciusában viszont már a D-vitamin-kiegészítésről jelent meg egy szerkesztőségi közlemény. 1998 áprilisában ugyanebben a folyóiratban a folsav-homocisztein kérdést szerkesztőségi cikk taglalta. Már hosszú évek óta az USA szívinfarktus eseteinek száma évi mintegy 5%-kal csökken (10 év alatt ez elérte az 50%-ot). Ebben nyilván az egészséges életmódnak, a dohányzás mérséklésének, az egészségesebb táplálkozásnak és a vitaminok fogyasztásának (az aszpirin és a statinok szedésének) is megvan a maga szerepe.]

Jávor Tibor dr.

A dohányzás ártalmai

Dohányzás és a mellrákos betegek tüdőmetastasisának rizikója. Murin, S. és mtsa (4150 V St, Suite 3400, Sacramento, CA 95817, USA): Chest, 2001, *119*, 1635-1641.

A nők körében a mellrák a leggyakoribb malignus betegség. A definitív kezelés ellenére gyakoriak a távoli áttétek (tüdő, csont, máj, agy). Bár a mellrák incidenciája a dohányosok között nem nagyobb, mint a nem dohányzók körében, az előbbiek halálozása mégis magasabb. Feltételezhető, hogy a dohányzás pulmonalis és szisztémás hatásai elősegítik a metastasisok kialakulását.

A szerzők e kérdés tanulmányozására 87 egyoldali, invazív mellrákban és egyidejű pulmonalis metastasisban szenvedő, valamint 174 pulmonalis metastasis nélküli beteg kórlapjaiban szereplő adatokat (életkor, menopausa, tumor mérete, hisztológiája és hormonreceptor-státusa, pozitív nyirokcsomók száma, testtömeg, daganatellenes kezelés, dohányzás) hasonlították össze. A két csoport paraméterei a hormonkezelés kivételével (az aktív dohányosok ritkábban kaptak hormonkezelést) összehasonlíthatók voltak.

A pulmonalis metastasisban is szenvedők 38 és 24,1, az áttét nélküliek 29, és 15,3%-a volt régebben, illetve az észlelés idején aktív dohányos. Az aktív dohányosok esetében gyakoribb volt a tüdőáttét, mint a nem dohányzók csoportjában, de ez a különbség csökkent, amikor az aktív dohányzás mellett a hormonkezelés tényét is figyelembe vették.

Vizsgálatuk igen valószínűvé teszi, hogy az aktív dohányos mellrákos betegek között gyakrabban alakul ki pulmonalis metastasis, mint a nem dohányzóknál. Ennek oka valószínűleg az, hogy a dohányzás következtében kialakult tüdőkárosodás, illetve gyulladás megfelelő alapot teremt az áttét kialakulásához. Ezen kívül a dohányzás szisztémás hatásai is kedvezőtlenül hatnak a mell- és egyéb daganatok kialakulására. Úgy vélik, hogy a mell és egyéb szervek (nem tüdő) malignus daganatainak, illetve a dohányzás kapcsolata további vizsgálatokat igényel.

Károlyi Alice dr.

Endokrinológia

Az adrenocorticalis működés teljesen normálissá válása, mint a gyógyulás kritériuma a Cushing-betegség transsphenoidalis sebészi megoldása után. Estrada J. és mtsai (Dept. of Endocrinol., Clinica Puerta de Hierro, C/San Martin de Porres, 4. Madrid 28035, Spanyolország): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, *86*, 5695-5699.

Bár a Cushing-betegség elfogadott kezelése a transsphenoidalis behatolású műtét, a műtét utáni teljes gyógyulás kritériumai még nem egységesek.

A madridi szerzőcsoport 20 év alatt ugyanazon sebésszel 198 esetben végzett műtét utáni gyógyulás esélyeit vizsgálta. A nyomon követési idő (a műtéten átesetteket 3 csoportba osztva) 69,8–68,8–39,1 hónap volt. 58 beteg részletes feldolgozásáról szól a beszámoló, akikben a hypercorticismust adrenalis elégtelenséggel vagy e nélkül a műtéttel megoldották. Az első csoport 33 betegének átmeneti adrenalis elégtelensége volt, ennek megszüntetése után a hypothalamus-hypophysisadrenalis tengely működése kifogástalanná vált. A második csoport 8 betegének az átmeneti adrenalis elégtelenség rendezése után sem tért vissza a normális circadian ritmusa (a cortisolszintet tekintve). A harmadik csoport 17 operált betegének nem alakult ki adrenalis elégtelensége (normális plazmacortisol és vizeletben normális cortisolürítés). Az összesen 58 beteg életkora a műtét idején nagyjából 40 év körüli volt, valamennyiükben magas (a normálisnak 3–4-szerese) volt a vizeletben 24 óra alatt ürített szabad cortisol mennyisége. A műtétek során eltávolított daganat 58-ból 40 esetben microadenoma volt, az első csoportban egyáltalán nem találtak macroadenomát.

A műtéteket követően kialakult adrenalis elégtelenséget napi 30 mg hydrocortison adásával rendezték. A kezelést akkor hagyták abba, amikor a plazmacortisolszint meghaladta a 276 nmol/l értéket. Az első csoportban 18,2 hónap alatt szüntették meg az adrenalis elégtelenséget, a másodikban 10,4 hónap alatt. Ekkor mindhárom csoportban ismét meghatározták a vizeletben ürített cortisol mennyiségét; az eredményt közel azonosnak találták. 1 mg dexamethasonnal végzett szuppresszió után a plazmacortisol értékei csoportonként a következők voltak: 27,6–66,2–91 nmol/l. A reggel 8 órás értékek egymáshoz hasonlóak voltak, de a 23 órakor mértek jelentősen eltértek egymástól: 63,5–215,2–289,7 nmol/l, jelezvén azt, hogy a második és harmadik csoportban nem állt vissza a cortisol circadian ritmusa. A mérési eredmények jó összhangot mutattak a recidívákkal is. Az első csoportban a nyomon követés során mindössze 1 kiújulást észleltek (3,4%), a másodikban a betegek felében (50%), míg a harmadik csoportban 17 betegből 11-ben (64%). 10 évvel a műtét után a hyperfunctiomentes túlélés az első csoportban még mindig magas, 83%-os volt, a másik két csoportban ez az arány 24, illetve 12%-ra csökkent.

Eredményeik alapján a szerzők arra a következtetésre jutnak, hogy a Cushing-betegség műtéti megoldása után a teljes gyógyulást tartós nyomon követés során is csak akkor lehet kimondani, ha az adrenalis működés teljes egészében helyreáll (a vizeletben normális szabad cortisol ürítés, a cortisolsecretio visszaszorítása 1 mg dexamethasonnal, a cortisol circadian ritmusa helyreállt és az inzulinnal létrehozott hypoglykaemia során a plasmacortisol-koncentráció 497 nmol/l feletti).

Iványi János dr.

Érbetegségek

Alsó végtagi tünetek perifériás artériás keringészavarokban. Az alsó végtagi érszűkület klinikai megjelenési formái és vele járó működészavarok. McGrae McDermott, M. és mtsai (675 N. St. Clair, Suite 18-200, Chicago, IL 60611, USA): JAMA, 2001, *286*, 1599-1606.

Az alsó végtagi artériás keringészavar (AVK) legjellegzetesebb tünete a claudicatio intermittens (CI). Ha azonban a klinikai standardnak megfelelően a kar-boka Doppler-index (DI) alapján AVK fennállását diagnosztizáljuk, azt találjuk, hogy a betegek egy része tünetmentes, vagy atípusos tünetei vannak. A társbetegségek, mint például a csípő- vagy térdarthrosis, a gerincelváltozások, a neuropathia megváltoztathatják az alsó végtagi tüneteket, illetve pl. a depresszió megváltoztathatja a fájdalom megélését, leírását.

Jelen vizsgálat célja az volt, hogy AVK-ban szenvedő betegek elmondása alapján leírják az alsó végtagi panaszokat, tüneteket, és tünetcsoportokat képezve ezekhez hozzárendeljék a meghatározó klinikai jellemzőket és funkciózavarokat.

A betegek 3 chicagói körzet ellátójának és több általános orvosi praxisának pacientúrájából kerültek a vizsgálatba.

Az AVK objektív diagnózisát a DI alapján állították fel.

AVK-csoport: DI 0,9 alatt. Nem AVK-csoport: DI 0,9 felett és 1,5 alatt. Az 1,5 feletti DI esetén a beteget kizárták a vizsgálatból, mert ez az érték az artéria rigiditására utal, s az artériás kompresszió nem kivihető. Kizárták még a pontosan 0,9 DI-ű betegeket, az alsó végtagi amputáltakat, a demenciában szenvedőket, ápolási otthonok lakóit, valamint az angolul rosszul beszélőket. A DI meghatározása a szokásos módon történt 5 perc fektetés után.

A San Diego claudicatiós kérdőív felhasználásával 6 csoportba sorolták a claudicatiós tüneteket. Az 1. és 2. csoport típusos, a 3. és 4. csoport atípusos, az 5. és 6. csoport fájdalommentes csoport.

1. csoport: járáskor megállásra kényszerítő lábikrafájdalom, mely max. 10 perc pihenés alatt megszűnik (CI csoport) – 150 fő.

2. csoport: nyugalmi fájdalma is van – 88 fő.

3. csoport: járáskor jelentkező lábikrafájdalom, ami azonban nem kényszerít megállásra – 41 fő.

4. csoport: járáskor megállásra kényszerítő AV fájdalom, mely nem a lábikrában jelentkezik, vagy nem múlik el 10 perc alatt – 90 fő.

5. csoport: nincs járáskor jelentkező fájdalom, aktív (járt 6 háztömbnyi távolságot az elmúlt héten) – 63 fő.

6. csoport: nincs járáskor jelentkező fájdalom, inaktív (nem járt 6 háztömbnyi távolságot az elmúlt héten) – 28 fő.

E csoportbeosztásban újdonság a 3. és 4. csoport szétválasztása a működés korlátozottsága szempontjából és az 5. és 6. csoport szétválasztása abból a meggondolásból, hogy tisztázódjék, hogy a tünetek csupán azért nem jelentkeznek-e, mert a beteg nem jár. A kísérőbetegségeket – angina pectoris, AMI, diabetes mellitus, stroke, szívelégtelenség, légzőszervi betegségek, térd- és csípő arthritis, discopathia, gerincvelői kompresszió, Parkinson-kór, csípőtörés – a beteg bemondása, az orvosi leletek, zárójelentések, laboratóriumi leletek, szedett gyógyszerek alapján állapították meg.

A funkcionális állapotot az alábbi öt teszt segítségével mérték fel:

1. 6 perc járás egy erre kijelölt 30 m-es folyosószakaszon, a lehető legnagyobb össztávot megtéve.

2. Accelerometerrel való 7 napos aktivitásmérés.

3. Székről való 5-szöri felállás a lehető legrövidebb idő alatt.

4. 10 mp állás egymás elé helyezett lábakkal.

5. Járási sebesség mérése 4 m-es távon normális és erőltetett járásnál.

Meghatározták a depresszió, a neuropathia és a járást akadályozó egyéb tényezők jelenlétét és mértékét. Statisztikai módszerekkel értékelték a 7 csoport (1 nem AVK és 6 AVK) funkcionális eredményeit, a kísérőbetegségek és a végtagi tünetek viszonyát. A vizsgálatban 460 AVK- és 130 nem AVK beteg vett részt. Átlagos életkoruk 70,9 év. A legfontosabb eredmények a következők.

Az AVK-betegek többségének nincsenek claudicatiós panaszai vagy atípusos AV panaszai vannak. Bár az AVK-betegek funkciócsökkenésének legfontosabb jellemzőjeként a CI-t tartják számon, e vizsgálat azt mutatja, hogy a claudicatio nélküli érbetegek funkcionális tesztjeinek eredménye sokkal rosszabb volt, mint a nem AVK-betegeké.

A kísérőbetegségek és az aktivitási szint hozzájárul a tüneti különbözőségek létrejöttéhez. A 2. csoportban jelentősen magasabb volt a diabetes mellitus, neuropathia, gerinckompressziós szindróma előfordulása, melyek módosíthatják az AVK tüneteit. Az 1. csoporthoz hasonlítva több a kísérőbetegség, az ebből adódó, járást nehezítő tényező, így a funkcionális tesztek is rosszabb eredményűek. E betegek diagnosztikájában nagyobb figyelmet kell fordítani a tünetek okának tisztázására.

A 3. csoport tagjai szignifikánsan nagyobb távolságot tettek meg 6 perc alatt, mint az 1. csoport tagjai, ami jelezheti ezen személyek jobb fájdalomtoleranciáját és/vagy a nagyobb akaraterőt a több járáshoz. Itt alacsony volt a depresszió prevalenciája is.

A 6. csoport tagjainál a 6 m-es járás során az esetek több, mint felében jelentkezett AV-fájdalom. Feltehetően a fájdalom elkerülésére limitálták járásukat ezek a betegek. A csoportok DI-ében érdemes különbség nem volt. Így a DI nem használható a tüneti csoportosításra.

A vizsgálat eredményei sok tekintetben korlátozott értékűek, mert

– a legsúlyosabb állapotúak nem vehettek részt a vizsgálatban,

– a 3 angiológiai szakrendelő nem hasonlítható össze,

– bár 460 páciens vett részt a vizsgálatban, néhány csoportban kevés a betegek száma a szignifikancia számításhoz,

– nincsenek adatok a kísérőbetegségek súlyosságáról és fennállásuk időtartamáról,

– nem ismert, hogy a revascularisatio hogyan változtatna a tüneteken.

Néhány fontos következtetés azonban levonható. AVK-betegeknek a típusos claudicatión kívül egyéb alsó végtagi tünetei is jelentkeznek. A klinikusok számára jól használhatók a nem claudicatiós tünetek a csökkent funkció mértékének megítéléséhez érszűkületes betegeknél. Figyelembe kell venni, hogy a kísérőbetegségek és a fizikai aktivitás megváltoztathatja az AVK tüneteit. További vizsgálatok szükségesek annak értékeléséhez, hogy a kísérőbetegségek kezelése mennyiben változtat a nem claudicatiós tüneteken, és hoz-e funkcióbeli javulást az atípusos AVK-betegeknél.

Kristóf Vera dr.

Fejlődési rendellenességek

Pervazív fejlődési rendellenességek óvodás korban. Chakrabarti, S., Fombonne, E. (Department of Child & Adolescent Psychiatry, MRC Child Psychiatry Unit, Institute of Psychiatry, King's College, London, Denmark Hill, London SE5 8AF, Anglia): JAMA, 2001, *285*, 3093-3099.

Az autizmus olyan súlyos pervazív (= egész életen át ható, tartósan fennálló) fejlődési zavar, amelyben a nyelvi/kommunikációs készségek, a szociális interakciókra való képesség, valamint a képzelet, a játék és az érdeklődés fejlődése is érintett.

Az első, mintegy 40 évvel ezelőtt végzett epidemiológiai felmérések adatai szerint az autizmus előfordulási gyakorisága megközelítőleg 4–6/10 000 közti volt, az azóta végzett kutatások legtöbbje ennél magasabb értékeket (20/10 000) talált. A szerzők egy 1998–99-ben végzett vizsgálatukról számolnak be, amelyben több Staffordshire közelében levő gyermekfejlődési centrum vett részt.

15 500, a régióban élő, 2,5–6,5 éves gyermek fejlődését vizsgálták. Céljuk a pervazív fejlődési zavarok ezen korosztályban való előfordulási gyakoriságának megállapítása, a fejlődési zavarok kiszűrése és osztályozása volt. A szülők (gondozók) bevonásával egy folyamatos nyomon követésen alapuló négylépcsős szűrőmódszert használtak. A vizsgálatokat multidiszciplináris team végezte.

A diagnosztikus kategóriákat a DSM IV. szerint állapították meg: pervazív fejlődési zavarok (PDD), beleértve az autizmust (AD), az Asperger-szindrómát, a Rett-szindrómát, a gyermekkori diszintegratív fejlődési zavarokat és a más kategóriába be nem sorolható pervazív fejlődési zavarokat (PDD-NOS).

A vizsgálatok eredményeképpen 576 gyermeknél észleltek különböző fejlődési vagy viselkedési zavarokat. Közülük 97 gyermeknél igazolódott pervazív fejlődési zavar (26 autizmus, 13 Asperger-szindróma, 1 Rett-szindróma, 1 gyermekkori diszintegratív zavar, 56 PDD-NOS).

A talált magas előfordulási gyakoriságot (62,6/10 000) a szerzők a széles körű, standardizált vizsgálómódszerek alkalmazásával és a vizsgált gyermekpopuláció alacsony életkorával magyarázzák.

A közölt kutatás jelentősége, hogy a szerzők által kidolgozott módszer segítségével a pervazív fejlődési rendellenességekre utaló gyanújelek már az élet korai szakaszában felismerhetők, és így a korai, iskolás kor előtti komplex fejlesztés, megfelelő intézménybe irányítás is célzottan megkezdődhet.

Bondor Berta

Gasztroenterológia

Az enteropathia-asszociált T-sejtes-lymphoma (EATCL). Diétarefrakter sprue és ulceratív jejunitis manifesztálódása. Bächle T., Röhl. U., Ott, G. és mtsa (Abt. für Innere Med. 1. [Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektionskrankheiten, Internistische Onkologie], Krankenhaus Bietigheim, Kliniken Ludwigsburg-Bietigheim GmbH, Ried straße 12, 74321 Bietigheim-Bissingen, Németország): Dtsch. Med. Wschr, 2001, *126*, 1460-1463.

A sprue klinikai tünetei régóta ismertek, eredetileg gluténnel szembeni intolerancia váltja ki. Jóllehet sprue-hoz hasonló intestinalis lymphoma esetét már 1937-ben ismertették, az enteropathia-asszociált T-sejtes-lymphoma meghatározására a késői 70-es évekig kellett várni. A kazuisztikában ennek a kórképnek a lefolyását ismertetik egy olyan nőbeteg esetében, akinél a már ismert nem trópusi forma talaján EATLC keletkezett.

A 61 éves nő betegségét felvétele előtt hat évvel már ismerték. Panaszai jellegzetesek és három hónappal korábbi intézeti felvétele óta 7 kilót fogyott. Az előző évek endoszkópos vizsgálatai szerint a duodenum nyálkahártyája ellaposodott, szubtotális, ill. totális boholyatrophiával, cryptahyperplasiával és sűrű gyulladásos sejtinfiltratióval. A klinikai tüneteket váltakozó hasmenések, lábszárödéma, meteorismus alkották. Emellett kisfokú vashiányos anaemiát találtak a szérum alkalikus foszfatáz mérsékelt emelkedésével. A gliadin (IgG és IgA) és endomysium elleni antitestek titere emelkedett volt. A beteg ismételten véletlen diétahibára emlékezik, étrendje majdnem teljesen gluténmentes volt. Vashiányos anaemiájáról kb. 20 éve tud, és már akkor is panaszkodott meteorismusról és ödémahajlamról. Mivel állapota gluténmentes étrend ellenére sem javult, intézeti felvételre került sor.

A beteg kifejezetten lesoványodott, nyálkahártyái szárazak, hasa puffadt, de puha, a végtagok izomzata atrophiás, a lábszárak ödémásak. Megnagyobbodott nyirokcsomók nem tapinthatók. A laboratóriumi vizsgálatok alapján enyhe fokú leukocytosis és thrombocytosis derült ki, alacsony hemoglobinnal és szérumösszfehérjével. Emelkedett volt az LDH, az alkalikus foszfatáz és a C-reaktív protein. A gliadin elleni antitestek titere úgyszintén emelkedett volt (IgG 78E/ml, IgA 53 E/ml), viszont endomysium elleni antitesteket nem találtak.

Oesophago-gastro-duodenoszkópia alkalmával a bulbus duodeni és a leszálló szár nyálkahártyájának ellaposodott, a jejunum egyik szakaszán pedig több kisebb fekély látszott. A kolonoszkópia nem mutatott kórosat. UH-vizsgálat alkalmával a vékonybelek tágultnak, faluk megvastagodottnak mutatkozott, ezenkívül a mesenterium kötélszerűen meg volt vastagodva, ami sprue esetében reaktív elváltozásnak felel meg. A csontvelőben nem találtak lymphomára utaló sejtes infiltratiót.

A jejunumnyálkahártya biopsziás vizsgálata során bolyhokat nem láttak, a crypták megnyúltnak mutatkoztak. Ezenkívül az intraepithelialis lymphocyták nagymértékben megszaporodtak, a lamina propria infiltratumában lymphoid sejtek voltak láthatók, eosinophil és plazmasejtekkel együtt. Immunhisztokémiai vizsgálat során elszórtan fordultak elő CD20 pozitív sejtek (B-sejtek), a sejtdús áreákban CD30 pozitívsejtek szaporodtak meg, Hodgkin-morfológia nélkül. Az intraepithelialis lymphocyták és a lamina propria lymphocytái túlnyomórészt CD3 pozitívak voltak a felszíni epithel lymphoepithelialis laesióinak a kialakulásával együtt. A lamina propria T-sejtjei túlnyomórészt CD5 és CD4 pozitívak, ezzel szemben az intraepithelialis sejtek CD4 és CD5 negatívak. Intraepithelialisan kifejezett CD43 festődés látszott, a sejteknek csak egy része volt CD8-cal szemben immunreaktív. Az intraepithelialis lymphocyták proliferációs aktivitása (Ki67-index) 30–40%. PCR-vizsgálattal a T-sejt-receptorokban monoklonális sáv látszott a gamma-láncokban. A lelet enteropathia-asszociált T-sejtes-lymphomának felelt meg.

A beteg rossz általános állapota miatt diagnosztikus laparotomiára nem került sor. Az elváltozás extranodalis NHL EI stádiumának felelt meg, de EII1 stádiumot sem lehetett kizárni. A terápia multicentrikus vizsgálat keretében 6 CHOP ciklussal történt, aminek következtében a fenti elváltozások jelentősen visszafejlődtek. Immunhisztokémiai módszerrel az intraepithelialis sejtek nagyfokú CD3 reaktivitása volt megfigyelhető, viszont CD5, továbbá CD8, CD20, CD4 és p53 negatívak voltak. Csökkent a proliferációs index is. A molekuláris biológiai lelet viszont változatlan maradt.

A beteg egy évvel a terápia befejezése után megerősödött, hízott, széklete változóan formált és híg, de nem véres. Meteorismusa változatlan.

Kazuisztikai közléseken kívül a 60-as évek 202 sprue betegből álló közösségének retrospektív értékelése során azt találták, hogy körükben jelentős mértékben fokozódott a malignus betegségek incidenciája gastrointestinalis lymphomák és carcinomák formájában. Itt is megmutatkozott, hogy az elégtelen diéta relatív rizikónak tekinthető. Gluténmentes étrend esetében a lymphomarizikó azonos a normális populációéval. A coeliakiát átlagosan az 53. életévben ismerik fel, lymphoma a közölt esetben 7,3 év múlva vált ismertté. A malignus elváltozások kialakulásában szerepe van a bélnyálkahártya fokozott permeabilitásának, glutén közvetlen toxikus hatásának és az A-vitaminhiánynak. Az 1980-as évekig az angol nyelvű szakirodalomban 32 esetet ismertettek kifekélyesedő jejunitisszel, azóta viszont gyakrabban ismerik fel, ami a fejlődő diagnosztikus módszereknek tudható be. Egységes terápia mindeddig nincs, a malignitás mértékétől és a stádiumtól függően műtét, kemo- és sugárterápia egyaránt szóbakerül. A prognózis rossz, ulcerativ jejunitis esetén a betegek kétharmada átlagosan 37 hónap múlva már nincs életben. Az egyéves túlélés 38,7%, az ötéves 19,7%.

A refrakter sprue, az ulcerativ jejunitis és az EATCL a komplikált sprue fogalomkörébe tartozik. Immunfenotipizálással és citogenetikai vizsgálatokkal a következő években feltehetően sikerülni fog pontosabban körülhatárolni, aminek során olyan terápiás koncepciók születnek, melyek az eddigi rossz prognózist javítani fogják.

Bán András dr.

Genetika

Az érett T-sejtes leukaemia molekuláris alapja. Pekarsky, Y., Hallas, C., Croce, C. (Kimmel Cancer Center, 233 S. 10th St. BLSB Room 1050, Philadelphia, PA 19107 [Dr. Carlo M. Croce] USA): JAMA, 2001, *286*, 2308-2314.

Az érett T-sejtes leukaemia általában 50 évesnél idősebb betegekben fordul elő, inkább férfiakban. Valójában ebbe a betegségcsoportba sorolható a T-sejtes krónikus lymphoid leukaemia (T-CLL) és a T-sejtes prolymphocytás leukaemia (T-PLL). Mindkét betegséget az igen magas (> 200 G/l) fehérvérsejtszám és a kezdeti jelentős splenomegalia jellemzi. A primer nodalis megjelenés viszonylag ritka, azonban nyálkahártya- és bőrinfiltráció gyakran fordul elő. A betegség – eltérően a B-sejtes indolens lymphomáktól – gyors progressziójú, gyakran kezelhetetlen. Ismeretes, hogy ataxia teleangiectasiában szenvedő betegekben gyakrabban fordul elő T-sejtes leukaemia. Az ún. „adult T-sejtes leukaemia/lymphoma" (ATL) külön entitás a malignus lymphomák között, kialakulásáért a T-sejt lymphotrop retrovírus felelős. A betegség fenotípusában és néhány klinikai jellemzőjében megegyezik a T-PLL/T-CLL-lel, azonban gyakran jelentkezik akut leukaemia formájában. Jellemző rá a 14q32.1 génátrendeződés. A TCL1 (T-sejtes leukaemia/lymphoma-1) locus ataxia teleangiectasiában gyakran kimutatható már a leukaemia klinikai megnyilvánulása előtt is.

A szerzők 55 közlemény adatait tekintették át azt vizsgálva, hogy mely genetikai elváltozások tűnnek döntőnek a T-sejtek leukaemiás transzformációja megtörténjen. Az irodalmi adatok alapján a 14q32.1 a leggyakoribb eltérés érett T-sejtes leukaemia/lymphomában. A közlemények szerzői a TCL1 géncsalád funkciójának további vizsgálatát elemezték abból a szempontból, hogy ez a géncsalád milyen szerepet játszik a proliferáció és az apoptosis kialakulásában. A TCL1b, TNG1 és TNG2 gének aktiválódnak a 14q32.1 génátrendeződés során, és oncogénként szerepelnek. Ismeretesek adatok arra vonatkozóan is, hogy a TCL1-aktiváció nem csak a T-sejtekben jön létre, hanem szerepe van AIDS-ben szenvedőkben a B-sejtes lymphoma kialakulásában. A TC11 biológiai funkciója nem teljesen tisztázott, az feltételezhető, hogy a Nur77 proapoptoticus faktor inaktivációjában vesz részt.

A T-CLL/T-PLL rossz prognózisú betegség, bár az életkilátások az utóbbi években javultak, elsősorban a purinantagonisták és a Campath-1H monoklonális ellenanyag alkalmazásával. A valódi megoldást az jelentené, ha a molekuláris történések (TCL1 géncsalád) szintjén ható szerek kerülnének bevezetésre.

Borbényi Zita dr.

Idegsebészet

A medulla oblongata cavernomája „anorexia nervosa" hátterében. Grossmann, D. és mtsai (Lauffer, H. = Ernst-Moritz-Arndt-Univ., Klin. u. Poliklin. f. Kinder- u. Jugendmedizin, Soldtmannstr. 15, D-17487 Greifswald, Németország): Klin. Pädiatr. 2002, *214*, 41-44.

Az alábbi esetismertetés azért is érdekes, mert bizonyítja, hogy az élet nem várt furcsaságokra is képes egyszerűnek látszó dolgok hátterében.

Egy 11 éves leány jelentkezett a greifswaldi gyermekklinikán 4 hete tartó hányásai tisztázására. A hányások táplálékfelvételtől függetlenül is jelentkeztek, a leány alaposan lefogyott, szédült és lábait gyengének érezte. Előzetesen más helyen folyadékkal való feltöltés után „kezdődő étkezési zavarok gyanúja" diagnózissal bocsátották haza. A hányások továbbra is jelentkeztek, ezért került klinikai felvételre.

A beteg részletes átvizsgálásakor a 14,3-es BMI-n kívül megfogható eltérést nem találtak, esetleges agyi térszűkítő folyamat lehetőségét is beleértve. Mivel a konzultáló pszichológus a panaszokat nem találta anorexia nervosára jellemzőnek, az előzetesen negatív agyi CT ellenére MRI-vizsgálatot is végeztek ezután. Ez a dorsalis medula oblongatában jól körülírt térszűkítő folyamatot fedett fel. A tumort sikerült craniotomia után egészben eltávolítani, a szövettani vizsgálat cavernosus haemangiomát (cavernoma) bizonyította. A postoperatív fázis teljesen szövődménymentesen zajlott, a leány a táplálékfelvételt jól tűrte, s 23 napos kórházi kezelés után teljesen rendbejött.

A beteg sorsát tulajdonképpen a nagyon gondos pszichológiai konzílium eredménye döntötte el, a konzultáns állította azt többek között, hogy a leány hányásai nem típusosak anorexia nervosára, mert hirtelen kezdődtek és a lehetséges pszichés okokat ki lehetett zárni. A központi idegrendszer cavernomája a lokalizációtól függően számos panasszal járhat, a medulla oblongata tumora mindazon tüneteket okozhatja, melyekről a beteg panaszkodott (fejfájás, szédülés, végtagok gyengesége, hányás stb.). A cavernoma haemangiosum kifejlődésének biztos oka nem ismert, congenitalis, genetikus okok, vírusinfekciók, koponyát ért traumák egyformán szóba jöhetnek, újabban spanyol eredetű észak-amerikaiak körében figyeltek meg nagyobb prevalenciát.

Iványi János dr.

Immunológia

Az immunrendszer célzott modulálása CpG-oligonukleotidokkal. Krug, A., Hartmann G. (Abt. für Klinische Pharmakologie, Medizinische Innenstadt Klinikum der Universität München, Németország): Dtsch. Med. Wschr. 2001, *126*, 1002-1004.

B-sejtek *in vivo* antiszensz-oligonukleotidok stimulálása alkalmával *Krieg és mtsai* (1955) murin B-sejtek proliferációjára figyeltek fel az egyik oligonukleotid esetében. Feltételezték, hogy ez a hatás egy centrális citidin-guanozin dinukleotidtól függ. Az aktív CpG-motívumot hat bázis sorrendje határozza meg (pl. egérben: 5'.. purin CG pirimidin ..3').

Baktériumok és gerincesek DNS-ének összehasonlítása során feltűnt, hogy a bakteriális DNS citozinjai nem metiláltak, ezzel szemben a gerincesek DNS-ében az összes CG-dinukleotidban akár 80%-nyi 5' metil-citozin is található. A nem metilált CG-dinukleotidok szuppressziója gerinces DNS-ben arra utal, hogy az immunrendszer képes a bakteriális és a testazonos DNS elkülönítésére. A fejlődés során az immunrendszerben egy felismerési mechanizmus jött létre, amely képes a mikrobiális DNS-nek, mint patogénnel kapcsolatos molekuláris mintázatnak a felismerésére, ami ezzel együtt az immunrendszer vészjelzőjel. A gerincesek immunrendszerének receptorai viszont korlátozottak. Ezeket Toll-like receptoroknak nevezik, mivel hasonlóak a gyümölcslégy (drosophila) Toll-like-receptoraihoz. A CpG-DNS szignáltranszdukció az adapter fehérje MyD88 és TNF-receptor-asszociált faktor-6 (TRAF-6) révén a transzkripciós NF B-faktor aktiválásában hasonló a lipopoliszacharidákéhoz. Valóban sikerült az újonnan felismert Toll-like-receptor esetében kimutatni, hogy döntő szerepe van a bakteriális DNS CpG-motivumainak felismerésében.

A veleszületett immunrendszer (granulocyták, monocyták, dendritsejtek, NK-sejtek) felismeri a potenciális kórokozót, ami célzott immunválaszt vált ki az antigénspecifikus szerzett immunválasz (T- és B-sejtek) segítségével. A dendritsejtek a szerzett antigénspecifikus és öröklött nem specifikus immunrendszer között közvetítenek, amennyiben valóra váltják a mintázat felismerését és a T-sejtes válasz indukcióját. A dendritsetjek aktiválása CpG-motivumokkal éppen ezért centrális eleme a CpG-oligonukleotidok hatásának. A CpG-DNS a B-sejteket közvetlenül stimulálja, aminek poliklonális B-sejt-proliferáció a következménye, a B-sejt-receptor-ligációval együtt az ellenanyag-termelés szinergetikusan növekszik. Éppen emiatt a CpG a rituximab (Mabthera) terápiás hatását follicularis lymphomában növelni képes.

Allergiás betegségekben a Th2-válasz (IL-4, IL-5, IL-10 termelése) túlsúlya figyelhető meg, így a CpG, mint Th1-induktor állatok allergiás asthmájában hatásos. Specifikus allergének elleni deszenzibilizálás alkalmával az immunválasz Th1 irányba történő eltolása csökkenti az allergiás reakciókat. A CpG szokványos vakcinákkal együtt csökkenthetné az allergiás folyamatok gyakoriságát. Az egerekben hatásosnak talált CpG-motívumnak humán rendszerben viszont csak gyenge immunstimuláció effektusa van. További vizsgálatokkal sikerült olyan CpG-motívumot felismerni, melyet humán B-sejtek és plasmocytoid dendritsejtek felismernek, és ilyképpen mint nucleázstabil foszfoorotiolát-oligonukleotid is aktív. Igaz, hogy a CpG-oligonukleotidok és az endotoxinok (lipopoliszacharidok) hasonló szignáltranszdukciókat aktiválnak, előbbiek hatását az endotoxinétól el kell választani, a CpG-oligonukleotidok humán monocytákban ugyanis nem közvetlenül indukálják a proinflammatoricus citokineket, többek közt az IFN-α-t. Ezzel szemben kifejezetten aktiválják a humán B-sejteket és a plasmocytoid dendritsejteket, melyek endotoxinra alig reagálnak. A CpG-nukleotidok ezek szerint szelektívebben aktiválják az immunrendszert, mint az endotoxin.

Mint immunadjuvánsnak a CpG-nukleotidoknak kevés mellékhatásuk van. Állatmodellben az ízületi tokba vagy liquorüregbe adva viszont képesek autoimmun jelenségek kiváltására. Az első klinikai vizsgálatban a CpG-ologonukleotid ODN 7909, mint adjuváns, hepatitis B-vakcinával együtt került alkalmazásra. Az első immunizálás után két héttel a probandusok 92%-ában specifikus antitesteket lehetett kimutatni. Az ellenanyagtiter 2–4 héttel a második injekció után 30-szorosan meghaladta a kontrollcsoportét, és a betegek a szert jól tolerálták.

Végeredményben a CpG-oligonukleotidok új távlatot nyitnak nem csak az infekciós és allergiás betegek kezelésében, hanem a tumorterápiában is.

Bán András dr.

HÍREK

A Magyar Diabetes Társaság XVI. Kongresszusát Debrecenben rendezi *2002. május 30 – június 2.* között.
A kongresszus helyszíne:
Lovarda Egyetemi Kulturális és Konferencia Központ
4028 Debrecen, Kassai út 26.
Az előadások (szimpóziumok) helyszíne:
„A" terem: Lovarda Egyetemi Kulturális és Konferencia Központ – színházterem 4028 Debrecen, Kassai út 26.
„B" és „C" terem: Debreceni Egyetem Közgazdaságtudományi kara 4028 Debrecen, Kassai út 26. (Lovardával szemben)
Poszterkiállítás: Lovarda Egyetemi Kulturális és Konferencia Központ – I. emelet 4028 Debrecen, Kassai út 26.
Egyetemi előadó: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Elméleti Tömbje (nagy előadó) 4032 Debrecen Nagyerdei krt. 98.
Grand Hotel Aranybika
4025 Debrecen Piac u. 11–15.

Tudományos program
Május 30. csütörtök
„A" terem
11.00–12.00 *Med Trust szimpózium*
13.30–14.30 *Novartis szimpózium*
15.00–16.00 *Lilly szimpózium*
16.30–17.00 *Megnyitó*
17.00–18.30 *Plenáris ülés*
Üléselnök: *Madácsy László dr., Udvardy Miklós dr.*

Winkler Gábor dr., Kiss Sándor dr., Salamon Ferenc dr., Sápi Zoltán dr., Keszthelyi László dr., őry Iván dr., Kovács Margit, Tóth János dr., Szekeres Orsolya dr., Speer Gábor dr., Sikter Márta dr., Kaszás Edit dr., Gerő Gábor dr., Dworak Otto dr., Cseh Károly dr. (Szent János Kórház II. Belosztály, Sebészet, Pathológia; Semmelweis Egyetem I. és III. Belklinika, Károlyi Kórház I. Belosztály, Pathológia, Pathologisches Institut, Fürth): A tumor necrosis faktor (TNF)-α fehérje megjelenése a subcutan és a visceralis zsírszövetben android típusú elhízottakban és kontrollszemélyekben: összefüggés a zsírsejt átmérő és az inzulinrezisztencia között.

Cseh Károly dr., Kalabay László dr., Baranyi Éva dr., Csákány M. György dr., Melczer Zsolt dr., Salamon Ferenc dr., Speer Gábor dr., Kovács Margit dr., Porochnavecz Marietta dr., Pál Borbála dr., Karádi István dr., Winkler Gábor dr. (Károlyi Kórház I. Belosztály, Szent János Kórház II. Belosztály, Semmelweis Egyetem ETK Központi Diabetes Ambulancia, Szülészeti és Nőgyógyászati Tanszék, ÁOK II. Női Klinika, I. és III. Belklinika, Budapest): Az anyai serum alfa-2 HS glykoprotein kapcsolata az inzulinrezisztenciával és egyes magzati anthropometriai mutatókkal gestatiós diabetesben

Wittmann István dr., Wagner Zoltán dr., Mazák István dr., Holló Zsolt dr., Molnár Márta dr., Pótó László dr., Kőszegi Tamás dr., Wagner László dr., Molnár Gergő, Nagy Judit dr. (Pécsi Tudományegyetem II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Központi Kutató Laboratórium és Klinikai Kémiai Intézet, Pécs; Genodia Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium, Budapest): A genetikai predispozíció, az oxidatív stressz, a nem-enzimatikus glikáció és a gyulladás szerepe a diabeteszes albuminuria kialakulásában

Hosszúfalusi Nóra dr., Vatay Ágnes dr., Horváth Laura dr., Bornemissza Beryll, Prohászka Zoltán dr., Madácsy László dr., Blatniczky László dr., Halmos Tamás dr., Karádi István dr., Palik Éva, Romics László dr., Füst György dr., Pánczél Pál dr. (Semmelweis Egyetem ÁOK III. Belklinika, I. Gyermekklinika, Budai Gyermekkórház, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet): LADA és „klasszikus" 1-es típusú diabetes mellitus felnőttkorban: hasonlóságok és különbözőségek

Hidvégi Tibor dr., Hetyési Katalin dr., Bíró Lajos dr., Jermendy György dr. (Petz Aladár Kórház IV. Belgyógyászati Osztály és Központi Laboratórium, Győr; Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztály, Budapest): Szérum lipidelterések metabolikus szindróma klinikai gyanújeleivel rendelkező egyének körében

Paragh György dr., Kalmár Tímea, Katona Evelin dr., Káplár Miklós dr., Balogh Zoltán dr., Katona Éva dr., Seres Ildikó dr. (DEOEC I. sz. Belgyógyászati Klinika Anyagcsere-betegségek Tanszék; Debrecen): Lipoprotein lipáz, hepatikus lipáz és paraoxonáz aktivitás változása 2-es típusú diabetes mellitusban

20.30 A kongresszus nyitófogadása (Kossuth Lajos Tudományegyetem aula)
(Támogató: Lilly Hungária Kft)
Egyetemi előadóterem
11.00–12.00 *Merck szimpózium*
Arany Bika Szálló
13.30–14.30 *Wörwag Pharma szimpózium*

Május 31. péntek
„A" terem
8.00–9.00 *Pfizer szimpózium*
9.15–10.00 *Plenáris ülés*
Üléselnök: *Jermendy György dr., Madácsy László dr.*
Tudományos díjak átadása, pályázati eredményhirdetés, Heténi előadás
10.30–12.30 *A diabetes mellitus népegészségügyi jelentősége*
Üléselnök: *Fövényi József dr., Halmos Tamás dr.*

Prof. Nicolae Hancu (Cluj-Napoca, Románia): The epidemic of diabetes mellitus in Romania: the first two-year results of the EPIDIAB Study (meghívott előadó)

Jermendy György dr., Hidvégi Tibor dr., Hetyési Katalin dr., Bíró Lajos dr. (Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belgyógyászati Osztály, Budapest; Petz Aladár Kórház IV. Belgyógyászati Osztály és Központi Laboratórium, Győr; Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest): Éhomi vagy terhelés utáni vércukorértékre alapozzuk a glukóz-intolerancia felismerését a metabolikus szindróma szűrésekor?

Erhardt Éva dr., Csernus Katalin dr., Molnár Dénes dr., Soltész Gyula dr. (Pécsi Tudományegyetem ÁOK, Gyermekklinika): A 2-es típusú diabetes ritka, az IGT viszont gyakori tünetmentes, kövér gyermekekben

Vatay Ágnes dr., Hosszúfalusi Nóra dr., Prohászka Zoltán dr., Romics László dr., Füst György dr., Rajczy Katalin dr., Pozsonyi Éva, Szalai Csaba dr., Karádi István dr., Pánczél Pál dr. (Semmelweis Egyetem III. Belklinika, Országos Gyógyellátó Központ, Heim Pál Kórház, Budapest): Genetikai hasonlóságok és különbözőségek az 1-es típusú diabetes és a LADA között

Maros Zoltán dr., Füzy Mária dr., Nyirati Gábor dr., Kempler Péter dr. (Háziorvosi Praxis Baja; Városi Kórház II. Belosztály, Baja; Semmelweis Egyetem I. Belklinika, Budapest): A hypertonia és a glukóz intolerancia gyakorisága dyslipidemiával gondozott betegek körében Baján, két háziorvosi praxisban végzett szűrővizsgálat alapján

Beranek László dr. jr., Luczai Mariann dr., Tóth Erika, Beranek László dr. (Tiszafüredi Sanitas Corporis Egészségügyi Szolgáltató Kft., Mozgásszervi és Belgyógyászati Területi Centrum Diabetológiai szakellátó hely): Családorvosi körzetekhez kapcsolódó komplex diabetológiai-mozgásszervi szakellátó rendszer működésének tapasztalatai, eredményei Tiszafüreden

12.30 *Az MDT közgyűlése* (határozatképtelenség esetén új időpont: 2002. június 1. szombat 11.45 óra)
14.30–15.45 *A diabetes mellitus népegészségügyi jelentősége*
Üléselnök: *Brooser Gábor dr., Gerő László dr.*

Gyürüs Éva dr., Anders Green dr., Soltész Gyula dr. (PTE ÁOK Gyermekklinika, Pécs; Department of Epidemiology and Social Medicine, University of

Aarhus, Aarhus, Denmark): Familiaris tényezők és az 1-es típusú diabetes mellitus kapcsolatának vizsgálata Magyarországon a 0–14 éves diabeteses gyermekekben (1989–2001)
Halmos Tamás dr., Pánczél Pál dr., Grosz Andrea dr., Suba István dr., Kautzky László dr. (Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Semmelweis Egyetem III. Belklinika, Budai Irgalmasrendi Kórház): Tipológiai problémák felnőttkori normál testsúlyú cukorbetegekben
Stella Péter dr., Kerényi Zsuzsa dr., Tabák Gy. Ádám dr., Tamás Gyula dr., DiabCare Hungary Munkacsoport. (Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belgyógyászati Klinika Diabetes Részleg): A hypertonia kezelés minősége cukorbetegekben: a DiabCare Hungary adatbázis elemzése
Tornóczky János dr., Muth Lajos dr., Bordás István dr. (Megyei Kórház IV. Belgyógyászat és GYÓGYINFOK, Szekszárd): A fekvőbeteg ellátásban kezelt hazai cukorbetegek szövődményeinek változása 1993–2000 között (Gondolatok a St. Vincenti Deklarációról)
Iványi János dr. (Pándy Kálmán Kórház, I. Belosztály és Cukorbeteg-gondozó, Gyula): Diabetes-szakellátás az ezredfordulón Békés megyében
16.15–17.30 *Cardiovascularis kockázati tényezők diabetes mellitusban*
Üléselnök: *Romics László dr., Vándorfi Győző dr.*
Halmy László dr., Prépostffy Ernőné, Paksy András dr. (BM Központi Kórház V. Belosztály, Központi Laboratórium, SOTE ÁOK Biometriai Csoport, Budapest): 72.265 szérum lipid szint megoszlása kor és nemek szerint
Alwazir Foris dr., Hermányi István dr., Kolev Gabriella, Székely Katalin (Péterfy u. Kórház B. Belosztály és Diétás Szolgálat, Budapest): Cukorbetegek és szénhidrátanyagcsere-zavarban nem szenvedők napi triglicerid és koleszterin profilja
Minda Hajnalka dr., Decsi Tamás dr., Soltész Gyula dr. (Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinika): Esszenciális zsírsavakkal és azok hosszú szénláncú metabolitjaival való ellátottság diabetes mellitusban
Niederland Tamás dr., Gál Veronika dr., Szőke Miklós dr., Holló Zsolt dr., Gócze Péter dr., Hetyési Katalin dr. (Petz Aladár Kórház Gyermekosztály, Győr; H. Med. Diagnosztikai és kutató laboratórium, Budapest; PAMK Központi Laboratórium, Győr): Plasma homocystein, B_{12} és folsav szintek (még nem) diabeteses hyperinsulinaemiás serdülőkben a metiléntetrahidrofolát reduktáz gén mutáció tükrében
Sármán Beatrix dr., Ruzicska Éva dr., Tóth Miklós dr., Heikki Ruskoaho dr., Somogyi Anikó dr. (Semmelweis Egyetem ÁOK II. és I. Belklinika, Dept. Pharmacology, University of Oulu, Finnország): Lehet-e a plazma ET-1 az érszövődmények markere 1-es típusú diabetes mellitusban?
19.00 Hangverseny a Nagy Templomban, majd 20.30-kor állófogadás a Grand Hotel Aranybikában (támogató: 77 Elektronika Kft)

„B" terem

8.00–09.00 *Astra Zeneca szimpózium*
14.30–15.45 *Gesztációs diabetes*
Üléselnök: *Jermendy György dr., Winkler Gábor dr.*
Stella Péter dr., Tamás Gyula dr., Tabák Gy. Ádám dr., Madarász Eszter dr., Speer Gábor dr., Bekő Gabriella dr., Lakatos dr., Kerényi Zsuzsa dr. (Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belklinika, Szent Imre Kórház IV. Belosztály): A metabolikus szindróma jellegzetességei korábban gesztációs diabéteszes asszonyokban: A vér leptin szintje oGGT során
Kerényi Zsuzsa dr., Tabák Gy. Ádám dr., Bosnyák Zsolt dr., Madarász Eszter dr., Nagy Erzsébet dr., Szánthó József dr., Rákóczi István dr., Tamás Gyula dr. (Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Szent Imre Kórház IV. Belosztály és Szülészet, Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belklinika): A gesztációs diabétesz szűrésének módszertani problémái
Tabák Gy. Ádám dr., Kerényi Zsuzsa dr., Tamás Gyula dr. (Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belklinika Diabétesz Részleg, Szent Imre Kórház IV. Belosztály): Inzulinrezisztencia pontszám vizsgálata korábban gesztációs diabéteszen átesett nőbetegekben
Baranyi Éva dr., Cseh Károly dr., Melczer Zsolt dr., Csákány M. György dr., Speer Gábor dr., Szőcs Albert dr., Hajós Péter dr., Kovács Margit, Karádi István dr., Winkler Gábor dr. (Semmelweis Egyetem ETK Központi Diabetes Ambulancia, Szülészeti Tanszék, ÁOK I. és III. Belklinika, II. Női Klinika, Károlyi Kórház I. Belosztály, Szent János Kórház II. Belosztály): Összefüggés az anyai szérum leptin és a TNF-rendszer komponensei valamint a magzati anthropometriai paraméterek között gestatiós diabetesben
Kun Attila dr., Tornóczky János dr., Vesztergombi Zsuzsanna dr. (Megyei Kórház Szülészet, IV. Belosztály, Laboratórium Szekszárd): A középidős terhességben vizsgált C-peptid szint előrejelezheti a később kialakuló terhesség által indukált hypertoniát
16.15–17.30 *Haemostasis-zavarok diabetesben*
Üléselnök: *Halmos Tamás dr., Hosszúfalusi Nóra dr.*
Udvardy Miklós, Reményi Gyula, Rejtő László, Káplár Miklós, Paragh György (Debreceni Egyetem OEC, II. Belklinika, Haematologia Tanszék és I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere Tanszék): A diabeteses angiopathia hajlam korai felmérése vascularis haematologiai módszerekkel. A haptoglobin phenotypus vizsgálattal szerzett tapasztalatok
Huszka Marianna, Káplár Miklós, Rejtő László, Udvardy Miklós (Debreceni Egyetem, OEC, ÁOK, II., Belgyógyászati Klinika, Haematologia Tanszék): A humán- és a gyors hatású analóginsulin hatása az *in vitro* thrombocyta EDRF-NO képződésre
Káplár Miklós dr., Szikszai Zita, Imre Sándor dr., Huszka Marianna dr., Udvardy Miklós dr., Paragh György dr. (Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika): Haemorheologiai tényezők változása diabetes mellitusban, szerepük az angiopathia kialakulásában
Becher Péter dr., Erényi Ottó dr., Vaslaki Lajos dr. (Erzsébet Kórház Diabetes Centrum, Sopron): Oralis antidiabetikumok hatása a haemostasis rendellenességeire 2-es típusú diabetesben
Ferenczy Péter dr., Lőrincz Ildikó dr., Bódis Tiborné (Városi Kórház, Kisbér; Városi Kórház, Mór): Az endothel dysfunctio vizsgálata áramlás mediálta dilatatio (FMD) mérésével oralis antidiabetikummal kezelt 2-es típusú diabeteses betegcsoportban

„C" terem

14.30–15.45 *Experimentális munkák*
Üléselnök: *Oroszlán Tamás dr., Pogátsa Gábor dr.*
Somogyi Anikó, Ruzicska Éva, Blázovics Anna, Pusztai Péter, Sármán Beatrix, Tóth Miklós (Semmelweis Egyetem ÁOK, II. és I. Belklinika): Plazma összcavanger kapacitás vizsgálata inzulinnal kezelt és kezeletlen, valamint hypertoniás patkányokban
Kocsis Erzsébet dr., Pósa Ildikó, Koltai Mária Zsófia dr., Pogátsa Gábor dr. (Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Kutatási Osztály): Hyperglycaemia hatása a koszorúér keringésre in vivo kutyamodellben
Pósa Ildikó, Kocsis Erzsébet dr., Koltai Mária Zsófia dr., Pogátsa Gábor dr. (Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Kutatási Osztály): A trimetazidin hatása izolált diabeteses patkányszívre hypoxia alatt
Lengyel Csaba dr., Iost Norbert dr., Virág László dr., Pacher Pál dr., Kecskeméti Valéria dr., Kocsis Erzsébet dr., Koltai Mária Zsófia dr., Papp Gyula dr., Varró András dr. (I. Belklinika, MTA Keringésfarmakológiai Kutatócsoport, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, SZTE Szeged; Gyógyszertani Intézet SE Budapest; Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest): A cukorbetegség szívelektrofiziológiai hatásainak vizsgálata alloxan-diabeteses nyúlmodellben

Benkő Rita, Lázár Zsófia, Pórszász Róbert, Barthó Loránd (PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Pécs): Csökkent zsigeri kapszaicin-érzékeny válaszok streptozotocin-diabéteszes patkányban

16.15–17.30 *Neuropathia diabetica*

Üléselnök: *Barkai László dr., Földesi Irén dr.*

Kempler Péter dr., Hermányi Zsolt dr., Istenes Ildikó oh., Gyarmati Georgina oh., Vargha Péter, Keresztes Katalin dr. (Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belklinika): Az autonom neuropathia és a QT-távolság megnyúlásának összefüggése alkoholista és nem alkoholista diabetesesekben és nem diabeteses alkoholistákban

Várkonyi Tamás dr., Takács Róbert dr., Róka Richárd dr., Lázár Máté dr., Légrády Péter dr., Madácsy László dr. jr., Lengyel Csaba dr., Kempler Péter dr., Pávics László dr., Lonovics János dr. (I. Belklinika és Központi Izotódiagnosztikai Labor SZTE, Szeged; I. Belklinika Semmelweis Egyetem, Budapest): A gyomorürülés, a diabeteses neuropathia és az emésztőszervi tünetek összevetése hosszú ideje fennálló 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben

Váradi Gábor dr., Barkai László dr., Kempler Péter dr., Mazsaroff Csilla dr., Vámosi Ildikó dr. (Megyei Kórház Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc; Debreceni Egyetem OEC Gyermekegészségügyi Továbbképző Intézet; Megyei Kórház Szemészeti Osztály, Központi Laboratórium, Miskolc; Semmelweis Egyetem I. Belklinika, Budapest): A fibrinogén gén polymorphismus és a diabeteses szövődmények kapcsolata 1-es típusú cukorbeteg gyermekekben és serdülőkben

Török K, Wittmann I., Molnár D. (PTE ÁOK Gyermekklinika, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum, Pécs): Cardiovascularis autonom neuropathia gyermekkori elhízásban

Bencsik Péter dr., Bókay János dr., Tóth-Heyn Péter dr., Madácsy László dr., Körner Anna dr. (Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinika): Electrogastrographia és szívfrekvencia variabilitás vizsgálatok inzulindependens cukorbeteg gyermekekben

Június 1. szombat

„A" terem

8.30–10.30 *Nephropathia diabetica* (a Magyar Nephrológiai Társaság és a Magyar Diabetes Társaság közös szekciója)

Üléselnök: *Nagy Judit dr., Madácsy László dr.*

Nagy Judit dr. (PTE II. Belklinika és Nephrológiai Centrum, Pécs): Nephropathia diabetica – ahogy az eredményeket és a gondokat a nephrológus látja 2002-ben

Wittmann István dr. (PTE II. Belklinika és Nephrológiai Centrum, Pécs): A nephropathia diabetica patomechanizmusa

Barkai László dr. (Megyei Kórház Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc): Diabeteses veseszövődmény gyermek- és serdülőkorban

Jermendy György dr. (Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály, Budapest): Az anyagcserekontroll és az antihypertensiv kezelés jelentősége diabeteses nephropathiában

Kalmár Nagy Károly dr. (PTE Sebészeti Klinika, Pécs): Pancreas-vese transzplantáció diabeteses nephropathiában

Gerő László dr. (Semmelweis Egyetem I. Belklinika): A vesetranszplantáció utáni szénhidrátanyagcsere-zavar klinikai jellegzetessége

11.00–11.40 *Külföldi meghívott előadók*

Üléselnök: *Paragh György dr., Soltész Gyula dr.*

Prof. Hanoch Bar-On (Diabetes Unit, Division of Medicine, Hadassah Hospital, Jerusalem, Israel): How to prevent and treat type 2 diabetes mellitus?

Prof. Gerd Schmitz (Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Hospital Regensburg, Germany): ABCA1 as a regulator of HDL-cholesterol is influenced by abnormalities in cellular glucose metabolism

Prof. Cerielo (Udine): előadáscím nem érkezett

11.45 *A Magyar Diabetes Társaság közgyűlése*

14.30–15.30 *Sanofi-Synthelabo szimpózium*

16.00–17.00 *Servier szimpózium*

17.30–18.30 *Novo Nordisk szimpózium*

20.30 A kongresszus zárófogadása (támogató: Novo Nordisk Hungária Kft)

„B" terem

8.30–10.30 *Szakápolók szekcióülése*

Üléselnök: *Dr. Halmos Tamásné, Kautzky László dr.*

Kicsák Marian, Bíró Lajos dr., Szabó Gyuláné, Bagdiné Sebestyén Éva, Székely Katalin (Jósa András Kórház IV. Belosztály Nyíregyháza, OKK Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet Budapest, Zala Megyei Kórház Zalaegerszeg, Pándy Kálmán Kórház Gyula, Péterfy u. Kórház, Budapest): 2-es típusú cukorbetegek energia- és tápanyagbevitelének, tápláltsági állapotának és dietetikai gondozásának vizsgálata

Gyurcsánnné Kondrát Ilona, Uhrin Ákosné, Andréka Andrásné, Papp Zsuzsanna dr., Tombor József, Gujdi Judit dr., Kautzky László dr., Winkler Gábor dr. (Országos Korányi Intézet, Szent János Kórház, 77 Elektronika Kft, Servier Hungária Kft, AdWare Fejlesztő és Tanácsadó Kft Veszprém): Glucotrend Premium és D-Cont Personal vércukormérő készülék összehasonlító vizsgálata

Taksonyi Istvánné, Bernáthné Turányi Erika, Kun Attila dr. (Megyei Kórház IV. Belosztály, Szülészet, Diabetes Gondozó, Szekszárd): A gestatios diabetes szűrővizsgálatok tapasztalatai

Bozsoki Krisztián, Becher Péter dr. (Erzsébet Kórház Diabetes Centrum, Sopron): A szakápoló szerepe a diabeteses kismamák gondozásában

Szitás Lujza, Luda Éva, Bagdiné Sebestyén Éva, dr. Ottlakán Aurélné (Pándy Kálmán Kórház, Gyula): 2-es típusú cukorbetegek oktatásával szerzett tapasztalatok

Tóth Erika, Veres Istvánné, Szabó Ildikó, Beranek László dr. jr. (Sanitas Corporis Egészségügyi Szolgáltató Kft. Tiszafüred): A diabeteses és testsúlykarbantartó betegklubok betegoktatásban és prevencióban betöltött szerepe Tiszafüreden

Váradi Ferencné, Földváry Gyula dr., Kriskovics Sándorné (Megyei Kórház Dietetikai Szolgálat, II. Belosztály, Miskolc): Diabetes edukáció a B.A.Z. Megyei Kórházban

Juhászné Tuifel Andrea, Degovics Teréz, Barkó Pálné, Lenzsér Zsuzsanna, Gál Veronika dr., Niederland Tamás dr. (Petz Aladár Kórház, Győr): A rendszeresen táborozó és a táborokban részt nem vevő gondozottjaink tudásszintjének és anyagcsere helyzetének felmérése

Tóth Imréné, Dr. Széchenyiné Csergő Judit (Szentes Területi Kórház, Diabetologiai Szakrendelés és Laboratórium): Micral és Biopham teszttel szerzett 2 éves tapasztalataink cukorbetegeken

11.00–11.40 *Szakápolói szekcióülés*

Egyetemi előadóterem

14.30–15.30 *Aventis Pharma szimpózium*

16.00–17.00 *Merck szimpózium*

17.30–18.30 *Bayer szimpózium*

Június 2. vasárnap

„A" terem

9.00–10.30 *A diabetes mellitus terápiás kérdései*

Üléselnök: *Blatniczky László dr., Tamás Gyula dr.*

Kautzky László dr., Fövényi József dr., Hidvégi Tibor dr., Neuwirth Gyula dr., Gál Zsolt dr., Nagy Szakáll Zsuzsa dr., Halmos Tamás dr. (OKTPI X. Belosztály, Péterfy u. Kórház, Budapest; Petz Aladár Kórház Győr; Kenézy Gyula Kórház Debrecen; Jósa András Kórház Nyíregyháza; Budai Gyermekkórház, Budapest): Labilis diabetes kezelése inzulin pumpával (CSII)

Tóth-Heyn Péter dr., Körner Anna dr., Madácsy László dr. (Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinika): Első hazai tapasztalatok a folyamatos vércukor szenzor (CGMS) gyermekgyógyászati alkalmazásával

Takács Róbert dr., Várkonyi Tamás dr., Lengyel Csaba dr., Róka Richárd dr., Lázár Máté dr., Ács Péterné dr., Pávics László dr., Lonovics János dr. (I. Belgyógyászati Klinika, Központi Izotópdiagnosztikai Labor, SZTE, Gabonatermesztési Kutató KHT, Szeged): Nagy molekulatömegű poliszacharid (guar gumi) hatékonyságának vizsgálata a 2-es típusú cukorbetegség diétás kezelésében

Gyimesi András dr., Hidvégi Tibor dr., Kautzky László dr. (Pándy Kálmán Kórház I. Belosztály, Gyula; Petz Aladár Kórház IV. Belosztály, Győr; Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest): Frissen felfedezett 2-es típusú cukorbetegek mikro- és makrovaszkuláris szövődményeinek követése egyévese Diaprel kezelés során

Dudás M., Gazdag A., Gyimesi A., Iványi J. (Pándy Kálmán Kórház I. Belosztály, Gyula): Időben történik-e a 2-es típusú cukorbetegek inzulinra való állítása?

Vándorfi Győző dr., Fulcz Ágnes dr., Rakk Erika dr., Miléder Margit dr. (Csolnoky Ferenc Kórház Belgyógyászati és Diabetes Centrum, Veszprém): Hosszabb betegségtartam utáni szakgondozás lehetőségei 2-es típusú cukorbetegeknél

11.00–12.30 *A diabetes mellitus speciális aspektusai*

Üléselnök: *Gyimesi András dr., Wittmann István dr.*

Krikovszky Dóra dr., Szalai Csaba dr., Madácsy László dr. (Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinika, Heim Pál Kórház, Budapest): TNF-α gén promoter régió 308-as polimorfizmusának vizsgálata 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő gyermekeknél

Soós Andrea dr., Szoták Renáta oh., Barkai László dr. (Megyei Kórház Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc): ACE gén I/D polymorphismus és microalbuminuria összefüggésének vizsgálata 1-es típusú cukorbeteg serdülőkben

Filiczky István, Schäfer Eszter, Fekete Ádám, Gasparics Roland, Pap Ákos (MÁV Kórház III. Belosztály, Budapest): 1-es típusú és pancreatogen diabetes mellitusban szenvedő betegek szövődményeinek összehasonlító vizsgálata

Bíbok György dr. (Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika): A diabeteses nephropathia követéses vizsgálata gondozott 1-es típusú cukorbetegekben

Gerő László dr., Földes Katalin dr., Varga Péter, Jansen Judit dr., Remport Ádám dr., Árkossy Mónika dr., Sasvári Ildikó dr., Járay Jenő dr., Alföldy Ferenc dr., Perner Ferenc dr. (Semmelweis Egyetem, I. Belklinika, Transzplantációs és Sebészeti Klinika): Az izolált „post-challenge" hyperglykaemia halmozódása vesetranszplantációban részesült betegekben

Aczél Klára dr., Markó Gábor dr., Ladunga Károly dr., Deák György dr. (MH Központi Honvédkórház Szemészeti osztály, Budapest; Coloryte Hungary Rt., Szentendre): Szerzett színlátászavar kimutatása és jelentősége diabetesben

12.45–13.00 *A kongresszus zárása*

„B" terem

9.00–10.30 *Poszter-megbeszélés-I.*

Üléselnök: *Békefi Dezső dr., Hidvégi Tibor dr.*

Schäfer Eszter, Filiczky István, Gasparics Roland, Fekete Ádám, Pap Ákos (MÁV Kórház III. Belosztály, Budapest): Krónikus pankreátitiszben és pankretogén diabétesz mellituszban szenvedő betegek szövődményvizsgálata

Remenyik Éva dr. (DEOEC Bőrklinika): Diabeteshez társuló granulomatózus bőrgyógyászati betegségek és azok terápiája

Rejtő László, Huszka Marianna, Gerő László, Földes Katalin, Udvardy Miklós (DEOEC II. Belklinika, SOTE I. Belklinika, SOTE Transzplantációs és Sebészeti Klinika): A plasminogen aktivátor inhibitor-1 (PAI-1), a szöveti plasminogen aktivátor (tPA), a bétathromboglobulin (β-TG) és solubilis thrombomodulin (sTM) szintek változása veseátültetés utáni tartós immunosupressiós kezelés által kiváltott cukorbetegségben

Reményi Gyula, Rejtő László, Káplár Miklós, Paragh György, Udvardy Miklós (DEOEC II. Belklinika Haematologia Tanszék és I. Belklinika Anyagcsere Tanszék, Debrecen): A diabeteses angiopathia hajlam korai felmérése vascularis haematologiai módszerekkel. A fehérvérsejt myeloperoxidase típus és aktivitás vizsgálattal szerzett tapasztalataink

Ruzicska Éva dr., Nagy Viktor dr., Papp Károly, Sármán Beatrix dr., Somogyi Anikó dr. (Semmelweis Egyetem ÁOK II. Belklinika): A vérnyomás-variabilitás vizsgálata 1-es típusú diabetes mellitusban

Keresztes Katalin dr., Istenes Ildikó dr., Vargha Péter, Hermányi Zsolt dr., Kempler Péter dr. (Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belklinika): Az autonom és szenzoros dysfunctio előfordulása és dohányzással való összefüggése frissen felfedezett 1-es típusú diabeteses betegekben

Luczai Mariann dr., Beranek László dr. jr., Tóth Erika, Beranek László dr. (Tiszafüredi Sanitas Corporis Eü. Sz. Kft., Tiszafüred): Az egyénre szabott testsúly karbantartás jelentősége elhízott, diabeteses, hypertoniás, izületi beteg kezelésében (esetbemutatás)

Gaál Szolt dr., Fórizs Erzsébet dr., Ésik Katalin, Valenta Borbála dr. (Jósa András Kórház IV. Belosztály, Nyíregyháza): Idiopathiás 1-es típusú diabetes egyidejű manifesztációja egy családban

Bakó Barnabás dr., Lombay Béla dr., Nagy György dr., Minik Károly dr., Molnár Imre dr., Károlyi Zsuzsanna dr. (Megyei Kórház II. Belosztály, Pathologia, Szülészet-Nőgyógyászat, Semmelweis Kórház Bőrgyógyászati Osztály, Miskolc): Acanthosis nigricans – jellegzetes bőrtünet változatos háttérrel

Török Kálmán dr., Tarkó Mihály dr., Bakó Barnabás dr., Földváry Gyula dr., Juhász László dr. (Megyei Kórház II. Belosztály, Miskolc): Hypoglycaemia előfordulása kontrainzularis hormonhiány eseteiben

Pátkai Gizella dr., Szécsényi István dr., Baranyi Éva dr., Csákány M. György dr., Jermendy György dr. (Bajcsy-Zsilinszky Kórház III. Belosztály, Nőgyógyászati Osztály, Országos Gyógyintézeti Központ, Budapest): Danazol-terápia során kialakult diabetes klasszifikációjának nehézségei

Pusztai Péter dr., Sármán Beatrix dr., Pánczél Pál dr., Somogyi Anikó dr. (Semmelweis Egyetem ÁOK, II. és III. Belklinika): Stiff-man szindróma: 1-es típusú diabetesszel társuló örökletes neuromuscularis betegség

11.00–12. 30 *Varia*

Üléselnök: *Baranyi Éva dr., Korányi László dr.*

Sztranyák Anikó drd., Kalmár Ágnes dr., Fűrész József dr., Horkay Béla dr., Szolnoky Miklós dr., Karacs Ildikó dr., Blatniczky László dr. (Budai Gyermekkórház, MH Egészségvédelmi Intézet, OKI, Budapest): Az 1-es típusú diabetes mellitusban (IDDM) szenvedő gyermekek humorális immunválaszkészségének felmérése és védőoltás hatása a CD3+ T-limfociták citokin mRNS expressziójára

Sebestyén Júlia dr., Tabák Gy. Ádám dr., Dömötör Erzsébet dr., Thaisz Erzsébet dr., Bálint Ottilia dr. (Észak-Pesti Kórház Cukorbeteg Ambulancia, Semmelweis Egyetem I. Belklinika, MÁV Kórház, Péterfy u. Kórház, MSD Kft): Pneumococcus és influenza védőoltások ismertségét és az ellenük történő vakcinációt meghatározó tényezők gondozott cukorbetegekben

Körner Anna dr., Arató András dr., Rideg Orsolya oh., Tóth Heyn Péter dr., Madácsy László dr. (Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinika): Autoimmun társbetegségek előfordulása diabeteses gyermekekben

Rózsai Barnabás dr., Kozári Adrienne dr., Hermann Róbert dr., Soltész Gyula dr. (PTE ÁOK Gyermekklinika, Pécs): Thyreoidea autoimmunitás és 1-es típusú diabetes

Horváth Laura dr., Prohászka Zoltán dr., Uray Katalin dr., Hudecz Ferenc dr.,

Baranyi Éva dr., Madácsy László dr., Hosszúfalusi Nóra dr., Karádi István dr., Füst György dr., Pánczél Pál dr. (Semmelweis Egyetem III. Belklinika, MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, HIETE Diabetológiai Ambulancia, Semmelweis Egyetem I. Gyermekklinika): A 60 kD-os hősokkfehérjék (hsp60) elleni antitestek epitópspecificitásának különbségei 1-es típusú diabeteses és egészséges gyermekekben

Kertész Tamás dr., Gachályi Béla dr. (MÁV Kórház I. Belosztály, Budapest): Plazma és vizelet nyomelemprofil vizsgálata 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekben

„C" terem

9.00–10. 30 *Poszter-megbeszélés-II.*

Üléselnök: *Kempler Péter dr., Kerényi Zsuzsa dr.*

Kürti Kálmán dr., Przygóczki Mária dr., Kovács József dr., Román Ferenc dr., Tekulics Péter dr. (Szeged Önkormányzat Gyermekkórház, Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika): Diabetes mellitus és Turner szindróma együttes előfordulása

Neuwirth Gyula dr., Petró Gizella dr., Szendi Mária dr., Simó Dezső dr. (Kenézy Kórház I. Belosztály, Szemészeti Osztály, Szülészeti Osztály, Debrecen): Gyermeket kívánó cukorbeteg nők prekoncepcionális gondozásának jelentősége

Garamvölgyi Z., Beke A., Rigó J. jr., Varga I., Hidvégi J., Papp Z. (Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika): A magzatvíz inzulintartalmának meghatározása középidős terhességben

Madarász Eszter dr., Kerényi Zsuzsa dr., Nagy-Szabó Julianna oh., Baranyi Éva dr., Tabák Gy. Ádám dr., Csákány M. György dr., Szalay János dr., Lakatos Péter dr., Tamás Gyula dr. (Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belklinika, ETK, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Szent Imre Kórház): Korábban gesztációs diabétesz miatt kezelt asszonyok korai utánvizsgálata

Nagy Erzsébet dr., Wudi Krisztina dr., Stella Péter dr., Madarász Eszter dr., Bosnyák Zsolt dr., Péterfalvi Andrea, Tabák Gy. Ádám dr., Tamás Gyula dr., Kerényi Zsuzsa dr. (Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Szent Imre Kórház, Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belklinika): A gesztációs diabétesz gondozása: 3 év tapasztalatai

Stadler Krisztián, Jenei Veronika, Somogyi Anikó, Jakus Judit (MTA Kémiai Kutatóközpont, Kémiai Intézet, Semmelweis Egyetem II. Belklinika): Nitrogén oxid és peroxinitrit szerepe korai szövetkárosodásban diabetes mellitusban

Horváth Mária dr., Keszthelyi Csilla, N. Vers Mária, Balázsi Imre dr., Romics László dr. (Józsefvárosi Egészségügyi Szolgálat, Semmelweis Egyetem III. Belklinika, Jahn Ferenc Kórház, Budapest): Főbb klinikai tünetek és az *in vitro* celluláris immunreakciók összehasonlítása metabolikus szindrómában szenvedő betegekben

Tűű László dr., Tabák Gy. Ádám dr., Wudi Krisztina dr., Nagy Erzsébet dr., Stella Péter dr., Tamás Gyula dr., Kerényi Zsuzsa dr., DiabCare Hungary Munkacsoport (Diabétesz Gondozási Nemzeti Központ, Szent Imre Kórház, Semmelweis Egyetem ÁOK I. Belklinika): Minőségbiztosítási rendszer hosszútávú alkalmazásának eredményei a diabéteszgondozásban

Vannai Judit dr., Havasi Mónika dr., Pánczél Pál dr., Blatniczky László dr. (Budai Gyermekkórház, SE III. Belklinika, Budapest): Első fázisú C-peptid elválasztás jelentősége diabetesesek egyenes ági rokonainak szűrésében

Erdélyi Kálmán dr., Veress Gábor dr. (Állami Szívkórház, Balatonfüred): Gyógyszeres lipidszint-csökkentő terápia 2-es típusú diabetes mellitusban – hazai gyakorlat 2001-ben

Majer János dr. (Petz Aladár Kórház Baleseti Sebészeti Osztály, Győr): Ortopédsebészi lehetőségek a diabeteses lábszövődmények kezelésében

Fülöp Norbert dr., Sándor János dr., Kolovics Judit dr., Dezső László dr., Fülöp Gábor dr., Ruzsa Csaba dr. (Megyei Kórház Belgyógyászat, PTE ÁOK Közegészségtani Intézet): A diabetes mellitus prevalenciája, a rutinszerűen gyűjtött adatok tükrében

11.00–12.30 *Poszter-megbeszélés-III.*

Üléselnök: *Neuwirth Gyula dr., Somogyi Anikó dr.*

Kocsis Katalin dr., Kalmár Ágnes dr., Blatniczky László dr., Békefi Dezső dr. (Szent Borbála Kórház, Tatabánya; Budai Gyermekkórház, Budapest): Inzulinpumpa-kezelés szokatlan indikációja

Urbán Ildikó dr., Zacher Gábor dr. (Péterfy u. Kórház Sürgősségi Belgyógyászati Osztály): Antidiabetikumok által okozott túladagolások osztályunk 2001. évi anyagában

Pátkay József dr., Marczis János dr. (Szent Pantaleon Kórház I. Belosztály, Háziorvosi Praxis, Dunaújváros): Kardiovaszkuláris rizikószűrés Dunaújvárosban

Kóródi Tünde dr., Szabó Péter dr. (Szent György Kórház Kardiológiai Rehabilitációs Osztály, Székesfehérvár): Diabéteszes betegek kardiovaszkuláris rizikója

Dezső Enikő dr., Mágel Ferenc dr., Rumi György dr., Deák László dr., Ádám Ildikó dr. (Kaposi Mór Kórház Belosztály, Kaposvár): Cukorbetegség mint rizikófaktor myocardialis infarctussal kezelt beteganyagunkban

Szígyártó Mária dr., Sipos Gyula dr., Kiséry Csaba dr., Lázár István dr. (Megyei Kórház III. Belosztály, Radiológia, Miskolc): Alsóvégtagi macroangiopathia kezelése PTA-val diabeteses betegeknél

Sebő Nóra dr., Sipos Gyula dr., Szígyártó Mária dr., Nagy Árpád dr. (Megyei Kórház III. Belosztály, Miskolc): Krónikus kritikus végtagi ischaemia diabetes mellitusban szenvedő betegeinknél 2001-ben

Varga Eszter dr., Sebő Nóra dr., Nagy Árpád dr., Kiséry Csaba dr. (Megyei Kórház III. Belosztály, Miskolc): Novum diabetes előrehaladott stádiumú verőérbetegeken

Hermányi István dr., Alwazir Foris dr., Filó Andrea, Székely Katalin (Péterfy u. Kórház B Belosztály és Diétás Szolgálat, Budapest): Zsírterhelés hatása a szérum triglicerid és koleszterin koncentrációkra szénhidrátanyagcserezavarban nem szenvedőkön és csökkent glukóztolerancia esetén

Nieszner Éva dr., Baranyi Éva dr., Nádas Iván dr., Pogátsa Gábor dr., Préda István dr. (OGYK Kardiológiai és Belgyógyászati Osztály, Károlyi Kórház, Budapest): A prekondicionálás klinikai modellezése terheléses vizsgálatok kapcsán egészséges és diabeteses anyagcsere-állapotban

Földes Katalin dr. Remport Ádám dr., Jansen Judit dr., Sasvári Ildikó dr., Vargha Péter, Barna István dr., Árkossy Mónika dr., Járay Jenő dr., Perner Ferenc dr., de Châtel Rudolf dr., Gerő László dr. (Semmelweis Egyetem ÁOK, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, I., Belklinika): Különböző cardiovascularis rizikótényezők előfordulásának halmozódása vesetranszplantáció után

Szimpóziumok

Med Trust Szimpózium

Május 30. csütörtök 11.00–12. 00 óra

„A" terem

Üléselnök: *Madácsy László dr.*

Dr. David Kerr (The Royal Bournemouth Hospital, UK): Az inzulinpumpával végzett diabeteskezelés előnyei

Tamás Gyula dr.: A folyamatos glükózmérés jelentősége az intenzív inzulinkezelés során

Dr. David Kerr (The Royal Bournemouth Hospital, UK): A kör bezárul: iv. glükózérzékelés és beültethető inzulinpumpa

A hallgatóságot a szimpózium után a Med Trust Kft. hidegbüfére látja vendégül.

Az idegen nyelvű előadáshoz a szinkrontolmácsolás biztosított.

Merck szimpózium

Május 30. csütörtök 11.00–12.00 óra

Egyetemi előadóterem

A 2-es típusú diabetes kezelése a patomechanizmus tükrében

Moderátor: *Tamás Gyula dr.*
Neuwirth Gyula dr.
Kerényi Zsuzsa dr.: Inzulinrezisztencia, β-sejt dysfunkció, metabolikus szindróma: mit kezeljünk?
Gyimesi András dr.: Két támadáspont egyszerre: Glucovance
Kancz Sándor dr.: Diabetes és hypertonia – Kombinációk alkalmazása, létjogosultsága
Példák a gyakorlatból

Novartis szimpózium
Május 30. csütörtök 13.30–14.30
„A" terem
Fontos-e az inzulinszekréció első fázisa?
Üléselnök: *Neuwirth Gyula dr.*
Winkler Gábor dr.: Az inzulinszekréció egészséges és kóros állapotokban
Kerényi Zsuzsa dr.: Bázis-bólus terápia orális készítményekkel
Tamás Gyula dr.: Navigátor vizsgálat: a diabetes prevenciója?

Wörwag Pharma szimpózium
Május 30. csütörtök 13.30–14.30
Arany Bika Szálló Bartók terem
Üléselnök: *Pogátsa Gábor dr.*
Kempler Péter dr.: Filmbemutató: autonom és sensoros neuropathiák diagnosztikája
Jermendy György dr.: Alfa-liponsav-kezelés diabeteses neuropathiában. A hazai, multicentrikus, nyílt klinikai vizsgálat eredményei
A szimpózium előtt a résztvevőket a Wörwag Pharma ebéden látja vendégül az Arany Bika Szállóban.

Lilly szimpózium
Május 30. csütörtök 15.00–16.00
„A" terem
Új távlatok a diabetes mellitus és szövodményeinek kezelésében
Iványi Tibor dr.: Gyógyszer-innováció a diabetes mellitus komplex kezelésében
Winkler Gábor dr.: Az oralis antidiabetikus terápia új lehetősége: pioglitazon
Tamás Gyula dr. – Kerényi Zsuzsa dr.: Az erectilis dysfunctio kezelésének új lehetősége: tadalafil
Kempler Péter dr.: PKC beta gátlás a microvascularis szövődmények kezelésében

Pfizer szimpózium
Május 31. péntek 8.00–9.00
„A" terem
A statinok szerepe a globális rizikó-csökkentésben
Üléselnök: *Gerő László dr.*
Elnöki bevezető
Paragh György dr.: Statinok ma és a statinok jövője
Winkler Gábor dr.: A diabeteses hyperlipaemia jelentősége és kezelési lehetőségei

Astra Zeneca szimpózium
Május 31. péntek 8.00–9.00 péntek
„B" terem
Üléselnök: *Halmos Tamás dr.*
Kempler Péter dr.: Kalandozás a diabetológia, kardiológia és hypertonia határterületén
Pogátsa Gábor dr.: A diabeteses szív

Sanofi-Synthelabo szimpózium
Június 1. szombat 14.30–15.30
„A" terem
Új irányvonal a diabeteses nephropathia kezelésében – PRIME program!
Üléselnök: *Winkler Gábor dr.*
Wittmann István dr.: Angiotensin-II-receptor blokkolók jelentősége diabeteses nephropathiában
Gyimesi András dr.: IDNT vizsgálat
Valenta Borbála dr.: Az IDNT vizsgálat jelentősége kardiológiai szempontok alapján
Bibok György dr.: Az IRMA II. vizsgálat és jelentősége

Aventis szimpózium
Június 1. szombat 14.30–15.30
Egyetemi előadóterem
Diabetes mellitus és kardiovaszkuláris prevenció
Üléselnök: *Halmos Tamás dr.*
Kiss István dr.: A fokozott kardiovaszkuláris kockázatú betegek antihipertenzív kezelése
Kancz Sándor dr.: A kardiovaszkuláris prevenció eszköztára
Halmos Tamás dr.: Az ACE-gátlás jelentősége diabetes mellitus esetén

Servier szimpózium
Június 1. szombat 16.00–17.00
„A" terem
A szulfanilurea-receptorok szerepe a diabetes új terápiás szemléletében.
Gliclazid – a nagyfokban β-sejt szelektív szulfanilurea
Üléselnök: *Jermendy György dr.*
Dr. Peter Proks (University Laboratory of Physiology, Oxford): New insights into the mechanism of action of sulphonylureas
Winkler Gábor dr.: Szulfanilureák: a véletlen felfedezéstől a differenciált alkalmazás lehetőségéig

Merck szimpózium
Június 1. szombat 16.00–17.00
Egyetemi előadóterem
Miért a metformin?
Moderátor: *Kerényi Zsuzsa dr.*
Kempler Péter dr.:
Rizikótól a betegségig: késleltethető-e metforminnal a diabétesz megjelenése?
Földesi Irén dr.: Metformin monoterápia: kinek? mikor? meddig?
Tamás Gyula dr.: Metformin kombinációban – a normoglykaemiáért
Papp Sándor dr.: Metformin kezelés és PCO: Miért nem törzskönyvi indikáció?

Novo Nordisk Szimpózium
Június 1. szombat 17.30–18.30
„A" terem
NovoRapid Szimpózium
Üléselnök: *Gyimesi András dr.*
Vándorfi Győző dr.: Kardiovaszkuláris rizikó csökkentésének lehetőségei 2-es típusú diabetes mellitusban
Udvardy Miklós dr.: Ultragyors hatású inzulin analógok *in vitro* thrombocyta aggregatiós és fibrinolytikus hatásai
Kerényi Zsuzsa dr.: Az ultragyors hatású inzulin analóg NovoRapid® jellemzői és az eddigi klinikai vizsgálatok eredményei
Tamás Gyula dr.: Az ultragyors hatású inzulin analóg NovoRapid® alkalmazása a klinikai gyakorlatban

Bayer szimpózium
Június 1. szombat 17.30–18.30
Egyetemi előadóterem
Üléselnök: *Kempler Péter dr.*
Megelőzhető-e a 2-es típusú diabetes?
Kerényi Zsuzsa dr.: A csökkent glukóztolerancia ismeretének jelentése a különböző populációkban
Kempler Péter dr.: Az IGT cardiovascularis szövődményei
Jermendy György dr.: A Glucobay (acarbose) helye a 2-es típusú diabetes megelőzésében

---

Fővárosi Szent István Kórház Tudományos Bizottsága tudományos ülést rendez a kórház kultúrtermében *2002. május 28-án délután 2 órakor.*
Üléselnök: *Vörös Péter dr.*
Program
Lengyel Zoltán dr.: Végállapotú veseelégtelen cukorbetegek művese kezelése
Kalmár Nagy Károly dr.: Kombinált hasnyálmirigy-vesetranszplantáció helye a diabetes kezelésében
Farkas Gyula dr.: Hasnyálmirigy szigetsejt-transzplantáció lehetősége
Vörös Péter dr.: Foetalis pancreas szigetsejt-transzplantáció hatása a diabeteses nephropathiára

---

A **Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórház** IV. Belgyógyászati Osztálya *tudományos ülést* rendez *„A csontvelő-átültetés Kelemen-féle módszerének jelentősége a klinikai gyakorlatban"* címmel.
Helyszín: Szekszárd, Művészetek Háza, Szt. István tér 28.
Időpont: *2002. május 24. (péntek) 10 óra*

Az Orvosi Hetilap 2002, *143*, 751. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXI. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Csepeli Weiss Manfréd Kórháza** felvételt hirdet az alábbi munkakörökben:
Kardiológiai és gasztroenterológiai profilú belosztály keres *orvos* munkatársat, vállalkozói formában is, mellékállási lehetőséggel.
Szállás megbeszélés szerint, szakmai továbbképzés (külföldi is) biztosított.
Bérezés: Kjt. alapján, megegyezés szerint.
Jelentkezni lehet: *Dr. Borzi Márta* orvos-igazgatónál
Fővárosi Önkormányzat Csepeli Weiss Manfréd Kórháza 1211 Budapest, Déli u. 11. Tel.: 276–5511

Mezőszemere Községi Önkormányzat Képviselőtestülete (3378 Mezőszemere, Május 1 út 36.) pályázatot ír ki *háziorvosi állásra*.
Munkahely és munkakör megnevezése: Ingyenes átadással, tartósan betöltetlen, területi ellátási kötelezettséggel bíró vegyes körzet ellátása. Lakosság száma: 1324 fő.
A munkakör betölthető közalkalmazotti jogviszonyban, illetve vállalkozás formájában.
A háziorvos kötelezettségei közé tartozik a hétköznapi készenléti és a hétvégi ügyeletben való részvétel is, illetve az iskolaegészségügyi feladatok ellátása.
Pályázati feltételek:
– 4/2000. (III. 25) Eü. M. rendeletben foglalt képesítés, illetve az ott előírt egyéb feltételeknek való megfelelés,
– MOK tagság
Csatolandó:
– diploma és a szakorvosi oklevél másolata
– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány
– szakmai önéletrajz
Juttatások, egyéb információ:
– szolgálati lakás biztosított
– a praxis térítésmentesen vehető át az önkormányzattól
Határidő: a megjelenéstől számított 30 napon belül
Elbírálási határidő: a pályázati határidő lejártát követő 30 napon belül.
Az állás a működési engedély megszerzésekor azonnal betölthető.
A pályázat benyújtásának helye: 3378 Mezőszemere Május 1 út 36.
Információ a polgármestertől a 06 (36) 490-000 telefonszámon kérhető.

American Clinics International, Budapest office is looking for family practitioners and internists for night-*call*-shifts. Shifts rarely require MD to be in the Clinic!
If interested send CV with references to *Dr. Györgyi*, gyorgyi@americanclinic.hu or Budapest Hattyú u. 14. 1015

Alakuló *Egészségpénztár* csapatába keresünk jelentkezőket, akár kiegészítő tevékenység formájában is, akiknek néhány órai munkáját reális jövedelemmel honoráljuk.
Jelentkezés: Hné Kaszab Krisztina
Tel.: 318-6687/153 mellék,
06-(20)-383-53-59

A **Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház** főigazgatója pályázatot hirdet *belgyógyászati* (gasztroenterológiai és geriátriai profilú) *rehabilitációs osztályaira szakorvosi* és *általános orvosi* állás betöltésére.
1. *Szakorvosi* állás
Pályázati feltételek:
– belgyógyász szakorvosi vizsga
– fenti szakirányok terén szerzett jártasság
2. *Általános orvosi* állás
– pályakezdő orvosnak, nyugdíjasnak is, határozott idejű szerződéssel
Illetmény megegyezés szerint, szolgálati elhelyezés megbeszélés tárgya.
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 **Csongrád Megyei Önkormányzat Területi Kórház Szentes** igazgató főorvosa az új eurokonform *Sürgősségi Betegellátó Osztályára* pályázatot hirdet *2 fő belgyógyász* és/vagy *aneszteziológus* szakorvos részére.
Az állások betölthetők 2002. június 15-től.
Érdeklődni lehet *dr. Monoki Erzsébet* osztályvezető főorvosnál.
Telefon: 06 (63) 313-244/187 mellék
Az igazgató főorvos pályázatot hirdet továbbá *4 fő aneszteziológus* részére.
Érdeklődni lehet *dr. Gombos Gyula* osztályvezető főorvosnál.
Tel.: 06 (63) 313-244/202 mellék

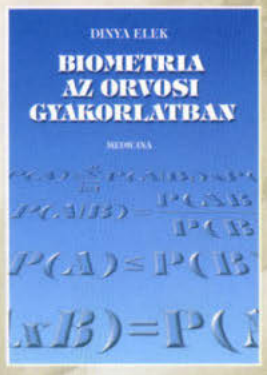
Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat igazgató főorvosa (1095 Budapest, Mester utca 45–49) pályázatot hirdet *iskolaorvosi szolgálatra 1 fő szakorvos* részére.
Munkahely: Budapest IX. Vaskapu u. 23–29.
Feltételek:
– orvosi diploma
– csecsemő- és gyermekgyógyász szakvizsga
– szakmai önéletrajz
– erkölcsi bizonyítvány
Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 30 napon belül
Előnyt jelent: ráépített szakképesítésként iskolaegészségtan, ifjúságvédelem szakvizsga
Juttatások és egyéb információk:
– bérezés a Kjt., illetve megegyezés szerint
– az állás azonnal betölthető
– benyújtás: alapellátási igazgatóhelyettes titkársága

A **Bajai Kórház** (6500 Baja, Rókus u. 10.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Traumatológiai osztályára 3 fő orvos* (lehet pályakezdő is) részére.
Kiemelt bérezést és lakást biztosítunk.
Az állások azonnal elfogalalhatók.

Az **Országos Gyógyintézeti Központ** (1135 Budapest, Szabolcs u. 33–35.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Szív- és Érsebészeti Osztályára aneszteziológus és intenzív terápiás szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló *orvos* részére.
Pályázati feltételek:
– orvosi diploma,
– szakorvosi képesítés,
– nyelvtudást igazoló okirat,
– működési bizonyítvány
Csatolandó:
– szakmai önéletrajz,
– képesítést igazoló okmányok másolata,
– MOK, OONY igazolvány másolata.
Jelentkezés: *Dr. Kroó Mária* főorvos asszonynál
Telefon: 350-47-36, 350-83-02

MÁV Kórház *Újszülött Osztályára* ügyeleti szolgálat ellátására orvoskollégát keresünk.
Bérezés megegyezés szerint.
Tel.: 475-25-67

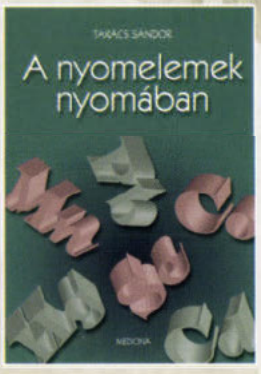
A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



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 szerepéről.

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



Klinikai mikrobiológiai esetismertetések
Szerkesztette: Nagy Erzsébet

A könyv elsősorban a graduális és a posztgraduális képzést szolgálja. Hazai infektológiai eseteket dolgoz fel a klinikai mikrobiológus szemszögéből. Az esetek klinikai tüneteinek leírása mellett hangsúlyt helyez az oki diagnózishoz vezető laboratóriumi módszerek ismertetésére, a mintavételi, mintabeküldési, feldolgozási metodikákra, a laboratórium választásának szabályaira, a racionális antibiotikumfelhasználásra.

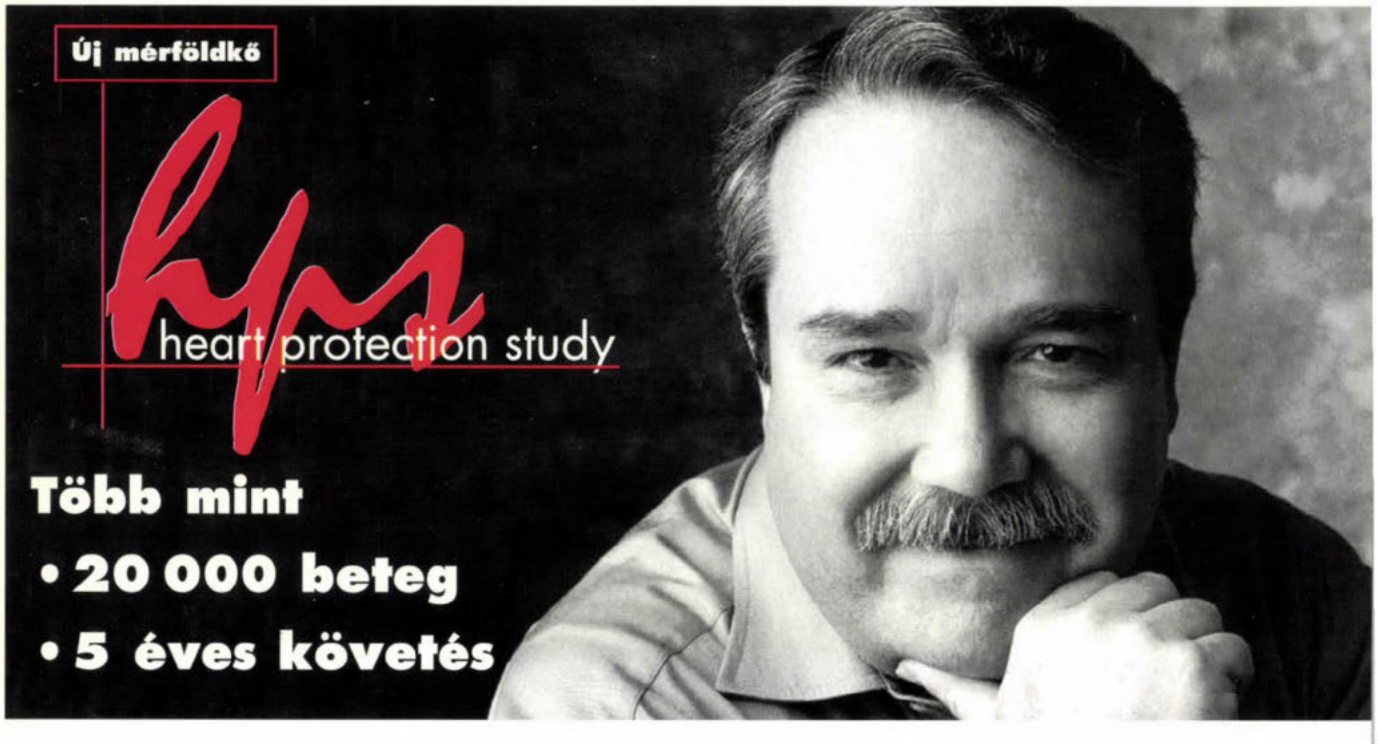
Formátum: 226 × 202 mm *Terjedelem:* 348 oldal *Bolti ár:* 4500 Ft

MEDICINA 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-H-06-J

ZOCOR
(simvastatin, MSD

ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 21. szám 2002. május 26.

490 Ft

Sejtkinetikai változások és a klinikai kép összefüggése gyulladásos bélbetegségekben 1175

TOVÁBBKÉPZÉS
DNS vizsgálatok az igazságügyi orvostanban 1183

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK
Irbesartan: Egy új lehetőség a hipertónia kezelésében 1187

EREDETI KÖZLEMÉNYEK
A Borrelia burgdorferi sensu lato – az *in vitro* antibiotikum-érzékenység 1195

KLINIKAI TANULMÁNYOK
Recidív malignus gliomák kezelése temozolomide-dal 1201

KAZUISZTIKA
Krónikus gombás pansinusitis akut exacerbatioja következtében kialakult orbitaphlegmone gyermekkorban 1207

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1211

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1223

BESZÁMOLÓK 1225

HÍREK 1226

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

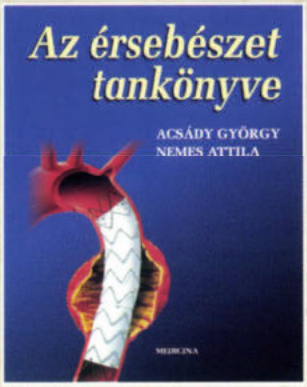


A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL. ISSN 0030-6002 143 (2002) 21 • 1173–1228 • Printed on acid free paper Indexed in Index Medicus Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Acsády György • Nemes Attila

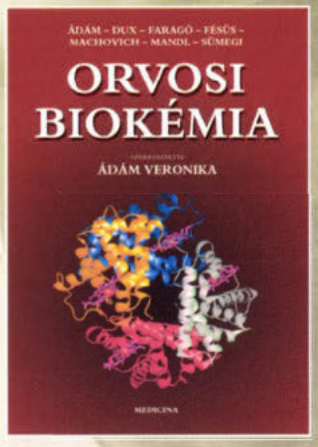
Az érsebészet tankönyve

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

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

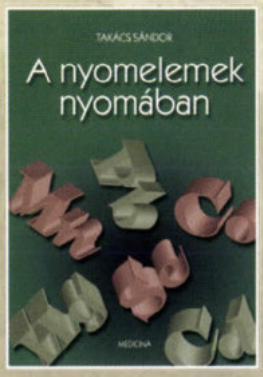
Orvosi biokémia

Szerkesztette: Ádám Veronika



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

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



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

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 21. szám – 2002. május 26.



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., Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

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

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

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

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

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), 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 KÖZÖS
KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 21. szám – 2002. május 26.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 26., 2002. Volume 143. No. 21.

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Sejtkinetikai változások és a klinikai kép összefüggése gyulladásos bélbetegségekben
Sipos Ferenc dr., Molnár Béla dr., Zágoni Tamás dr., Tulassay Zsolt dr. 1175

TOVÁBBKÉPZÉS

DNS vizsgálatok az igazságügyi orvostanban
Lászik András dr., Szakács Orsolya, Sótonyi Péter dr. 1183

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Irbesartan: Egy új lehetőség a hipertónia kezelésében
Rapi Judit dr. 1187

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A Borrelia burgdorferi sensu lato – az *in vitro* antibiotikum-érzékenység
Henneberg, Jens Peter dr., Neubert, Uwe dr. 1195

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Recidív malignus gliomák kezelése temozolomide-dal
Sipos László dr., Vitanovics Dusán dr., Áfra Dénes dr. 1201

KAZUISZTIKA

Krónikus gombás pansinusitis akut exacerbatioja következtében kialakult orbitaphlegmone gyermekkorban
Fücsek Mihály dr., Kovács Márta dr., Jobbágyi Péter dr. 1207

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 1211

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ 1223

BESZÁMOLÓK 1225

HÍREK 1226

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 1227

Changes of cell kinetics and clinical activity in inflammatory bowel diseases
Sipos, F., Molnár, B., Zágoni, T., Tulassay, Zs.. 1175

FURTHER EDUCATION

Genetical approach in forensic medicine
Lászik, A., Szakács, O., Sótonyi, P. 1183

REVIEW ARTICLES

Irbesartan: a new possibility in hypertension treatment
Rapi, J. 1187

ORIGINAL ARTICLES

Borrelia burgdorferi sensu lato – Its antibiotic sensitivity *in vitro*
Henneberg, J.P., Neubert, U. 1195

CLINICAL STUDIES

Treatment of recurrent malignant gliomas with temozolomide
Sipos, L., Vitanovics, D., Áfra, D. 1201

CASE REPORTS

Orbital phlegmone at child caused by acute exacerbation of chronic fungal pansinusitis
Fücsek, M., Kovács, M., Jobbágyi, P. 1207

FROM THE LITERATURE 1211

LETTERS TO THE EDITOR 1223

CONGRESS REPORTS 1225

NEWS 1226

Sejtkinetikai változások és a klinikai kép összefüggése gyulladásos bélbetegségekben

Sipos Ferenc dr., Molnár Béla dr., Zágoni Tamás dr. és Tulassay Zsolt dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)
Magyar Tudományos Akadémia – Semmelweis Egyetem Gasztroenterológiai és Endokrinológiai Kutatócsoport (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)

Bevezetés: A gyulladásos bélbetegségek kialakulásának patomechanizmusa még sok tekintetben ismeretlen. A kutatások egyik iránya a bélnyálkahártyában kialakuló sejtes változások immunhisztokémiai módszerekkel történő vizsgálata. Az epithelialis turnover fokozódása kapcsolatban áll a subepithelialis szövetekben végbemenő kóros immunológiai folyamatokkal. A krónikus remittáló gyulladást okozó folyamatok hátterében kulcsfontosságú az apoptosis/proliferáció zavara. *Célkitűzés:* A dolgozat az eddig megismert, a gyulladásos bélbetegségek szöveti aktivitásával párhuzamosan jelentkező sejtkinetikai változásokat foglalja össze. *Következtetések:* Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy aktív gyulladás esetén az epithelialis sejtek pusztulása és osztódása fokozódik a szabályos nyálkahártyához képest, a számszerű kiértékelésre azonban nincs egységes álláspont. A subepithelialis réteg mononukleáris sejtjeiben pedig az apoptosis és az antigénbemutatás zavarával találkozhatunk. A jelenlegi kutatások eredményei alapján az várható, hogy a sejtkinetikai változások megismerése és leírása hatékony diagnosztikai és terápiás módszerek kialakítására is lehetőséget teremt.

Kulcsszavak: colitis ulcerosa, Crohn-betegség, apoptosis, proliferáció, crypta epithelialis őssejt, PCNA, Ki-67, TUNEL, EGFR, p53, béta-1-integrin

Changes of cell kinetics and clinical activity in inflammatory bowel diseases. *Introduction:* The pathogenesis of inflammatory bowel diseases is still unknown, but is accessible from several ways. One possibility is the immunohistochemical analysis of cellular changes in the intestinal mucosa. The increased epithelial cell turnover is connected with false immunological pathways in the subepithelial layer. Behind these disturbances which can lead to chronic remitting inflammatory processes the imbalance of apoptosis and proliferation plays a key role. *Aim:* of this study is to summarize our current knowledge of the cell kinetical alterations considering histological activity of disease. *Conclusions:* On the basis of current understanding it is known that the apoptosis and proliferation of epithelial cells increase in active inflammation compare to normal, although an uniform standpoint of evaluating is still missing. Some alterations of apoptosis and antigen presentation are described in the mononuclear cells of the subepithelial layer. Getting acquainted with and describing the changes of cell kinetics provide facilities to develop new and effective diagnostical methods and therapies.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, apoptosis, proliferation, crypt epithelial stem cell, PCNA, Ki-67, TUNEL, EGFR, p53, beta 1-integrin

A szabályos bélnyálkahártya epithelialis rétege akadályt képez az ártalmas hatású és immunogén tulajdonságú anyagok számára. Ezt a barrierfunkciót a sejtosztódás és a sejtpusztulás dinamikus egyensúlya tartja fent. Az egyensúlyi állapot megbomlása különböző emésztőrendszeri betegségek szövettani alapját képezi. A fokozott mértékű sejtpusztulás fekély kialakulásához vezethet, míg az apoptosissal szembeni rezisztencia autoimmun folyamatok beindításának kedvez. A túlzott mértékű sejtosztódás daganatos elváltozásokat idézhet elő. A sejthalál és sejtosztódás immunhisztokémiai vizsgálata lehetőséget nyújt ennek a dinamikus egyensúlynak a megismerésére, a gyulladásos és daganatos folyamatok okozta sejtszintű elváltozások leírására, hasznos lehet továbbá a klinikai kép és a rutin hisztopatológiai eljárások során kétséges esetekben a diagnózis megállapításában is.

A crypta epithelialis őssejtek és szerepük a vastagbél-nyálkahártya regenerációjában

A vastagbél cryptáiban az epithelialis migráció, differenciáció és apoptosis szigorú szabályok szerint, az axiális tengely mentén megy végbe. A crypta bázisán helyezkednek el az epithelialis őssejtek, ezt követi a proliferációs és differenciációs zóna, majd a crypta luminalis szájadékánál, valamint a felszínes nyálkahártyán helyezkednek el az elöregedett, eliminálódó sejtek (10). Kis számban a colonban is előfordul gyomormirigy típusú migrációs mintázat: a vastagbél bizonyos szakaszain az őssejtek a crypta középső részén helyezkednek el, és kétirányú migrációval vándorolnak a crypta bázisához és luminalis felszínéhez. Az őssejtek száma kisebb a proliferáló sejtekhez képest, mégis elegendő számban vannak jelen ahhoz, hogy sérülést követően a crypta regenerálódjon. Az epithelialis őssejtekre, más proliferáló sejtekhez képest, hosszabb sejtciklus jellemző. Osztódásuk is aszimmetrikus. Egy osztódás után keletkezhet két pluripotens őssejt, egy őssejt és egy multipotens utódsejt és két multipotens leánysejt. A pluripotens őssejtből kialakulhat a vastagbél-nyálkahártya négy fő jellegzetes sejtfélesége: a hengerhám, a mucint szekretáló kehelysejt, enteroendokrin sejtek és a Paneth-sejt, de a speciális, krónikus fekélyek körül megjelenő, és a regenerációt elősegítő fehérjefaktorokat termelő UACL- (*u*lcer-*a*ssociated *c*ell *l*ineage) sejtek is belőlük képződnek (59).

A crypták hasadása határozza meg a bélhám cryptasűrűségét. Hasadásra akkor kerül sor, ha a crypta elegendő számú (általában a kiinduló sejtszám kétszerese) őssejtet tartalmaz. A crypta bazális vége be-

húzódik, majd hosszirányú hasadással kettéválik. Egészséges vastagbélben előfordul aszimmetrikus cryptahasadás is, azonban rákmegelőző állapotokban ez gyakrabban és nagyobb számban látható (59).

Az őssejtek differenciációjának irányát és proliferációjának mértékét a genetikai programon kívül külső, eddig nem kellőképpen megismert tényezők is befolyásolják. Valószínű, hogy mesenchymalis faktorokról van szó, mivel *in vitro* és *in vivo* kísérletekben a mesenchyma endodermális differenciációt indukált (59).

A nyálkahártya sejtkinetikai változásai és ezek nyomon követésére alkalmas eljárások

A sejtpusztulás

Morfológiai, biokémiai és molekuláris változások alapján a sejthalál két formája különíthető el: a necrosis és az apoptosis. Ez utóbbi a homeosztázis fenttartását biztosító fiziológiás öngyilkos mechanizmus. Apoptosissal pusztulnak el az embrionális fejlődés során szükségtelenné vált, valamint a szervezetben differenciáció során képződött terminális sejtek. A folyamat a szervezet egészét károsító sejtpopulációk kifejlődését is megakadályozza. Ez utóbbi funkcióban bekövetkező zavar, a kontrollálatlan sejtosztódás miatt, daganatos elváltozások kialakulásához vezethet.

Fiziológiás körülmények között az apoptoticus sejtek elszórtan helyezkednek el. A folyamat során a gyulladásra jellemző mediátoranyagok nem szabadulnak fel. Az apoptoticus sejt intracelluláris kapcsolórendszere elvész, és a monocyta-macrophag rendszer sejtjei fagocitózissal bekebelezik, vagy a szabad felszín (például: béllumen) felé lelöködik.

Citológiai szempontból sejtzsugorodás, kromatinkondenzáció és apoptoticus testek kialakulása jellemző. Ez utóbbiak a sejtmembrán rügyszerű képleteinek megjelenése során (budding) alakulnak ki, sejtorganellumokat tartalmaznak és elhatárolódnak a sejtállománytól (11).

Az egészséges vastagbél hámsejtjeinek felszínén bizonyos extracelluláris mátrixfehérjék és adhéziós molekulák különböző módon helyezkednek el. Ilyen például a β1-integrin, amelynek sejtfelszíni expressziója a luminalis felszín felé közeledve csökken (51). A bélhámsejtek túlélése mátrix/integrinfüggő folyamat. Néhány órára megakadályozva a sejt-mátrix kapcsolódást, a hámsejtek speciális apoptosisa, az ún. „anoikis" következik be (13).

Gyulladásos bélbetegségekben (inflammatory bowel disease: IBD) a Fas/FasL- (CD95/CD95L-) rendszer által közvetített apoptosisnak van jelentős szerepe (39). A TNF/TNF-receptor-családhoz tartozó fehérjék immunhisztokémiai vizsgálata lehetőséget biztosít a bélhámsejtek és a lamina propria lymphoid sejtjeinek sejtkinetikai jellemzésére. A Fas-fehérjét elsősorban a bélhámsejtek, a Fas-ligandot inkább a nyálkahártyát infiltráló lymphocyták expresszálják (24, 52, 56).

Az apoptosis kulcsfontosságú biokémiai történése az endonukleolízis, amely során a DNS oligonukleoszóma méretű fragmentumokká darabolódik fel. Ezért ezt a folyamatot gyakran alkalmazzák az apoptosis kimutatására. Agaróz gélen történő elektroforézis során típusos DNS-létra jelenik meg. Ez az eljárás azonban nem ad felvilágosítást az egyedi sejtekben végbemenő változásokról, ill. az apoptosis szöveti lokalizációjáról, vagy a sejtdifferenciációval való kapcsolatáról. A feltöredezett DNS-szálak enzimatikus *in situ* jelölésével azonban információt kaphatunk erről a folyamatról. DNS-polimeráz (ISNT: in situ nick translation) vagy Tdt (terminális dezoxinukleotidil transzferáz) segítségével biotinilált nukleotidok építhetők be (TUNEL: *T*dt-mediated d*U*TP *n*ick *e*nd *l*abeling) a tört DNS-végekbe. Az utóbbi enzim használatával azonban nagyobb jelölési sűrűség érhető el, a reakció kinetikája gyorsabb, mint ISNT esetén, valamint a TUNEL-metodika specifikusabb az apoptoticus sejtekre, mint a necroticusakra.

A sejtproliferációra az apoptosis folyamatában bekövetkező változások indirekt módon történő kimutatásával is következtethetünk. A programozott sejthalál több gén által szabályozott mechanizmus. A kontrollpontok hibája fokozott sejtproliferációt okozhat. Számos daganatos elváltozásban igazolták már a tumorszuppresszor gének szerkezeti elváltozásait. A p53 gén ezeknek az egyik legismertebb képviselője. Fiziológiás körülmények között a sejtciklus G1-fázisában találkozhatunk a p53 fehérje fokozott expressziójával. Ez a fehérje felelős azért, hogy a sejtciklust lassítsa, és lehetővé tegye a sérült sejtben a DNS-repairt. A heterozigótaság elvesztése (loss of heterozygosity: LOH) vagy pontmutáció által kialakult génszerkezeti elváltozások detektálásával (például: kromoszómaanalízis, PCR) lehetővé válik az apoptosis zavarának kimutatása. A hibás gén által termelt p53 onkoprotein lassan bomlik le, ezért immunhisztokémiai módszerrel is detektálható (47, 57).

Növekedési faktorokat kódoló génekben is kialakulhatnak szerkezeti változások. A bcl-2 géncsalád zavara megtalálható gyulladásos bélbetegségekben. A géncsaládba tartozó bcl-2 és bax gének által termelt fehérjék részt vesznek az apoptosis/proliferáció kontrolljában. A Bcl-2 antiapoptoticus hatású fehérje, a ceramidok által közvetített apoptoticus jelátvitelt gátolja. A Bax-fehérje ezt a hatást gátolja, tehát apoptoticus hatású (5,7,22). Anti-Bcl-2 és anti-Bax antitestekkel következtetni lehet a szöveti egyensúly zavarára (22).

A sejtproliferáció

Az α- és β-típusú transzformáló növekedési faktor (TGF-α és -β) különböző módon szabályozza a bélhámsejtek osztódását és pusztulását. A TGF-α stimulálja a sejtproliferációt, a TGF-β pedig hatékonyan gátolja a sejtciklust. Ez utóbbi konstitutívan expresszálódik a cryptában, és hatása felülmúlja a TGF-α hatását. Ez arra utal, hogy a bélnyálkahártya remodeling folyamatait részben a TGF-β gátló aktivitása szabályozza (29, 31). A károsodott bélhám regenerációjára az epidermalis növekedési faktor receptor

(EGFR) sűrűségéből is következtethetünk. Az EGFR egyaránt részt vesz az epidermalis növekedési faktor (EGF) és a TGF-α által közvetített jelátviteli mechanizmusban (40). Anti-EGFR antitest alkalmazásával következtetni lehet a nyálkahártya proliferációs aktivitására (31).

A colorectalis nyálkahártya proliferációs aktivitásának mérésére számos további eljárást is kidolgoztak. A bélhámsejtek triciált timidin vagy bróm-dezoxi-uridin felvételének autoradiográfiás vizsgálata például colitis ulcerosás betegek rákkockázatának meghatározására, ill. a gyulladás fokának megállapítására alkamazható (33, 53).

A sejtciklussal összefüggő sejtmagfehérjék azonosítása is sikerrel járt. Egyik ilyen fehérje a proliferációs sejtmagantigén (PCNA), a δ-típusú DNS-polimeráz kofaktora (28, 34, 41). Főként a sejtciklus S fázisában szintetizálódik, a nyugvó sejtekben csak kis mennyiségben található meg.

A másik fontos proliferációs marker a Ki-67-es antigén. Ez a sejtciklus minden fázisában megtalálható, kivéve a G0 fázist. A szintetizált fehérje mennyisége az S fázis második felében kezd el növekedni, csúcskoncentrációját a G2 és az M fázisban éri el (28, 46). A Ki-67 antigén elleni antitest egy ismeretlen funkciójú kromatinfehérjéhez kötődik (16, 27). Eleinte az anti-Ki-67 antitest használatát korlátozta, hogy csak gyorsfagyasztott mintákon lehetett alkalmazni, mivel a fixálás elfedte az antigén megfelelő epitópját. A Ki-67-es gén egyes szakaszainak klónozása és szekvenálása azonban lehetővé tette a MIB1 antitest kifejlesztését. Így a PCNA és Ki-67 antigének elleni monoklonális antitestek segítségével lehetőség nyílik gyorsfagyasztott vagy formalinnal fixált, paraffinba ágyazott szövetmintákon a sejtosztódást megfigyelésére, valamint az adott szövet proliferációs indexének meghatározására (16, 28).

Az egészséges vastagbél-nyálkahártya jellemzői

Az ép, reakciómentes vastagbélhám sejtkinetikai paraméterei jellegzetesek. A luminalis felszín közelében, illetve a crypta felső harmadában nagy számban, a crypta mélyebb részein csak elvétve találunk apoptoticus sejteket. *Iwamoto és mtsai* egészséges vastagbélhámban 1,1 ± 0,2%-ban találtak TUNEL pozitív sejtmagokat, azonban csak a crypták alsó 2/3-át vizsgálták (24). A lamina propria területén apoptoticus mononukleáris sejtek elszórtan helyezkednek el (5, 7, 24, 52, 56). A spontán apoptosis jelenléte a vastagbélcryptában több funkciót szolgál. Szerepe van részben a normális epithelialis turnover fenntartásában, részben pedig szabályozza a Paneth-, kehely- és enteroendokrin sejtek differenciációjának mértékét (31, 58). *Sträter és mtsai* izolált vastagbélcryptán β1-integrin elleni antitest alkalmazásával kimutatták, hogy az egészséges bélhámban az apoptosis folyamata elsősorban a sejt-mátrix kapcsolat meglétével/hiányával áll összefüggésben. A cryptában két zóna található, amelyek igen érzékenyek a mátrixkapcsolat ideiglenes elvesztésére: a crypta szájadéka, valamint a bazális, őssejteket tartalmazó terület (51).

A proliferáló sejtek elhelyezkedése a crypták alsó harmadára-felére jellemző, attól függően, hogy milyen ellenanyaggal történik a sejtosztódás vizsgálata (4, 28, 38, 50). *Sjöquist és mtsai* szerint PCNA használatakor az alsó harmad, Ki-67 antitest alkalmazásakor pedig az alsó cryptafél mutat pozitivitást (50). Ez azért érdekes, mert egyes vizsgálatok szerint a PCNA féléletideje hosszabb a Ki-67-énél, ezért a PCNA gyakran nagyobb arányban mutat pozitivitást, mint a Ki-67 (12, 28). *Yamada és mtsai* (60) különbséget találtak a PCNA eloszlásában patkány proximalis és distalis colonnyálkahártyájában, de emberben ezt még nem írták le (4, 8). Ugyanabban a mintában is különbségek lehetnek a proliferáló zóna magasságában, a proliferáló sejtek százalékos arányában (proliferációs index: PI) (4, 50). *Serafini és mtsai* tríciált-timidin felvétel autoradiográfiás vizsgálatával a crypta bázisán 6,6 ± 0,39, a felső harmadban pedig 1,5 ± 0,05 jelölt sejtet találtak cryptánként, a két érték hányadosa 4,2 ± 0,17-nek adódott (49). *Bell és mtsai* az ép bélhámban 38–90%-ban (átlag 70%) találtak PCNA pozitív sejteket (4). *Kullmann és mtsai* a crypta felső felében 34,6 ± 12,7%, az alsó felében 51,5 ± 12,7%-ban PCNA, 19,1 ± 9%, ill. 38,9 ± 10,5%-ban Ki-67 pozitivitást írtak le (28). Úgy tűnik, hogy az ún. proliferációs kompartment egészséges nyálkahártyában nem haladja meg a crypta alsó felét, függetlenül attól, hogy a luminalis felszínen elszórtan található néhány osztódó sejt (60).

A proliferációs kompartment basolateralis felszínén EGFR pozitivitást is leírtak (40). Mivel az EGFR-nek az epithelialis növekedési faktoron kívül számos más citokin is ligandja, feltehető, hogy a sejtosztódáson túl, a bélhám szekréciós tevékenységének szabályozásában is szerepe lehet. Az EGFR pozitivitás elhelyezkedése azonban nem egyértelmű. *Hormi és Lehy* (19) a hámsejtek apicalis felszínén mutatták ki az EGFR jelenlétét.

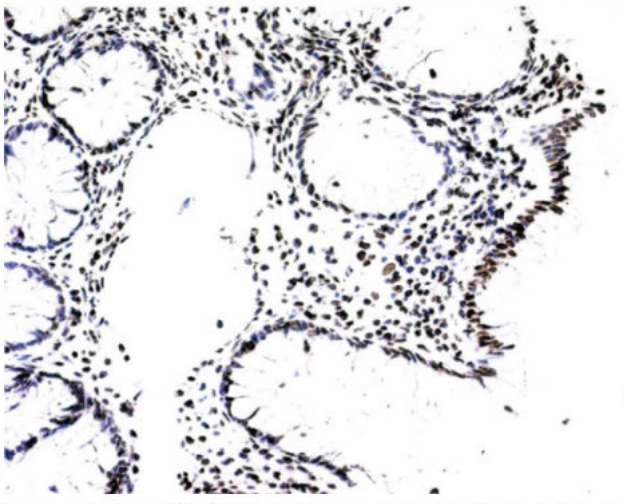
Az egészséges vastagbél nyálkahártya cryptáiban p53 pozitív sejtek csak elenyésző számban találhatók. *Sato és Machinami* 35 esetből csak ötben talált p53 pozitivitást, de ezekben az esetekben is elszórtan helyezkedtek el a jelölt sejtek (47).

A gyulladásos bélnyálkahártya jellemzői

Az irodalom álláspontja egységes abban, hogy a gyulladásos bélbetegségek hisztopatológiai alapját a proliferáció/apoptosis arány eltolódása képezi. Colitis ulcerosában gyorsult a bélhámsejtek turnovere, fokozott az apoptosis és a proliferáció. Crohn-betegségben a lamina propria T-lymphocytáiban zavart a programozott sejthalál, ezáltal a fokozott autoreaktivitás nyálkahártya-pusztulást és következményes sejtosztódást eredményez (5, 11, 24, 44, 51).

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosában számos vizsgálatban kimutatták, hogy az aktív gyulladás által érintett bélhámban növekedett az apoptoticus sejtek száma *(1. ábra)*. A crypta mélyebb részeiben is gyakran találhatók TUNEL és/vagy Fas/FasL pozitív sejtek. *Iwamoto és mtsai* 9 ± 0,9%-ban találtak apoptoticus sejtet a crypták alsó 2/3-ában (24). A megkülönböztetésre azért van szükség, mert nem minden Fas/FasL pozitív sejt mutat TUNEL pozitivitást. Ennek oka az, hogy az apoptosis folyamatában a Fas/FasL interakció megelőzi, és kaszpázokon keresztül indukálja a kromatinállomány feltöredezését (24, 31). Az apoptoticus testek száma növekedett ugyan az egészséges bélhámhoz képest, de a TUNEL pozitív sejtmagok mennyisége ennél is több. Ez azért van így, mert a feltöredezett DNS-szálak tovább perzisztálnak, mint az apoptoticus testek (15). Ezzel szemben a krónikus inaktív esetekben az apoptoticus sejtek eloszlása és az apoptosisindex a normális mintákéhoz hasonló. Krónikus aktív, valamint aktív gyulladásban, a gyulladás által nem érintett területen enyhén növekedett az apoptosisindex (6,2 ± 0,7, *Iwamoto*) (24, 31, 52, 56).



1. ábra: Apoptoticus sejtek súlyos aktivitású colitis ulcerosában (TUNEL-peroxidáz-diamino-benzidin, hematoxilin)

A proliferációs vizsgálatok megmutatták, hogy colitis ulcerosában, aktív gyulladás esetén, remissziós fázisban és inaktív gyulladásban fokozott a sejtosztódás mértéke (8, 12, 28, 32, 54). *Serafini* tríciált timidin autoradiográfiával aktív colitis ulcerosában a crypta alsó/felső zónájában 4,5 ± 0,14/3 ± 0,14 jelölt sejtet talált, a két érték hányadosa 1,5 ± 0,05 volt (49). *Kullmann és mtsai* a felszíni/bazális PCNA-indexet 58,5 ± 14,2%/73,7 ± 7,1%-ban határozták meg (28). A remissziós nyálkahártya proliferációs mintázata a regenerációs ill. praecancerosus nyálkahártyához hasonlatos (*Serafini:* 3,8 ± 0,06/3,2 ± 0,06, a hányadosuk 1,35 ± 0,03), függetlenül attól, hogy milyen hosszú a betegség időtartama. Ez azt jelzi, hogy a fokozott proliferációs ráta önmagában nem feltétlenül jelez malignus átalakulást (49). Az inaktív gyulladásban kimutatható növekedett proliferációs aktivitás azonban ez ellen szól (12). Az epithelialis réteg megújulása olyan folyamat, amelyben a sejtosztódás, -érés és apoptosis meghatározott sorrendben követik egymást. Patológiás körülmények között felborul ez a mintázat. Egyes kutatócsoportok véleménye szerint (28, 54) érdemes a cryptát egy alsó, proliferációs, és egy felső, nem proliferatív zónára osztani, mivel ezzel a megkülönböztetéssel minden fokozott sejtturnoverrel járó állapot (gyulladás, neoplasia) elemezhető, a proliferációs zóna felszín felé történő terjeszkedése jobban leírható. *Arató és mtsai* (2) gyermekekben szignifikáns kapcsolatot találtak interleukin-2-receptor (CD25) pozitív lymphocyták bélhámban történő megjelenése és a cryptahámsejtek proliferációs aktivitása között. Az antigénbemutatásra képes bélhámsejtek a TCR-CD3 kostimulációhoz nélkülözhetetlen CD86 expresszió segítségével CD4+ T-sejt-aktivációt idéznek elő, ezzel hozzájárulnak saját proliferációs aktivitásuk szabályozásához (30, 37). Gyulladásos bélbetegségekben gyakrabban fordulnak elő dysplasiás elváltozások. Súlyos fokú dysplasiában az enyhe fokúhoz képest nagyobb a proliferáló sejtek aránya, ám enyhe dysplasiában a mérsékelt vagy súlyos gyulladáshoz hasonló jelintenzitást találni, ezért a differenciáldiagnózis felállításában még nem egyértelműen alkalmazható a proliferációs markerek vizsgálata (28, 50).

A colitis ulcerosa fennállásával párhuzamosan nő a colorectalis daganatok kialakulásának kockázata. Az ún. *c*olitis*a*sszociált *c*olorectalis *c*arcinoma (UCACRC) több szempontból is eltér a sporadikus CRC-től: gyakran többszörös lokalizációjú, gyakran lapos és infiltratív terjedést mutat, gyakoribbak a kevésbé differenciált adenocarcinomák, valamint gyakran szövődik dysplasiával (47). A p53 immunohisztokémia segítségével UCACRC-ben fészkes és diffúz eloszlás mutatható ki (47), ezzel szemben a kezdeti gyulladásos folyamatban a p53 pozitivitás és eloszlás vita tárgyát képezi. Míg colitis ulcerosában a vad típusú fehérje halmozódik fel a sejtekben, addig UCACRC-ben a p53 mutáns formája termelődik. Ennek a sejtciklus G1 ellenőrzőpontja és az apoptosis zavara lehet az oka (1, 25, 47). Egyes szerzők szerint aktív colitis ulcerosában nem található p53 pozitivitás, mivel rövid a vad típusú onkoprotein féléletideje (6, 26). Mások ezzel ellentétben a gyulladás súlyosságával párhuzamosan fokozódó p53 rátát találtak (1, 47). *Sato és Machinami* szerint (47) enyhe colitis ulcerosában a szórványos, gyengén pozitív, aktív gyulladásban pedig a szétszórt, erősen pozitív p53-eloszlás a jellemző. A p53 pozitív tubulusok száma 0,4 ± 0,7% ép nyálkahártyában, aktív gyulladásban 16,8 ± 9%.

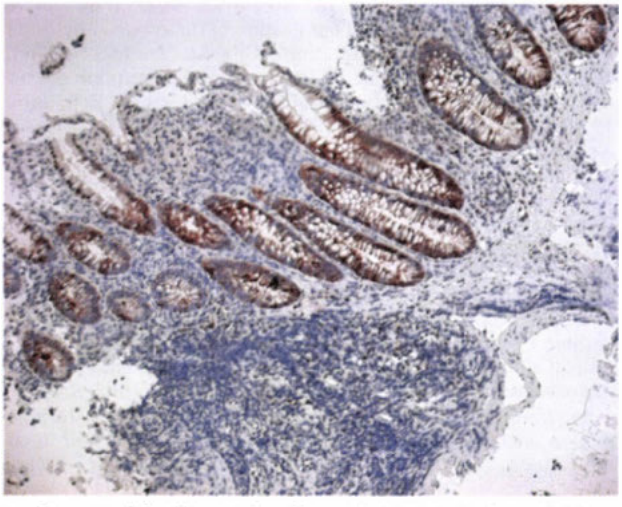
A vastagbél adenocarcinomáiban fokozott mértékben expresszálódik az EGFR (36,39). A gyakoribb receptor-ligand keresztkötés elősegítheti a daganatképződést. Ezért a receptor immunhisztokémiai vizsgálatával a malignus potenciálra lehet következtetni. Az EGFR expressziójának változása és a gyulladás szövettani aktivitása közti összefüggés nem kellőképpen feltárt.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség patomechanizmusa és szöveti kiterjedése a colitis ulcerosáétól eltérő. A gyulladt epithelium sejtkinetikai változásaival kevés tanulmány foglalkozott, inkább a gyulladásos folyamatban részt vevő lymphoid sejtek álltak az érdeklődés középpontjában.

A gyulladásos folyamat Crohn-betegségben túlterjed a nyálkahártyán, és a bélfal mélyebb rétegeiben is jellegzetes elváltozások alakulnak ki. Aktív gyulladásban nem sikerült kimutatni a Fas-ligand jelenlétét (5). Ennek magyarázata részben az lehet, hogy a gyulladás folyamatában a macrophagok fontos szerepet töltenek be, ezek a sejtek azonban nem expresszálják a Fas-ligandot (5). Crohn-betegségben, colitis ulcerosával ellentétben, hiperreaktív T-sejtpopulációk jelennek meg, mivel csökkent ezeknek a sejteknek a CD2 indukált apoptosissal szembeni érzékenységük. Emiatt növekedett a vastagbélhámban a pusztuló epithelsejtek aránya (5, 9, 11, 23, 44, 45).

A crypta proliferációs mintázata hasonló, mint amilyen colitis ulcerosában megfigyelhető. Aktív gyulladás esetén fokozott a bélhám proliferációs mintázata *(2. ábra)*, mivel a proliferációs kompartment a crypta luminalis felszíne felé kiszélesedik, és megnő az osztódó sejtek abszolút száma (12, 38). *Noffsinger és mtsai* szerint a Ki-67 pozitív sejtek cryptánkénti száma átlagosan 95,1 Crohn-betegség regeneratív fázisában, és ez az ép epitheliumhoz képest (34, 1) majdnem háromszoros érték (38).



2. ábra: Proliferáló sejtek súlyos aktivitású Crohn-colitisben (PCNA-biotin-sztreptavidin-amino-etil-karbazol, hematoxilin)

Aktív gyulladás esetén, valamint regeneratív fázisban megnövekedik a p53 fehérje expressziója. Colitis ulcerosában jelentősebb a p53 felszaporodás mértéke (7,63/10 nagyfelbontású látótér), de az egészséges colonnyálkahártyához (< 1/10 látótér) képest szignifikáns az eltérés Crohn-betegségben is (2,24/10 látótér) (55). Ez részben megmagyarázza azt, hogy miért nő Crohn-betegségben a colon adenocarcinomájának előfordulása az átlagpopulációhoz képest.

A TGF-α gyulladásos bélbetegségekben immunhisztokémiai módszerrel akkor mutatható ki, ha a betegség nem érinti a vizsgált nyálkahártyát, vagy inaktív stádiumban van a gyulladás. Aktív gyulladás esetén az EGFR fehérje detektálható, a TGF-α is expresszálódik ugyan (mRNS-e kimutatható), azonban a funkcióképes fehérje hiányzik (18). Ez felveti annak lehetőségét, hogy ezeknek a fehérjéknek a gyulladásos mechanizmusban nincs szerepük, hatásukat csak később, a regenerációs fázisban fejtik ki.

A lamina propria mononukleáris sejtjei IBD-ben

IBD-ben a krónikus gyulladás fenntartásában szerepet játszó mononukleáris sejtek sajátos tulajdonságúak. Az egészséges colonnyálkahártyában a lamina propria T-sejtjei nagyobb arányban pusztulnak el apoptosis útján, mint a periférián elhelyezkedő társaik. CD2 aktivációt követően ez a sejtpusztulás még nagyobb intenzitású. A lamina propria T-sejtjeinek fokozott apoptosisa általánosan megváltozott aktivációs állapottal függ össze, amelyet a T-sejt-receptor (TCR) CD3 kostimulációval szembeni csökkent proliferatív érzékenység, és épen működő CD2 stimulációs érzékenység jellemez (5, 45). Mindez azt sugallja, hogy normális körülmények között az emésztőrendszer T-lymphocytái részleges anergia állapotában vannak, gátolt a sejtek klonális felszaporodása. Figyelembe véve azt, hogy az emésztőrendszer fokozott antigénterhelésnek van kitéve, ez egy nélkülözhetetlen tulajdonság.

Gyulladásos bélbetegségekben csökkent a lamina propria T-sejtjeinek TCR-CD3 kostimulációra adott proliferációs válasza, a CD2-indukált proliferáció azonban csak Crohn-betegségben érintetlen, colitis ulcerosában enyhén csökkent (5). A két kórformában eltérő módon differenciált CD4+ T-sejtek vannak jelen, amelyek CD2 stimulációra Crohn-betegségben interferon-γ (IFN-γ), colitis ulcerosában interleukin-5 (IL-5) szekrécióval válaszolnak (5, 14, 21, 48).

A monocyta-macrophag rendszer is szerepet játszik a gyulladásos bélbetegségek patogenezisében (11). Az egészséges colon lamina propriájában heterogén macrophagpopuláció van jelen. Gyulladásban ezek a sejtek felszaporodnak, és fenotípusukban különböznek az ép bélhám macrophagjaitól. Nagyobb mértékben szabadítanak fel oxigéngyököket, termelnek lizozimeket, erősödik az antigénbemutatás folyamata, illetve növekedik a biológiailag aktív IL-1β termelése és szekréciója. Ez utóbbi fokozza a fibroblastaktivitást, és gyulladást indukál (11,35,55).

Az antigénprezentáció fontos lépése az IBD patomechanizmusának. Az antigénprezentációban a monocyta-macrophag rendszer sejtjei, és a dendriticus sejtek mellett az epithelsejtek is részt vesznek. A gyulladás kezdeti szakaszában a gyulladásos citokinek (például: IFN-γ) hatására a bélhámsejtek CD86 expressziója fokozódik, azonban ez CD8+ szuppresszor T-sejtek helyett CD4+ T-sejt aktivációt eredményez, ezáltal a lokális tolerancia megszűnik, a gyulladás tovább súlyosbodik (37). A lamina propriában leírtak olyan mononukleáris sejteket, amelyek citokeratin pozitívak (38). (A citokeratincsaládba a hám

eredetű sejtekre jellemző intracitoplazmatikus fehérjék tartoznak; segítségükkel – többek között – daganatos sejtek hámeredetéről tájékozódhatunk.) *Robinson és mtsai* humán perifériás vérből két különböző dendriticus sejtpopulációt különítettek el (43). A CD11c+ dendriticus sejtekből szöveti macrophagok és dendriticus sejtek alakulnak ki. Ez a sejtvonal endocitózisra képes. A CD11c– sejtek lymphoid eredetűek, ezekből alakulhatnak ki a nyirokcsomók plasmocytoid dendriticus sejtjei, és a T-sejteket autotoleranciára késztetik. Ha a lamina propria antigénprezentáló sejtjei a pusztuló hámsejteket mutatják be, mint autoantigént, a T-sejtek funkciózavara mellett autoimmun gyulladás alakulhat ki. Elképzelhető tehát, hogy a gyulladásos jelenségekért IBD-ben ez a rendszer is felelős.

A proliferáció/apoptózis befolyásolása: a jövő lehetséges terápiás célpontja

A gyulladásos bélbetegségek kb. 10%-ában sem a klinikai kép, sem a szövettani vizsgálat nem nyújt biztos támpontot a kórisme meghatározására. Az esetek többségében, a későbbi kórlefolyás alapján a colitis ulcerosa és Crohn-betegség elkülöníthetők egymástól. A sejtkinetikai paraméterek és a gyulladás hisztológiai aktivitása közti kapcsolat megismerése már korán segíthet a két kórkép elkülönítésében, az esetleges malignus transzformációra utaló jelek mielőbbi felismerésében, továbbá új gyógyszerek szöveti szintű hatásának vizsgálatában.

N-acetil-L-cisztein vagy E-vitamin adagolásával (24), a Fas-FasL rendszer aktivációját okozó specifikus faktorok meghatározásával és gátlásával lehetőség nyílhat a fokozott epithelialis apoptosis csökkentésére colitis ulcerosában. Az autoreaktív T-lymphocyták apoptosisának serkentése a nemrég felfedezett, és kísérleti colitisben sikerrel alkalmazott anti-IL-12 antitest segítségével (5) új lehetőséget jelenthet Crohn-betegek kezelésében.

TGF-α fokozott epithelialis proliferációt, ezáltal fokozott rákkockázatot jelent krónikusan fennálló vastagbélgyulladásban. A gyulladás aktív szakaszában alkalmazott TGF-β hatásos lehet az IBD kezelésében, mivel képes az epithelialis regenerációt és a lamina propria funkcionális jelenségeit befolyásolni (3).

Az IBD szövődményeként kialakuló vastagbélrákban a fokozott β1-integrin expresszió hozzájárul a vastagbélrák szöveti és vascularis inváziójához (17, 42). A β1-integrin funkciójának gátlása csökkentheti a malignus folyamat progresszióját.

Az antigénprezentációban részt vevő mononukleáris sejtek perifériás vérből való izolálása, az autotolerancia helyreállítása, majd a betegbe való visszajuttatása lehetőséget adhat a betegség hatásos kezelésére, a gyakori relapsusok megelőzésére.

Az autoantigénként viselkedő peptidek per os adagolásával a szervezet fokozott immunválaszát gátolni lehet, az ún. orális tolerancia helyreállítható. *Ilan és mtsai* (20) patkányban létrehozott kísérletes vastagbélgyulladásban a „colitiskivonatból" származó fehérjék per os adagolásával a gyulladásos folyamat jelentős csökkenését érték el.

A sejtosztódás és sejtpusztulás közötti aránytalanság pontos megismerése, a folyamat hatékony és mellékhatásmentes szabályozása a jövő kutatásainak a feladata.

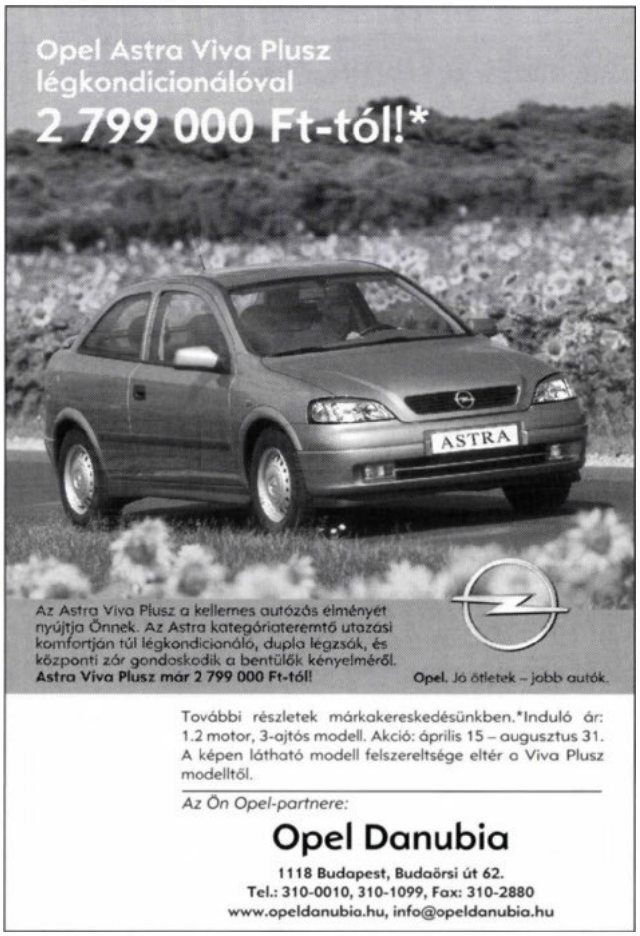
IRODALOM: 1. *Arai, N., Mitomi, H., Ohtani Y. és mtsai:* Enhanced epithelial cell turnover associated with p53 accumulation and high $p21^{WAF1/CIP1}$ expression in ulcerative colitis. Mod. Pathol. 1999, *12,* 604-611. – 2. *Arato, A., Savilahti, E., Paszti, I.:* Crypt hyperplasia related to increased lymphocyte activation in the rectal mucosa of children with ulcerative colitis. Z. Gastroenterol., 1994, *32,* 483-487. – 3. *Babyatsky, M. W., Rossiter, G., Podolsky, D. K. és mtsai:* Expression of transforming growth factors alpha and beta in colonic mucosa in inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 1996, *110,* 975-984. – 4. *Bell, K., Bronner, M. P., Pasha T. és mtsa:* Expression of proliferating cell nuclear antigen in gastrointestinal tract lesions and its relationship to bcl-2 expression. Pathobiology, 1996, *64,* 91-98. – 5. *Boirivant, M., Marini, M., Di Felice, G. és mtsai:* Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD2-pathway-induced apoptosis. Gastroenterology, 1999, *116,* 557-565. – 6. *Chaubert, P., Benhattar, J., Saraga, E. és mtsa:* K-ras mutations and p53 alterations in neoplastic lesions and nonneoplastic lesions associated with longstanding ulcerative colitis. Am. J. Pathol., 1994, *144,* 767-775. – 7. *De Maria, R., Boirivant, M., Cifone, M. G. és mtsai:* Functional expression of Fas and Fas ligand on human gut lamina propria T lymphocytes. J. Clin. Invest., 1996, *97,* 1-9. – 8. *Di Sabatino, A., Corazza, G. R.:* Surviving too long in Crohn's disease. Gut, 2001, *49,* 6-8. – 9. *Dignass, A. U.:* Mechanisms and modulation of intestinal epithelial repair. Infl. Bow. Dis., 2001, *7,* 68-77. – 10. *Eastwood, G. L.:* Progress in gastroenterology: gastrointestinal epithelial renewal. Gastroenterology, 1977, *72,* 962-975. – 11. *Fiocchi, C.:* Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. Gastroenterology, 1998, *115,* 182-205. – 12. *Fraser, A. G., Sim, R., Sankey, E. A. és mtsai:* Effect of eradication of Helicobacter pylori on gastric epithelial cell proliferation. Aliment. Pharmacol. Ther., 1994, *8,* 167-173. – 13. *Frisch, S. M., Francis, H.:* Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. J. Cell. Biol., 1994, *124,* 619-626. – 14. *Fuss, I. J., Marth, T., Pearlstein, M. és mtsai:* Anti-interleukin-12 regulates apoptosis of activated Th1 cells in murine experimental granulomatous colitis. Gastroenterology, 1997, *112,* A978. – 15. *Gavrieli, Y., Sherman, Y. és mtsai:* Identification of programmaed cell death in situ via specific labelling of nuclear DNA fragmentation. J. Cell. Biol., 1992, *119,* 493-501. – 16. *Gerdes, J., Li, L. és mtsai:* Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. Am. J. Pathol., 1991, *138,* 867-73. – 17. *Gong, J., Wang, D., Sun, L. és mtsai:* Role of alpha 5 beta 1 integrin in determining malignant properties of colon carcinoma cells. Cell. Growth. Differ., 1997, *8,* 83-90. – 18. *Hormi, K., Cadiot, G., Kermorgant, S. és mtsai:* Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in colonic mucosa in active and inactive inflammatory bowel disease. Growth Factors, 2000, *18,* 79-91. – 19. *Hormi, K., Lehy, T.:* Developmental expression of transforming growth factor α and epidermal growth factor receptor proteins in the human pancreas and digestive tract. Cell. Tissue Res., 1994, *278,* 439-450. – 20. *Ilan, Y., Weksler-Zangen, S., Ben-Horin, S. és mtsai:* Treatment of experimental colitis by oral tolerance induction: a central role for suppressor lymphocytes. Am. J. Gastroenterol., 2000, *95,* 966-73. – 21. *Ina, K., Binion, D. G., West, G. A. és mtsai:* Crohn's disease mucosal T-cells are resistant to apoptosis. Gastroenterol., 1995, *108,* A841. – 22. *Ina, K., Itoh, J., Fukushima, K. és mtsai:* Resistance of Crohn's disease T cell to multiple apoptotic signals is associated with a Bcl-2/Bax mucosal imbalance. J. Immunol., 1999, *163,* 1081-1090. – 23. *Itoh, J., De la Motte, C. és mtsai:* Decreased Bax expression by mucosal T cells favours resistance to apoptosis in Crohn's disease. Gut, 2001, *49,* 35-41. – 24. *Iwamoto, M., Koji, T., Makiyama, N. és mtsai:* Apoptosis of crypt epithelial cells in ulcerative colitis. J. Pathol., 1996, *180,* 152-159. – 25. *Kastan, M. B., Onyekwere, O., Sidransky, D. és mtsai:* Participation of p53 protein in the cellular res-

ponse to DNA damage. Cancer Res., 1991, *51*, 6304-6311. – 26. *Kawasaki, Y., Monden, T., Morimoto, H. és mtsai:* Immunohistochemical study of p53 expression in microwave-fixed, paraffin-embedded sections of colorectal carcinoma and adenoma. Am. J. Clin. Pathol., 1992, *97*, 244-249. – 27. *Kreitz, S., Fackelmayer, F. O., Gerdes, J. és mtsa:* The proliferation-specific human Ki-67 protein is a constituent of compact chromatin. Exp. Cell. Res., 2000, *261*, 284-292. – 28. *Kullmann, F., Fadaie, M., Gross, V. és mtsai:* Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in dysplasia in inflammatory bowel disease. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1996, *8*, 371-379. – 29. *Kurokowa, M., Lynch, K., Podolsky, D. K.:* Effects of growth factors on an intestinal epithelial cell line: transforming growth factor beta inhibits proliferation and stimulates differentiation. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1987, *142*, 775-782. – 30. *Lakatos, L.:* Immunology of inflammatory bowel diseases. Act. Physiol. Hung., 2000, *87*, 355-72. – 31. *Levine, A. D.:* Apoptosis: implications for inflammatory bowel disease. Infl. Bow. Dis., 2000, *6*, 191-205. – 32. *MacDonald, T. T.:* Epithelial proliferation in response to gastrointestinal inflammation. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1992, *664*, 202-209. – 33. *Maskens, A. P., Deschner, E. E.:* Tritiated thymidine incorporation into epithelial cells of normal-appearing colorectal mucosa of cancer patients. J. Natl. Cancer Inst., 1977, *58*, 1221-1224. – 34. *Mathews, M. B., Bernstein, R. M., Franza, B. R. és mtsa:* Identity of the proliferating cell nuclear antigen and cyclin. Nature, 1984, 309, 374-376. – 35. *McAlindon, M. E., Galvin, A., McKaig, B. és mtsai:* Investigation of the expression of IL-1ßconverting enzyme and apoptosis in normal and inflammatory bowel disease (IBD) mucosal macrophages. Clin. Exp. Immunol., 1999, *116*, 251-57. – 36. *Messa, C., Russo, F., Caruso, M. G. és mtsai:* EGF, TGF-alpha, and EGF-R in human colorectal adenocarcinoma. Acta. Oncol., 1998, *37*, 285-289. – 37. *Nakazawa, A., Watanabe, M., Kanai, T., és mtsai:* Functional expression of costimulatory molecule CD86 on epithelial cells in the inflamed colonic mucosa. Gastroenterol., 1999, *117*, 536-545. – 38. *Noffsinger, A., Unger, B., Fenoglio-Preiser, C. M.:* Increased cell proliferation characterizes Crohn's disease. Mod. Pathol., 1998, *11*, 1198-1203. – 39. *Ozgul, C., Karaoz, E., Erdogan, D. és mtsai:* Expression of epidermal growth factor receptor in normal colonic mucosa and in adenocarcinoma of the colon. Acta. Physiol. Hung., 1997-1998, *85*, 121-128. – 40. *Playford, R. J., Hanby, A. M., Gschmeissner, S. és mtsai:* The epidermal growth factor receptor (EGF-R) is present on the basolateral, but not the apical surface of enterocytes in the human gastrointestinal tract. Gut, 1996, *39*, 262-266. – 41. *Prelich, G., Tan, C. K., Kostura, M. és mtsai:* Functional identity of proliferating cell nuclear antigen and a DNA polymerase-delta auxiliary protein. Nature 1987, 326, 517-520. – 42. *Price, E. A., Coombe, D. R., Murray, J. C.:* Beta 1 integrins mediate tumour cell adhesion to quiescent endothelial cells in vitro. Br. J. Cancer, 1996, *74*, 1762-1766. – 43. *Robinson, S. P., Patterson, S., English, N. és mtsai:* Human peripheral blood contains two distinct lineages of dendritic cells. Eur. J. Immunol., 1999, *29*, 2769-2778. – 44. *Roman, L. I., Manzano, L., De la Hera, A. és mtsai:* Expanded CD4+ CD45RO+ phenotype and defective proliferative response in T lymphocytes from patients with Crohn's disease. Gastroenterol., 1996, *110*, 1008-1019. – 45. *Rüthlein, J., Heinze, G., Auer, I. O.:* Anti-CD2 and anti-CD3 induced T cell cytotoxicity of human intraepithelial and lamina propria lymphocytes. Gut, 1992, *33*, 1626-1632. – 46. *Sasaki, K., Murakami, T., Kawasaki, M. és mtsa:* The cell cycle associated change of the Ki-67 reactive nuclear antigen expression. J. Cell. Physiol., 1987, *133*, 579-584. – 47. *Sato, A., Machinami, R.:* p53 immunohistochemistry of ulcerative colitis-associated with dysplasia and carcinoma. Path. Int., 1999, *49*, 858-868. – 48. *Schreiber, S., MacDermott, R. P., Raedler, A. és mtsai:* Increased activation of isolated intestinal lamina propria mononuclear cells in inflammatory bowel disease. Gastroenterol., 1991, *101*, 1020-1030. – 49. *Serafini, E. P., Kirk, A. P., Chambers, T. J.:* Rate and pattern of epithelial cell proliferation in ulcerative colitis. Gut, 1981, *22*, 648-652. – 50. *Sjöquist, U., Öst, A., Löfberg, R.:* Increased expression of proliferative Ki-67 antigen is correlated with dysplastic colorectal epithelium in ulcerative colitis. Int. J. Colorect. Dis., 1999, *14*, 107-113. – 51. *Sträter, J., Wedding, U., Barth, T. F. E. és mtsai:* Rapid onset of apoptosis in vitro follows disruption of β_1-integrin/matrix interactions in human colonic crypt cells. Gastroenterol., 1996, *110*, 1776-1784. – 52. *Sträter, J., Wellisch, I., Riedl, S. és mtsai:* CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis in colon epithelial cells: a possible role in ulcerative colitis. Gastroenterol., 1997, *113*, 160-167. – 53. *Terpstra, O. T., Van Blankenstein, M., Dees, J. és mtsa:* Abnormal pattern of cell proliferation in the entire colonic mucosa of patients with colon adenoma or cancer. Gastroenterol., 1987, *92*, 704-708. – 54. *Tonelli, F., Bianchini, F., Lodovici, M. és mtsai:* Mucosal cell proliferation of the rectal stump in ulcerative colitis patients after ileorectal anastomosis. Dis. Colon Rectum, 1991, *34*, 385-390. – 55. *Uesugi, H., Mitomi, H., Sada, M. és mtsai:* A case of adenocarcinoma of the small intestine in a Japanese patientwith Crohn's disease: a report with immunohistochemical and oncogenic analyses. Scand. J. Gastroenterol., 1999, *34*, 1162-1167. – 56. *Ueyama, H., Kiyohara, T., Sawada, N. és mtsai:* High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis. Gut, 1998, *43*, 48-55. – 57. *Van den Berg, F. M., Tigges, A. J., Schipper, M. E. és mtsai:* Expression of the nuclear oncogene p53 in colon tumours. J. Pathol., 1989, *157*, 193-199. – 58. *Watson, A. J.:* Necrosis and apoptosis in the gastrointestinal tract. Gut, 1995, *37*, 165-167. – 59. *Wright, N. A.:* Epithelial stem cell repertoire in the gut: clues to the origin of cell lineages, proliferative units and cancer. Int. J. Exp. Path., 2000, *81*, 117-143. – 60. *Yamada, K., Yoshitake, K., Sato, M. és mtsai:* Proliferating cell nuclear antigen expression in normal, preneoplastic, and neoplastic colonic epithelium of the rat. Gastroenterol., 1992, *103*, 160-167.

(Sipos Ferenc dr., *Budapest*, Szentkirályi u. 46. 1088)

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

Luis Pasteur



MABTHERA®
RITUXIMAB



Célzott immunterápia

Mabthera®

(rituximab)
koncentrátum infúzióhoz 10 mg/ml
100 mg, 500 mg

Rövidített alkalmazási előirat:

Kvaliatív és kvantitatív összetétel: egy egyszer használatos fiola 100 mg rituximabot tartalmaz 10 ml-ben vagy 500 mg rituximabot tartalmaz 50 ml-ben (10 mg/ml).

Gyógyszerforma: koncentrátum infúzióhoz.

Terápiás indikációk: a MABTHERA III.-IV. stádiumban lévő kemorezisztens, vagy második, vagy további kemoterápia utáni kiújulásban lévő follikuláris lymphoma kezelésére szolgál.

Adagolás és beadás módja: ajánlott adagja felnőtt betegeknek 375 mg/m^2 testfelszín, intravénás infúzióban hetente egyszer, négy hétig. A MABTHERA infúziót kórházban kell beadni.

Ellenjavallatok: A MABTHERA ellenjavallt a készítmény bármely komponense, vagy egér fehérje iránti túlérzékenység esetén.

Speciális figyelmeztetések: akikben a keringő malignus sejtek száma nagy, vagy akik tumor terhelése magas, azokat a citokin felszabadulási szindróma nagyobb rizikója miatt csak nagyon nagy gondossággal szabad kezelni.

Gyógyszerkölcsönhatások: jelenleg nincs adat.

Nem kívánatos hatások: láz, borzongás, rigor, kipirulás, angioödéma, hányinger, urticaria/kiütés, fáradtság, fejfájás, torok irritáció, rhinitis, hányás, tumor fájdalom, vérnyomáscsökkenés, bronchospasmus, citokin felszabadulási szindróma, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, anaphylaxiás reakció, bullás bőrreakciók (egyéb: ld. alkalmazási előirat).

Eltarthatóság, tárolás: 2 év 2-8°C-on. Csomagolás: 2 db 100 mg-os ampulla, 1 db 500 mg-os ampulla.

Gyártja: F. Hoffman - La Roche Ltd., Grenzach-Wyhlen, Germany.

OGYI-T: 8193/01 (100 mg/10 ml), 8194/01 (500 mg/50 ml)

Részletesen ld. alkalmazási előirat!

További információval rendelkezésre áll:

Roche (Magyarország) Kft.
2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: (06-23) 446-800 • Fax: (06-23) 446-860
E-mail: info@roche.hu • Web: www.roche.hu

Roche

DNS vizsgálatok az igazságügyi orvostanban

Lászik András dr., Szakács Orsolya és Sótonyi Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Budapest, Általános Orvostudományi Kar, Igazságügyi Orvostani Intézet, DNS laboratórium (igazgató: Sótonyi Péter dr.)

Az elmúlt évtized eredményei, mint a mini- és mikroszatellita lokuszok feltérképezése, a polimeráz enzimmel végzett láncreakciós DNS-sokszorosítás (PCR), a multikolor technika és a kapillár-elektroforézis kifejlesztése lehetővé tették a molekuláris biológia alkalmazását az igazságügyi orvostani gyakorlatban is. A hagyományos szerológiai elemzés az egyedi jellegeket a fehérjék, míg a DNS-analízis azokat már közvetlenül az örökítő anyag szintjén vizsgálja. A DNS-analízis alkalmazásának két fő területe az igazságügyi orvostanban: a származásmegállapítás és a bűnügyekben biztosított biológiai nyomok alapján végzett személyazonosítás. E dinamikusan fejlődő új, objektív vizsgálómódszerrel – a személyazonosítással és származásmegállapítással kapcsolatban – olyan fontos kérdésekre kaphatunk választ, melyeket az eddig rendelkezésre álló vizsgálati eljárásokkal nem lehetett eredményesen megválaszolni.

Kulcsszavak: DNS, genetikai marker analízis, hemogenetika, igazságügyi orvostan

Genetical approach in forensic medicine. Scientific research of the last decade including the introduction of new molecular biological methods and mapping of the human genome allowed the development of a revolutionary new molecular biological approach in forensic medicine. The traditional serological methods study proteins, the new DNA analysis goes further down to study DNA structures to analyze unique individual features. The two main areas of DNA application in forensic medicine are inheritance studies and personal identification in criminal cases using biological traces. Using this new, reliable and reproducible method we can answer questions they were almost impossible in the past. This article reviews how molecular techniques used to detect genetic polymorphism in forensic medicine.

Key words: DNA, genetic marker analysis, forensic science

A polimorf jellegek használata az igazságügyi kérdések megoldásában korántsem új keletű, azonban a gyakorlatban is jól használható markerrendszerek jó ideig nem álltak rendelkezésre. A XIX. század elején egy francia kutató azt állította magáról, hogy képes pusztán a szaguk alapján megkülönböztetni állati és emberi vérnyomokat, sőt az utóbbiaknál a nemeket is el tudja különíteni (1). Századunk elején az igazán nagy áttörést a *Landsteiner* és *Wiener* által felfedezett, szabályszerűen öröklődő AB0 vércsoportok jelentették, melyet számos, közel hasonló, kevéssé polimorf rendszer felfedezése követett (8). Közülük néhány – azok környezeti hatásra bekövetkező változása miatt – téves következtetések levonásához is vezetett (11). További hátrányuk az volt, hogy nagy részük csupán a vérben volt megtalálható (2). Az elmúlt évtized eredményei, mint az emberi genetikai állomány teljes feltérképezésének elindítása, valamint az új molekuláris biológiai módszerek kifejlesztése lehetővé tették e tudományág alkalmazását az igazságügyi orvostanban is. A hagyományos szerológiai elemzés az egyedi jellegeket a fehérjék, míg a DNS analízis ezeket már közvetlenül az örökítő anyag szintjén vizsgálja. A DNS analízis alkalmazásának két fő területe az igazságügyi orvostanban a származás-megállapítás és a bűnügyekben biztosított biológiai nyomok alapján végzett személyazonosítás. Az igazságügyi orvostani esetek vizsgálatakor a DNS technika – a radiológiai, szövettani, toxikológiai vizsgálatok mellett – mára az egyik legfontosabb boncolást kiegészítő vizsgálat lett.

A DNS-molekula

Az emberi szervezet felépítését és működését kódoló örökítő anyag, a DNS- (dezoxiribonukleinsav) molekula a sejtek magjában (nukleáris DNS) és az energiát termelő sejtalkotókban, a mitokondriumokban (mtDNS) található. A DNS egy hossztengelye körül megcsavart létrára emlékeztet, melynek szárait cukor-foszforsav lánc, fokait pedig négy különböző, és páronként egymáshoz laza kémiai kötésekkel kapcsolódó építőkö(vek), az ún. bázisok alkotják (adenin-timin, ill. guanin-citozin) *(1. ábra)*. A DNS-molekula fontos tulajdonsága, hogy szárai egymás kiegészítői, komplementerei. A genetikai információt az építőkövek (bázisok) egymás utáni sorrendje (szekvenciája) határozza meg. Sejtmag-DNS-t tartalmazó humán szövet és szekrétum jól felhasználható a DNS-analízishez, így többek között a vér, az ondó, a hüvelyváladék, a nyál, a vizelet, a szövetek, a hajhagyma, a csontok és a fogak is.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.



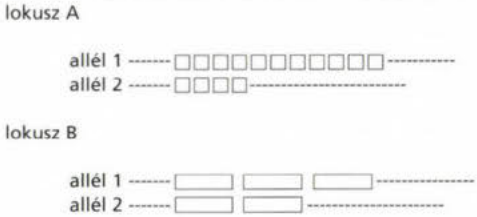
1. ábra: A DNS molekula szerkezete

A DNS-molekula – kémiai szerkezetének köszönhetően – a szélsőséges környezeti hatásoknak is ellenáll. Stabilitása főként a környezet hőmérsékletétől, nedvességtartalmától és ez által a mikroorganizmusok aktivitásától függ. Nedves, meleg környezetben a DNS-molekula gyorsan és szinte teljesen lebomlik, míg a szárazság segít megőrizni integritását. Száraz környezetben elfekvő fosszilis csontokból, fogakból – főként mitokondriális DNS technikával – igen hosszú idő múlva is eredményes vizsgálat végezhető.

DNS-polimorfizmusok

A DNS-molekulában kódolt öröklött egyedi különbségek szekvencia- és hosszpolimorfizmus alapúak lehetnek. A szekvenciapolimorfizmusok vizsgálata az igazságügyi orvostani gyakorlatban is bevezetésre került polimeráz enzimmel végzett tipizálások első fázisához tartoznak (5, 10). A legalaposabban vizsgált terület a HLA II. osztályának D-génrégiójában található HLA DQ A1-es lokusza, mely a 6. kromoszómán helyezkedik el (3). Ez a génrégió öt egységre – DP, DN, DO, DQ, DR – tagozódik. Az itt elhelyezkedő exonok a- és b-glikopeptideket kódolnak, melyek variábilis régiói idegen antigének peptidfragmenseit képesek megkötni. E területnek megfelelően egy kb. 240 bp nagyságú fragmens sokszorosítható (amplifikálható), nyolc alléllal. Az allélok meghatározására ún. szekvenciaspecifikus oligonukleotidokkal (SSO) történő hibridizálással nyílik lehetőség (4). Ilyen szekvenciapolimorfizmus figyelhető meg továbbá a mitokondriális DNS-molekula ún. D-hurok régiójában is, melynek kitüntetett szerepe lett az igazságügyi hemogenetikában.

A hosszpolimorfizmusok a genetikai állományban a gének között és a nem kódoló génszakaszok területén – az ún. intronokban – dadogásszerűen ismétlődő DNS-szakaszok formájában vannak jelen. Szabályosan öröklődnek, és számuk a vizsgált egyénre jellemző. Fehérjemolekulákban, enzimekben nem fejeződnek ki, ezáltal az itt fellépett mutációk az egyed életét nem befolyásolták hátrányosan, így generációkon keresztül igen nagy variabilitásra tehettek szert. Ezek az ismétlődések 20–100 bázispár hosszúságúak, és számuk akár 240-ig is emelkedhet (ún. miniszatellita hipervariábilis régiók). A hosszpolimorf rendszerekhez tartoznak az előbbieknél lényegesen rövidebb ismétlődő szakaszokat magukban foglaló, ún. short tandem repeat lokuszok (STR), ahol mindössze 2–10 bp hosszúságú DNS-szakaszok ismétlődnek gyöngyfüzérszerűen, 400 bázispárnál nem hosszabb allélokat alkotva (ún. mikroszatellita régiók). Funkciójuk jelenleg nem ismert, egyesek „parazita", „önző", mások másodlagos, jelentés nélküli evolúciós maradványoknak vélik őket. Az egyes lokuszok egyedre jellemző variabilitása ezen ismétlődő egységeik számbeli és bázissorrend-eltérése – polimorfizmusa – következtében jön létre *(2. ábra)*.



2. ábra: A hosszpolimorfizmus sematikus ábrázolása. A négyzetek és téglalapok a különböző bázissorrendű, ismétlődő DNS-szakaszokat szimbolizálják, melyeknek számbeli eltérése eredményezi az egyedre jellemző változatosságot

A DNS-molekulában rejlő egyedi tulajdonságok feltárása (tipizálás)

A DNS-molekulában rejlő egyedi tulajdonságok meghatározása kétféle technikával végezhető el, a rendelkezésre álló DNS mennyiségétől és minőségétől függően. Az egyik az ún. RFLP (restrikciós fragmens hossz polimorfizmus) módszer, melyhez néhány milliliter vérben található ép DNS-molekula szükséges. A másik a PCR- (polimeráz enzimmel végzett láncreakciós DNS-sokszorosítás) technika, melyhez akár tönkrement DNS-t tartalmazó néhány sejt is elegendő. Tekintettel arra, hogy az igazságügyi orvostani gyakorlatban igen gyakran csak rossz minőségű, sérült DNS-t tartalmazó minták állnak rendelkezésre, így a PCR módszer került döntően előtérbe.

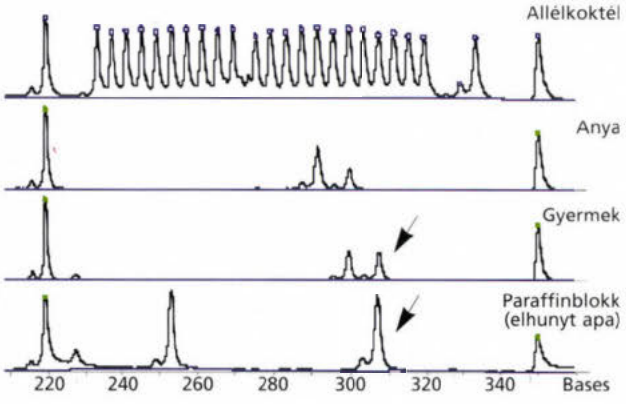
A PCR-technikával a holttestrészek és az egyértelmű antropológiai jellegzetességeket még nem mutató fiatal csontvázak biológiai nemének meghatározása is biztosan elvégezhető. Az ugyancsak PCR-technikát használó mitokondriális DNS analízis közel ezerszer érzékenyebb vizsgálati módszer, mint a sejtmag-DNS vizsgálata. Előnye, hogy a sejtmaggal nem rendelkező biológiai minták vizsgálatát is lehetővé teszi (pl. hagyma nélküli hajszál, mag nélküli hámsejtek stb.). Ez a módszer ásatag csontok, elszenesedett holttestek vizsgálatánál is eredményesnek bizonyult, ahol a sejtmag-DNS teljes pusztulása miatt eredmény

már nem volt várható. A mitokondriális DNS kizárólag anyai öröklődésű, nem rekombinálódik, az anyai ágú rokonsági kapcsolatok többgenerációs feltárására és személyazonosításra alkalmas, az apaság megállapítására azonban nem használható (9).

A DNS-vizsgálatok által kínált új lehetőségek a származás megállapítására

A származásmegállapítási esetek nagy része a hagyományos szerológiai eljárással eredményesen megoldható. Jelentős százalékuk azonban csak a DNS-analízis segítségével zárható le megnyugtatóan, így például az apaság kérdését illetően:

- már a terhesség alatt a 12–16. terhességi héttől,
- közvetlenül a szülés után,
- a szerológiai vizsgálatok során észlelt ún. spontán mutációknál, néma alléleknél,
- ún. deficiens esetekben (az anya, illetve a vélelmezett apa halálakor),
- vérfertőzésnél,
- családon belüli szexuális kapcsolatból (apósmeny, sógor-anya stb.) született gyermek származásának tisztázására vonatkozóan,
- rossz minőségű vérmintákból, melyeknél szerológiai vizsgálatot már nem lehet elvégezni,
- holttestből származó szövet- és vérmintákból,
- archivált szövettani blokkokból *(3. ábra)*.

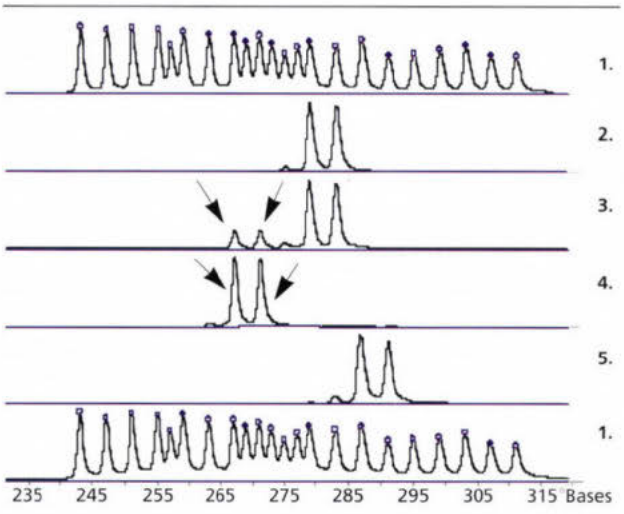


3. ábra: Egy elhunyt személy apaságának megállapítása archivált szövettani blokkból nyert DNS-molekulák ACTBP2 (SE33) mikroszatellita lokusza hosszpolimorf szakaszának PCR-sokszorosítást követő automata lézerfluoreszcens detektálásával. A nyilak az apával megegyező allélokat jelzik

A DNS-vizsgálatok által kínált új lehetőségek a személyazonosság megállapítására

A DNS-vizsgálatot bűnügyi nyomozásban először 1985-ben alkalmazták Angliában, majd egy évvel később az Egyesült Államokban is. Napjainkban csak Európában már közel száz igazságügyi DNS-laboratórium segíti az igazságszolgáltatás munkáját (7).

A PCR-technika segítségével biológiai minták rendkívül kis mennyiségéből (10^{-9} g!) izolált DNS-molekulák polimorf szakaszai több milliószorosára sokszorosíthatók, és így a bűncselekmények helyszínén talált biológiai mikronyomokat hátrahagyó személyek eredményesen azonosíthatók. Egy eldobott cigarettavég, egy megnyalt bélyeg, egy hagymával rendelkező hajszál, vagy néhány hímivarsejt elegendő DNS-t tartalmaz a vizsgálatok eredményes elvégzéséhez *(4. ábra)*.



4. ábra: Egy erőszakos nemi bűncselekmény vizsgálata a D18S51 mikroszatellita lokusz hosszpolimorf szakaszának PCR-sokszorosítást követő automata lézerfluoreszcens detektálásával. (1.) allélkoktél, (2.) a sértett vérmintája, (3.) a sértett hüvelykenete, (4.) az I. számú gyanúsított vérmintája, (5.) a II. számú gyanúsított vérmintája. Jól azonosíthatók az I. számú gyanúsított alléljai a hüvelykenetben (nyilak)

A steril körülmények között biztosított DNS mintákat haladéktalanul el kell juttatni a laboratóriumba, vagy szobahőmérsékleten meg kell szárítani, esetleg mínusz 20 °C-on tárolni a vizsgálat megkezdéséig. Erőszakos nemi bűncselekményeknél 24–48 órán belül (!) el kell végezni a kenetek biztosítását a spermiumok DNS-molekuláinak gyors lebomlása miatt. A különböző mintákat – a kontamináció veszélye miatt – egymástól feltétlenül elkülönítve kell tárolni.

Figyelemmel a DNS-molekulák stabilitására, még több hónapig 4 °C-on archivált, véralkoholszint-meghatározás céljára biztosított mintákból is eredményes összehasonlító vizsgálat végezhető. Különösen fontos a bűnjeltárgyak alapos vizsgálata, hiszen egy negyed színes gombostűfejnyi szövetmaradvány vagy egy elhullajtott hajszál is a nyomozás szempontjából rendkívül értékes információt hordozhat. A DNS-technika segítségével lehetőség nyílt tárgyak azonosítására is. Bántalmazásnál az elkövetés eszközén, lövési sérüléseknél a lövedéken vagy cserbenhagyásos baleseteknél a járművön maradt szövetek vizsgálata útján. A molekuláris biológiai módszerek alkalmazása lehetővé teszi vérvétel nélkül, nyálminták biztosítása útján nagyszámú személy DNS-profiljának gyors és biztos tipizálását is. Napjainkban már

lehetőség van ún. multiplex DNS-vizsgálatok elvégzésére is, melynek során 10–16 (!) mikroszatellita lokusz sokszorosítható és tipizálható egyidőben, lényegesen lerövidítve a vizsgálatok elvégzésének idejét (6). Hazánkban hamarosan létrejön a bűnügyi DNS-adatbank, mely a későbbiekben a súlyosabb bűncselekményeket elkövető személyek gyorsabb felderítését teszi majd lehetővé és vet fel sajátos kérdéseket, mint az adatok kódolt formában történő tárolását, folyamatos ellenőrzését, az adatvédelemmel kapcsolatos személyi jogok tiszteletben tartását.

A DNS-analízis igazságügyi orvostani gyakorlatban történt alkalmazásának több mint tízéves tapasztalatai alapján megállapítható, hogy ez a dinamikusan fejlődő, új, polgári- és büntetőjogi szempontból is elismert objektív vizsgálómódszer biztos vizsgálati eljárás, ha azt a szakmai ajánlásoknak megfelelően, gyakorlott szakértők végzik, melyet az évente elvégzendő és bizonylatolt nemzetközi minőségi kontroll szavatol. Ez a molekuláris biológia által nyújtott új vizsgálati eljárás forradalmasította az igazságügyi orvostani származásmegállapítást és személyazonosítást, segítségével olyan kérdésekre kaphatunk választ, melyek az eddig rendelkezésre álló vizsgálati módszerekkel (klasszikus szerológia, antropológia, HLA) gyakran nem voltak megoldhatók.

IRODALOM: 1. *Barruel, J. P.:* Mémoire sur l'existence d'un principe propre á caractériser le sang de l'omme et celui des diverses espéces d'animaux. Ann. Hyg. Publique Med. Leg., 1929, *1*, 267-277. – 2. *Bär, W.:* Past, Present and Future Trends in Forensic DNA Technologies in Europe. Acta. Med. Leg., 1994, *XLIV*, 20-25. – 3. *Bertrams, J:* Das HLA-System: Eine aktuelle Übersicht. DG Klinische Mitteilungen. 1991, *22*, 107-115. – 4. *Erlich, H. A., Bugawan, T. L.:* HLA class II gene polymorphism: DNA typing, evolution relationship to disease susceptibility. In PCR Technology: principles and applications for DNA amplification. Szerk.: Erlich H. A. Stockton Press, New York, 1989, 193-208. old. – 5. *Higuchi, R., von Beroldingen, C. H., Sensabaugh, G. F. és mtsa:* DNA-Typing from single hairs. Nature, 1988, *332*, 543-546. – 6. *Inman, K., Rudin, N.:* An Introduction to Forensic DNA Analysis. CRC Press Inc, Boca Raton, New York, 1997. – 7. *Jeffreys, A. J.:* „Major minisatellite loci" detected by minisatellite clones 33.6 and 33.15 correspond to the cognate loci D1S11 and D7S437. Genomics, 1990, *7*, 449-452. – 8. *Landsteiner, K.:* Über Agglutinations-erscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wiener Klin. Wschr., 1901, *14*, 1132-1134. – 9. *Lászik, A., Falus A., Keresztury L. és mtsa:* DNA technology and its application in forensic medicine. Acta Biologica Hungarica, 1998, *49*, 89-95. – 10. *Saiki, R. K., Walsh, P. S., Levenson, C. H. és mtsa:* Genetic analysis of amplified DNA with immobilized sequence-specific oligonucleotides. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1989, *86*, 6230-6234. – 11. *Sensabaugh, G. F., Blake, E. T., Northey, D. H.:* Genetic markers in semen III: alteration of phosphoglucomutase isoenzyme patterns in semen contaminated with saliva. J. Forens. Sci. Soc., 1980, *25*, 470-478.

(Lászik András dr., *Budapest*, Remetehegyi út 27. 1037
e-mail: laszik@hotmail.com)

MSD

Szakmai sajtó számára

Sajtóközlemény
2002. március 22.

További információ:
Molnár Katalin/Vajda András
Telefon: 22-48-200

Sajtóanyag, betegnek nem terjeszthető. Kérjük, felhasználásánál vegye figyelembe a 22/2001. (VI.1.) EüM rendeletet.

Új, betegbarát szemcseppentő nyújt segítséget a hatásos kezeléshez

Budapest, 2002. március 22. – A vakság egyik leggyakoribb oka a glaukóma. A glaukómás betegek szemnyomása rendszerint emelkedett, a magas szemnyomás pedig károsíthatja a látóideget, miáltal a látás elvesztését okozhatja.
Az Angliában, Walesben és Hollandiában végzett nagy populációs vizsgálatok szerint a nyílt csarnokzugú glaukóma az 55 éves vagy afeletti időskorú lakosságnak mintegy 1–3%-át érinti. Az Egyesült Államokból származó statisztikák azt mutatták, hogy a nyílt csarnokzugú glaukóma a vakság egyik vezető kóroka, és egymillió ember nem is tud arról, hogy ilyen betegsége lenne.
A Trusopt az első helyileg alkalmazott karboanhidráz-gátló szemcsepp.
A szemcseppek minél tökéletesebb adagolására irányuló igényre adott válaszul, a Trusopt most változatlan áron és összetételben új, korszerűbb kiszerelésben kapható.
Nagyobb kupak, átlátszó flakon, nagyobb tartály, új forma, szabadon hagyott nyomási felület – ezek az új szemcseppentő legfontosabb jellemzői.
Az új, betegbarát szemcseppentő segítséget nyújt a hatásos kezeléshez, hiszen

- ➢ könnyen kezelhető – egyetlen csepp biztosan a szembe kerül,
- ➢ pontos adagolás – egyszerre csak egy csepp jön belőle,
- ➢ a betegek előnyben részesítik – a szemcseppet 295 glaukómás, Trusopt-kezelés alatt álló betegen vizsgálták. Az egy hónapig tartó kezelés után 5 beteg közül 4 az új flakont választotta.

A Trusopt 1998 óta a magyar betegek számára is elérhető. A Trusopt® a Merck Sharp & Dohme (MSD) Kft. gyártmánya, és Magyarországon a HUMAN Rt. értékesíti. A Trusopt-tal már több mint 4 millió beteg-év tapasztalat áll rendelkezésre az egész világon.

*A Merck Sharp & Dohme (MSD) KFT a Merck & CO., INC., Whitehouse Station, New Jersey, USA magyarországi leányvállalata.
A Merck & CO., INC. az USA-n és Kanadán kívül az MSD nevet használja. Az MSD 1989 óta van jelen hazánkban.
Az MSD a világ egyik vezető kutatásorientált gyógyszergyártó és szolgáltató vállalata.
Az MSD innovatív termékek széles skáláját fedezi fel, fejleszti, gyártja és forgalmazza az egészség javítása érdekében.

Irbesartan: Egy új lehetőség a hipertónia kezelésében

Rapi Judit dr.

Bugát Pál Kórház, II. Belgyógyászati osztály, Gyöngyös (osztályvezető főorvos: Győri Imre dr.)

A hipertónia a világ számos országában alapvető népegészségügyi problémát jelent. Az elmúlt évek terápiás próbálkozásai nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, a betegek jelentős része célérték feletti vérnyomással él. Ezért van szükség újabb és újabb hatékony vérnyomáscsökkentőkre. 2001. július 1-én került hazánkban forgalomba az irbesartan (Aprovel), amely az angiotenzin II-receptor blokkolók családjába tartozik. Számos klinikai vizsgálat történt irbesartannal, melyekben megfigyelték a szer hatékonyságát, tolerálhatóságát és biztonságosságát. Más vizsgálatokban pedig összehasonlították egyéb vérnyomáscsökkentő kezelésekkel, és azt találták, hogy az irbesartan ugyanolyan hatékonyan csökkenti a szisztolés és diasztolés vérnyomást, mint egyéb első vonalbeli vérnyomáscsökkentők. A szerző összefoglalja a szer leglényegesebb tulajdonságait, és azokat a nagy klinikai vizsgálatokat, amelyek alapján elmondható, hogy az irbesartan valóban különleges helyet foglal el a vérnyomáscsökkentők között.

Kulcsszavak: hipertónia, angiotenzin receptor blokkolók (ARB), irbesartan

Irbesartan: a new possibility in hypertension treatment. Hypertension means a basic public health problem in many countries in the world. The therapeutic attempts of the last years did not fulfill the hopes pinned on them, and most of the patients live with blood pressure above the goal value. This is why there is a need for new, more efficient antihypertensive drugs. On the 1st of July, 2001 irbesartan (Aprovel) was introduced in practice in Hungary. The drug belongs to the family of the angiotensin II receptor inhibitors. Several clinical studies were made with irbesartan in order to evaluate its efficiency, tolerability and safety. In other studies it was compared with other antihypertensive treatments and it was found that irbesartan decreases the systolic and diastolic blood pressure as effectively as other first line medicaments. The author summarizes the most important characteristics of irbesartan as well as the results of those clinical studies which show evidence that irbesartan deserves a special place among antihypertensive drugs.

Key words: hypertension, angiotensin receptor blockers, irbesartan

A hipertónia az iparosodott világ leggyakoribb krónikus betegsége, mely a felnőtt lakosság 20–30%-át érinti, és prevalenciája az életkor előrehaladtával növekszik. A világ milliónyi hypertoniás betegének azonban csak a fele részesül kezelésben, ezek közül is csak kevesen vannak, akik valóban kontrolláltak. A hipertóniások 40–70%-ában a vérnyomás nincs megfelelően beállítva. Az antihypertensiv kezelés a betegek kis százalékában normalizálja a vérnyomást. A hipertónia ma is vezető halálok, az összhalálozás 5–8%-ért felelős. A kórkép hajlamosít a stroke-ra, koszorúsér betegségekre, szívelégtelenségre, perifériás érbetegségre. A kardiovaszkuláris események előfordulása mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás emelkedésével növekszik (11). Mindezek ellenére a betegek jelentős százaléka megszakítja, vagy befejezi a gyógyszerszedést nem sokkal a kezelés megkezdése után. Ebben igen jelentős szerepet játszik az, hogy milyen gyógyszercsoportot választunk első szerként a kezelésben.

A hipertónia igazi népegészségügyi jelentőségét a hetvenes évek közepén kezdték felismerni. A Veterans Administration Study (1967) óta jelentős eredmények születtek a hipertónia etiológiájának és patofiziológiájának tisztázása terén. A 60-as évektől kezdve újabb és újabb gyógyszercsoportok jelentek meg. A 60-as években a diuretikumok, a 70-es években a béta-blokkolók, a 80-as években a kalciumcsatornablokkolók és az ACE-gátlók.

Áttörő siker azonban mégsem született a terápiában. Ebben nagy valószínűséggel döntő szerepet játszanak a kezelés mellett fellépő mellékhatások. A diuretikumok gyengeséget, elektrolit és anyagcsere zavart okozhatnak, a béta-blokkolók impotenciát, bradikardiát, hideg végtagérzést, fáradékonyságot, bronchospazmust. A kalcium-antagonistáknál az ödémakészség, fokozódása a flushing, szédülés, fejfájás, obstipáció, az ACE-gátlóknál a száraz köhögés a leggyakoribb mellékhatás.

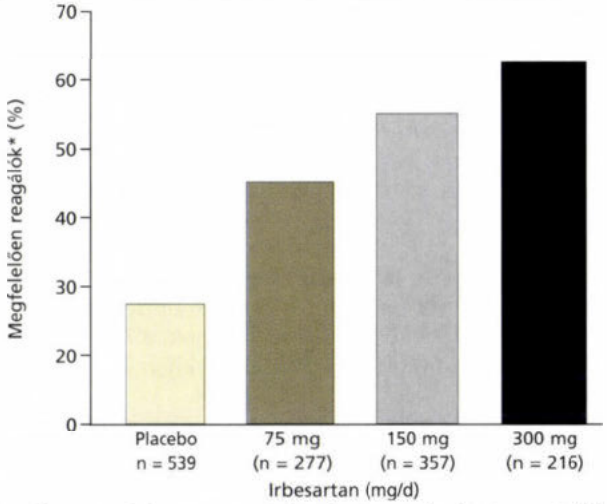
Mindamellett az antihipertenziv terápiának nem csupán a vérnyomáscsökkentés az egyedüli célja. A kardiovaszkuláris kórképek elleni védelem nemcsak

Rövidítések: A II = angiotenzin II; A II A = angiotenzin II receptor antagonista; ARB = angiotenzin receptor blokkoló; AT1 = angiotenzin 1 receptor; AT 2 = angiotenzin 2 receptor; DBP = diasztolés vérnyomás; HCTZ = hydrochlorothiazid; ICE = Irbesartan Compliance Evaluation; IDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; NYHA = New York Heart Association funkcionális klasszifikáció; RBQ = receptor gátló koeficiens; SBP = szisztolés vérnyomás

a tenzió csökkentésének, hanem az összes többi rizikótényező eliminációjának a függvénye. Ez pedig megvalósíthatatlan a jó beteg compliance nélkül. A cél tehát a terápiás együttműködés javítása. Klinikai vizsgálatok ezen a területen is reményt keltő eredményeket mutattak az angiotenzin II receptor blokkolók családjának új tagja, az irbesartan alkalmazása mellett.

Hatásmechanizmus

Az irbesartan a Sanofi-Synthelabo és a Bristol Mayers Squibb által kifejlesztett hosszú hatású angiotenzin II receptor antagonista, melyet nagy fokú AT1 receptor szelektivitás és nem kompetitív gátló hatás jellemez *(1. ábra)*. Ebben különbözik például a losartan illetve a valsartan által nyújtott kompetitív receptor blokádtól, mivel a kompetitív kötődést a szubsztrát (az A II) magas koncentrációja áttörheti, ezáltal a hatékonyság csökkenhet. A renin-angiotenzin rendszer fontos szerepet játszik a normális vérnyomás, a folyadék és elektrolit homeosztázis fenntartásában. Az angiotenzin II igen erős vazokonstriktor hatással rendelkezik, melynek hatására nő a perifériás vaszkuláris rezisztencia, emelkedik a tenzió. Emellett aldoszteron szabadul fel a mellékvesékből, mely a plazma volumen növelése révén perctérfogat emelkedést, ezen keresztül a tenzió emelkedését eredményezi. Ugyancsak tenzió emelkedést okoz a megnövekedett katekolamin felszabadulás hatására bekövetkező szimpatikus aktivitás fokozódása is. Az angiotenzin II a szövetek AT_1-receptoraihoz kötődve fejti ki hatását.



1. ábra: Az irbesartan terápiás hatása Bristol-Mayers Sqibb, Princeton Ny USA adatai alapján

Az irbesartan szelektíven kötődik az AT_1-receptorokhoz, és így megakadályozza, hogy az angiotenzin II a saját receptorához kötődjön. Ezáltal gátolja az angiotenzin II által közvetített vazokonstrikciót és aldoszteron szekréciót, csökkenti a központi idegrendszer szimpatikus efferentációját és következményesen a vérnyomást.

Emellett a megemelkedett A II-szint az AT_2 receptorokon keresztül anti-remodelling és antiproliferatív hatást fejt ki, amely jótékonyan hozzájárul az irbesartan hatásához (3, 9).

Az AT II receptor blokkolók, köztük az irbesartan kiemelkedik az antihipertenzív szerek közül abban, hogy rendkívül kevés a mellékhatásuk.

Farmakokinetika

Az irbesartan orálisan alkalmazva egyenletes 24 órán át tartó vérnyomáscsökkentő hatást biztosít. Hatásmaximumát 3–6 órával a bevétel után éri el. A plazma felezési ideje 11–15 óra, az egyik leghosszabb az AT_1-receptor blokkolók között. Ez biztosítja a napi egyszeri bevétellel 24 órán át tartó vérnyomáscsökkentő hatást. A maximális plazma koncentráció 1,5–2 órával a bevételt követően mérhető. Napi egyszeri adagolással a steady-state állapot függetlenül az alkalmazott dózistól a 3. napon alakul ki, nem különbözik lényegesen a normotenzív személyekétől, és nem függ a nemektől sem. Hatásához nincs szükség aktív metabolit képződésre. Per os biohasznosulása magas, 60–80%-os. Hatását a táplálkozás nem befolyásolja. Eliminációja 75%-ban hepatikus, 20%-ban renális úton történik. Hemodialízissel az irbesartan nem távolítható el. A szer farmakokinetikája nem változik májcirrhosisban szenvedő betegekben sem. Az irbesartan fehérjekötődése viszonylag alacsony, ezért nem kell számolni klinikailag jelentős gyógyszer interakciókkal (9) *(1.táblázat)*.

Farmakodinámia

Az irbesartan 150–300 mg-os dózisban 2–4 órával a bevételt követően 100%-ban gátolta az AT II által kiváltott presszor választ. 300 mg-os adag bevétele után még 24 órával is 60%-os gátlás volt kimutatható. A receptor gátló koefficiens (RBQ) jelzi az AT II receptor blokkolók relatív hatékonyságát. Az RBQ növekszik a magasabb gyógyszerszint vagy magasabb kötési affinitás esetén. Az irbesartan RBQ-ja lényegesen magasabb a csúcshatás, maradékhatás idején, valamint a teljes 24 órán át, mint a losartané. Ez azt jelenti, hogy az irbesartan vérnyomás csökkentő hatása is kifejezettebb, mint a losartané. (9)

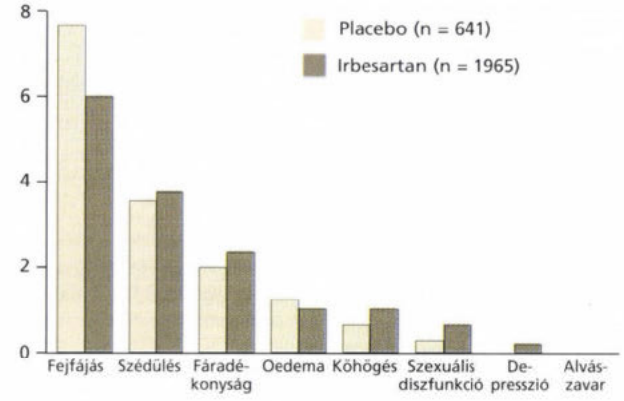
Klinikai vizsgálatok

Az elmúlt néhány évben számos klinikai vizsgálat történt az irbesartan hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálatára. Egy placebo kontrollált, kettősvak, randomizált vizsgálat során az irbesartan vérnyomáscsökkentő hatását és mellékhatás profil-

1. táblázat: ARB-k farmakokinetikája Sanofi-Synthélabo Rt. adatai alapján

Gyógyszer (aktív metabolit)	Irbesartan	Iosartan (EXP3174)	Valsartan	Candesartan cilexetil (candesartan)	Telmisartan	Eprosartan
AT1-receptor affinitás (IC_{50}; nmol/1) és a kötődés jellege	1,3 nem kompetitív	20 kompetitív	2,7 kompetitív	0,6 nem kompetitív	3,7 nem kompetitív	1,4–3,9 kompetitív
biohasznosulás %	60–80	33	25	42	43	15
Táplálék hatása	Nincs	Nincs	Van – 40%	Nincs	Nincs	Nincs*
Aktív metabolit	Nincs	Van	Nincs	Van	Nincs	Nincs
Felezési idő (óra)	11–15	2 (6–9)	9	3,5–4 (3–11)	24	5–7
Elimináció fő útja	Hepatikus 75%	Hepatikus 70%	Hepatikus 80%	Renalis 60%	Hepatikus 100%	Renalis 90%
Fehérjekötődés (%)	90*	98,7 (99,8)	95	(99,5)	> 99	98
Dózis mg/nap	150–300	50–100	80–320	4–16 (32)	40–80	400–800

*egyes vizsgálatok szerint 96%



2. ábra: Mellékhatások placebó kontrollos vizsgálatok alapján Simon TA és mtsai adatai alapján

ját vizsgálták *(2. ábra)*. A vérnyomás értékeket a kiindulási diasztolés értékekhez hasonlították. Az irbesartan kezdő dózisa 75 mg volt, melyet 300 mg-ig emelhettek. Ez a vizsgálat azt bizonyította, hogy az irbesartan szignifikáns vérnyomáscsökkenést eredményezett a placebohoz képest. A csökkenés mértéke dózisfüggő volt, ugyanakkor nem tapasztaltak dózisfüggő mellékhatás növekedést (5).

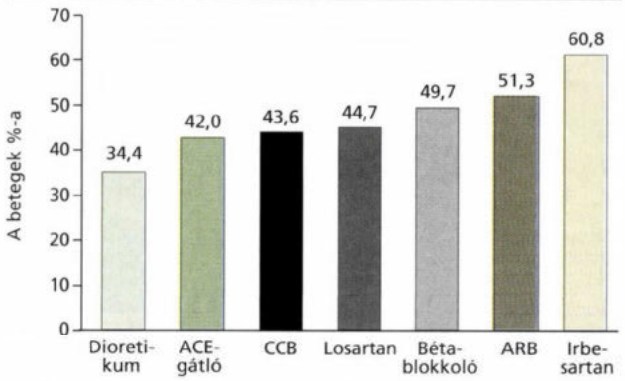
Egy másik placebo kontrollált, kettősvak vizsgálatban 48 egészséges önkéntesen (18 és 45 év között) vizsgálták az irbesartan hatását egyszeri bevétel és többnapos szedés mellett. Az irbesartan enyhén csökkentette a normotenzív egyének vérnyomását 300 mg, vagy ennél magasabb dózisban, és a magasabb dózisok esetén sem észleltek ortosztatikus hipotóniát. Normotenzív egyének tenzióját nem befolyásolta az irbesartan 150 mg-os, vagy ennél alacsonyabb dózisa. A dózist 900 mg-ig emelve a szer jól tolerálhatónak bizonyult, nem észleltek dózisfüggő mellékhatást annak ellenére, hogy az alkalmazott dózis jóval magasabb volt az irbesartan ajánlott terápiás dózisánál (9).

Randomizált, placebo kontrollált vizsgálatban 319 enyhe és középsúlyos hipertóniás betegnek adtak 100, 200 illetve 300 mg irbesartant vagy placebot napi egyszeri dózisban, 8 héten keresztül. A vizsgálat célja a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek alakulásának megfigyelése volt. Az irbesartan dózisfüggően csökkentette mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomást. Legkorábban a kezelés második hetében volt szignifikáns vérnyomáscsökkenés regisztrálható. Ezt további csökkenés követte a következő hat héten. 300 mg-os dózis mellett a betegek 70%-ban 90 Hgmm, vagy az alatti diasztolés értéket értek el, vagy legalább 10 Hgmm, vagy annál nagyobb csökkenést a kiindulási értékhez képest (14).

Azokban a betegekben, akikben az irbesartan monoterápia nem normalizálta a vérnyomást hydrochlorothiazid (HCTZ) hozzáadásával további vérnyomáscsökkenést lehetett elérni.

Egy multicentrikus vizsgálatban 238 HCTZ rezisztens hipertóniás betegen vizsgálták az irbesartan, illetve placebo hozzáadására bekövetkező vérnyomásváltozást. A 12. hétre az irbesartan + HCTZ csoportban 12,1 Hgmm-rel, míg a placebo + HCTZ csoportban 5 Hgmm-rel csökkent a tenzió. Az előző csoportban a betegek 67%-ában normalizálódott a vérnyomás, míg az utóbbiban 29%-ban (13).

Kilenc vizsgálatban 2606 betegen vizsgálták az irbesartan mellékhatás profilját. A kettősvak, placebo kontrollált, randomizált vizsgálatokban enyhe és középsúlyos hipertóniások vettek részt és a vizsgálatokat közösen értékelték. Az irbesartan dózisát 900 mg-ig emelték, mely az ajánlott klinikai dózis háromszorosa. Az összevont analízis nem bizonyította a mellékhatások dózisfüggő növekedését. Az irbesartan alkalmazása mellett statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a mellékhatások és a súlyos mellékhatások száma, illetve a mellékhatás miatti kezelés megszakítás, mint a placebo csoportban (15) *(3. ábra)*.

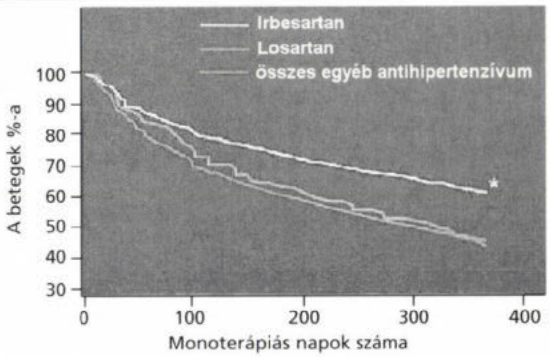


3. ábra: ICE vizsgálat: Monoterápián maradó betegek egy év után Sanofi-Synthélabo Rt adatai alapján

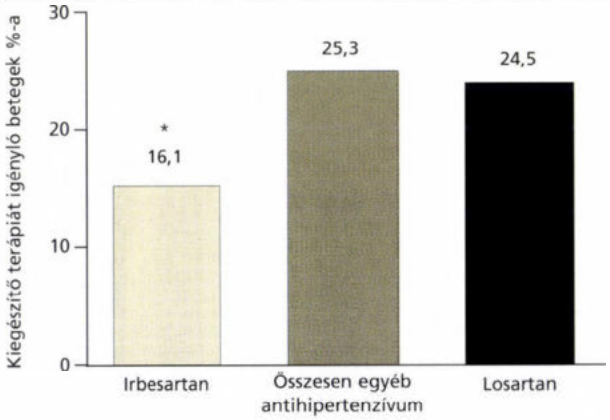
Az irbesartan az orvosi gyakorlatban

A hipertónia sikeres kezeléséhez elengedhetetlen a jó terápiás compliance, aminek alapfeltétele az, hogy a kezelést kellően átgondolva, betegre szabott gyógyszerrel indítsuk. Így kisebb az esély arra, hogy a beteg abbahagyja a gyógyszerszedést. A terápiahűség az egyik legfontosabb faktora a hipertónia kezelés hosszú távú sikerességének.

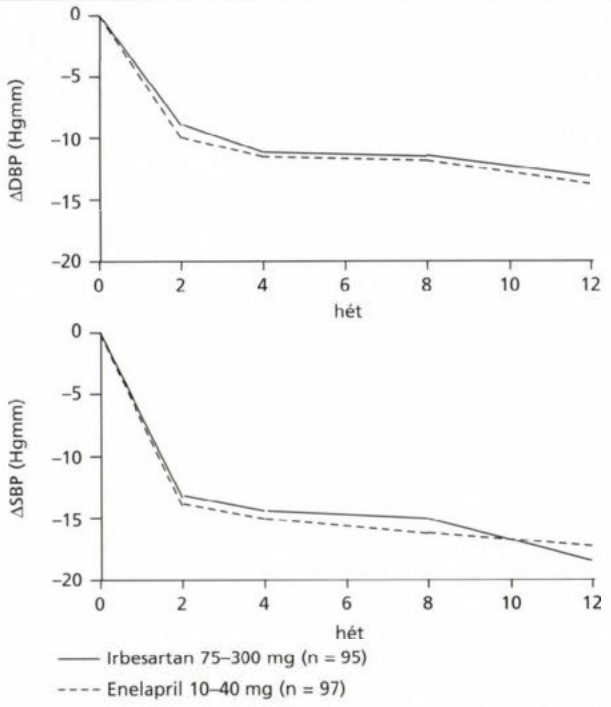
Az Irbesartan Compliance Evaluation (ICE) vizsgálatban, mely egy retrospektív vizsgálat volt, összehasonlították a különböző gyógyszercsoportokat aszerint, hogy a betegek hány százaléka maradt a kezdeti terápián egy év elteltével *(5. ábra)*. Az irbesartant szedő betegek 60,8%-a egy év után is változatlanul szedte a gyógyszert, míg a többi antihipertenzív szer esetén ez az arány jóval alacsonyabb volt. Ugyancsak az irbesartant szedő betegcsoportba tartozók voltak legnagyobb számban monoterápián tarthatók, szemben a losartant és az egyéb antihipertenzív szert szedők számával *(4. ábra)*. Egy év eltelte után irbesartan mellett a betegek 16,1%-a szorult kiegészítő terápiára (a többi csoportban 24–25%), gyógyszerváltás pedig mindössze 9%-ban volt szükséges *(6. ábra)*. Ez a vizsgálat is azt bizonyítja, hogy a terápiahűség több, mint compliance. Egyszerre fokmérője egy szer hatékonyságának és tolerábilitásának. Az ICE vizsgálat eredményei szerint az irbesartan a legjobbnak bizonyult a terápiás hűség szempontjából, nemcsak az egyéb típusú vérnyomáscsökkentő szerek között, hanem az angiotenzin receptorblokkolók csoportján belül is.



4. ábra: ICE: monoterápián maradó betegek aránya Sanofi-Synthélabo Rt adatai alapján



5. ábra: ICE vizsgálat: Kiegészítő terápia szükségessége 1 év után Sanofi-Synthélabo Rt adatai alapján

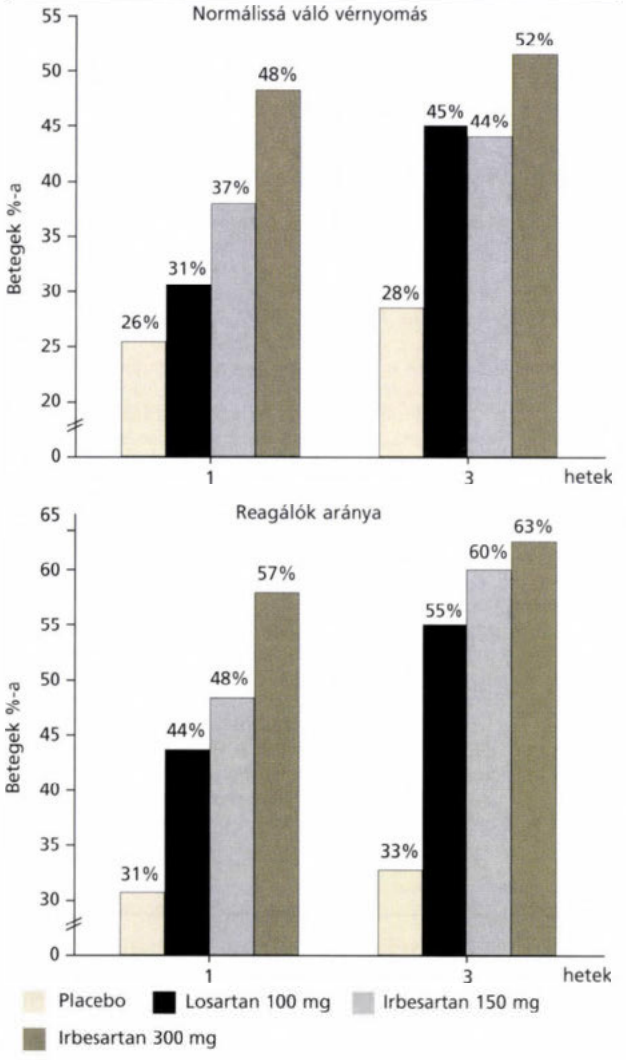


6. ábra: Irbesartan versus enalapril: vérnyomásváltozások a kiindulási értékhez képest Sanofi-Synthélabo Rt adatai alapján

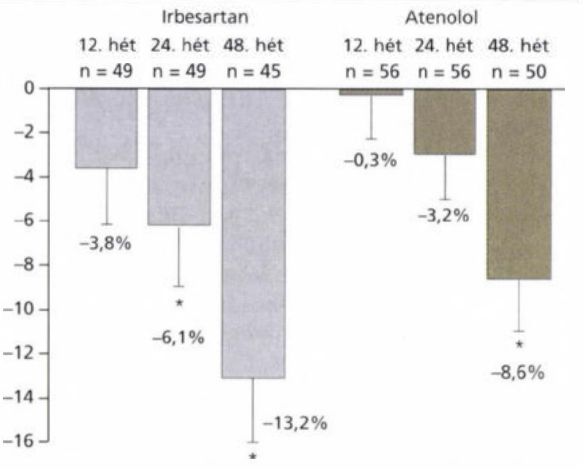
Több kettősvak, randomizált, összehasonlító vizsgálat is történt, mely az irbesartan vérnyomáscsökkentő hatását hasonlította össze vezető antihipertenzív szerekkel, így például az ACE-gátló enalaprillal, a béta-blokkoló atenololllal, a kalcium-csatorna blokkoló amplodipinnel és a diuretikum hydrochlorothiaziddal.

Az irbesartan összehasonlítása egyéb antihipertenzivumokkal

Enalaprillal történt összehasonlító vizsgálatban az irbesartan kezdő dózisa 75 mg volt, melyet fokozatosan titrálva 300 mg-ig emeltek. Az enalapril 10 mg-os kezdő adagját 40 mg-ig titrálták. A dózist azonos időpontokban emelték. A vizsgálat első-második hetében a vérnyomáscsökkenés hasonló mértékű volt mindkét csoportban. A nyolcadik héten az irbesartan csoportban nagyobb arányú volt a tenzió normalizálódása, a különbség azonban a 12. hétre ismét elmosódott (10, 14) *(7. ábra)*. Hasonló eredményre vezettek súlyos hipertóniás beteganyagon végzett vizsgálatok is. Az irbesartan kezelésben részesült betegek vérnyomása azonban hamarább normalizálódott, a szer jobban tolerálható volt, alacsonyabb volt a köhögés és az egyéb mellékhatások előfordulása, mint az enalapril csoportban (8).



7. ábra: Losartan és irbesartan vérnyomáscsökkentő hatásának összehasonlítása Sanofi-Synthélabo Rt adatai alapján



8. ábra: Irbesartan és atenolol hatása a balkamrai izomtömegre Sanofi-Synthélabo Rt adatai alapján
* $p < 0,05$ vs kiindulási érték

24 hetes, kettősvak, randomizált vizsgálatban az irbesartant (dózis 75–150 mg) atenolollal (dózis 50–100 mg) hasonlították össze. Ha nem volt megfelelő a vérnyomáscsökkenés, akkor nyílt vizsgálat során a terápiát hydrochlorothiaziddal (dózis 12,5–25 mg), majd napi 20 mg hosszú kioldású nifedipinnel egészítették ki. A két csoport között egyetlen időpontban sem volt szignifikáns különbség a vérnyomásértékekben, a megfelelően reagálók aránya az irbesartan csoportban magasabb volt, a szert a betegek jobban tolerálták, mint az atenololt. A várakozásnak megfelelően az irbesartan nem változtatta meg a szívfrekvenciát, az atenolol pedig csökkentette (14, 16).

Amlodipinnel II. típusú diabéteszes, nefropátiás, hipertóniás betegeken hasonlították össze az irbesartant. A vizsgálatban a vérnyomásra és a vesefunkciókra kifejtett hatásukat értékelték. A vizsgálat végére mindkét csoportban azonos diasztolés vérnyomáscsökkenést értek el, a szisztolés érték csökkenése az amlodipin csoportban kissé nagyobb volt. Ugyanakkor az irbesartan 8,5%-kal csökkentette a vizelettel történő fehérjeürítést, az amlodipin pedig 19,7%-kal fokozta (12). Azonos vérnyomáscsökkentő hatás mellett az irbesartan növelte a kreatinin clearence-t , az amlodipin pedig csökkentette. A különbség statisztikailag szignifikáns volt. A vizsgálat alapján úgy tűnik, hogy a II. típusú diabéteszes, proteinúriás, hipertóniás betegekben az irbesartan renális hatásai kedvezőbbek, és kevesebb mellékhatást okoz, mint az amlodipin (IDNT vizsgálat) (7).

Egy 8 hetes, kettősvak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatban 300 mg irbesartan vérnyomáscsökkentő hatását hasonlították össze 100 mg losartanéval. Az irbesartan csoportban 5,1/3,0 Hgmmrel nagyobb csökkenést értek el a SBP/DBP értékekben. Ezt a különbséget a két AII receptor blokkoló szer között az eltérő farmakokinetikai és farmakodinamikai hatásokkal magyarázták (1, 7) *(8. ábra)*.

Az irbesartan célszerv-védő hatása

A Framingham vizsgálat óta tudjuk, hogy a balkamra hipertrófia a kardiovaszkuláris betegségek önálló rizikófaktora. Az irbesartan csökkenti a balkamra izomtömeget, és visszafordítja a balkamra hipertrófiát.

Multicentrikus, kettős-vak, randomizált vizsgálatban az irbesartant atenolollal hasonlították össze a kardiovaszkuláris struktúrára és funkcióra gyakorolt hatás tekintetében. 115 enyhe és mérsékelt hipertóniás, echokardiografiával igazolt balkamra hipertrófiás beteget vontak be a vizsgálatba. Az átlagos kiindulási vérnyomás 162/104 Hgmm, az átlagos balkamra izomtömeg 151 g/m^2 volt a férfiak, 128 g/m^2 a nők esetében. A betegek random módon 150 mg irbesartant vagy 50 mg atenololt kaptak naponta egyszer, melyet a 6. héttől kezdve megduplázhattak, illetve a 12. héttől HCTZ-dal egészíthettek ki. Ha a 24. hét után sem normalizálódott a vérnyomás, kiegészítésként felodipint kaptak.

A szisztolés és diasztolés vérnyomás mindkét csoportban szignifikáns csökkenést mutatott. A bal kamra tömeg index csökkenése az irbesartan csoportban a 24. és a 48. héten, míg az atenolol csoportban csak

a 48. héten volt szignifikáns *(9. ábra)*. Ezen kívül az irbesartan csoportban az index csökkenése csaknem kétszer akkora volt, mint az atenolol csoportban, mértéke megegyezett az ACE-gátló kezelés esetén általában szokásossal (16).

Multicentrikus, kettősvak, placebo kontrollált vizsgálatban alkalmazták az irbesartant 75 vagy 150 mgos dózisban 18 év feletti NYHA II-IV stádiumú krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeken, akiknél az EF ≤ 40% volt. Egy éves követés során a szert a betegek jól tolerálták, hosszantartó hemodinimikai javulást eredményezett, és megakadályozta a szívelégtelenség romlását. Az irbesartan egy új ígéretes terápiának bizonyult a szívelégtelenség kezelésében is (6).

Következtetések

A hipertónia jelenleg is súlyos népegészségügyi problémát jelent. Farsang adatai szerint a hipertóniás betegek 70–80%-ának 140/90 Hgmm felett van a vérnyomása (4). Ezért különösen nagy hangsúlyt kell fektetni az elsőként alkalmazott vérnyomáscsökkentő megválasztására, mert ezen múlhat vagy bukhat a beteggel való hosszú távú együttműködés.

A Magyar Hypertonia Társaság 2001. évi, és a nemzetközi társaságok (WHO/ ISH) 1999. évi terápiás ajánlásában az AIIA gyógyszerek első vonalbeli szereknek minősülnek. Adhatók a hipertónia minden formájában, életkortól függetlenül. Ajánlhatók a hipertónia szövődményei és társbetegségek fennállása esetén is. Abszolút kontraindikációt csak a terhesség, a szoptatás, illetve az egyéni allergia képez.

Monoterápiában ugyanolyan hatékony, mint más első vonalbeli antihipertenzív szerek. A szisztolés vérnyomást 11–24 Hgmm-el, a diasztolést 9–18 Hgmmel csökkenti az alkalmazott dózistól függően.

Az irbesartan különleges helyet foglal el az ARB-k között. Különösen jól tolerálható, a leggyakoribb mellékhatások is azonos vagy alacsonyabb gyakorisággal fordulnak elő szedése mellett, mint placebo kezelés esetén. Szokásos napi adagja 150–300 mg. A hatás kialakulása 2–4 heti szedés után válik teljessé, ekkor célszerű – ha szükséges- a dózis emelése.

Idős betegeken, máj- vagy vesekárosodás esetén nem szükséges a dózist módosítani. Súlyos hypertoniában jól kombinálható egyéb antihipertenzív szerekkel. A tenzió csökkentése mellett csökkentik a bal kamra hipertrófiát, és a diabeteszes vagy hipertóniás proteinúriát. Naponta egyszer alkalmazva egyenletes vérnyomáscsökkentő hatást biztosít 24 órán keresztül.

Az eddigi klinikai vizsgálatok alapján azt mondhatjuk, hogy az irbesartan valóban új távlatokat nyit a hipertónia kezelésében. A szer Aprovel néven 2001. július 01-től már kapható a patikákban.

IRODALOM: 1. *Brunner, H. R.:* The new angiotensin II receptor antagonist, irbesartan pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations Am. J. Hypertens, 1997, *10,* 311-317. – 2. *Farsang Cs.:* Az angiotensin II AT1 receptor blokkolók jelentősége. Az irbesartan helye az AT1 receptor antagonisták között. Hypertonia és Nephrologia, 1999, *3,* 69-118. – 3. *Farsang Cs.:* Angiotensin II receptorok és klinikai jelentőségük. Hypertónia és Nephrologia 1998; *2,* 277-278 – 4. *Farsang Cs:* A hypertonia kézikönyve, 2000, Medintel Könyvkiadó. – 5. *Guthrie, R., Saini, R., Herman, T. és mtsai:* Efficacy and tolerability of irbesartan an angiotensin II receptor antagonist, in primary hypertension Clin. Drug Invest, 1998, *15,* 217-227. – 6. *Havranek, E. P., Thomas, I., Smith, B. és mtsai:* Dose-related benefical long-term haemodynamic and clinical efficacy of irbesartan in heart-failure J. Am. Coll. Cardiol., 1999, *33,* 1174-1181. – 7. *Kassler–Taub, K., Littlejohn, T., Elliot, W. és mtsai:* Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonist, irbesartan and losartan in mild to- moderate hypertension Am. J. Hypertens, 1998, *11,* 445-453. – 8. *Larochelle, P., Falck, J. M., Marbury, T. C. és mtsai:* Effects and tolerability of irbesartam versus enalapril in patients with severe hypertension Am. J. Cardiol., 1997, *80,* 1613-1615. – 9. *Marino, M. R., Langenbacher, K., Ford, N. F. és mtsai:* Pharmacokinetics and pharmacodinamics of irbesartan in healthy subjects. J. Clin. Pharmacol., 1998, *38,* 246-255. – 10. *Mimran, A., Ruilope, L., Kerwin, L. és mtsai:* A randomised double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension J. Hum. Hypertens, 1988, *2,* 203-208. – 11. *Ofner P.:* Losartan a jövő század cardiovascularis terápiája Cardioscen, 1998, *1,* 39-43. – 12. *Pouleur, H. G.:* Clinical overview of irbesartan a new angiotensin II receptor antagonist. Am. J. Hypertens, 1997, *10,* 3185-3245. – 13. *Pohl, M., Cooper, M., Ulrey, J. és mtsai:* Safety and efficacy of irbesartan in hypertensiv patients with type II. diabetes and proteinuria Am. J. Hypertens, 1997, *10,* 105. A(Abstract) – 14. *Pool, J. L., Guthrier, M., Littlejohn, T. és mtsai:* The antihypertensiv effects of irbesartan in patients with mild to-moderate hypertension Am. J. Hypertens, 1996, *9,* 152. A(Abstract) – 15. *Simon, T. A., Gelarden, R. T., Freitag, S. A. és mtsai:* Safety of irbesartan in the treatment of mild to molerate systemic hypertension Am. J. Cardiol., 1998, *82,* 179-182. – 16. *Stumpe, K. O., Haworth, D., Höglund, C. és mtsai:* Comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan with atenolol for treatment of hypertension Blood Pressure, 1998, *7,* 31-37.

(Rapi Judit dr., *Gyöngyös*, Pf. 77. 3201)

A Lilly Hungária a gyógyszergyártással, -kutatással és -forgalmazással foglalkozó Eli Lilly and Company magyarországi leányvállalata. Cégünk meghatározó szerepet tölt be a hazai gyógyszerpiacon, elsősorban a pszichiátriai betegségek gyógyszerei, a csontritkulás elleni szerek, a vérnyomáscsökkentők, az onkológiai készítmények és a humán inzulin gyógyszercsoportokban.

A Lilly Hungária Kft.

ONKOLÓGIAI TUDOMÁNYOS TANÁCSADÓ

munkakör betöltésére hirdet pályázatot.

Elvárások:

- orvosi végzettség, onkológiai szakvizsga
- tudományos munkásság vagy kutatási tapasztalat,
- üzleti szintű angolnyelv-tudás,
- marketingszemlélet, -képzettség vagy -érdeklődés.

Előnyt jelent a sikeres marketinges munkatapasztalat. Ezt a felelősségteljes munkakört folyamatos továbbképzés, kiemelkedő fizetési és juttatási csomag, és hosszú távú karrier építésének lehetősége teszi vonzóvá.

Kérjük az érdeklődőket, hogy önéletrajzukat és jelentkezésüket 2002. június 3-ig juttassák el a következő címre:

Dr. Törőcsik András human resources manager
LILLY HUNGÁRIA KFT.
1075 Budapest, Madách I. utca 13–14.
Tel.: 328-5100, fax: 268-1500

Lilly

Answers That Matter.

sanofi~synthelabo

Új távlatok a hipertónia kezelésében

APROVEL®

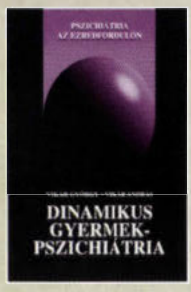
(irbesartan) tabletta
150mg 300mg

- ✓ 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 szerekét[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 MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



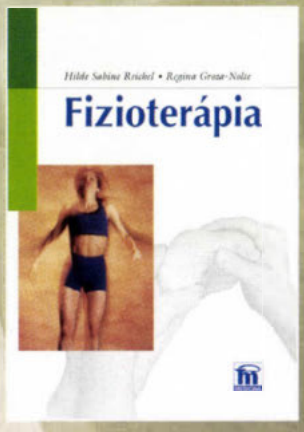
Dinamikus gyermekpszichiátria
Szerkesztette: Vikár György • Vikár András

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 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

A Borrelia burgdorferi sensu latu – az *in vitro* antibiotikum-érzékenység

Henneberg, Jens Peter dr. és Neubert, Uwe dr.

Department of Dermatology, Ludwig-Maximilians-University, München, Germany (igazgató: Neubert Uwe dr.)

Bevezetés: A Lyme-kór antibiotikus terápiájának sikertelenségét ismételten igazolták azzal, hogy a kezelések után fertőző *Borreliákat* tenyésztettek ki. A *Borreliák* antibiotikum-érzékenységi jellemzőinek elemzése segíthet megérteni ezeknek a terápiás kudarcoknak az okait, és hozzájárulhatnak új kezelési sémák kifejlesztéséhez. *Célkitűzés:* Három *Borrelia burgdorferi* altörzsről ismert, hogy humán patogének, virulenciájuk különböző, az egyes szervek iránti affinitásuk eltérő, és lehetséges hogy eltérő érzékenységet mutatnak néhány gyakrabban alkalmazott antibakteriális szer iránt is. A feltételezett eltérésekről a szerzők úgy próbáltak meggyőződni, hogy hat antimikróbás szer hatékonyságát vetették össze 24 izolátumon. *Módszer:* Az egyes izolátumokat kullancsból és bőrből tenyésztették ki, amelyek a *Borrelia burgdorferi* sensu lato mindhárom altörzséhez tartoztak. *Eredmények:* Öt összehasonlító vizsgálat kiértékelése során a három patogén altörzs antibiotikum-érzékenysége között néhány szignifikáns különbséget találtak. A *Borrelia burgdorferi* sensu stricto izolátumok alacsonyabb érzékenységet mutattak cephalosporinra, tetracyclinre és ciprofloxacinra, és fokozottabban érzékenyek voltak erythromycinre, mint a *Borrelia afzelii* és *Borrelia garinii* izolátumok. A *Borrelia garinii* izolátumok viszont penicillinre érzékenyebbek voltak, mint a *Borrelia burgdorferi sensu stricto* és a *Borrelia afzelii* izolátumok. *Következtetés:* Ezeknek az adatoknak a fényében a kezelés hatástalansága a szérumban és szövetekben kimutatott antibiotikum-szinttel magyarázható, amely túl alacsony ahhoz, hogy hatékonyan pusztítsa el a kórokozó spirochaetákat. Ha a fertőzés tökéletes gyógyítására az antibiotikumokat hosszabb ideig és nagyobb dózisokban alkalmazzuk, akkor viszont a mellékhatások súlyosabbak. Ezért látszik ésszerű alternatívának a *Borreliák* ellen egymással szinergizmusban ható antibiotikum-kombinációk alkalmazása, és ezen kombinációk *in vitro* és *in vivo* vizsgálatának a jövőbeni tanulmányokban szerepelnie kellene.

Kulcsszavak: *Borrelia burgdorferi,* antibiotikum-érzékenység

Borrelia burgdorferi sensu lato – Its antibioticum sensitivity in vitro. Failures in the antibiotic therapy of Lyme disease have repeatedly been demonstrated by post-treatment isolations of the infecting borreliae. Analyses of the antibiotic susceptibility patterns of borreliae may help to understand the causes of such treatment failures and to develop new therapeutic regimens. *Aims and methods:* The three subspecies of *Borrelia burgdorferi* known to be pathogenic for humans and to differ in their virulence and organ affinity possibly may also show divergent susceptibilities to some common antibacterial agents. In order to get real clues for such probable differences we compared the efficacy of six antimicrobial agents against 24 borrelial tick and skin isolates belonging to the three subspecies of *B. burgdorferi* sensu lato. *Results:* In five comparative evaluations, some significantly different antibiotic sensitivity of the three borrelial species was found. The *Borrelia burgdorferi* sensu stricto isolates showed lower sensitivity to cephalosporin, tetracycline and ciprofloxacin as well as a higher sensitivity to erythromycin compared to the *B. afzelii* and *B. garinii* isolates. The *B. garinii* isolates proved to be more sensitive to penicillin in comparison to the *B. burgdorferi* s.s. and *B. afzelii* isolates. *Conclusions:* In the light of these data, treatment failures may be interpreted by serum and tissue levels of the antibiotic too low for an effective killing of the infecting *Spirochetes.* However, prolonged treatment regimens applying higher dosages of antibiotics, in order to get complete clearing of the infection, may be linked to aggravated side effects. *Proposal:* Therefore, the combination of different antiborrelial agents with synergistic effect seems to be a meaningful alternative and should be included in future studies *in vitro* as well as *in vivo.*

Key words: Borrelia burgdorferi, antibiotic sensitivity

Rövidítések: ACA = acrodermatitis chronica atrophicans; ECM = erythema chronicum migrans; MIC = minimal inhibitory concentration (minimális gátló koncentráció); MBC = minimal bactericid concentration (minimális baktericid koncentráció)

A Lyme Borreliosis Alapítvány tízéves fennállásának alkalmából „Évforduló az ezredfordulón" címmel Budapesten 2000. május 12–13-án rendezett nemzetközi tudományos kongresszuson elhangzott előadás anyaga

Két, Európában a századforduló idejétől jól ismert gyulladásos bőrbetegséget, az erythema chronicum migranst (ECM) és az acrodermatitis chronica atrophicanst (ACA) napjainkban a korai és az előrehaladott Lyme-kór jellegzetes bőrtünetének tartjuk. Már a negyvenes évek végétől penicillinnel eredményesen gyógyíthatónak találták mindkét kórképet. A hetvenes évek végéig – amikor a Lyme-kórt felis-

merték és komplex, multiszisztémás kórképként definiálták – még nem volt világos, hogy az ECM eltűnése, illetve az ACA korai eseteiben a bőrpír és a bőrduzzanat jelentős csökkenése nem megfelelő bizonyíték a végleges gyógyulásra. A Lyme borreliosis patogenezisének és a különböző szervek érintettségének új szempontok szerinti értelmezése kellett ahhoz, hogy a terápiás sémák hatékonyságát az antibiotikum fajtáját, dózisát és időtartamát illetően újra értékeljék.

A kórokozó 1981-ben történt kimutatása és kitenyésztése óta lehetőség van az *in vitro* antibiotikum-érzékenység meghatározására, valamint a kísérletesen fertőzött állatok (hörcsögök, ugróegerek, egerek) kezelésének tudományos vizsgálatára. A hatását illetően kezdetben alulértékelt penicillin (15, 17) kivételével a legtöbb béta-laktám antibiotikum – beleértve az aminopenicillin és a cephalosporinok újabb generációit is – alapvetően hatékonynak bizonyult a *Borreliák* növekedésének gátlására, vagy még azok elpusztítására is.

A makrolidek közül az erythromycinről és a roxithromycinről kiderült, hogy jelentős eltérés van a kiváló *in vitro* bakteriosztatikus és baktericid hatékonyságuk és a kísérleti állatokon, ill. a klinikai hatékonysági vizsgálatokban észlelt *in vivo* kezelési eredmények között (12).

Általánosságban tehát megállapítható, hogy nem lehetett fenntartani azt a kezdeti optimizmust, miszerint kialakítható egy olyan megbízható kezelési mód, amivel – a *Spirocheták* elpusztítása és a szövetekből történő eliminációja révén – minden, antibiotikummal kezelt betegnél teljesen meggyógyítható lenne ez a fertőzés.

A terápiás hatástalanságot a klinikai tünetek fennállásán vagy kiújulásán kívül bizonyította az is, hogy az előzőekben alkalmazott antibiotikum típusától és a kezelés időtartamától függetlenül a kezelés után Borreliákat lehetett kitenyészteni (12, 14). A kezelés eredménytelenségének okai nem ismertek és számos feltételezésre adnak lehetőséget.

Az *1. táblázatban* felsoroltunk néhány olyan mechanizmust, amelyek segítségével a *Borrelia burgdorferi* túlélheti az antibiotikum-hatást: például mindhárom faj esetében kimutattuk az extracelluláris mátrixfehérjékhez – a fibronektinhez, a kollagénhez vagy a fibrinogénhez – történő specifikus kötődést, amely segítheti ebben (11). A mátrixproteinekhez kapcsolódás önmagában, vagy a sejthez kapcsolódás, illetve az eukaryota sejtbe történő behatolás szintén közrejátszhat abban, hogy jelentős mértékben csökken a kórokozó antibiotikumok iránti érzékenysége. Valószínűleg rendkívül hatékony védekezésmód az, amikor a normális mozgású és alakú *Spirochaeta* mozdulatlan, spóraszerű, cysticus formába alakul át, amely lehetőséget ad a kórokozó tartós és zavartalan fennmaradására. További megválaszolatlan kérdés a tartós antibiotikumos kezelés alatti másodlagos rezisztencia kifejlődése.

1. táblázat: A Borrelia burgdorferi védekezési stratégiái

Kapcsolódás extracelluláris matrixproteinekhez
Kapcsolódás eukaryota sejtekhez
Intracelluláris elhelyezkedés
Spóraszerű formák, spheroplastok képzése
Antigénváltás?
Rezisztencia kifejlődése?

Bármely megelőző kezeléstől függetlenül megállapíthatjuk azonban, hogy a ***Borreliák*** **rendkívül változékony környezeti csírák,** amelyek egyrészt a kullancsok különböző fajtáihoz, másrészt – vektoraikhoz hasonlóan – számos gerinces gazdaszervezethez is alkalmazkodtak. Elsősorban a genetikai állomány dekódolásának köszönhetően – amelyet a molekuláris mikrobiológiával foglalkozók az elmúlt 10 évben elvégeztek – vált napjainkra jól ismertté, hogy a *Borreliák* számos különböző altörzse található meg a kullancsokban. Nyilvánvalóan ezek a genetikai különbségek felelősek a fenotípusos tulajdonságok óriási változatosságáért, például a kórokozó antigénszerkezetéért, bizonyos gazdaszervezetekhez és szövetekhez való affinitásáért és végül, de nem utolsósorban a fogékony embereket érintő patogenitásért és virulenciáért.

Tekintettel erre a hihetetlen változékonyságra és alkalmazkodóképességre, véleményünk szerint nem lehet meglepetés az, hogy nem mutatható ki jellegzetes antibiotikum-érzékenység a kullancsokból, illetve a szövetekből kitenyésztett *Borreliák* közül véletlenszerűen kiválasztott izolátumokon. Az eddig közölt tanulmányok alapján a különböző módszereket és antibiotikumokat alkalmazó munkacsoportok által összesen vizsgált *Borrelia*-izolátumok száma nem haladja meg a százat. Ez rendkívül kis szám a világszerte naponta vizsgált *Staphylococcus-* és *Enterobacteriaceae*-izolátumok millióihoz képest. Azonfelül a *Borreliák* különböző *in vitro* vizsgálatainak összehasonlításakor és értékelésekor figyelembe kell venni azt is, hogy mindeddig nincs standard és általánosan elfogadott vizsgálati módszer az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatokra: vitatják a BSK-táptalaj alkalmasságát, és vitatják az optimális csíraszámot is. A megfelelő tenyésztési időt a *Borreliák* generációs ideje és az antibiotikumok stabilitása miatt vitatják, a *Borrelia burgdorferire* vonatkoztatott bakteriosztatikus és baktericid hatás alapvető definíciója is kérdéses.

Ezért – véleményünk szerint – jelenleg nincs kellően bizonyított információnk a betegünket aktuálisan megbetegítő *Spirocheta* várható antibiotikum-érzékenységéről. Figyelembe véve ezt a bizonytalanságot és azt a célt, hogy egy ésszerűbb kezelési módot kellene kialakítani, saját kísérleteinkben megpróbáltuk kimutatni, hogy annál a három *Borrelia burgdorferi* altörzsnél, amelyek közismerten humán patogének és különböznek mind virulenciájukat, mind az egyes szervek iránti affinitásukat illetően, mutatkozik-e különbség néhány gyakrabban használt antibakteriális szerrel szembeni érzékenységükben is. A feltételezett eltérésekkel kapcsolatban úgy próbáltunk valós információkhoz jutni, hogy összevetettük hat antimikróbás szer hatékonyságát 24 izolátumon, amelyek kullancsokból és bőrbiopsziákból származnak, és a *Borrelia burgdorferi* sensu lato három altörzséhez tartoznak (6).

Anyagok és módszerek

Spirochaeták

A *Borrelia burgdorferi* sensu lato törzsből a B 31-et (ATCC 35210), a *B. burgdorferi* sensu strictonak a New York-i *Ixodes dammini* kullancsokból izolált típustörzsét, valamint további 23, fertőzött emberi szövetmintából (elsősorban bőrből: erythema migrans, acrodermatitis chronica atrophicans) (n = 13), illetve európai *Ixodes ricinus* kullancsokból (n = 10) származó törzset vizsgáltunk. A 24 törzsből kilenc a *B. burgdorferi* sensu strictohoz (B 31, Z III, Z-25*, Z-37*, Z-118, Z-136*, Z-160*, GEHO*, IP1), nyolc a *B. garinii*hoz (IP-3*, Z-87*, 50*, 20047*, A*. IQ1*, MG-7, MG-23), hét pedig a *B. afzelii*hez (MA-5, MA-6, MA-8, MA-11, MA-19, MA-20, MA-26) tartozott. A csillaggal jelölt törzseket prof. dr. A. Vogt (Freiburg i. Br., Németország) bocsátotta rendelkezésünkre.

Bouillon mikrodilúciós érzékenységi vizsgálat

Penicillin-G, ampicillin, cephalotin, erythromycin, tetracyclin és ciprofloxacin minimális inhibitory (gátló) és minimális baktericid koncentrációit (MIC, ill. MBC) vizsgáltuk *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (n = 9), *Borrelia* afzelii (n = 7) és *Borrelia garinii* (n = 8) altörzseken bouillon mikrodilúciós technikával (1, 2, 4). A vizsgálatra kész, gyári kiszerelésű (Sensititre, Hollandia) 96-üreges polisztirol mikrotitrációs lemezek sorozathígítás szerint emelkedő mennyiségekben tartalmazták a liofilezett antibiotikumokat, amelyeket 6%-os nyúlszérummal kiegészített BSK-H-táptalajban (Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Németország) oldottunk föl.

Az antibiotikumokat a következő koncentrációtartományokban vizsgáltuk (μg/ml): *penicillin-G:* 0,03–4; *ampicillin:* 0,12–16; *cephalotin:* 0,5–64; *erythromycin:* 0,12–16; *tetracyclin:* 2–16; *ciprofloxacin:* 0,5–4.

A negatív kontrollok kivételével minden üregbe 50 mikroliternyi, BSK-H-táptalajon aktív növekedést mutató *Borrelia*-tenyészetet oltottunk.

A vizsgálatok 10^6 baktérium/ml végső csíraszámmal történtek, amit Petroff–Hauser-kamrával és sötét látóteres mikroszkóppal határoztunk meg. Az inokulációt követően a mikrodilúciós tálcákat steril öntapadó műanyaggal fedtük. A MIC-értékeket úgy határoztuk meg, hogy 33 °C-on végzett 72 órás inkubálás után megszámoltuk az élő csírákat, és ezt összevetettük a kiindulási csíraszámmal. MIC-érték alatt az adott antibakteriális szernek azon legkisebb hígitását értettük, amelynél a végponti csíraszám nem haladta meg a kezdeti csíraszámot. Az MBC definíciója az a (legkisebb) mennyiség volt, amelynek megfelelő üreg tartalmát antibiotikum-mentes BSK-H-táptalajon 14 napig tovább inkubálva nem észleltünk életképes *Borreliákat.* Minden vizsgálatot három párhuzamos meghatározásban végeztünk el; minden vizsgálatban volt antibiotikum-mentes kontrolltenyészet.

A statisztikai kiértékelést a Mann–Whitney-próbát alkalmazó páronkénti összehasonlítással kiegészített Kruskall–Wallis-H és Wilcoxon ranking teszt segítségével végeztük.

Eredmények

Az általunk vizsgált 6 antibiotikum 24 *Borrelia burgdorferi* sensu lato törzsre vonatkoztatott MIC-értékeit a *2. táblázat* és az MBC-értékeket a *3. táblázat* összesíti. Ezen adatok mellett a táblázatokban föltüntettük azon antibiotikum-mennyiségeket is, amelyek a törzsek 90%-a számára bakteriosztatikus, ill. baktericid hatásúak. Öt párhuzamos összehasonlító vizsgálattal összevetve a mértani középértékeket és azok standard deviációját a MIC-től, ill. az MBC-től, statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a három *Borrelia*-faj antibiotikum-érzékenysége között:

– A *Borrelia burgdorferi* sensu stricto-izolátumok esetében a cephalotin, a tetracyclin és a ciprofloxacin átlagos MIC-értéke, valamint az erythromycin MBC-értéke is szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint a *Borrelia afzelii-* és *Borrelia garinii*-izolátumoké ($p < 0,05$, mind a négy összehasonlításban).

– A *Borrelia garinii*-izolátumok penicillinre vonatkozó MBC-ja szignifikánsan alacsonyabb, mint a *Borrelia burgdorferi sensu stricto-* és a *Borrelia afzelii*-izolátumoké ($p < 0,05$).

2. táblázat: Hat antibiotikum MIC szélső értékei, valamint MIC_{90}-értéke 24 *Borrelia burgdorferi* sensu lato*-izolátumon meghatározva

Antibiotikumok*	MIC szélső értékek (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)
Penicillin	0,03 – 0,06	0,06
Ampicillin	0,12 – 0,25	0,25
Cephalotin	0,50 – 2,00	1,00
Erythromycin	0,12 – 0,50	0,25
Tetracycline	2,00 – 8,00	4,00
Ciprofloxacin	**0,50 – 4,00**	**4,00**

*A hatást a *Borrelia burgdorferi* sensu lato 24 törzsén 3 ismétlésben vizsgáltuk

Borrelia burgdorferi sensu lato: *B. burgdorferi* sensu stricto n = 9
B. afzelii n = 7
B. garinii n = 8

3. táblázat: Hat antibiotikum MBC szélső értékei, valamint MBC_{90}-értéke 24 *Borrelia burgdorferi* sensu lato*-izolátumon meghatározva

Antibiotikumok*	MIC szélső értékek (μg/ml)	MIC_{90} (μg/ml)
Penicillin-G	0,12 – ≥ 4,0	> 4,00
Ampicillin	0,12 – ≥ 16,0	> 16,00
Cephalotin	2,00 – ≥ 64,0	> 64,00
Erythromycin	0,12 – > 4,0	2,00
Tetracycline	2,00 – ≥ 16,00	≥ 16,00
Ciprofloxacin	**> 4,00**	**> 4,00**

*A hatást a *Borrelia burgdorferi* sensu lato 24 törzsén 3 ismétlésben vizsgáltuk

Borrelia burgdorferi sensu lato: *B. burgdorferi* sensu stricto n = 9
B. afzelii n = 7
B. garinii n = 8

Megbeszélés

Összegzésként elmondható, hogy a *Borrelia burgdorferi* sensu lato egyes izolátumai, és a három patogén altörzse reprezentáló izolátumgyűjtemények együttesen is szignifikánsan eltérő érzékenységet mutattak az antibakteriális szerek bakteriosztatikus és baktericid hatása iránt. Megfigyeltük, hogy a penicillin-G

átlagos MBC-ja a *B. garinii* törzsek esetén alacsonyabb, mint a *B. burgdorferi* s.s. és a *B. afzelii* törzsek esetében. Ez jó egyezést mutat más szerzők azon hasonló eredményeivel, hogy a *B. garinii érzékenyebb a béta-laktám típusú antibiotikumokra* (7,14).

Az általános felfogással ellentétben saját tapasztalatunk szerint a ciprofloxacin nem teljesen hatástalan a *Borrelia burgdorferi* sensu lato ellen. Amint arról korábban már beszámoltunk a ciprofloxacin bakteriosztatikusnál alacsonyabb koncentrációban temperált bakteriofágokat indukálhat, és ezzel a baktériumok lysisét eredményezheti az általunk eddig vizsgált mindhárom altörzshöz tartozó izolátumoknál (10, 16, nem publikált megfigyelések).

Korábbi közleményekben (8, 14) már hangsúlyoztuk, de a jelen vizsgálat is nagy eltéréseket mutatott ki az antibiotikumok gátló és baktericid koncentrációi között. Ezen túlmenően adataink természetesen semmilyen összefüggést nem sugallnak az egyes altörzsekre vonatkozó MIC- és MBC-értékek között, vagyis például a penicillin-G esetében az alacsony MIC-értékhez (0,03 mikrogramm/ml) magas MBC-érték (> 4 mikrogramm/ml) tartozik. Hasonló diszkrepanciát vehetünk észre a többi béta-laktám antibiotikum (ampicillin, cephalotin), valamint a tetracyclin esetében is.

Ezen adatok fényében – legalábbis néhány betegünknél – a kezelés hatástalanságát a túl alacsony szérum- és szöveti antibiotikumszint magyarázhatja, amely elégtelen volt a fertőzést okozó *Spirochaeták* elpusztításához. Ebben az összefüggésben arra is gondolni kell, hogy **a *Borreliák* elpusztításához nem elegendően magas antibiotikum-koncentráció a variánsok spóraszerű formában történő túlélését segíti elő** (9, 13, 15). Ezzel a mechanizmussal az antibiotikum a perzisztáló fertőzés kialakulásának kedvez.

Eredményeink támogatják azt a feltételezést, hogy a tartós antibiotikus kezelés mellett viszonylag nagy dózisok is szükségesek ahhoz, hogy esély legyen a fertőzés teljes eliminálására. Sajnos az antibiotikumok dózisának emelése a mellékhatások fokozódásával járhat.

Ezért az antibiotikum mennyiségének korlátozása és az additív, vagy még inkább szinergisztikus hatás, valamint a rezisztencia megelőzésének reményében *Borreliák* ellen ható antibiotikumok kombinációja ésszerű alternatívának látszik, és a jövőbeni *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban is szerepeltetni kellene, amint az az első próbavizsgálatokban már meg is történt (3,5).

IRODALOM: 1. *Baradaran-Dilmaghani, R., Stanek, G.:* In vitro susceptibility of thirty Borrelia strains from various sources against eight antimicrobial chemotherapeutics. Infection, 1996, *24,* 60-63. – 2. *Boerner, J., Failing, K., Wittenbrink, M. M.:* In vitro antimicrobial susceptibility testing of Borrelia burgdorferi, influence of test conditions on minimal inhibitory concentration (MIC) values. Zbl. Bakt., 1995, *283,* 49-60. – 3. *Bózsik, B. P., Timmer, M., Esztő, M.:* Combined antibiotic treatment of Lyme disease. V. Int. Conf. on Lyme Borreliosis, Arlington, 1992, Treatment II, No. 67. – 4. *Dever, L. L., Jorgensen, J. H., Barbour, A. G.:* In vitro antimicrobial susceptibiliy testing of Borrelia burgdorferi, a microdilution MIC method and time-kill studies. J. Clin. Microbiol., 1992, *30,* 2692-2697. – 5. *Gasser, R., Dusleag, J.:* Oral treatment of late borreliosis with roxithromycin plus co-trimoxazole. Lancet, 1990, *336,* 1189-1190. – 6. *Henneberg, J. P., Wienecke, R., Neubert, U.:* Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. afzelii and B. garinii – comparison of their antibiotic sensitivities in vitro. Abstract Book. VIII. International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-Borne Diseases. Munich, Germany, June 20-24, 1999. – 7. *Hunfeld, K. P., Kraiczy, P., Wickelhaus, T. A. és mtsai:* New colorimetric microdilution method for in vitro susceptibility testing of Borrelia burgdorferi against antimicrobial substances. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 2000, *19,* 27-32. – 8. *Luft, B. J., Volkman, D. J., Halperin, J. J. és mtsa:* New chemotherapeutic approaches in the treatment of Lyme borreliosis. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1988, *539,* 352-361. – 9. *Kersten, A., Poitschek, C., Rauch, S. és mtsa:* Effects of penicillin, ceftriaxone and doxycycline on morphology of Borrelia burgdorferi. Antimicrob. Ag. Chemother., 1995, *39,* 1127-1133. – 10. *Neubert, U., Schaller, M., Januschke, E., és mtsai:* Bacteriophages induced by ciprofloxacin in a Borrelia burgdorferi skin isolate. Zbl. Bakt., 1993, *279,* 307-315. – 11. *Neubert, U., Baum, A., Wienecke, R. és mtsa:* Specific attachment of Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. afzelii and B. garinii to extracellular matrix proteins. In Research Festival. Szerk.: Demant, T., Klein, H. G., Seidel, D. 1997. MMV Medien und Medizin Verlag, München, 1997, 158-159. old. – 12. *Preac-Mursic, V.:* Antibiotic susceptibility of Borrelia burgdorferi in vitro and in vivo In Aspects of Lyme Borreliosis. Szerk.: Weber, K. Burgdorfer, W. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1993, 301-311. old. – 13. *Preac-Mursic, V., Wanner, G., Reinhardt, S.:* Formation and cultivation of Borrelia burgdorferi spheroplast-L-form variants. Infection, 1996, *24,* 218-226. – 14. *Preac-Mursic, V., Marget, W., Busch U. és mtsai:* Kill kinetics or Borrelia burgdorferi and bacterial findings in relation to the treatment of Lyme borreliosis. Infection, 1996, *24,* 9-16. – 15. *Schaller, M., Neubert, U.:* Ultrastructure of Borrelia burgdorferi after exposure to benzylpenicillin. Infection 1994, *22,* 29-34. – 16. *Schaller, M., Neubert, U.:* Bacteriphages and ultrastructural alterations of Borrelia burgdorferi induced by ciprofloxacin. J. Spirochet. Tick-Borne Dis. 1994, 137-140. – 17. *Wretlind, B., Johnson, R. C., Hansen, K. és mtsa:* Antibiotic susceptibility of Borrelia burgdorferi in vitro and in animal models. Scand. J. Infect. Dis., 1991, *Suppl 77,* 143-144.

(Uwe Neubert dr., Irisstr. 5. D-82194 *Gröbenzell,* Germany)

Az ISZTI Innovációs Szakképző és Továbbképző Iskola Központ – Budapest felvételt hirdet munka melletti iskolarendszerű képzésekre érettségivel rendelkező **ápolók** részére:

- ***Fizioterápiás asszisztens***
- ***Szociális gondozó és ápoló*** (8 ált. végzettséggel)
- ***Szociális gondozó és szervező*** (érettségivel)

Információ: 06-1-306-44-28
Breuer Csilla
1153 Budapest, Bocskai u. 70.


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 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 többségé naponta egyszer 10 mg Sortis-szal eredményesen kezelhető. A kezelés eredménye 2 héten belül mutatkozik, de a maximális terápiás hatást általában 4 hét alatt lehet elérni. A hatás tartós kezelés során is fennáll.
Az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS) ajánlása a lipidstátusra (1998): Igazolt koronáriabetegségben, vagy más atherosclerosis okozta betegségben szenvedő és szívbetegség szempontjából magas rizikójú iszkémiás egyének esetén az ajánlott LDL-C <3 mmol/l (115mg/dl) és az összkoleszterin <5 mmol/l (190 mg/dl).
Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemia: A kezdő adag naponta egyszer 10 mg. Az adagot egyedileg, a vér LDL-koleszterin szintjének függvényében kell megállapítani. Az adagolás 4 hetes időközökben módosítandó, napi 40 mg eléréséig. Ezt követően a napi 40 mg atorvasztatin epesavkötő ioncserélő gyantával kombinálható, vagy az adagolás legfeljebb napi egyszer 80 mg atorvasztatin dózishatárig növelhető.
Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia: Egy klinikai vizsgálat 64 betege közül 46 esetében ismert volt az LDL-receptor státusza. Ennél a 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21% volt. A Sortis dózisát napi 80 mg-ig emelték. A homozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegeknél a Sortis adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítandó be, mely egyéb lipidcsökkentő eljárás (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére, vagy annak hiányában alkalmazható.
Beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése: A vesebetegségnek nincs hatása sem a Sortis plazmakoncentrációira, sem a lipidekre kifejtett hatására, így az adag módosítása nem szükséges.
Idősek kezelése: A gyógyszer hatása, ill. biztonságossága az ajánlott adagolás mellett – a 70 évesnél idősebb betegek esetén hasonló az átlagos populációnál észlelthez.
Gyermekek kezelése: Gyermekek kezelése csak szakorvosi felügyelet mellett lehetséges, erre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos anyagcserezavarban, pl. homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő kisszámú (4-17 éves) beteganyagról állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ezen betegek esetében naponta egyszer 10 mg, mely a beteg 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 alkotórészeinek bármelyikével szemben túlérzékeny betegeknek, aktív májbetegség esetén, vagy ha a szérumtranszaminázok tisztázatlan okból tartósan a normális érték háromszorosa fölé emelkednek. Myopathia, terhesség, szoptatás esetén; ill. fogamzóképes korban a terhesség ellen nem megfelelően védekező nők számára.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések
Májra gyakorolt 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, halaszthatalanul 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 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 normálértek 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 szűk terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú antiarrhythmiás szerek (amiodaron) esetén. Klinikai vizsgálatok során, melyekben a Sortist vérnyomás-, ill. vérzukoszint-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 többszörös 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 noretisztieron 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 bevételekor.
Antacidumok: A Sortis magnézium- vagy alumíniumhidroxid hatóanyagú antacidum-szuszpenziókkal együtt történő bevétele az atorvasztatin és aktív metabolitjai plazmaszintjének kb. 35%-os csökkenését eredményezte. Az LDL-koleszterin csökkenése ugyanakkor változatlan volt.
Warfarin: Sortis és warfarin egyidejű bevétele a kezelés első napjaiban a prothrombinidő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoagulánst szednek, fokozottan kell ellenőrizni, ha kezelésüket Sortisszal egészítik ki.
Fenazon: Fenazon mellett a Sortis ismételt bevétele csekély vagy semmilyen hatást sem gyakorolt a fenazon kiválasztására.
Cimetidin: Cimetidin és Sortis interakciójának vizsgálata során nem figyeltek meg kölcsönhatásokat.

4.6 A készítmény alkalmazása a terhesség és szoptatás időszakában
A Sortis ellenjavallt terhesség és szoptatás alatt. Fogamzóképes korban lévő nőknek megfelelő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. Az atorvasztatin biztonságos 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 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 csökkentek volna.

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 kreatintoszkinász (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, cholestaticus 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 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 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 triglicerid szintet (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 hiperlipidaemiában – 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 presszisztémás clearance-szel és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcserével magyarázható.
Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer ≈98%-ban kötődik a plazmafehérjéhez.
Metabolizmus: Az atorvasztatint a citokróm P450 3A 4 –orto- és parahidroxilált származékokká és különböző β-oxidációs termékekké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktázt az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátolják. A HMG-CoA-reduktázra irányuló keringő gátlóaktivitás mintegy 70%-át az aktív metabolitoknak tulajdonítják.
Kiválasztás: Az atorvasztatin hepatikus és/vagy extrahepatikus átalakulását követően főleg az epével választódik ki. Ennek ellenére úgy látszik, hogy a hatóanyag nem vesz részt jelentős enterohepatikus körforgásban. Az atorvasztatin átlagos eliminációs felezési ideje a plazmából emberben kb. 14 óra. A HMG-CoA-reduktázt gátló aktivitás felezési ideje kb. 20-30 óra. Ez arra vezethető vissza, hogy a biológiailag aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatáshoz.
Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban
Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknél, mint fiatalabb felnőttekben; ugyanakkor a lipidekre gyakorolt hatása megegyező a fiatalabb egyénekben 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 hímalitokban 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. Negy *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 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.

Recidív malignus gliomák kezelése temozolomide-dal

Sipos László dr., Vitanovics Dusán dr. és Áfra Dénes dr.

Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Budapest (főigazgató: Nyáry István dr.)

Bevezetés: A malignus felnőttkori gliomák kezelése a diagnosztikai és terápiás eljárások rohamos fejlődése ellenére sem megoldott. A gliomák döntő többsége teljes eltávolítás és a posztoperatív radioterápia ellenére is kiújul. Recidívák esetében reoperáció csak ritkán jön szóba, így ilyenkor a kemoterápia az egyetlen lehetőség. *Módszer:* A szerzők 40 kiújult malignus gliomás beteget kezeltek temozolomide-dal (Temodal®). A kezelést mellékhatások miatt 4 esetben kellett megszakítani. *Eredmények:* Teljes remisszió 3, részleges remisszió 11, progresszív betegség 4 esetben, míg a betegek 50%-ában stabil állapot volt megfigyelhető a CT- és/vagy MR-képeken. A progresszióig eltelt idő átlagosan 6,25, az átlagos túlélés 9 hónap volt. Ha a primer szövettan szerint csoportosítjuk a betegek átlagos túlélését, akkor glioblastoma multiforme esetén 6,8, míg anaplasztikus asztrocitoma vagy kevert oligoasztrocitoma esetén 12,2 hónap volt. *Következtetés:* A temozolomide alacsony toxikus mellékhatása és a recidívát követő viszonylag hosszú átlagos túlélés alapján ígéretes szernek bizonyult recidív malignus gliomás betegek kezelésében.

Kulcsszavak: supratentorialis glioma, recidív malignus glioma, kemoterápia

Treatment of recurrent malignant gliomas with temozolomide. *Introduction:* The prognosis of malignant gliomas despite of the recent advances of diagnostical and therapeutical techniques remains poor. The majority of gliomas following total removal and postoperative radiotherapy recurs. In case of recurrenies reoperation is rarely possible and chemotherapy is the last treatment modality. *Methods:* Fourty patients with recurrent malignant gliomas had been treated with temozolomide (Temodal®). The treatment had to be stopped in four cases. *Results:* Complete remission was observed in 3, partial in 11, progressive disease in 4 and stable disease in 50% of the cases with CT and/or MR images. The mean progress free interval was 6.25 and the mean survival time 9 months. According to the primary histology the mean survival time for glioblastoma patients was 6.8 and for anaplastic astrocytoma or mixed oligoastrocytoma patients 12.2 months. *Conclusions:* Due to its low toxicity and relatively long survival time after recurrency temozolomide seems to be a promising drug in the treatment of recurrent malignant gliomas.

Key words: supratentorial glioma, recurrent malignant glioma, chemotherapy

Az elsődleges felnőttkori agydaganatok az összes daganat mintegy 1,5–2%-át teszik ki, és e daganatok 57–60%-a glioma (9). A lebenygliomák – infiltratív jellegük miatt – a lehető radikális műtéti eltávolítás és 50–60 Gy radioterápia ellenére is az esetek döntő többségében kiújulnak, habár a műtét utáni irradiáció a betegek túlélését szignifikánsan meghosszabbítja. Glioblastoma multiforme eltávolítása után a sugárkezelés hatására a medián túlélés 9–12 hónapra nő, szemben a nem kezeltek 3–4 hónapos túlélésével (17, 19).

A műtét utáni besugárzást követően is kiújuló malignus gliomák terápiájában már régóta ismert a sejtszaporodást, a daganatok növekedését gátló cytostaticumok használata. A kemoterápiát legtöbbször a műtétet és sugárkezelést követően alkalmazzák a malignus tumorok terápiájában. Az elmúlt két évtizedben a multicentrikus, randomizált, prospektív tanulmányok segítségével többszáz betegen végeztek összehasonlító, statisztikailag is értékelhető kutatásokat. E közlemények sorát *Walker és munkatársai* dolgozata nyitotta meg, amelyben a radioterápia és a BCNU [1,3-bis(2-klór-etil)-l-nitroso-urea] hatását vizsgálták (20). Az adatok elemzéséből kiderült, hogy a besugárzás is, a kombinált kezelés is szignifikánsan hosszabb túlélést biztosított a nem kezelt betegcsoporttal szemben. A BCNU adása a sugárkezelés mellett már nem mutatott szignifikáns különbséget a csak besugárzott betegcsoporttal szemben, csupán kissé nagyobb volt a 18 hónapnál hosszabban túlélők száma. Eredményesnek bizonyult a BCNU-dibromdulcit (DBD) egymást követő adása vagy a PCV-terápia, ami procarbazin, CCNU és vincristin meghatározott sorrendben történő adását jelenti (1, 2, 10, 13). Az irodalmi tapasztalatok egyre inkább azt mutatják, hogy a kemoterápia hatása nem egyforma a biológiai tulajdonságukat illetően egymáshoz közel álló daganatokban sem. Az anaplasztikus asztrocitoma vagy oligodendroglioma jobban reagál a citosztatikus kezelésre, mint az egy fokkal malignusabb glioblastoma multiforme. További, a fentihez hasonlóan szervezett és értékelt vizsgálat

Rövidítések: CR = complet remission (teljes válasz); PR = parcial remission (részleges válasz); SD = stable disease (stabil betegség); PD = progressive disease (előrehaladó betegség)

során alkalmazott új citosztatikumok vagy ezek kombinációi sem hoztak áttörést a műtét utáni kemoterápiában.

A recidívák esetében reoperáció az esetek döntő többségében nem eredményes (18). A kemoterápia így sokszor az egyedüli kezelési lehetőség kiújult malignus gliomák esetében, amikor újabb besugárzás vagy reoperáció már nem jöhet szóba.

Az utóbbi idők új, a gliomák kezelésében is hasznosnak bizonyuló alkiláló szere a temozolomide. Szájon keresztül adható, gyorsan szívódik fel, a véragy gáton keresztüljutva hatásos koncentrációt ér el a központi idegrendszerben. Thrombocytopenia és neutropenia a leggyakoribb mellékhatása, de ez is reverzíbilis (5, 15, 16).

Az irodalmi adatok bíztató eredményei alapján a temozolomide-t (Temodal®) alkalmaztuk kiújult malignus gliomás betegek kezelésében (7, 21, 22).

Betegek és módszer

Intézetünkben 40 recidív malignus gliomában szenvedő beteget kezeltünk 1999. június és 2001. szeptember között. A betegeknél korábban makroszkóposan teljes tumoreltávolítás történt. Ezt követően minden beteg 60 Gy frakcionált radioterápiában részesült. Reoperáció, előzetes kemoterápia egyetlen esetben sem történt. A recidívát kontrasztos CT- és/vagy MR-vizsgálat igazolta. A temozolomide kemoterápia megkezdése előtt a betegek Karnofsky-értéke (KPS) minimum 60 volt, és minden beteg normális vérképpel, máj- és vesefunkciós lelettel rendelkezett.

A kemoterápiára adott választ *MacDonald és munkatársai* által felállított kontrasztanyagos CT és klinikai kritériumok alapján határoztuk meg. Így teljes válasz (CR) esetében a daganat teljes eltűnése, részleges válasz (PR) esetén a kontraszthalmozó rész legalább 50%-os csökkenése volt megfigyelhető. Mindkét esetben a beteg klinikai állapota javult vagy stabil maradt, szteroidok adását abba lehetett hagyni vagy a dózisát csökkenteni lehetett. Stabil (SD) és előrehaladott betegség (PD) esetén a daganat mérete nem változott vagy növekedett, ami általában a szteroidok adásának újraindítását vagy a dózis emelését is jelentette (14).

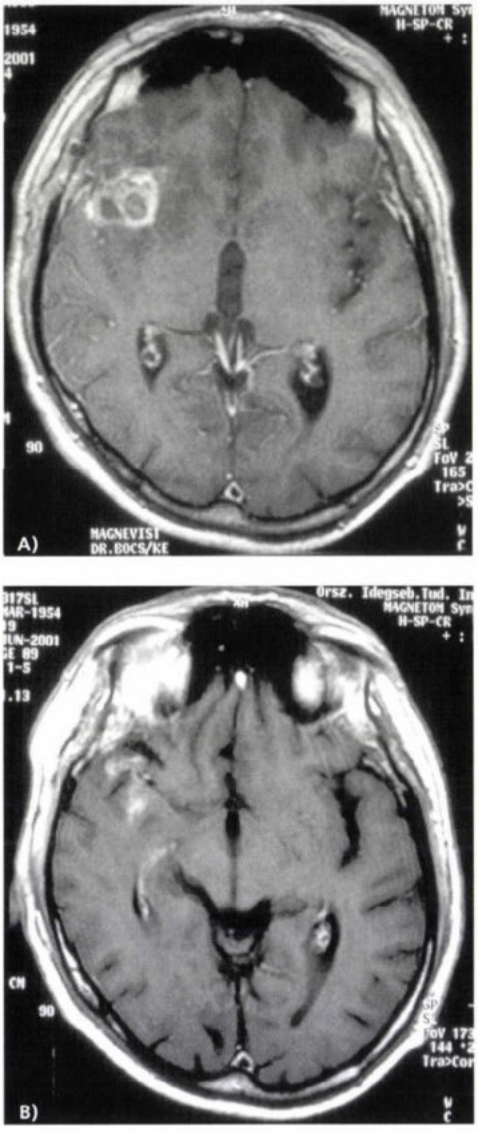
A kezelés során 5 napon keresztül a betegek napi 200 mg/m^2 temozolomide-t (Temodal®) kaptak per os, profilaktikus hányingercsökkentőt (Zofran) követően. A kezelést 28 nap múlva ismételtük meg a vérkép, máj- és vesefunkció vizsgálata után. Négy betegnél kellett a kezelést 1 vagy 2 ciklus után befejezni, 3 esetben myelotoxicus mellékhatás (anaemia, neutropenia) és 1 esetben allergia miatt. A többi betegnél nem kellett a dózist csökkenteni. A betegek 2–12, átlagban 5,4 ciklust kaptak. Az esetleg előforduló hányinger, hányás miatt a kezelést nem kellett megszakítani. Neurológiai vizsgálat, kontroll CT- vagy MR-felvétel havonta történt. A túlélést Kaplan–Meier szerint, a p-értéket a Gehan által módosított generalizált Wilcoxon-módszer alapján számítottuk ki (11, 18).

Vizsgálatunk során 19 nő- és 21 férfi beteget kezeltünk, átlagos életkoruk 43,2, illetve 46,3 év volt. A daganat 37,5%-ban temporalis, 35%-ban frontalis, 12,5%-ban parietalis, 7,5%-ban bifrontalis, illetve occipitális volt. A primer szövettan 26 betegnél glioblastoma, 14 esetben anaplasztikus asztrocitoma vagy kevert oligoasztrocitoma volt.

Eredmények

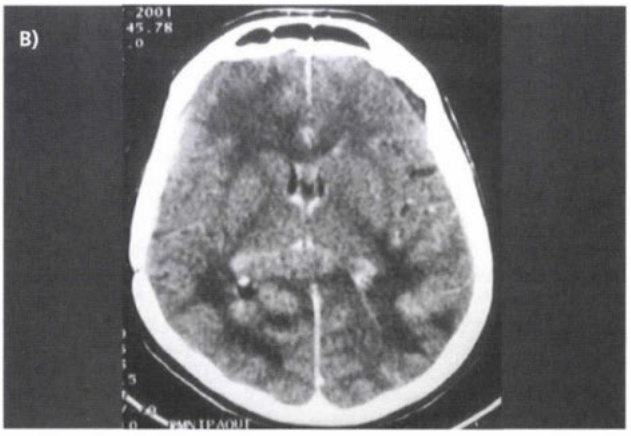
Teljes válasz 3, részleges válasz 11, további romlás 4 esetben, míg a betegek 50%-ában stabil betegség volt megfigyelhető a CT- és/vagy MR-felvételeken *(1. és 2. ábra)*. A panaszok csökkenése és klinikai javulás volt észlelhető 4 betegnél (22,2%), ahol az MR-felvételeken SD-t találtunk. A progresszióig eltelt idő átlagosan 6,25 hónap, az átlagos túlélés 9 hónap volt. Ha a primer szövettan alapján nézzük az átlagos túlélést, akkor az glioblastoma multiforme esetén 6,8, anaplasztikus asztrocitoma vagy kevert oligoasztrocitoma esetén 12,2 hónap volt *(3. és 4. ábra)*. A két csoport túlélési görbéi között a különbség nem volt szignifikáns.

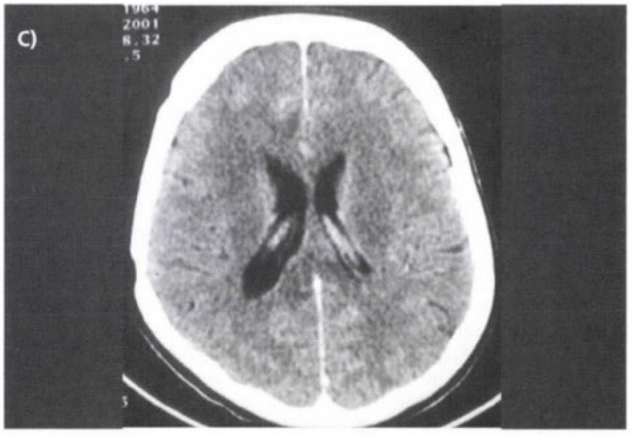
Az első műtéttől számított teljes túlélés 22 hónap volt, ami a hosszabb első intervallumnak volt köszönhető *(5. ábra)*.

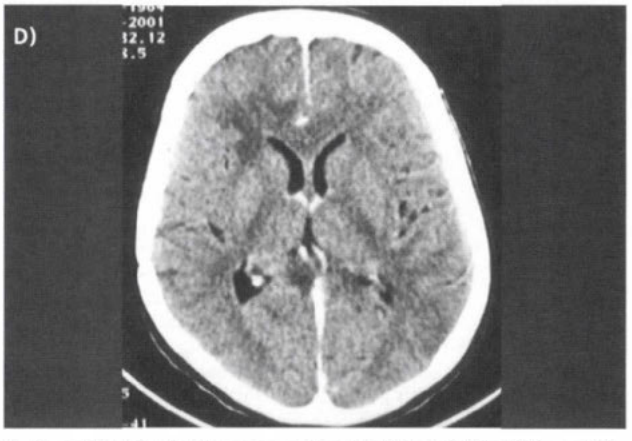


1. ábra: (A) jobb temporalis lokális recidíva, **(B)** 3 ciklus temozolomide-kezelés után

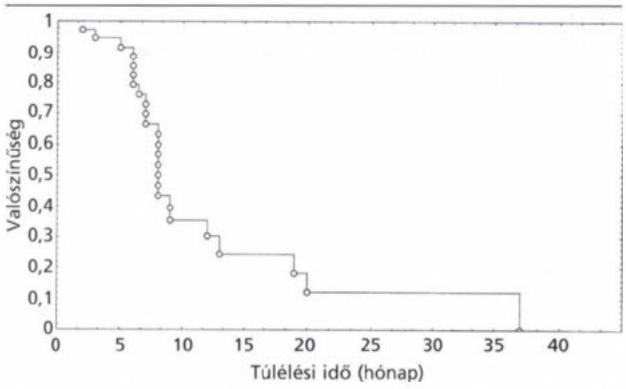




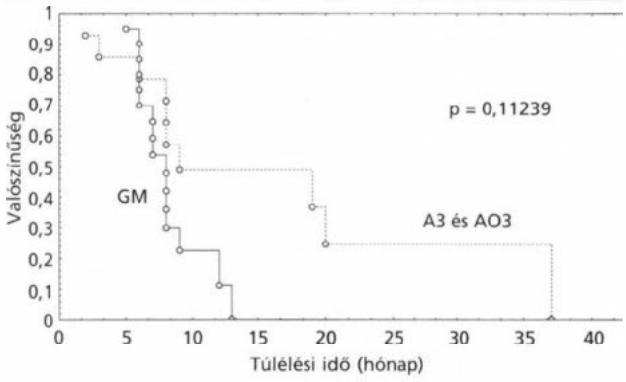




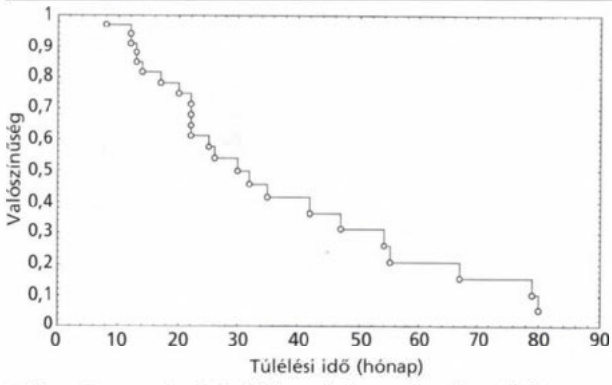
2. ábra: **(A, B)** splenium corporis callosit is érintő diffúz recidiva, **(C, D)** 2 ciklus temozolomide kezelés után



3. ábra: Temozolomide-dal kezelt betegek túlélése



4. ábra: Glioblastomás (GM) és malignus asztrocitomás (A3), oligoasztrocitomás (AO3) betegek túlélési ideje



5. ábra: Temozolomide-dal kezelt betegek teljes túlélése

Megbeszélés

A neuroradiológia, sebészi technika és posztoperatív kezelés fejlődésének ellenére a malignus gliomák döntő többsége kiújul (17, 18, 19). Az utóbbi évek kemoterápiás tapasztalata alapján a malignus asztrocitomák, oligodendrogliomák és kevert oligoasztrocitomák egy része kemoszenzitívnek bizonyult, de kiújulásuk ennek ellenére is megfigyelhető. A malignus gliomák kemoterápiájában szélesebb körben alkalmazzák a különböző nitrozourea-származékokat vagy ezek kombinációit, mint például a BCNU-DBD vagy PCV (1–3, 10, 12). CCNU vagy

BCNU dibromdulcit különböző dózisaival kombinálva megnövelte a túlélést, a progresszióig eltelt időt és a hosszan túlélő betegek számát (1, 2, 3). Az EORTC Brain Tumor Group-jának prospektív, randomizált tanulmánya bebizonyította, hogy a BCNU-DBD-vel kezelt betegek túlélése és a progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt a csak radioterápiában részesült betegekhez képest (10). Más tanulmány azt mutatta, hogy anaplasztikus asztrocitoma oligodendrogliomás vagy oligoasztrocitomás betegek 2/3-a jól reagált a PCV-kombinációra (12).

Az utóbbi évek új szere a temozolomide, mellyel sikeresen lehetett kezelni recidív anaplasztikus asztrocitomás, oligodendrogliomás, oligoasztrocitomás és glioblastoma multiformében szenvedő betegeket. Egy multicentrikus tanulmányban 111 kiújult anaplasztikus asztrocitomás és kevert oligoasztrocitomás betegnél vizsgálták a temozolomide daganatellenes hatását és toxicitását. A 6 hónapos recidíva nélküli túlélés 46, míg a 12 hónapos 24%-os volt. Az átlagos túlélés 13,6 hónap volt. Hematológiai mellékhatás a betegek kevesebb, mint 10%-ában fordult elő (21).

Egy másik fázis 2 tanulmány során 225 recidív glioblastomás beteget temozolomide-dal és procarbazine-nal kezeltek. Az előbbi csoportban a 6 hónapos recidíva nélküli túlélés 21%-os, a teljes 6 hónapos túlélés 60%-os volt a másik csoport 8 és 44%-os hasonló adataival szemben (22).

Korábban PCV-kezelésben részesült 48 recidív anaplasztikus oligodendrogliomás és oligoasztrocitomás betegben is vizsgálták a temozolomide daganatellenes hatását és toxicitását. A recidíva nélküli átlagos túlélés 6,7, a teljes túlélés pedig 10 hónap volt (4, 7).

Jelen anyagunkban kiújult malignus asztrocitomák elsődleges kemoterápiáját végeztük temozolomide-dal. A 40 betegből 3 esetben kellett a kezelést myelotoxicus mellékhatás (anaemia, neutropenia) és 1 esetben allergia miatt abbahagyni. A többi betegnél a dózis változtatása nélkül lehetett a kúrát folytatni. A gyakori hányinger, esetleg hányás miatt egyetlen esetben sem kellett a kezelést idő előtt befejezni. Teljes remisszió 3, részleges remisszió 11, progresszív betegség 4 esetben, míg a többi esetben stabil állapot volt megfigyelhető a CT- és/vagy MR-képeken. Az olyan betegek 22,2%-ában, akinél SD volt, a klinikai állapot javulását észleltük. A progresszióig eltelt idő 6,25 hónap, az átlagos túlélés 9 hónap volt. A primer szövettan szerint csoportosítva a glioblastoma multiformés betegek átlagos túlélése 6,8 hónap, míg az anaplasztikus asztrocitomás és kevert oligoasztrocitomás betegek túlélése 12,2 hónap volt. A két csoport között a különbség nem volt szignifikáns.

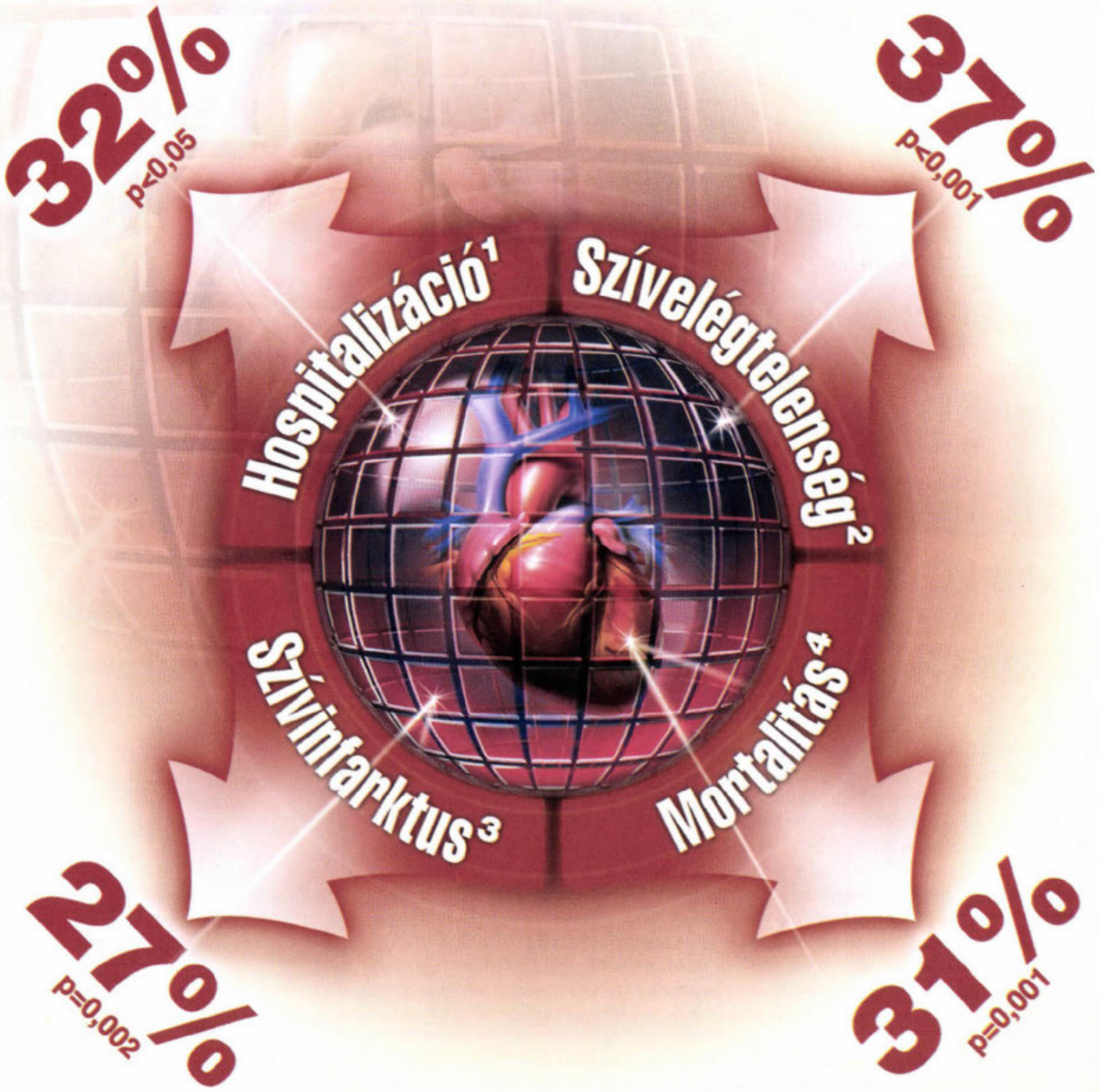
Eddigi tapasztalataink alapján a temozolomide biztonságos, alacsony toxicitású és a betegek által jól tolerálható készítmény. A kezelést befolyásoló myelotoxicus mellékhatást, mint az alkiláló szerek legfőbb mellékhatása, alacsony arányban észleltünk. A viszonylag gyakori nem hematológiai mellékhatás antiemeticumokkal jól kezelhető volt. A kezelésre a betegek 80%-a reagált, csak 4 betegnél volt a daganat progressziója megfigyelhető. A korábbi tapasztalatainkkal és az irodalmi adatokkal egybehangzóan ebben a csoportban is az anaplasztikus asztrocitomás és kevert oligoasztrocitomás betegek jobban reagáltak a kezelésre, mint a glioblastoma multiformés betegek.

A kiújult malignus gliomás betegekkel nyert eredményeink alapján a temozolomide ígéretes szernek tűnik a gliomás betegek kezelésében és így túlélésük javításában.

IRODALOM: 1. *Áfra, D., Kocsis, B., Dobay, J. és mtsai:* Combined radiotherapy and chemotherapy with dibromodulcitol and CCNU in postoperative treatment of malignant gliomas. J. Neurosurg., 1983, *59*, 106-110. – 2. *Áfra, D., Kocsis, B., Kerpel-Fronius, S. és mtsa:* Dibromodulcitol-based combined postoperative chemotherapy of malignant astrocytomas and glioblastomas. J. Neurooncol., 1986, *4*, 65-70. – 3. *Áfra, D., Mayer, Á., Sipos, L.:* Nagy dózisú dibromodulcit, valamint dibromodulcit és BCNU hatása supratentorialis malignus gliomák postopreativ kezelésében. Clin. Neursci/Ideggy. Szle, 1993, *46*, 420-424. – 4. *Bower, M., Newlands, E. S., Bleehen, N. M. és mtsai:* Multicentre CRC phase II trial of temozolomide in recurrent or progressive high-grade glioma. Cancer Chemother. Pharmacol., 1997, *40*, 484-488. – 5. *Brada, M., Judson, I., Beale, P. és mtsai:* Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. Br. J. Cancer, 1999, *81*, 1022-1030. – 6. *Cairncross, J. G., MacDonald, D. R., Ramsay, D. A.:* Agressive oligodendroglioma: A chemosensitive tumor. Neurosurgery, 1992, *31*, 78-82. – 7. *Chinot, O. L., Honore, S., Dufour, H. és mtsai:* Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. J. Clin. Oncol., 2001, *19*, 2449-2455. – 8. *Gehan, E. A.:* A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly censorod samples. Biometrika, 1965, *52*, 203-222. – 9. *Giles, G., Gonzales, M. F.:* Epidemiology of brain tumors and factors in prognosis. In Brain tumors. Szerk: Kaye, A. H., Laws, E. R., Jr. Chruchill Livingstone, Edinburgh, 1995, 47-68. – 10. *Hildebrand, J., Sahmoud, T., Mignolet, F. és mtsai:* Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. Neurology, 1994, *44*, 1479-1483. – 11. *Kaplan, E. L., Meier, P.:* Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc., 1958, *53*, 457-481. – 12. *Kyritsis, A. P., Yung, W. K., Bruner, J. és mtsai:* The treatment of anaplastic oligodendrogliomas and mixed gliomas. Neurosurgery, 1993, *32*, 365-370. – 13. *Levin, V. A., Silver, P., Hannimgan, J. és mtsai:* Superiority of post radiotherapy and adjuvant chemotherapy with CCNU, Procarbazine and Vincristin (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas. NCOG 6 G 61 final report. Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1990, *18*, 321-324. – 14. *MacDonald, A. F., Carrill, J. M., Dandy, P. P. és mtsai:* Evaluation of x-ray CT (EMI scan) and isotope brain studies, including radioisotope axial tomography. Neuroradiology, 1978, *16*, 575. – 15. *Newlands, E. S., Blackledge, G. R., Slack, J. A. és mtsai:* Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M & B 39831: NSC 362856) Br. J. Cancer, 1992, *65*, 287-291. – 16. *Newlands E. S., O'Reilly, S. M., Glaser, M. G. és mtsai:* The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. Eur. J. Cancer, 1996, *32*, 2236-2241. – 17. *Sipos, L., Áfra, D.:* Felnőttkori malignus gliomák diagnosztikai és terápiás lehetőségei. Orv. Hetil., 1996, *40*, 2187-2191. – 18. *Sipos, L., Áfra, D.:* Re-operations of supratentorial anaplastic astrocytomas. Acta Neurochir., 1997, *139*, 99-104. – 19. *Vitanovics, D., Áfra, D.:* Glioblastoma II. A műtéti és a posztoperatív kezelés eredményei 1478 beteg adatai alapján. Clin. Neurosci/Ideggy. Szle, 1999, *52*, 5-10. – 20. *Walker, M. D., Green, S. B., Byar, D. P. és mtsai:* Randomized comparison of raidotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant gliomas after surgery. N. Eng. J. Med., 1980, *303*, 1323-1329. – 21. *Yung, W. K., Prados, M. D., Yaya-Tur, R. és mtsai:* Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplstic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse: Temodal Brain Tumor Group. J. Clin. Oncol., 1999, *17*, 2762-2771. – 22. *Yung, W. K., Albright, R. E., Olson, J. és mtsai:* A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br. J. Cancer, 2000, *83*, 588-593.

(Sipos László dr., *Budapest*, Amerikai út 57. 1145)

Rizikócsökkenés*



Renitec®

(enalapril maleát, MSD)

Bizonyított kardioprotektív hatás[1-6]

* Az eredmények a következő betegpopulációkra vonatkoznak: *hospitalizáció:* hipertóniás, balkamra-diszfunkciós betegek (SOLVD vizsgálat alcsoportja, n=1917)[1]; *szívelégtelenség kialakulása:* balkamra-diszfunkció szívelégtelenség nélkül (SOLVD prevenciós ága, n=4228)[2]; *szívinfarktus:* balkamra-diszfunkció hipertóniás anamnézis nélkül (SOLVD alcsoportja, n=4145)[3]; *mortalitás:* súlyos szívelégtelenség (CONSENSUS vizsgálat, n=253)[4].
A hospitalizációk gyakorisága *legalább* 32%-kal csökkent (az abszolút csökkenés 32 százalékpont volt).[1]

Referenciák:

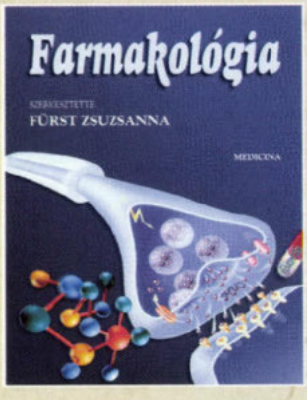
1. Cook, J.R.: Am J Hypertens 11: 1433-1441, 1998 • **2.** The SOLVD Investigators: N Engl J Med 327: 685-691, 1992 • **3.** Kostis, J.: Am J Hypertens 8(9): 909-914, 1995. **4.** The CONSENSUS Trial Study Group: N Engl J Med 316: 1429-1435, 1987 • **5.** Hansson, L. és mtsai.: Lancet 354: 1751-1756, 1999 • **6.** Estacio, R. O. és mtsai.: N Engl J Med 338(10): 645-652, 1998

A RENITEC a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
* MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2002. Minden jog fenntartva.
03-03-RNT-02-H-01-JA

MSD

MSD KFT.*
1126 Budapest,
Tartsay V. u. 14.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8288

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*



Farmakológia

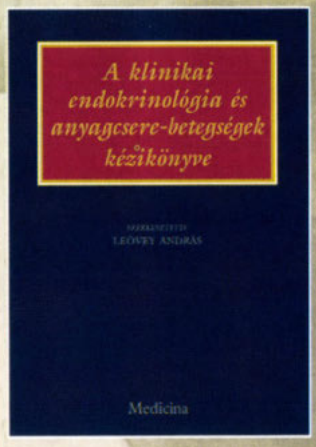
Szerkesztette: Fürst Zsuzsanna

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

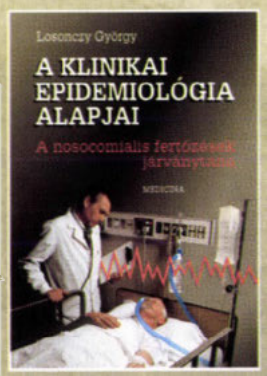
A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve

Szerkesztette: Leövey András



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

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



A 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 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

Krónikus gombás pansinusitis akut exacerbatiója következtében kialakult orbitaphlegmone gyermekkorban

Fücsek Mihály dr.[1], Kovács Márta dr.[2] és Jobbágyi Péter dr.[3]

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr, Gyermek Fül-orr-gége Részleg (részlegvezető főorvos: Fücsek Mihály dr.)[1]
Csecsemő és Gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Horváth Imre dr.)[2]
Szemészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Jobbágyi Péter dr.)[3]

Bevezetés: A gombás invazív sinusitis agresszív, destruktív, 60–80%-os mortalitással járó megbetegedés, amely főként immunszupprimált betegeken fordul elő. *Célkitűzés:* A szerzők gyermekbetegükön krónikus gombás pansinusitis akut exacerbatiója következtében kialakult orbitaphlegmone gyógyult esetét ismertetik. Felhívják a figyelmet a hazánkban is egyre gyakrabban előforduló gombás sinusitisekre. *Módszer:* 8 éves fiú kórtörténetét írják le, fényképfelvételek bemutatásával. *Eredmények:* A gyógyulást a gombás eredet időben történt felvetése segítette elő. A típusos klinikai kép és MRI-vizsgálat ellenére az orbita feltárásakor tályogot nem találtak. Az antibakteriális kezelés és funkcionális endoszkópos sinussebészet (FESS) elvégzése után sem javuló, sőt rosszabbodó orbitaphlegmone felvetette a gombás eredet valószínűségét, amelyet a mikológiai vizsgálat igazolt. Az időben elkezdett antimikotikus kezelés teljes gyógyulást eredményezett. A musculus rectus medialis hegesedése következtében kialakult kettős látás miatt jelenleg is szemészeti ellenőrzés alatt áll. *Következtetések:* Idült orrmelléküreg-gyulladás vagy szövődményei esetén a gombás eredet kimutatása a szövődménymentes gyógyulás elengedhetetlen feltétele.

Kulcsszavak: funkcionális endoszkópos sinussebészet, orbitaphlegmone, pansinusitis, sinusitis mycotica

Orbital phlegmone at child caused by acute exacerbation of chronic fungal pansinusitis. *Introduction:* Invasive fungal rhninosinusitis is an aggressive, destructive process most commonly affecting immunocompromised hosts with mortality rate of approximately 60–80%. *Aim of study:* The authors present a child's recovery of orbital phlegmone due to acute exacerbation of chronic fungal pansinusitis. They call the attention to the possibility of ever more frequent fungal sinusitis in our country. *Methods:* Retrospective case report of an 8 years old boy presented with photos. *Results:* The recovery was promoted by supposing the chance of fungal origin in time. No orbital abscess was found by surgery despite of typical clinical appearence and MRI results. After beginning of antibacterial treatment and functional endoscopic sinus surgery (FESS) the even worsening clinical status of orbital phlegmone raised the possibility of fungal origin, which was verified by mycological examination. The antimycotic treatment, which had been started in time was followed by complete recovery. Due to scarring in the medial rectus muscle, diplopia was the only complication which needs further ophtalmological controls. *Conclusions:* Supposition and verification of chance of fungal origin is essential in cases of chronic inflammation of paranasal sinus and/or their complications for complex recovery.

Key words: functional endoscopic sinus surgery, fungal sinusitis, orbital phlegmone, pansinusitis

A orrmelléküregek megbetegedései gyermekkorban gyakoriak. Leggyakoribb az arcüreggyulladás, a homloküregek megbetegedésével csak nagyobb gyermekeknél kell számolnunk. A diagnosztika fejlődésével (CT, MRI) az utóbbi évtizedben egyre gyakrabban fedezzük fel a rostasejtek és az ikköböl gyulladását is. A melléküreg-folyamatok kialakulását több tényező segíti elő gyermekkorban: az eleve szűk viszonyok, ezáltal könnyen kialakuló nyákpangás, veleszületett vagy szerzett mucociliaris működészavar, anatómiai rendellenesség, gyakori légúti infekciók, még nem tökéletesen működő immunrendszer, allergia.

A gyulladás eredete lehet vírusos, bakteriális vagy allergiás. A gombás eredetű melléküreg-gyulladások hazánkban, így beteganyagunkban is csak elvétve fordulnak elő, bár az angol nyelvű irodalomban egyre több esetről számolnak be. A gombás sinusitisek elsősorban az immunszupprimált és a cukorbetegeknél gyakoribbak, de számuk növekedése főleg a hatékony antibakteriális kezelések elterjedésével várhatóan emelkedik. Esetbemutatásunk célja felhívni a figyelmet a gombás eredetű sinusitisek és szövődményeik várható megjelenésére.

Esetbemutatás

Egy 8 éves fiú anamnézisében 5 éves korban adenotonsillectomia szerepel. Fél éve gyakran náthás, orrlégzése nehezített.

Betegsége felvételét megelőzően 5 nappal kezdődött magas lázzal, bőséges gennyes orrfolyással. Állapota per os amoxycillin + klavulánsav kezelés mellett nem javult, bal szem környéke kipirult, megduzzadt, fájdalmassá vált. Felvételi status: bal alsó és felső szemhéja kifejezetten duzzadt, hyperaemiás, bulbusa protrusióban, mozgásai beszűkültek, bal szemét alig tudja kinyitni. Orrmelléküreg-röntgenfelvétel készült, ami a bal oldali sinus maxillaris fedettségét mutatta.

Kezdeti laboratóriumi leleteiből kiemelendő: We: 110 mm/ó, CRP: 91,6 mg/dl, fvs: 15,3 G/l, kvalitatív vérképe balra tolt. Baktérium okozta, melléküregekből kiinduló orbitaszövődmény miatt a felvétel napján kombinált széles spektrumú antibiotikus kezelést kezdtünk (clindamycin és cefuroxim iv.).

Dobhártyák épek. Jobb oldalon enyhén duzzadt orrkagylók, kóros váladék nem látható. Baloldali orrkagylók duzzadtak, vérbővek, a középső orrjáratban gennyes váladék. Tonsillectomia utáni állapot, vérbővebb garatképletek, nyakon borsónyi nyirokcsomók mindkét oldalon. Helyi érzéstelenítésben arcüregpunkciót kíséreltünk meg, azonban lezárt arcüreg miatt az öblítést nem tudtuk elvégezni. Orrból bakteriológiai vizsgálatra váladékot vettünk.

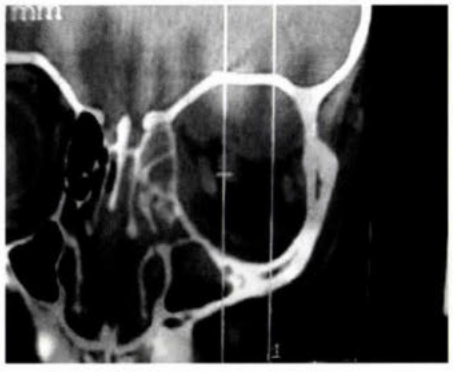
Orrmellék-CT-vizsgálatot kértünk, amely jobb oldalon ép viszonyokat, bal oldalon a rostasejtek és az arcüreg fedettségét mutatta *(1. ábra)*. Felvétele második napján endoszkópos rostasejt-megnyitást és -kitakarítást végeztünk, az arcüreg szájadékát felszabadítottuk, majd az arcüregbe dréncsövet (SinoJect) helyeztünk. A rostasejtekben genyes váladékot találtunk, amelyből különböző helyekről bakteriológiai és mikológiai vizsgálatra küldtünk. Az eltávolított anyagot szövettani vizsgálatnak vetettük alá. Az arcüreg öblítésekor bő híg, gennyes váladék ürült, amelyből bakteriológiai és mikológiai tenyésztésre anyagot vettünk. A további napokon arcüregöblítéseket végeztünk, javuló eredménnyel.

Szemhéjduzzanata átmenetileg javult, majd az ötödik ápolási napon az exophthalmus fokozódott, chemosis, ptosis alakult ki, a szemgolyó lefelé és kifelé diszlokált, a szemmozgások gyakorlatilag megszűntek, ezért orbita- és melléküreg-MRI-vizsgálat történt, amely a melléküreggyulladás csökkenését és a bal orbita felső részén éles kontúrú, szabálytalan alakú, folyadéktartalmú abscessusnak imponáló képletet ábrázolt *(2. ábra)*.

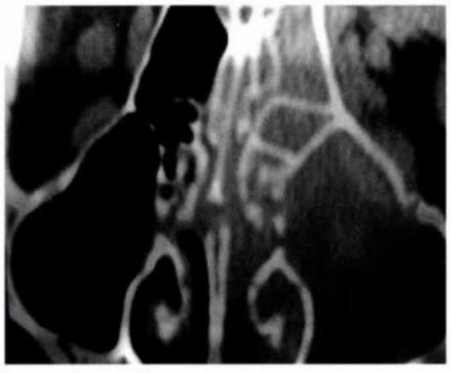
A fenti elváltozás és a típusos klinikai kép miatt a hatodik ápolási napon intratrachealis narkózisban endoszkópos rostasejt-revíziót végeztünk, amely során gennyes váladékot már nem találtunk, és orbitotomiát végeztünk. Periorbitalisan tályogot nem találtunk, a sebbe dréncsövet helyeztünk.

A mikrobiológiai tenyésztések az első napon levett orrváladékból *Haemophilus* jelenlétét igazolták, melyre az empirikusan elkezdett antibiotikum célzottnak bizonyult. A rostasejtekből küldött váladékból *Candida albicans*, az arcüreg mosófolyadékából fonalas gomba tenyészett ki, ezért az antibakteriális kezelést parenterálisan és lokálisan az arcüreg mosófolyadékába adott antimikotikus szer adásával (G-fluconasol infúzióban és amphotericin lokálisan) egészítettük ki.

Az antimikotikus terápia mellett a gyulladásos folyamat gyorsan javulni kezdett, a gyermek láztalanná vált. A parenterális antibakteriális és antimikotikus kezelést 12 napig folytattuk. Helyi szemészeti kezelést, antibiotikum tartalmú szemkenőcsöt (G-tobramycin) és párakötést alkalmaztunk 10 napig.



1

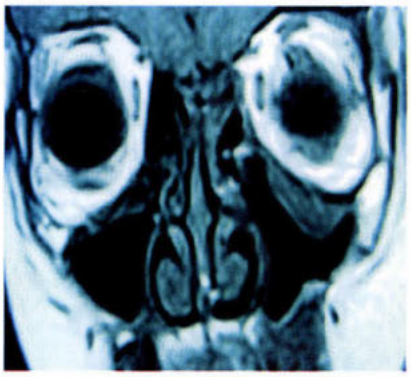


2

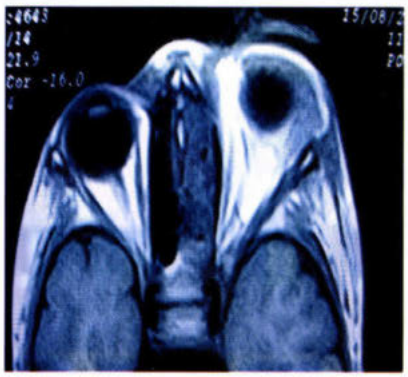




1. ábra: Felvételi status. Orrmelléküreg-CT: A baloldali rostasejtek és arcüreg fedett. Jobb oldalon légtartó melléküregek **(1, 2)**



1



2



3







2. ábra: Funkcionális endoszkópos sinussebészet + antibakteriális kezelés után
MRI = a bal oldali melléküregekben már csak nyálkahártya-duzzanat látható **(1)**. Bal oldalon jelentős exophthalmus **(2)**. A bal orbita felső részén szabálytalan alakú tályognak tűnő elváltozás **(3)**.

A laboratóriumi értékek változása is jól tükrözte a gyulladásos folyamat regresszióját: We: 38 mm/ó, CRP: 9,6 mg/dl, fvs: 5,7 G/l.

A gyermeket 18 napos kezelést követően bocsátottuk otthonába.

Hazaadáskor már csak minimális szemduzzanat látható, a szemmozgások szabadok, de még kettős képet jelez. Két hónap múlva végzett kontroll orbita-MRI- és CT-vizsgálatnál a melléküregek légtartók, az orbitában előzőleg kimutatott elváltozás megszűnt, vérképében a gyulladásos jelek megszűntek, látása teljes, kettős látása változatlan, emiatt szemészeti ellenőrzés alatt áll *(3. ábra)*.

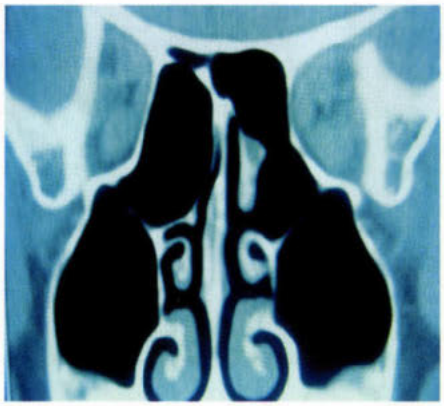
Megbeszélés

A gombás sinusitis nem túl gyakori betegség gyermekkorban. A diagnózis felállítása nem mindig könnyű (11, 13). Gyakrabban fordul elő immunszupprimált vagy diabeteses betegnél (2, 8). A klinikai kép sokszor nem jellemző, a CT-, MRI-, ultrahangvizsgálat eredményei sem mindig jellegzetesek (4, 5, 7). Esetünkben is az MRI-vizsgálat tályogot mutatott az orbitában, amit a feltárás nem igazolt. Az agreszszív lefolyás, a CT-n a környező csontok destrukciója terelheti a figyelmet a gombás fertőzésre (12). Esetünknél a műtétre és célzott antibakteriális kezelésre nem javuló folyamat vetette fel a gombás gyulladás lehetőségét, amit a mikológiai tenyésztés igazolt.

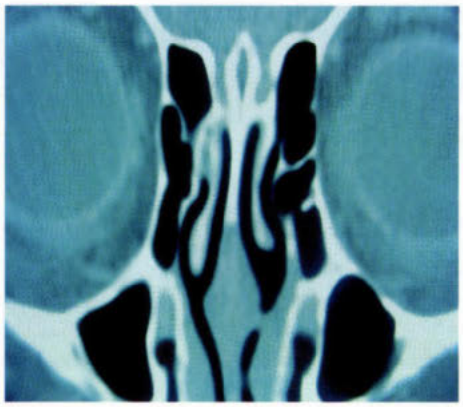
A gombás gyulladások lehetnek akut invazív, krónikus (indolens), noninvazív (mycetoma) és allergiás eredetűek (6).

Az akut melléküreg-megbetegedések etiológiájában a bakteriális és vírusos fertőzésnek van jelentősége. Az idült gyulladásoknál az etiológia nem egyértelmű. A bakteriális eredet ellen szól az antibiotikumok hatástalansága. Újabban a légutakban gyakran megtalálható gombák ellen kialakuló allergia szerepét vetik fel. *Stammberger* professzor a fukcionális endoszkópos sinussebészet (FESS) egyik kidolgozója a Magyar Fül-orr-gégeorvosok Társaságának kongresszusán (2000. október) a gombás fertőzések és allergia várható szaporodásáról beszélt a krónikus sinusitisekkel kapcsolatban („fungal revolution"). Az allergiás krónikus sinusitisek patológiájával az utóbbi időben több szerző foglalkozott (1, 3, 9, 10). A gombás fertőzések kialakulását a sokszor indokolatlanul alkalmazott széles spektrumú antibakteriális szerek gyakori használata is elősegíti.

Betegünknél krónikus gombás pansinusitis állt fenn. Az akut lázas megbetegedést *Haemophilus* okozta, amely megnyithatta az utat a gombás fertőzés inváziója előtt. Az akut betegség következtében fellobbant gombás sinusitis terjedt aztán a szemüregre. Bár a szövettani lelet nem igazolta a gombás fertőzést, a mikológiai lelet és a klinikai lefolyás egyértelműen emellett szól, nevezetesen csak az antimikotikus kezelés elkezdése után javult és gyógyult a szemüregi gyulladás.



1



2





3. ábra: Gyógyult állapot.
CT = a melléküregek légtartók

Esetünk több tanulsággal is szolgál:

1. A korszerű antibakteriális kezelés kritikátlan alkalmazása elősegíti a gombás fertőzések számának növekedését.

2. Antibakteriális és műtéti kezelésre nem javuló melléküreg eredetű szövődményeknél gondolni kell gombás eredetre.

3. A melléküregek idült gyulladásaiban mikológiai vizsgálat is szükséges.

4. Az etiológia gyors és pontos tisztázása megelőzheti a maradandó látáskárosodást.

IRODALOM: 1. *Fadl, F. A., Hassan, K. M., Faizuddin, M.:* Allergic fungal rhinosinusitis:report of 4 cases from Saudi Arabia. Saudi Med. J., 2000, *21,* 581-584. – 2. *Füle, E., Elek, I., László, Á. és mtsai:* Rhinocerebralis mucormycosis gyógyult esete. Fül-orr-gégegyógy, 1996, *3,* 143-148. – 3. *Greenberger, P. A.:* Allergic bronchopulmonary aspergillosis, allergic fungal sinusitis and hypersensitivity pneumonitis. Clin. Allergy Immunol., 2002, *16,* 449-468. – 4. *Howells, R. C., Ramadan, H. H.:* Usefulness of computed tomography and magnetic resonance in fulminant invasive fungal rhinosinusitis. Am. J. Rhinol., 2001, *15,* 255-261. – 5. *Kaplan, D. M., Briscoe, D., Niv, A. és mtsai:* Detection of sinus-induced orbital mycosis with standardized orbital ultrasonography: a case report. Ear Nose Throat J., 2001, *80,* 576-578. – 6. *Karci, B., Burhanoglu, D., Erdem, T. és mtsai:* Fungal infections of the paranasal sinuses. Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord) 2001, *122,* 31-35. – 7. *Lund, V. J., Lloyd, D. M., Savy, L. és mtsai:* Radiology in focus: Fungal rhinosinusitis. J. Laryngol. Otol., 2000, *19,* 131-136. – 8. *Mostafa, B. E., Fiki, L., Sallam, F. A.:* Complicated fungal sinusitis. Clinical and therapeutic aspects. Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord) 2001, *122,* 237-242. – 9. *Rupa, V., Jakob, M., Matthews, M. S.:* Increasing diagnostic yield in allergic fungal sinusitis. J. Laryngol. Otol., 2001, *115,* 636-638. – 10. *Schubert, M. S.:* A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. Ann. Allergy Asthma Immunol., 2001, *87,* 181-188. – 11. *Shaw, C. L., McCleave, M., Wormald, P. J.:* Clinical record: Unusual presentations of isolated sphenoid fungal sinusitis. J. Laryngol. Otol., 2000, *100,* 645-648. – 12. *Sohail, M. A., Khabori, M., Hyder, J. és mtsai:* Acut fulminant fungal sinusitis:clinical presentation, radiological findings and treatment. Acta Trop., 2001, *22,* 177-185. – 13. *Tovilla-Canales J. L., Nava, A., Tovilla, Y. és mtsa:* Orbital and periorbital infections. Curr. Opin. Ophtalmol., 2001, *12,* 335-341.

(Fücsek Mihály dr., *Győr,* Árpád u. 77/b 9022)

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

Diabetológia

Mély hypoglykaemia és a kognitív funkció romlása. Croxson, S. C. M., McConvey, R., Molodynski, L. (Diabetes in Later Life Unit, Bristol Gen. Hosp., Bristol BS1 6SY, Anglia): Pract. Diab. Int., 2001, *18*, 315-316.

Máig sem eldöntött kérdés, hogy idősebb diabetesesek között a kognitív funkciók romlása a diabetes szövődményének tekinthető-e, vagy a kezelés következménye. Ennek a megválaszolatlan kérdésnek eldöntésére ismertetik a bristoli szerzők egy 75 éves és 1 éve diabeteses betegük kórlefolyását.

A beteg korábban másik intézetben feküdt diétahiba kapcsán kialakult hányás és confusio tisztázására. Addig napi 2 × 80 mg gliciazidot, metforminból 3 × 850 mg-ot szedett, s idült obstruktív légúti betegsége miatt napi 10 mg prednisolont, továbbá hypertoniája kezelésére napi 15 mg lisinoprilt. Előzményében operált hólyagcarcinoma szerepelt még. 101/77 Hgmm-es tenzió mellett beszűkült veseműködést, 1,3 mmol/l-es vércukrot, életkorának megfelelő agyi atrophiát (CT-vel) találtak. Hypoglykaemizáló szereit leállították, többi gyógyszerét is redukálták, zárójelentésén feltűnően nagy betűkkel jelölték meg, hogy ne szedje tovább az antidiabeticumokat.

Egy héttel később elesés kapcsán került a szerzők intézetébe. L-dopakezelésre jól reagáló Parkinson-betegség mellett 5,6–6,5 mmol/l-es éhomi cukorszinteket mértek nála, a mentális vizsgálat „Abreviated Mental Test" segítségével normális tartományba eső értéket mutatott, viselkedését kifogástalannak tartották. Zárójelentésén ismét hangsúlyozták, hogy nincs szüksége antidiabeticumokra.

Kilenc nappal később vették fel ismét, immár utoljára. Eszméletlen állapota többórás volt, a vénás vér cukortartalma 1,2 mmol/l volt. Az előzményi adatok tisztázása során kiderült, hogy otthoni orvosa (a család kérésére??) újból felírta számára a zárójelentéseken eltiltott antidiabeticumokat. A beteget az eszméletlen állapotból kihozták, a fenti mentális tesztvizsgálat ekkor súlyos károsodásra utalt már, s a beteg annyira agresszívvé vált, hogy szedálni kellett. Az agyi CT változatlan képet mutatott az elsővel összehasonlítva, az L-dopát elhagyták, de a beteg állapota nem javult, s felvétele után 34 nappal bronchopneumoniában meghalt.

A szerzők 10 pontban összefoglalva írják le azokat a kockázati tényezőket, amelyek hypoglykaemiára hajlamosítanak, ezek majdnem mind megtalálhatók voltak a betegnél, s az otthoni orvos figyelmetlensége vezetett végül a beteg irreverzíbilis agyi károsodásához.

Iványi János dr.

A pseudohypoglykaemia oka. Rushakoff, R. J., Lewis, S. B. (Univ. of Calif., P.O. Box 1616, San Francisco, CA 94143, USA): Diab. Care, 2001, *24*, 2157-2158.

Egy 44 éves fehér férfi kórelőzményében myasthenia gravis, hypothyreosis, epilepszia és Raynaud-tünetcsoport szerepel. Gastroenteritis során az ujjbegyből vett vérből „alacsony" vércukorszintet határoztak meg. Ugyanekkor a vénás vérből meghatározott cukorérték, a C-peptid- és az inzulinszint normális volt. Biztonság kedvéért a beteget ellátták „One Touch" glukométerrel, és gyakori vércukor-ellenőrzést kértek tőle. A mérések 30–40 mg/dl értékeket mutattak (1,7–2,2 mmol/l), de a páciens időnkénti fáradtságérzése, izzadása nem volt összefüggésbe hozható az általa mért alacsonyabb cukorértékekkel. Újabb részletes endokrinológiai ellenőrzés sem talált kórosat, biztonság okáért a vizeletet is megnézték esetleges sulfanylurea-ürítés gyanúja miatt – ugyancsak negatív eredménnyel.

Ezután másfajta glukométereket is használatba vettek, s nem csak ujjbegyből, hanem az alkarból és vénás vérből is meghatározták több alkalommal a cukorszintet, s végül standard laboratóriumi módszerrel is.

Az ujjbegyből vett vérminták (étkezések előtt és után) konzekvensen alacsonyabb cukorszinteket mutattak 38–56 mg/dl-es értékekkel. Ugyanekkor az alkarból vett vérminták 73–83 mg/dl-es cukorszinteket mutattak. A laboratóriumba ugyanezen vérmintákból is küldtek, valamint vénás vérből is. A vérvételek azonos időpontban és az étkezések figyelembevételével történtek. A laboratórium által meghatározott cukorérték lényegtelen eltérést mutatott a vénás vérből történt glukométeres értéktől: 86 mg/dl vs. 88 mg/dl (4,8, ill. 4,9 mmol/l).

Ilyenformán bebizonyosodott, hogy a páciensnek nem voltak valódi hypolgykaemiái s az ujjbegyből mért alacsony értékek a Raynaud-jelenségre voltak leginkább visszavezethetők.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Microprolactinoma transsphenoidalis eltávolítása utáni hyperprolactinaemiás relapsus: a hosszan tartó nyomon követés tanulságai. Thomson, J. A., Gray, C. E., Teasdale, G. M. (Gray C. E. = Endocrin Unit, Dept. of Clin. Biochem., Glasgow Royal Infirmary, Glasgow G4 OSF, Scotland, Anglia): Neurosurgery, 2002, *50*, 36-40.

A microprolactinomák kezelésével kapcsolatos vélemények nem egységesek, vannak a gyógyszeres kezelésnek és a sebészi eltávolításnak egyaránt hívei és ellenzői. Ez utóbbiak azt állítják, hogy a sebészi eltávolítás után gyakoribbak a relapsusok.

Ehhez a kérdéshez, illetve a véleményhez szolgáltatnak jelen közleményükben újabb információkat a skóciai szerzők. Közülük *Teasdale* volt az, aki évtizedeken át 44 beteget operált transsphenoidalis behatolásból, s a betegek sorsát munkatársaival együtt 10 éven át kísérte figyelemmel. A tapasztalatokról 1994-ben számoltak be.

Betegeik nyomon követését tovább folytatták, és a mostani közleményükben 8 olyan beteg sorsát elemzik 15–21 éven át, akiknek a műtét után 2–10 évvel hyperprolactinaemiával járó relapsusuk lett.

A műtét idején valamennyi betegük még gestatiós korban volt, s az előzetes menstruatiós zavarokat 1 beteg kivételével a műtét rendezte. Három operált beteg szedett éveken át bromocriptint, 1 beteg thyroxinkeze-

lésre szorult. Öt beteg a műtét után 1–4 évvel szült.

A műtéttel az előzetesen többszörösen emelkedett prolactinszint (normálisnak 500 mU/l-t vettek) valamennyi betegben a normális értékre csökkent, majd valamennyiüknél újból megemelkedett, függetlenül attól, hogy a relapsus időben mikor következett be. Két betegnél a relapsus tartósnak bizonyult, közülük a legelsőnél MRI-vizsgálat a sinus cavernosus tumorát fedte fel. Két betegnek a műtét után 6–8 évvel lett ismét hyperprolactinaemiája, másik két betegnek a műtét utáni terhesség befejeztével alakult ki rövid időre hyperprolactinaemiája, közülük az egyiken hypothyreosist is észleltek, ő szorult thyroxinkezelésre.

A betegek hosszan tartó nyomon követése során nem lehetett visszakövetkeztetni arra, hogy kiknél lehetett volna előre megmondani a hyperprolactinaemiás relapsust. A közleményhez 4 hozzászólást is közöltek, *Ciric, I. S.* úgy nyilatkozott, hogy azok relapsusa várható elsősorban, akikben a műtét után nem csökkent minimálisra a prolactinszintjük.

Iványi János dr.

Képalkotó eljárások

MR-coronarographia a coronariaszűkület kimutatásában. Kim, Y. W., Danias, P. G., Stuber, M. és mtsai (Cardiovascular Division, Department of Medicine, Harvard Medical School, USA): N. Eng. J. Med. 2001, *345*, 1863.

A szerzők az MR-coronarographia pontosságát vizsgálták prospektív, multicentrikus tanulmányban. A képalkotás a diastole közepén történt, 1,5 T készülékkel, a Stuber-protokoll szerint. MR-coronarographia 7 centrumban, 109 betegnél történt, ezt követően két héten belül a hagyományos coronarographiát is elvégezték. Az MR-coronarographiákat két orvos véleményezte, akik a klinikumot és a hagyományos coronarographia eredményét nem ismerték. Hét coronariaszegmentumot elemeztek: bal főtörzs, bal leszálló ág (LAD) proximalis és középső szegment, bal circumflexa két szegmentje, jobb coronaria két szegmentje. A képminőséget 1–4-ig pontozták (rossz-kiváló). Ha a képminőség 2–4 volt, a coronaria állapotát háromfokozatú skálán jellemezték (nincs elváltozás, minimális elváltozás, klinikailag szignifikáns elváltozás). Minden érre és minden betegre meghatározták a szenzitivitást, specificitást és a pontosságot. Az MR-coronarographia átlagos scannelési ideje 70 perc volt.

A statisztikai analízis 759 coronariaszegmentről történt. Ezek közül 636-ot (84%) lehetett MR-coronarographiával ábrázolni. Legritkábban a bal circumflexa ág (68%), leggyakrabban a jobb coronaria proximalis és középső szakasza ábrázolódott (93%). A képminőség átlaga 2,6 ± 0,7 volt. A coronarographia során ábrázolódott 94 szignifikáns szűkület közül 78 (83%) volt megjeleníthető MR-vizsgálattal. Az MR-coronarographia szenzitivitása 93%, specificitása 42%, pontossága 72% volt. A pozitív prediktív érték 70%, a negatív prediktív érték 81%. A magas negatív prediktív érték alapján a későbbiekben az invazív vizsgálat elkerülhetővé válhat.

Az MR-coronarographia 93%-ban detektálhatja a coronariabetegséget. A bal circumflexa artéria rosszabbul ábrázolható, de ezen ér izolált elváltozását csak 4%-ban találták. Ezen ér vizsgálatának alacsony pontossága megegyezik a más tanulmányokban találtakkal. Ennek valószínű oka a kis keresztmetszet és a hátsó lokalizáció, ami alacsonyabb jel-zaj arányt okoz.

Egyéb minimálisan invazív képalkotó technikákat is alkalmaznak az utóbbi időben. Az electronbeam komputertomográfia szenzitív módszer a coronariameszesedés kimutatására. A legújabb tanulmányok alapján a multislice CT-kontrasztanyag használatával 70–80%-os diagnosztikus pontosságú. Az MR előnye a CT-vizsgálattal szemben az ionizáló sugárzás hiánya, a kontrasztanyagadás szükségtelensége, valamint az, hogy a vizsgálat során légzésvisszatartás nem szükséges.

Az MR-coronarographia azon betegcsoport számára lehet reális alternatíva, akiknél súlyos bal kamrai systolés dysfunctio jelentkezik myocardialis infarctus nélkül. Ennek hátterében állhat súlyos coronariabetegség vagy nem ischaemiás cardiomyopathia. A hagyományos terheléses vizsgálatok ezek közt ritkán tudnak differenciálni, gyakran van szükség diagnosztikus coronarographiára. Noha a tanulmány ezt nem vizsgálta, úgy tűnik, hogy az MR-coronarographia differenciálhat a két ok közt, így a hagyományos angiographia elkerülhető azoknál, akiknél az MR coronariabetegséget nem igazolt. Meg kell ugyanakkor említeni, hogy az MR-angiographia a coronariaszegmentek 16%-át képtelen volt ábrázolni.

Rostás Tamás dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Kaposi-sarcoma-asszociált herpesvírus szeroprevalenciája szelektált német betegekben: különböző tesztrendszerek értékelése. Preisner, W. és mtsai (Inst. Med. Virology, J. W. Goethe Univ. Hospital, Frankfurt am Main, Németország): Med. Microbiol. Immunol., 2001, *190*, 121-127.

A Kaposi-sarcoma-asszociált herpesvírus, a HHV-8, a Kaposi-sarcoma valamennyi formájának ágense, így az 1872-ben Kaposi által leírt klasszikus formának, mely többnyire idősekben jelentkezik és a Balkánon, valamint a mediterrán országokban gyakori; ugyanígy az afrikai endémiás formáért, melyet a HIV-epidemia előtt évtizedekkel leírtak, és egyike a leggyakoribb daganatos megbetegedéseknek; továbbá az iatrogén típusnak, mely a transzplantátumok recipiensei között jelentkezik, főleg abban a csoportban, mely hajlamos a klasszikus formára; amely spontán regresszióba kerül, amint az immunfunkciók helyreállanak. Végül ágense az epidemikus típusnak, melyet először 1981-ben észleltek fiatal homoszexuális férfiakban.

A szerzők 603 szérummintát vizsgáltak 12 beteg-, ill. kontrollcsoportból HHV-8 antitestekre. Az egyik módszer immunfluoreszcenciás teszt volt, mely a HHV-8 látens antigénjeire irányult. A másik egy ELISA-próba volt, és a HHV-8 nukleáris antigénje és K8.1 proteinje ellen irányuló antitesteket mutatta ki. A kontrollvér-donor csoportban mindkét módszerrel alacsony szeroprevalenciát mutattak ki (IF 3%, ELISA 2%), s ez megfelelt más nyugat-európai országok adatainak. A legmagasabb szeropraevalencia Kaposi-sarcomában szenvedő betegekben mutatkozott (mindkét módszerrel 100%). Ezt követte a HIV-fertőzöttek, de Kaposi-sarcomában nem szenvedő férfi betegek csoportja (23,3%, ill. 17,8% ELISA-val), nők esetén a szeropraevalencia 15,7% és 13,7% volt. A két alkalmazott módszer korrelációja 91,2%-osnak bizonyult. Az autoimmun betegségben szenvedők kivételével nem észleltek szignifikáns szintű nem specifikus HHV-8 immunválaszt azoknál, akik Epstein–Barr-vírussal vagy HHV-6-tal szemben rendelkeztek antitestekkel.

Kétyi Iván dr.

A *Staphylococcus epidermidis*-biofilm expressziós típusainak összefüggése a poliszacharid intracellulá-

ris adhezinszintézissel: az *ica*ADBC genotípustól független faktor részvétele. Rohde, H. és mtsai (Inst. Med. Mikrobiologie und Immunologie, Universitäts Klinik. Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Németország): Med. Microbiol. Immunol., 2001, *190*, 105-112.

Az elmúlt években fontos patogénekként ismerték fel a koaguláz negatív Staphylococcusokat, elsősorban a *S. epidermidis*t. A fertőzések tipikusan a szervezetbe implantált orvosi eszközökkel kapcsolatosak. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy ez a szelektív patogenitás annak tulajdonítható, hogy a *S. epidermidis* törzsek jelentős része makroszkóposan látható biofilmet alkot a polimer idegen testeken.

A biofilmképződés első lépésében különböző faktorokkal a mikroba szoros adhézióba lép a felszínnel. A második fázisban intercelluláris adhézió is kialakul a bőséges exopoliszacharid-termelés következtében, mely döntően béta-1,6-glukózaminból áll, deacetilált aminocsoportokat, szukcinátot és foszfátreziduumokat tartalmazva. Az intercelluláris exopoliszacharid (PIA) termelésért az *ica*ADBC gének kódolta proteinek felelősek.

A szerzők 70 *S. epidermidis* izolátum biofilmképző képességét vizsgálták *in vitro*. A törzsek 73%-a pozitív volt biofilmképzés tekintetében, de az *ica* gének jelen voltak a negatív törzsekben is, amit a szerzők regulációs zavarokkal, ill. környezeti faktorok befolyásával magyaráznak.

[Ref.: Furcsa paradoxona az orvostudomány technikai fejlődésének, hogy mind gyakrabban kerülnek beültetésre fém-, műanyag eszközök. Az ezeken megtelepedő és biofilmet képező mikrobák fertőzési gócokat képeznek. Az elkerülés elemi módja a sterilitás maximális betartása, ami csaknem lehetetlen katéter, vagy bőrön keresztül bevezetett eszközök (például vénás kanül) esetében. Van néhány híradás olyan megoldásról, melynek során a műanyag polimer előállítása során építenek a műanyagba lassan felszínre kerülő antibakteriális anyagot.]

Kétyi Iván dr.

Nefrológia

***Serratia liquefaciens* bacteriaemia kontaminált erythropoetin-alfa adását követően egy amerikai hemodialízis centrumban.** Grohskopf, L. és mtsa (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA): N. Engl. J. Med., 2000, *345*, 922-923.

A közlemény szerzői 1999 nyarán bő egy hónap leforgása alatt 10 *Serratia liquefaciens* bacteriaemiát (pozitív hemokultúra) és 6 pyrogen reakciót (T. 38 °C) észleltek egy hemodialízis centrumban. A kezelések körülményeit számítógépes statisztikai úton, multivariációs modell (Stata software, version 6.0) felállításával elemezték. Kizárható volt a vízelőkészítő rendszer és a dialízissel kapcsolatos asepticus technika hibája. Az analízis eredményeként kiderült, hogy a lázas betegeket a délutáni, esti műszakban kezelték, és valamennyien 4000 E feletti erythropoietint (EPO) kaptak. Az állomáson egyszerhasználatos, 1 ml-es 10 000 E-t tartalmazó, tartósítószer nélküli fiolákat használtak. Az első műszakban egy-egy fiolát a betegeknek rendelt EPO-dózisok szerint többször is pungáltak, majd ezeket hűtve tárolták. A további dialízismműszakok betegei számára – költségtakarékossági okból – a már használt fiolák alján lévő maradék mennyiségeket szívták össze.

A régióban lévő 103 más dialíziscentrumot vizsgálva 71 állomás szolgáltatott adatot az EPO-adás technikájáról, 58 helyen használtak tartósítószer nélküli preparátumot, 45 centrumban rutinszerűen ezeket többször is pungálták.

Mikrobiológiai szűrővizsgálatokkal a *S. liquefaciens*t kimutatták az üres fiolákból, az infekció azonban az állomáson használt folyékony kézmosószappan tartályából eredt, melyet tisztítás nélkül csak rendszeresen utántöltöttek. Gélelektroforezissel végzett DNS-tipizálással igazolták, hogy a személyzet exogén módon kontaminálta az EPO-fiolákat az ismételt punkciók kapcsán. Egyszerhasználatos szappantárolók és konzerválószert is tartalmazó EPO-készítmény bevezetése után további infekciót nem észleltek.

A vizsgálat nyomán az EPO-gyártó cég körlevélben hívta fel a dialízisszolgáltatók figyelmét az egyszerpungálható kiszerelésű készítmények rendeltetésszerű felhasználására a hasonló epidémiák elkerülése érdekében. Amennyiben több beteg részére szándékoznak az adott fiolából EPO-t felszívni, konzerválószert tartalmazó készítményt kell használni.

Mácsai Emília dr.

Onkológia

A mellrák gyógyításának megkérdőjelezése. Crown, J. (St. Vincent's Hospital, Dublin, Írország): Lancet, 2000, *355*, 1828-1829.

Az alábbi referátum John Crown cikkét foglalja össze, amit The Lancet folyóirat március 18-i számában megjelent cikkre válaszolva írt. Ez a korábban megjelent írás a Bezwoda-tanulmányt elemezte, amely a magas dózisú és a hagyományos kemoterápiát hasonlította össze magas kockázatú emlődaganatos betegek esetén.

A cikk szerzője szerint ezt a területet már sok megrázkódtatás érte, különféle negatív és kétértelmű, vaktában végzett tanulmányok által. További kétségeket vet fel szerinte az a csak pozitív eredményű vizsgálat, amit szintén Bezwoda végzett el, már áttétes betegeken. A szerző ezen cikkében további meglévő vizsgálatokat is elemez. Korábban négy összehasonlítást végeztek nagy dózisú és hagyományos terápia között, adjuváns terápia részeként. A vizsgálatok közül kettő példa nélkül állóan kevés beteg bevonásával készült. A harmadikban (*Berg, J.:* Proc. ASCO 1999, 2a) a betegek, akik az „alacsony dózisú" terápiában részesültek, csaknem háromszor annyi antraciklint és antimetabolit kemoterápiát és csak töredéknyivel kevesebb alkiláló szert kaptak, mint azok a betegek, akik az úgynevezett magas dózisú csoporthoz tartoztak. A negyedik tanulmány (*Peters és mtsai:* Proc ASCO 1999, *18*, 1a) nem volt egyértelműen értelmezhető a szokatlanul magas terápiával összefüggő halálozási arány miatt, és ebből adódóan ez egy idő előtti analízis volt. A tumorvisszatérés alacsonyabb volt abban a betegcsoportban, akik a magasabb dózist kapták, és valószínű, hogy ez a tanulmány pozitívnak bizonyul. Eddig három igazolható véletlenszerű tanulmányt végeztek betegeken, akiknek metastasisa volt. *Peters és munkatársai* (Proc ASCO 1996, *15*, 121.) beszámoltak arról, hogy magas dózisú kezelés jelentősen késlelteti a tumorrelapsust (néhány esetben teljesen meg is akadályozza), azokban a betegekben, akik remisszióban voltak hagyományos kemoterápiát követően. Hagyományos terápiát követően kialakult relapsus után véletlenszerű beválogatással azok a betegek, akik nagy dózisú kemoterápiát kaptak, gyakrabban kerültek remisszióba, túlélési számuk is magasabb volt.

Egy kisebb francia tanulmány szerint (*Lotz, J-P. és mtsai:* Proc ASCO 1999, *18*, 43a) magas dózisú terápia jelentős javulást eredményezett a progresszióban és nem szignifikáns javulást a túlélésben. Az összes különbség 5 év alatt eltűnt. A legtöbb áttéteket vizsgáló tanulmányban a szerzők leírják, hogy az egy ciklusú nagy dózisú terápia nem bizonyult eredményesebbnek a hagyományos

terápiával szemben (amelyet egyes esetekben folyamatosan maximum 2 évig is adtak) olyan betegek esetén, akik jól reagáltak a megelőző konvencionális terápiára. Ezért az az állítás, miszerint az eddig leírt adatok elegendőek a magas dózisú terápia eredményességének bizonyítására, emlőtumorok esetén kérdéses. A szerző szerint az is lehetséges, hogy az eddig közölt vizsgálatok csak a magas dózisú terápiák bizonyos megközelítéseit eredménytelenítik, pontosabban a késői intenzív terápiás modellt. Régóta vitatott, hogy az előbbi lényeges eltávolodást képvisel a hivatalos kuratív terápiától az egyéb tumorokban. *Bezwoda* mindkét tanulmányában kifejti, hogy a többszörös ciklusú magas dózisú kemoterápia alkalmazása javasolt, mint elsődleges gyógyszeres kezelés. Más szerzők szintén ezt a stratégiát javasolják, ezzel más tumorok esetén meglepően magas számban pozitív eredményeket elérve. Ezen kívül az is lehetséges, hogy a rákos sejtek reinfundálása saját szövetmintájú termékekkel veszélyezteti a magas dózisú terápia sikerét. Új technológiák majdnem rákmentes szövetminták lehetőségét kínálják.

A szerző végül összefoglalja a jelenlegi álláspontokat. Nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy azon betegek, akiknek metastaticus mellrákja van, csaknem 100%-a, valamint nagy rizikójú többszörös nyirokcsomó pozitivitású betegek 80%-a meghal annak ellenére, hogy a konvencionális terápia részlegesen eredményes volt. A szokatlanul magas számú remisszió magas dózisú terápia esetén hosszú idejű követés alatt ilyen kétségbeejtő stádium esetén bebizonyítja, hogy az alternatív magas dózisú terápiák kidolgozása nem csak ajánlott, hanem mindenképpen szükséges.

Papp Zsófia dr.

Pszichiátria

A krónikus fáradtság szindróma kezelése – áttekintő tanulmány. Whiting és mtsai (National Health Service Center for Reviews and Dissemination, University of York, York, Anglia): JAMA, 2001, *286*, 1360-1368.

A krónikus fáradtság szindróma (CFS) tünetei a fizikai és mentális fáradtság, fejfájások, alvászavarok, koncentrációs nehézségek, izomfájdalom, gyermekben és felnőttben egyaránt. A CFS elnevezés etiológiai vonatkozást nem tartalmaz, a CFS oka ismeretlen, bár számos immunológiai, virológiai, pszichológiai és neuroendokrin hipotézis született. Az irodalomban a CFS, a myalgiás encephalitis (ME) és a posztvirális fáradtság szindróma (PVFS), és az összes hasonló tünetcsoport együtt szerepel, ezért a CFS áttekintésébe utóbbiak is beletartoznak. A CFS diagnózisa laborteszt hiányában főként a beteg által elmondott tüneteken alapul. A két leggyakrabban (USA, Nagy-Britannia) használt definícióba beletartozik, hogy legalább 6 hónapig álljon fenn az elgyengítő fáradtság, funkcionális károsodással, és hogy a fáradtság és károsodás oka ne más azonosítható klinikai eltérés legyen. Az alkalmazott kezelési stratégiákban nincs megegyezés, ennek a rendszerező áttekintésnek a célja az volt, hogy felmérjék az összes elérhető, a különböző tünetekre, az izomfájdalomra, alvászavarra, affektív tünetekre és a fáradtságra kiterjedő beavatkozások hatékonyságát, amelyeket bármely kritériumoknak megfelelő CFS-ben alkalmaztak.

350 vizsgálatból az adatfeldolgozásba a randomizált kontrollált vizsgálatokat (RCT; n = 36) és a nem randomizált kontrollált vizsgálatokat (n = 8) vették be, melyeket validitáskritériumok alapján pontoztak. Az adatfeldolgozás kvalitatív analízissel történt. A vizsgálatokat aszerint osztályozták, hogy leírtak-e kezelési hatást (szignifikáns különbség a kezelési és a kontrollcsoport között), vagy más egyéb hatást a vizsgálat során. Vizsgálták az összefüggést a validitási pontszám, a kezelés időtartama, a diagnosztikus kritériumok és a beavatkozás eredményekre való hatása között, valamint a vizsgálatból való kieséseket és azok okait. A 44 vizsgálatban 38 különböző faktort használtak és különböző skálákat vagy mérőeszköz-típusokat használtak a beavatkozások hatékonyságának értékelésére, és megnehezítve a vizsgálatok eredményeinek szintézisét.

A vizsgált faktorok a következők voltak:

I. *Pszichológiai faktorok:* szorongás, kognitív funkció, depresszió, hangulat, pszichológiai állapotbecslés, betegséghiedelmek, stressz, megküzdő stratégiák, szociális támogatás.

II. *Fizikai faktorok:* aktivitás, rokkantság, feladatvégzés és munka, fáradtság, funkcionális képességmérés, myalgia, fájdalom, energia, bélmozgások, fizikális vizsgálat, pihenés, alvás, szédülés.

III. *Életminőség- és egészségi állapot faktorok:* klinikai állapotbecslés, munkaalkalmazottság, általános egészség, betegségsúlyosság, életminőség, gyógyulás, tünetmérések, betegelégedettség.

A 44 bevont vizsgálatban 6 különböző kategóriára osztották az alkalmazott 31 különböző beavatkozást:

1. kognitív és viselkedésterápiás módszerek,
2. immunológiai kezelések (globulinok, interferon stb.),
3. farmakológiai kezelések (hangulatjavítók, corticosteroidok, acyclovir, glantamin, növekedési hormon, selegilin),
4. kiegészítők (esszenciális zsírsavak, Mg, májkivonat stb.),
5. alternatív kiegészítő terápiák (homeopátiás készítmény, masszázsterápia, csontterápia, szociális támogatás),
6. egyéb beavatkozások (tanácsadás stb.).

A beavatkozás pozitív hatását valamely mérési faktorra 29 vizsgálatban (66%) mutatták ki, 18-ban (41%) találták, hogy a beavatkozás a betegek állapotában javulást okozott, 1-ben (2%) jelentettek negatív terápiás hatást. Három nagy adatbázisú, magas validitás-pontszámú RCT-ben a GET (lépcsőzetes feladatterápia) a kontrollcsoporttal összehasonlítva javulást eredményezett.

A fluoxetinnel kombinált kezelésnek nem volt hozzáadódó haszna. A 4 kognitív-viselkedésterápiát (CBT) alkalmazó RCT-ből háromban találták a kezelést pozitív hatásúnak, szintén magas validitással. Az egyik ilyen vizsgálatban 5 év utánkövetés során a javulás az egyes értékelt változókban megmaradt. 5 RCT becsülte az immunglobulin hatásait, 2-ben mutattak ki általános javulást (1-ben gyerekeknél), 2-ben valamely pozitív hatást, bár egyikben voltak fiziológiás változók, 2 kisebb, szegényes módszertanú RCT értékelte az interferont, egy talált általános javulást, és egy másik valamely pozitív hatást, bár ezek csak az immunológiai változókkal függtek össze.

Az immunológiai kezelési csoportokban néhány súlyos mellékhatást is feljegyeztek, szervezeti szintű tünetek, bőrkiütés, enyhe átmeneti májbetegség, az első infúzió okozta phlebitis. Az α-interferon-terápia mellékhatásai miatt 3 résztvevő vonta vissza a részvételt, 2-nek neutropeniája, egynek palpitatiója volt. Egy RCT-ben találták a hydrocortisont jó hatásúnak, és egy másikban is találtak pozitív hatást. Egy RCT-ben mutatták ki, hogy a NADH (nikotinamid-adenin-dinukleotid) jó hatású volt, és egy kontrollált vizsgálatban a selegilinnek volt néhány pozitív hatása. A többi gyógyszeres kezelés során nem találtak hatást.

A kiegészítő szerek alkalmazásakor két jól kivitelezett RCT esszenciális zsírsavról mutatott ki néhány pozitív hatást, egyben pedig általános

javulást észleltek. Az Mg-kiegészítőket egy jó minőségű RCT-ben találták javulást okozónak. Egy szegényesen kivitelezett RCT és egy kontrollált vizsgálat értékelte az általános kiegészítőket, az RCT egy pozitív hatást talált, a másik nem talált hatást. Egy kis RCT a májkivonatra vonatkozóan nem talált hatást. Az Mg-ról írtak le testszerte kiütést 2 résztvevőnél. A kiegészítő alternatív orvosi terápiákat két RCT-ben és egy kontrollált vizsgálatban értékelték.

A homeopátiás készítményekről leírtak néhány jó hatást, de nem elemezték statisztikailag az eredményeket. A masszázsterápiánál általános javulást írták le egy kis RCT-ben, és ugyanezt mutatta ki az osteoterápiáról egy szegényes minőségű kontrollált vizsgálat.

Az egyéb beavatkozások gyenge módszertani kivitelezésű, kis esetszámú vizsgálatok voltak részleges eredményekkel. A 3 hónapnál hosszabb időtartamú vizsgálatok nagyobb valószínűséggel mutatták ki a kezelés bármely pozitív vagy általános pozitív hatását. Statisztikailag nem volt szignifikáns összefüggés a kezelés időtartama és a kezelés kimenetele között. A diagnosztikus módszerek és a vizsgálatok kimenetele között statisztikailag nem volt szignifikáns összefüggés.

Az átlagos drop-out ráta az összes vizsgálatban 15% volt (412/2801 résztvevő), 13% a RCT-kben és 25% a kontrollált vizsgálatokban. A legmagasabb kiesési ráta a viselkedésterápiás beavatkozásokban volt. Az adatok általánosítását korlátozhatja, hogy a legtöbb beavatkozást csak 1–2 vizsgálatban értékeltek, néhány vizsgálatban speciális bevételi kritériumok voltak, és kevés információt adtak a beválasztottak kiinduló állapotáról.

A beavatkozás hatásának sokkal objektívebb mérése lehetne, hogy a résztvevők növelték-e a munkaóráikat, visszatértek-e dolgozni vagy az iskolába, vagy növelték-e fizikai aktivitásukat. Validált standard változásmérő eszközök szükségesek a CFS-ben használt beavatkozások kiértékeléséhez, hogy tekintetbe vegyük a betegség pervazív hatását. Az immunológiai és farmakológiai beavatkozásokat a leggyakrabban, a kiegészítő alternatív terápiákat a legritkábban vizsgálták. Mivel a CFS hosszú ideig tartó betegség, ésszerű a megfelelő utánkövetés, a CFS nagy visszaesési valószínűsége miatt a követésnek legalább 6–12 hónapig kellene tartani a beavatkozási időszak vége után annak bizonyítására, hogy magának a kezelésnek és nem a betegséglefolyás természetesen bekövetkező fluktuációjának köszönhető a megfigyelt javulás.

Összefoglalva, limitált hatást mutattak az immunglobulint és a hydrocortisont alkalmazó beavatkozások, a kognitív és viselkedésterápiák (CBT, GET) pozitív eredményeket mutattak magas validitással, az immunológiai kategóriában az immunglobulin és a hydrocortison is mutatott valamely hatást, elégtelen volt a bizonyíték a másik 4 kategóriában (farmakológiai, kiegészítő és kiegészítő-alternatív és más beavatkozások). Az összes hatékonysággal kapcsolatos következtetés a vizsgálatok nem megfelelő módszertanával együtt értékelhető, további kutatások szükségesek standard eredménymérésekkel.

Linka Emese dr.

Stroke

Perindoprilre alapozott vérnyomáscsökkentő kezelés randomizált vizsgálata 6105, megelőzően stroke-on vagy átmeneti ischaemiás attackon átesett egyénben. PROGRESS Collaborative Group (Institute for International Health, University of Sydney, P.O. Box 576, Newton, NSW 2042 Ausztrália): Lancet, 2001, *358*, 1033-1041.

Bevezetés. A statisztikák szerint a stroke évente mintegy 5 millió emberéletet követel világszerte, és 15 millió azoknak a száma, akik nem fatális stroke-on esnek át. Ez utóbbi betegcsoportban igen magas az ismétlődő stroke gyakorisága: 5 éven belül e betegek 1/6-a újabb stroke-on esik át. A vérnyomás, mint rizikótényező szerepe a stroke kialakulásában hypertoniás és normotenzív egyénekben egyaránt bizonyított. Kevesebb adat áll rendelkezésre a vérnyomás és a visszatérő stroke kapcsolatáról. A PROGRESS-vizsgálat (perindopril protection against recurrent stroke study) célja az volt, hogy meghatározzák a vérnyomáscsökkentő kezelés hatását stroke-on vagy tranziens ischaemiás attackon (TIA) átesett hypertoniás és normotenzív betegekben. A vérnyomás csökkentésére ACE-gátló- (perindopril) és diuretikus (indapamide) kezelést alkalmaztak.

Betegek és módszer. A vizsgálatot 10 ország 172 centrumában végezték. Azok a betegek vehettek részt a vizsgálatban, akiknek az anamnézisében 5 éven belül stroke vagy TIA szerepelt, és a vizsgáló megítélése szerint ACE-gátló-kezelés más indikációja, ill. kontraindikációja nem állt fenn. A vérnyomás mértéke nem szerepelt a beválasztási kritériumok között, de a beteg belépése előtt ajánlott volt a nem kontrollált magas vérnyomás rendezése nem ACE-gátló vérnyomáscsökkentővel. A betegek egy négyhetes nyílt perindoprilkezelést követően a vizsgálat kettős vak periódusába léptek, ahol random módon perindopril monoterápiát, vagy perindopril és indapamide kombinált kezelést vagy placebót kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontja a fatális vagy nem fatális stroke kialakulása volt. Másodlagos végpont volt a halálos kimenetelű vagy rokkantsághoz vezető stroke, az összes major vascularis esemény, az össz-, ill. a stroke-kal összefüggő mortalitás, ill. a kórházi kezelés gyakorisága.

Eredmények. 7121 potenciális résztvevő közül 1016 nem került be a vizsgálatba. A visszavonás leggyakoribb okai a szédülés vagy hypotonia, köhögés vagy intolerancia gyanúja és a beteg döntése voltak. 6105 beteg került be a kettős vak fázisba: 3051 kapott aktív kezelést és 3054 placebót. Az aktív kezeltek közül kombinált kezelést kapott 58%, perindopril monoterápiát 42%. Az aktívan és placeboval kezelt csoport jellemzői jól megfeleltek egymásnak. Az átlagos követési idő 3,9 év volt (11 893 betegév az aktívan kezelt csoportban és 11 889 betegév a placeboval kezelt csoportban), ezen időszak alatt 727 stroke következett be: 307 (10%) az aktív csoportban és 420 (14%) a placebocsoportban, ami 28% relatív rizikócsökkenést jelent. A haemorrhagias stroke esetén az aktív kezelés rizikócsökkentő hatása 50%, ischaemiás stroke esetén 24% volt. Az aktív csoportban 26%-os relatív rizikócsökkenést találtak a major vascularis eseményekben, ezen belül 38%-os csökkenés volt észlelhető a nem halálos myocardialis infarctus esetén. A két csoport halálozásában nem volt szignifikáns különbség. Az aktív csoporton belül szignifikánsan nagyobb volt a kombinált kezelés rizikócsökkentő hatása az összes stroke, ill. a major vascularis események vonatkozásában is. Az aktív kezelés rizikócsökkentő hatása hasonló mértékű volt a hypertoniás és a normotenzív betegcsoportban.

Megbeszélés. Az eredmények egyértelműen igazolták a perindoprilre alapozott vérnyomáscsökkentő terápia rizikócsökkentő hatását az ismétlődő stroke vonatkozásában. Jelentős megállapítás, hogy ez az előnyös hatás a normotenzív betegek esetében ugyanolyan mértékben érvényesül. A major vascularis eseményekben megfigyelt 26% rizikócsökkenés jelentősen meghaladja a korábbi, főleg diuretikumra és béta-receptor-blokkoló terápiára alapozott vizsgálatok

alapján várt mértéket. Ez arra utal, hogy az ACE-gátlóknak a vérnyomáscsökkentésen túl valamilyen plusz hatásuk is van. A kombinált kezelésben, ill. monoterápiában részesült betegcsoport közötti jelentős különbség azt igazolja, hogy a terápiás hatékonyságot az elért vérnyomáscsökkenés mértéke határozza meg.

A vizsgálatban alkalmazott kezelés a betegek széles rétegében biztonságos és hatékony volt, függetlenül a vérnyomástól és a korábbi cerebrovascularis esemény típusától. Stroke lezajlását követően a kezelőorvos megítélése alapján választott időpontban, minél előbb javasolt a kombinált kezelés megkezdése.

[Ref.: A PROGRESS-vizsgálat valóban mérföldkőnek mondható, mivel ez az első vizsgálat, mely bebizonyította, hogy a perindopril alapú terápiával végzett vérnyomáscsökkentő kezelés jelentősen csökkenti egy újabb stroke rizikóját. Különösen fontos, hogy ez a rizikócsökkentő hatás normotenzív betegekben ugyanolyan mértékű volt. Kérdés, hogy ez az előnyös hatás más ACE-gátlóval elérhető-e, vagy csak a perindoprillel, melyről ismert, hogy vérnyomáscsökkentő hatása ellenére nem csökkenti az agy vérátáramlását. A vizsgálat eredményei alapján mindenesetre a perindopril alapú kombinált kezelés bátran javasolható stroke-on átesett betegeinknek.]

Farkas Katalin dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

Az antiretrovirális kezelésre adott HIV-szám válasz a kiindulási CD4+ sejtszámhoz és vírusmennyiséghez képest. Phillips, A. N. és mtsai (Dept. of Primary Care and Population Sciences, Royal Free University Collage Medical School, Rowland Hill Street, London NW3 2PF, Anglia): JAMA, 2001, *286*, 2560-2567.

A HIV-fertőzött betegek számára egészen a legutóbbi időkig tisztázatlan volt, hogy a vírusellenes kezelést azonnal a fertőzés felismerése után, vagy csak később, a CD4+ lymphocytaszám csökkenésekor és/vagy a plazmabeli vírusmennyiség (viral load) növekedésekor kell elkezdeni. Az AIDS-betegség kialakulásának esélye csekély 200/mm^3 CD4+ lymphocytaszám feletti és 10 000/mm^3 víruskópiaszám alatt. A korai terápia előnye az immunrendszer károsodásának megelőzése, a HIV-specifikus CD4+ sejtek számának megfelelő szinten maradása, a lymphoid szövetek épségének fenntartása és olyan, viszonylag magas CD4+ lymphocytaszám mellett jelentkező tumorok (lymphomák) kialakulásának megakadályozása, melyek rendkívül nehezen gyógyíthatók. A késleltetett terápia esetén kevesebb gyógyszer-mellékhatással számolhatunk, ritkább a gyógyszer-rezisztencia és sokkal jobb a beteg complience is.

A szerzők három nagy, európai klinikai vizsgálat alapján több, mint 3000 beteg adatait dolgozták fel a kezelés előtti CD4+ lymphocytaszám és vírusmennyiség, valamint az antiretrovirális kezelés hatására létrejövő klinikai, immunológiai és virológiai válasz szempontjából. Meglepő módon a statisztikai adatok feldolgozása után arra az eredményre jutottak, hogy a ma már korszerűnek számító hármas vagy négyes kombinációjú antiretrovirális (HAART) indító kezelés hatására ugyanolyan jó eredményeket értek el az alacsony (200/mm^3 alatt) és a magas (350/mm^3 felett) CD4+ lymphocytaszámmal rendelkező csoportnál egyaránt, tehát a betegek nagy részénél sikerült a plazma vírusmennyiségét 500/mm^3 alá csökkenteni. Eltérés csak azoknál a betegeknél mutatkozott, akiknél az induló vírusmennyiség 100 000 kópia/mm^3 felett volt, mert náluk a megfelelő virológiai választ csak hosszabb idő alatt lehetett elérni.

Az eredményeknek több hasznos klinikai vonatkozása is van, hiszen lehetővé teszi a kezelőorvos számára, hogy a beteg szempontjából fontos tényezőket (életkor, adherencia, hosszú távú gyógyszer-mellékhatások) is figyelembe vegyen a kezelés elindításakor. Ugyanakkor biztosíthatja a beteget, hogy a később elkezdett hatékony antiretrovirális terápia szinte ugyanolyan hatékony lehet, mint a korai kezelés. A vizsgálat hiányossága volt, hogy nem vette figyelembe a betegek klinikai állapotát a kezelés megkezdésének idejében, valamint az, hogy nem volt egységes virológiai end-point (a mai korszerű teszteknél 50/mm^3 szérumbeli vírusmennyiség a kimutathatóság határa), ezért a kezelés ideje alatt jelentkező opportunista fertőzések és tumorok, valamint a halálozás valójában nem volt összehasonlítható a korai és a késői kezelési csoportoknál.

Lieber Zsuzsa dr.

Szervátültetés

Májtranszplantáció: a jelen helyzet és új törekvések a májpótlásra. Keeffe, E. B. (Stanford University Medical Center, 750 Welch Road, Palo Alto, California 94304-1509, USA): Gastroenterology, 2001, *120*, 749-762.

Az összefoglaló dolgozat áttekinti a májtranszplantáció fejlődését és jelenlegi helyzetét, a donorhiány problémáját, az alapbetegség recidívájának kérdését, az újabb immunszuppressziós és műtéti stratégiákat.

Az orthotop májtranszplantációt ma az előrehaladott májbetegségek sokkal koraibb szakában is végzik, mint eredetileg. A beavatkozás hatékonysága, sikeressége a 70-es évektől napjainkig jelentősen javult, az egyéves túlélési arány ma 85–90%.

Az immunszuppresszió fejlődésének szakaszai. Az első periódusban prednisolon + azathioprin képviselte az immunszuppresszív kezelést, 1966-tól alkalmaztak antilymphocyta globulint is. A fordulat éve 1980., a cyclosporin (calcineurininhibitor) felfedezése: ezt követően a hármas kombináció hatására 30%-ról 70%-ra nőtt az ötéves túlélés. 1989: a tacrolimus (FK 506) bevezetése tovább növelte az egyéves túlélési arányt, kevesebb lett a steroidrezisztens akut rejectio, csökkent a CD3-antitest, illetve a steroidigény. A monoklonális CD3 antitest később háttérbe szorult, az EBV-, CMV-infekció átvitele és a lymphoproliferativ betegség kockázata miatt.

Miután az újabb immunszuppresszív szerek (a rapamycin és a mycophenolat mofetil, valamint az interleukin-2-receptor (IL-2r) elleni monoklonális antitestek) a vesetranszplantációban sikeresek lettek, alkalmazásuk a májátültetésben is megkezdődött.

A további haladásban a koraibb stádiumban végzett műtét, a venovenosus bypass, a minimálisra redukált vérigény (átlagosan kevesebb mint 10 E és 30%-ban transzfúzió nélküli műtétek!), a biliaris komplikációk 5–10%-ra való csökkenése, a rejectio korai diagnosztikája és terápiája, hosszú távon a corticosteroid kiiktatása, a műtét után az infekciók profilaktikus antibiotikus kezelése bizonyult jelentős tényezőnek.

A jelen helyzet. A májtranszplantáció célja: meghosszabbítani az életet, javítani az életminőséget és optimálisan felhasználni a rendelkezésre álló lehetőségeket. Leggyakoribb indikációk: gyermekekben: biliaris atresiák, alfa-1-antitripszin-hiány, felnőttben: HCV és alkohol okozta cirrhosis, cholestasisos májbetegségek (PBC, PSC), autoimmun hepatitis, HBV-cirrhosis, haemochromatosis, Wilson-kór, hepatocellularis carcinoma (HCC), akut májelégtelenség (paracetamol, amanita phalloides).

Kulcsfontosságú az időzítés: a transzplantáció eredményessége nagyban függ a jó betegkiválasztástól és attól, hogy a műtétre ne túl késői szakban kerüljön sor. A probléma, hogy egyre több a várólistán levő beteg, egyre nagyobb a várólistán levők között a meghaltak száma és nagyobb arányba kerülnek műtétre a súlyosabb állapotban levők.

Transzplantációs listára akkor kell tenni a beteget, ha a műtét nélkül az egyéves túlélés valószínűsége 90% alá esik. Ugyanakkor lényeges, hogy a műtétre még akkor kerüljön sor, amikor nem alakult ki a sokszervi-elégtelenség (multiorgan failure), ami csökkenti a posztoperatív túlélés esélyeit és növeli a költségeket. A listára felvétel Child B és C stádiumban (7 feletti Child-score esetén) indokolt, ha a műtét utáni várható ötéves túlélés az 50%-ot meghaladja.

Valójában azt kell(ene) preferálni, akinek várhatóan a legjobban fog használni a műtét. Az érvényben levő történelmi séma ezzel ellentétes, mivel ma a transzplantációra mindig az a legsúlyosabb állapotú beteg kerül, aki legrégebb óta van a listán. Az ellentmondás tehát ma sem megoldott.

Kontraindikációk: Abszolút ellenjavallt a műtét súlyos szisztémás betegségekben, nem kezelt infekciókban (sepsis!), előrehaladott szív- és tüdőbetegségekben, súlyos veleszületett rendellenességekben, extrahepaticus malignus betegségek, metastaticus daganatok esetén, gyógyszerabususban, aktív alkoholizmusban és AIDS-ben. Kompenzált cirrhosisban (Child A 5-6) a műtét még nem indokolt. Anatómiai abnormalitás is kizárhatja a transzplantációt. *Relatív kontraindikáció* a HBV-replikáció, a vena portae thrombosis, a pszichiátriai rendellenesség. A 60 év feletti életkor nem tekinthető kontraindikációnak.

Donorszelekció és a donorhiány problémája. Donorként általában agyhalált szenvedett, 60 évnél fiatalabb koponyasérültek szerepelnek. Kritérium, hogy a transzplantálandó szervnek megfelelő maradjon az oxigenisatiója, ne legyen fertőzött (HBV, HCV, CMV, HIV), és AB0-kompatibilis legyen a donor vércsoportja. Májátültetésnél a HLA-azonosság nem kötelező.

Ma a transzplantáció legnagyobb problémája a donorhiány. A műtétek többsége cadaver donorok révén történik, a donorszám/millió lakos/év a legjobb indikátora egy ország transzplantációs aktivitásnak. (Az USA-ban ez 19–20/millió, Spanyolországban 25/millió, Olaszországban 10/millió). Az igény egyre nagyobb, az indikációk száma nőtt, a kontraindikációké csökkent. A várólistára kerülők száma folyamatosan emelkedik, ugyanakkor a transzplantálható májak száma korlátozott marad: egyre inkább nő a szakadék a potenciális recipiensek és a rendelkezésre álló transzplantálható májak száma között. Nem csak a várólistára kerülők száma, hanem a várólistán levők halálozása is megnőtt. Az Egyesült Államokban az évente májtranszplantáción átesettek száma napjainkban 4000 körül van, 2000 novemberében 16 000 beteg volt várólistán. A felajánlott donor májak száma évente 4500, ebből általában kb. 500 nem kerül beültetésre, mert alkalmatlan. Az USA-ban a várólistán levők közül évente 1500–1700 beteg hal meg. 1988–1997 között a donorok és transzplantációk száma 2,4-szeresre, a várólistára kerültek száma 15,6-szorosra, a várólistán meghaltak száma 5,8-szorosra nőtt.

A rendelkezésre álló szervek jobb felhasználásának problémája: a felajánlott szervek átlagban 10%-át nem fogadják el, mert azt nem tartják megfelelőnek. A „marginális máj" kérdése: többet lehetne felhasználni, mint amit felhasználnak? Idősebb emberektől vagy steatosisos donoroktól származó szerveket, anti-HBc pozitív egyéntől HBV-pozitívnak, HCV pozitív donortól HCV pozitív recipiensnek történő májtranszplantációk reális lehetőségét is keresik. Az ún. split műtét esetén egy donormáját két recipiens számára használnak fel, ezáltal megkétszereződhet a transzplantációk száma ugyanazon donorszám mellett.

Élő donorból májszegmentet először 1988-ban transzplantáltak: felnőtt májat gyermekbe ültettek. A potenciális donoroknak viszonylag kis százaléka alkalmas. A műtét tervezhető, de csak ritkán kivitelezhető. A graft túlélése ideális (nincs fertőzés, időzített elektív a műtét, rövid ischaemiás szak). A donor kockázata: 10–13%-ban súlyos komplikáció léphet fel és 0,5% a műtéti mortalitás. (Eddig legalább két élő donor halt meg).

Az immunszuppresszió stratégiájának fejlődése. A rejectio gátlását szolgáló immunszuppresszív kezelés metilprednisolon, cyclosporin vagy tacrolimus és azathioprin kombinációval történik. Ma a korai poszttranszplantációs szakaszban az ún. indukciós terápia nagy dózis iv. corticosteroid, ugyanekkor kezdhető a cyclosporin (Sandimmun) vagy tacrolimus (FK 506) adása, ami majd a fenntartó kezelés alapja is lesz az azathioprin (Imuran) mellett. A tacrolimus (FK-506) az akut rejectiót jobban kivédi, a cyclosporinhoz hasonlóan nephrotoxicus, de nem myelotoxicus. Hatásmechanizmusa az IL-2-szintézis gátlása.

A tartós immunszuppresszió megnöveli az opportunista fertőzések veszélyét.

Új gyógyszeres lehetőségek között említhető a mycophenolat mofetil (Cellcept): inozin-monofoszfát-dehidrogenáz-inhibitor: a purinszintézist gátolja. Azathioprin helyett a hármas kombinációban használják. Rapamycin (Sirolimus) hasonlít a tacrolimushoz: az IL-2-mediált szignáltranszdukciót gátolja. Mellékhatásai: hyperlipidaemia, leuko- és thrombocytopenia, aphthák, ízületi panaszok. Az IL-2-receptor elleni antitestek (Baxiliximab, Daclizumab) hasznosak lehetnek, ha például a cyclosporin mellékhatása miatt nem adható.

Toleranciaindukció: reális cél, de nem megoldott, bár olyan közlés is megjelent, hogy a májtranszplantáción átesettek 28%-ában lehetséges volt elhagyni az immunszuppressziót. Transzplantáció után 4–6 hónappal, ha nem autoimmun májbetegség miatt történt a műtét, ha nem volt rejectiós epizód és ha normálisak a májpróbák, fokozatosan megkísérelhető a steroid elhagyása.

Xenotranszplantáció: állati eredetű szervek, szövetek emberbe történő átültetése. Előnyei: a donorszám korlátlan, bizonyos emberi betegségek az állagból nyert szervben valószínűleg nem recidiválnak (például autoimmun kórképek, hepatocellularis carcionoma), a donor már ismert, így módosítható, a műtét tervezhető. A xenotranszplantátum áthidaló szervként is funkcionálhat, amíg végleges allotranszplantáció kivitelezhetővé válik (ez viszont két műtétet tesz szükségessé). Xenotranszplantációra a sertés látszik a legmegfelelőbbnek: asepticus körülmények között tenyészthető, genetikai manipulációk terén már vannak tapasztalatok, törpeméretű állatok kialakíthatók.

A xenotranszplantáció azonban több területen is problematikus: Immunológiai reakciók: Hiperakut rejectio – az emberben keringő xenoreaktív természetes antitestek a sertés érrendszerének antigenjeivel (gala1-3Gal oligoszacharidokkal) reagálnak, komplementet aktiválnak és súlyos endothelkárosodást, azonnali endothelitist okoznak. *[Ref.: a védekezés egyik módja a recipiens véréből Gal-oszlopon való szűréssel eltávolítani a természetes antitesteket, vagy a donort módosítani: a Gal-expressziót csökkenteni a transzferáz gén módosításával vagy az emberi komplementgátló decay accelerating factor (DAF) gén sertésbe való beültetésével. A 2002. év tudományos szenzációja a klónozással létrehozott olyan sertés, amelyekből „kiütötték" (knockout) a galactozil transzferáz gént.]*

A késői xenograftrejectio (delayed xenograft rejection) a szervátültetés után néhány nappal kifejlődő akut vascularis reakció, a transzplantált szervben macrophagok infiltrációja, thrombocytaaggregatio, fibrinlerakódás, endothelsejt-aktiváció észlelhető. Ez intenzív immunszuppresszióval akadályozható meg.

Infektológiai probléma az állati eredetű fertőzések (xenozoonozisok) átterjedésének kockázata.

Végül, de nem utolsósorban etikai kérdések is felvetődnek. *[Ref.: A Hetilapban 2000,* 141, *2759-2765. a xenotranszplantációról* Igaz P. *kitűnő áttekintést adott.]*

A hepatocytatranszplantáció az örökletes anyagcsere-betegségek, az akut májelégtelenség és a krónikus májelégtelenség szövődményeinek kezelésére lenne célszerű. Ezzel Crigler–Najjar-szindrómában mérsékelt sikerrel próbálkoztak. Akut májelégtelenségben áthidaló megoldás lehet a transzplantációig vagy a regeneráció megindulásáig. Hatására hepaticus encephalopathiában előzetes tanulmányok javulásról számoltak be.

Pár Alajos dr.

Szexológia, szexuálpatológia

Beszámoló a női szexuális diszfunkció konferencián történt nemzetközi megegyezés kialakulásáról: meghatározások és osztályozás. Basson, R. és mtsai (Department of Psychiatry, Echelon Building, 5th Floor, 855 W, 12th Avenue, Vancouver, British Columbia V5Z 1M6, Kanada): J. Urol., 2000, *163,* 888-893.

A női szexuális diszfunkció multifaktoriális és multidimenzionális probléma: biológiai, pszichológiai és interperszonális tényezők kombinációja. A progresszió az életkorral kapcsolatos, és nagyon gyakori, a nők 20–50%-át érinti. A Nemzeti Egészségügyi és Szociális Élet Áttekintés epidemiológiai adatai szerint a nők 1/3-ának hiányzik a szexuális érdeklődése és közel 1/4 nem érzett orgasmust. A nők 20%-ában nem alakul ki síkosság és 20%-uknak nincs szexuális öröme. A női szexuális diszfunkció hatással van az élet minőségére és az interperszonális viszonyokra. Az Egészségügyi Világszervezet szerint a szexuális diszfunkció azokat a különböző okokat foglalja magában, amelyek miatt a nők képtelenek a szexuális kapcsolatban részt venni, amiben szeretnének.

Az új osztályozási rendszer követi az általános Mentális Rendellenességek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyv és a WHO Betegségek Nemzetközi Osztályozás szerkezetét. Megtartja a diszfunkció 4 fő kategóriáját: a vágyat, érzelemkeltést, orgasmust és szexuális fájdalmi rendellenességet.

Szexuálisvágy rendellenesség: a hipoaktív szexuális vágy a perzisztáló vagy recidiváló szexuális fantázia, gondolatok hiánya. Szexuális averzió a szexuális kontaktus kerülése a nemi partnerrel, ami perszonális distresszt okoz.

A szexuális érzelemkeltési rendellenesség perzisztáló vagy recidiváló képtelenség a megfelelő szexuális excitáció bekövetkezésére vagy fenntartására, ami perszonális distresszt okoz, ami a szubjektív excitáció vagy genitális síkosság/duzzadás, vagy más szomatikus reakció hányában fejeződik ki.

Orgasmus-rendellenesség a perzisztáló vagy recidiváló nehézség, késlekedés az orgasmus elérésében, vagy annak hiánya megfelelő szexuális serkentést és érzelemkeltést követően, ami perszonális distresszt okoz.

Szexuális fájdalom: a dyspareunia közösüléskor jelentkező recidiváló vagy perzisztáló genitális fájdalom. Vaginismus a hüvely külső harmadának izomzatában keletkező akaratlan, ismétlődő vagy perzisztáló spasmus, ami a közösülést befolyásolva interperszonális distresszt okoz. Nem coitalis szexuális fájdalmi rendellenesség a recidiváló vagy perzisztáló genitalis fájdalom, amit nem coitalis szexuális stimuláció vált ki.

A női szexuális diszfunkció az Egyesült Államokban a nők 40%-ában fordul elő. A szexuális vágy meghatározást nem használják, ha csak bizonyos esetekben hiányzik, például a házastársak közti konfliktus idején, vagy bizonyos időben, például a menstruáció előtt vagy alatt.

Új kategória a nem coitalis szexuális fájdalom, ami nem csatolható a vaginismus vagy dyspareunia kategóriához. Azt a nőt, aki ritkán jut orgasmushoz, lehet, hogy ez nem zavarja különösebben, mégis élvezi a szexuális együttlétet partnerével.

A szerzők végül közlik a női szexuális diszfunkció osztályozását az 1999-es klasszifikációs konszenzusrendszer szerint:

I. Szexuális vágy rendellenességek:
a) Hyporeaktív szexuális vágy rendellenesség
b) Szexuális averzió rendellenesség
II. Szexuális érzelemkeltési rendellenesség
III. Orgasmusrendellenesség
IV. Szexuális fájdalmi rendellenesség
a) Dyspareunia
b) Vaginismus
c) Más szexuális fájdalmi rendellenesség

Jakobovits Antal dr.

Szív- és érsebészet

A Framingham-vizsgálat nem hypertoniás résztvevői között kifejlődött hypertonia gyakoriságának felmérése. Vasan, R. S., Larson, M. G., Leip, E. P. és mtsai (National Heart, Lung & Blood Institute' s Framingham Heart Study, 5 Thurber Street, Framingham, MA 01702, USA): Lancet, 2001, *358,* 1682-1686.

A magas vérnyomás és a hypertonia gyakorisága nő az életkorral az iparilag fejlett államokban. A felnőtt lakosság periódikus szűrése javasolt a magas vérnyomás felismeréséhez, hogy a betegséggel járó cardiovascularis szövődményeket megelőzhessük. A hypertonia gyakoriságának és az előidéző faktoroknak ismerete fontos a szűrővizsgálatok időpontjainak megfelelő megválasztásához. A jelenlegi nemzetközi javaslatok különböző, 1 és 5 év közötti időpontokat javasolnak a normotoniás egyének szűrésére.

Jelen tanulmányban a Framingham Heart Study-ban 1978–1994 között megfigyelt populációból kiválasztott egyének és leszármazottaik között vizsgálták a hypertonia kialakulásának gyakoriságát. A vérnyomást 140/90 Hgmm alatt tekintették normálisnak, de ezen belül megkülönböztettek optimális: 120/80 Hgmm alatti, normális, ill. magas-normális: 130/85 Hgmm feletti tartományt. A vizsgálatban 4200 férfi, 5645 nő vett részt, életkoruk – átlagban 52 év – alapján két csoportra osztották őket: a 35–64 év közöttiekre (8244 fő, 4670 nő, 3574 férfi), ill. 65–94 évesekre (1601 fő, 975 nő, 626 férfi). Szívbetegek és természetesen hypertoniások, antihypertensiv kezelést kapók nem voltak közöttük. A vérnyomásméréseket igyekeztek megfelelően standardizálni – higanyos mérő, karvastagságnak megfelelő mandzsetta, ötperces ülés után 2 mérés –, ezek átlagát rögzítették, 4 év múlva történt a kontrollvizsgálat. A vérnyomásmérések mellett fizikális, antropometriai, laboratóriumi és EKG-vizsgálat is történt.

A vizsgálat kezdetén a nők 53, a férfiak 36%-ának volt optimális vérnyomása, a magasabb vérnyomások mellett növekvő életkort, nagyobb diabetesprevalenciát, magasabb BMI-értéket és koleszterinszintet észleltek. A nők koleszterinszintje kissé magasabb volt. Az idősek között jóval nagyobb volt a cukorbetegség gyakorisága és kevesebben dohányoztak. Négy év alatt az idősebbek és magasabb vérnyomásúak között egyre nagyobb számban észleltek hypertoniát, ennek gyakoriságában nemek közötti eltérés nem volt. A fiatalabbak testtömege rendszerint nőtt, az időseké inkább csökkent az évek során. Az 1 év után számított hypertoniaincidencia 35–64 év között 1,3–4,7–11% között mozgott az induló vérnyomás-tartományoktól függően, 65 éves kortól pedig 4,3–7,1–15,7%-ra emelkedett, a 2. évben tovább nőtt, 2,7–9,2–20,8, ill. 8,3–13,7–28,9%-ra, a 4. évben pedig már 5,3–17,6-37,3, ill. 16–25,5–49,5% volt. A systolés vérnyomás-emelkedésnek volt nagyobb prediktív értéke.

Bár több tanulmány foglalkozott a hypertonia gyakoriságával, de eddig csak egy kis létszámú populációt vizsgáltak a JNC VI. kategóriák szerint, itt a magas-normális vérnyomású 35–54 évesek között 9,6, míg az 55–75 évesek között 15,3% volt az évi incidencia, hasonlóan a jelen vizsgálat eredményeihez. Az eredmények alapján magas-normális vérnyomás, ill. egyéb rizikófaktorok: idősebb kor, túlsúly, hyperlipidaemia, diabetes, dohányzás esetén évente, a többi esetben 2–3 évente célszerű a populáció szűrése a hypertonia felismeréséhez.

Kovács Andrea dr.

Intracoronariás, humán, autológ őssejt-értranszplantáció a szívinfarktus utáni myocardiumregenerációban. Strauer, B. E. és mtsai (Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Moorenstr. 5. 40225 Düsseldorf, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2001, *126*, 932-938.

Szívinfarktusban az elváltozás zónája centrálisan necroticus, aminek a kamraműködés csökkenése a következménye minimális perfúzióval, majd kamratágulat és funkciócsökkenés. Igaz, hogy thrombolysissel és mechanikus rekanalizáló beavatkozásokkal – ballondilatáció (PTCA), stent – az infarktuszóna kiterjedése korlátozható, viszont a necroticus elváltozás változatlan marad. Szívinfarktusban a szívizomzat sejtjei irreparabilisan károsodnak; myogenesis, valamint angioneogenesis képes volna a funkció javítására egy újabb infarktus prevenciójával együtt. Egérkísérletekből derült ki, hogy ha a még vitális széli részben intramyocardiálisan csontvelői őssejteket injiciálnak, az elhalt szívizomzatban regenerálódás jön léptre. Hasonló eredmény érhető el tenyésztett perifériás vázizomsejtekkel és mesenchymalis progenitor sejtek bal kamrai injekciójával. Az experimentális vizsgálatok alapján három kérdés vetődik fel. 1. Lehetséges-e ugyanez a terápia betegekben? 2. Alkalmasak-e humán, autológ, felnőttkori csontvelői őssejtek megfelelő szeparálás után a szívizomzat elpusztult sejtjeinek pótlására? 3. Intracoronariás transzplantáció megvalósítható-e speciális szívkatéteres vizsgálattal?

A 46 éves férfi, már szívinfarktusa előtt 5 héttel fokozódó bal mellkasi és praecordialis fájdalomról panaszkodott. Az infarktus utáni 14. órában vették fel, és azonnal kiderült, hogy a bal coronaria ramus interventricularis anteriorja (RIVA) elzáródott, de ballondilatációval és stentbeültetéssel rekanalizálható volt.

Ventriculographia kiderítette a szívcsúcs, az elülső fal és a septum egyes részeinek akinesisét. Az elülső fal szomszédos részei és a hátsó fal hipokinetikusak, a bal kamra akinetikus infarktusos része 24,6%-át tette ki a bal kamrának. Mechanikus rekanalizálás után a beteg panaszmentes lett, szövődményt nem észleltek. Csak ezután került sor az őssejttranszplantációra a beteg beleegyezése után az etikai tanács engedélyével.

Részletesen ismertetik a speciális vizsgálatok eredményeit; nyugalmi és terheléses, 24 órás EKG, ^{201}tallium-myocardium-szcintigráfia SPECT-módszerrel (nyugalomban és terhelés után), kvantifikált ^{201}tallium-szcintimetria (Bull's-eye módszer), dobutaminstressz-echokardiográfia, nyugalmi ECHO, radionuklid-ventriculographia, jobb szívfél katéterezés nyugalomban és terhelés után. A kamraműködés és -geometria, a myocardiumperfúzió és a terheléses hemodinamikai vizsgálatok eredményeit részletesen ismertetik négy táblázatban.

Ugyancsak aprólékosan ismertetik az őssejtek szeparálását és a beavatkozást, aminek az volt a lényege, hogy 7 vezetőkatéterrel egy 3,0 mm átmérőjű ballonkatétert vezettek az elzáródott ágba olyképpen, hogy a katétercsúcs 4–10 mm-re legyen az infarktusos zóna kezdetétől. Ezután került sor az alacsony nyomású PTCA-ra azzal a céllal, nehogy az elzáródás következtében a keringés proximalis irányba forduljon. Ezután fecskendezték be az őssejtszuszpenziót frakcionált módon, három-négyszer, 5–6 perc alatt túlnyomással, egészen addig, amíg fel nem töltötte az infarktusos érrendszert, ideszámítva a széli zónákat. Ilyképpen kielégítően hosszú kontaktus következett be. Szövődmény nem fordult elő. A katéterek eltávolítása után a beteget a harmadik napon hazaengedték. További terápia: 100 mg/d aspirin, clopidrogel 6 hétig, metoprolol 2 × 25 mg/d, perindropil 2 × 2 mg/d, 4 hetes rehabilitálás és noninvazív kontroll 10 hét múlva.

Az eredmények szerint 14 órás elülső fali infarktus ballon-PTCA-val és stentimplantációval sikeresen revascularisalható, az infarktus kiterjedése nem növekszik, és az öt nappal későbbi autológ intracoronariás őssejttranszplantációval 10 héttel később is sikerült a perfúzió fokozódását és a kamraműködés javulását biztosítani, melynek során az elváltozás kiterjedtsége csökkent. Ezek szerint autológ őssejt-transzplantáció emberi szívben lehetséges, és az intracoronariás behatolás „stop-flow-PTCA" útján klinikailag minden további nélkül megvalósítható, neovascularisatio és/vagy cardioneogenesis kimutatható szövődmények nélkül elérhető. Amint a közlemény egyik színes ábráján látszik, a tallium-szcintigráfia (SPECT) a transzplantáció előtt (ötnapos infarktus) nagy kiterjedésű heges elváltozást mutatott az elülső fal csúcsi részén. 10 héttel a beavatkozás után az avitalis defektus jelentősen megkisebbedett, ha nem is teljesen fejlődött vissza. Szemben az őssejt-transzplantáció előtti terheléssel, kifejezett tracerdúsulás következett be az egész bal kamrában. A ^{201}tallium-szcintimetria iniciális perfúziós defektust mutatott. A kezelés után az infarktusos zóna mintegy harmadával megkisebbedett 24,6%-ról 15,7%-ra.

Dobutamin stressz-echokardiográfia során a transzplantáció előtt az elülső fali-csúcs zónában akinesis derült ki, ami 10 hét múlva már nem volt kimutatható, és ugyanekkor az ejekciós frakció is növekedett. Radionuclid ventriculographia ^{99m}Tc-mal történt, és a nyugalmi verőtérfogat 45%-ról 52%-ra, terhelésre 48%-ról 59%-ra emelkedett. A végdiastolés térfogat a terápia elkezdése előtt enyhén emelkedett volt, utána jelentősen csökkent, ami a bal kamra kontraktilitás javulására utalt. A szívkatéteres vizsgálat a jobb szívben nyugalomban és terhelésben egyaránt a kardiális indexek emelkedését igazolta. Emelkedett a verőtérfogat és a pulmonalis kapillaris nyomás a transz-

plantáció után terheléskor jóval kisebb volt, mint előtte. A hemodinamika összes paramétere javult, amit táblázatban mutatnak be.

Az eset leírásából kiderült, hogy humán autológ őssejt-transzplantáció nagy elülsőfali infarktusban a hemodinamikát javítja. Az infarktuszóna neoperfúziójával nem csak az avitális zóna vitalitása növekszik, hanem meg is kisebbedik, ami a kamrafunkció javulásával jár együtt, nyugalomban és terhelésre egyaránt. A módszer másik előnye, hogy feleslegessé válik a thoracotomia és intramyocardialis sejtinjekció vagy transcoronariás, ill. transmyocardialis injekciós beavatkozás. Igazolódott, hogy intracoronariás őssejt-transzplantációval a transzfundált őssejtek a perfundált zónákban deponálódnak, amivel lehetővé válik megtapadásuk vagy diffúziójuk és migrációjuk a coronariaágakon át a szív izomzatába. Úgy tűnik, hogy a deponálódott sejtmennyiség elegendő a cardiomyogenesis gyorsításához, ami eddig állatkísérletekben igazolódott. Ugyanez volt a helyzet, ha experimentális szívinfarktusban a spender őssejteket az egészséges periinfarktusos zónába im. injiciálták. 9 nap múlva kiderült, hogy a cardiomyocyták a símaizomsejtek és az endothelsejtek mintegy 68%-nyira dúsultak, vagyis, ha a nekrotikus zónában csak kevés őssejt deponálódna, akkor is képesek regenerálódni, mikor a periinfarktusos zónából az elhalt izomzatba vándorolnak.

Szövődménymentes infarktusban, a transmuralis zóna károsodása nélkül a kórlefolyás persze sokkal jobb, még akkor is, ha intenzív beavatkozások nem történnek, viszont nagy kiterjedésű transmuralis infarktusokban – példa rá az ismertetett eset – spontán regeneráció nem lehetséges. Döntő bizonyítékot mindenesetre széleskörű biopszia szolgáltatna. E nélkül nem ítélhető meg, hogy alapja lehet a myocardiumregeneráció és a neoperfúzió egy újonnan keletkező struktúrának, milyen hosszú az élettartama az őssejteknek az elhalt zónában? Ezenkívül etikai probléma is felvetődik, még akkor is, ha magas szintű technológiával valósítanák meg.

Bán András dr.

Szülészet és nőgyógyászat

A G-folt: egy modern nőgyógyászati mítosz. Hines, T. M. (Physiology Department, 861 Bedford Rd., Pleasantville, NY 10570-2799, USA): Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, *185*, 354-362.

A G- vagy Gräfenberg folt állítólag egy nagyon erogén zóna, illetőleg terület az emberi hüvely mellső falán. Majdnem minden finom, manuális stimuláció szexuálisan izgató, esetleg eléri az orgasmus szintjét is. A szerző azonban tagadja, hogy *Gräfenberg* a G-folt létezését állította. Inkább egyedi esetekről számolt be, olyan nőkről, akikben szexuális izgalmat váltott ki a szexuális stimuláció. A G-folt létezéséről bizonyítéknak tekintik, hogy némely nőnél ejaculatio következik be, nem vizelet ürítéssel. A vizsgálat folyamán azonban kiderült, hogy a folyadék vizelet volt, más esetekben pedig a prostataváladékhoz hasonló, ami a Skene-féle járatokból ürült. Ezért a Skene-járatot női prostatának nevezték el. A hüvely mellső falában nem sikerült bő beidegződést találni és a G-folt létezését bizonyítani. A szerző ezért a G-foltot egyféle nőgyógyászati UFO-nak tekinti.

Jakobovits Antal dr.

A kettes iker születési súly diszkordancia és a koraszülés kockázata. Cooperstock, M. S. és mtsai (Department of Child Health, University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Kansas City, USA): Am. J. Obstet. Gynecol., 2000, *183*, 63-67.

A születési súly diszkordancia és az iker koraszülés közti viszony nehezen érthető. A születési súly diszkordancia több szerző szerint többnyire a kisebb iker növekedési retardációjának következménye. Lehetséges, hogy a retardált növekedést kiváltó ok koraszüléshez is vezethet.

A szerzők vizsgálataikat a Missouri állambeli szülési/halálozási adatok alapján végezték. 10 654, a terhesség ≥ 17. hetében született kettes ikert tanulmányoztak, de az egyik vagy mindkét magzat elhalásával járó eseteket kihagyták, maradt 10 214 élő ikerpár. Kihagyták még azokat is, akik terhességi kora és születési súlya hiányzott, így legvégül 9931 kettes iker maradt. A születési súly diszkordanciát százalékban fejezték ki a következő módon számolva: 100 (A-B) osztva A-val. A = a nagyobb, B = a kisebb iker születési súlya. Fordított kölcsönviszony van a terhesség tartama és a születési súly < 30%-os diszkordancia között. 30%-nál kisebb diszkordancia esetén nem volt összefüggés a születési súly diszkordancia és a 32. hét előtti szülés kockázata között, de 30%-osnál nagyobb diszkordancia már pozitív kapcsolatot mutatott. A 32. hét előtti szülés < 30%-os diszkordancia esetén 9,5%-ban (908/9479), 30–40%-os diszkordancia esetén 13,2%-ban (43/326) és ≥ 40%-os diszkordancia esetén 34,1%-ban fordult elő (43/126).

A 32. hét előtt született ≥ 40%-os diszkordánsok egyik vagy mindkét tagja retardált volt 68%-ban, a 30%-os diszkordánsok esetében 12%-ban. A kisebb iker sokkal gyakrabban született másodiknak. Az élő diszkordáns ikrek koraszülésre veszélyeztetettek, de ez csak ≥ 30%-os súlykülönbség esetén nyilvánvaló. E szint felett a diszkordancia növekedésével a koraszülés rizikója növekszik, főleg a < 32. hétre korlátozva. A koraszüléssel társult nagy születési súlykülönbség csak a halálozáshoz közeli körülmények között következhet be. A születési súlydiszkordancia és a koraszülés csak mérsékelt kapcsolatra utal, mivel csak extrém magzati retardáció esetén fordul elő, és a > 32. hétre korlátozódik.

A szerzők adatai arra utalnak, hogy a koraszülési gyakoriság akkor növekszik meg, amikor az egyik iker növekedésben retardált, diszkordancia nélkül is. A diszkordancia valószínűleg heterogén állapot, amit különböző mechanizmusok idéznek elő. Ellenkező nemű ikrekben is előfordul diszkordancia nagyfokú koraszüléssel társulva. Az a tény, hogy a második iker sokkal gyakrabban érintett, erősen gyaníthatóvá teszi, hogy ebben a vizsgált anyagban a lepényimplantáció abnormalitásai gyakran kritikus szerepet játszanak.

Jakobovits Antal dr.

Terápiás kérdések

Az akut C-vírus-hepatitis interferon-alfa-2b kezelése. Jaeckel, E., Cornberg, M., Wedemeyer, H. és mtsai (Dept. of Gastroenterology and Hepatology, Medizinische Hockschula Hannover, Carl Neuberg Str. 1., D-30625 Hannover, Németország [Dr. M. P. Manns]): N. Engl. J. Med., 2001, *345*, 1452-1457.

A hepatitis C-vírussal (HCV) fertőzött emberekben gyakran alakul ki krónikus fertőzés, melyet azután nehezen lehet gyógyítani. A szerzők arra gondoltak, hogy meghatározzák, mely kezelés képes az akut fázisban megakadályozni a későbbi krónikus fer-

tőzés kialakulását. 1998 és 2001 között 44 akut hepatitis C-s beteget vontak be a vizsgálatba Németországban. A páciensek 4 héten át napi 5 ME interferon alfa-2b-t kaptak subcutan, majd további 20 héten át heti 3 × 5 ME-t. A terápiás hatást a szérum alanin-aminotranszferáz (ALAT) és szérum HCV-RNS-szintek mérésével monitorozták a kezelés különböző időpontjaiban, majd a kezelés végét követő 24. hét végén. Mind a kezelés, mind az utánkövetés végén 43 páciens (98%) vált HCV-RNS szempontjából szeronegatívvá, ill. normalizálódott ALAT-szintje, a HCV genotípusától és a fertőződés módjától függetlenül. A kezelést a páciensek jól tolerálták, egy kivételével, akinél a 12. héten mellékhatások miatt le kellett állítani a kezelést. Súlyos adverz esemény nem volt észlelhető, még a kezdeti, nagyobb dózisú gyógyszeradagolás mellett sem. Parenchymás májfunkcióromlás sem mutatkozott, melyet a jó véralvadási viszonyok és albuminszint tükrözött. Szokványos mellékhatásként reverzíbilis thrombocytopeniát és leukocytopeniát észleltek. Összefoglalva az akut hepatitis C interferon alfa-2b monoterápiája a tanulmányban szereplő csaknem összes betegben megelőzte a fertőzés krónikussá válását.

[Ref.: A krónikus hepatitis C-vírusfertőzés világszerte, így hazánkban is problémát jelent, mivel az alkohol után a második leggyakoribb etiológiai faktora a krónikus májbetegségeknek, ill. májcirrhosisnak, majd a májtranszplantációnak. A vérkészítmények HCV-szűrésének bevezetése után más átviteli módok kerültek előtérbe, mint például az intravénás drogabusus és a szexuális út. Az esetek 50–84%-ában krónikussá válik az akut HCV-fertőzés, melynek kezelése jelenleg még nem igazán hatékony. Még az utolsó ajánlás szerinti – ribavirinnel kombinált peginterferon-alfa-2a vagy -2b-kezelés is csak a krónikus HCV-fertőzöttek 54–56%-ában eliminálja a szervezetből a vírust. Ez a kezelési mód Magyarországon jelenleg még nincs gyakorlatban, így a jelenlegi (nem PEG-ilált interferon + ribavirin) kombinációs kezelés még ilyen sikerrátát sem tud felmutatni. Jogos tehát az alternatív megközelítés igénye, miszerint az akut fertőzés korai kezelése megelőzheti a krónikus folyamatba való átmenetet. A német multicentrikus tanulmány szigorú beválogatási kritériumai, a tanulmány vezetése alapos megtervezettségre utal. Szembetűnő, hogy viszonylag korán (átlagosan a kezelés 3,2. heténél) eltűnt a betegek keringéséből a HCV-RNS. Közismert, hogy létezik az akut fertőzésből spontán gyógyulás is (melyet a szerzők kb. 30%-ra tesznek). A tanulmányban nem szerepelt placebocsoport. Ez mindenképpen fel kell, hogy vesse egy nagyobb, multicentrikus, kettős vak, placebokontrollált prospektív tanulmány végzésének igényét, egy nagyobb reprezentatív betegcsoporttal. Mivel a krónikus HCV-fertőzés jelenleg elfogadott kezelése csak az esetek töredékében eliminálja a vírust a szervezetből, kívánatos lenne, hogy minden akut hepatitis C-s beteget kezeljünk. Az akut HCV-fertőzés kezelésének azonban alapvető korlátja, hogy a krónikus HCV-fertőzések csupán kis részében lehet egyértelműen megállapítani, hogy a páciens mikor és milyen úton fertőződhetett, hogy mikor lehetett az akut szak, mivel az leggyakrabban manifeszt klinikai tünet nélkül zajlik. A krónikus HCV-fertőzés kezelésében bevált egyéb kezelési módok, mint a peginterferon-alfa akut HCV-fertőzésre való alkalmazása is tanulmányozást érdemelne. Összességében az akut HCV-fertőzés korai interferon-alfa-2b monoterápiája újabb fegyver lehet a kezünkbe a krónikus HCV-fertőzés kialakulásának megelőzésében.]

Pál Attila dr.

Traumatológia

Bordatörések érzéstelenítésére végzett intercostalis idegblokád okozta pneumothorax gyakorisága. Shanti, Ch. M., Cenlin, D. M., Tryburski, J. G. (Dep. Surg., Detroit Med. Center, Wayne State Univ. School Med., Detroit): J. Trauma, 2001, *51*, 536-539.

A szerzők az 1991–1993-as évek dokumentációjából 161 sérült (110 férfi és 50 nő) anyagát elemezték. A 161 betegben összesen 249 alkalommal 1020 bordaközi érzéstelenítés történt. Az esetek 62%-ában egy ízben történt a beavatkozás.

Ezekből 16 szövődményük volt: 14 ízben jelentkezett pneumothorax, közülük 11 thoracostomiával, 3 spontán gyógyult. Két alkalommal találtak pleuralis effusiót, melyek közül egy tett szükségessé thoracostomiát.

A 8,8%-ban előfordult pneumothorax nőkben volt gyakoribb, fiatal orvosok kétszer olyan gyakran okozták, mint gyakorlottak.

A blokád előnye, hogy 9–10 órára teljesen megszűnteti a fájdalmat, a fájdalomcsillapítókkal szemben nem csökkenti, sőt szabaddá teszi a légzést, lehetővé teszi a légzőtornát, a beteg korán kibocsátható. A blokád megismételhető, de a legtöbb esetben erre nincs szükség.

Kazár György dr.

Egy városi traumaközpont 15 éves fejlődése: Mit tartogat a jövő a baleseti sebész számára? Engelhart, S., Coimbra, R., Fortlage, D., Holbrook, T. (Permanente Med. Group, San Diego Med. Center, Dep. Surg. Div. Trauma, Univ. California, San Diego, USA): J. Trauma, 2001, *51*, 633-638.

A biztonságosabb gépkocsik, megelőző intézkedések, csökkenő erőszak eredményeképpen megváltozott a sérülések természete. Bár az Egyesült Államokban 1–44 éves kor között mindmáig vezető halálok, 1968–1991 között a közúti halálozás 21%-kal csökkent. A védősisak kötelező viselése a motorkerékpár-balesetek halálozását 30%-kal csökkentette. A lőfegyver okozta halálozás 1993-ban érte el a csúcsot, ekkor 154 esett százezer lakosra, 1997-ben 122.

Változás következett be a sérültek kezelésében is. Így jelentősen megváltozott a fedett hasi sérülések kezelése. A kórismézésben a peritonealis lavage és az explorativ laparotomia helyét a hasi ultrahang- és a CT-vizsgálat foglalta el. Ezek a pozitív eredmények azonban a sebész munkáját, gyakorlatát is megváltoztatták.

A szerzők ezért dolgozták fel a központ 15 éves súlyos sérültanyagát, 16 799 eset dokumentációját. 1985-ben 31,3 év volt a sérültek átlagos életkora, 1999-ben 37,8 év. Az 50 évesnél idősebbek aránya 9,9%-ra nőtt, az ISS átlagértéke 15,9-ről 10,7-re csökkent, a kórházban töltött átlagos idő 8 nap helyett 5,9 nap, bár az intenzív osztályon tartózkodás tartamában nem volt változás.

A gépkocsibalesetet szenvedettek száma nem változott, de a védősisakot hordó motorkerékpárok aránya az esetek 1/4-éről 3/4-ére emelkedett. A fedett sérülések aránya emelkedett, de a penetrálóké felére csökkent. Kaliforniában az áthatoló sérülések halálozása 1985–1993 között ötszörösére emelkedett, azóta kétharmadára csökkent. A hasi ultrahangszűrést 1994 óta végzik – kétes esetben CT-vel kiegészítve. 1985-ben még a sérülések több, mint felében végeztek peritonealis lavage-t, 1999-ben 3%-ában. A 15 év alatt felére, harmadára csökkent az AIS 3, vagy még súlyosabb fej-, illetve törzssérülések száma. Ugyanakkor a nyílt repozíciót vagy műtétet igénylő törések száma több mint másfélszeresére emelkedett.

Az életkor jelentősen hat a halálozási arányza. A sérültek 12%-át kitevő idősekre a halálesetek 1/3-a esik, kórházi ápolásuk is kétszeres időt vesz igénybe. A craniotomiák száma

15 év alatt 50%-kal, a thoraco- és laparotomiáké 60%-kal csökkent. A traumatológiát egyre többen tekintik nem műtéti szakmának.

A szerzők felvetik, hogy a problémát közös traumatológus-sebész ügyelet oldja meg, biztosítva a szükséges sebészi gyakorlatot. Másik megoldásként felvetik, hogy a sebészek végezzék el a traumatanfolyamot (Definitive Trauma Surgical Course), illetve, hogy a sebészek rotáljanak az osztályok között.

A lakosság számára a sérülésekben bekövetkezett kedvező változást az orvosok munkájában is figyelembe kell venni, így a változó helyzetnek megfelelően a szakorvosképzésben is.

Az American Association for the Surgery of Trauma (AAST) 2000 októberében San Antonioban megtartott 60. ülésén az előadás vitája során felvetették, hogy a baleseti sebésznek általános sebésznek is kell lennie. A sebésznek kezdettől részt kell venni a súlyosan sérültek ellátásában.

Két másik állambeli felszólaló az előadással ellenkező irányú tendenciákról számolt be. Egy kérdésre kiderült, hogy Kaliforniában a csípőtáji törések ellátása nem a traumatológiai, hanem az ortopédosztályok feladata.

[Ref.: Ma, amikor nemzetközi tapasztalatok átvételéve próbáljuk megoldani a hazai egészségügy problémáit, feltétlenül figyelmet érdemel, hogy az USA-ban sem egyértelmű a fejlődés és a kezelés megválasztása, az államok között szinte fáziseltolódás mutatkozik a sérülések gyakoriságában, a kezelésben és ennek trendjében. Talán ez is indokolja a hazai eredmények magyar nyelvű közlésének szorgalmazását.]

Kazár György dr.

Felnőttek nem szándékos sérüléseinek gyakorisága a vidéki lakosság körében. Nordström, D. L., Zwilling, C., Stromquist, A. M. és mtsai (Dep. Occupational Environmental Health and Biostatistics Univ. Iowa, City): J. Trauma, 2001, *51*, 758-760.

A vidéki lakosságban a nem szándékos sérülések gyakoriságának, jellemzőinek és kockázati tényezőinek megállapítására reprezentatív tanulmányt végeztek egy ritkán lakott területen. Részletesen ismertetik a reprezentatív kiválasztás módját. A kérdőíves vizsgálatban 1644 személy vett részt két éven keresztül. Tizenhárom kockázati tényezőt elemeztek. A válaszolóknak közel negyede, 380 személy, szenvedett egy éven belül balesetet. A sérülések 1/3-a rándulásficam, 1/5-e seb. A sérülések 4/5-ét az egészségügyi szolgálatok látták el, 5,5%-uk igényelt kórházi felvételt.

A balesetek 1/4-e otthon, 1/8-a a farmon történt. A sérülteknek valamivel több, mint fele (51,5%) volt férfi, bár a vizsgálatban részt vettek többsége (55,6%) nő volt. A sérülés fiatalabb férfiakon volt gyakoribb.

A rendszeresen alkoholt fogyasztók kockázata kétszeres, az antiszociális magatartásúaké 1,7-szeres. A depressziósok másfélszeres kockázatot jelentettek. (A szerzők részletesen ismertetik, milyen kérdésekre adott válaszok alapján – a válaszolók titkosságának betartásával – tették megállapításaikat.) A válaszolók 1/5-e jelezte a depressziót, 1/8-a a rendszeres alkoholfogyasztást.

Az alkoholkockázati szerepe már régebben ismert, a depresszió jelentősége további vizsgálatot igényel.

Kazár György dr.

Sebkezelés vákuumterápiával. Webb, L. X., Schmidt, U. (Dep. Orthop. Surg., Wake Forest Univ. Med. Center, Winston-Salem, NC, USA; Unfallchir. Klin. Med. Hohschule, Hannover, Németország): Unfallchirurg, 2001, *104*, 818-926.

A vákuumterápia a sebgyógyulás noninvazív serkentése: a sebfelszínen létesített ellenőrzött, csökkentett nyomáson alapul. A folyadék elszívásával csökken az extravasalis szövetközti nedv, ami elősegíti a lokális gyulladás szakában a mikrocirkulációt, egyúttal mechanikus hatást fejt ki a granulációs szövet proliferációjára.

Az eljárást állatkísérletek után az amerikai intézetben 10 év óta alkalmazták 2560 esetben. Gondos debridement után 2–4 naponta habszivacsos kötés alatt és állandó szívás mellett megelőzi a duzzadást és jó granulációt biztosít.

Az Egyesült Államokban végzett vizsgálat szerint az eljárás a lényegesen rövidebb gyógyulási idő miatt költséghatékonynak is mutatkozott.

Kazár György dr.

MEDICINA
Könyvkiadó Rt.

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

Kereskedelmi osztály

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

Márkaboltjaink

Medicina Könyvesbolt
1091 Budapest, Üllői út 91/A Telefon: 215-3786, 215-9618

Medicina Olvasószalon
1091 Budapest, Üllői út 89/C Telefon: 216-0596

Semmelweis Egyetem
Nagyvárad téri Elméleti Tömb
Zsibongó
1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. Telefon: 210-2930/6447

Medicina Könyvesbolt
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon: (52) 411-600/5967

Medicina könyvárusító pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2–26.

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

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

Hozzászólás a *Borrelia burgdorferi* sensu lato kérdésköréhez.

T. Szerkesztőség! Neubert professzor és munkatársa az Orvosi Hetilap e számában megjelent *„Borrelia burgdorferi* sensu lato – *Az in vitro antibiotikum érzékenység"* c. dolgozatukban *in vitro* vizsgálatokkal kétséget kizáróan igazolták a *Borrelia burgdorferi* sensu lato genetikai anyagát DNS-giráz gátlással károsító ciprofloxacin hatékonyságát, és kísérletük igazolta az antibakteriális szer baktericid tulajdonságát is (5). Neubert professzor személyes közlése szerint a monoterápiában alkalmazott ciprofloxacin azonban nem volt elég hatásos a Lyme borreliosis kezelésében.

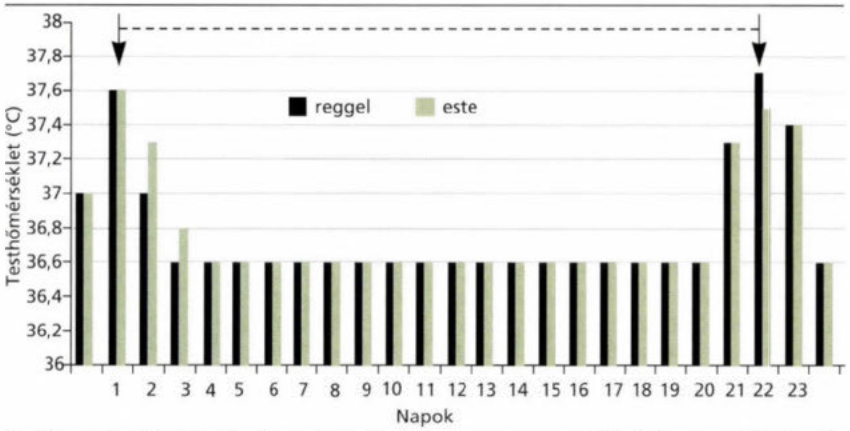
A DNS-giráz *Borrelia burgdorferi* sensu lato esetében játszott szerepéről korábbi *in vitro* kísérleteim kapcsán elsőként közöltem adatokat (1), egy-három évvel megelőzve *Barbour, Garon* és *Neubert* munkacsoportjait. A DNS-giráz-gátlás révén magyarázható a ciprofloxacin terápiás hatása antibiotikum-kombinációban is (2, 3).

Henneberg és Neubert jelen tanulmányának végkövetkeztetése a kombinált kezelés szükségességére hívja föl a figyelmet. Egy évtizednél régebben már megfogalmaztam: „Amennyiben a Lyme borreliosis egyetlen antibiotikummal végzett gyógyítása erősen vitatható, és ebben minden vitatkozó fél jelenleg is megegyezik, akkor – a teljes gyógyulás érdekében – szükségszerű gyógyszer-kombinációkat alkalmazni, illetve a hagyományosan alkalmazott antibiotikumok hatását a kórokozó alkalmazkodását megakadályozó gyógyszerrel, gyógyszerekkel támogatni." (1, 3).

Már az 1990-ben végzett vizsgálatok eredményei alapján kialakított hipotézisem alapján állítottam, hogy **Lyme borreliosisban a hatékony kezelés feltétele** a genetikai állomány folyamatos módosulásának megakadályozása, és azzal egyidejűleg a sejtfal felépülésének, vagy az anyagcsere-folyamatoknak a károsítása, valamint a kórokozó intracelluláris elpusztítása.

A *Borrelia burgdorferi* sensu lato genetikailag eleve szokatlanul polimorf, és a betegség alatt ismételt genetikai változásokra képes. Az eredményes kezeléshez tehát elengedhetetlen a kórokozó genetikai anyagának károsítása. Vizsgálataim szerint a genetikai állományt károsító fluoroquinolonok szinergizmus révén egy, illetve két nagyságrenddel fokozzák az eltérő támadáspontú másik antibiotikum hatását a Lyme borreliosis kórokozóira (1).

Eredeti, *in vitro* vizsgálatokon alapuló megfigyelésem az, hogy a *Borrelia burgdorferi* sensu lato törzsre ható **fluoroquinolonok postantibioticus hatással** rendelkeznek. Ez magyarázza, hogy esetenként a ciprofloxacinnal végzett kombinált kezelés befejezése után kb. 10–18 nappal a kezdeti tünetek visszatérhetnek. A klinikai állapot átmeneti rosszabbodása néhány napig tarthat. A károsodott genetikai állományú, osztódásra képtelen *Spirochaeták* ekkor szétesnek, és fölszabaduló összetevőik hatására recidiváló tünetek igazolják a postantibioticus hatás klinikai megjelenése mellett a *Borrelia burgdorferi* sensu lato két-háromhetes generációs ciklusát is. A postantibioticus hatás egyben *in vivo* igazolja a fluroquinolonok hatását a *Borrelia burgdorferi* sensu lato altörzseire.



1. ábra: Tünethullámzás Lyme borreliosisban egy szeropozitív beteg adatai alapján
A testhőmérséklet periodikus emelkedéséhez kephalalgia és arthralgia is társult. A klinikai tünetek alapján felismerhető a kórokozó generációs ciklusa. A Borrelia burgdorferi szaporodási ciklusa legalább 2–3 hét

Hasonló periódikus változást igazol a kórokozók számának kísérletes fertőzés alatt megfigyelt ciklikussága is (8). A kezeletlen Lyme borreliosis klinikai betegségtörténetében pedig szintén megfigyelhető a Lyme borreliosis tüneteinek néhány napig fennálló, szabályos időszakokban történő megjelenése, illetve fokozódása *(1. ábra)*. A tünetes időszakok között a beteg akár panaszmentes is lehet.

Megfigyelésünk és az irodalmi adatok alapján valószínűsíthetjük tehát, hogy az optimális kezeléshez szükséges egységnyi időszakasz két-három hét. A fakultatív intracelluláris kórokozók elleni hatékony kezelésnek – a fentiekben meghatározott időszakasz kétszereséig – négy–hat hétig kell tartania.

A Lyme borreliosis az egész szervezetet károsító **komplex betegség,** amelynek felismerése és ellátása – az aktuális klinikai tünetek függvényében – több orvosi szakterület feladata. Külön nehézséget jelent, hogy a Lyme borreliosis az idült kórlefolyás alatt bármely más betegséggel társulhat. Ekkor igazán konzultatív, az orvostudomány valamennyi szakterületét érintő differenciáldiagnosztikai kérdés a Lyme borreliosis kórismézése.

A Lyme borreliosis diagnosztizálása és kezelése során fölhalmozódott tapasztalatok értékelésekor állapította meg az amerikai belgyógyász szakmai kollégium (American College of Physicians), hogy a kórisme fölállítása alapvetően függ a betegről közölt epidemiológiai és klinikai adatoktól, amelyek jelentősen támogatják a Lyme borreliosis laboratóriumi kimutathatóságát. Megállapításukat a reagens tanács (Board of Reagents) is elfogadta (4, 9), és ezzel megteremtették a Lyme borreliosis konzultatív diagnosztizálásának objektív alapját.

Tapasztalatom szerint a klinikai tünetek és kivizsgálás alapján felmerült Lyme borreliosis esetében

– igazolt szeropozitivitás egyenlő a kórkép diagnózisával,

– a tünetek jelezte aktív folyamat pedig a kezelést indikálja.

A diagnosztika kérdésével egyidejűleg hangsúlyozni szeretném, hogy a kezelést csak az aktív folyamatot jelző klinikai tünetek indikálják. Tünetmentes szeropozitivitásnál rendszerint csak ellenőrizni kell a beteget. Súlyos stressz, vagy társbetegségek kialakulása esetén azonban indikálható a kezelés. Ilyen esetekben ismételten tapasztaltuk ugyanis a Lyme borreliosis reci-

díváját. Társuló bakteriális fertőzés esetén a Lyme borreliosis kezelését úgy kell alakítani, hogy az alkalmas legyen mindkét betegség gyógyítására. Eddig végzett ellenőrző vizsgálataink során mindössze három gyógyult beteg esetében igazolhattuk az ún. „szerológiai heg" létezését: a tünetmentes szeropozitivitás fennállását. Az IgM-típusú antitestek jelenléte azonban diagnosztikus értékű, és a kórisme fölállításánál idült folyamat esetén is jelentősége van. Valójában a szervezet védekezésének károsodását és elégtelenségét jelenti. A gyógyulást a szeronegativitás fokozatos, lassú kialakulása jellemzi.

A Lyme borreliosis célzott antibiotikus kezelésére még nincs lehetőség. Az antibiotikum kiválasztásánál a különböző kezelési sémák tapasztalatai és *in vitro* vizsgálati eredmények mellett figyelembe kell venni azt is, hogy az elmúlt években milyen antibiotikumokat szedett a beteg. A kezelés megtervezésénél fontos adat annak kiderítése, hogy az alkalmazott antibiotikumok okoztak-e a Lyme borreliosis klinikai tüneteiben változást. Az **antibiotikum-anamnézis** felvétele mellett indokolt lenne a betegséget okozó altörzs, esetleg altörzsek meghatározása (5), ami további támpontot jelentene az antibiotikum kiválasztásához.

Eddigi tapasztalataink és az irodalmi adatok alapján javasolható, hogy a fakultatív intracelluláris, genetikailag polimorf és ismerten magas mutációs rátával rendelkező kórokozó károsításához a hatásos dózisú antibiotikumokat gyógyszer-kombinációban alkalmazzuk. A gyógyszeradagolást egyedi alkalmazásban, az ellenőrző laboratóriumi vizsgálatokra figyelemmel folytassuk.

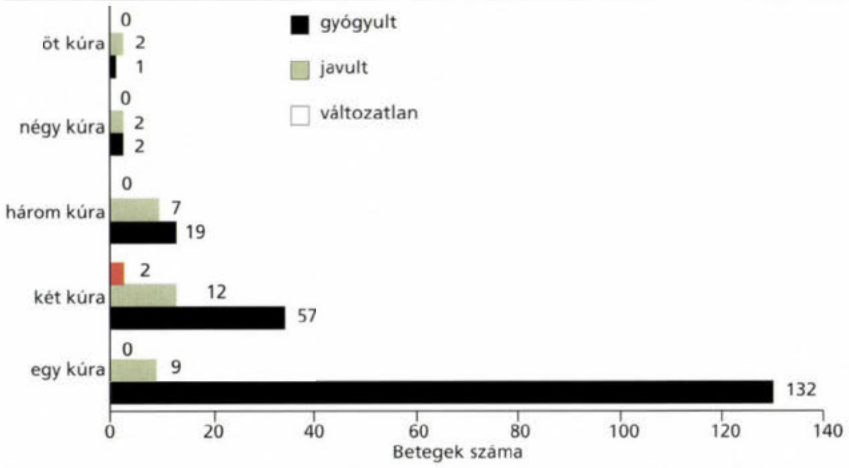
A tartós antibiotikum-kezelés miatt elengedhetetlenül **szükséges a vitamin- és a nyomelempótlás,** valamint a beteg figyelmét föl kell hívni a higiénés rendszabályok fokozott betartására. A kezelés végén a bélflóra rekultivációja *Lactobacillusokkal* javasolható, amelyek a kezelés során az enteralis panaszok csökkentésére is alkalmasak. Szükség lenne továbbá a meggyengült szervezeti immunválasz támogatására, de még nem találtuk meg az alkalmas gyógyszert. A Lyme borreliosis idült kórfolyamat, amely közvetlenül is károsíthatja a lelki élet működését biztosító strukturákat, máskor személyiségváltozással járó dysfunctio alakulhat ki. Ezért idő- és türelemigényes a Lyme borreliosis diagnózisa és gyógyítása. Az alkalmazott kezelés hatásának ellenőrzésére szinte az egyetlen lehetőség az utógondozás, amely az idült folyamat miatt szükséges rehabilitációnak is része.

A Lyme borreliosis hazai előfordulásának leírása óta végzett megfigyelések, illetve az általunk évek óta szorgalmazott utógondozás (2) tanúsága szerint az *1. táblázatban* felsorolt antibiotikumok bizonyultak hatásosnak, illetve tapasztalatunk alapján kedvező hatás várható a parenteralis clarithromycintől is.

A *2. ábra* a fenti diagnosztikus és terápiás alapelvek alkalmazása kapcsán 250 beteg ötéves utógondozása és szükség szerint ismételt kezelése során a szerológiai vizsgálatokhoz küldött klinikai adatokat összesíti. Ennek alapján jelenthető ki biztonsággal, hogy a Lyme borreliosis antibiotikummal meggyógyítható. Tapasztalatunk alapján nincs egyetlen olyan antibiotikum sem, amelyik minden esetben biztosan kiírtja szervezetből a kórokozó *Borrelia burgdorferi* sensu latot! A gyógyuláshoz esetenként ezért is vált szükségessé két-három, váltott antibiotikumokkal végzett, kezelés. Ezek közül legalább egynek parenteralisnak kell lennie. A mellékhatások kialakulása miatt a ciprofloxacin csak per os alkalmazásban javasolt. A kezelés ismétlésének patogenetikai alapja másrészt az a lehetőség, hogy a *Borrelia burgdorferi* sensu lato egyszerre több altörzse is alakíthatja a betegség folyamatát, amelyek antibiotikum-érzékenysége különböző (5). Az ismételt kezelés indikálása az **utógondozás** feladata (2, 6, 8, 10).

1. táblázat: Egyedi alkalmazásra javallt kombinált kezelésmód

Antibiotikum	Dózis mg/nap
CIPROFLOXACIN	3 x 250–500
Egyidejűleg az antibiotikum-anamnézis alapján választott alábbi antibiotikumok egyikével hat hétig	
DOXYCYCLINE	3 x 100–150
CLARITHROMYCIN	3 x 500
JOSAMYCIN	3 x 500–1000
DOXYCYCLINE I.V.	2 x 200 iv.
CEFTRIAXON I.V.	1–2 x 2000 iv.
(CLARITHROMYCIN) I.V.	2–3 x 500 – 2 x 1000



2. ábra: A kombinált antibiotikus kezelésmód hatékonysága 250 beteg ötéves utógondozásának eredménye alapján
Az első kezelés meghatározza a kúrák számát és eredményességét!

IRODALOM: 1. *Bózsik, B. P.:* In vitro kombinációs gyógyszerhatás Borrelia burgdorferi törzsre. LAM, 1991, *1,* 312-314. – 2. *Bózsik, B. P., Timmer, M., Esztó, K.:* Combined Antibiotic Treatment of Lyme Borreliosis. V. Int. Conf. on Lyme Borreliosis, Treatment II. N° 67. 1992. – 3. *Bózsik, B. P.:* A Lyme borreliosis kezeléséről Orv. Hetil., 2000, *141,* 106-111. – 4. Guidelines for laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. American College of Physicians Ann. Intern. Med., 1997, *127,* 1106-1108. – 5. *Henneberg, J. P, Neubert, U.:* Borrelia burgdorferi sensu lato antibiotikum érzékenysége – Három altörzs 24 izolátumának vizsgálata alapján. „Évforduló az ezredfordulón", Lyme Borreliosis Alapítvány Nemzetközi Tudományos Kongresszusa, Budapest, 2000. máj. 12-13. – 6. *Horváth, I., Kéri, J.:* Zoonózisok Biztosítás-egészségügyi szemponjai. „Évforduló az ezredfordulón", Lyme Borreliosis Alapítvány Nemzetközi Tudományos Kongresszusa, Budapest, 2000. máj. 12-13. – 7. *Kéri, J.:* Lyme borreliosis In Életbiztosítási Orvostan. Szerk.: Fehér, J., Horváth, I., Lengyel, G., Fogarasi, I. Medicina, Budapest, 1995, 537. old. – 8. *Stanek, G., Burger, I., Hirschl, A. és mtsai:* Borrelia transfer by ticks during their life cycle. Studies on laboratory animals. Zbl. Bakt. Mikrobiol. Hyg. A., 1986, *263,* 29-33. – 9. *Tugwell, P., Dennis, D. T., Steere, A. C. és mtsai:* Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. Ann. Intern. Med., 1997, *127,* 1109-1123. – 10. *Vogt, F., Csoma, É., Timmer, M. és mtsai:* A Lyme borreliosis. Orv. Hetil., 1993, *134,* 271-273.

Bózsik Béla Pál dr.
bbozsik@freemail.hu

Hatékony védelem a respiratory syncytial virus ellen

Magyarországon 2000-ben törzskönyvezték azt a géntechnológiával előállított oltóanyagot, amely hatékony védelmet biztosít a fokozottan veszélyeztetett bronchopulmonalis dysplasiában szenvedő koraszülötteknek. A palivizumab hatóanyagú humanizált monoklonális antitestet tartalmazó injekciót a rászoruló koraszülötteknek októbertől márciusig havonta egy alkalommal szükséges adni, hogy elkerüljék a súlyos, életveszélyes fertőzést.

Az élve született csecsemők mintegy 8–9%-a koraszülött hazánkban. Jelenleg évente harminc-negyven gyermek hal meg RSV-fertőzés miatt. Ezért fontos, hogy ez az új hatóanyag, amely a hiányzó antitesteket pótolja, minél hamarabb kerüljön be a prevenció fegyvertárába.

Az egészségügyi miniszter 2002. március 11-i tájékoztatása szerint az Egészségügyi Minisztérium „egyedi elbírálás" alapján oltóanyagot biztosít a koraszülött csecsemők számára. Előzetes számítások alapján évente 100 koraszülött ellátására biztosítanak oltóanyagot. 2002. első félévében 25 millió Ft-ot, az év második részében 60 millió forintot különítenek el erre a célra. Jövőre 256 millió Ft-ot fordítanak a gyógyító-megelőző kezelésre.

A RSV elleni oltóanyagot az USA-ban 1998 óta alkalmazzák. Az Európai Unió 1999-ben törzskönyvezte a készítményt. A kezelésekkel kapcsolatos eddigi tapasztalatok igen kedvezők. Az oltóanyag alkalmazásának következtében 60%-kal csökkent a csecsemőhalandóság a veszélyeztetettek körében.

Kik tartoznak a rizikócsoportokba, és milyen módon történik a rászorulók kiválasztása? Azok a koraszülöttek, akik a 35. hét előtt jöttek világra; bronchopulmonalis dysplasiában vagy krónikus tüdőbetegségben szenvedők; ikerterhességből születtek, kerülhetnek egyedi elbírálás alá. Az Amerikai Gyermekgyógyász Társaság ajánlásaival összhangban a Magyar Gyermekorvosok Társasága és a Magyar Nőorvos Társaság Perinatalis Szekció RSV Munkacsoportja által készített módszertani levél alapján választhatók ki a kezelésbe bevonható csecsemők.

A betegség szezonkezdete előtt és alatt ismételten adott injekció lehetővé teszi a koraszülöttek számára az egészséges csecsemőkével egyenértékű immunvédelmet és a normális életkilátásokat.

Blázovics Anna dr.

Lipidkongresszus

Budapest, 2002. február 7.

A konferencián szó esett arról, hogy a világon eddig mintegy 6 millió ember szedett cerivastatint, erre esett az az 51 haláleset, amit kapcsolatba hoztak vele. Az általa kiváltott izomkárosodás következtében nagymolekulájú izomfehérjék kerültek a vérbe, amelyeket nem választott ki a vese, eltömítették a vesecsatornákat és vesekárosodás alakult ki. Az izomfájdalmakkal, izomgyengeséggel, később sötét vizelettel, lázzal járó tünetcsoport azonban csak az esetek 1/10-ében vezetett végzetes kimenetelhez. Ha a gyógyszer adását ilyen tünetek kialakulásakor abbahagyták, a végzetes kimenetel elkerülhető volt. Az ilyenkor a vérből elvégzett laboratóriumi vizsgálattal (CPK) kimutatható a károsodás.

Ugyanakkor mintegy 60–80 millió ember szedett már egyéb statin alapanyagú, koleszterinszint-csökkentő gyógyszert, ezekkel a másfél évtized alatt 80 haláleset fordult elő, tehát tízszer kevesebb (1:1 millióhoz), mint a cerivastatinnal – 10:1 millió – (Lipobay). Hazánkban eddig mintegy 130 000 ember szedett valamilyen statint, a cerivastatin nem is került forgalomba. A statinok eddigi alkalmazása mintegy 1,5 millió ember életét mentette meg, ennyivel többen haltak meg statinok nélkül.

A kongresszuson neves szakemberek, Borvendég János dr., Paragh György dr., Karádi István dr., valamint e sorok írójának előadása után az volt a konklúzió, hogy bizonyos esetekben nagyobb óvatosság kell a gyógyszer adásakor, másrészt viszont sokkal több betegnek kellene biztonságosan szedni statinokat, mint eddig. Óvatosságra van szükség idősebb korban, vigyázni kell a nagy dózisokkal, a kombinált kezeléssel (például statinok fibráttal – másik vérzsírcsökkentő szer – együtt adásával) és főleg vesebetegség fennállásakor. Ki kellene terjeszteni a statinok alkalmazását főleg szívbetegségben és nagy kockázatú betegekben (csak egyötödük kap gyógyszert), hogy sokkal több életet mentsünk meg.

Pados Gyula dr.

Amerikai Magyar Orvosszövetség Kongresszusa

Sarasota, 2001. október 28–november 2.

Az Amerikai Magyar Orvosszövetség (Hungarian Medical Association of Amerika) 33. éves tudományos találkozójának mottója: „2001: New look at old problems" volt. Az ülések a gasztroenterológia, onkológia, népegészségügy és egészségügyi management, illetve egy külön szekcióban multidiszciplináris kérdések (kardiológia, nefrológia stb.) köré csoportosultak.

Az Amerikai Magyar Orvosszövetséget az Amerikai Egyesült Államokba emigrált magyar származású orvosok alapították 1970-ben, az Ohio Állambeli Clevelandben. Céljaikat, a hivatalos szervek felé történő bejegyeztetéskor a következőképpen fogalmazták meg: „magyar származású vagy magyar orvostudományi egyetemen diplomát szerzett orvosok szövetsége, mely célját a tudomány szakmai viták, előadások és új tudományos anyagok terjesztésével történő előmozdításában, illetve a társadalom egészségügyi és szociális problémák iránti érdeklődésének fejlesztésében és az ehhez szükséges pontos és megbízható ismeretanyag nyújtásában jelöli meg". Tagjai közé tartozott többek között Selye János, a stresszelmélet híres magyar származású megalapítója, Kokas Eszter világhírű fiziológus vagy a legutóbbi tudományos ülésen is előadó Ganz Vilmos professzor, a Los Angeles-i Cedar-Sinai Medical Center kardiológiai részlegének volt vezetője, akiről Magyarországon talán nem mindenki tudja, hogy a nálunk is használt Schwan–Ganz-katétertechnika egyik feltalálója.

A 2001. évi találkozót beárnyékolták az Amerikai Egyesült Államokat ért terrortámadások eseményei. Mindezek ellenére száz feletti regisztrált résztvevő volt jelen Amerika és Európa sok országából (Amerikai Egyesült Államok, Kanada, Németország, Nagy-Britannia, Belgium, Svájc, Ausztria, Magyarország, Szlovákia, Ukrajna, Szlovénia, Jugoszlávia, Izrael). A magyar kormányt a kongresszuson Mikola István egészségügyi miniszter képviselte, aki Petrusz Péter sejtbiológus professzor, a szövetség elnökének megnyitóját követően üdvözölte a

résztvevőket, majd „Egy egészséges nemzetért" címmel előadást tartott a magyar népegészségügyi programról. Az előadást követő vitában a miniszter hangsúlyozta, a magyar kormány továbbra is a társadalom minden tagja számára egyformán garantált egészségügyi ellátásra törekszik.

A tudományos találkozón igen sok élvonalbeli elméleti kutatásról és úttörő terápiás módszerről kaphattunk hírt elsőkézből, magyar származású kollégáinktól.

A gasztroenterológiai szekcióban a Harvard Egyetemen dolgozó Baffy György tartott igen érdekes előadást knockout egereken végzett kísérleteiről egy mitokondrium belső membrán fehérjének, a UCP2 (uncoupling protein-2)-nek a zsírmáj kialakulásával kapcsolatos szerepéről. A multidiszciplináris szekció nefrológiai részében Rosivall László professzortól a magas vérnyomás patofiziológiájáról hallhattunk, lenyűgöző elektronmikroszkópos képek illusztrációjával. Mogyorósi András, a Virginiában dolgozó ismert nefrológus a krónikus vesebetegség progressziója lassításának lehetőségeiről és ennek legújabb eredményeiről számolt be. A kardiológiai részben Ganz Vilmos, a világhírű kardiológus, a coronariabetegségek kialakulásának újabb elméleteit foglalta össze, a Torontóban élő Forbath Péter professzor pedig a mai korban néha háttérbe szoruló fizikális vizsgálat fontosságára hívta fel a figyelmet a cardiovascularis betegségek terén. A Németországban Bonnban élő Kovács György, aki Európában az elsők között alkalmazta a vállízületi artroszkópiát, több, mint 300 beteg adatait feldolgozó eredményeit mutatta be, melynek során vállízületi ínszakadást gyógyított artroszkópiával. Somkuti István nőgyógyász pedig lefagyasztott blastocytákkal végzett művi megtermékenyítésekről számolt be. A Kárpát-medencében élő határon túli magyarság egészségügyi helyzetéről beszéltek a Kárpátaljáról, a Felvidékről, a Délvidékről érkezett orvoskollégák. Az egészségügyi finanszírozás igen alacsony volta különösen a Kárpátaljai kollégák munkáját nehezíti meg, ahol a legalapvetőbb diagnosztikus és terápiás eszközök is hiányoznak, minden segítséget szívesen fogadnak. Hollós Sándor az egészségüggyel kapcsolatos kérdések helyét ismertette a mai magyar oktatási rendszerben. A népegészségügy és egészségügyi management szekcióban a Nagy-Britanniában élő Barabás András vázolta a brit egészségügyi rendszert. Kárpáti György professzor pedig a modern klinikai idegtudomány etikai kérdéseiről tartott előadást. Az onkológiai szekcióban igen nagy érdeklődés kísérte Csatáry László és munkacsoportjának kíváló eredményeit newcastle disease virus (NDV) vakcina (MTH-68/H) alkalmazásáról malignus gliomákban. Freeman professzor, a munkacsoport Jeruzsálemi Hadassah Egyetemi Kórházában dolgozó tagja öt glioblastomás beteg követéséről számolt be, akik ezidáig kettőtől hat évig részesültek az általuk kifejlesztett kezelésben. A Pécsi Orvostudományi Egyetemen dolgozó Szeberényi József professzor a PC12 phaeochromocytoma sejteken NDV-val indukált apoptózissal kapcsolatos eredményeiről számolt be. Sinkovics József, a Tampában élő világhírű kutatóprofesszor, összefoglaló előadásában az apoptózis szabályozómechanizmusairól, illetve különböző vírusoknak a malignus betegségek kialakulásában, illetve gyógyításában játszott szerepéről tartotta a kongresszus záróelőadását, ezzel is felhívva a figyelmet az emberiség halálozásában oly fontos szerepet játszó két igen fontos betegségcsoportra. A tudományos program összeállítása a Rochesterben kutató Stadler István és a szövetség elnökének, Petrusz Péter professzor munkáját dícsérik.

A találkozó során történt a szövetség tisztújítása is. A leköszönő elnök helyébe az új elnök Forbath Péter professzor lépett, aki a szövetségnek hosszú évtizedek óta tagja és elődjéhez, Petrusz Péter professzorhoz híven a megkezdett szépen fejlődő hagyományok folytatásáról biztosította a záróbanketten az egybegyülteket.

A tudományos ülések magas szakmai színvonalán kívül kiemelendő még egy, a kongresszus egészét áthatő családias hangulat. A közös kulturális gyökerek és az előttük járó generációktól átörökített hagyományok a már az ősök nyelvét nem, vagy csak alig beszélő újabb generációkat szorosan összekötik. Az előadásokat meleg hangulatú baráti beszélgetések, és minden korosztály számára élvezhető sportprogramok egészítették ki. Az új elnök a szövetség vezetése és egész tagsága nevében szeretettel hívja a Magyarországon élő orvoskollégákat az Amerikai Magyar Orvosszövetség 2002. évi Sarasotai Kongresszusára.

Lelbach Ádám dr.

HÍREK

A **Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság** (MÉBOT) *VII. Kongresszusa* Balatonaliga
2002. május 31–június 1.
2002. május 31. (péntek)
9.00 *Regisztráció*
11.00–11.30 *Megnyitó*
11.30–13.00 **I. Szekció**
Elnök: *Horváth Imre, Lengyel Gabriella*
Szemléletváltozás a rosszindulatú daganatok életbiztosítási megítélésében (15 perc) *Vámosi-Nagy I.*
Komplex onkológiai szűrővizsgálatok eredménye 5500 fő vizsgálata alapján (15 perc) *Kocsis F., Váradi P.*
Kábítószer szűrővizsgálatok lehetőségei Magyarországon (15 perc) *Mátyus Mária*
Az oszteoporózis rizikófaktorai és az ezt befolyásoló néhány tényező (15 perc) *László G., Szentpéteri I.*
100 évvel ezelőtti kézikönyv az életbiztosításról (10 perc)
Vértes L., Horváth I., Bíró S.
13.00–14.30 *Ebédszünet*
14.30–16.00 **II. Szekció**
Elnök: *Fehér János, Révész István*
Hepatitis C vírusfertőzés és életbiztosítás (15 perc) *Fehér J., Lengyel Gabriella*
Alkoholos májbetegség és hepatitis C vírus fertőzés együttes előfordulása (15 perc) *Lengyel Gabriella, Fehér J.*
A gyulladásos bélbetegségek prognózisa (15 perc) *Kovács Ágota*
A gyógytartam megítélésének gyakorlati irányelvei a napi térítéses biztosításban az Allianz Hungária Biztosítónál (15 perc)
Horváht I., Hoffman Kornélia, Haris Anna, Szittya Zsófia, Vértes L.
Nemzetközi adatok az idősek életbiztosításánál, a 17. Gerontológiai Világkongresszus eredményei alapján (15 perc) *Horváth I., Vértes L.*
16.00–16.30 *Kávészünet*
16.30–18.00 *Közgyűlés*
20.00 *Gálavacsora*
2002. június 1. (szombat)
9.00–10.30 **III. Szekció**
Moderátor: *Szász András*
Kerekasztal-konferencia
Magánbiztosítás lehetősége a balesetbiztosításban
11.00–12.30 **IV. Szekció**
Elnök: *Kovács Ágota, Kalabay László*
Kisebb összegű egészségügyi költségtérítéssel járó 2001. évi utasbiztosítási kárügyek elemzése (15 perc)
Révész I., Vértesi Judit

A műtéti térítéses Allianz Hungária biztosítások műtéti besorolási orvosszakmai és biztosítási kérdései (15 perc) *Horváth I., Melly A., Ilku Györgyné, Melles Márta*
Csoportos sportbiztosítások orvosszakértői problémái (15 perc) *Kalabay L.*
A német ápolásbiztosítási rendszer bevezetésének lehetősége Magyarországon a finanszírozó oldaláról (15 perc) *Boncz I., Sebestyén A., Mészáros L.*
12.30 Zárszó: *Prof. Dr. Fehér János*

A **Szent János Kórház Tudományos Bizottsága** *2002. május 30-án* (csütörtökön) *14.00 órai* kezdettel tudományos előadást rendez.
Helye: A kórház Auditóriuma
1125 Budapest, Diós árok 1.
Üléselnök: *Prof. Dr. Jánosi András*
Előadás címe: *„Új kihívások a laboratóriumi medicinában"*

Meghívó
A **Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórházának** következő tudományos ülésére
Tartja: a Kórház I. sz. Belgyógyászat-Kardiológiai Osztálya
Az ülés időpontja:
2002. június 12. (szerda) *14 óra*
Az ülés helye: Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza Tanácsterem (új épület) 1145 Budapest Uzsoki utca 29.
Az ülés elnöke: *Dr. Iliás Lajos*
Program
1. *Dr. Szőke Szilvia, Dr. Fodor Erika:* Kóroktani és kórélettani alapok
2. *Dr. Benedek Imre:* Az idült szívelégtelenség diagnosztikai kritériumai
3. *Dr. Nagy András Csaba:* Önálló betegség-e a diastolés szívelégtelenség?
4. *Dr. Batiz Ákos:* Az idült szívelégtelenség kezelése napjainkban
5. *Dr. Fülöp Péter:* Befolyásolhatjuk-e a terminálisnak tűnő szívelégtelenséget?
6. *Dr. Pálossy Béla:* Ismereteink és lehetőségeink alakulása a cardialis decompensatio idült formájában
Az érdeklődőket szeretettel várjuk.

Az **Egészséges szívért Alapítvány** felkínálja eladásra alig használt, újszerű állapotban lévő, CARDIO PC/E 900 terheléses EKG rendszer 9018 gépeit, minden tartozékával.
Eladási ár: 1 250 000 Ft
Érdeklődni lehet:
a 4768-479 és 4768-480 telefonon vagy faxon.

Psoriasis, ekcéma, herpes igazán hatékony kezelésére ITCH STOPPER™, ORKI által minősített amerikai, speciális termoterápiás készülékek kaphatók. „A hatékonyság 91,4%" egy klinikai teszt eredménye.
Keressék a patikákban. A patikák a Phoenix Pharmatól rendelhetik meg.
Kérjük, ajánlják betegeiknek!
BIOPTRON lámpák bérelhetők!
SAX Kft., tel.: 409-36-43

A **6. Nyílt Orvosi és Gyógyszerészi Vívó Európa-bajnokság** *2002. szeptember 14-én* kerül megrendezésre Németországban (Dillingen/Saar).
A versenyen részt vehet minden érvényes sportigazolvánnyal rendelkező *orvos, fogorvos, állatorvos, gyógyszerész,* és *ezen szakmák egyetemi hallgatói.*
Jelentkezés a helyi szervezőnél:
Dr. H. W. Deutscher 66571 Eppelborn-Bubach Illtalstraße 58.
Telefon (0-68- 81) 70-26,
fax: (0-68-81) 89-73-99,
e-mail: Dr.Deutscher@t-online.de
Jelentkezési határidő: *2002. 09. 10.*

Felhívás
Felhívjuk a tisztelt Kollégák figyelmét arra, hogy a *VIII. Országos Sürgősségi Konferenciát 2002. november 8. és 10. között* Nyíregyházán tartjuk.
Témák:
– Stroke
– Invazív kardiológiai beavatkozások és a sürgősségi ellátás
– A respiráció sürgősségi aspektusai
– Egyéb
Minden érdeklődőt szeretettel várunk.
Tudományos szervezők:
Dr. Pikó Károly,
tel.: 06/42-465-666/1740
Dr. Endreffy Ildikó,
tel.: 06/42-465-666/1293
információ: www.sote.hu/sbome
New Instant Bt. *Zsárik Judit,*
tel.: 06/1-212-2232

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) főigazgatója pályázatot hirdet az Intézet kórházi orvos-igazgatói állás betöltésére.
Pályázati feltétel:
– orvosi diploma,
– szakorvosi képesítés,
– a megelőző 10 évben 5 év gyakorló orvosi tevékenység,
– legalább 3 éves vezetői gyakorlat,
– eü. (szak)menedzser képesítés, vagy jogi szakokleveles orvos szakirányú képesítés, a 13/2002.(III.28) EüM rendelet szerint
Előny:
– nyelvismeret,
– költségvetési intézménynél szerzett gyakorlat,
– tudományos munkásság
Pályázathoz csatolandó:
– pályázati kérelem,
– vezetői program,
– részletes szakmai önéletrajz,
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló iratok,
– tudományos publikációk és egyéb prezentációk jegyzéke,
– MOK tagság, OONY-ba vételről másolat,
– nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról
Ellátandó feladat: A főigazgató közvetlen irányítása mellett az intézményben nyújtott orvosi- és gyógyszerészi tevékenység felügyelete és a tevékenységek összehangolása, melynek részletes leírását a 15/2002. (III.28) Eü.M. rendelet tartalmazza.
Bérezés megállapodás szerint.
A pályázat benyújtásának határideje a megjelenéstől számított 30 nap.
Az állás az elbírálás után azonnal betölthető. Jelentkezés: *Dr. Küttel Péter* főigazgatónál, tel.: 360-0091,
cím: 1041 Budapest, Nyár utca 103.

A **Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház-Rendelőintézet** (3301 Eger Pf. 15.) főigazgatója pályázatot hirdet *osztályvezető főorvosi* álláshelyre, *Központi Aneszteziológiai és Intenzív Betegellátó Osztályára,* valamint a *Sürgősségi Betegellátó Osztályára.*
Mindkét álláshelyre kiemelt bérezést és szolgálati lakást biztosítunk.
Pályázatot hirdet továbbá:
Szakorvosi álláshelyekre – esetleg szakvizsgához közelállók részére is:

aneszteziológiai és intenzív terápiás szakorvos, csecsemő és gyermekgyógyász, neonatológus, fül-orr-gégész, infektológus, klinikai labor szakorvos, onkológus, pszichiáter, radiológus, sürgősségi orvos, szájsebész, traumatológus, kardiológus
A gyermekgyógyász, neonatológus, onkológus álláshelyekre kiemelt bérezést, garzonlakást, a radiológus, klinikai laboratóriumi szakorvos részére kiemelt bérezést biztosítunk.
Várjuk még *gyógyszerészek* jelentkezését kiemelt bérezéssel, továbbá *pszichológus, vegyész és gyógytornász* álláshelyekre is keresünk munkatársakat.
Az állások azonnal betölthetők.
Pályázati feltételek, bérezés, lakás, elhelyezés ügyében felvilágosítást *Dr. Kőszegi Gábor* orvos-igazgatótól lehet kérni a 36/410-313-as telefonszámon.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) főigazgatója pályázatot hirdet az Intézet Röntgen osztályára *osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.
Pályázati feltételek:
– általános orvosi diploma,
– röntgen szakorvosi képesítés,
– szakvizsgát követő 10 év szakmai gyakorlat,
– modern képalkotó eljárásokban való jártasság,
– Magyar Radiológus Társasági tagság,
– általános és orvosetikai feddhetetlenség,
– büntetlen előélet
Előny:
– legalább 5 éves vezetői gyakorlat,
– nyelvismeret,
– költségvetési intézménynél szerzett gyakorlat,
– tudományos fokozat
Pályázathoz csatolandó:
– pályázati kérelem,
– vezetői program,
– részletes szakmai önéletrajz,
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló iratok,
– tudományos publikációk és egyéb prezentációk jegyzéke,
– MOK tagság, OONY-ba vételről másolat,
– erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi),
– nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról
Ellátandó feladat:
Az vezetendő osztály szakmai munkájának irányítása. A fekvő és járóbeteg szakellátás radiológiai szakmai feltételeinek biztosítása, jó interdisciplinális kapcsolatok kialakítása.
Bérezés megállapodás szerint.
A pályázat benyújtásának határideje a megjelenéstől számított 30 nap.
Elbírálási határidő: a Szakmai Kollégium véleményét követő 30 nap.
Az állás az elbírálás után azonnal betölthető. Jelentkezés: *Dr. Küttel Péter* főigazgatónál, tel.: 360-0091,
cím: 1041 Budapest, Nyár utca 103.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) főigazgatója pályázatot hirdet az Intézet *Patológiai Osztályára osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.
Pályázati feltételek:
– általános orvosi diploma,
– patológus szakorvosi képesítés,
– szakvizsgát követő legalább 10 éves szakmában eltöltött klinikai, vagy kórházi gyakorlat,
– Magyar Patológus Társasági tagság,
– általános és orvosetikai feddhetetlenség,
– büntetlen előélet
Előny:
– legalább 5 éves vezetői gyakorlat,
– nyelvismeret,
– tudományos fokozat
Pályázathoz csatolandó:
– pályázati kérelem,
– vezetői program,
– részletes szakmai önéletrajz,
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló iratok,
– tudományos publikációk és egyéb prezentációk jegyzéke,
– MOK tagság, OONY-ba vételről másolat,
– erkölcsi bizonyítvány (3 hónapnál nem régebbi),
– nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában résztvevők betekintési jogáról
Ellátandó feladat:
A vezetendő osztály szakmai munkájának irányítása. A patológia minden területére kiterjedő tevékenység ellátása, jó interdisciplinális kapcsolatok kialakítása.
Bérezés megállapodás szerint.
A pályázat benyújtásának határideje a megjelenéstől számított 30 nap.
Elbírálási határidő: a Szakmai Kollégium véleményét követő 30 nap.
Az állás az elbírálás után azonnal betölthető. Jelentkezés: *Dr. Küttel Péter* főigazgatónál, tel.: 360-0091,
cím: 1041 Budapest, Nyár utca 103.

A **Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) pályázatot hirdet *Urológiai osztályra*
– *1 fő szakvizsgával rendelkező,*
– *1 fő szakvizsga előtt álló orvos* részére.
Jelentkezés: *Dr. Böszörményi-Nagy Géza* osztályvezető főorvosnál,
telefon: 369-3297

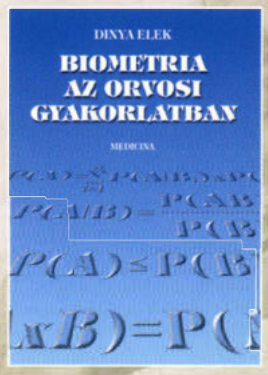
A **Zirc Városi Erzsébet Kórház-RI.** (8420 Zirc, József A. u. 17.) pályázatot hirdet *belgyógyász orvosi* állásra.
Előnyt jelent a belgyógyászati vagy rehabilitációs szakvizsga.
Pályázatot a kórház orvos-igazgatójához kell benyújtani.

Bajai Kórház (6500 Baja, Rókus u. 10.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a
– *Traumatológiai osztály,*
– *Sebészeti osztály* és a
– *Szemészeti osztály* üres *orvosi* állásainak betöltésére.
Pályázati feltétel: orvosi diploma
A pályázati anyagot (orvosi diploma másolat, szakorvos esetén a szakvizsgabizonyítvány másolat, szakmai önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány, MOK tagság igazolása) *dr. Poór László* főigazgató főorvos részére, a fenti címre kérjük küldeni.
Az állások azonnal betölthetők.
Bérezés: kiemelt bérezés és juttatás a Traumatológiai Osztályon, a Sebészeti és Szemészeti Osztályon megegyezés szerint.
Szolgálati garzonlakást biztosítunk!

Alakuló *Egészségpénztár* csapatába keresünk jelentkezőket, akár kiegészítő tevékenység formájában is, akiknek néhány órai munkáját reális jövedelemmel honoráljuk.
Jelentkezés: Hné Kaszab Krisztina
Tel.: 318-6687/153 mellék,
06-(20)-383-53-59

A **Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház** főigazgatója pályázatot hirdet *belgyógyászati* (gasztroenterológiai és geriátriai profilú) *rehabilitációs osztályaira szakorvosi* és *általános orvosi* állás betöltésére.
1. *Szakorvosi* állás
Pályázati feltételek:
– belgyógyász szakorvosi vizsga
– fenti szakirányok terén szerzett jártasság
2. *Általános orvosi* állás
– pályakezdő orvosnak, nyugdíjasnak is, határozott idejű szerződéssel
Illetmény megegyezés szerint, szolgálati elhelyezés megbeszélés tárgya.
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 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

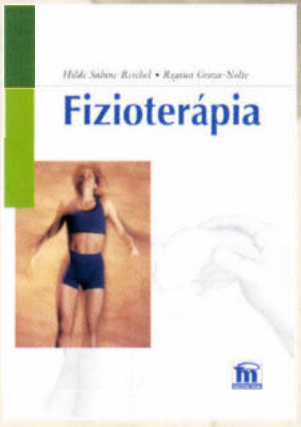


Albrecht Mária

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.

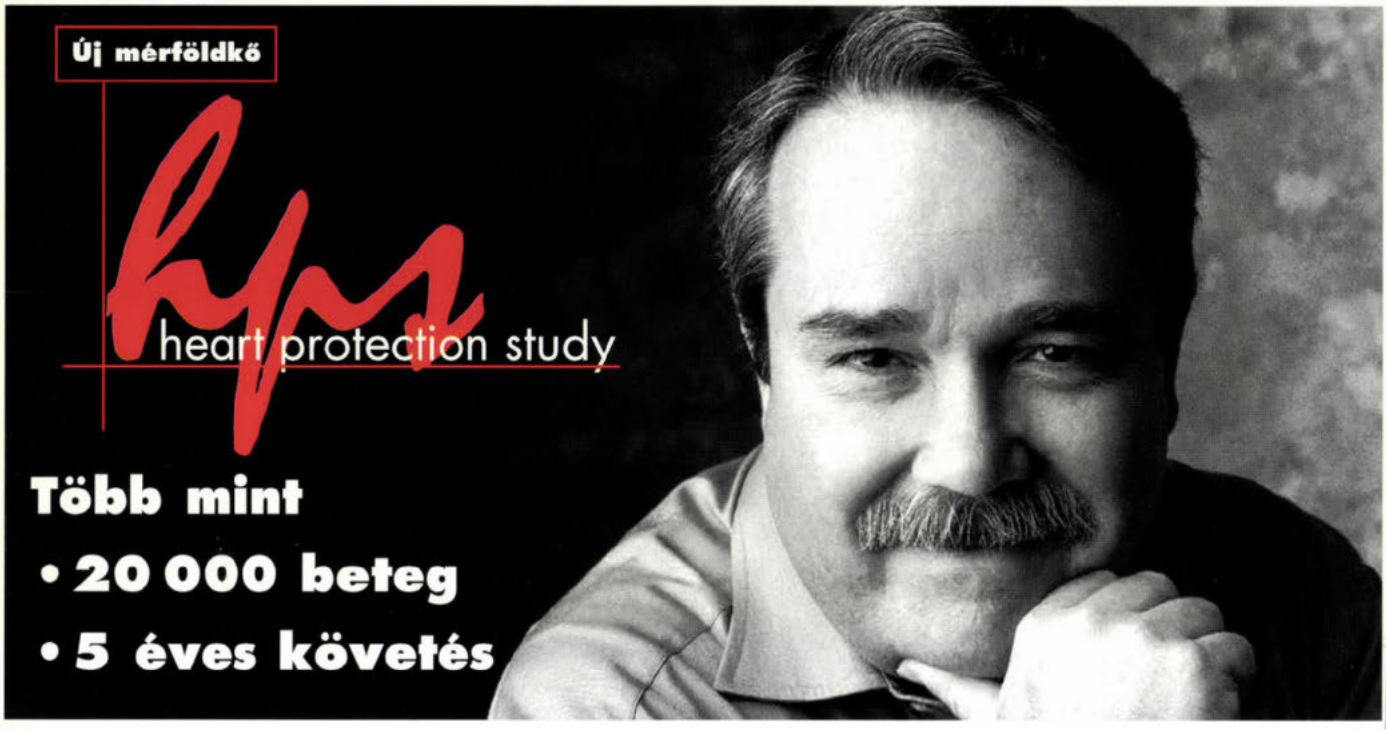
Formátum: 194 × 275 mm
Terjedelem: 592 oldal
Bolti ár: 4900 Ft

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

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, 21. szám 2002. május 26.

Supplementum 3.

Pozitronemissziós tomográfia Magyarországon: eredmények a klinikumban és a kutatásban

Positron emission tomography in Hungary: results in clinics and research

ELMÉLETI TOMB KÖZÖS KÖNYVTÁRA 1088 Budapest Nagyvárad tér 4.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

MEDICINA

ORV.HETIL.HU ISSN 0030-6002 143 (2002) 21 Suppl. 3 • 1229–1336 • Printed on acid free paper. Indexed in Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Index Copernicus

Szerkesztők – Edited by: **Lengyel Zsolt dr.**
Ésik Olga dr.
Trón Lajos dr.

Támogatta – Sponsored by: BIOGAL Gyógyszergyár Rt.
GE Hungary Rt.
MEDISO Kft.
MONT Izotópdiagnosztikai Alapítvány
Kelet-Magyarországi Tervező Kft.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 21. szám Supplementum 3.– 2002. május 26.



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., Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótonyi Péter dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak • Senior editors

Rácz Károly dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők • Editors

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

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), P. G. Forbath dr. (Torontó), M. R. Graczynski dr. (Warsaw), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Athen), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), 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 TOMÁS KÖZÖS KÖNYVTÁRA
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 21. szám (Suppl. 3) – 2002. május 26.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

May 26., 2002. Volume 143. No. 21. (Suppl. 3)

OFFICIAL JOURNAL OF MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

Előszó
Fehér János dr. 1233

A PET-MÓDSZER ELEMEI

A pozitronemissziós tomográfia és a magyar PET-program
Trón Lajos dr. 1235

Radiogyógyszerek előállítása pozitronemissziós tomográfiás vizsgálatokhoz
Mikecz Pál dr., Tóth Gyula dr., Horváth Géza dr., Lehel Szabolcs, Kovács Zoltán dr., Pribóczki Éva dr., Boros István, Miklovicz Tünde, Márián Teréz dr. 1240

Standard PET-vizsgálati protokollok
Lengyel Zsolt dr., Fekésházy Attila dr., Kálvin Beáta dr., Galuska László dr., Szakáll Szabolcs jr. dr. 1243

[^{15}O]-butanol PET-vizsgálatok térbeli standardizálása szegmentált, T1-súlyozott MRI-felvételek segítségével
Emri Miklós dr., Bogner Péter dr., Balkay László dr., Tóth Ágnes dr., Kisely Mihály dr., Weisz Júlia dr., Ádám György dr., Glaub Teodóra dr., Berecz Roland dr., Repa Imre dr. 1249

FDG-PET-vizsgálatok kvantitatív kiértékelési módszereinek összehasonlító analízise
Balkay László dr., Krasznai Zoárd dr., Mikecz Pál dr. 1251

DIAGNOSZTIKAI ALKALMAZÁSOK

Költséghatékony onkológiai PET-vizsgálatok
Kálvin Beáta dr., Fekésházy Attila dr., Lengyel Zsolt dr., Szakáll Szabolcs jr. dr., Ágoston Péter dr., Lengyel Erzsébet dr., Székely Judit dr., Várady Erika dr., Galuska László dr., Trón Lajos dr., Ésik Olga dr. 1255

A PET és a kettős, független patológiai leletezés hatékonyan támogatják a rejtett primer tumorok keresését
Ésik Olga dr., Szentirmay Zoltán dr., Márián Teréz dr., Kásler Miklós dr., Ágoston Péter dr., Lengyel Erzsébet dr., Pulay Tamás dr., Trón Lajos dr. 1262

A pozitronemissziós tomográfia alkalmazási lehetőségei a tüdőgyógyászati onkológiában
Fekésházy Attila dr., Miklovicz Tünde, Ésik Olga dr., Lengyel Zsolt dr., Petrányi Ágota dr., Koncz András dr. 1265

A PET szerepe a Hodgkin-kór nyirokterjedésének vizsgálatában
Lengyel Zsolt dr., Rosta András dr., Deák Beáta dr., Molnár Zsuzsanna dr., Schneider Tamás dr., Várady Erika dr., Ésik Olga dr., Székely Judit dr., Trón Lajos dr. 1268

A PET jelentősége a melanoma malignum diagnosztikájában
Hunyadi János dr., Szakáll Szabolcs jr. dr., Gilde Katalin dr., Bégány Ágnes dr., Ésik Olga dr., Trón Lajos dr., Galuska László dr., Ócsai Henriette dr., Török László dr. 1272

Epipharynx-daganatok PET-vizsgálata
Olajos Judit dr., Erfán József dr., Lengyel Zsolt dr., Emri Miklós dr., Füle Erzsébet dr., Erdélyi László dr., Lengyel Erzsébet dr., Ésik Olga dr., Trón Lajos dr. 1275

Preface
Fehér, J. 1233

ELEMENTS OF PET-METHOD

Positron emission tomography and the Hungarian PET program
Trón, L. 1235

Synthesis of radiopharmaceuticals for PET investigations
Mikecz, P., Tóth, Gy., Horváth, G., Lehel, Sz., Kovács, Z., Priboczki, É., Boros, I., Miklovicz, T., Márián, T. 1240

Standard PET examination protocols
Lengyel, Zs., Fekésházy, A., Kálvin, B., Galuska, L., Szakáll, Sz. jr. 1243

Spatial standardization of [^{15}O]-butanol PET images using T1-weighted MRI data
Emri, M., Bogner, P., Balkay, L., Tóth, Á., Kisely, M., Weisz, J., Ádám, Gy., Glaub, T., Berecz, R., Repa, I. 1249

Critical analysis of tracer kinetic methods to quantize results of FDG-PET measurements
Balkay, L., Krasznai, Z., Mikecz, P. 1251

DIAGNOSTIC APPLICATIONS

Cost-effective oncological PET investigations
Kálvin, B., Fekésházy, A., Lengyel, Zs., Szakáll, Sz. jr., Ágoston, P., Lengyel, E., Székely, J., Várady, E., Galuska, L., Trón, L., Ésik, O. 1255

PET and double independent pathological investigations effectively support the detection of occult primary tumors
Ésik, O., Szentirmay, Z., Márián, T., Kásler, M., Ágoston, P., Lengyel, E., Pulay, T., Trón, L. 1262

Diagnostic possibilities of positron emission tomography in oncopulmonology
Fekésházy, A., Miklovicz, T., Ésik, O., Lengyel, Zs., Petrányi A., Koncz, A. 1265

The role of PET in the investigation of the lymphatic spreading of Hodgkin's disease
Lengyel, Zs., Rosta, A., Deák, B., Molnár, Zs., Schneider, T., Várady, E., Ésik, O., Székely, J., Trón, L. 1268

The role of FDG PET in the diagnosis of malignant melanoma
Hunyadi, J., Szakáll, Sz. jr., Gilde, K., Bégány, Á., Ésik, O., Trón, L., Galuska, L., Ócsai, H., Török, L. 1272

PET examinations in patients with epipharyngeal tumor
Olajos, J., Erfán, J., Lengyel, Zs., Emri, M., Füle, E., Erdélyi, L., Lengyel, E., Ésik, O. Trón, L. 1275

Fej-nyaki tumorok daganatkiújulásának megítélése pozitronemissziós tomográfia alkalmazásával
Udvaros István dr., Szakáll Szabolcs dr. jr., Mikecz Pál dr., Oberna Ferenc dr., Pólus Károly dr., Ésik Olga dr., Kásler Miklós dr., Trón Lajos dr. 1278

Recidív medullaris pajzsmirigydaganat metastasisainak FDG-PET-vizsgálata
Szakáll Szabolcs jr. dr., Bajzik Gábor dr., Repa Imre dr., Miklovicz Tünde, Dabasi Gabriella dr., Sinkovics István dr., Ésik Olga dr. 1280

Az FDG-PET-vizsgálat értéke a pancreascarcinoma diagnosztikájában
Papós Miklós dr., Takács Tamás dr., Pávics László dr., Farkas Gyula dr., Ambrus Edit dr., Szakáll Szabolcs jr. dr., Lonovics János dr., Csernay László dr., Trón Lajos dr. 1283

Pozitronemissziós tomográfia a malignus heredaganatok vizsgálatában
Kálvin Beáta dr., Márián Teréz dr., Galuska László dr., Szakáll Szabolcs dr. jr., Géczi Lajos dr., Ésik Olga dr., Trón Lajos dr., Bodrogi István dr. 1286

PET a neuroonkológiában – indikációk, elkülönítő diagnózis és klinikai alkalmazás
Novák László dr., Emri Miklós dr., Balkay László dr., Galuska László dr., Ésik Olga dr., Molnár Péter dr., Csécsey György dr., Trón Lajos dr. 1289

Klinikai pozitronemissziós tomográfia: agyi PET-vizsgálatok
Borbély Katalin dr. 1294

A PET helye az epilepsziás agyi működészavar meghatározásában
Halász Péter dr., Neuwirth Magdolna dr., Mikecz Pál dr., Szakáll Szabolcs dr. jr., Emri Miklós dr., Zelei Zsolt dr., Trón Lajos dr. 1298

PET- és SPECT-vizsgálatok autista gyermekeken
Galuska László dr., Szakáll Szabolcs jr. dr., Emri Miklós dr., Oláh Róza dr., Varga József dr., Garai Ildikó dr., Kollár József dr., Pataki István dr., Trón Lajos dr. 1302

Az agyi glükózanyagcsere vizsgálata Down-kórban pozitronemissziós tomográfiával
Balogh Erzsébet dr., Lengyel Zsolt dr., Emri Miklós dr., Szikszai Edit dr., Ésik Olga dr., Kollár József dr., Sikula Judit dr., Trón Lajos dr., Oláh Éva dr. 1304

FDG-PET-vizsgálatok subarachnoidealis vérzéses kórképekben
Novák László dr., Emri Miklós dr., Balkay László dr., Szabó Sándor dr., Rózsa László dr. és Molnár Péter dr. 1308

A pozitronemissziós tomográfia pszichiátriai alkalmazása
Degrell István dr., Berecz Roland dr., Glaub Teodóra dr., Lengyel Zsolt dr., Égerházi Anikó dr., Szakáll Szabolcs jr. dr., Trón Lajos dr. 1311

A metabolikus PET-vizsgálatok helye a kardiológiai képalkotó eljárások között
Kőszegi Zsolt dr., Galuska László dr., Szakáll Szabolcs jr. dr., Lehel Szabolcs, Fülöp Tibor dr., Édes István dr., Balkay László dr. 1314

Detection of recurrent head and neck cancer with positron emission tomography
Udvaros, I., Szakáll, Sz. jr., Mikecz, P., Oberna, F., Pólus, K., Ésik, O., Kásler, M., Trón, L. 1278

FDG PET investigation of metastases in recurrent medullary thyroid cancer
Szakáll, Sz. jr., Bajzik, G., Repa, I., Miklovicz, T., Dabasi, G., Sinkovics, I., Ésik, O. 1280

The possible role of FDG-PET in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma
Papós, M., Takács, T., Pávics, L., Farkas, Gy., Ambrus, E., Szakáll, Sz. jr., Lonovics, J., Csernay, L., Trón, L. 1283

Positron emission tomography in the investigation of malignant testicular tumors
Kálvin, B., Márián, T., Galuska, L., Szakáll, Sz. jr, Géczi, L., Ésik, O., Trón, L., Bodrogi, I. 1286

PET in neuro-oncology – indications, differential diagnosis and its clinical application
Novák, L., Emri, M., Balkay, L., Galuska, L., Ésik, O., Molnár, P., Csécsei, Gy., Trón, L. 1289

Clinical positron emission tomography: Brain imaging
Borbély, K. 1294

The role of PET in the investigation of epileptic functional disorders
Halász, P., Neuwirth, M., Mikecz, P., Szakáll, Sz. jr., Emri, M., Zelei, Zs., Trón, L. 1298

PET and SPECT examinations in autistic children
Galuska, L., Szakáll, Sz. jr., Emri, M., Oláh, R., Varga, J., Garai, I., Kollár, J., Pataki, I., Trón, L. 1302

Cerebral glucose metabolism studies of Down syndrome patients using positron emission tomography
Balogh, E., Lengyel, Zs., Emri, M., Szikszai, E., Ésik, O., Kollár, J., Sikula, J., Trón, L., Oláh, É. 1304

Summary of advantages gained by FDG PET studies in subarachnoidal hemorrhage
Novák, L., Emri, M., Balkay, L., Szabó, S., Rózsa, L., Molnár, P. 1308

The use of positron emission tomography in psychiatry
Degrell, I., Berecz, R., Glaub, T., Lengyel, Zs., Égerházi, A., Szakáll, Sz. jr., Trón, L. 1311

The role of the myocardial metabolic investigation by positron emission tomography in the cardiological imaging arsenal
Kőszegi, Zs., Galuska, L., Szakáll, Sz. jr., Lehel, Sz., Fülöp, T., Édes, I., Balkay, L. 1314

ALKALMAZÁSOK A TUDOMÁNYOS KUTATÓMUNKÁBAN

Az A_{2A}-adenozin-receptor-eloszlás *in vivo* tanulmányozása [^{11}C]-CSC-radioliganddal
Boros István, Lengyel Zsolt dr., Balkay László dr., Horváth Géza dr., Szentmiklósi A. József dr., Fekete István dr., Márián Teréz dr. 1317

A [^{18}F]-FNECA széleskörűen alkalmazható radioligand a purinerg receptorexpresszió PET-vizsgálatához
Márián Teréz dr., Lehel Szabolcs, Lengyel Zsolt dr., Balkay László dr., Horváth Géza dr., Mikecz Pál dr., Miklovicz Tünde, Fekete István dr., Szentmiklósi A. József dr. 1319

APPLICATIONS IN SCIENTIFIC RESEARCH

In vivo investigation of the A_{2A} adenosine receptor distribution using the radiolabelled antagonist [^{11}C]-CSC
Boros, I., Lengyel, Zs., Balkay, L., Horváth, G., Szentmiklósi, A. J., Fekete, I., Márián, T. 1317

[^{18}F]-FNECA serves as a suitable radioligand to the PET investigation of the purinerg receptor expression
Márián, T., Lehel, Sz., Lengyel, Zs., Balkay, L., Horváth, G., Mikecz, P., Miklovicz, T., Fekete, I., Szentmiklósi, A. J. 1319

Auditoros eseményhez kötött potenciál és PET: lehetőség a kogníció folyamatának komplex megközelítésére
Glaub Teodóra dr., Berecz Roland dr., Lengyel Zsolt dr., Emri Miklós dr., Márián Teréz dr., Bartók Enikő dr., Trón Lajos dr., Degrell István dr. 1322

Parkinson-kóros betegek mozgásaktivált [15O]-butanol-PET-vizsgálata
Valálik István dr., Emri Miklós dr., Lengyel Zsolt dr., Julow Jenő dr., Trón Lajos dr. 1325

Flumazenil hatása a regionális agyi perfusióra [15O]-butanol-PET- és transcranialis Doppler-UH-vizsgálatok alapján
Munkácsy Csaba dr., Clemens Béla dr., Ménes Andrea dr., Mikecz Pál dr., Trón Lajos dr., Sikula Judit dr., Kollár József dr., Emri Miklós dr. 1327

Patológiás és indukált perifériás vestibularis egyensúlyzavar központi idegrendszeri hatása
Kisely Mihály dr., Tóth Ágnes dr., Emri Miklós dr., Lengyel Zsolt dr., Kálvin Beáta dr., Horváth Géza dr., Bogner Péter dr., Sziklai István dr., Trón Lajos dr. 1330

Jobb agyféltekei praefrontalis aktiváció szimmetrikus carotis sinus baroreceptor-ingerlés hatására
Emri Miklós dr., Weisz Júlia dr., Fent János dr., Horváth Géza dr., Repa Imre dr., Márián Teréz dr., Ádám György dr., Trón Lajos dr. 1333

Auditory event related potential and PET: a possible complex approach of cognition
Glaub, T., Berecz, R., Lengyel, Zs., Emri, M., Márián, T., Bartók, E., Trón, L., Degrell, I. 1322

A [15O]-butanol PET activation study of patients with Parkinson's disease
Valálik, I., Emri, M., Lengyel, Zs., Julow, J., Trón, L. 1325

The effect of flumazenil on the regional cerebral blood flow measured by [15O]-butanol-PET and transcranial Doppler ultrasound
Munkácsy, Cs., Clemens, B., Ménes, A., Mikecz, P., Trón, L., Sikula, J., Kollár, J., Emri, M. 1327

The effect of pathological and induced peripheral vestibular balance disturbance on the central nervous system
Kisely, M., Tóth, Á., Emri, M., Lengyel, Zs., Kálvin, B., Horváth, G., Bogner, P., Sziklai, I. Trón, L. 1330

Arterial baroreceptor stimulation results in right hemispheric prefrontal activation
Emri, M., Weisz, J., Fent, J., Horváth, G., Repa, I., Márián, T., Ádám, Gy., Trón, L. 1333

Előszó

Nagy örömet jelent számomra, hogy bemutathatom az olvasónak a pozitronemissziós tomográfia első hazai klinikai és kutatási alkalmazásairól készített áttekintést. Az ország klinikus szakmai közössége ma már ismert módszerként tekint a PET-technikára, de ez a széleskörűen hozzáférhető összefoglaló jelentős mértékben hozzájárul az érdeklődő szakemberek teljesebb tájékoztatásához. A módszernek a klinikai rutintevékenységbe való bevezetése jelentőségében összemérhető a CT, majd később az MRI klinikai rutinná válásának jelentőségével. Mindhárom módszerről el lehet mondani, hogy bevezetésük idején az általuk szolgáltatott többletinformáció az esetek mintegy harmadában megváltoztatta a klinikai döntéseket (a diagnózist és/vagy a terápia kialakítását). A rutinszerű CT- és az MRI-vizsgálatok tették lehetővé az anatómiai elváltozásoknak a korábbinál nagyobb érzékenységgel és jobb térbeli felbontással történő megkülönböztetését. A PET-módszer nem csökkenti e módszerek jelentőségét, de funkcionális képalkotása új dimenziót kínál a klinikum számára. A szöveti biokémiai folyamatok leképezésével lehetőséget biztosít a kórfolyamatoknak olyan korai fázisban történő kimutatására, amikor a következményes strukturális eltérések még nem alakultak ki. A módszer inherens érzékenysége magyarázza, hogy a felhasznált jelzőanyag mennyisége soha nem éri el a toxikus koncentrációküszöböt, és az alkalmazások során farmakológiai hatással nem kell számolni.

A rövid élettartamú pozitronbomló izotópok biológiai jelentőségét az 1940-es évek elején beinduló kutatások azonnal bizonyították, amint ezeket az izotópokat az első ciklotronok segítségével előállították, de abban az időben nem volt megfelelő módszer ahhoz, hogy a mért adatokból képeket lehessen rekonstruálni. A hatékony instrumentális fejlesztést néhány egyetemi intézetben kezdték meg a hatvanas években, és a következő 10–15 évben számos új tomográfot készítettek, egyre jobb technikai paraméterekkel. A PET-módszer ennek ellenére csak igen lassan terjedt, és mintegy 20 éven át alapvetően csupán kutatási célokat szolgált. Ez persze nem zárta ki, hogy a felhasználók a vizsgálatok eredményeit és a módszer teljesítőképességét a klinikum szemszögéből is mérlegeljék. A diagnosztikai céllal végzett vizsgálatok száma folyamatosan nőtt, és egyre nagyobb betegpopulációkon végeztek gondosan megtervezett klinikai tanulmányokat.

Mind több kórkép esetén bizonyították, hogy a PET-módszer érzékenysége és specificitása a hagyományos diagnosztikai képalkotó eljárások hasonló mutatóival összemérhető, sőt számos esetben felül is múlja azokat. Ez a felismerés egy spirálhoz hasonlítható fejlődési folyamathoz vezetett; a pozitív tapasztalatok ösztönözték a klinikai alkalmazásokat, amelyek viszont további meggyőző érveket szolgáltattak a vizsgálatok diagnosztikai értékéről. Az egyre szélesebb körű felhasználás és az azzal járó bővülő piaci lehetőségek arra is megteremtették az alapot, hogy az orvosi berendezéseket előállító ipar komoly erőfeszítéseket tegyen a hatékonyabb és kevésbé költséges hardver kifejlesztésére.

Az MTA Atommagkutató Intézetében 1985-ben helyezték üzembe az ország ma is egyetlen, működő ciklotronját. Ez a gyorsító, valamint a mellé telepített radiokémiai laboratórium kedvező feltételeket teremtett a hazai PET-program elindításához. A diagnosztikai céllal végzett PET-vizsgálatok 1994-ben történő hazai elindítása úttörő vállalkozásnak számított a közép-kelet-európai térségben, hiszen ezzel megelőztük a régió valamennyi országát. Ma minden érdekelt egyetért abban, hogy a programot előkészítő és megvalósító szakemberek időben felismerték a nemzetközi tendenciákat, és azonos módon értékelik, hogy a program művelőinek hozzáértő, áldozatos munkája a magyar egészségügy számára is elérhetővé tette a módszert. Emellett ki kell emelni a magyar társadalombiztosítás pozitív, támogató hozzáállását is, hiszen az Országos Egészségbiztosítási Pénztár sok fejlett ipari országot megelőzve már 1994-től kezdve biztosítja a PET-vizsgálatok finanszírozását egy gondosan kidolgozott indikációs lista szerint.

A most közreadott szupplementumban a Debreceni Egyetem PET Centrumának munkatársai és a velük szoros kollaborációt kialakító klinikusok 18 témakörben foglalják össze a klinikai PET-alkalmazásokról az elmúlt években összegyűlt hazai tapasztalatokat. Témakörönként mutatnak rá a módszer előnyeire, valamint arra, hogyan korrelálnak azok más metszetképalkotó eljárások eredményeivel. Ezek az összegzések útmutatóul szolgálhatnak a klinikusok számára, hogyan lehet a leghatékonyabban támogatni a diagnosztikai tevékenységet, a terápia tervezését és a kezelés hatékonyságának lemérését az összes képalkotó módszer lehetőségeinek együttes kihasználásával.

A klinikai alkalmazások mellett az olvasó betekintést nyerhet a primer mérésadatok feldolgozásának problémáiba és azok korszerű megoldásába is. Több fejezetben dokumentálják a szerzők azt is, hogyan lehet a módszert előnyösen alkalmazni az orvosi-biológiai kutatásokban. Öt összefoglaló mutatja be azokat a lehetőségeket, amelyeket a PET-módszerrel végzett agyaktivációs vizsgálatok kínálnak a neurobiológiai kutatók számára. Külön fejezet részletezi a radiofarmakon-fejlesztéssel kapcsolatos lehetőségeket és nehézségeket. E fejezetben foglaltak bizonyítják azt, hogy a PET nem lezárt fejezete sem a klinikumnak, sem pedig a kutatásoknak, hiszen mindig adott a lehetőség, hogy eddig nem használt nyomjelző molekulák kifejlesztésével újabb anyagcserefolyamatok PET-vizsgálata váljon elérhetővé.

Azt hiszem, minden érintett egyet ért velem, amikor örömmel üdvözlöm az egészségügyi kormányzat legutóbbi, e témakört érintő döntését, amely szerint

a közeljövőben növelni kívánja ennek a módszernek a hazai elérhetőségét. A hazai alkalmazások első nyolc éves sikerének logikus folytatásaként ma már elkezdődött az a beruházás, ami az első hazai PET-program megfelelő elhelyezését biztosítja, és komoly erőfeszítések történnek annak érdekében is, hogy az országban további PET-központokat alakítsanak ki. Ez annak a jele, hogy hazánkban is felismerték, magas szintű egészségügyi ellátást ma már nem lehet PET-vizsgálatok nélkül biztosítani.

Fehér János dr.

A pozitronemissziós tomográfia és a magyar PET-program

Trón Lajos dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen
(igazgató: Trón Lajos dr.)

A közlemény a pozitronemissziós tomográfia (PET) legalapvetőbb ismérveinek taglalása után leírja a magyar PET-program elindítását előkészítő folyamatot és bemutatja a működés első nyolc évének eredményeit.

Kulcsszavak: PET, Magyarország

Positron emission tomography and the Hungarian PET program. After a short introduction detailing the most basic features of the positron emission tomography (PET) the history of the preparation for the start of the Hungarian PET program is reviewed along with the results of the eight years activity of the Debrecen PET Centre.

Key words: PET, Hungary

A pozitronemissziós tomográfia (PET) az egyik legmodernebb orvosbiológiai képalkotó eljárás, amely lehetővé teszi az élő szervezetben lejátszódó biokémiai és egyéb fiziológiai folyamatok noninvazív tanulmányozását. A PET segítséget nyújt e folyamatok anatómiai lokalizálásához és a folyamatok jellemzőinek precíz meghatározásához. A módszer alkalmazása során pozitront emittáló, radioaktív izotóppal jelölt molekulákat (radiofarmakon) juttatnak be a vizsgálandó személy szervezetébe. A radiofarmakon-molekulák megválasztásánál alapvető szempont, hogy olyan életfolyamatokban vegyenek részt, amelyekkel kapcsolatos kérdésekre a vizsgálatot kezdeményező klinikus választ vár. Az injektált radiofarmakonnak ugyanis viszonylag rövid időn belül kialakul a szervezeten belül egy kváziegyensúlyi eloszlása, amely magán hordozza az egyensúlyi eloszlás kialakításában közrejátszó folyamatok jellegzetességeit. E folyamatok paraméterei a különböző (fiziológiás, illetve kóros) funkcionális állapotokban egymástól jelentős mértékben eltérhetnek, ezért az eloszlás konkrét formája alapján a kóros folyamatok felismerhetők és jellemezhetők.

Az elmúlt évtizedben a PET bevonult a klinikai diagnosztika eszköztárába, és számos területen (elsősorban az onkológiában, a neurológiában, a pszichiátriában és a kardiológiában) speciális klinikai kérdések megválaszolásában immár rutineljárássá vált. A PET-kamerákkal legjobban ellátott USA-ban ma több, mint 250 kamera működik, és az amerikai szakértők ilyen körülmények között is azt várják, hogy az amerikai biztosítók által finanszírozott vizsgálatok száma egy éven belül a jelenleginek 4–8-szorosára nő. A klinikai alkalmazások köre napról napra bővül világszerte.

PET Centrum Debrecenben

Magyarország és a közép-európai térség első PET-kameráját 1994-ben helyezték üzembe a Debreceni Orvostudományi Egyetem PET Centrumában, ahol azóta rendszeres diagnosztikai vizsgálatok folynak. A program indításához központi költségvetési támogatás nem állt rendelkezésre. A GE 4096 Plus egésztest PET-kamerát az ország orvostársadalmának összefogásával, az OTKA, az OMFB és a Soros Alapítvány támogatásával szereztük be. A kamera beszerzése mellett számos további feladat is megoldásra várt ahhoz, hogy a módszert a hazai klinikai rutin részévé lehessen tenni. Ezeknek egy részét mindenképpen meg kellett oldani az első vizsgálatok előtt, hiszen a pozitront emittáló izotópok előállítása, a radiokémiai protokollok és az automatizált, szintetizáló hardvereszközök kifejlesztése elengedhetetlen feltétele volt az indulásnak. Hasonlóképpen szükséges feltétel volt, hogy az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) legalább egy radiofarmakont bejegyezzen a magyar gyógyszertörzskönyvbe. A további, szükséges programösszetevőket (ciklotron, megfelelő módon felszerelt radiokémiai laboratórium és a programot befogadó kubatúra) az MTA Atommagkutató Intézete (ATOMKI) biztosította. A saját fejlesztések eredményei (amelyekkel a kereskedelmi forgalomban beszerezhető, mintegy félmillió USD értékű berendezést váltottunk ki), valamint az ATOMKI gondos és előrelátó ciklotrontelepítése nélkül a magyar PET-program elindítására még hosszú éveket kellett volna várni.

A Debreceni Egyetem PET-kamerájának jellemzői

A GE 4096 egésztest PET-kamera 8 detektorgyűrűt tartalmaz, gyűrűnként 512 bizmutgermanát detektorral. A radiofarmakont jelölő, radioaktív magok egy-egy bomlásából két, összetartozó, ún. annihilációs gamma-kvantum keletkezik, amelyek egy egyenes mentén, egymással ellenkező irányban hagyják el a bomlás helyét, és a detektorgyűrűk meghatározott detektorpárjaiban egyidejű (koincidencia) jeleket keltenek. A koincidencia eseményeket kijelző detektorpárok térbeli helyzete egy egyenest határoz meg, amely áthalad az elbomlott radioaktív atommag helyén. A detektorpárok azonosítóit a kamera elektronikáját vezérlő számítógép a memóriájában tárolja, a tárolt adatokból pedig alkalmas programokkal rekonstruálni lehet a radioaktivitás háromdimenziós eloszlását.

A kamera statikus üzemmódban 15 metszeti képet állít elő egyidejűleg, a képsíkok távolsága 6,64 mm. A kamera látóterének méretei axiálisan 103 mm, radiális irányban 550 mm. A látótér tengelyében a kamera térbeli feloldóképessége axiálisan 5 mm, radiális irányban 6 mm. Az adatgyűjtés látóterenként – a vizsgálat típusától és a leképezett régióban felhalmozódott radioaktivitás mennyiségétől függően – 2–30 percig tart.

Pozitront emittáló izotópok előállítása

A PET-diagnosztikában használt izotópok rendkívül rövid felezési ideje (^{18}F: 110 perc, ^{11}C: 20 perc, ^{15}O: 2 perc stb.) miatt teljes értékű PET-programokat csak működő ciklotron mellett lehet működtetni. Ennek megfelelően a szükséges radioaktív izotópokat az ^{18}O(p,n)^{18}F; ^{14}N(p,α)^{11}C, illetve a ^{14}N(d,n)^{15}O magreakciókkal az ATOMKI MGC-20E ciklotronján állítjuk elő.

Radiokémiai fejlesztések

A PET-vizsgálatok jelenét és jövőjét legmeghatározóbb módon a radiokémia befolyásolja. Ez azzal kapcsolatos, hogy a vizsgálható problémák száma alapvetően a rendelkezésre álló radiofarmakonok számától függ. Számos országban a nukleáris diagnosztikában használt nyomjelző anyagokra is érvényesek a gyógyszerkészítményekre vonatkozó előírások, így érthető, hogy a PET-vizsgálatok széleskörű alkalmazásának esetenként nehezen teljesíthető feltétele a tracerek törzskönyvezése (bizonyos esetekben egyedi engedélyt lehet kapni törzskönyvezés előtt álló radiofarmakonokkal végzett, kisebb esetszámot magában foglaló tanulmányok elvégzéséhez).

Az OGYI a nyomjelző anyagok hazai törzskönyvezését ma már szigorúan a GMP-feltételekhez (Good Manufacturing Practice) köti. Az ATOMKI radiokémiai laboratóriumát még a GMP-rendszer kidolgozása előtt tervezték, ezért ott a ma nem létező GMP-feltételek megvalósításához a laboratórium alapvető átépítésére lenne szükség. A PET Centrum és az ATOMKI munkatársai által előállított nyomjelző anyagok közül eddig 3 készítmény ([^{18}F]-dezoxiglükóz: FDG; [^{11}C]-metionin és [^{15}O]-butanol) törzskönyvezése fejeződött be, amelyekkel a szénhidrát- és aminosav-anyagcsere, valamint a szöveti perfusio tanulmányozható. Beruházási források hiánya miatt a tracerek előállításához munkatársaink saját fejlesztésű automatikus berendezéseket használnak, amelyek számítógépes vezérlése szintén házon belüli fejlesztés eredménye. E molekulákon kívül állatkísérletek számára előállítunk még [^{13}N]-ammóniát (perfusiós, elsősorban kardiológiában használatos tracer), több, ^{11}C-izotóppal jelölt, adenozinreceptor-specifikus ligandot és a D_2-receptorok kimutatására alkalmas [^{18}F]-flumazenilt. A termelt jelzőanyagok beadása előtt minden esetben szigorú minőségellenőrzés történik, amely magában foglalja a kémiai, radiokémiai és radionuklidos tisztaság ellenőrzését. A készítmény sterilitását és pirogénmentességét további vizsgálatokkal ellenőrizzük.

Informatikai fejlesztések

A PET Centrum működtetése nagyon komoly informatikai fejlesztéseket kívánt meg. Ezek egy része a radiokémiával kapcsolatos, hiszen meg kellett oldani a nyomjelző anyagok szintézisének számítógép-vezérelt automatizálását. A dinamikus PET-vizsgálatok adathalmazának értékeléséhez tracerkinetikai modelleket implementáltunk, valamint olyan szoftvereket és algoritmusokat dolgoztunk ki, amelyek lehetővé tették a nagy mennyiségű adathalmazokon végzett gyors és effektív műveleteket. Elvégeztük több, ilyen célra kifejlesztett módszer összehasonlító elemzését. A hazai gyakorlatban elsőként oldottuk meg a különböző metszetképalkotó eljárással nyert képek regisztrációját (ez az egyedi képeken végrehajtott olyan, eltolást és forgatást magában foglaló matematikai transzformáció, amely korrigál a különböző modalitású képek készítése során használt, egymástól eltérő geometriára: a regisztrált képek egymás utáni megjelenítése közben az egymásnak megfelelő anatómiai pontok a képernyő ugyanazon pontjára esnek) és a regisztrált, különböző modalitású képek fúzióját (együttes megjelenítését). Ehhez meg kellett teremteni a (CT, MRI, PET, SPECT) képeknek a PET Centrum és az ország számos intézete (Debreceni Egyetem Radiológiai Klinika, nyíregyházi Jósa András Kórház, Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Országos Onkológiai Intézet, Szegedi Egyetem Központi Izotópdiagnosztikai Laboratórium) közötti, kétirányú képtovábbításhoz szükséges feltételeket. A közvetlen klinikai gyakorlatot szolgál-

ja az a közelmúltban kifejlesztett módszerünk, amely lehetővé teszi az életképes daganatszövet (több, különböző modalitású regisztrált kép alapján történő) körberajzolását, és háromdimenziós külső, valamint brachyterápiás besugárzástervező szoftverekbe való exportálását (Országos Onkológiai Intézet, nyíregyházi Jósa András Kórház, Szent János Kórház). Az agyatlasz-technika bevezetésével megoldottuk a különböző méretű és alakú agyak standardizálását, lehetőséget teremtve a különböző személyeken végzett, hasonló agyi vizsgálatok populációszintű kiértékeléséhez. Megteremtettük az agyaktiválásos vizsgálatok statisztikai feldolgozásához szükséges feltételeket az SPM-(Statistical Parametric Mapping) módszer debreceni implementálásával. Továbbfejlesztettük, és így alkalmassá tettük az SPM-programcsomagot az agy különböző strukturális elemei közötti funkcionális kapcsolatok analizálására.

Betegvizsgálatok

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által támogatott klinikai diagnosztikai vizsgálatok körét az Egészségügyi (Népjóléti) Minisztérium által összehívott szakértői testület (PET-Vizsgálatok Koordinációját Végző Szakmai Bizottság) határozta meg. Ugyanennél a bizottságnál, illetve annak budapesti, szegedi, pécsi és debreceni regionális albizottságainál lehet kezdeményezni a rutin klinikai vizsgálatokat.

Az évenként elvégzett vizsgálatok száma 1994 és 1999 között közel exponenciálisan emelkedett az évi 100 vizsgálattól az 1300-as vizsgálatszámig. Ez a teljesítmény már teljes mértékben kimeríti a jelenleg rendelkezésre álló kapacitást, ezért az már nem növekedett tovább ennek a teljesítménynek az elérését követő években. Az éves vizsgálatszám további növekedéséhez a PET Centrum 2002-ben elkezdett fejlesztésének befejezése után lesz mód, amikor a programot egy erre a célra tervezett, saját ciklotront és radiokémiai laboratóriumot is befogadó, új épületben lehet folytatni. A vizsgálatszámok eddigi, több, mint tízszeres növekedése mindenképpen összefügg azzal, hogy a PET-programban részt vevő munkatársak igyekeztek a hazai orvosi szakmai közösségeket írásban (43 magyar nyelvű közlemény formájában, amelynek közel fele az Orvosi Hetilapban jelent meg) és szóban (közel 200 előadásban) a legkülönbözőbb hazai szakmai fórumokon tájékoztatni.

A klinikai vizsgálatok meghatározó hányada (89%) FDG-vel történt, a [^{11}C]-metionin (10,4%) és különösen a [^{15}O]-butanol (0,6%) részesedése alacsony *(1. táblázat)*. Ez a megoszlás jó közelítéssel tükrözi a világszerte megfigyelhető trendet, mely szerint az összes klinikai alkalmazás mintegy 70%-át az FDG, 10%-át a [^{11}C]-metionin teszi ki, a perfusiós tracerek alkalmazása pedig 10% körül mozog, és valamennyi többi tracer alkalmazása meglehetősen ritkának számít.

Az indikációk szerinti megoszlás *(2. táblázat)* is követi a nemzetközi gyakorlatban megfigyelhető értékeket, az onkológia áll az első helyen (87%), melyet a neurológia/pszichiátria (10,4%) és a kardiológia (2,6%) követ. Az onkológia meghatározó részaránya azzal kapcsolatos, hogy az életképes daganatszövet megjelenítésével olyan információt szolgáltat a PET-vizsgálat, melyre a többi nem invazív, *in vivo* diagnosztikai beavatkozás egyike sem képes. Az aktívan metabolizáló tumorszövet PET-vizsgálattal történő körülhatárolása komoly segítséget jelent a biopsziák (főként a sztereotaxiás mintavételek) helyének kijelölésében, a műtéti beavatkozások megtervezésében, illetve a sugárkezelések céltérfogatának (daganat + biztonsági zóna) meghatározásában. Az ilyen adatok nélkülözhetetlenek a daganatok anatómiai kiterjedésének (staging/restaging) megállapítása során *(1. ábra)*, illetve a specifikus onkológiai terápiára adott válasz leméréséhez *(2. ábra)*. Az FDG-, illetve a metionin-PET-vizsgálataink ennek megfelelően az esetek 77–82%-ában meghatározó módon támogatták a pontos diagnózis, ill. a megfelelő terápiás döntés kialakítását, ami meggyőző módon dokumentálja az eljárás hatékonyságát.

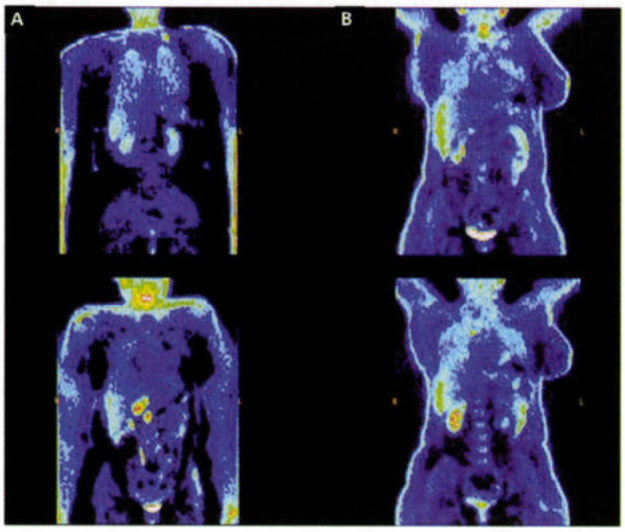
1. táblázat: Áttekintő adatok az évenként végzett klinikai PET-vizsgálatokról a nyomjelző anyagok szerint

Nyomjelző-anyag	A vizsgálatok száma								Összesen	
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001		
FDG	122	120	217	376	574	946	1127	1046	4528	(89%)
MET			4	28	105	125	168	99	529	(10,4%)
BUT				5	6	10	6	6	33	(0,6%)
Összesen	122	120	221	409	685	1081	1301	1151	5090	(100%)

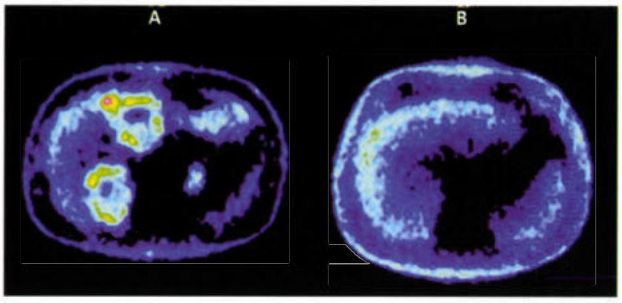
FDG = [^{18}F]-dezoxiglükóz; MET = [^{11}C]-metionin; BUT = [^{15}O]-butanol

2. táblázat: Áttekintő adatok az évenként végzett klinikai PET-vizsgálatokról az indikációk szerint

Indikáció	A vizsgálatok száma								Összesen	
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001		
Onkológia	53	66	165	350	572	956	1192	1075	4429	(87%)
Neurológia	66	36	41	45	89	112	83	59	531	(10,4%)
Kardiológia	3	18	15	14	24	13	26	17	130	(2,6%)
Összesen	122	120	221	409	685	1081	1301	1151	5090	(100%)



1. ábra: A 10 éves kórlefolyás alatt ismételten kezelt Hodgkin-kóros betegben a betegség aktivitására utaló klinikai (láz) és laboratóriumi jelek (magas vörösvérsejt-süllyedés, emelkedett plazmafibrinogén- és -rézszint) ellenére a hagyományos képalkotó eljárásokkal nem lehetett a tumoros gócokat lokalizálni. Az egésztest FDG-PET-vizsgálat kiterjedt, elsősorban nyirokcsomókban (jobb supraclavium, jobb tüdőhilus, mediastinum, májkapu, paraaortalis régió) megjelenő relapsus mellett szólt **(A)**. Az alkalmazott újabb cytostaticus kezelés után végzett kontroll FDG-PET-vizsgálat regressziót bizonyított **(B)**, de a folyamat kiterjedtsége, illetve a megelőző intenzív kemoterápiás kezelések miatt az autológ csontvelőátültetést nem lehetett elvégezni (Fekete Sándor dr. anyagából)

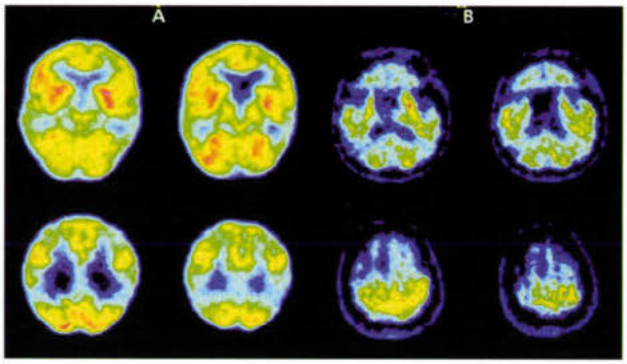


2. ábra: Tumoros májgócok invazív radiológiai kezelése. A beteg vastagbéldaganata a primer ellátás után egy évvel kétgócú májáttétet idézett elő, melyet transarterialis chemoembolisatióval és alkoholos roncsolással kezeltek. A beavatkozásokat követően a CT- és UH-vizsgálat nem tudta eldönteni, hogy maradt-e az üreg falában életképes daganatszövet. Az FDG-PET-vizsgálat mindkét üreg falában jelentős tumoros residuumot írt le, melyet a kórlefolyás megerősített **(A)**. Egygócú hepatocellularis cc. miatt 5 alkalommal végzett alkoholos roncsolás után az FDG-PET-vizsgálat nem jelez életképes daganatszövetet **(B)** (Engloner László dr. anyagából)

A PET-vizsgálatok a tumorszövet aktuális metabolicus aktivitásának feltérképezésével egyedülálló lehetőséget teremtenek a daganat növekedési ütemének noninvazív becslésére is. Ez azon alapul, hogy az agresszívabb tumorok fokozott glükózfelvételt mutatnak, míg az alacsony malignitású daganatok FDG-felvétele csekély. Az eltérő tracerfelvétel a molekuláris patológiai módszerektől független információt ad a malignitási fok/grading meghatározásához, és így elősegíti a kórlefolyás prognosztizálását.

A módszer nem képes az igen kis kiterjedésű (így pl. a mikroszkopikus méretű) daganatos gócok kimutatására. Az alacsonyabb proliferatív kapacitású daganatok felkutatásához a metionin alkalmasabb tracer, mint az FDG, ugyanis a daganatban az alacsony cukorfelhasználás mellett is jelentős lehet az aminosav-felvétel, illetve a fehérjeszintézis. Nehézséget jelent, ha kicsi a daganat/háttér kontraszt, például az agykéreg jelentős cukorfelhasználása gyakran megnehezíti az agyi FDG-vizsgálatok kiértékelését, a máj fokozott glükózanyagcseréje, illetve fehérje- és peptidszintézise pedig az FDG-vel és a metioninnal végzett májvizsgálatok érzékenységét rontja. A gyulladásos szövetek, reaktív nyirokcsomók jelentős FDG-felvételt és (kisebb mértékű) metioninfelvételt mutathatnak, ami szintén zavaró körülmény a PET-képek értékelésénél.

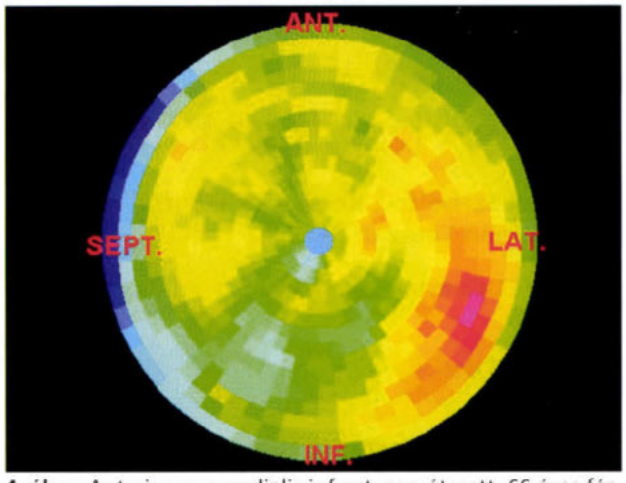
Neurológiai/pszichiátriai célú vizsgálataink között az epilepsziás areák lokalizálása a vezető indikáció. Ez az alkalmazás azon alapul, hogy az epileptogen fókuszban interictalisan csökken a glükózmetabolizmus (az ictus alatt ennek ellenkezője figyelhető meg). Az ilyen célra széles körben alkalmazott SPECT-vizsgálatokkal szemben a PET-módszer jobb térbeli felbontása, a PET-adatok kvantitálásának lehetősége és a kisebb sugárterhelés lényeges előnyt jelentenek. Az FDG-PET-módszernek kiemelkedő jelentősége van a korán fellépő, presenilis dementiatípusok elkülönítésében (Alzheimer-kór, Pick-atrophia), mivel a különböző típusú demenciákhoz karakterisztikus metabolicus mintázatok tartoznak *(3. ábra)*.



3. ábra: 45 éves nőbetegnél pszichotraumát követően fokozódó mértékű kognitív zavar jelentkezett, melyet kifejezett személyiségváltozás kísért. Az elvégzett strukturális vizsgálatok (CT/MR) kissé tágabb kamrarendszert és mérsékelt fokú cerebralis atrophiát mutattak. A [^{99m}Tc]-HMPAO-val végzett agyi SPECT-vizsgálaton multifokális kérgi perfusiozavar jeleit észlelték. A PET-vizsgálat képein a basalis ganglionok megtartott aktivitása mellett kifejezetten csökkent FDG-felvétel volt kimutatható a parietalis és a temporalis lebenyekben, ami az Alzheimer-kór diagnózisát támasztotta alá **(A)**. 66 éves nőbeteg folyamatos kognitív hanyatlása, figyelem- és memóriazavara hátterében az FDG-PET-vizsgálat Pick-demencia diagnózisát valószínűsítette **(B)** a dominálóan frontalis kéregterületeket érintő hypometabolismus alapján (Égerházi Anikó dr. anyagából)

A szívizom életképességének megállapítása céljából végeztük kardiológiai FDG-PET-vizsgálatainkat. Ezeknek a vizsgálatoknak a jelentőségét az adja, hogy a szívinfarktus utáni, revascularisatiót célzó

sebészi beavatkozásoknak csak akkor van értelme, ha az érintett területen hibernált, azaz perfusiocsökkenést, de a számottevő FDG-felvétel alapján még életképességet mutató szívizomszövet detektálható *(4. ábra)*. Kardiológiai vizsgálataink viszonylag alacsony száma részben azzal kapcsolatos, hogy e vizsgálatok perfusiós nyomjelző anyagának (jelölt ammónia) törzskönyvezése még nem történt meg.



4. ábra: Anterior myocardialis infarctuson átesett, 66 éves férfibeteg dobutaminterheléssel kivitelezett echográfiás, [^{99m}Tc]-MIBI-vel végzett nyugalmi és terheléses perfusiós, ill. nyugalmi állapotban [^{201}Tl]-mal végzett rest és redistributiós szcintigráfiás (SPECT) vizsgálatain a LAD ellátási területében csak igen kis mennyiségű életképes szívizomzat volt észlelhető. A PET-vizsgálat képein az anterior falban és a septumban ugyanakkor jelentős kiterjedésű, viabilis myocardiumra utaló FDG-felvétel volt detektálható (Balogh Ildikó dr. anyagából)

A PET Centrum tervezett fejlesztése minden bizonnyal lehetővé teszi új, specifikus nyomjelző anyagok rövid időn belüli bevezetését, ami növelni fogja neurológiai és kardiológiai indikációkkal végzett vizsgálataink részarányát.

Oktatás kutatás

A pozitronemissziós tomográfia a Debreceni Egyetemen részét képezi a curriculumnak. Biztonsággal állítható, hogy ez ugyanígy van valamennyi hazai orvoskaron vagy rövid időn belül így lesz. A PET-módszer, valamint a módszerrel nyert eredmények ismertetése az oktatott anyagnak a közeljövőben várhatóan növekvő részét tölti ki. A témakör szerepel az országos szakorvosképző és az orvostovábbképző programok tematikájában is, így munkatársaink rendszeresen tartanak előadásokat ezen oktatási formák keretein belül.

A PET Centrumban számos tudományos diákköri dolgozat, díjazott pályamunka és diplomamunka készült el az elmúlt évek során. Napjainkban 8 Ph.D.-hallgató munkájához biztosítjuk a feltételeket.

Az intézet profiljához természetesen a tudományos kutatómunka is hozzátartozik. Alap- és alkalmazott kutatásaink fedezetét eddig 53 pályázat mintegy 355 millió Ft teljes támogatási összege biztosította. Jelenleg is több OTKA, OM, ETT, IKTA és Eu. 5. keretprogram által támogatott kutatási témán dolgozunk.

Drága-e a PET-vizsgálat

Magyarországon egy standard PET-vizsgálat költségtérítéseként az egészségügyi kormányzat ma 130 ezer Ft fedezetet biztosít. Ez a viszonylag magas összeg jelentős mértékben csökkenthető lenne, ha a vizsgálatokat saját facilitásokkal rendelkező, önálló PET-program keretében lehetne végezni. A szükséges beruházási költségek megtérülését biztosítaná, hogy megszűnnének a bérleti díjakkal kapcsolatos kiadások és a kapacitás teljes kihasználása miatt a fajlagos költségek is számottevő módon csökkennének.

Az Egyesült Államokból származó analízis szerint a PET-vizsgálatokra fordított összegek négyszeresen megtérülnek, ami egyértelműen jelzi, hogy egy drága eljárás egyúttal költséghatékony is lehet. A PET-leletek alapján sok felesleges (és igen költséges) beavatkozás elkerülhető. Ha például az érintett lokalizációban igazolt módon hiányzik az életképes myocardium, nem kell (nem szabad!) elvégezni a revascularisatiós műtétet, amely nem vezethet a beteg állapotának javulásához. Hasonlóképpen elkerülhetők azok az onkológiai műtétek, melyek a PET-vizsgálatok alapján meghatározott, előrehaladott stádium mellett már nem tekinthetők optimális terápiás beavatkozásnak (például mellüregen kívüli áttétek jelenléte nem kissejtes tüdőrákos kórképekben). Nem alkalmazható Hodgkin-kórban kizárólagos terápiás modalitásként a sugárterápia, ha PET-tel rekesz alatti érintettség mutatható ki. PET-vizsgálatok eredményeképpen sok esetben elkerülhető a tévesen Alzheimer-kóros esetnek diagnosztizált beteg gyógyszeres terápiájának igen magas költsége. A hatástalan és a PET-leletek birtokában el nem végzett beavatkozások költsége a felsorolt esetekben sokszorosan meghaladja a PET-vizsgálatokkal kapcsolatos kiadásokat. Természetesen nem lehet a PET-vizsgálatok előnyeit minden esetben ilyen fehéren-feketén kalkulálni. Nehéz konkrét összeget hozzárendelni az eredményhez, ha az occult tumor PET-vizsgálattal történt lokalizálása után a daganatos beteg sebészi beavatkozással meggyógyítható, olyan esetekben, amikor a hagyományos diagnosztikai eljárások (sok-sok CT- és MR-vizsgálatot is beleértve) hosszú időn át nem eredményeztek diagnózist. Hasonlóan teljes gyógyuláshoz segíthet a PET-vizsgálat által szolgáltatott információ számos epilepsziás kórképben, ha az epileptogen area lokalizálása a szokásos (elektrofiziológiai és SPECT-) módszerekkel nem sikeres.

A jelenlegi diagnosztikai feltételrendszerek mellett a PET-vizsgálat Magyarországon általában a diagnosztikai sor végén áll. Erre a vizsgálatra akkor kerül sor, amikor a klinikus által eldöntendő kérdésre más módszerrel már nem várható válasz, ugyan-

akkor a PET-vizsgálat feltételezhetően nagy biztonsággal információt szolgáltat a terápia szempontjából lényeges kérdésre. Ezen az alkalmazási stratégián változtatni kell, mert az (a nemzetközi tapasztalatokkal összhangban) az egész egészségügyi ellátási rendszer szempontjából nem optimális. A magyar PET-program eddigi eredményei meggyőzték a szakembereket és a döntéshozókat arról, hogy a PET-vizsgálatokat a korszerű betegellátásban nem lehet nélkülönözni. Nehéz vitatni, hogy a hazai reális igények kielégítéséhez további PET-központok üzembehelyezése szükséges, és ezek létesítéséhez az első döntések a közelmúltban meg is születtek.

(Trón Lajos dr., *Debrecen*, Bem tér 18/c. 4026
e-mail: tron@pet.dote.hu)

Radiogyógyszerek előállítása pozitronemissziós tomográfiás vizsgálatokhoz

Mikecz Pál dr.[1], Tóth Gyula dr.[2], Horváth Géza dr.[1], Lehel Szabolcs [1], Kovács Zoltán dr.[3], Pribóczki Éva dr.[3], Boros István[1], Miklovicz Tünde[1] és Márián Teréz dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Izotóp Intézet Kft., Budapest (igazgató: Zsinka László dr.)[2]
MTA Atommagkutató Intézete, Debrecen (igazgató: Lovas Rezső dr.)[3]

A PET-vizsgálatokban felhasznált, jelölt molekulákat (radiogyógyszereket) a radioaktív izotópok rövid felezési ideje miatt az esetek többségében a helyszínen kell elkészíteni. Ez a folyamat kis energiájú ciklotronokon történő izotóp-előállítással kezdődik. Az izotópokat első lépésben megfelelő jelölő ágens molekulákba építik be, amelyek reakcióba lépnek az adott radiogyógyszer prekurzorával. A reakcióelegyből kinyert célvegyület tisztítás, formulázás és sterilre szűrés után injektálható. A DEOEC PET Centrumban saját fejlesztésű berendezéseken a rutin diagnosztikához szükséges [^{18}F]-FDG, [^{11}C]-metionin és [^{15}O]-butanol mellett számos radiogyógyszert állítanak elő kutatási célokra.

Kulcsszavak: radiogyógyszerek, izotóp-előállítás, PET, minőségellenőrzés, [^{18}F]-FDG, [^{11}C]-metionin, [^{15}O]-butanol

Synthesis of radiopharmaceuticals for PET investigations. The PET radiopharmaceuticals are prepared on the spot in most cases due to the short lifetime of the isotopes used. The first step of this process is the isotope production by small cyclotrons. The synthons made from the isotopes react with the precursor of the given radiopharmaceutical. The target compound selected from the reaction mixture is ready for injection after purification, formulation and sterile filtration. In addition to [^{18}F]-FDG, [^{11}C]-methionine and [^{15}O]-butanol routinely used for diagnostic purposes in the PET Centre of the University of Debrecen, a number of other radiopharmaceuticals are synthesized for use in research from time to time.

Key words: radiopharmaceuticals, isotope production, PET, quality control, [^{18}F]-FDG, [^{11}C]-methionine, [^{15}O]-butanol

A PET-vizsgálatok nélkülözhetetlen, és a kívülállók számára sokszor láthatatlan összetevőjét jelentik a radiokémiai műveletek. A felhasznált radioaktív izotópok igen kevés kivételtől eltekintve, rövid (maximum 110 perc) felezési idejűek, ezért a gyógyszerelőállítás legtöbbször helyben történik (előfordul ugyan, hogy PET-kamerát üzemeltető létesítmények közeli centrumokból szerzik be a radiofarmakonokat, de ez a körülmény jelentősen leszűkíti tevékenységi körüket). A radiogyógyszerek előállítása az izotóptermelés, a kémiai szintézis, a formulázás és a minőségellenőrzés szakaszaira bontható. Új gyógyszerek kifejlesztésénél az előbbieken kívül toxikológiai és biodisztribúciós vizsgálatokat is kell végezni laboratóriumi kisállatokon, fel kell térképezni a lehetséges metabolikus utakat, és főemlősökön végzett, *in vivo* farmakokinetikai vizsgálatokban kell tisztázni azok időbeli lefolyását. A gyógyszerek diagnosztikai alkalmazására csak a klinikai kipróbálás után kerülhet sor. A PET-vizsgálatokban felhasznált radiogyógyszerek sokáig kísérleti anyagoknak minősültek, így nem vonatkoztak rájuk a gyógyszergyártás szigorú szabályai. Az utóbbi évtizedben a helyzet sokat változott, néhány készítmény már bekerült a gyógyszerkönyvekbe, és a radiogyógyszereknél is megkövetelik a szabályos gyógyszergyártás (Good Manufacturing Practice, GMP) körülményeit.

Izotópelőállítás

A PET-vizsgálatoknál neutronhiányos izotópokat alkalmaznak, amelyeket részecskegyorsítók segítségével állítanak elő. Gyorsítóként szinte kizárólag ciklotront használnak. Bár az ismert pozitronemittáló izotópok száma nagy, széleskörűen csak négy könnyű (és biológiailag fontos) elem izotópjainak (^{18}F, ^{15}O, ^{13}N és ^{11}C) felhasználása terjedt el. A felsorolt nuklidok fontosabb paramétereit és előállításuk körülményeit az *1. táblázatban* összegezzük. Az adatokból kitűnik, hogy a négy izotóp mindegyikét jó hozammal lehet előállítani alacsony energiájú ciklotro-

1. táblázat: Pozitronemittáló izotópok előállításának néhány paramétere (6)

Izotóp	^{15}O	^{11}C	^{13}N	^{18}F	
$T_{1/2}$ (perc)	2,05	20,39	9,96	109,8	
Magreakció	$^{14}N(d,n)^{15}O$	$^{14}N(p,\alpha)^{11}C$	$^{16}O(p,\alpha)^{13}N$	$^{18}O(p,n)^{18}F$	$^{20}Ne(d,\alpha)^{18}F$
Nyalábenergia (MeV)	8	13	16	16	14
Hozam (GBq/mAh)	2,4	3,8	1,7	2,96	1,11
Célanyag	99% N_2 + 1% O_2	N_2	5 mM ethanol vízben	[^{18}O]víz	Ne + 0,33% F_2
Termék	$^{15}O_2$	$^{11}CO_2/^{11}CO$	$^{13}NH_3$	$^{18}F^-$	$^{18}F_2$
A specifikus aktivitás elvi határa * (TBq/μmol)	3400	340	690	630	630
A gyakorlatban elért specifikus aktivitás (GBq/μmol)	–	37–370	–	500–800	1–50

* ideális, hordozómentes esetre

nokkal is. Az ilyen berendezések üzemeltetése viszonylag egyszerű, ezért egészségügyi intézménybe való telepítésük könnyen megoldható.

Az izotópelőállítást szolgáló magreakció kiválasztásánál fontos szempont a magreakció hozama, amely meghatározza az előállítható maximális aktivitást. Hasonlóképpen kritikus a keletkezett izotópok kémiai formája, hiszen annak a szintézis kivitelezése szempontjából meghatározó jelentősége van. Az alkalmas kémiai formát a besugárzott célanyag összetételének megfelelő megválasztásával lehet biztosítani. Külön jelentősége van a specifikus aktivitásnak is, hiszen az inaktív és aktív formák kompetíciója közvetlenül befolyásolja a szöveti aktivitásfelhalmozódás mértékét.

A gyakorlatban nagyobb rendszámú, hosszabb felezési idejű izotópokat (^{38}K, ^{73}Se, $^{75,76}Br$, ^{124}I, $^{62,64}Cu$, $^{68}Ge/^{68}Ga$, $^{82}Sr/^{82}Rb$) is felhasználnak, de azok alkalmazása gyakran előnytelen a „könnyű" izotópoknál kedvezőtlenebb fizikai és biokémiai tulajdonságaik miatt. A ciklotron nélküli PET-üzemeltetőknél ezek közül az izotópok közül a szívvizsgálatokhoz alkalmazott $^{82}Sr/^{82}Rb$-generátor használata terjedhet el.

Kémiai szintézis

A radiogyógyszerek kémiai szintézise során a jelölő ágens előállítása általában megelőzi magát a szintézist. A jelölőágenseket a célanyag összetételének megfelelő megválasztásával sokszor már a céltárgyban előállíthatjuk, gyakoribb eset azonban, hogy azokat a besugárzás után néhány egyszerű reakcióval alakítjuk ki. A legfontosabb jelölőágensek közé tartozik a ^{11}C izotóppal jelzett vegyületek szintéziséhez használt [^{11}C]-metiljodid, illetve a ^{18}F-jelölések során alkalmazott vízmentes [^{18}F]-fluoridion és a [^{18}F]-F_2 molekula.

A sikeres szintézis alapfeltétele az alkalmas prekurzor-molekula megtervezése és előállítása. A megfelelő prekurzor-molekula gyorsan és kvantitatív módon reagál a jelölőágenssel, és előnyös, ha a reakcióból csak egyfajta reakciótermék áll elő. Ha melléktermékek is keletkeznek, azoknak a célmolekulától könnyen elválaszthatóaknak kell lenniük. A prekurzor-molekulának tartalmaznia kell egy olyan reaktív csoportot, amelyhez a jelölőágens vagy annak egy része kötődik, vagy amelynek a helyére ez az ágens beépülhet. Ha a célmolekula olyan csoportokat is tartalmaz, amelyek a jelölőágenssel reagálhatnak, akkor azokat úgynevezett védőcsoportokkal semlegesíteni kell. A védőcsoportokat a jelölőágenssel történő reakciót követően el kell távolítani a molekuláról úgy, hogy a beépített radioaktív jelölés sértetlen maradjon. Az ideális prekurzor-molekulára nagyon jó példa a [^{18}F]-2-fluoro-2-dezoxiglükóz (FDG) előállításához használt 1,3,4,5-tetraacetil-2-trifluormetánszulfonil-D-mannopiranóz. Ebben a molekulában a triflátcsoport segíti elő a vízmentes, fázistranszfer katalizátorral szerves közegbe vitt fluoridionnak a piranózgyűrűbe való beépülését, a négy acetilcsoport pedig megakadályozza, hogy az OH-csoportok reakcióba lépjenek. Az acetilcsoportok a fluorbeépülés után könnyen eltávolíthatóak savas, illetve lúgos hidrolízissel.

Ha rendelkezésre áll a jelölőágens és a prekurzor-molekula, ki lehet dolgozni a szintézis feltételeit. A szintézis megvalósításánál nehézséget jelent, hogy rendkívül kis mennyiségű radioliganddal kell dolgozni (piko-, esetleg nanomólok), ezért sok esetben a szokványos kémiai körülmények között jó hatásfokkal lejátszódó reakciók alig vagy egyáltalán nem mennek végbe. Figyelembe kell venni a sugárhatás miatti kémiai effektusokat is, hiszen a jelölés sokszor több tíz GBq aktivitás jelenlétében történik, ami gyakran számottevő radiolízist okozhat. Az alkalmazott izotópok rövid felezési ideje miatt a reakcióidő is fontos paraméter.

A jelölőreakció megtörténte és az esetleg alkalmazott védőcsoportok eltávolítása után a jelzett molekulát el kell választani a reakcióelegytől. Ez néhány esetben szilárd fázisú, extrakciós minikolonnákkal könnyen megvalósítható, de erre a célra az esetek többségében nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiás módszert kell alkalmazni.

A fenti folyamatokhoz célszerűen sugárzás ellen védő, ólomárnyékolású elszívófülkéket alkalmaznak, teljesen automatizált rendszerekkel. Az automatizálást a sugárvédelmi szempontok mellett a folyamatok reprodukálhatósága is szükségessé teszi.

Formulázás

Az előzőekben leírt módon elkészített, radioaktív, jelzett vegyületet steril, pirogénmentes injekció formájában kell előkészíteni a felhasználásra. A tisztítás után nyert oldat ionerősségét izotóniásra állítják be, amit legtöbbször nátrium-kloriddal végeznek. A kész oldatot sterilizálni kell. Az itt használt izotópok felezési ideje nem teszi lehetővé a klasszikus, gőzben történő sterilizálást, ezért az injekciós készítmény mikrobiológiai tisztaságát általában sterilre szűréssel biztosítják. Megjegyezzük, hogy a végtermék sterilre szűrése önmagában nem elegendő. Megfelelő biztonságot csak az alapanyagok és a szintézis során felhasznált eszközök és edények pirogénmentessége és steril használata adhat, hiszen a végtermék sterilre szűrésével a pirogén szennyezők nem távolíthatók el.

Minőségbiztosítás, minőségellenőrzés

A PET-radiofarmakonok minőség-ellenőrzését a felhasznált izotópok felezési ideje miatt gyakran nem lehet elvégezni a gyógyszer beadása előtt, ellentétben a hagyományos gyógyszerekkel (beleértve a radiogyógyszerek többségét is), ezért a gyártási folyamat során nagy hangsúlyt kell fektetni a minőségbiztosításra. Csak különös gonddal ellenőrzött alapanyagokból szabad kiindulni, validálni kell a berendezések megfelelő működését és minden olyan tényezőt, ami befolyással lehet a végtermék minőségére. Figyelembe kell venni, hogy a rendkívül kis mennyiségek miatt már a nyomokban jelen lévő szennyezők is jelentősen befolyásolhatják a termék minőségét és az előállítás hozamát egyaránt. Az utólagosan elvégzett minőség-ellenőrzésnek meg kell erősítenie a minőségbiztosított rendszer hibátlan működését.

Radiofarmakonok előállítása a DEOEC PET Centrumban

A radiofarmakonok előállításához szükséges berendezéseket a PET Centrum és az ATOMKI munkatársai fejlesztették ki. A radioizotópok előállítása az MTA Atommagkutató Intézet MGC-20 típusú ciklotronja segítségével, az izotóptermelésre kifejlesztett nyalábvégen (1) történik, ^{18}F és ^{13}N izotópok esetén saját (4), ^{11}C és ^{15}O izotópok esetén pedig az ATOMKI által kifejlesztett céltárgyakban. Elsőként a 2-dezoxi-2-[^{18}F]-fluoro-D-glükóz (FDG) előállításának technológiáját (7) dolgoztuk ki. A szükséges prekurzor, az 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-triflil-β-D-mannopiranóz preparálására az irodalomból ismertnél jobb hatásfokú módszert találtunk, és megépítettünk egy teljesen automatizált rendszert a szintézis kivitelezéséhez. Az 1993 óta működő berendezés segítségével közel ezer szintézist hajtottunk végre. Az elmúlt két év adatai alapján 1 órás besugárzás és 1 óra szintézisidő alatt négy teljestest PET-vizsgálatra elegendő, 7 ± 1,5 GBq (190 ± 40 mCi) aktivitású radiofarmakont tudtunk előállítani, ami kb. 50%-os (bomláskorrigált) radiokémiai hozamnak felel meg. A radiofarmakon minőségi vizsgálatai (radiokémiai tisztaság, sterilitás) minden esetben megfelelő eredményt adtak.

Az agyszövetek perfusiójának vizsgálatához fejlesztettük ki a kétperces felezési idejű [^{15}O]-izotóppal jelzett butanol előállítására szolgáló berendezést. Az előállítás alapjául a tributil-borán és a radioaktív oxigén közötti pillanatszerű reakció szolgál. A 2,6-3,7 GBq (70–100 mCi) aktivitású reakciótermék alkoholos, izotóniás oldatban jut át a PET-kamera helyiségébe, ahol szűrés után automatikusan fecskendőbe töltődik. Az ^{15}O rövid felezési ideje miatt a [^{15}O]-butanol előállítását tizenkét percenként megismételhetjük.

Humán diagnosztikai vizsgálatainkat a fenti két radiofarmakonnal, valamint az ATOMKI által rendszeresen előállított [^{11}C]-metionin (5) felhasználásával végezzük. A radiofarmakonok skálájának bővítése a PET Centrum új, GMP konform laboratóriumának elkészülte után lesz lehetséges. Kutatási célokra (sejt- és állatkísérletek) is rendszeresen állítunk elő pozitronbomló izotópokkal jelzett vegyületeket, mint pl. a tumordiagnosztikában egyre elterjedtebben használt [^{11}C]-kolint, a speciális neurológiai vizsgálatokhoz szükséges [^{11}C]-flumazenilt vagy az általunk kifejlesztett adenozinreceptor ligandokat, a [^{11}C]-kloro-sztiril-koffeint ([^{11}C]-CSC) (2), valamint a 5'-N-(2-[^{18}F]fluoroetil)-karboxamidoadenozint (FNECA) (3).

A tanulmány az ETT 111/2001 és az OTKA T038270 pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Andó L., Gál I., Mahunka I. és mtsai:* Izotóptermelő rendszer a debreceni ciklotronnál. ATOMKI Közlemények, 1987, *29*, 11. – 2. *Boros, L., Horváth, G., Lehel, Sz. és mtsai:* (^{11}C)-labeling of some caffeine derivatives for mapping adenosine A2a receptors by PET technique. J. Radioanalyt. Nucl. Chem., 1999, *242*, 309. – 3. *Lehel, Sz., Horváth, G., Boros, I. és mtsai:* Synthesis of 5'-N-(2-[^{18}F]Fluoroethyl)-carboxamidoadenosine: a Promising Tracer for Investigation of Adenosine Receptor System by PET Technique J. Labelled Cmd. Radiopharm., 2000, *43*, 807. – 4. *Molnár T., Tóth Gy., Gál I. és mtsa:* ^{18}F izotóp előállítása orvosbiológiai célokra a debreceni MGC-20 E ciklotronon. Izotóptechnika, Diagnosztika, 1992, *35*, 47. – 5. *Pribóczki É. , Kovács Z., Andó L. és mtsai:* ^{11}C izotóppal jelzett metionin előállítása pozitronemissziós-tomográffal történő vizsgálatokhoz. Magyar Kémiai Folyóirat, 1997, *103*, 511. – 6. *Stöcklin, G., Pike, V. W.:* Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. Kluwer Academic Publishers, 1993. – 7. *Tóth Gy., Mikecz P., Molnár T. és mtsa:* A 2-dezoxi-2-[^{18}F]fluoro-D-glükóz és prekurzorainak szintézise humán diagnosztikai célokra. Izotóptechnika, Diagnosztika, 1992, *35*, 65.

(Mikecz Pál dr., *Debrecen*, Bem tér 18/c. 4026
e-mail: pal@pet.dote.hu)

Standard PET-vizsgálati protokollok

Lengyel Zsolt dr.[1], Fekésházy Attila dr.[1], Kálvin Beáta dr.[1], Galuska László dr.[2] és Szakáll Szabolcs jr. dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen (tanszékvezető: Galuska László dr.)[2]

A szerzők röviden ismertetik a PET-módszer legfontosabb összetevőit és eljárásait. Bemutatják az alapvető vizsgálati protokollokat és az egyes vizsgálattípusok speciális jellemzőit. Szólnak a napi időrend kialakításának, a képfeldolgozásnak és megjelenítésnek, valamint az archiválásnak a kérdéseiről is.

Kulcsszavak: PET, módszerek, eljárások, protokollok

Standard PET examination protocols. The authors briefly review the most important components, concepts and procedures of the PET method. They present the basic examination protocols and the special features of each type of investigation. A short summary of issues relating to the daily routine, the image processing and visualization as well as the data archiving is also included.

Key words: PET, methods, procedures, protocols

A pozitronemissziós tomográfiás vizsgálatok klinikai alkalmazásának megközelítőleg két évtizeddel ezelőtti elindulásakor a betegvizsgálatok kivitelezéséhez rendelkezésre álló eszközök teljesítőképességében és színvonalában igen nagy különbségek voltak az egyes felhasználók között. Ugyanez volt elmondható a vizsgálatok kivitelezésének módjáról és a nyert (primer) mérési adatok feldolgozásáról. Az azóta eltelt idő alatt végbement fejlődés a betegdiagnosztikai célra létrehozott centrumok számának robbanásszerű növekedését hozta, de emellett ismereteket halmozott fel arról is, hogyan lehet a rendelkezésre álló erőforrásokkal a leghatékonyabban gazdálkodni a diagnosztikai képalkotás, illetve a kutatás érdekében. Ez a folyamat vezetett a ma alkalmazott standard PET-vizsgálati protokollok kialakulásához, melyek bár részleteikben napjainkban is eltérhetnek az egyes központokban, de főbb jellemzőikben azonosak. Gyakorlati szempontból minden vizsgálati protokoll kompromisszumot jelent a hosszú adatgyűjtési időkkel elérhető, nagyon jó minőségű (alacsony jel/zaj aránnyal jellemezhető és/vagy szöveti gyengítésre pontosan korrigált) felvételek és azon igény között, hogy a vizsgálat elviselhető költséggel és a beteg számára minél kevesebb megterheléssel járjon. A klinikai alkalmazásokban elsősorban a vizuális vagy szemikvantitatív értékelés céljaira alkalmas felvételek készítésén van a hangsúly (4). A kutatási célú vizsgálatok esetén ezzel szemben gyakran alkalmaznak a biokémiai folyamatokat vagy fiziológiai jellemzőket abszolút módon kvantitáló, bonyolult eljárásokat.

Az alábbiakban a leggyakrabban használt PET-vizsgálati protokollok áttekintése mellett ismertetni fogjuk a PET-módszer néhány jellegzetességét, hogy a technika egészéről és az alkalmazási lehetőségekről képet lehessen alkotni. Ilyen módon röviden ismertetjük pl. a szöveti gyengítés korrekcióját, a kvantifikálás lehetséges módjait, az alkalmazott farmakonokat és leképezési technikákat, a vizsgálatok időrendjével összefüggő kérdéseket, valamint a képi megjelenítés, az adatfeldolgozás és az archiválás lehetőségeit, és nem utolsósorban a kutatási célú mérések kivitelezésének fontosabb szempontjait.

A PET-módszer elve

A PET-vizsgálatok során pozitronbomló izotóppal jelölt, biológiailag aktív molekulákat (ún. tracerek) juttatunk be a tanulmányozni kívánt szervezetbe, majd megvárjuk, hogy kialakuljon a jelölt molekulák szervezeten belüli egyensúlyi eloszlása, amit a PET-kamera segítségével leképezhetünk. Az eloszlás alapján patológiás folyamatok ismerhetők fel vagy lokalizálhatók. Megfelelő nyomjelző anyagok, leképezési technika, valamint adatfeldolgozó és kiértékelő módszerek alkalmazásával fiziológiai jellemzőket (pl. szöveti vérátfolyás) kvantitálhatunk abszolút skálán, vagy meghatározhatjuk egy-egy biokémiai reakció sebességét. A mérések pontosságát számos gyakorlati tényező befolyásolja, melyeket az alábbiakban ismertetünk.

Szöveti gyengítés

A felhasznált radioaktív izotópok bomlása során az atommagokból pozitron lép ki, amely a szövetekben 1–2 mm út befutása után lefékeződik. A lassú pozitronok szöveti elektronokkal lépnek kölcsönhatásba, amelynek eredményeképpen 2 gamma-kvantum keletkezik. A PET-mérés során ezeket a gamma-kvantumokat detektálják. A test szövetein való áthaladás közben a gamma-sugárzás egy része elnyelődik. Ennek következtében a mért szöveti eloszlás torzul, azaz azonos mértékű radiofarmakon-halmozás esetén a mélyebben fekvő struktúrákból kevesebb gamma-fotont lehet detektálni, mint a testfelszínhez közelebbi képletekből. Ennek helyesbítésére ún. szöveti gyengítéskorrekciót lehet alkalmazni.

A koponya régiójában általában elegendő pontosságot biztosít az ún. kontúr-kijelöléses eljárás, ha az agyszövetben magas koncentrációt kialakító jelzőanyagot használunk. Ennek során a rekonstruált képeken megfelelő algoritmussal kijelölik a koponya kontúrját, feltételezik, hogy azon belül homogén gyengítésű szövet található, és a korrekciót ennek alapján végzik. A test egyéb tájékain, elsősorban a mellkas régiójában azonban a szöveti gyengítés szempontjából egymástól jelentősen eltérő struktúrák helyezkednek el (tüdő, lágyrészek, csont). Hasonlóan jelentős a szöveti gyengítés torzító hatása a koponyabázis területén (csontok, légtartó üregek). Nehézséget jelent a kontúr kijelölése, ha alacsony agyi felvételt mutató radiofarmakont alkalmazunk (pl. [^{11}C]-metionin). Ilyenkor külső sugárforrással végeznek ún. transzmissziós vizsgálatot úgy, hogy a vizsgálati személy a transzmissziós és az emissziós vizsgálat alatt azonos testhelyzetben legyen. A transzmissziós adatgyűjtés az alkalmazott külső vonalforrás aktivitásától függően 5–25 perc időt vesz igénybe, a nyert adatok alapján a szöveti gyengítés korrekciója elvégezhető.

Kompetíció

A szervezetbe bejuttatott, jelzett molekulák a biokémiai folyamatokban kompetitív viszonyban állnak az endogén eredetű, vagy a táplálékkal bevitt vegyületek azonos, illetve analóg molekuláival. Ezért bizonyos radiofarmakonok felhasználása előtt étrendi megszorításokat célszerű alkalmazni. Az FDG- és [^{11}C]-metionin-vizsgálatok esetében 6 órás éhezés általában elégséges a megfelelő természetes molekulák (glükóz, metionin) alacsony normális plazmakoncentrációjának biztosítására. Nem metabolicus tracerek alkalmazása során (pl. [^{15}O]-butanol, receptorligandok) ilyen megszorításokra nincs szükség.

Ekvilibrálódás

A PET-nyomjelzők leképezése csak akkor tükrözi egyértelműen a valós viszonyokat, ha a jelölt molekulák egyensúlyi eloszlása (ún. steady-state állapot) már kialakult. Ehhez tracerenként változó idő szükséges (ún. loading time), ami pl. FDG esetében 40–45 perc, a [^{11}C]-metionin egyensúlyi eloszlása 20–25 perc alatt alakul ki, [^{15}O]-butanol esetén ez az idő a néhányszor 10 másodperc tartományba esik. Túl korai mérések magas intravascularis és interstitialis koncentrációk detektálását eredményezik. Ugyanakkor az optimálisnál későbbi leképezés az előrehaladt bomlás miatt kis jelintenzitású, magas zajtartalmú képekhez vezethet. Torzíthatja a tanulmányozni kívánt molekulák detektált eloszlását, ha a tracerekből az anyagcsere-folyamatok révén előálló termékek nagy koncentrációban jelennek meg a bevitt nyomjelző-anyagtól eltérő lokalizációban.

Elmozdulás

Ugyancsak a szöveti eloszlás leképezésének torzulásához vezethet, ha a vizsgálati személy az adatgyűjtés ideje alatt elmozdul, illetve, ha a tracert halmozó belső szervek egymáshoz viszonyított helyzete megváltozik. Az utóbbi kiküszöbölésére jóval kevesebb lehetőség kínálkozik, ilyenek pl. a nyugodt légzés feltételeinek biztosítása és az adatgyűjtés kapuzása (pl. EKG-vezérelt szívvizsgálat). A beteg, illetve a leképezendő testrész elmozdulásának megakadályozására megfelelő rögzítéseket szokás alkalmazni. Ezek egy részének további előnye, hogy lehetővé teszik a repozíciót, azaz a közel azonos helyzetben történő, újbóli fixálást. Utóbbinak követő vizsgálatokban, illetve több tracerrel történő, egymás utáni leképezésekben van jelentősége. A koponya rögzítésére a reprodukálhatóság igényétől függően az egyszerű szivacsos fejtartót, vagy a sugárterápiából ismert, hőre lágyuló, rugalmas, műanyaghálós fejrögzítő maszkot használjuk. Ez utóbbit az esetleges későbbi vizsgálatokhoz megőrizzük. Az egésztest-vizsgálatokhoz, különösen gyermekek vagy elesett állapotú betegek leképezésekor nem reprodukálható rögzítésként különböző méretű vákuum-matracokat célszerű alkalmazni.

Dinamikus vizsgálat

A szöveti radiofarmakon-eloszlás kinetikai analízissel történő vizsgálatához (lásd alább) dinamikus módú adatgyűjtésre van szükség. Ennek során csak egyetlen látótér leképezésére van lehetőség, mert az adatokat a tracer injektálásától kezdve folyamatosan regisztrálják előre meghatározott időrend szerint, ún. framekben. Az időben egymást követő framek adatainak külön-külön történő rekonstrukciója révén olyan képsorozatot állíthatunk elő, amelyből a leképezett anatómiai struktúrák jelzőanyag-halmozásának időbeli változását leíró, ún. idő-aktivitás görbék nyerhetők. A kvantitáláshoz tracerkinetikai analízist kell elvégezni (9), ehhez pedig ismerni kell az artériás vér radiofarmakon-koncentrációjának időbeli változását (vérgörbe). Ennek pontos meghatározásához artériás vérmintákat vesznek kellő gyakorisággal. Az artériapunkció lehetséges szövődményei miatt ezt a gyakorlatban célszerű elkerülni, és pl. melegített végtagból nyert vénás vér aktivitásának mérésével helyettesíteni. A végtag melegítésével ugyanis kb. fél óra alatt elérhető az az állapot, amelyben a söntkeringés mértéke olyan, hogy az artériás és vénás vér radiofarmakon-tartalma már számottevően nem különbözik. További lehetőség az artériás idő-aktivitás görbe meghatározására a látótérben azonosítható, kizárólag artériás vért tartalmazó területek ROI-technikával történő körülhatárolása.

Kvantitálás

A szöveti radiofarmakon-eloszlás számszerű jellemzésére alkalmazható, egyszerű megközelítés az ún. standard felvételi érték (SUV) meghatározása. Ennek során a szöveti gyengítésre korrigált felvételeken egyes régiókat körülhatárolunk, majd az ezeken belül meghatározott radiofarmakon-aktivitás-koncentrációt elosztjuk az injektált tracer összaktivitásával és a testtömeggel. Az így nyert SUV felvételi értékek azt jelzik, hogy a vizsgált régióban hányszoro-

san haladja meg a jelzőanyag koncentrációja azt az értéket, amit egy feltételezett, az egész testtömegben való teljesen egyenletes eloszlás esetén lehetne mérni. A SUV meghatározásakor kijelölhetünk anatómiai struktúrákat, de képelemenként is számíthatjuk azt.

Dinamikus vizsgálat esetén a szöveti radiofarmakon-aktivitás-koncentráció időbeli változását leíró adatok is rendelkezésünkre állnak. A véraktivitás görbe és a szöveti idő-aktivitás görbék között az ún. kompartmentmodell teremt kapcsolatot, amely matematikailag leírja az alkalmazott tracer szervezeten belüli viselkedését. Ez magában foglalja azon biokémiai folyamatokat, amelyek révén az injektált radioaktivitás más-más kémiai formában vagy más struktúrákban (kompartmentek: erek, szövetközi állomány, citoplazma) jelenik meg, valamint az egyes megjelenési formáknak az egyes kompartmentekben mérhető koncentrációját. A modellt reprezentáló differenciál-egyenletrendszer megoldásaként olyan paramétereket határozhatunk meg, melyek egyes konkrét fiziológiai, biokémiai folyamatokat jellemeznek (pl. a glükóz transzportjának vagy foszforilációjának sebességi állandói). Ezekkel a numerikus jellemzőkkel a kórképek pontosan karakterizálhatók.

Radiofarmakonok

A leggyakrabban alkalmazott PET-radiofarmakon a [^{18}F]fluoro-dezoxi-glükóz, amely, mint glükózanalóg, a sejtek transzportrendszerei számára nem különböztethető meg az alapvegyülettől (10). Az FDG felvétele a sejtekbe aktív transzporttal történik. Ez a molekula intracellulárisan csak a hexokináznak szubsztrátja, mely azt FDG-6-foszfáttá (FDG-6-P) alakítja. Az FDG-6-P a glikolízis további reakcióiban nem vesz részt, de a sejtmembránon nettó negatív töltése miatt nem tud átjutni, ezért a sejtekben csapdába esik (ún. trapping mechanizmus). Az FDG szöveti eloszlásának ismeretében különböző fiziológiás folyamatok (pl. neuronalis aktivitás, szívizomműködés) és patológiás elváltozások (pl. gyulladások, tumorok) karakterizálhatók a glükózfelhasználás mértékén keresztül. A [^{18}F] izotóp 109 perces felezési ideje lehetővé teszi az FDG alkalmazását hosszú, akár több órás vizsgálatokban is. A szokásosan alkalmazott dózis 0,15 mCi (5,55 MBq)/kg testtömeg. Ez a nyomjelző anyag a glükóztól eltérően a vizelettel ürül, így az urogenitalis rendszer vizsgálatára csak korlátozottan, illetve megfelelő előkészítést (diuretikum, hólyagkatéter) követően alkalmas.

Ugyancsak a metabolicus tracerek közé tartozik a [^{11}C]-metionin. A jelzett vegyület kémiailag azonos a metionin aminosavval, így ezek a molekulák ugyanazon reakciókban vesznek részt. A [^{11}C]-metionin szöveti eloszlása elsősorban az ún. „A"-típusú aminosav-transzporterek aktivitásáról, illetve ezen keresztül olyan folyamatok intenzitásáról tájékoztat, amelyekben szubsztrátként szerepel (pl. fehérjeszintézis, transzmetilálás). Alkalmazása elsősorban alacsony grádusú agytumorok azonosításában és körülhatárolásában előnyös, de szerepe lehet a test egyéb területein feltételezett gyulladások és daganatok differenciálásában is. Dózisa 0,25 mCi (9,25 MBq)/kg testtömeg. A ^{11}C izotóp 20 perces felezési ideje nem teszi lehetővé 30–40 percnél hosszabb vizsgálatok elvégzését. A [^{11}C]-metionin szervezetből való kiürülése a külső elválasztású mirigyek szekrétumainak esetleges felhalmozódásából eredő álpozitivitás szempontjából jelentős. Ez főleg a fej-nyak régióban nehezítheti meg a recidív tumorok és a poszterápiás elváltozások elkülönítését.

A szöveti perfusio vizualizálására alkalmas radiofarmakonok közül gyakorlati szempontból a [^{13}N]-nel jelölt ammónia és az [^{15}O]-nel jelölt víz, illetve butanol a legjelentősebbek. Előbbit a szívizom perfusiójának kvalitatív vagy kvantitatív meghatározására, utóbbiakat pedig elsősorban az agyi regionális vérátfolyás (rCBF) mérésére használják. Az ammónia nagyarányú myocardialis extractiója és a ^{13}N izotóp 10 perces felezési ideje lehetővé teszi, hogy egyazon vizsgálat keretén belül lehessen előállítani alacsony zajtartalmú perfusiós képeket a beteg nyugalmi állapotában, valamint cardialis terhelését követően is.

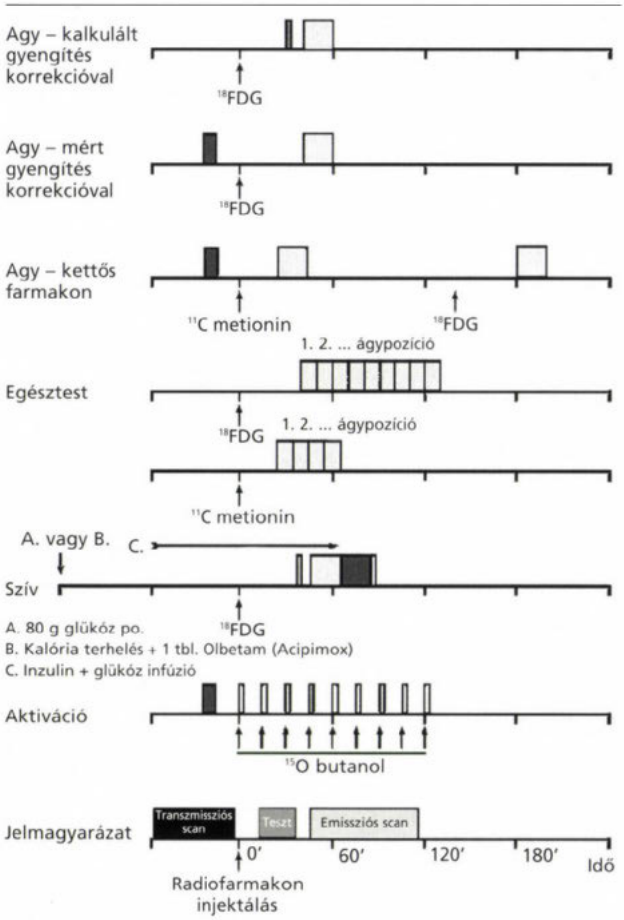
Az [^{15}O]-butanol gyorsabban diffundál a szövetekben, mint a jelölt víz, mert annál lipofilabb karakterű. Az ^{15}O felezési ideje 2 perc, ezért viszonylag nagy dózisokban (50 mCi/1,85 GBq) alkalmazható, ugyanakkor az egy percen belüli ekvilibrálódása lehetőséget ad perces időskálán lejátszódó agyi vérátfolyás-változások leképezésére.

A szöveti receptoreloszlások nagy specificitású, jelölt ligandokkal megjeleníthetők, ezért ezek számos betegség differenciáldiagnosztikájában haszonnal alkalmazhatók. Például a [^{11}C]-gyel jelölt raclopride a [^{18}F]-dopával kiegészítve a Parkinson-kór és az extrapyramidalis rendszer egyéb, Parkinson-kór-szerű megbetegedéseinek elkülönítésében nagy jelentőségű. Ugyancsak gyorsan fejlődő, ígéretes területei a PET-radiofarmakon fejlesztésnek a különböző enziminhibitorok (pl. MAO – deprenil), metabolicus tumortracerek (pl. kolin, zsírsavak), jelzett immunglobulinok és peptidek, illetve génterápia során az ún. reporter gének szöveti expressziójának kimutatására alkalmas jelölt szubsztrátok (pl. HSV1-tk – FIAU) előállítása.

Protokollok

Statikus agyi FDG-vizsgálat

A vizsgálati személynek az injektálás időpontjától elsötétített, külső ingerektől mentes helyiségben kell tartózkodnia a loading time végéig, amit nyugalomban, pihenéssel kell töltenie. A kamerában a fej megfelelő pozíciójának ellenőrzésére 3 perces tesztadatgyűjtést alkalmazunk. Fejrögzítésre az esetek legnagyobb részében nincsen szükség. Amennyiben nem kooperáló beteget kívánunk vizsgálni, megfelelő aneszteziológiai támogatás mellett rövid narkózist alkalmazunk. Az altatás a már kialakult egyensúlyi eloszlást számottevően nem változtatja meg. Az adatgyűjtés négy, egymást követő, egyenként 5 perces részben történik, számítva az esetleges elmoz-



1. ábra: A rutin PET-vizsgálatok időDiagrammjai

dulásra, illetve arra, hogy a vizsgálatot valamilyen előre nem látott okból meg kell szakítani (pl. epilepsziás rosszullét). A protokoll időrenddiagramját az *1. ábrán* láthatjuk. Az alkalmazott PET-kamera axiális látóterének méretétől függően (10–16 cm) az adatgyűjtést egy vagy két pozícióban kell elvégeznünk, annak érdekében, hogy a feltett klinikai kérdésre válaszolhassunk. Az adatgyűjtést követően a beteg eltávozhat és étkezhet. A hólyagot célszerű a vizsgálat előtt kiüríteni, a vizsgálatot követően pedig bőséges folyadékfogyasztással a radiofarmakon távozását elősegíteni. Egyéb sugárvédelmi óvintézkedésre a rövid felezési idő miatt sem az FDG, sem egyéb PET-radiofarmakon esetében nincs szükség. Az egyes radiofarmakonokhoz az *1. táblázatban* tüntettük fel a szokásos felnőtt effektív dózisokat (8).

1. táblázat: Effektív felnőtt dózisok a szokásos radiofarmakonoknál

Radiofarmakon	Szokásos aktivitás		Effektív dózis
	MBq	mCi	mSv
^{18}FDG	250	7	6,8
[^{18}F]$^-$	250	7	6,7
[^{11}C]$_L$-metionin	370	10	4,6
[^{15}O]-víz	2000	55	2,3
[^{13}N]-ammónia	550	15	1,5
^{82}Rb	2000	55	2,4

Statikus agyi ^{11}C-metionin-vizsgálat

A [^{11}C]-metionin akkumulációja az agyban a sejtek A-típusú aminosav-transzportereinek aktivitását túlmenően a vér-agy gát permeabilitását is tükrözi. Az agyi metioninfelvétel fiziológiásan alacsony, ezért a fentebb említett, kontúrkeresésen alapuló szöveti elnyelési korrekció nem alkalmazható, hanem minden esetben szükség van transzmissziós vizsgálatra is. Ez a radiofarmakon injektálása előtt vagy azt követően egyaránt megoldható *(1. ábra)*. Ha a transzmissziós gyűjtést az injektálás előtt végezzük, ehhez fejrögzítő maszkot készítünk, hogy a loading time-ot követően a fejet pontosan azonos helyzetben lehessen leképezni. A maszkot az esetleges későbbi vizsgálatokhoz meg is őrizzük. Az adatgyűjtés a statikus FDG-vizsgálatnál leírtak szerint történik.

Myocardium viabilitás vizsgálata FDG-vel

A myocardium életképességének érzékeny indikátora a glükózfelhasználás. A szívizom normális körülmények között azonban nagyobb részben, vagy csaknem egészében szabad zsírsavakból fedezi nyugalmi energiaigényét (11). A jelzett glükóz myocardialis felvételének elősegítésére több eljárás ismeretes. A megfelelő inzulinérzékenységgel rendelkező (normális testtömegű, nem diabeteses) betegek esetében a legkönnyebben kivitelezhető eljárás a per os glükózterhelés, amely során a vizsgálati személyek az FDG injektálását megelőzően 2 órával 80 g glükózt fogyasztanak ízesített oldat formájában. A kialakuló magas vércukorszint következményes hyperinsulinaemiához vezet, ami biztosítja a jelzőanyag kellő mértékű myocardialis felvételét. A hatás a nikotinszármazék acipimox alkalmazásával fokozható, mely a vér szabadzsírsavszintjének csökkentése révén a szívizomzat anyagcseréjét a kívánt irányban befolyásolja. Csökkent glükóztolerancia és manifeszt diabetes esetén nagy a valószínűsége, hogy a fentebb említett módszerek nem vezetnek kellő eredményre. Ilyen esetekben az FDG myocardialis felvételét ellenőrzött körülmények között, ún. hyperinsulinaemiás-euglycaemiás glükóz-clamp technika alkalmazásával biztosíthatjuk. Ennek során perfúzorok segítségével párhuzamosan injektálunk gyors hatású inzulinkészítményt, illetve nagy koncentrációjú glükózoldatot, miközben a vércukorszintet 5 perces intervallumokban ellenőrizzük. Konstans inzulinbeviteli ráta mellett a cukorinfúzió sebességének szabályozásával állandó, normáltartományba eső vércukorszintet biztosíthatunk a fiziológiást jelentősen meghaladó plazmainzulin-koncentráció mellett. A korrekt gyengítéskorrekció kivitelezéséhez minden esetben sor kerül transzmissziós vizsgálatra is. A részletes időrend leolvasható az *1. ábráról*. Pontosabb eredményeket nyerhetünk EKG-kapuzott adatgyűjtés alkalmazásával, ennek időigénye azonban nem áll arányban a megszerezhető többletinformáció mennyiségével.

Egésztest-FDG-vizsgálat

Ez a leggyakrabban alkalmazott PET-vizsgálat-típus, amelyet elsősorban onkológiai indikációval végzünk. A kivitelezés során fontos az éhgyomri állapot, a megfelelő hidráltság és a loading time alatti tökéletes testi nyugalom (fekvő állapot). A betegeknek a megelőző 48 órában is tartózkodniuk kell a megerőltető fizikai erőkifejtéstől. A fej-nyak régió vizsgálatai esetén az egyensúlyi megoszlás kialakulásáig különösen fontos a beszédtilalom betartása. A steady-state állapot eléréséhez minimálisan 45 perc szükséges, de általános szabályként elmondható, hogy a nagyobb tumor/háttér arány miatt az egy órán túli, esetleg még későbbi leképezések előnyösebbek. Ennek az a magyarázata, hogy a malignus laesiók FDG-halmozása időben monoton növekvő tendenciát mutat, szemben a normális szövetek és benignus elváltozások telítődő, majd fokozatosan csökkenő radiofarmakon-felhalmozásával (6). Az egésztest-vizsgálatok általában a tragus szintjétől a combok felső harmadáig tartó leképezést jelentenek egymást követő ágypozíciókban, amelyek száma a beteg testmagasságának és a kamera látóterének axiális kiterjedésétől függ. A debreceni PET Centrum GE 4096 Plus típusú kamerájával a 103 mm-es látótérről 10 perces adatgyűjtéssel már megfelelő jel/zaj arányú képek rekonstruálhatók az alkalmazott radiofarmakon dózisok mellett. Ez átlagosan 70–90 perc időigényű egésztestvizsgálatokat jelent. A szöveti gyengítésre általában nem történik korrekció, mivel az ehhez szükséges transzmissziós mérés a vizsgálat teljes időtartamát elfogadhatatlanul megnövelné. Nagyszámú irodalmi közlés dokumentálja, hogy az onkológiai diagnosztika érzékenységét a gyengítéskorrekció elhagyása nem rontja számottevően (1, 7). Újabb eljárások alkalmazásával már néhány perces transzmissziós mérések is elegendőek a korrekt gyengítéskorrekció kivitelezéséhez, ami a közeli jövőben rutinszerűen elérhetővé teszi a módszer alkalmazását az egésztest-vizsgálatokban. A testet a koponyatetőtől a lábfejig magában foglaló leképezés pl. malignus melanoma stádiummegállapításában lehet indokolt. Ennek időigénye egy GE 4096 Plus típusú kamerával, a megoszlási időt is figyelembe véve, elérheti a 4 órát.

Agyaktiválásos PET-vizsgálatok

A mérési protokollok egy speciális változatát jelentik azok a vizsgálatok, melyek során egyes agyi funkciók (pl. beszédértés, mozgatás, hallás, látás) megvalósításában szerepet játszó szürkeállomány-területek azonosítását végezzük. A vizsgálatok alapja az agyszöveti vérátáramlás és az idegsejtek aktivitásának szoros fiziológiai kapcsolata. Ezeket a leképezéseket [^{15}O]-butanol alkalmazásával, ismételt, 3–3 perces agyi perfusiomérések formájában végezzük. Méréseket végzünk ugyanazon személy referencia- (általában nyugalmi) és megfelelő agyi tevékenységhez tartozó állapotában egyaránt. Alkalmas paradigmaválasztással és kellő számú méréssel elérhetjük, hogy a regisztrált vérátfolyás-eloszlások statisztikai analízise révén elkülöníthetők legyenek az adott funkció végzése során szignifikáns aktiválódást mutató agyi területek. A módszer alkalmas pl. műtét előtt álló, terápiarezisztens epilepsziabetegeknél a megőrizni kívánt fontos funkciót (pl. beszéd, látás) végző kéregterületek azonosítására és körülhatárolására (2).

Homogén populáción (pl. egészséges önkéntesek vagy jól meghatározott betegcsoport) végzett vizsgálatsorozattal általános jellegű következtetéseket vonhatunk le agyi funkciók lokalizációjáról, illetve azok kóros megváltozásáról. Ilyen esetben a mérések nagyobb száma egyben a statisztikai eredmények megbízhatóságát is növeli.

Egy személy agyaktiválásos vizsgálata során 6–10 mérésre kerül sor (10-nél több injektálás sugárvédelmi szempontból nem engedhető meg), az egyes injektálások között pedig 12–15 percet kell várnunk az előző dózis megfelelő lebomlásának biztosításához, ezért a vizsgálatok időtartama 2,5–3,5 óra között mozog. Fentiek ismeretében érthető, hogy ilyen jellegű méréseket csak különösen indokolt esetben célszerű végezni.

A perfusiós vizsgálatok individuális és populációszintű kiértékelése a legösszetettebb képfeldolgozási feladatok közé tartozik. A cél minden esetben egy olyan parametrikus statisztikai térkép (SPM: statistical parametric map) előállítása, amelyben a képelemenként tárolt vagy megjelenített Student-t-paraméter az adott helyen az egymással összehasonlított, két funkcionális állapotban megfigyelt perfusiós értékek különbségének szignifikáns voltáról szolgáltat információt (5). Ez az analízis feltételezi, hogy az egyes PET-vizsgálatok pontosan azonos geometriai pozícióban vannak, azaz minden vizsgálat egyazon képeleme az agyszövet ugyanazon pontjában mért perfusiós értékeket mutatja. Az azonos anatómiai pozícióba történő transzformáció individuális vizsgálatok esetében PET-PET vagy MRI-PET regisztrációval (ún. elmozduláskorrekcióval) oldható meg. Populációszintű feldolgozás esetében az elmozduláskorrekció után meg kell oldani a térbeli standardizálást, azaz a különböző formájú és méretű agyak azonos formára és méretre történő transzformálását. A meglehetősen összetett előkészítési folyamat végén a perfusiós vizsgálatok zajossága, valamint a gyralis anatómia variabilitása miatt minden vizsgálat képi anyagán célszerű egy térbeli simítást alkalmazni.

A térben standardizált és simított vizsgálatok alapján előállított statisztikai parametrikus képekből egy alkalmas (pl. $p < 0{,}001$) szignifikanciaszintnek megfelelő Student-t-küszöbérték megválasztásával ki lehet emelni azokat a területeket, amelyeken belül a két funkcionális állapothoz tartozó perfusiós értékek szignifikáns módon különböznek egymástól. Az így azonosított aktivált területek jellemzésére azok méretét, valamint a maximális perfusióváltozás jellegének leírására szolgáló,

ún. korrigált szignifikanciaszintet használjuk. Az ehhez tartozó korrigált valószínűségi érték becslést ad arra, hogy a háromdimenziós Student-t-eloszlásban milyen valószínűséggel okozhatja a véletlen az adott régióban talált perfusióváltozást. Ez a korrekció mindig szigorúbb Student-t küszöbértéket jelent, mint a hagyományos módon számított, ún. nem korrigált valószínűség, viszont csak ezzel a megszorítással biztosítható a mérések zajosságából fakadó, nem valós aktivációt mutató területek kizárása. Az ilyen módon kiemelt régiókat szemléltető statisztikai parametrikus képet az anatómiai azonosítás céljából célszerű a vizsgálati populáció átlagolt, T1-súlyozott MRI-képével fúzionáltatva megjeleníteni.

A vizsgálatok sorrendje

A PET-diagnosztikában használatos izotópok rövid felezési ideje megköveteli a napi vizsgálati rend ésszerű és pontos kialakítását, hogy a naponta általában egyszer előállított radiofarmakon-mennyiséggel a lehető legtöbb vizsgálatot lehessen elvégezni. Az FDG-PET-vizsgálatok közül először a rövid idejű koponya-, illetve kevés látóteret magukban foglaló leképezéseket célszerű elvégezni, hogy az előállított aktivitás minél kisebb hányadát kelljen a felhasználásig hosszú időn át tárolni. Természetesen a farmakonkihasználtság több PET-kamera párhuzamos üzemeltetésével, az elvégezhető vizsgálatok száma pedig naponta többszöri radiofarmakon-szintézissel növelhető. A szoros időbeosztás alapján érthető, hogy a betegek tervezett időrend szerinti érkezésének kiemelt jelentősége van.

Képfeldolgozás és megjelenítés

Az összegyűjtött és számítógép-memóriában tárolt mérési adatokból a kívánt orientációjú metszeti képek az ún. képrekonstrukció eredményeként állíthatók elő. Amennyiben transzmissziós vizsgálat is rendelkezésre áll, annak adatait szintén a rekonstrukció során használjuk fel. A rekonstruált metszetképeket általában 16 bites színmélységű képernyőn jelenítjük meg a radioaktivitás-koncentrációt kódoló színes vagy szürke skálán. A szürke skálát általánosan használják az ún. hardcopy elkészítése során, ami a radiológiában használatos filmet, vagy nyomtatott papírképet jelent.

A PET-képek inherens jellemzője, hogy az anatómiai viszonyokról csak áttételesen, a radiofarmakon eloszlásán keresztül hordoznak információt. A diagnosztikában gyakori probléma az észlelt tracerakkumulációk anatómiai lokalizálása, ami egyes esetekben elengedhetetlenné teszi a CT/MR-felvételekkel való képfúziót. A képi fúzió az ún. „regisztrációt" (a strukturális képalkotó eljárás és a PET elektronikus képi adatállományainak térbeli fedésbe hozását és együttes megjelenítését) jelenti. Így módon kombinált metszetképek állíthatók elő, melyek a strukturális (CT/MR) és funkcionális (PET) információt egyidejűleg és anatómiailag azonos helyzetben jelenítik meg, de különböző színskálákon (3).

Archiválás

A betegvizsgálatok adatainak (a primer mérési adatok és a rekonstruált képek) hosszú távú, megbízható megőrzéséhez többszörösen biztosított archiválási rendszer szükséges. Ennek első szintje általában egy gyors hozzáférésű, nagy kapacitású merevlemezt jelent, amelyen a rekonstruált képeket CD-lemezre írásukig tárolják. A vizsgálatok során keletkezett adatok minden nap végén egy lassúbb, csak szekvenciális elérést biztosító, mágnesszalagos háttértárolón is archiválásra kerülnek. Ennek kapacitása lehetővé teszi több hónap adatainak tárolását és legfontosabb szerepe, hogy az esetlegesen megsérülő CD-lemezek a visszaolvasott adatok segítségével pótolhatók.

IRODALOM: 1. *Bengel, F. M., Ziegler, S. I., Avril, N. és mtsai:* Whole-body positron emission tomography in clinical oncology: comparison between attenuation-corrected and uncorrected images. Eur. J. Nucl. Med., 1997, *24*, 1091-1098. – 2. *Duncan, J. S.:* Imaging and epilepsy. Brain, 1997, *120*, 339-377. – 3. *Emri M., Ésik O., Repa I. és mtsai:* A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. Orv. Hetil., 1997, *138*, 2919-2924. – 4. *Ésik O., Bodrogi I., Dóczi T. és mtsai:* A pozitron emissziós tomográfia a korszerű onkológiai ellátás hatékony eszköze. Orv. Hetil., 1999, *140*, 2555-2562. – 5. *Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J. és mtsai:* Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. Human Brain Mapping, 1995, *2*, 189-210. – 6. *Gupta, N., Gill, H., Graeber, G. és mtsai:* Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesion. Chest, 1998, *114*, 1105-1111. – 7. *Lonneux, M., Borbath, I., Bol, A. és mtsai:* Attenuation correction in whole-body FDG oncological studies: the role of statistical reconstruction. Eur. J. Nucl. Med., 1999, *26*, 591-598. – 8. *Marsden, P. K.:* Principles and Methods. In Atlas of Clinical Positron Emission Tomography. Szerk.: Maisey, M. M, Wahl, R. L., Barrington, S. F. Arnold Publ., London. 1999, 3-32. old. – 9. *Phelps, M. E., Huang, S. C., Hoffman, E. J. és mtsai:* Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose* validation of method. Ann. Neurol., 1979, *6*, 371-388. – 10. *Stöcklin, G., Pike, V. W.:* Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. Kluwer Academic Publishers, Amsterdam. 1993. – 11. *Tamaki, N., Kawamoto, M., Takahashi, N. és mtsai:* Assessment of myocardial fatty acid metabolism with positron emission tomography at rest and during dobutamine infusion in patients with coronary artery disease. Am. Heart J., 1993, *125*, 702-710.

(Lengyel Zsolt dr., *Debrecen*, Bem tér 18/c 4026
e-mail: hegel@pet.dote.hu)

[^{15}O]-butanol PET-vizsgálatok térbeli standardizálása szegmentált, T1-súlyozott MRI-felvételek segítségével

Emri Miklós dr.[1], Bogner Péter dr.[2], Balkay László dr.[1], Tóth Ágnes dr.[3], Kisely Mihály dr.[3], Weisz Júlia dr.[4], Ádám György dr.[4], Glaub Teodóra dr.[5], Berecz Roland dr.[5] és Repa Imre dr.[2]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai Központ, Kaposvár (igazgató: Repa Imre dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Fül-Orr-Gége Klinika, Debrecen (igazgató: Sziklai István dr.)[3]
MTA Pszichofiziológiai Kutatócsoport, Budapest (vezető: Ádám György dr.)[4]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Klinika, Debrecen (igazgató: Degrell István dr.)[5]

A perfusiós PET-módszerrel végzett agyaktiválásos kísérletek populációszintű kiértékeléséhez térbeli standardizálás szükséges, ami T1-súlyozott MRI-felvételek segítségével történik. A szerzők egy olyan szegmentációs technikát dolgoztak ki, amelynek segítségével az individuális MRI-képek nagy pontossággal és teljesen automatizált módon transzformálhatók a Talairach-féle koordinátarendszerbe. Az eljárást egy 23 fős populáció MRI-képanyagának felhasználásával dolgozták ki és ezzel egyidejűleg előállították az első hazai, sztereotaxiásan standardizált, T1-súlyozott agyi MRI- és [^{15}O]-butanol-PET-vizsgálatok populációs átlagképeit. A módszerrel automatizált módon lehet előkészíteni az agyaktiválásos kísérletek adatait a statisztikai analízishez. A szerzők olyan szegmentációs módszer kifejlesztését alapozták meg, amelynek segítségével a PET-vizsgálatok parciális térfogati hatásokra vett korrekciója is megoldható.

Kulcsszavak: képszegmentáció, agyatlasz, agyaktiválás

Spatial standardization of [^{15}O]-butanol PET images using T1-weighted MRI data. Population averaged brain activation studies require the spatial standardization of the individual perfusion PET images. This procedure is usually supported by T1-weighted MRI images. The authors developed a segmentation technique to improve the automatized transformation of the individual MRI images into Talairach space. It was for the first time in Hungary that population averages of standardized T1-weighted MRI and [^{15}O]-butanol PET images of the brain were created after validation of the procedure using data from 23 healthy volunteers. The newly developed method offers a solution for the automatized processing of primary data from brain activation experiments prior to statistical analysis.

Key words: image segmentation, brain atlas, brain activation

Neurobiológiai és neuropszichológiai kísérletek egybehangzó tanúsága szerint egy-egy mentális funkcióban az agyi struktúrák meghatározott együttese vesz részt. A központi idegrendszer működésének megismeréséhez mindenképpen hozzátartozik ezeknek az agykérgi régióknak a funkciótól függő lokalizálása. Ilyen ismereteket nyújtanak a PET-technikával végzett agyaktiválásos kísérletek, amelyekben a lokális vérellátás fokozódása alapján azonosítani lehet az alkalmazott stimuláció által aktivált területeket. Az aktivált régiók lokalizálása a mérések rossz jel/zaj viszonya miatt csak statisztikai módszerek (SPM: Statistical Parametric Mapping) alkalmazásával lehetséges (1). A statisztikai feldolgozás csak kivételes esetekben végezhető el egyetlen vizsgálati személy adatai alapján, mivel az egyes állapotokban végezhető mérések számát erősen limitálja a vizsgálat időtartama és a nem elhanyagolható sugárterhelés. Ez a korlát az agyaktiválásos kísérletek alkalmazási körét nem szűkíti, hiszen a kísérletek célja a legtöbb esetben egy (valamilyen szempontból) homogén populáció vizsgálata. A populációszintű statisztikai analízis már matematikailag is elfogadható eredményeket szolgáltat, azonban a feldolgozáshoz az individuális anatómiai variabilitás miatt a digitális agyatlasztechnika alkalmazására van szükség (2). E módszer segítségével megoldható az individuális agyi PET-képeknek a Talairach-féle koordinátarendszert reprezentáló referenciaképhez (templáthoz, standardhoz) történő illesztése, azaz a méret és forma szerinti standardizálása (3). Az agyatlaszprogramok kidolgozása már a 80-as évek második felében elkezdődött több vezető neuroradiológiai, illetve neurobiológiai központban a képregisztrációs és -fúziós programok fejlesztésével párhuzamosan. Az individuális PET-képeknek a templát által megszabott méretre és formára történő transzformálása a két képanyag egymásnak megfelelő anatómiai képleteinek illesztésével oldható meg. Mivel a PET-képek (különösen kis látóterű PET-szkennerek esetén) sokkal kevesebb strukturális információt tartalmaznak, mint az anatómiai részletekben gazdag referenciaképek, ezért az agyatlaszprogramok alkalmazása során célszerű felhasználni az egyes személyek T1-súlyozott MRI-képanyagát. Az ily módon meghatározott transzformációs lépések ismételt alkalmazásával a PET-képek térbeli standardizálása már rutinfeladat.

Az egyes agyatlaszprogramok a háromdimenziós referenciakép megválasztásában, az alkalmazható térbeli transzformációk típusában, valamint az opti-

mális transzformáció kiválasztásához alkalmazott módszerben különböznek egymástól. A debreceni PET Centrumban a Montreal Neurological Institute (MNI) Brain Imaging Centerben kidolgozott, interaktív és automatikus regisztrációs szoftverek, valamint a Wellcome Department of Cognitive Neurology, Functional Imaging Laboratory-jában kifejlesztett SPM99-programcsomag implementálásával teremtettük meg az agyatlasztechnika alkalmazásának lehetőségét. A referencia-képanyag mindkét programcsomag az MNI-ben készített 305 egészséges személy T1-súlyozott populációs átlagképe (MRI-satndard). Az individuális vizsgálatok térbeli standardizálásához az SPM99 kizárólag automatikus eljárásokat használ, az MNI-programok között azonban automatikus és interaktív módszereket alkalmazó programok is megtalálhatók. A felhasznált transzformációkat mindkét programcsomag esetében lineáris és nem lineáris transzformációk közül lehet kiválasztani. Lineáris transzformációkkal illeszthető az MRI-standardhoz minden individuális agy AC-PC (commissura anterior-commissura posterior) tengelye, illetve megoldható a méretbeli és formai illeszkedés (lineáris regisztráció) is. A nem lineáris transzformációkba beépített lokális deformációkkal pedig minimálissá tehetők a gyralis anatómiai különbözőségek. Ezen programokat helyi szoftverfejlesztésekkel egészítettük ki, ami lehetővé tette több – agyaktiválásos kísérletet igénylő – kutatási projekt beindítását.

A programok alkalmazása során szerzett tapasztalataink szerint a PET-vizsgálatok precíz térbeli standardizálása csak T1-súlyozott MRI-vizsgálatok felhasználásával oldható meg. Erre a célra speciális gyűjtési protokoll szerint készültek az MRI-vizsgálatok a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai Központjában. A kiválasztott individuális MRI-képet a templáthoz az agyi anatómia szempontjából kell illeszteni, ami akkor végezhető el nagy pontossággal, ha a két képből ki lehet emelni az intracranalis képelemeket. Az MNI-agyatlaszban a templáthoz rendelkezésre álló agymaszk (amely nem tartalmaz extracranialis részleteket) lehetőséget kínál arra, hogy segítségével az individuális MRI-képekből is ki lehessen emelni az agyi struktúrákat a következő három lépésből álló protokoll szerint: (i) automatikus lineáris regisztráció, (ii) interaktív korrekció (az első lépés pontatlanságainak kiküszöbölésére), (iii) az intracranialis képelemek kiemelése az első közelítésben standardizált individuális MRI-képből (szegmentálás) a Talairach-rendszerben definiált agymaszk segítségével. Ezután hajtható végre (negyedik lépésként) a csak intracranialis képelemeket tartalmazó, individuális MRI-vizsgálat és az MRI-standard precízebb, automatikus, nem lineáris regisztrációja. Megfelelő tapasztalat és gondos végrehajtás mellett már az első két lépés is elfogadható standardizálást biztosíthat, bár megmarad bizonyos pontatlanság, elsősorban az agyfelszín közelében lévő képletek (agyburkok, agyfelszínhez közeli erek, szemizmok, csonthártya stb.) zavaró hatása miatt. Ennek egyenes következménye, hogy az így nyert standardizált képre a templát agymaszkja nem illeszkedik tökéletesen, bizonyos agyi területeket kivág, ugyanakkor nem biztosítja az extracranialis képletek teljes kirekesztését. Ezt a hibát csak úgy lehet elkerülni, ha az individuális MRI-képhez pontosan illeszkedő agymaszkot állítunk elő, azaz, ha megoldjuk az intra- és extracranialis képelemek szétválasztását a standard agymaszk használata nélkül.

Az irodalomból ismert szegmentációs eljárások (4) közül az ún. multispektrális módszerek a leghatékonyabbak, amelyek a T1-, T2-súlyozott és protondenzitás MRI-vizsgálatok együttes felhasználásával azonosítják a különböző szöveteket. E módszerek használhatósága ellen szól az, hogy általában csak T1-súlyozott vizsgálat áll rendelkezésre. Ellenérv az is, hogy az irodalomból ismert szegmentációs módszereket nem az intracranialis/nem intracranialis képelemek szétválasztásához fejlesztették ki, hanem azzal a céllal, hogy segítségükkel azonosítani lehessen a szürke- és fehérállományt, valamint a cerebrospinalis folyadékhoz, a zsírszövethez, a bőrhöz, illetve az izmokhoz és nyálkahártyához tartozó képelemeket. Ezért tűztük ki célul egy olyan, teljesen automatikus algoritmus kidolgozását, amellyel kiemelhetők a T1-súlyozott képekből az intracranialis képelemek, és így a vizsgálatok standardizálása az (i)-(iii) lépések nélkül is elvégezhető.

Vizsgálati személyek és módszer

A szegmentációs algoritmus kidolgozásához 23 egészséges vizsgálati személy (életkor 20–45 év) T1-súlyozott MRI-vizsgálatát használtuk fel. A vizsgálatok 1.5 T Siemens MAGNETOM SP63 szkennerrel, 3D gradiens-echo gyűjtéssel (TR = 13 ms, TE = 5 ms, flip angle = 10°, szeletvastagság = 2,5 mm), valamint 1.5 T Siemens Vision szkennerrel, 3D gradiens-echo gyűjtési szekvencia (TR = 14 ms, TE = 7 ms, flip angle = 8°, szeletvastagság = 2 mm) mellett készültek. Az automatikus szegmentációval kiegészített standardizálási protokollt több, párhuzamosan futó vizsgálatsorban (vestibularis rendszer, illetve a carotis sinus baroreceptorok ingerlésének hatására kimutatható kérgi aktiváció, valamint az auditoros ingerek feldolgozásához kapcsolódó agyi perfusióváltozás tanulmányozása) alkalmaztuk.

Eredmények és megbeszélés

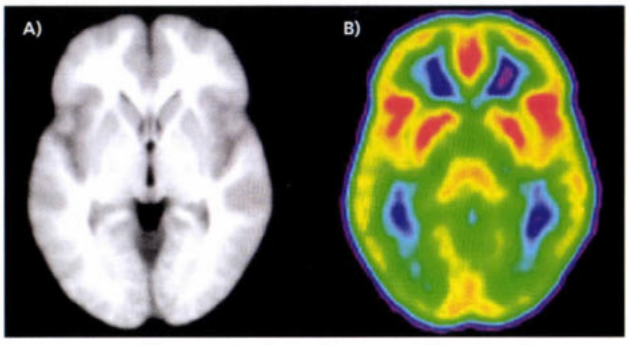
A kidolgozott automatikus szegmentációs algoritmus négy fő lépésből áll: (a) *zajszűrés* a kiugróan magas és alacsony intenzitású képelemek kiszűrésére, (b) *uniformitás korrekció* a térbeli pozíciótól függő jelintenzitás-torzulás korrigálásához, (c) *fehérállománymaszk előállítása*, (d) *a fehérállománymaszk fokozatos bővítése az agy legvalószínűbb felszínéig*. Az egyes lépésekben fuzzy entrópia alapú hisztogramanalízist, anizotropikus lokális filtereket, valamint háromdimenziós bináris morfológiai operátorokat és szegmentációt alkalmaztunk. Az algoritmusok egy részét helyi szoftverfejlesztéssel implementáltuk az irodalomban ismertetett módszerek felhasználásával, ill. azok kisebb mértékű

módosításával, viszont az anizotropikus filterek alkalmazása metodikai szempontból saját eredménynek számít. A szegmentációs programcsomag a montreali programokkal input/output szempontból kompatibilis, futtatása Linux operációs rendszer alatt lehetséges. A futási idő vizsgálati személyenként ~50 perc (450 MHz-es Pentium III processzorral), ennek a felét az uniformitáskorrekció teszi ki. A fejlesztés során a szegmentációs lépések ellenőrzése, a paraméterek optimalizálása, valamint a szegmentáció pontosságának ellenőrzése képfúziós program segítségével történt. Az ellenőrzés során az automatikus szegmentációs módszerrel előállított agymaszk 19 MRI-vizsgálat esetében (82%) bizonyult pontosabbnak (azaz a nem agyszövethez rendelhető képelemek száma kisebb) az (i)–(iii) elemekből álló módszer alkalmazásával készített maszknál.

A vizsgálatokba bevont 23 egészséges önkéntes MRI-képeinek az automatikus szegmentációs protokollal módosított standardizálása után elkészítettük a populáció T1-súlyozott, majd az [^{15}O]-butanollal készített perfusiós átlagképeit *(1. ábra)*.

Az automatikus szegmentációval kiegészített regisztrációs programcsomag lehetővé teszi az individuális, T1-súlyozott MRI-vizsgálatok és ezen keresztül a koponya-PET-vizsgálatok teljesen automatikus térbeli standardizálását. Az interaktív módszerrel, illetve az automatikus módszerrel standardizált MRI- és PET-vizsgálatok esetében a standardizálás jósága (azaz, hogy a standardizált kép és a templát szürkeállománya mennyire fedik egymást) kizárólag a szegmentálás pontosságának a függvénye, hiszen mindkét esetben ugyanazzal a programmal és ugyanolyan feltételek mellett történik a templáthoz illesztés. Így a pontosabbnak talált, automatikus szegmentációval kiegészített standardizációs módszer szükségszerűen pontosabb eredményt ad a bonyolultabb, interaktív beavatkozást igénylő eljárásnál.

A standardizált kép egy optimalizáló folyamat eredménye, így ahhoz hiba is rendelhető. A hiba



1. ábra: A 23 fős populáció T1-súlyozott MRI **(A)** és [O^{15}]-butanol **(B)** vizsgálataiból készített átlagképek axiális metszeteit mutatja be a Talairach-féle koordinátarendszer z = 0 síkjában

mértékének meghatározása, csökkentése és az arra való esetleges korrekció elvégzése szempontjából nagy a jelentősége annak, ha a standardizálás folyamatából kizárható egy olyan hibaforrás, amely emberi pontatlansággal terhelt, több szubjektív elemet tartalmazó lépés. Az ilyen műveletek hibája soha nem állapítható meg, így annak esetleges korrekciójára nincs mód.

A közlemény az ETT 59/2000 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J. és mtsai:* Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. Human Brain Mapping, 1995, *2*, 189-210. – 2. *Evans, A. C., Collins, D. L., Neelin P. és mtsai:* Three-Dimensional Correlative Imaging: Application in Human Brain Mapping. In Functional Neuroimaging, Technical Fundations. Szerk.: Thatcher R. W. és mtsai, Academic Press, San Diego, 1994, 145-161. old. – 3. *Talairach, J., Tournoux, P.:* Co-planar stereotactic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to celebral imaging. Georg Thimeme Verlag, Stuttgart, 1988. – 4. *Harris, G., Andreasen, N. C., Ciyadlo, T. és mtsai:* Improving Tissue Classification in MRI: A Three-Dimensional Multispectral Discriminant Analysis Method with Automated Training Class Selection., J. Comput. Assis. Tomogr., 1999, *23*, 144-154.

(Emri Miklós dr., *Debrecen*, Bem tér 18/C 4026
e-mail: emri@pet.dote.hu)

FDG-PET-vizsgálatok kvantitatív kiértékelési módszereinek összehasonlító analízise

Balkay László dr.[1], Krasznai Zoárd dr.[1,2] és Mikecz Pál dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen (igazgató: Borsos Antal dr.)[2]

A szerzők az FDG-PET-vizsgálatok kvantitálására gyakran alkalmazott, két tracerkinetikai (a Phelps- és az ún. SUV-) módszer összehasonlító analízisét végezték el PET-vizsgálatok és számítógépes szimuláció segítségével. A vizsgálatok adatainak korrelációs analízisével kimutatták, hogy az egyszerűbb SUV-módszer eredményei a kiválasztott agyi régiók jellegétől függő mértékben használhatók a Phelps-modell

Critical analysis of tracer kinetic methods to quantize results of FDG-PET measurements. The comparative analysis of two kinetic methods most frequently applied for the quantization of the results of FDG-PET brain scans was performed applying PET investigations and computer simulations. The analysis of the measured data and computer simulation demonstrated that the applicability of the results of

alapján nyert adatok becslésére. Az esetenként torzított becslés valószínű magyarázata az, hogy a SUV-számítás nem veszi figyelembe az FDG-6P defoszforilációjának mértékét és nem számol azzal a virtuális, szöveti radiofarmakon-mennyiséggel, ami járulékként jelenik meg a közeli vascularis képletek radioaktivitása miatt. A számítógépes szimuláció eredménye szerint lehetnek olyan szöveti metabolicus állapotváltozások, amelyek során a SUV és a tényleges FDG-hasznosítás egymással ellentétes irányban változik.

Kulcsszavak: pozitronemissziós tomográfia (PET), agyi glükózmetabolizmus, kinetikai modellek, SUV, számítógépes szimuláció

SUV-methods to estimate glucose metabolic rates (GMR) as calculated by the Phelps-method (the most advanced method) depended on the selected cerebral region. The distorted estimation was explained by the fact that the simpler models neglect dephosphorylation of the FDG-6P, and they also disregard the contribution of the intravascular activity to the tissue radioactivity. The simulations revealed the lack of a general and close positive correlation between SUV and GMR data; under special circumstances they might even change in an inverse manner.

Key words: positron emission tomography (PET), glucose metabolism of the brain, kinetic models, SUV, computer simulation

Az *in vivo* szöveti glükózmetabolizmus PET-vizsgálata során a primer mérési adatokból először az intravénásan alkalmazott glükózanalóg FDG háromdimenziós szöveti eloszlását szokták általában meghatározni. Az FDG-vel végzett, kvantitatív PET-vizsgálatokban ezekből a radioaktivitás-eloszlási mintázatokból speciális, ún. tracerkinetikai analízis segítségével állítható elő a szövetek mg foszforilált glükóz/100 g szövet/min egységekben kifejezett metaboliticus aktivitása (glucose metabolic rate: GMR).

A glükózmetabolizmus kinetikai paramétereinek egzakt ismerete a különböző helyen és/vagy időben végzett vizsgálatokat egymással összehasonlíthatóvá teszi, és hatékony segítséget jelent a diagnózis felállításában (1), a kórlefolyás prognosztizálásában (7) és a terápia hatékonyságának ellenőrzésében (1, 2, 4).

A numerikus adatokat eredményező kvantitálás több, egymástól lényegesen különböző tracerkinetikai eljárással történhet, amelyek közül precizitásával kiemelkedik a Phelps-féle, legáltalánosabb modell (3). Ennek az összetett modellnek az alkalmazása időigényes és speciális vizsgálati protokollhoz kötött, ezért igen gyakran különböző megszorító feltételeken alapuló, egyszerűbb kvantitálási eljárásokat alkalmaznak. Az egyik igen gyakran használt ilyen eljárás az ún. SUV-módszer (6).

Az alábbiakban számot adunk 5 egészséges személy FDG-PET agyvizsgálatának e két módszerrel történő kvantitálásáról és az eredmények összehasonlító elemzéséről. Beszámolunk a SUV-adatokkal történő GMR-becslés megbízhatóságát jellemző számítógépes szimuláció eredményeiről is.

Vizsgálati személyek és módszer

A vizsgált matematikai modellek leírása

A szöveti glükózfelhasználás legáltalánosabb, Phelps-féle modellje szerint az FDG-metabolizmus sebessége (K) a biokémiai folyamatokat leíró k_1, k_2, k_3 kinetikai állandókból az [1] összefüggés alapján határozható meg:

$$K = \frac{k_1 k_3}{k_3 + k_2}, \qquad [1]$$

ahol k_1 a vérből a sejtek felé irányuló FDG-transzport, k_2 az inverz transzport sebességi állandója, k_3 pedig a hexokináz enzim által katalizált foszforiláció sebességi állandója. A szövetek GMR glükózhasznosítása a glükóznak a plazmában mért C_{pgl}-koncentrációja, az FDG sebességi állandói és egy korrekciós faktor (LC* lumped constant) segítségével számolható (3) a [2] összefüggés szerint:

$$GMR = \frac{C_{pgl}}{LC} \cdot \frac{k_1 k_3}{k_3 + k_2}. \qquad [2]$$

Számításaink során LC = 1 feltételezéssel éltünk. A [3] formulával definiált SUV-paraméter egy viszonyszám, amely megmutatja, hogy a kiválasztott régióban aktuálisan mérhető aktivitáskoncentráció hányszorosan haladja meg a radiofarmakon feltételezett, egyenletes szöveti eloszlása esetén mérhető értéket:

$$SUV(t_1, t_2) = \frac{\text{ROI aktivitás koncentráció } (t_1, t_2)}{\text{beadott aktivitás/testsúly kg}}. \qquad [3]$$

Az összefüggésben a számláló a kiválasztott régióban felhalmozódott aktivitáskoncentrációnak a (t_1, t_2) időintervallumra számított átlaga. Összehasonlító analízisünk során 5 egészséges személy dinamikus PET-vizsgálatával nyert, a 40–60. percek közötti adatgyűjtésből származó SUV-értékeket használtunk fel.

A PET-vizsgálatok és a matematikai analízis körülményei

Vizsgálati személyenként 115–130 különböző kiválasztott régiót (region of intrest: ROI) vizsgáltunk, de ezek mindössze 22–25 jól meghatározott anatómiai régiónak feleltek meg, hiszen a legtöbb anatómiai képlet több metszetben is megjelent. A két kiválasztott kvantitáló módszer statisztikai összehasonlítását lineáris korrelációs analízis segítségével végeztük. A korreláció jellemzésére a korrelációs együttható négyzetét (R^2), az ún. korrelációs determinánst használtuk.

A számítógépes szimulációk során a vérplazmában mért FDG-aktivitás időbeli változását egy egészséges személyen végzett konkrét mérés eredményével (vérgörbe) írtuk le.

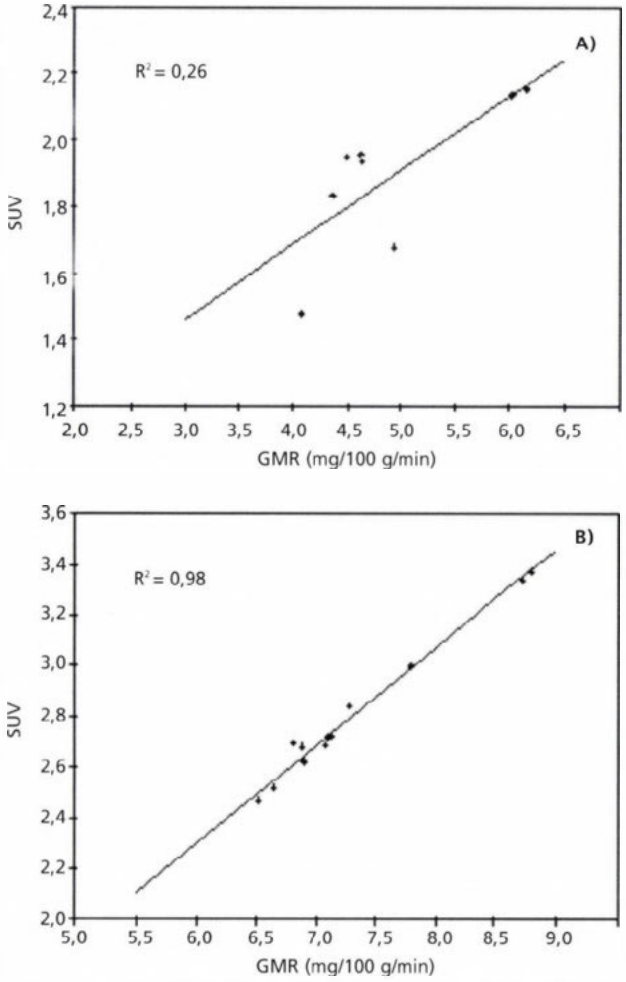
Rövidítések: GMR = glucose metabolic rate (glükózmetabolizmus sebesség); SUV = standard uptake value (standard felvételi hányados); ROI = region of interest (kitüntetett régió); TACT = time-activity curve of the tissue (időfüggő szöveti aktivitásgörbe)

A k_1, ..., k_4 kinetikai állandókhoz szimulációs ciklusonként véletlenszerűen változó numerikus értékeket rendeltünk. Az aktuális, időfüggő szöveti FDG-felhalmozódást (time activity curve of the tissue: TACT) a standard vérgörbe és az aktuális k_1, ..., k_4 értékek alapján a MATLAB® program segítségével számoltuk. A TACT görbéből egyszerű integrálással nyertük az FDG-injektálást követő 40–60. percek közötti adatgyűjtéshez tartozó SUV-paramétert. Mivel a GMR-SUV, illetve a K-SUV korrelációk analízise teljesen egyenértékű, a sebességi állandók numerikus értékeiből csak az FDG-hasznosítás sebességét (K) határoztuk meg.

Eredmények

Humán vizsgálatok eredményei

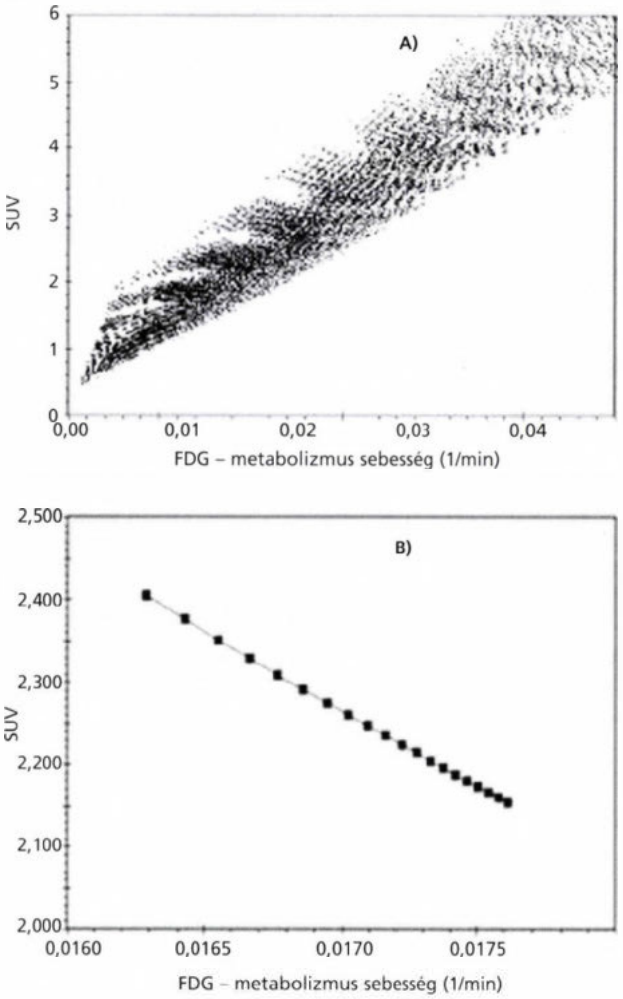
Az *1. ábrán* a harmadik vizsgálati személy adatait tüntettük fel úgy, hogy az egyes agyi struktúrák GMR-értékeinek függvényében ábrázoltuk az azonos régiókhoz meghatározott SUV-értékeket. Szembeötlő, hogy e két mennyiség sokkal szorosabb korrelációt ($R^2 = 0,98$) mutat a nagy GMR-értékkel jellemzett régiók esetén *(1./B ábra)*, mint az alacsony metabolicus aktivitású régiók (corpus callosum, cerebellum l.u., capsula interna l. u., gyrus rectus l. u., pons) körében ($R^2 = 0,26$ – lásd *1./A ábra*). Az *1./A* és *1./B ábrákon* bemutatott adatok teljes halmazára meghatározott korrelációs determináns magas értéke ($R^2 = 0,92$) arra utal, hogy a két módszerrel meghatározott paraméterek korrelációja összességében is jónak mondható. A fenti törvényszerűségek minden vizsgálati személy esetén egyaránt megfigyelhetők voltak.



1. ábra: Az FDG-t kisebb **(A)** és nagyobb **(B)** mértékben halmozó régiókhoz tartozó SUV- és GMR-értékek korrelációja a harmadik vizsgálati személy adatai alapján

Szimulációs vizsgálatok

TACT-görbéket szimuláltunk olyan feltételek mellett, hogy a kinetikai állandók értékeit véletlenszerűen generáltuk a $k_1 = 0,243–0,846$, $k_2 = 0,78–0,981$, $k_3 = 0,101–0,005$, és $k_4 = 0–0,016$ intervallumokon belül, egyenletes eloszlás feltételezésével. A választott intervallumhatárok az egészséges és a melanómaáttéttel infiltrált májszövet állandóit reprezentálják (7).



2. ábra: A SUV- és a K-paraméterek korrelációja 10 000 szimulációs ciklus adatai alapján – a részleteket lásd a szövegben **(A)**. Példa a SUV és K-paraméterek negatív korrelációjára különböző k_1, ..., k_4 kinetikai állandóval szimulált TACT-görbék esetén **(B)**

A *2./A ábrán* bemutatjuk a 10 000 szimulációs ciklusban nyert SUV-értékeket az FDG metabolicus sebesség függvényében. Érdekes, hogy ha $k_1 = 0,1$ és $k_4 = 0$ rögzített értékek mellett megengedjük, hogy k_2 és k_3 egy időben és egymással azonos arányban változzon a $k_2 = 0,138–0,129$, illetve a $k_3 = 0,027–0,062$ intervallumhatárokon belül, úgy növekvő K-értékekhez csökkenő SUV-értékek tartoznak *(2./B ábra)*.

Megbeszélés

Egészséges személyeken végzett agyi FDG-PET-vizsgálataink eredményei egyértelműen dokumentálják, hogy a nagy glükózigényű régiók esetében a SUV-módszerrel nyert akkumulációs paraméterek jó korrelációt mutatnak a Phelps-féle általános és legpontosabbnak tekintett módszer GMR-eredményeivel *(1. táblázat II. oszlopa)*. Ugyanakkor olyan agyi régiók is léteznek, amelyeknek a GMR-adataira az egyszerűbb SUV-módszer torzított becslést ad *(1. táblázat I. oszlopa)*. Az ilyen agyi területek vagy alacsony metabolicus aktivitású, fehérállományú régiók (corpus callosum, capsula interna), vagy nagy ér közelében fekvő, illetve koponyaalapi képletek (pons, gyrus rectus, cerebellum). A SUV- és GMR-értékek közötti nem eléggé szoros korreláció (vagy akár ellenkező irányú változás) több okra is visszavezethető. A SUV-módszerrel nyert paramétert kizárólag a látótérben felhalmozódott aktivitás határozza meg. Ebbe az aktivitásba beletartozik a szövetekben lévő, még nem foszforilált vagy defoszforilált FDG aktivitása is, valamint az esetleg közeli vascularis térből (a véges felbontóképesség miatt) „származó" radioaktivitás-járulék. A GMR ugyanakkor az FDG, ill. a glükóz foszforilációjának sebességét jellemzi, és értékét az előbbi faktorok nem befolyásolják.

Az FDG felhalmozódását leíró, háromkompartmentes, kinetikai modell segítségével végzett számítógépes szimuláció szerint a SUV-paraméter és a K glükózhasznosítás között nincs meghatározott függvénykapcsolat. Fiziológiás és patológiás körülmények esetén a két mennyiség szorosabb vagy lazább korrelációban van egymással, de előfordulnak olyan állapotváltozások is, amelyek során a két mennyiség ellenkező irányban változik.

1. táblázat: A SUV- és GMR-paraméterek korrelációja személyenként

Vizsgálati személy sorszáma	R^2 (GMR-SUV)		
	ROI-csoport I.	ROI-csoport II.	ROI-csoport I. + II.
1.	0,26	0,99	0,92
2.	0,32	0,97	0,93
3.	0,41	0,96	0,93
4.	0,57	0,95	0,96
5.	0,44	0,96	0,94

Az R^2-értékeket külön meghatároztuk az FDG-t gyengén, illetve jobban halmozó (ROI-csoport I., ill. II.) régiókra, valamint együttesen az összes régióra vonatkozóan (ROI-csoport I. + II.)

A fentiekre való tekintettel egy-egy konkrét kórkép esetén előzetes vizsgálatokat kell folytatni, mielőtt a szöveti glükózmetabolizmus jellemzésére a SUV-módszert használnánk. Ennek során dinamikus PET-vizsgálatokkal nyert adatokból SUV-értékeket kell számolni, és meg kell határozni az általános Phelps-modell szerinti analízissel a k_1, ..., k_4 kinetikai állandókat, illetve a K glükózhasznosítás értékét is. Ha az előzetes vizsgálatokból nyert SUV- és K-értékek azonos módon és egymással korrelációban változnak, úgy megengedhető, hogy a malignus kórkép jellemzésére vagy a terápia eredményének lemérésére az egyszerű SUV-módszert lehessen alkalmazni.

A tanulmány az ETT 6251/99 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Fukunaga, T., Okazumi, S., Koide, Y. és mtsai:* Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. J. Nucl. Med., 1998, *39*, 1002-1007. – 2. *Ito, K., Kato, T., Tadokoro, M. és mtsai:* Recurrent rectal cancer and scar* differentiation with PET and MR imaging. Radiology, 1992, *182*, 549-552. – 3. *Phelps, M. E., Huang, S. C., Hoffman, E. J. és mtsai:* Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose* validation of method. Ann. Neurol., 1979, *6*, 371-388. – 4. *Römer, W., Hanauske, A. R., Ziegler, S. és mtsai:* Positron Emission Tomography in Non-Hodgkin's Lymphoma* Assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. Blood, 1998, *91*, 4464-4471. – 5. *Wahl, L. R.:* Targeting glucose transporters for tumor imaging: „Sweet" idea, „Sour" result. J. Nucl. Med., 1996, *37*, 1038-1041. – 6. Woodard, H.Q., Bigler, R.E., Freed, B.* Expression at tissue isotope distribution. J. Nucl. Med., 1975, *16*, 958-959. – 7. *Wu, H. M., Hoh, C. K., Huang, S. C. és mtsai:* Quantification of serial tumor glucose metabolism. J. Nucl. Med., 1996, *37*, 506-513.

(Balkay László dr., *Debrecen*, Bem tér 18/C 4026
e-mail: balkay@pet.dote.hu)

Költséghatékony onkológiai PET-vizsgálatok

Kálvin Beáta dr.[1], Fekésházy Attila dr.[1], Lengyel Zsolt dr.[1], Szakáll Szabolcs jr. dr.[1], Ágoston Péter dr.[2], Lengyel Erzsébet dr.[2], Székely Judit dr.[2], Várady Erika dr.[3], Galuska László dr.[4], Trón Lajos dr.[1,5] és Ésik Olga dr.[2,6]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[2]
Országos Onkológiai Intézet, „A" Belgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Rosta András dr.)[3]
Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen (igazgató: Galuska László dr.)[4]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[5]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[6]

A szerzők a Health Care Financing Administration (USA) elvei alapján ismertetik az onkológiai célú FDG-PET-vizsgálatok finanszírozásának legfontosabb előfeltételeit és szempontjait. Nagyszámú klinikai vizsgálat kritikai értékelése alapján az FDG-PET-vizsgálatok költséghatékonyságát a következő esetekben lehetett eddig bizonyítani: a tüdőbeli solitaer kerek árnyék dignitásának eldöntése, a nem kissejtes tüdőrák, a colorectalis daganatok, a malignus lymphomák, melanoma malignum, a nyelőcsődaganatok és a fej-nyaki daganatok diagnózisa, stagingje és restagingje. A módszer emlőrákban való felhasználhatósága jelenleg intenzív elemzés alatt áll. A PET-vizsgálatok a felsorolt indikációkban a stádium helyes megállapításával segítik a legelőnyösebb kezelés megválasztását. Ez a döntés a legnagyobb gyógyulási valószínűség biztosítása mellett költségkímélő hatású is, ugyanis segítségével elkerülhetők a felesleges orvosi beavatkozások.

Kulcsszavak: FDG PET, költséghatékonyság, onkológia, irodalmi áttekintés

Cost-effective oncological PET investigations. The authors have reviewed the financial considerations of oncological FDG PET examinations by the guidelines of the Health Care Financing Administration (USA). By critical assessment of large number of clinical investigations, the cost-effectiveness of FDG PET scans has been confirmed in the following cases: differential diagnosis of solitary pulmonary nodule, diagnosis, staging and restaging of non-small cell lung cancer, colorectal cancer, malignant lymphomas, melanoma malignum, esophageal neoplasms and cancers of the head and neck. The role of this method in breast cancer is currently under intensive investigation. Due to the correct staging, PET examinations in these indications enable the clinicians to choose the optimal treatment ensuring the maximum probability of recovery and being cost-effective as unnecessary medical interventions become avoidable.

Key words: FDG PET, cost-effectiveness, oncology, literature review

A világ országai közül 2001-ben az Amerikai Egyesült Államok költi GDP-jének (gross domestic product: bruttó hazai össztermék) legnagyobb hányadát (14,5%-ot) egészségügyi ellátásra, mely az előrejelzések szerint 2007-ben eléri a GDP 16,6%-át (37, 79). Az egészségügy rohamosan növekvő költségeit jól érzékelteti, hogy a GDP ilyen jelentős hányada sem elégséges ahhoz, hogy a legmagasabb szintű ellátás a népesség teljes körére kiterjedjen. Az USA-ban a sürgősségi betegellátás szolidaritási alapon és a kollektív kockázatvállalás keretében mindenki számára elérhető, de a krónikus betegségek gyógykezelése kizárólag a biztosítottak körére terjed ki. A számottevő és növekvő egészségügyi kiadások magyarázzák, hogy a világ legerősebb gazdaságával rendelkező országában szigorú költséghatékonysági elemzés előzi meg minden új egészségügyi szolgáltatás finanszírozását. Ezeket az analíziseket ma egyre inkább a biztosítótársaságok készítik, hogy költségeiket távlatilag csökkenteni tudják. A Medicare, az amerikai egészségügyi biztosítótársaságok egyike, amely a PET-vizsgálatok finanszírozását is felvállalja, a finanszírozás körébe több PET-vizsgálatot is befogadott, melyek között az onkológiai indikációk teszik ki a döntő hányadot (90–95%-ot). Ez a szituáció nagyon hasonló minden olyan országban, amelyekben bizonyos PET-vizsgálatok költségeit megtérítik.

Az egyes tumoroknak eltérő a növekedési üteme, különböző helyekre és gyakorisággal adják a szervezetben áttéteiket, illetve eltérően reagálnak a daganatellenes terápiás eljárásokra. Az onkológiai alkalmazások alapja az, hogy a PET-módszerrel már akkor kimutathatók a tumoros laesiók, amikor még nincs anatómiai eltérés. Ez azzal kapcsolatos, hogy az eljárás nem a méret és egyes anatómiai jelek, hanem a molekuláris szintű anyagcsere-változások és

perfusiós eltérések alapján differenciál (PET-vizsgálattal kimutatható eltérés van a fiziológiás, a benignus és a malignus folyamatok között). Hagyományosan tumoros érintettségre utaló jelként értékelik azt, ha a vizsgálattal regisztrált patológiás góc glükózmetabolizmusa a nem tumoros háttérhez képest kétszerest meghaladó aktivitást mutat (50).

A Health Care Financing Administration (HCFA) részletesen elemzi a különböző szakmai testületek PET-vizsgálatok finanszírozását kezdeményező beadványait (10–13, 39, 62, 90), és az eredményeket folyamatosan közzé teszi honlapján (www.hcfa.gov). A finanszírozási körbe eddig befogadott indikációk három kivétellel onkológiai kórképek kórismézését célozzák. A nem onkológiai javallatok közé tartozik a szívizom életképességének meghatározása [^{18}F]-fluoro-dezoxiglükózzal (FDG-vel), a myocardium perfusiójának vizsgálata [^{82}Rb]-rubidium-klorid nyomjelző anyaggal és az agykérgi epileptogen gócok lokalizálása FDG-vel.

Meghatározó finanszírozási szempont, hogy vane költségkímélő hatása a javaslatban foglalt PET-vizsgálatok elvégzésének. Ennek bizonyításához elsősorban nagyszámú betegen végzett, randomizált, független szakértők által, vakon értékelt klinikai vizsgálatok következtetéseit lehet eredményesen felhasználni. A finanszírozásra vonatkozó kérést alátámasztó vizsgálatoknál fontos, hogy a vizsgált betegcsoportban homogén kórismézű, de különböző súlyosságú kórképek forduljanak elő úgy, hogy közöttük az egészségügyi intézményekben egymást követően jelentkező, minden, a homogenitás feltételeinek megfelelő eset szerepeljen. További követelmény, hogy viszonyítási alapként valamennyi beteg esetében történjék megbízható, arany standard vizsgáló eljárás. Az egyes betegek követését azonos módon kell elvégezni, és minden esetben meg kell adni a betegség kimenetelét is. A finanszírozási döntéseket értelemszerűen a magasabb színvonalú publikációk (vezető, angol nyelvű lapokban, a közelmúltban megjelent) eredményeivel lehet leghatékonyabban alátámasztani, így a tudományos munka a betegellátás javításának közvetlen eszközévé válik. A költségtérítéses vizsgálatok indikációs körébe általában akkor fogadnak be új javallatot, ha az annak megfelelő vizsgálat eredménye ténylegesen befolyásolja a beteggel kapcsolatos döntések kialakítását, diagnosztikai teljesítőképessége jobb, mint a hagyományos eljárásoké, egymásnak ellentmondó eredmények esetén gyakrabban bizonyul helyesnek és ha segítségével pontosabban végezhető el a betegek stádium szerinti besorolása.

Az *1. táblázat* tartalmazza azokat az onkológiai indikációkat, amelyek mellett a Medicare már most megtéríti a PET-vizsgálatok költségeit. Az onkológiai indikációs körbe egyelőre kizárólag FDG nyomjelző anyaggal végzett vizsgálatok tartoznak, és ez idő szerint csak a dedikált PET-kamerákkal végzett vizsgálatokat finanszírozzák. Napjainkban egyre szélesebb körben alkalmazzák a PET nyomjelző anyagokkal végzett, koincidencia SPECT-vizsgálatokat, bár az ilyen berendezések laesiókat detektáló érzékenysége nem éri el a PET-kameráét. Jelenleg folyó, intenzív klinikai vizsgálatokkal szándékoznak tisztázni, hogy mely indikációkban lehetne mégis alkalmazni ezt a viszonylag olcsóbb képalkotó eljárást (4).

A PET-módszert a korszerű onkológiai diagnosztika ma már nem nélkülözheti, mert a terápiás döntést hozó orvosi munkacsoport sok esetben csak ezzel a vizsgálattal juthat hozzá a legpontosabb információkhoz. A széles körű alkalmazás kialakításában meghatározó szerepe van, hogy a rosszindulatú daganatok mintegy 90%-a képez nyirokcsomóáttéteket. Hagyományos anatómiai képalkotó eljárásokkal

1. táblázat: A Medicare biztosító által finanszírozott, onkológiai FDG-PET-vizsgálatok

Indikáció	A térítés kezdetének időpontja	Ismételt vizsgálatok között előírt minimális/ajánlott idő
Tüdőbeli solitaer kerek árnyék differenciáldiagnosztikája	1998. 01. 01.	90 nap (negatív scant követően)
Nem kissejtes tüdőrák		
staging	1998. 01. 01.	
diagnózis, staging, restaging	2001. 07. 01.	
Colorectalis daganat		
tumorrecidíva lokalizálása emelkedő CEA-szint esetén	1999.07.01.	12 hónap
diagnózis, staging, restaging	2001. 07. 01.	
Malignus lymphomák		
galliumscan helyettesítése a staging és restaging során	1999. 07. 01.	
diagnózis, staging, restaging	2001. 07. 01.	50 nap/12 hónap
Melanoma malignum stádiummegállapítása		
galliumscan helyettesítése a restaging során	1999.07.01.	
diagnózis, staging, restaging (kivétel pusztán a regionális nyirokcsomók állapotának tisztázása céljából végzett primer staging)	2001. 07. 01.	50 nap/12 hónap
Nyelőcsődaganat		
diagnózis, staging, restaging	2001. 07. 01.	
Fej-nyaki daganatok (kivétel központi idegrendszeri- és pajzsmirigydaganatok)		
diagnózis, staging, restaging	2001. 07. 01.	
Emlődaganat		
új javallat, a döntés kialakítása folyamatban van		

(UH, CT, MRI) az ilyen manifesztációknak csak mintegy 60%-a azonosítható (4, 55, 68, 89), mert azok kizárólag a méret alapján differenciálnak. Eszerint a betegek mintegy 40%-ában fennáll a veszély, hogy hibás nyirokcsomó-staging alapján hibás terápiás döntést hoznak. A PET alkalmas arra, hogy egyetlen vizsgálattal kimutassa a nyirokcsomóáttétek mellett a szervezetben levő többi áttétet is, és a módszerrel az áttétek számát, illetve kiterjedését is pontosabban lehet meghatározni, mint a hagyományos eljárásokkal.

A vizsgálatok elvégzésének az USA-ban kidolgozott legfontosabb feltételeit és az indikálás általános szempontjait a *2. táblázatban* foglaltuk össze. A beteg kezeléséért felelős bármelyik orvos kezdeményezheti a PET-vizsgálatot, a kérés megalapozottságának eldöntése a referáló orvos kompetenciája. Az onkológiai indikációk legfontosabb feltétele az elsődleges vagy az áttéti malignus tumort bizonyító kórszövettani lelet, ezért kórismézési célból (pl. paraneoplasticus szindróma hátterének kutatása) PET-vizsgálatot csak kivételes esetben lehet javallani. Minden PET-indikációt anatómiai képalkotó eljárással (UH, CT, MRI, endoszkópiák stb.) végzett vizsgálatnak kell megelőznie. E vizsgálatok leleteit, gyakran a képi dokumentációval együtt (pl. tüdőbeli solitaer kerek árnyék esetén a CT-képeket) a beküldő orvosnak csatolni kell a PET-vizsgálat kéréséhez. Nem indikált a vizsgálat akkor, ha a korábbi PET-vizsgálatot követően a klinikai képben nincs változás. Értelmetlen PET-vizsgálatot kezdeményezni az egyébként hatékony terápia követésének céljából, ha a terápia még nem zárult le, vagy akkor, ha az alkalmazott kezelés hatására nem következett be klinikai javulás. A vizsgálat bizonyos időintervallumon belüli megismétlése csak akkor indokolt, ha valamilyen újabb kórtörténeti esemény teszi azt szükségessé (ami elsősorban gyors progressziójú daganatok esetén fordulhat elő).

Az eljárást nem érdemes akkor sem indikálni, ha a PET-vizsgálat eredménye nagy valószínűséggel semmiféle terápiás döntést nem módosít, illetve, ha jelentős daganattömeg kimutatása várható (ilyen esetben kevésbé költséges módszerek, pl. UH is megoldást jelenthetnek). A megalapozott PET-vizsgálatok túlnyomó többségét kis kiterjedésű daganatok kimutatása céljából indikálják. Sokat segít a PET-módszer a primer vagy a későbbi stádiumbesorolásban, illetve, ha az a konvencionális képalkotó módszerek alkalmazása után kérdéses marad. A PET-vizsgálattal több diagnosztikai eljárás is kiváltható (pl. a malignus lymphomák stagingjéhez a PET-vizsgálat költséghatékonyabb, mint az egésztest-CT vagy -MRI). A PET-leképezéssel nyert stádiumbesorolás erősen eltérhet az egyéb módszerekkel végzett staging eredményétől. Az ilyen esetek a finanszírozó és a beteg szempontjából egyaránt kiemelt jelentőségűek, hiszen igen költséges és a beteg számára nagyon megterhelő műtétek indokoltságáról, illetve elvégzéséről kell helyes döntést hozni. A restaging során végzett PET-vizsgálatok nagyon értékes adatokat szolgáltatnak a terápiás terv kimunkálásához a reziduális betegség meghatározásával, a rekurrencia kimutatásával és pontos kiterjedésének behatárolásával.

Előnyösen lehet alkalmazni az eljárást egyes invazív beavatkozások kiváltására (pl. tüdőrák operálhatóságának eldöntése céljából végzett mediastinoscopia helyettesítése) vagy az invazív beavatkozás optimális helyének megválasztására (pl. recidiváló agydaganatok esetén a kórismét eldöntő biopsia helyének meghatározása). Nem finanszírozza a Medicare az invazív beavatkozást a következő lépcsőben, ha az az engedélyezett és elvégzett PET-vizsgálat alapján szükségtelenné válik.

A helyes hazai gyakorlat kialakítása érdekében a *3. táblázatban* áttekintjük a már bizonyítottan költséghatékony indikációk diagnosztikai jellemzőit az irodalmi adatok alapján. Az ismertetett adatokból nyilvánvaló, hogy a PET-vizsgálatnak igen magas a szenzitivitása, specificitása, pozitív és negatív prediktív értéke, s az előzőek következtében a diagnosztikai pontossága.

Az alacsonyabb értékeket az egyes betegségcsoportokon és diagnosztikai jellemzőkön belül más és más tényezők idézik elő. A szenzitivitás esetenként alacsonyabb értékei elsősorban azzal kapcsolatosak, hogy a tumor/háttér kontraszt viszonylag alacsonyabb, ami magyarázható a daganatok sajátságaival (pl. low-grade tumorok lassabban metabolizálnak és ezért viszonylag kevesebb FDG-t vesznek fel), a háttér zavaróan magas aktivitásával (pl. máj, húgyhólyag közelsége stb.) és a tumoros góc viszonylag kis méretével (tüdőtumorok). A vizsgálat specificitását csökkentheti a nyomjelző anyagnak a nem tumoros szöveti régiókban való fokozott felvétele. Ez különböző gyulladásos folyamatokban fordul elő, ami pl. a terápiás beavatkozás időbeli közelségével (műtétek után gyakoriak a kórokozók jelenlétével magyarázható gyulladások, a radio/kemoterápiát követően a steril gyulladásos folyamatok, illetve a fibroticus reakciók) lehet kapcsolatos. A nagy érzékenység miatt (továbbá amiatt, hogy nem tumoros eredetű halmozások is előfordulhatnak) érthető, hogy az FDG-PET-vizsgálat negatív prediktív értéke sok esetben meghaladja pozitív prediktív értékét (negatív PET-vizsgálat

2. táblázat: Az onkológiai indikáció miatt végzett PET-vizsgálatok előfeltételei és az indikáció általános szempontjai

Előfeltételek
- kórszövettani diagnózis
- referenciaként használható anatómiai metszetképalkotás
- a többi képalkotó diagnosztikai vizsgálat (pl. CT, UH) leletének/filmjeinek csatolása
- a klinikai kép változása
- bizonyos idő (50–90 nap) eltelte az előző FDG-PET-vizsgálat (esetleg galliumscan) óta

Az indikáció megalapozottságát alátámasztja, ha a vizsgálat célja
- más módon nem nyerhető, terápiát befolyásoló döntés
- kis mennyiségű tumor kimutatása
- staging, restaging (kórismézésre csak igen ritkán javallt)
- a konvencionális vizsgálómódszerek alkalmazása után is kérdéses staging vagy restaging
- több más diagnosztikai vizsgálat kiváltása
- restaging során a reziduális betegség meghatározása, a rekurrencia kimutatása vagy az ismert rekurrencia pontos kiterjedésének meghatározása
- invazív vizsgálati eljárás kiváltása
- az invazív beavatkozás optimális helyének meghatározása

3. táblázat: A Health Care Financing Administration által finanszírozott FDG-PET-vizsgálatok diagnosztikai jellemzői

Indikáció	Sz	Sp	+P	–P	P
Solitaer kerek árnyék a tüdőben (18, 20, 36, 52, 66)	82–100	69–100	88–95	82–100	79–94
Nem kissejtes tüdőrák					
Regionális nyirokcsomó-staging (8, 34, 35, 59, 69, 81, 84)	76–100	79–100	86–96	93–98	78–97
Távoli áttét staging (59)					94
Restaging (17)	100	92	92	100	96
Colorectalis daganat					
Primaer staging (nyirokcsomó) (1)	29	96	80	72	
Primaer staging (májáttét) (1)	88	100	100	97	
Emelkedő tumormarkerszint (CEA) (29, 57)	75–94	83	79–97	71	93
Restaging (kismedence) (39, 42 ,43, 72, 80, 87, 91)	87–100	88–98	69–95	92–97	94–96
Restaging (nyirokcsomó) (42)	100	100			100
Restaging (máj) (42, 43, 80, 87, 91, 95)	89–100	98–100	97	94–100	93–100
Malignus lymphomák (4, 7, 23, 49, 56, 83)					
Staging/restaging	80–100	69–100	44–90	73–98	74–94
Melanoma malignum (22, 26, 40, 60, 64, 67, 86, 88)					
Primer staging/restaging	71–100	44–100	79–92	59–93	81–100
Nyelőcsődaganat (9, 16, 19, 30, 31, 47, 48, 53, 54, 93)					
Nodalis staging	39-92	82-100			48-90
Távoli áttét staging	69-100	90-93			82-88
Terápiakövetés	80-100	55-95	72	100	86
Fej-nyaki daganatok					
Occult fej-nyaki primer tumor keresése (39)					32
Primer nyirokcsomó-staging (2, 24, 46, 50, 82, 92)	67–90	82–100	58–90	92–99	75–93
Primer T-status (24, 63, 65, 92)	87–100	67–92	92–97	55–86	83–100
Lokális recidíva (5, 24, 28, 38, 58, 63, 65)	71–100	64–100	64–100	82–100	81–100
Nyirokcsomó-restaging (24, 28, 38, 58, 63, 65)	75–100	77–89	50–72	94–100	78–88
Emlőrák					
T-status stagingje (41, 73, 94)	63–96	75–95	83–92	78–86	85–89
Nyirokcsomó-staging (3, 21, 33, 41, 73, 77)	70–100	66–100	55–94	91–97	77–95
Terápiakövetés (41, 61, 71, 78)	83–100	73–94	82	92	88-91

Sz = szenzitivitás (valódi pozitív/valódi pozitív + álnegatív); Sp = specificitás (valódi negatív/valódi negatív + álpozitív); +P = pozitív prediktív érték (valódi pozitív/valódi pozitív + álpozitív); –P = negatív prediktív érték (valódi negatív/valódi negatív+álnegatív); P = pontosság (valódi pozitív + valódi negatív/ valódi pozitív + valódi negatív + álpozitív + álnegatív)

esetén jószerével csak olyan, mikroszkopikus méretű tumoros residuum jelenlétére lehet számítani, amit ezzel az eljárással sem lehet kimutatni). Az irodalmi adatok alapján a vizsgálat pontossága gyakorlatilag minden kérdés megválaszolásában meghaladja a 80%-ot, kivételt egyedül a fej-nyaki occult tumorok keresése jelent, amely esetben a pontosság csupán 32%-os. Jóllehet ez az érték lényegesen alatta marad a PET-vizsgálattal nyerhető egyéb adatok pontosságának, de ezt ahhoz kell hasonlítani, hogy a hagyományos vizsgálóeljárásokkal ezekben a betegekben egyáltalán nem lehetett megtalálni a primer daganatot.

A hazai PET-programmal kapcsolatos következtetések

Ideális körülmények között a PET-vizsgálatokat minden olyan esetben alkalmazni kellene, amelyekben azok várhatóan hozzájárulnak a pontosabb diagnózishoz, a hatékonyabb terápia megválasztásához és a terápiás eredmény leméréséhez. Ez annyit jelentene, hogy ilyen vizsgálatokat szinte rutinszerűen végeznének minden rosszindulatú daganat esetén. Az ilyen, ideális gyakorlat természetesen még a legfejlettebb országokban is irreális. A Magyarországon ez idő szerint indokolt PET-vizsgálatok számának becslését mégis elvégeztük a Medicare egészségbiztosító által befogadott indikációk alapján, és a prognosztizált évenkénti vizsgálati számokat a *4. táblázatban* tüntettük fel. Ehhez felhasználtuk a Nemzeti Rákregiszter 2000-re vonatkozó adatait (44), továbbá abból indultunk ki, hogy hazánkban átlagosan 10%-kal rosszabbak a daganatos betegek túlélési esélyei, mint azt az iparilag fejlett országok átlagos adatai jelzik (27, 45). A Medicare finanszírozási elvei alapján kiszámított vizsgálati számból az is meghatározható, hogy a korszerű betegellátáshoz a közeljövőben hány PET-kamerára lenne szükség Magyarországon.

A különböző onkológiai kórképekkel kapcsolatos, indokolt PET-vizsgálatok évenkénti száma több részből tevődik össze *(4. táblázat)*. A kalkuláció során csupán az egyetlen évben jelentkező, új betegekhez rendelhető vizsgálatokat összegeztük, függetlenül attól, hogy a vizsgálatok a beteg regisztrálását követően mikor válnak időszerűvé. Könnyen belátható, hogy egy átmeneti időszak után ez a számítási mód a tényleges viszonyokkal azonos évenkénti vizsgálati számokat szolgáltat.

A primer ellátás előtt szükséges, staging céljából végzett vizsgálatok kiterjedhetnek az évenként jelentkező betegek mindegyikére (pl. malignus lymphomák), de bizonyos esetekben csak azok meghatározott százalékára (pl. a nem kissejtes tüdőrák feltételezetten operálható eseteire). Több kórképre jellemző, hogy a túlélési valószínűség az első 5, 7 vagy 10 év után már nem csökken tovább. Feltéte-

4. táblázat: Az évenkénti hazai PET-vizsgálatok számának becslése

Indikáció	Betegek száma	Az évenkénti vizsgálatok becsült száma
Tüdőbeli solitaer kerek árnyék		
Prevalencia (40–70 év közötti korosztályban) (36)	5000	
Az előbbi érték egy évre eső hányada		167
8% álnegatív eset (ismételt vizsgálat szükséges) (39)	400	
Az előbbi érték egy évre eső hányada		13
Nem kissejtes tüdőrák		
Évenkénti tüdőrákos betegek (44)	8330	
Évenkénti nem kissejtes tüdőrákos betegek (80%) (32)	6664	
Staging a műtéti beavatkozás eldöntéséhez (60%)		3998
Operálható esetek (az összes eset 20%-a) (32)	1333	
Az operált betegek 90%-ában recidíva (14,15, 32, 55)	1200	
Fentiek egyszeri restagingje		1200
Colorectalis daganat		
Évenkénti új betegek (44)	6577	
A staging pontosítása szükséges (60%)		3946
Az összes beteg 70%-ában reziduális vagy rekurráló tumor (55, 76)	4604	
Fentiek 50%-ában egyszeri restaging		2302
Non-Hodgkin malignus lymphomák		
Évenkénti új betegek (44)	1331	
Staging a terápiás terv megállapítása érdekében (100%)		1331
Az új betegek terápiakövetése (100%)		1331
Az összes beteg 70%-ában reziduális vagy rekurráló tumor (6)	932	
Fentiek 50%-ában egyszeri restaging és		466
egyszeri terápiakövetés		466
Hodgkin-kór		
Évenkénti új betegek (44)	284	
Staging a terápiás terv megállapítása érdekében (100%)		284
Az új betegek terápiakövetése (100%)		284
Az összes beteg 35%-ában reziduális vagy rekurráló tumor (25)	99	
Fentieknél egyszeri restaging és		99
egyszeri terápiakövetés		99
Melanoma malignum		
Évenkénti új betegek (44)	1426	
Évenkénti új betegek stagingje (90%)		1283
Az összes beteg 60%-ában reziduális vagy rekurráló tumor (51)	856	
Fentiek 50%-ában egyszeri restaging		428
Nyelőcsődaganat		
Évenkénti új betegek (44)	608	
Staging a műtéti beavatkozás eldöntéséhez (40%) (74)		243
Fej-nyaki daganatok (kivétel központi idegrendszeri és pajzsmirigytumorok)		
Évenkénti új betegek (44)	3886	
Primer staging a terápia kialakításához (60%)		2322
Az összes beteg 70%-ában reziduális vagy rekurráló tumor (70, 75)	2720	
Fentiek 50%-ában egyszeri restaging		1360
Összesen egy év alatt		21 622

leztük, hogy az ennyi idővel túlélők esetén további PET-vizsgálatokra már nincs szükség. A primer ellátást követően 5, 7 vagy 10 évet meg nem élő betegekben kiújulás jelentkezik, és a ezen betegek meghatározott hányadában ismét szükség van a terápia előtti, illetve utáni stagingvizsgálatokra. Feltételeztük, hogy új PET-vizsgálatot igénylő recidíva a kórképekre jellemző 5, 7 vagy 10 év alatt betegenként átlagosan egyszer fordul elő.

Az onkológiai indikáció miatt végzett vizsgálatok várható számát növelni kell a kardiológiai (életképes szívizomszövet kimutatása, myocardiumperfusio meghatározása) és neurológiai indikációk (a refrakter epilepsziás görcsrohamok megszüntetése céljából végzendő műtétek előtt a fókusz lokalizálása) miatt, ugyanis az ilyen céllal végzett PET-vizsgálatokat is finanszírozza a Medicare. Ez a növekmény ma 1000-2000 esetre becsülhető. Minden jel arra utal, hogy a befogadott indikációk köre tovább bővül. Igen rövid időn belül várható (talán még e kiadvány megjelenése előtt), hogy az emlődaganatok és az Alzheimer-kór diagnosztizálása is bekerül a finanszírozási körbe.

Valószínű, hogy a ténylegesen kezdeményezett, hazai PET-vizsgálatok száma az elmúlt években tapasztalt dinamikával folyamatosan növekszik, de a számítások alapján becsült, 22 000-es vizsgálati számot még évekig nem éri el. Ha csupán az indikációk felével (évenkénti 11 000 vizsgálattal) és PET-kameránként igen magas, évi 1500 beteggel számolunk, akkor is minimálisan 7 PET-kamera lenne szükséges a magyar népesség ugyanolyan színvonalú ellátásához, mint amilyen az USA-ban mára kialakult gyakorlat. Az ilyen vagy ezt a színvonalat közelítő ellátás ma is rentábilis lenne még akkor is, ha az a nemzetgazdaság számára igen megterhelő volna. A korlátozott kapacitás miatt az indikációkon belül további szűkítések kívánatosak. Reálisnak látszik az a központok elhelyezésével kapcsolatos elképzelés, hogy legalább a 4 egyetemi városban (a lakosság lélekszáma alapján Budapesten kettő), valamint a nyugat-

dunántúli és az észak-keleti régióban történjék PET-kamera telepítés a legrövidebb időn belül.

A Magyarországon alkalmazott onkológiai PET indikációs lista, melyet a PET Vizsgálatokat Koordináló Szakmaközi Bizottság állított össze, a fentebb említetteknél egyes esetekben szűkebb, más esetekben viszont bővebb (85). A leglényegesebb eltérés az, hogy a hazai indikációk köre egyetlen kórképet sem zár ki, és potenciálisan indikációnak tekint minden olyan kérdést, mely a hagyományos eljárásokkal nem tisztázható.

IRODALOM: 1. *Abdel-Nabi, H., Dörr, R. J., Lamonica, D. M. és mtsai:* Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. Radiology, 1998, *206,* 755-760. – 2. *Adams, S., Baum, R. P., Stuckensen, T. és mtsai:* Prospective comparison of ^{18}F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur. J. Nucl. Med., 1998, *25,* 1255-1260. – 3. *Adler, L. P., Faulhaber, P. F., Schnur, K. C. és mtsai:* Axillary lymph node metastases: screening with [F-18]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. Radiology, 1997, *203,* 323-327. – 4. *Ak, I., Blokland, J. A. K., Pauwels, E. K. J. és mtsa:* The clinical value of 18F-FDG detection with a dual-head coincidence camera: a review. Eur. J. Nucl. Med., 2001, *28,* 763-778. – 5. *Anzai, Y., Carroll, W. R., Quint, D. J. és mtsai:* Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. Radiology, 1996, *200,* 135-141. – 6. *Armitage, J. O., Mauch, P. M., Harris, N. L. és mtsa:* Non-Hodgkin's lymphomas. In Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: deVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2001, 2256-2316. old. – 7. *Bangerter, M., Kotzerke, J., Griesshammer, M. és mtsai:* Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and follow-up of lymphoma in the chest. Acta Oncol., 1999, *38,* 799-804. – 8. *Berlangieri, S. U., Scott, A. M., Knight, S. R. és mtsai:* F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. Eur. J. Cardiothorac. Surg., 1999, *16 (Suppl. 1),* S25-30. – 9. *Block, M. I., Patterson, G. A., Sundaresan, R. S. és mtsai:* Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. Ann. Thorac. Surg., 1997, *64,* 770-776. – 10. *Blue Cross/Blue Shield TEC Assessment Program:* FDG positron emission tomography in colorectal cancer. 2000, *14,* 25. – 11. *Blue Cross/Blue Shield TEC Assessment Program:* FDG positron emission tomography in head and neck. 2000, *15,* 4. – 12. *Blue Cross/Blue Shield TEC Assessment Program:* FDG positron emission tomography in lymphoma. 2000, *14,* 26. – 13. *Blue Cross/Blue Shield TEC Assessment Program:* FDG positron emission tomography in melanoma. 2000, *14,* 27. – 14. *Boring, C. C., Squires, T. S., Tong, T.:* Cancer statistics, 1992. CA Cancer J. Clin., 1992, *42,* 19-38. – 15. *Boring, C. C., Squires, T. S., Tong, T.:* Cancer statistics, 1993. CA Cancer J. Clin., 1993, *43,* 7-26. – 16. *Brücher, B. L., Weber, W., Bauer, M. és mtsai:* Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. Ann. Surg., 2001, *233,* 300-309. – 17. *Bury, T., Corhay, J. L., Duysinx, B. és mtsai:* Value of FDG-PET in detecting residual or recurrent nonsmall cell lung cancer. Eur. Respir. J., 1999, *14,* 1376-1380. – 18. *Bury, T., Dowlati, A., Paulus, P. és mtsai:* Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. Eur. Respir. J., 1996, *9,* 410-414. – 19. *Choi, J. Y., Lee, K. H., Shim, Y. M. és mtsai:* Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. J. Nucl. Med., 2000, *41,* 808-815. – 20. *Coleman, R. E.:* PET in lung cancer. J. Nucl. Med., 1999, *40,* 814-820. – 21. *Crippa, F., Agresti, R., Seregni, E. és mtsai:* Prospective evaluation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. J. Nucl. Med., 1998, *39,* 4-8. – 22. *Crippa, F., Leutner, M., Belli, F. és mtsai:* Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. J. Nucl. Med., 2000, *41,* 1491-1494. – 23. *de Wit, M., Bohuslavizki, K. H., Buchert, R. és mtsai:* 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. Ann. Oncol., 2001, *12,* 29-37. – 24. *Di Martino, E., Nowak, B., Hassan H. A. és mtsai:* Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 2000, *126,* 1457-1461. – 25. *Diehl, V., Mauch, P. M., Harris, N. L.:* Hodgkin's disease. In Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: deVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2001, 2339-2387. old. – 26. *Eigtved, A., Andersson, A. P., Dahlstrom, K. és mtsai:* Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. Eur. J. Nucl. Med., 2000, *27,* 70-75. – 27. *Ésik O. (szerk.):* Irányelvek a pajzsmirigyrákok kivizsgálása, kezelése és követése során. Orv. Hetil., 2001, *142 (Suppl. 1),* 3-37. – 28. *Fischbein, N. J., Aassar, O. S., Caputo G. R. és mtsai:* Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Am. J. Neuroradiol., 1998, *19,* 1189-1196. – 29. *Flamen, P., Hoekstra, O. S., Homans, F. és mtsai:* Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). Eur. J. Cancer, 2001, *37,* 862-869. – 30. *Flamen, P., Lerut, A., Van Cutsem, E. és mtsai:* Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. J. Clin. Oncol., 2000, *18,* 3202-3210. – 31. *Flanagan, F. L., Dehdashti, F., Siegel, B. A. és mtsai:* Staging of esophageal cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Am. J. Roentgenol., 1997, *168,* 417-424. – 32. *Ginsberg, R. J., Vokes, E. E., Rosenzweig, K.:* Non-small cell lung cancer. In: Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: deVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2001, 925-983. old. – 33. *Greco, M., Crippa, F., Agresti, R. és mtsai:* Axillary lymph node staging in breast cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography: clinical evaluation and alternative management. J. Natl. Cancer Inst., 2001, *93,* 630-635. – 34. *Guhlmann, A., Storck, M., Kotzerke, J. és mtsai:* Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F]FDG positron emission tomography (PET). Thorax, 1997, *52,* 438-441. – 35. *Gupta, N. C., Graeber, G. M., Bishop, H. A.:* Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (< 1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (> 3 cm) lymph node lesions. Chest, 2000, *117,* 773-778. – 36. *Gupta, N. C., Maloof, J., Gunel, E.:* Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. J. Nucl. Med., 1996, *37,* 943-948. – 37. *Halperin, E. C.:* Overpriced technology in radiation oncology. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2000, *48,* 918-918. – 38. *Hanasono, M. M., Kunda, L. D., Segall, G. M. és mtsai:* Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. Laryngoscope, 1999, *109,* 880-885. – 39. *Health Access and Financing Division, Commonwealth Department of Health and Aged Care:* Report of the Commonwealth review of positron emission tomography. www.hcfa.gov., 2000. – 40. *Holder, W. D. Jr., White, R. L. Jr., Zuger, J. H. és mtsai:* Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. Ann. Surg., 1998, *227,* 764-769. – 41. *Hubner, K. F., Smith, G. T., Thie, J. A. és mtsai:* The potential of F-18-FDG PET in breast cancer. Detection of primary lesions, axillary lymph node metastases, or distant metastases. Clin. Positron Imaging, 2000, *3,* 197-205. – 42. *Hung, G. U., Shiau, Y. C., Tsai, S. C. és mtsai:* Value of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent colorectal cancer. Anticancer Res., 2001, *21,* 1375-1378. – 43. *Johnson, K., Bakhsh, A., Young, D. és mtsai:* Correlating computed tomography and positron emission tomography scan with operative findings in metastatic colorectal cancer. Dis. Colon Rectum, 2001, *44,* 354-357. – 44. *Kásler M., Gaudi I.:* Nemzeti Rákregiszter, 2000. – 45. *Kásler M.:* Konszenzus-véleményeken alapuló onkológiai ellátás. Orv. Hetil., 2001, *142 (Suppl. 1),* 1-2. – 46. *Kau, R. J., Alexiou, C., Laubenbacher, C. és mtsai:* Lymph node detection of head and neck squamous cell carcinomas by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F18 in a routine clinical setting. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 1999, *125,* 1322-1328. – 47. *Kim, K., Park, S. J., Kim, B. T. és mtsai:* Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. Ann. Thorac. Surg., 2001, *71,* 290-294. – 48. *Kole, A. C., Plukker, J. T., Nieweg, O. E. és mtsa:* Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. Br. J. Cancer, 1998, *78,* 521-527. – 49. *Lang, O., Bihl, H., Hul-*

tenschmidt, B. és mtsa: Clinical relevance of positron emission tomography (PET) in treatment control and relapse of Hodgkin's disease. Strahlenther. Onkol., 2001, *177,* 138-144. – 50. *Laubenbacher, C., Saumweber, D., Wagner-Manslau, C. és mtsai:* Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. J. Nucl. Med., 1995, *36,* 1747-1757. – 51. *Lotze, M. T., Dallal, R. M., Kirkwood, J. M. és mtsa:* Cutaneous melanoma. In Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: deVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2001, 2012-2069. old. – 52. *Lowe, V. J., Fletcher, J. W., Gobar, L. és mtsai:* Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. J. Clin. Oncol., 1998, *16,* 1075-1084. – 53. *Luketich, J. D., Friedman, D. M., Weigel, T. L. és mtsai:* Evaluation of distant metastases in esophageal cancer: 100 consecutive positron emission tomography scans. Ann. Thorac. Surg., 1999, *68,* 1133-1136. – 54. *Luketich, J. D., Schauer, P. R., Meltzer, C. C. és mtsai:* Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. Ann. Thorac. Surg., 1997, *64,* 765-769. – 55. *Maisey, M. N., Wahl, R. L., Barrington, S. F.:* Atlas of clinical positron emission tomography. Arnold, London. 1999. – 56. *Maisey, N. R., Hill, M. E., Webb, A. és mtsai:* Are 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses? Eur. J. Cancer, 2000, *36,* 200-206. – 57. *Maldonado, A., Sancho, F., Cerdan, J. és mtsai:* FDG-PET in the detection of recurrence in colorectal cancer based on rising CEA level. Experience in 72 patients [absztrakt]. Clin. Positron Imaging, 2000, *3,* 170. – 58. *Manolidis, S., Donald, P. J., Volk, P. és mtsai:* The use of positron emission tomography scanning in occult and recurrent head and neck cancer. Acta Otolaryngol. (Stockh), 1998, *Suppl. 534,* 1-11. – 59. *Marom, E. M., McAdams, H. P., Erasmus, J. J. és mtsai:* Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. Radiology, 1999, *212,* 803-809. – 60. *Mijnhout, G. S., Hoekstra O. S., van Tulder M. W. és mtsai:* Systematic review of the diagnostic accuracy of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in melanoma patients. Cancer, 2001, *91,* 1530-1542. – 61. *Moon, D. H., Maddahi, J., Silverman, D. H. és mtsai:* Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. J. Nucl. Med., 1998, *39,* 431-435. – 62. *New England Medical Center Evidence-Based Practice Center:* Systematic evaluation of material submitted to HCFA to support coverage of positron emission tomography. www.hcfa.gov., September 2000. – 63. *Nowak, B., Di Martino, E., Janicke, S. és mtsai:* Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. Nuklearmedizin, 1999, *38,* 312-318. – 64. *Paquet, P., Henry, F., Belhocine, T. és mtsai:* An appraisal of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for melanoma staging. Dermatology, 2000, *200,* 167-169. – 65. *Paulus, P., Sambon, A., Vivegnis, D. és mtsai:* 18FDG PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. Laryngoscope, 1998, *108,* 1578-1583. – 66. *Prauer, H. W., Weber, W. A., Romer, W. és mtsai:* Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18f]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. Br. J. Surg., 1998, *85,* 1506-1511. – 67. *Rinne, D., Baum, R. P., Hör, G. és mtsai:* Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. Cancer, 1998, *82,* 1664-1671. – 68. *Ruhlmann, J., Oehr, P., Biersack, H. J.* (szerk.): PET in oncology. Basics and clinical application. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1999. – 69. *Sasaki, M., Ichiya, Y., Kuwabara, Y. és mtsai:* The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. Eur. J. Nucl. Med., 1996, *23,* 741-747. – 70. *Schantz, S. P., Harrison, L. B., Forastiere, A. A.:* Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: deVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2001, 797-860. old. – 71. *Schelling, M., Avril, N., Nahrig, J. és mtsai:* Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. J. Clin. Oncol., 2000, *18,* 1689-1695. – 72. *Schiepers, C., Penninckx, F., De Vadder, N. és mtsai:* Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. Eur. J. Surg. Oncol., 1995, *21,* 517-522. – 73. *Schirrmeister, H., Kuhn, T., Guhlmann, A. és mtsai:* Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. Eur. J. Nucl. Med., 2001, *28,* 351-358. – 74. *Schrump, D. S., Altorki, N. K., Forastiere, A. A. és mtsa:* Cancer of the esophagus. In Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: deVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S.A. 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2001, 1051-1091. old. – 75. *Sessions, R. B., Harrison, L. B., Forastiere, A. A.:* Tumors of the larynx and hypopharynx. In Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: deVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2001, 861-886. old. – 76. *Skibber, J. M., Minsky, B. D., Hoff, P. M.:* Cancer of the colon. In Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: deVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia-Baltimore-New York-London-Buenos Aires-Hong Kong-Sydney-Tokyo, 2001, 1216-1271. old. – 77. *Smith, I. C., Ogston, K. N., Whitford, P. és mtsai:* Staging of the axilla in breast cancer: accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Ann. Surg., 1998, *228,* 220-227. – 78. *Smith, I. C., Welch, A. E., Hutcheon, A. W. és mtsai:* Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. J. Clin. Oncol., 2000, *18,* 1676-1688. – 79. *Smith, S., Freeland, M., Heffler, S. és mtsai:* The next ten years of health spending: What does the future hold? Health Affairs, 1998, *17,* 128-140. – 80. *Staib, L., Schirrmeister, H., Reske, S. N. és mtsa:* Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? Am. J. Surg., 2000, 180, 1-5. – 81. *Steinert, H. C., Hauser, M., Allemann, F. és mtsai:* Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. Radiology, 1997, *202,* 441-446. – 82. *Stuckensen, T., Kovacs, A. F., Adams, S. és mtsa:* Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. Maxillofac. Surg., 2000, *28,* 319-324. – 83. *Stumpe, K. D., Urbinelli, M., Steinert, H. C. és mtsai:* Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur. J. Nucl. Med., 1998, *25,* 721-728. – 84. *Tatsumi, M., Yutani, K., Watanabe, Y. és mtsai:* Feasibility of fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera coincidence imaging in the evaluation of lung cancer: comparison with FDG PET. J. Nucl. Med., 1999, *40,* 566-573. – 85. *Trón L., Ésik O. és a PET Munkacsoport tagjai:* Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. Orv. Hetil., 1997, *138,* 259-269. – 86. *Tyler, D. S., Onaitis, M., Kherani, A. és mtsai:* Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. Cancer, 2000, *89,* 1019-1025. – 87. *Valk, P. E., Abella-Columna, E., Haseman, M. K. és mtsai:* Whole-body PET imaging with [18F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. Arch. Surg., 1999, *134,* 503-511. – 88. *Valk, P. E., Pounds, T. R., Tesar, R. D. és mtsai:* Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. Nucl. Med. Biol., 1996, *23,* 737-743. – 89. *Von Schulthess, G. K.:* Clinical positron emission tomography (PET). Correlation with morphological cross-sectional imaging. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000. – 90. *Wahl, R. L.:* Positron emission tomography in cancer patient management. Cancer J. Sci. Am., 1999, *5,* 205-207. – 91. *Whiteford, M. H., Whiteford, H. M., Yee, L. F. és mtsai:* Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis. Colon Rectum, 2000, *43,* 759-767. – 92. *Wong, W. L., Chevretton, E. B., McGurk, M. és mtsai:* A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. Clin. Otolaryngol., 1997, *22,* 209-214. – 93. *Yeung, H. W. D., Macapinlac, H. A., Mazumdar, M. és mtsai:* FDG-PET in esophageal cancer: incremental value over computed tomography. Clin. Positron Imaging, 1999, *2,* 255-260. – 94. *Yutani, K., Shiba, E., Kusuoka, H. és mtsai:* Comparison of FDG-PET with MIBI-SPECT in the detection of breast cancer and axillary lymph node metastasis. J. Comput. Assist. Tomogr., 2000, *24,* 274-280. – 95. *Zhuang, H., Sinha, P., Pourdehnad, M. és mtsai:* The role of positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in identifying colorectal cancer metastases to liver. Nucl. Med. Commun., 2000, *21,* 793-798.

(Kálvin Beáta dr., *Debrecen,* Bem tér 18/c. 4026
e-mail: kalvin@pet.dote.hu)

A PET és a kettős, független patológiai leletezés hatékonyan támogatják a rejtett primer tumorok keresését

Ésik Olga dr.[1, 2], Szentirmay Zoltán dr.[3], Márián Teréz dr.[4], Kásler Miklós dr.[1, 5], Ágoston Péter dr.[1], Lengyel Erzsébet dr.[1], Pulay Tamás dr.[1] és Trón Lajos dr.[4, 6]

Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[1]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[2]
Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Szentirmay Zoltán dr.)[3]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[4]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Onkológiai Tanszék (tanszékvezető: Kásler Miklós dr.)[5]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[6]

A szerzők csak áttétei alapján ismert, 42 primer carcinoma felkutatására végeztek egésztest FDG-PET-vizsgálatot a hagyományos diagnosztika eredménytelensége után. A betegkövetés során 3 esetben ki lehetett zárni a rosszindulatú daganatot, 2 tévesen carcinomának diagnosztizált kórképről pedig igazolni tudták, hogy malignus hematológiai megbetegedések. Ezek a tévedések az alábbi körülményekkel magyarázhatók: csak képalkotó (2 eset) vagy csak citológiai (1 eset) vizsgálaton alapuló kórismézés; a kettős, független patológiai leletezés hiánya (2 eset); az immunfenotipizálás elmulasztása (2 eset), illetve kis forgalmú kórházban előforduló, ritka kórkép (1 eset). A PET-módszerrel megtalált 11 primer daganat (4 tüdő-, 3 emlő-, 2 hypopharynx- és 1 nyelvgyökcarcinoma, valamint 1 non-Hodgkin-lymphoma) alapján az eljárás hatékonysága 28% (11/39 rosszindulatú daganat). Ha a PET-vizsgálat kisszámú (≤ 5) patológiás gócot igazol, illetve a primer daganat elhelyezkedése tipikus, a hatékonyság mintegy kétszeres (60%). Ha az ellenőrzött patológiai lelet alapján végzett hagyományos diagnosztikai eljárások eredménytelenek, célszerű a primer daganat felkutatására PET-vizsgálatot indikálni, hogy a betegek kezelését a helyes kórisme alapján lehessen végezni.

Kulcsszavak: rejtett primer tumor, PET, kettős patológiai leletezés

PET and double independent pathological investigations effectively support the detection of occult primary tumors. Following the failure of conventional diagnostic procedures, whole-body FDG-PET investigations were carried out in 42 metastatic cancer patients to localize occult primary carcinomas. During the clinical follow-up, the presence of malignant tumor was ruled out in 3 cases, and 2 patients originally believed to have carcinoma were confirmed to be suffering from a malignant hematological disease. These false diagnoses were associated with the use of imaging methods only (2 cases) or cytology only (1 case), lack of double, independent pathological investigations (2 cases) or immunophenotyping (2 cases) and the occurrence of an unrecognized rare tumor in a hospital with a small patient turnover (1 case). The discovered 11 occult primaries (4 lung, 3 breast, 2 hypopharynx and 1 base of the tongue carcinomas and 1 non-Hodgkin lymphoma) led to a 28% diagnostic efficacy of PET (11/39 malignant pathological reports). This efficacy is doubled (60%) if PET reveals ≤ 5 malignant lesions and the locations of the pathological foci are tumor-specific. We suggest PET investigations in the search for occult primaries following a controlled pathological diagnosis and the failure of conventional diagnostic procedures.

Key words: PET, occult primary tumour, double independent pathological investigations

A rejtett primer tumor elnevezés az occult, csak áttétek alapján ismert daganatokra utal. Ezek a nyilvánvaló áttétképző hajlamot mutató tumorok a daganatfejlődés és -terjedés egyelőre megmagyarázhatatlan rejtélyének számítanak, ugyanis a meglévő áttétek mellett a nehezen azonosítható primer gócok lassú proliferációt, involúciót vagy éppen regressziót is mutathatnak.

A rejtett daganatok előfordulási aránya az összes daganatok között mintegy 5%, ezért az ilyen primer daganatok felkutatása és kezelése összességében kisebb feladat, mint az igazolt primer daganatok ellátása, ugyanakkor azonban rendkívül izgalmas, és az onkológus szintetizálóképességét nagymértékben igénylő kihívás. A korábbi évtizedekben kórismézett rejtett tumoros betegek átlagos túlélése mindössze 3–4 hónap volt (4). Bizonyos szövettani típusok esetén ez az időtartam ma már több év (1, 4), ami a diagnosztika és a terápia jelentős fejlődésének eredménye. A felismert rejtett daganatok mintegy 40%-a eredményesen kezelhető, s ez indokolja a hisztogenezis meghatározására és a primer góc azonosítására irányuló erőfeszítéseket (1).

A rejtett tumorokat extrém heterogenitás jellemzi, de a publikált adatok szerint leggyakrabban a carcinoma és a bizonytalan hisztogenezisű daganatok kategóriájába tartoznak. Ezen belül az adenocarcinoma gyakorisága 65–70%, a rosszul differenciált carcinoma 15–20%, a laphámcarcinoma 5%, a kissejtes, többnyire neurogen fenotípust expresszáló

tumor (általában carcinoma) 5%, a rosszul differenciált daganat (nem állapítható meg a tumor hisztogenezise) pedig 5% gyakorisággal fordul elő (1).

Betegek és módszerek

Az Országos Onkológiai Intézetben kezelt vagy konzultált betegek közül az elmúlt években 42 alkalommal indikáltunk egésztest FDG-PET-vizsgálatot a rejtett primer tumor felkutatására olyan esetekben, amikor a szokványos kivizsgálás nem vezetett eredményre. A betegek közül 28 nő és 14 férfi volt, átlagos életkoruk 52 év (szélsőértékek: 25 és 73 év) volt. Az elsőként kórismézett áttétek szövettani típus szerinti megoszlása a következő volt: 22 adenocarcinoma (52%), 6 rosszul differenciált carcinoma (14,5%), 6 laphámcarcinoma (14,5%), 3 kis kerek sejtes tumor (7%), 5 betegben (12%) pedig nem történt vagy sikertelen volt a mintavétel. A 37 patológiai vizsgálat jellemző adatait az *1. táblázat* foglalja össze. Ezek közül kiemeljük, hogy a diagnózist döntően patológiai lelet (35 eset), legalább két független vélemény (24 eset) és immunfenotipizálás (28 eset) támasztotta alá. A 42 beteg vezető klinikai tüneteit a *2. táblázatban* mutatjuk be. A leggyakoribb diagnosztikai problémát a különböző nyirokrégiókban (22 beteg), valamint a csontokban (8 beteg) kialakult áttétek jelentették.

1. táblázat: A rejtett primer tumoros betegcsoport patológiai jellemzői (n = 37)

Patológiai jellemző	Esetszám
Citológiai/patológiai igazolás	
patológia	35
citológia	2
Független patológiai leletek száma betegenként	
három vagy több	10
kettő	14
egy	13
Immunfenotipizálás	
történt	28
nem történt	9

2. táblázat: A rejtett tumoros betegek megoszlása a vezető klinikai tünet szerint (n = 42)

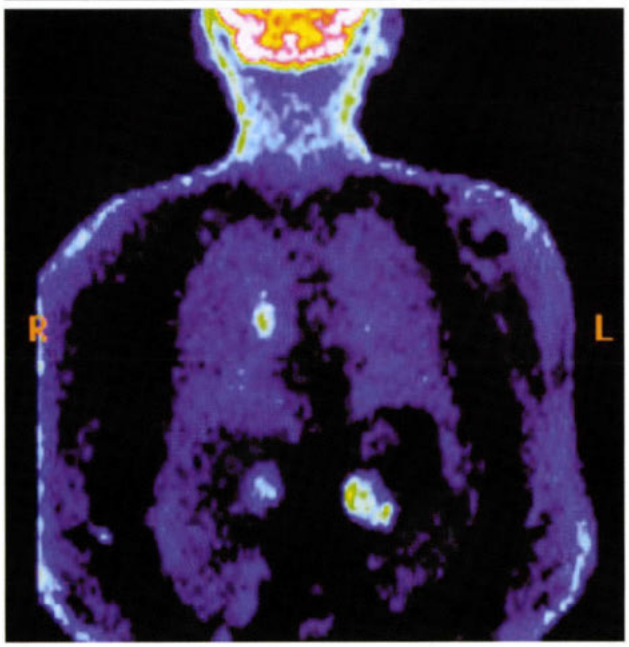
Tünet	Esetszám
Nyirokcsomóáttétek	22
nyaki	9
axillaris	8
bal supraclavicularis	3
jobb supraclavicularis	2
Csontáttét	8
Agyi áttét	5
Májáttét	4
Egyéb áttét	3

Eredmények

Az egésztest PET-vizsgálat során talált patológiás gócok száma változó volt *(3. táblázat):* 15 esetben egyetlen ilyen gócot sem sikerült igazolni, míg 10 betegben 1–5, 17 betegben pedig 5-nél több góc ábrázolódott. Ez utóbbi két csoportban a patológiás gócok között 6 (60%), illetve 5 (29%) betegben lehetett a primer tumort azonosítani a jellegzetes elhelyezkedés alapján. Az FDG-PET-vizsgálat segítségével megtalált 11 elsődleges daganat megoszlása a következő volt: 4 tüdő-, 3 emlő-, 2 hypopharynx- és 1 nyelvgyökrák, valamint 1 non-Hodgkin-lymphoma (NHL, ez utóbbit kezdetben tévesen kórismézték carcinomának), melyeket minden esetben szövettanilag is verifikáltak. A PET-tel kórismézett NHL-ra külön ki kell térni. A PET-kép alapján vált kétségessé a korábban carcinomának véleményezett áttét eredete, ugyanis a paraaortalis nyirokcsomók érintettsége mellett a lépben is kimutatható volt egy daganatos góc. Ez utóbbi nem jellemző a carcinomára, s ugyanakkor eléggé pathognomicus malignus lymphomákra. A rejtett tumorok közül egy tipikus esetet az *1. ábrán* mutatunk be.

3. táblázat: A rejtett tumoros betegek PET-vizsgálatának jellemzői (n = 42)

Az FDG-PET-vizsgálattal azonosított patológiás gócok száma	Betegek száma	Megtalált primer tumorok száma (%)
Nincs	15	0 –
1–5	10	6 (60)
> 5	17	5 (29)



1. ábra: A hát bőréről részlegesen eltávolított, adenocarcinomaként kórismézett, áttétet adó primer tumort az FDG-PET-vizsgálat a jobb tüdőhilusra lokalizálta (a CT érzékenysége ebben a régióban csak 60% körüli, ezzel van összhangban, hogy a korábban készített mellkasi CT-felvétel utólagos megtekintésekor sem volt nyilvánvaló a daganat). Az egésztest-felvétel frontalis metszetén mindkét oldalon jól látszik a mellékveseáttét. A primer tumor lokalizációját a bronchoszkópia és a szövettani mintavétel megerősítette

Az FDG-PET-vizsgálatot 5 esetben megelőző patológiai vizsgálat nélkül, pusztán a képalkotó vizsgálatok leletei alapján indikálták. E leletek közül két kórisme a későbbiekben tévesnek bizonyult (az egyik,

solitaer csontáttétnek véleményezett kórképben a betegnek egyáltalán nem volt rosszindulatú daganata, míg egy másik, multiplex csontáttétnek kórismézett eset a sectio során akut lymphoid leukaemiának bizonyult).

A patológiai lelettel alátámasztott 37 diagnózis közül is revideálni kellett 3 esetben a kórismét a későbbi kórlefolyás alapján. Ennek során egy Rosai–Dorfman-betegség (sinus histiocytosis masszív lymphadenopathiával – nem malignus daganat), egy toxoplasmosis és egy NHL igazolódott. A három téves patológiai diagnózis az eredeti kórismézés következő hibáira derített fényt: a kettős, független patológiai leletezés hiánya (2 eset), immunfenotipizálás elmulasztása (2 eset), csak citológiai mintára alapozott kórismézés (1 eset), illetve ritka kórképnek kis forgalmú kórházban történt diagnosztizálása (1 eset).

Ha a 42 FDG-PET-vizsgálati javallatból a 3 hibás (nem rosszindulatú daganatos) indikációt levonjuk, akkor a módszer hatékonysága 28%-nak (11/39) felel meg. A primer daganatokat leggyakrabban a nyaki régióban levő laphámcarcinomás nyirokcsomóáttétek esetén találtuk meg (a 4 ilyen eset közül hármat FDG-PET-vizsgálattal, a negyediket pedig a boncolás során).

Az aktív betegkövetés során eddig további 3 primer daganatot tudtunk azonosítani (egyet radiojódszcintigráfiával, kettőt boncolással), amelyeket a PET-képek utólagos, ismételt értékelésekor is csak egy esetben lehetett valószínűsíteni. Mindhárom tumor vagy kisméretű, vagy alacsony proliferatív kapacitású volt, ami megnehezítette a PET-képeken a primer daganat azonosítását.

Megbeszélés

Betegcsoportunkban az ismert nemzetközi értékekhez képest nagyobb arányban fordult elő a laphámcarcinoma a rejtett tumorok áttétei között. Az adenocarcinomák kisebb előfordulási arányának feltehetően az lehet a magyarázata, hogy ezeket a kórképeket igen gyakran előrehaladott klinikai stádiumban diagnosztizálták, és így a PET-vizsgálatra történő várakozás helyett inkább szisztémás kemoterápiára irányították a betegeket.

A PET-vizsgálat 28%-os lokalizálási hatékonysága igen jelentős, mivel ezekben a betegekben a megelőző szokványos diagnosztikai eljárások együttesen is hatástalannak bizonyultak. A hazai lokalizálási hatékonyság jobb, mint az irodalomból ismert, hasonló körülmények között folytatott tanulmányok 8–24%-os értéke (2, 4, 5). A jelentősnek mondható hazai eredményességet egyrészt a patológiai diagnosztika megalapozottságában látjuk (a betegek meghatározó hányadának kórisméjét patológiai, és nem citológiai vizsgálat támasztotta alá, a specimenek jelentős részét legalább két független patológus vizsgálta, és magas volt az immunfenotipizálás aránya is), ami sok esetben már a klinikai adatok alapján valószínűsítette a lokalizációt. A kórismézés során jelentkező hibák pedig éppen akkor következtek be, amikor az előbb felsorolt körülményeket nem biztosították. Ezért állásfoglalásunk szerint akkor érdemes PET-vizsgálatot indikálni occult primer tumor keresése céljából, ha két független patológiai (nem citológiai vagy képalkotó) lelet egybehangzóan megerősíti az áttéti rosszindulatú daganat kórisméjét és típusát. Ehhez az esetek jelentős részében az immunfenotipizálást is fel kell használni. A jövőre vonatkozóan viszont az prognosztizálható, hogy rövid időn belül a molekuláris patológiai módszerek lépnek elő a rejtett primer tumorok azonosításának legfontosabb patológiai eszközévé, hiszen ezekkel a eljárásokkal ki lehet mutatni a daganatkialakulást előidéző vagy ahhoz társuló genetikai változásokat.

Az occult tumorok lokalizálásának viszonylag magas hazai hatékonyságához hozzájárult az is, hogy a patológiás FDG-felvételt mutató betegek (27 fő) 37%-ában csak 5 vagy annál kevesebb patológiás gócot igazolt a vizsgálat, ami megkönnyítette a tájékozódást. A primer góc valószínű helyének meghatározását segítette, ha a PET-vizsgálattal regisztrált patológiás gócok elhelyezkedése alapján azok primer vagy áttétes jellegét el lehetett dönteni. Ehhez fontos információt jelentett a vezető klinikai tünet és az ellenőrzött patológiai lelet ismerete, a lymphogen és haematogen terjedés lehetséges útvonalainak számbavétele, illetve bizonyos „homing" (a daganatok egyes szervekben feltűnő gyakorisággal képeznek áttéteket) tényezők ismerete. Megkockáztatható az a kijelentés, hogy a felsorolt adatok birtokában a rejtett tumor keresése is algoritmizálható, de ehhez a klinikusnak ismernie kell valamennyi daganattípus anamnézisében szereplő rizikófaktorokat, illetve az összes daganattípus kórlefolyását. A daganatok kórlefolyásán belül a természetes, kezelés nélküli kórlefolyás mellett fontos az adekvát kezelés, illetve a szuboptimális terápia mellett várható kórlefolyás ismerete is, hiszen ezek lényegesen eltérhetnek egymástól.

A rejtett tumorok diagnosztizálhatóságát befolyásolja az áttétek elhelyezkedése és szövettani típusa is. Nyaki lokalizációjú laphámcarcinoma esetén derül ki leggyakrabban a primer daganat elhelyezkedése (1). Ezt a megállapítást a mi tapasztalatunk is alátámasztja, olyannyira, hogy valamennyi ilyen esetben lokalizálni tudtuk az elsődleges tumort (vagy PET-vizsgálattal, vagy más módon) a kórlefolyás során.

Általános szabályként fogalmazható meg, hogy a daganatkutatást lehetőség szerint még az oki gyógykezelés előtt el kell végezni. Ellenkező esetben előfordulhat, hogy a primer daganat (átmenetileg vagy véglegesen) kimutathatatlanná válik. A lokalizálást az ellenőrzött patológiai lelet ismeretében a szokványos diagnosztikai eljárások segítségével kell megkísérelni azokban a lokalizációkban, amelyekre a patológiai lelet utal, illetve amelyek a nyirok- és a véráramlás dinamikája alapján szóba jönnek. A hagyományos vizsgálatok eredménytelensége után célszerű PET-vizsgálatot indikálni, mert segítségével az esetek mintegy harmadában diagnózishoz lehet jutni, ami lehetővé teszi az adekvát kezelési stratégia megválasztását.

A szerzők köszönetet mondanak Grafits Éva dr., Kubinyi Klára dr., Megyery Éva dr. és Sziklai István dr. kollégáknak egy-egy betegük klinikai adatainak rendelkezésre bocsátásáért.

A tanulmány az ETT 219/2000 és az OTKA T29809 számú pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Greco, F. A., Hainsworth, J. D.:* Cancer of unknown primary site. In Principles and practice of oncology. Szerk.: DeVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. 5th ed., Lippincott-Raven Publ., Philadelphia. 1997, 2423-2443. old. – 2. *Greven, K. M., Keyes, J. W. Jr., Williams, D. W. III. és mtsai:* Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-(F-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose. Cancer, 1999, *86*, 114-118. – 3. *Hainsworth, J. D., Greco, F. A.:* Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. N. Eng. J. Med., 1993, *329*, 257-263. – 4. *Kole, A. C., Nieweg, O. E., Pruim, J. és mtsai:* Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. Cancer, 1998, *82*, 1160-1166. – 5. *Safa, A. A., Tran, L. M., Rege, S. és mtsai:* The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. Cancer J. Sci. Am., 1999, *5*, 205-207.

(Ésik Olga dr., *Budapest*, Ráth György u. 7–9. 1122
e-mail: esik@oncol.hu)

A pozitronemissziós tomográfia alkalmazási lehetőségei a tüdőgyógyászati onkológiában

Fekésházy Attila dr.[1], Miklovicz Tünde[1], Ésik Olga dr.[2, 3], Lengyel Zsolt dr.[1], Petrányi Ágota dr.[3] és Koncz András dr.[4]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[2]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[3]
Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, Pulmonológiai Osztály, Debrecen (osztályvezető: Koncz András dr.)[4]

A szerzők a pozitronemissziós tomográfia (PET) alkalmazási lehetőségeit ismertetik a tüdőgyógyászati onkológiában. A nemzetközi irodalom áttekintése mellett beszámolnak huszonhárom beteg kivizsgálása és követése során szerzett saját tapasztalataikról is. A fentiekről szólva a közlemény taglalja az alapvető indikációkat és bemutatja a leggyakrabban alkalmazott radiofarmakonoknak az indikációk szempontjából lényeges jellemzőit. Végezetül a szerzők kitérnek a költséghatékonyság kérdésére, valamint ajánlásokat fogalmaznak meg a PET-vizsgálat, mint nem invazív diagnosztikai eljárás legfontosabb onkopulmonológiai indikációit, azaz a kivizsgálás algoritmusában indokolt helyét illetően.

Kulcsszavak: PET, FDG, [11C]-metionin, dignitás, pulmonalis solitaer kerek árnyék, nem kissejtes tüdőrák, stádiummegállapítás, primer tumor keresés, költséghatékonyság

Diagnostic possibilities of positron emission tomography in oncopulmonology. The authors present the possibilities of applying positron emission tomography (PET) in oncopulmonology. In addition to reviewing the literature, they share their own experience obtained during the diagnostic work-up and follow-up of twenty-three patients. The basic indications and the relevant properties of the most frequently used radiopharmaceuticals are discussed. Finally, the authors raise the question of cost-effectiveness of PET-investigations vs. conventional techniques, and suggest possible algorithms to include this non-invasive imaging method in the diagnostic work-up of patients with malignant or benign pulmonary diseases.

Key words: PET, FDG, [11C]-methionine, dignity, solitary pulmonary nodule, non-small cell lung cancer, staging, search for unknown primary tumor, cost-effectiveness

A malignus tüdőbetegségek alapvetően két csoportba oszthatók azon az alapon, hogy elsődlegesen a tüdőből kiinduló folyamatról vagy extrapulmonalis tumoráttétéről van-e szó. A szakorvos mindkét esetben szembekerül előbb-utóbb azzal a feladattal, hogy a tüdőben észlelt terime dignitását megállapítsa. Ez a kérdés felmerülhet már a diagnosztikai folyamat elején, amikor a beteg közelebbről meg nem határozott, ún. solitaer pulmonalis kerek árnyék (SPN: solitary pulmonary nodule) miatt kerül kivizsgálásra, de ennél nagyobb kihívást jelent egy (akár több modalitású) terápián átesett betegben az intrapulmonalis laesio biológiai természetének megítélése. Az általában anatómiai képalkotó módszerekkel felfedezett elváltozások mibenlétének tisztázása mellett további feladatot jelent (amennyiben malignitás alapos gyanúja áll fenn) a betegség kiterjedtségének felmérése. Ezen kérdések megválaszolására a csak morfológiai információt szolgáltató képalkotó módszerek gyakran elégtelennek bizonyulnak. Az invazív diagnosztikai eljárások, mint a transthoracalis tűbiopszia, a mediastinoscopia és a bronchofiberoscopia igen magas specificitású módszerek, de csak lokális információt nyújtanak, szenzitivitásuk gyakran nem megfelelő, megterhelik a beteget és számos esetben ellenjavalltak lehetnek.

A pozitronemissziós tomográfia olyan funkcionális képalkotó eljárás, amely előnyös tulajdonságai révén a fentebb vázolt problémák egy részére megoldással szolgálhat (5, 12, 13, 16). A magas malignitású tumorokat intenzív glükózanyagcseréjük alapján jelző, nagy érzékenységű FDG-PET-technika az irodalomban közölt tanulmányok alapján haszonnal alkalmazható az SPN dignitásának megítélésére (3),

Rövidítések: SPN = solitary pulmonary nodule (solitaer pulmonalis kerek árnyék); NSCLC = non-small cell lung cancer (nem kissejtes tüdőrák)

valamint a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC: non-small cell lung cancer) stádiumának megállapításához (2, 7, 11, 14, 15, 19). Ugyancsak előnyös lehet a PET igénybevétele olyan, csak áttéteiről ismert primer tumor felkutatásában, amelynek lehetséges lokalizációjaként a részletes szövettani és anatómiai képalkotó vizsgálatok elvégzését követően is több szerv szerepel, köztük a tüdő is. Tüdőmetastasisok észlelésekor is segíthet a PET-vizsgálat az alapbetegség felderítésében.

Felmerül a kérdés, hogyan lehet a PET-vizsgálat helyét meghatározni az SPN, illetve NSCLC kórképeket kivizsgáló, jelenlegi diagnosztikai algoritmusokban. Ma még nem áll rendelkezésre elegendő információ annak megválaszolására, hogy tehető-e egyenlőségjel az FDG-vizsgálatok és a pulmonológiai PET közé, azaz vannak-e előnyei az egyéb radiofarmakonokkal végzett képalkotásnak a kérdéses indikációkban. Jelen közleményünkben beszámolunk azon betegek vizsgálata során szerzett tapasztalatainkról, akik SPN differenciáldiagnózisa, illetve NSCLC primer vagy poszterápiás stádiummegállapítása céljából kerültek PET-vizsgálatra. Külön kérdésként foglalkozunk azokkal az ismeretlen primer tumoros betegekkel, akik esetében PET-vizsgálat segített a tüdőtumor felismerésében.

Betegek és módszer

A Debreceni Egyetem PET Centrumában vizsgált 23 esetről számolunk be, amelyekben a PET-diagnózist a későbbi szövettan segítségével vagy a betegkövetés révén validálhattuk. Tizenhárom nő és tíz férfi (33 és 81 év közöttiek, átlagos életkoruk 56 év) betegben húsz FDG és hat [^{11}C]-metionin PET-vizsgálatot végeztünk. Az indikációk között 14 SPN megítélése, 5 stádiummegállapítás, illetve terápiakövetés, valamint 4 olyan, csak áttéteiről ismert tumor keresése szerepelt, amelyek később tüdőtumornak bizonyultak. A betegek egy részét a Kenézy Gyula Kórház-Rendelőintézet Pulmonológiai Osztályán, más részüket az Országos Onkológiai Intézetben kezelték.

SPN esetében minden betegről készült mellkasi CT-felvétel, de ezek alapján nem lehetett egyértelműen állást foglalni a dignitás kérdésében. A solitaer pulmonalis laesio legnagyobb átmérője egyetlen esetben sem haladta meg a 2 centimétert. Az SPN betegeknél a PET-vizsgálatot megelőzően invazív beavatkozás nem történt.

Az FDG-vizsgálatokat standard egésztest-protokoll szerint végeztük, a szöveti abszorpcióra nem történt korrekció. Az FDG alkalmazásával kapcsolatban több szerző számolt be álpozitivitásról, amellyel különösen terápiás beavatkozásokat követően, illetve tuberculosis vagy nem specifikus gyulladásos folyamatok esetén kell számolni. Emiatt minden olyan betegnél, akinél valószínűsíthető volt valamilyen, álpozitivitást okozó körülmény, az aminosavtranszport intenzitását jelző (és ily módon a daganatokra specifikusabb) [^{11}C]-metionint, illetve azt is alkalmaztuk (17).

A [^{11}C]-metionin-vizsgálatok csak a mellkast foglalták magukba, és három esetben elsődlegesen, ugyanennyi esetben pedig az FDG-eredmény kiegészítéseként került rájuk sor. Az egyes elváltozások megítélését a laesio/háttér arány (L/H) alapján végeztük el.

Eredmények és megbeszélés

Az SPN indikációval végzett FDG-vizsgálatok 5 esetben mutattak tumorra utaló mértékű farmakonfelvételt a kérdéses elváltozásban. Ezek közül négy valóban tumornak bizonyult szövettani vizsgálattal (két adenocarcinoma, egy bronchioloalveolaris carcinoma és egy solitaer seminomaáttét), ugyanakkor egy műtéttel eltávolított terimében csak tüdőinfarktus szövettani jelei voltak láthatók (álpozitív PET-lelet). A 6 negatív FDG-vizsgálat közül egy esetben inaktív tuberculoticus gócot, egy másikban benignus chondromát igazolt a hisztológia. A tuberculosis esetében számos kóros, nyaki és mediastinalis, fokális FDG-halmozás volt észlelhető. Négy beteg – minimum 2 éves – követése során a klinikai kép, valamint a tüdőelváltozások morfológiájának változatlansága igazolta a benignitást.

Abban a 3 esetben, amikor az SPN megítélésére csak [^{11}C]-metionint alkalmaztunk, két álpozitív (tuberculosis, illetve nem specifikus gyulladás) és egy álnegatív (tumoros progresszió a követés során) eredményt kaptunk. Az előbb említett brochioloalveolaris carcinoma esetében a [^{11}C]-metionin alátámasztotta a FDG-vel látott kóros radiofarmakon-dúsulás malignus eredetét.

Az NSCLC stádiummegállapítása során az FDG-PET mind az öt betegnél pozitivitást mutatott, helyesen jelezve a CT-vizsgálattal gyanús terimékben a viabilis tumorszövet jelenlétét, amit egy szövettani eredmény és négy, a követés során észlelt tumoros progresszió igazolt. Az elvégzett két kiegészítő [^{11}C]-metionin vizsgálat közül az egyik nem detektált kóros radiofarmakon-felvételt a kérdéses területben (álnegatív eredmény).

A primer tumor keresését célzó PET-mérések itt ismertetett négy esetében az egyik vagy mindkét tüdőben ábrázolódó, fokális, a 2,5-es értéket meghaladó L/H aránnyal jellemezhető FDG-dúsulások utaltak elsődleges tüdődaganatra. Fontos hozzátennünk, hogy az egyértelmű megítélést jelentősen elősegítette a testben észlelt kóros dúsulások kis száma. A megtalált primer pulmonalis malignomák között három adenocarcinoma és egy kissejtes tüdőrák szerepelt.

Az FDG-vel álpozitívnak bizonyult esetben (tüdőinfarktus) a kórosan fokozott radiofarmakon-felvételt a necrotizált tüdőszövetet infiltráló mononuclearis sejtek glükózigénye magyarázhatja. A [^{11}C]-metionin esetében a két álnegatív eredmény (SPN és NSCLC) hátterében a tumorsejtek alacsony aminosav-transzporter expressziója, illetve a tüdőszövet viszonylag magas farmakonfelvétele; az álpozitivitás (2 SPN eset) mögött pedig gyulladásos folyamatok állhatnak.

Az eredményeket áttekintve megállapíthatjuk, hogy a mindennapi tüdőgyógyászati gyakorlatban az FDG-PET indikációi jelenleg az alábbi négy fontos témakörbe foglalhatók:

1. az ismeretlen eredetű pulmonalis kerek árnyék diagnosztikája,

2. igazolt NSCLC klinikai stádiummeghatározása (TNM), ezen belül mind az N2-N3 betegség elkülönítése, mind az occult, szisztémás metastasis kimutatása,

3. ismeretlen eredetű tüdőmetastasisos betegek alapbetegségének felderítése,

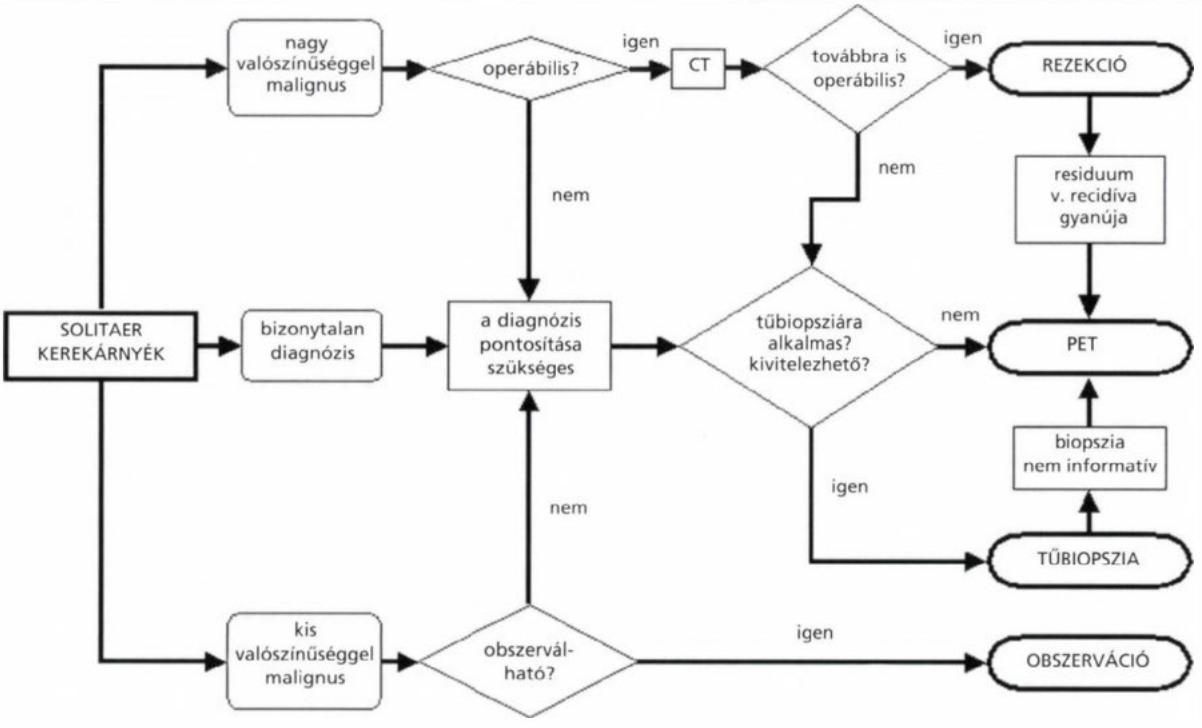
4. ismeretlen primer tumor felkutatása során a tüdőeredet igazolása/kizárása.

Ad 1. Legfontosabb a benignus eredet (benignus tumor, granuloma, infekció, infarktus stb.), illetve a primer vagy szekunder malignus tumor felismerése. Bemutatjuk, némileg egyszerűsítve, az SPN diagnosztikájának a monográfiákban közölt (1) algoritmusokon alapuló és a hazai gyakorlatban ajánlható vázlatát *(1. ábra)*. A PET, mint a kerek árnyék kivizsgálásának módszere, elsősorban akkor jön szóba, ha bizonytalan a diagnózis és csekély valószínűséggel a malignitás is felmerül, ugyanakkor a tűbiopszia eredményessége, információértéke várhatóan a szokásosnál alacsonyabb (kedvezőtlen lokalizáció), a tűbiopszia kockázata magas vagy más okból nem kerül sor tűbiopsziára (pl. a beteg nem egyezik bele a beavatkozásba). Figyelembe kell venni azon megfigyelést, hogy krónikus granulomás folyamatok FDG-felvétele fokozott lehet, így pl. tuberkulotikus gócok álpozitív eredményt adhatnak. Ennek elkerülésére ígéretesnek mutatkozik az olyan adatgyűjtési mód, amelynek során a kérdéses laesio korai és késői FDG-halmozását is meghatározzák. A kettős (korai és késői) leképezés mellett szól az a megfigyelés, hogy míg a benignus folyamatok (gyulladások) FDG-akkumulációja a telítést követően fokozatos csökkenést mutat, addig a malignomák radiofarmakon-dúsítása nem csökken, illetve tovább növekszik (8). Eredményeink alapján ugyanakkor az SPN primer diagnosztikájához nem javasolható a [^{11}C]-metionin alkalmazása, mert megbízhatósága alatta marad az FDG-vel végzett leképezésének.

Ad 2. Ez az indikáció úgy kapcsolódik az SPN diagnosztikájához, hogy amennyiben primer tüdőtumor áll fenn, akkor nem csak a primer laesio dignitásáról kapunk információt, hanem a regionális és távoli metastasisokról is (20).

NSCLC-ben elvileg minden resectiós műtétre alkalmasnak tartott betegen staging céljából indikált a PET. Leginkább azon betegeknél indokolt a PET-staging elvégzése, akiknél a hagyományos módszerekkel nem detektáltak műtétet kontraindikáló metastasist, viszont a klinikai kép vagy bizonyos prognosztikai tényezők (10% feletti fogyás, több, rossz prognózist jelző laborérték) valószínűsítik azt. Az átlagosnál intenzívebb preoperatív diagnosztikát a felsoroltak mellett a várható magas műtéti kockázat is indokolhatja.

A regionális nyirokcsomó-metastasisok felderítésében a PET-nek a CT-t megerősítő szerepe lehet. Ez elsősorban negatív CT- és negatív PET-lelet esetén fordul elő, s ezzel a beteget a nyirokrégiók szempontjából operabilisnak lehet nyilvánítani (a PET-nek igen erős a negatív prediktív értéke). Ezzel ellentétben, a PET (éppen a módszer alapelvéből adódóan) a CT-vel fel nem fedezett, de aktív anyagcseréjű, méretében kicsiny, tumoros nyirokcsomókat is jelezheti. A PET-vizsgálat lehetséges álpozitivitása miatt azonban továbbra is alapelv, hogy a képalkotó eljárások által indirekt módon detektált tumor (áttétre utaló mediastinalis nyirokcsomó) meglétét a tüdőtumor műtéte előtt biopsziás módszerek döntik el (mediastinoscopia, sebészi biopszia, esetleg bronchoszkópos tűbiopszia ajánlott). A biopszia célszerű helyének megválasztását a képalkotó módszerek jelezhetik (4).



1. ábra: A solitaer pulmonalis kerek árnyék hazai gyakorlatban alkalmazható kivizsgálásának vázlata

A PET nyilvánvaló fő előnye a mediastinalis tűbiopsziával szemben az, hogy segítségével valamennyi regionalis nyirokrégióról és a primer elváltozásról is kapunk információt. Emellett az FDG-PET jelezheti a csont-, a távoli nyirokcsomó-, a mellékvese-, a lágyszöveti stb. metastasisokat, a [^{11}C]-metionin-PET pedig az agyban igazolhatja az áttét gyanúját.

A lokoregionális sugárterápiára kerülő betegek többségében indikált a PET a besugárzási térfogat adekvát meghatározására. Ugyancsak haszonnal alkalmazható rezekciós műtét, illetve radioterápia után a reziduális tumorszövet felderítésére a terápia után, kellő idő (több hónap) elteltével (9, 10). Szóba jön a vizsgálat a recidív tumorok differenciáldiagnosztikájában is.

Ad 3. Ritka, de a gyakorlatban létező indikáció a tüdőmetastasis felismerését követő primer tumor keresés, mely a korrekt onkológiai ellátás kezdő lépését jelenti.

Ad 4. Ismeretlen primer tumor felkutatása során az egésztest FDG-PET-vizsgálat lehetőséget ad a gyakoriságát tekintve első helyen álló tüdőtumor kizárására, illetve alátámasztására.

A költséghatékonyság felmérését célzó vizsgálatok az Egyesült Államokban és Németországban egyaránt olyan eredményre vezettek, hogy bizonyos indikációkban az FDG-PET rutin diagnosztikába való bevezetése jelentős megtakarítást hozhat a felesleges vizsgálatok/terápiás beavatkozások elkerülése révén (18). Ezzel magyarázható, hogy a Health Care Financing Administration (USA) által ajánlott és a Medicare (a legnagyobb egészségbiztosító az Egyesült Államokban) által finanszírozott vizsgálatok között szerepel az SPN differenciáldiagnosztikája, illetve az NSCLC rezekabilitást eldöntő FDG-PET indikáció. Utóbbi indikáció már a legfrissebb onkológiai kézikönyvek tüdőrákkal foglalkozó fejezeteiben is fellelhető (6).

IRODALOM: 1. *Bártfay, Z., Győry, Zs.:* Izotópdiagnosztika a tüdőgyógyászatban In Pulmonológia. Szerk.: Magyar P., Hutás I., Vastag E. Medicina, 1998. – 2. *Bury, T., Dowlati, A., Paulus, P. és mtsai:* Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. Eur. Respir. J., 1997, *10,* 2529-2534. – 3. *Dewan, N., Gupta, N. C., Redepenning, L. S. és mtsai:* Diagnostic efficiency of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules: potential role in evaluation and management. Chest, 1993, *104,* 997-1002. – 4. *Emri M., Ésik O., Repa I. és mtsai:* A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. Orv. Hetil., 1997, *138,* 2919-2924. – 5. *Ésik O., Bodrogi I., Dóczi T. és mtsai:* A pozitronemissziós tomográfia a korszerű onkológiai ellátás hatékony eszköze. Orv. Hetil., 1999, *140,* 2555-2562. – 6. *Ginsberg, R. J., Vokes, E. E., Rosenzweig, K.:* Non-small cell lung cancer. In Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: DeVita V. T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. 6th ed. Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia. 2001, 925-983. old. – 7. *Guhlmann, A., Storck, M., Kotzerke, J. és mtsai:* Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F]FDG positron emission tomography (PET). Thorax, 1997, *52,* 438-441. – 8. *Gupta, N., Gill, H., Graeber, G. és mtsa:* Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesion. Chest, 1998, *114,* 1105-1111. – 9. *Hebert, M. E., Lowe, V. J., Hoffman, J. M. és mtsai:* Positron emission tomography in the pretreatment evaluation and follow-up of non-small cell lung cancer patients treated with radiotherapy: preliminary findings. Am. J. Clin. Oncol., 1996, *19,* 416-421. – 10. *Kiffer, J. D., Berlangieri, S. U., Scott, A. M. és mtsai:* The contribution of 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. Lung Cancer, 1998, *19,* 167-177. – 11. *Kim, B. T., Kim, Y., Lee, K. S. és mtsai:* Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG-PET findings. Am. J. Roentgenol., 1998, *170,* 935-939. – 12. *Nolop, K. B., Rhodes, C. G., Brudin, L. H. és mtsai:* Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. Cancer, 1987, *60,* 2682-2689. – 13. *Patz, E. F. Jr., Lowe, V. J., Hoffman, J. M. és mtsai:* Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. Radiology, 1993, *188,* 487-490. – 14. *Sasaki, M., Ichiya, Y., Kuwabara, Y. és mtsai:* The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. Eur. J. Nucl. Med., 1996, *23,* 741-747. – 15. *Steinert, H. C., Hauser, M., Allemann, F. és mtsai:* Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. Radiology, 1997, *202,* 441-446. – 16. *Trón L., Ésik O., Borbély K. és mtsai:* Első hazai tapasztalatok pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. Orv. Hetil., 1997, *138,* 259-269. – 17. *Trón L., Ésik O., Kovács Z. és mtsai:* ^{11}C-metionin: hatékony radiofarmakon az alacsony proliferatív kapacitású daganatok PET-vizsgálatához. Orv. Hetil., 1997, *138,* 2107-2112. – 18. *Valk, P. E., Pounds, T. R., Tesar, R. D. és mtsai:* Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology. Nucl. Med. Biol., 1996, *23,* 737-743. – 19. *Vansteenkiste, J. F., Stroobants, S. G., De Leyn, P. R. és mtsai:* Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group. Chest, 1997, *112,* 1480-1486. – 20. *Weder, W., Schmid, R. A., Bruchhaus, H. és mtsai:* Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. Ann. Thorac. Surg., 1998, *66,* 886-892.

(Fekésházy Attila dr., *Debrecen,* Bem tér 18/c. 4026
e-mail: fekeshazy@pet.dote.hu)

A PET szerepe a Hodgkin-kór nyirokterjedésének vizsgálatában

Lengyel Zsolt dr.[1], Rosta András dr.[2], Deák Beáta dr.[2], Molnár Zsuzsanna dr.[2], Schneider Tamás dr.[2], Várady Erika dr.[2], Ésik Olga dr.[3,4], Székely Judit dr.[4] és Trón Lajos dr.[1,5]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Országos Onkológiai Intézet, „A" Belgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Rosta András dr.)[2]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[3]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[4]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[5]

A szerzők a nem invazív PET-eljárás szerepét tanulmányozták a Hodgkin-kór (HK) nyirokterjedésének vizsgálatában. Hetvenegy HK-os betegben egésztest FDG-, valamint – részlegesen konkluzív eredmény esetén – [^{11}C]-metionin vizsgálatot végeztek. Az érintett nyirokrégiók azonosításával megállapították az egyes régiók érintettségének gyakoriságát. Az első három, leggyakrabban infiltrált nyirokrégió a mediastinum (83,1%), a bal nyakfél és a bal supraclavium (78,9%), valamint a jobb nyakfél és a jobb supraclavium (76,1%) volt. A gyakorisági adatok alátámasztják azt a feltételezést, hogy a HK a nyak vagy supraclavium régiójából indulva, meghatározott sorrendben, elsősorban retrográd irányú terjedéssel éri el a távolabbi nyirokrégiókat. A jelen tanulmányban meghatározott, a nyirokrégiók érintettségének gyakoriságára vonatkozó adatok jól egyeznek a más szerzők által közölt, patológiai stádiummegállapításon alapuló gyakorisági adatokkal. Ez az egyezés a HK nyirokterjedésében megállapítható törvényszerűségek általános (a még kezeletlen és a már kezelt betegekre egyaránt érvényes) jellegére utal.

Kulcsszavak: PET, FDG, [^{11}C]-metionin, Hodgkin-kór, stádiummegállapítás, nyirokrégiók, nyirokterjedés

The role of PET in the investigation of the lymphatic spreading of Hodgkin's disease. The authors investigated the role of PET, as a non-invasive diagnostic method, in the analysis of lymphatic spreading of Hodgkin's disease (HD). Whole-body FDG scans were carried out in 71 patients along with [^{11}C]-methionine examinations, if necessitated by inconclusive FDG results. Based on these findings involvement-frequencies were calculated for each lymphatic region. The three most frequently involved lymphatic regions were the mediastinum (83.1%), the left cervical and left supraclavicular regions (78.9%) and the right cervical and right supraclavicular regions (76.1%). These data support the hypothesis that HD originates from the cervical or supraclavicular regions and reaches the distant sites by basically retrograde spreading in a non-random manner. The appropriate values of site involvement-rate were compared with those obtained by other authors based on pathologic staging and a good correlation was found. The high level of correspondence between these involvement-frequencies supported the general validity (i.e. valid for both treated and untreated cases) of the principles governing lymphatic spreading of HD.

Key words: PET, FDG, [^{11}C]-methionine, Hodgkin's disease, staging, lymphatic regions, lymphatic spreading

A Hodgkin-kór (HK) rosszindulatú nyirokrendszeri betegség (lymphoma), amely jellegzetesen egy vagy több nyirokrégióban, illetve ritkán azokon kívüli szervekben is manifesztálódik. Incidenciája Magyarországon 2–3/100 000 lakos/év (13), a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint 2000-ben 280 új megbetegedés történt. Férfiakban gyakoribb, mint nőkben (1,4:1). A betegséget több, mint 160 évvel ezelőtt írták le először, amikor még néhány év alatt halálhoz vezetett, és ez a prognózis nem javult jelentősen egészen az 1960-as évekig, a sugárterápia bevezetéséig. Ma már a terápiás lehetőségek (elsősorban a kemoterápia) fejlődésével a betegek kb. 85%-a számára biztosítható a betegségmentes túlélés (12).

A HK szöveti megjelenésében a pathognomicus, Hodgkin- és Reed–Steinberg-sejtek a daganatos manifesztációk tömegének mindössze 1%-át teszik ki, ezért a betegség képalkotó diagnosztikáját nem lehet ezen sejtek kimutatására alapozni. Ugyanakkor e sejtek mellett a lymphoid fejlődési sorba tartozó különböző elemek (elsősorban kis T-lymphocyták) dominálnak (2), melyek intenzív glükózanyagcserét folytatnak. Ezen ún. „bystander" sejtek jelenléte miatt lehet a glükózanalóg FDG-vel végzett, egésztest PET-vizsgálatot felhasználni a HK-os laesiók felkutatásában (8). A [^{11}C]-metionin alkalmazásától akkor várhatunk új információt, ha egy lokalizált régióban fennálló gyulladásos folyamat, illetve HK-os manifesztáció közötti differenciálás a feladatunk, mivel a metioninfelvétel növekedése specifikusabb a nagyobb osztódási rátájú szövetekre (5, 11).

A PET legfontosabb szerepe a HK diagnosztikájában az egyes nyirokrégiók betegség általi érintettségének meghatározása, azaz a stádiummegállapítás. Ennek azért van kiemelt jelentősége, mert HK-ban a betegség prognózisát alapvetően meghatározza az elsődleges stádiummegállapítás, és a megfelelő terápia megválasztása is ennek függvénye (1). Előnyösen alkalmazható a PET-módszer a kemo- és/vagy radioterápiát követően is, mert a reziduális betegség és a posztterápiás elváltozások között nagyobb pontossággal tud különbséget tenni, mint a csak anatómiai információt szolgáltató képalkotó eljárások (4). Jelenlegi ismereteink szerint a HK a kiindulási helyéről, mely leggyakrabban a nyak (és supraclavium) valamelyik oldalán elhelyezkedő nyirokcsomók egyike, a nyirokutakon keresztül terjed a távolabbi nyirokcsomók, nyirokszervek, illetve esetlegesen az extranodalis szövetek felé. A nyirokterjedés szabályszerűségei már régóta foglalkoztatják a klinikusokat, és nem csak a HK-ral kapcsolatban, ugyanis a lymphogen áttétképződésnek a legtöbb rosszindulatú megbetegedés kórlefolyásában szerepe van.

A nagy érzékenységű képalkotó eljárások (mint a CT, MRI, SPECT és PET) klinikai felhasználása felveti a kérdést, hogy mennyiben alkalmasak ezek a módszerek (kiegészítve a rutin kivizsgálásban használt eljárásokkal) az egyes nyirokrégiók érintettségének megbízható eldöntésére. A kérdés megválaszolása során a patológiai stádiummegállapítást célszerű viszonyítási alapként választani.

Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem PET Centrumában 2000 végéig 71, az Országos Onkológiai Intézetben kezelt HK-os betegnél végeztünk egésztest FDG-vizsgálatot (37 nő, 34 férfi, életkoruk 18–68 év, átlag 32 év). Részlegesen konkluzív eredmény esetén (4 beteg) [^{11}C]-metionin vizsgálatra is sor ke-

rült. A PET-leképezések technikai részleteit lásd jelen kötet „Standard PET-vizsgálati protokollok" című közleményében.

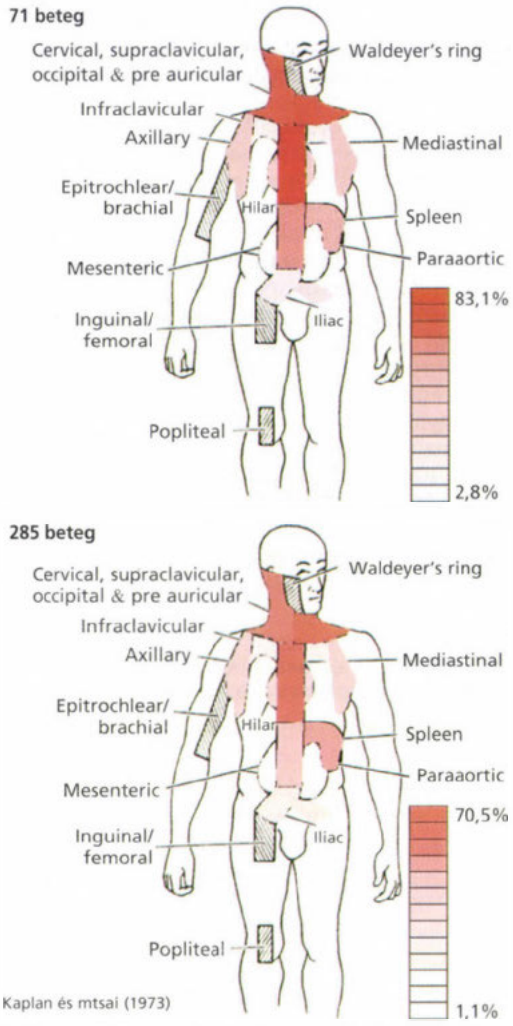
Az indikáció az esetek legnagyobb részében stádiumfelülvizsgálat, illetve terápiakövetés volt (48 eset). Elsődleges stádiumbesorolás 23 esetben történt, ezek közül 10 betegnél már a kezelés utáni vizsgálatot is elvégeztük.

Az egésztest PET-vizsgálatok képein az Ann Arbor (1971) régióbeosztás alapján meghatároztuk az érintett nyirokrégiókat. Minden egyes fokális, fiziológiás variációként nem értelmezhető farmakonhalmozás esetében a tumor/háttér arány (TBR: tumour to background ratio) figyelembevétele szolgált a döntés alapjául. Háttérnek tekintettük az ellenoldal megfelelő területét, amennyiben ott nem volt érintettség, illetve a megközelítőleg azonos mélységben elhelyezkedő, szomszédos lágyrészt. A TBR > 3 feltételt a malignitás jeleként értelmeztük (8). Az előálló érintettségtérkép a betegség kiterjedését írta le úgy, hogy minden vizsgált régiót érintettnek vagy nem érintettnek sorolt be, ahogy az alkalmazott farmakon segítségével a vizsgálat időpontjában az megállapítható volt. A hagyományos vizsgálóeljárások eredményeit a rendelkezésre álló betegdokumentáció áttekintésével gyűjtöttük össze, és ennek során a fizikális vizsgálat, a konvencionális képalkotó módszerek (CT, UH, MRI és galliumscan), a laboratóriumi vizsgálatok és a betegkövetés által szolgáltatott adatokat egyaránt figyelembe vettük. Eredményeinket összevetettük a *Kaplan és munkatársai* által 1973-ban közölt, 285 beteg teljes patológiai stádiummegállapításán alapuló adatokkal (3). A gyakorisági értékek alapján valószínűsíthetjük a betegség kiindulási helyeit, illetve az érintettségmintázatokból következtethetünk a nyirokterjedés szabályszerűségeire.

Eredmények és megbeszélés

A vizsgált betegcsoportban a következő adatokat nyertük az egyes nyirokrégiók érintettségének gyakoriságára *(1. ábra)* az összes rendelkezésre álló információ felhasználásával (zárójelben közöljük a Kaplan-féle patológiai eredményt): bal nyakfél és bal supraclavium 78,9% (vs. 70,5%), mediastinum 83,1% (vs. 67,3%), jobb nyakfél és jobb supraclavium 76,1% (vs. 62,8%), hasi paraaorticus régió 54,9% (vs. 31,6%), lép 42,3% (vs. 47,4%), bal axilla 32,4% (vs. 24,9%), bal tüdőhilus 25,4% (vs. 19,6%), jobb axilla 29,6% (vs. 24,9%), jobb tüdőhilus 26,8% (vs. 21,8%), bal parailiacalis régió 15,5% (vs. 13,3%), jobb parailiacalis régió 9,9% (vs. 10,9%), bal infraclavium 8,5% (vs. 8,8%), jobb infraclavium 8,5% (vs. 7,7%) és mesenterium 2,8% (vs. 1,1%).

Vizsgálatainkban a Kaplan-adatoknál jelentősen nagyobb gyakoriságértékeket kaptunk a mediastinumra és a hasra. Ez betegeink előrehaladottabb stádiumával kapcsolatos, valamint azzal, hogy betegcsoportunkban viszonylag kevés primer stádiummegállapítás történt. A PET-vizsgálatra került betegek nagy részénél a terápiát követően CT-vel vagy MRI-vel észlelt mediastinalis terime differenciálása (tumorszövet vs. hegesedés) szerepelt indikációként. Ezekben az esetekben a hagyományos módszerek általában megbízhatóan jelezték a kezelés hatásosságát a mediastinumon kívüli, rekesz feletti régiókban,



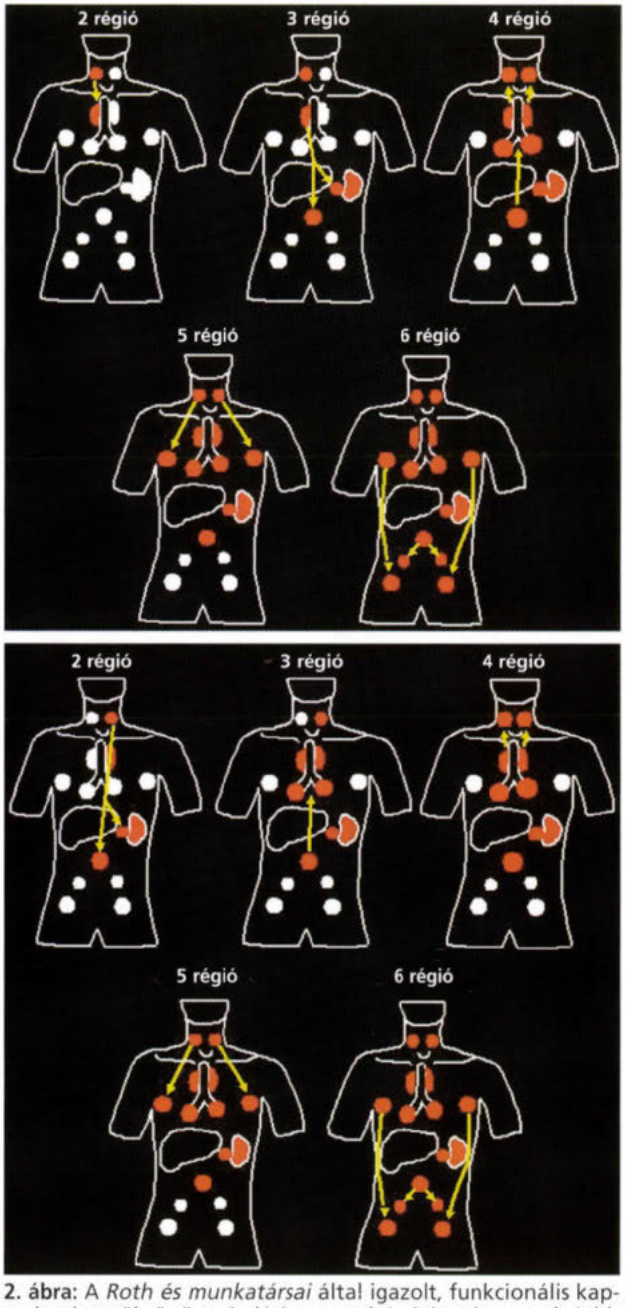
1. ábra: A jelen tanulmányban meghatározott, illetve a *Kaplan és munkatársai* által közölt, patológiai vizsgálatokkal megállapított nyirokrégióérintettség-gyakoriságok

de nem tudtak különbséget tenni a kezelés indulásakor észlelt mediastinalis bulky-tumor aktív residuuma és metabolikusan inaktív hegesedés között (9). Álpozitív eredményeket észleltünk FDG-vel olyan betegeknél, ahol nem telt el elegendően hosszú idő az utolsó kemo- vagy radioterápiás kezelési nap óta. Az irodalom alapján sugárterápiát követően legalább 6 hónapot, kemoterápia esetében pedig 3 hónapot célszerű várni az FDG-PET-vizsgálat előtt.

A nyirokrégiók érintettségének gyakorisága alapján feltételezhetjük, hogy a betegség által elsőként érintett régió a nyak valamelyik oldalán helyezkedik el. A retrográd (a nyirokáramlás fiziológiás irányával ellentétes) terjedés dominálja a képet, melynek magyarázatát a mai napig nem ismerjük. A terjedés mechanizmusában a nyirokrégiók funkcionális kapcsolatainak minden bizonnyal meghatározó szerepe van. Ezzel lehet összefüggésben az a megfigyelés, hogy az anatómiailag szomszédos nyirokrégiók érintettség-gyakorisága helyenként jelentős különbségeket mutat (pl. a gyakori mediastinalis érintettséghez képest ritka a tüdőhilusok involváltsága, hasonló a helyzet a supraclaviumok és infraclaviumok viszo-

nyában). Ugyanakkor anatómiailag egymástól távol eső régiók (pl. axillák és inguinák) viszonyában közvetlen kapcsolat tételezhető fel (valószínűleg a subcutan nyirokhálózaton keresztül).

Roth és munkatársai 1998-ban közölték eredményeiket, melyeket 297 HK-os beteg patológiai stádiummegállapításán alapuló matematikai valószínűségi modell alkalmazásával nyertek (7). Bizonyították, hogy a HK nyaki indulás esetén a véletlenszerűtől eltérő, meghatározott sorrendben érint anatómiailag nem feltétlenül szomszédos nyirokrégiókat *(2. ábra)*, melyeket így funkcionálisan összefüggőnek kell tekintenünk. Ezzel kívánták igazolni *Rosenberg* és *Kaplan* korábbi feltételezéseit a HK szabályszerű terjedéséről (6).



2. ábra: A *Roth és munkatársai* által igazolt, funkcionális kapcsolatokat tükröző terjedési sorrend és irányok a nyak jobb (felső kép), illetve bal (alsó kép) oldaláról kiinduló HK-ban. (Radiotherapy and Oncology 47, 1998, 7–16.)

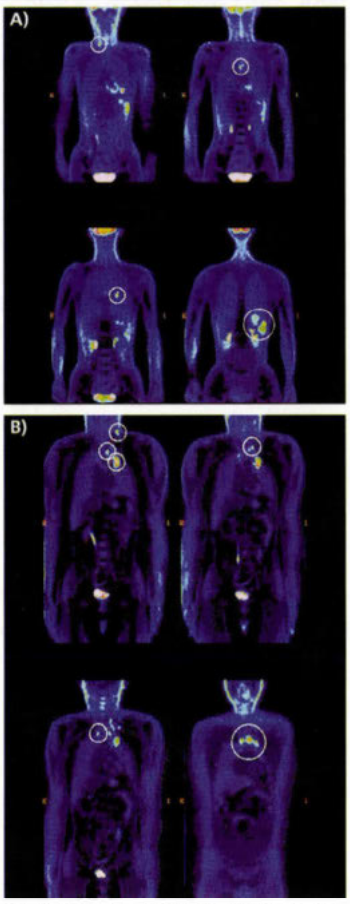
A nyak jobb oldaláról kiinduló HK tipikusan az azonos oldali supra- és infraclaviumon keresztül lefelé terjed a mediastinum jobb oldalán. Ilyen esetekben a hasi nyirokrégiók és a nyak bal oldala (valamint a tüdőhilusok) a mediastinumot követően válnak csak érintetté. A nyak két oldala között kevés a közvetlen nyirokösszeköttetés, s ez magyarázza a terjedés előbb vázolt praedilectiós útvonalát. Ha a test longitudinalis tengelyében levő nyirokrégiók már kifejezetten érintetté válnak, akkor lateralis irányba, az axillák felé terjed a daganat, megteremtve ezzel a HK azonos oldali lágyékhajlatba történő tovaterjedésének lehetőségét (egyoldali axillaris érintettséget követően az inguinalis nyirokcsomók közül szinte 100%-ban az azonos oldaliak válnak érintetté).

A nyak bal oldaláról kiinduló HK esetén a terjedés útvonala más. Ekkor megvan a lehetősége nem csak az azonos oldali mediastinalis, hanem a ductus thoracicuson át a hasüregi nyirokcsomók irányába való közvetlen terjedésnek is. Ha ez utóbbi bekövetkezik, akkor a mediastinum nem csak a bal nyakfél, hanem a hasüreg irányából is tumorossá válhat. A jobb nyakfél tipikusan csak a mediastinalis nyirokcsomók daganatos infiltrációja után válik érintetté. Ezt követően a terjedés mechanizmusa azonos az előzőekben leírtakkal. A diaphragma alatti területre disszeminálódó HK természetesen a parailiacalis láncon keresztül is elérheti az inguinalis nyirokcsomókat.

A nyirokterjedésben érvényesülő, fentebb vázolt törvényszerűségek leglényegesebb következménye, hogy bizonyos régiókban igazolt manifesztáció más, e régióval funkcionális kapcsolatban lévő területek érintettségét is feltételezi (pl. bal nyaki kiindulás esetén a tüdőhilusoké feltételezi a hasi nyirokcsomókét). Ennek figyelembevétele jelentős hatással lehet a terápiás döntésre.

A terápia megkezdése előtt végzett stagingvizsgálatok azért fontosak, mert lehetőséget adnak a betegség természetes lefolyása által kialakított nyirokrégióérintettség-mintázat időben történő követésére *(3. ábra)*. A felismert törvényszerűségek elősegítik az egyes régiók közötti funkcionális kapcsolatok tisztázását. Ezért is szorgalmazzuk a PET felhasználását – a korrekt kezelési stratégia megválasztásához szükséges információk megszerzésén túl – az elsődleges stádiummegállapításban. A primer staging után a betegkövetés során különböző időpontokban alkalmazott PET-vizsgálatok módot adnak arra, hogy a terápiás beavatkozásoknak a nyirokterjedésre gyakorolt hatását megismerhessük.

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy az általunk felhasznált vizsgálati eredmények alapján meghatározott és más szerzők patológiai módszerekkel igazolt nyirokrégióérintettség-gyakoriságai között igen jó az egyezés. Ez azt bizonyítja, hogy a figyelembe vett módszerek együttes alkalmazása igen hatékony a stádiummegállapításban. Az irodalmi adatokhoz képest talált eltérések azzal magyarázhatók, hogy a PET-vizsgálatokat szelektált betegeken végeztük. Fontosnak tartjuk felhívni a figyelmet arra, hogy a terápia (elsősorban radioterápia) indukálta folyamatok (gyulladás) álpozitivitáshoz vezethet-



3. ábra: Egésztest FDG-vizsgálatokból készített coronalis metszetek a jobb **(A)**, illetve a bal **(B)** nyakfélről kiinduló betegség esetében. Mindkét vizsgálat elsődleges stádiummegállapítás céljából történt

nek, ha a vizsgálatra nem kellő idő elteltével kerül sor (10). A kis tumorméretből, illetve a tumorsejtek alacsony proliferációs kapacitásából eredő, álnegatív FDG-PET-eredmények kockázata a HK esetében tapasztalataink szerint csekély, hiszen a diagnosztika elsősorban a „bystander" sejtek kimutatására épül.

A nyirokterjedés törvényszerűségeinek feltárása rendkívül fontos, hiszen minden lymphogen terjedésű daganatos megbetegedés esetében segíthet a disseminatio várható helyének előrejelzésében.

IRODALOM: 1. *Ésik O.:* A malignus lymphomák sugárkezelése. In Sugárterápia. Szerk.: Németh Gy. Springer Hungarica Kft., Budapest. 2001, 431-477. – 2. *Freedman, E. S., Nadler, L. M.:* Malignancies of Lymphoid Cells. In Principles of Internal Medicine. Vol. 1., 14th edition, 1998, 695-712. old. – 3. *Kaplan, H. S., Dorfman, R. F., Nelsen, T. S. és mtsai:* Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease: analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive, unselected patients. Natl. Cancer Inst. Monogr., 1973, *36,* 291-301. – 4. *Kostakoglu1, L., Goldsmith, S. J.:* Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? Eur. J. Nucl. Med., published on-line on 9 September 2000. – 5. *Nuutinen, J., Leskinen, S., Lindholm, P. és mtsai:* Use of carbon-11 methionine positron emission tomography to assess malignancy grade and predict survival in patients with lymphomas. Eur. J. Nucl. Med., 1998, *25,* 729-735. – 6. *Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.:* Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. Cancer Res., 1966, *26,* 1215-1231. – 7. *Roth, S. L., Sack, H., Havemann, K. és mtsai:* Contiguous pattern spreading in patients with Hodgkin's disease. Rad. Oncol., 1998, *47,* 7-16. – 8. *Schulte, M., Brecht-Krauss, D., Heymer, B. és mtsai:* Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of soft tissue tumours: is a non-invasive determination of biological activity possible? Eur. J. Nucl. Med., 1999, *26,* 599-605. – 9. *Stumpe, K. D. M., Urbinelli, M., Steinert, H. C. és mtsai:* Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. Eur. J. Nucl. Med., 1998, *25,* 721-728. – 10. *Trón L., Ésik O., Borbély K. és mtsai:* Első hazai tapasztalatok pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. Orv. Hetil., 1997, *138,* 259-269. – 11. *Trón L., Ésik O., Kovács Z. és mtsai:* 11C-metionin: hatékony radiofarmakon az alacsony proliferatív kapacitású daganatok PET-vizsgálatához. Orv.Hetil., 1997, *138,* 2107-2112. – 12. *DeVita, V. T. Jr., Mauch, P. M., Harris, N. L.:* Hodgkin's disease. In Cancer: principles and practice of oncology. Szerk.: DeVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997, 2242-2283. old. – 13. *Varga Gy. (szerk.):* Onkohematológiai betegségek kezelésére ajánlások. Magyar Belorvosi Archivum, 1998, *2 (supplementum),* 80-81.

(Lengyel Zsolt dr., *Debrecen,* Bem tér 18/c. 4026
e-mail: hegel@pet.dote.hu)

A PET jelentősége a melanoma malignum diagnosztikájában

Hunyadi János dr.[1], Szakáll Szabolcs jr. dr.[2], Gilde Katalin dr.[3], Bégány Ágnes dr.[1], Ésik Olga dr.[4,5], Trón Lajos dr.[2,6], Galuska László dr.[7], Ócsai Henriette dr.[8] és Török László dr.[8]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen (igazgató: Hunyadi János dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
Országos Onkológiai Intézet, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest (vezető: Gilde Katalin dr.)[3]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató főorvos: Kásler Miklós dr.)[4]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[5]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[6]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen (tanszékvezető: Galuska László dr.)[7]
Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Bőrgyógyászati Osztály, Kecskemét (osztályvezető főorvos: Török László dr.)[8]

Melanoma malignum (MM) esetén a megbízható stádiumbesorolás a helyes kezelési stratégia felállításának egyik legfontosabb feltétele. Jelen közleményben a szerzők 37, magas rizikójú MM-ban szenvedő betegnél hasonlítják össze az FDG-PET- és a konvencionális képalkotó vizsgálatok (RTG, UH, CT, MR és csontszcintigráfia) segítségével elért eredményeiket. Fenti betegek elsődleges, illetve terápiát követő stádiummegállapítása céljából összesen 39 PET-vizsgálatra került sor, egésztest-leképezés formájában. A különböző képalkotó eljárások eredményeinek összehasonlítása alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a melanoma távoli áttéteinek felismerésében az FDG-PET-vizsgálat érzékenysége meghaladja a konvencionális képalkotó vizsgálatok érzékenységét.

Kulcsszavak: melanoma malignum, stádiummeghatározás, PET, CT, áttétkeresés, rosszindulatú bőrdaganat

The role of FDG PET in the diagnosis of malignant melanoma. Comprehensive, accurate staging has a critical role in planning rational treatment strategies for patients with malignant melanoma (MM). In the present study the authors investigate the value of FDG PET in staging and restaging based on the investigation of 37 high-risk MM patients and compare the results with the ones obtained by conventional imaging techniques (X-ray, US, CT, MR and bone scan). Thirty-nine whole body PET scans were carried out. The authors concluded that FDG PET had the highest sensitivity among the imaging methods in detecting distant metastases of MM.

Key words: malignant melanoma, staging, PET, CT, skin-tumour, skin-malignancy

A malignus melanomás (MM) kóresetek a rosszindulatú daganatos elváltozásoknak csupán 3%-át teszik ki, ez a betegség ennek ellenére a dermatoonkológusok tudományos érdeklődésének középpontjába került. Ez egyrészt azzal magyarázható, hogy a késve diagnosztizált MM fatális kimenetelű, másrészt azzal, hogy a betegség incidenciája tízévente megduplázódik. Bár klinikai tulajdonságai alapján a melanoma az egyik legkönnyebben diagnosztizálható tumor, Magyarországon ijesztően nagy a későn jelentkező, előrehaladott esetek száma.

A malignus melanomát két növekedési szak jellemzi. A radier növekedési fázis során a tumorsejtek a hámban horizontálisan terjednek. Ezt követi a vertikális növekedés, ilyenkor a bazálmembrán áttörését követően a tumor fokozatosan infiltrálja az irhát és a subcutan zsírszövetet is. A radier növekedési fázisban diagnosztizált és kezelt melanomás betegeknél a 10 éves, daganatspecifikus túlélés közel 100%-os. A vertikális növekedés idején kezelt betegek túlélése szoros korrelációt mutat a tumor inváziós mélységével. Ennek megfelelően a túlélés változó, például 1,5 mm tumormélység esetén a várható 10 éves túlélés valószínűsége 70%, 3 mm-nél nagyobb tumormélységnél viszont már csak 30%. Fentieknek megfelelően a korai diagnózis, valamint a helyes stádiumbesorolás alapján végzett kezelés meghatározó tényezők a melanomás betegek túlélése szempontjából (5).

A melanomás betegek stádiumbesorolásánál számos képalkotó módszert használunk, melyek közül a leggyakrabban a mellkas-röntgenfelvételt, az ultrahangvizsgálatot, valamint a komputertomográfiát és a mágneses rezonancia leképezést alkalmazzuk. A stádium megállapításához felhasznált eljárások különösen idő- és költségigényesek, mivel a daganat természetéből adódóan a vizsgálatnak az egész szervezetre ki kell terjednie. Amennyiben az eredmény áttétre gyanús elváltozásra utal, további eljárások szükségesek a malignitás kizárása, vagy igazolása céljából. A fentiek miatt érthető egy olyan vizsgálat iránti igény, amely egyidejűleg nyújt információt az egész szervezetről, és egyben adatokat szolgáltat az észlelt elváltozás esetleges malignitásáról is.

In vivo és *in vitro* vizsgálatokkal sok esetben igazolták, hogy a malignus tumorok sejtjeinek glükózfelhasználása arányos a daganat malignitási fokával. Ennek megfelelően a magas malignitású melanomás betegeknél a glükózanalóg FDG-vel végzett PET-vizsgálat a stádium pontos megállapításához jól alkalmazható, funkcionális képalkotó eljárás (2, 3, 4). Jelen közleményben 37 betegnél hasonlítjuk össze a PET-tel és a hagyományos képalkotó módszerekkel elért eredményeinket.

Betegek és módszer

Harminchét (19 nő, 18 férfi), magas rizikójú MM-ban szenvedő beteg kórtörténetét elemeztük, akiknél összesen 39 egésztest FDG-PET-leképezést végeztünk. A betegek átlagos életkora 46 év volt a diagnózis felállításának időpontjában (18–72 év). Az eltávolított tumorok vertikális terjedésük alapján, egy eset kivételével, Clark III-as vagy magasabb stádiumúak voltak (CII: 1, CIII: 12, CIV: 14, CV: 2). A primer laesio mélységi inváziójáról 9 esetben nem állt rendelkezésre információ (5 occult tumor, 4 esetben nincs adat). A betegek vizsgálatait a kecskeméti kórház Bőrgyógyászati Osztályáról (17 eset), a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájáról (5 eset), valamint az Országos Onkológiai Intézetből (15 eset) indikálták, részben elsődleges (9 vizsgálat), részben terápiát követő stádiummegállapítás (30 vizsgálat) céljából. Az egésztest-leképezések technikai részleteit lásd jelen kötet „Standard PET-vizsgálati protokollok" című közleményében. Az RTG-, UH-, CT-, MR- és csontszcintigráfiás vizsgálatok eredményeit a betegek kórtörténetéből merítettük. A képalkotó vizsgálatok eredményeit 36 esetben legalább 6 hónapos utánkövetéssel, illetve 3 esetben a PET-vizsgálatot követően végzett célzott biopsia szövettani leletével validáltuk.

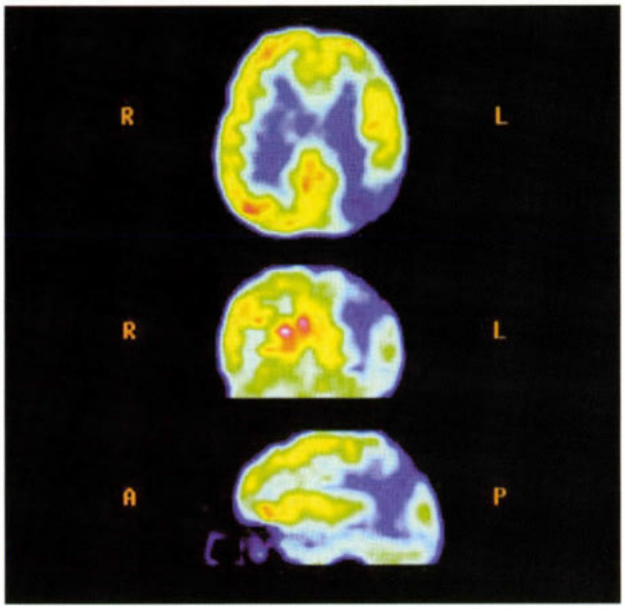
Eredmények és megbeszélés

A 37 beteg közül 19 esetben volt a PET eredménye negatív, és a betegkövetés során sem merült fel áttétre utaló adat *(1. táblázat)*. Ugyanezen betegeknél a

1. táblázat: A konvencionális képalkotó eljárások (RTG, UH, CT, MR és csontszcintigráfia), valamint az FDG-PET-vizsgálatok diagnosztikai jellemzői a melanoma malignum áttéteinek a kimutatásában

	Konvencionális képalkotó vizsgálatok együtt (%)	FDG-PET-vizsgálat (%)
Valódi negatív eredmény	26 (67)	19 (49)
Álnegatív eredmény	5 (13)	0 (0)
Valódi pozitív eredmény	7 (18)	12 (31)
Álpozitív eredmény	1 (2)	8 (20)

konvencionális képalkotó módszerek két esetben jeleztek kórosat. Egy betegnél a hasi CT- és UH-vizsgálat patológiás méretű paraaorticus nyirokcsomókat jelzett, amelyek PET-tel fiziológiás FDG-felvételt mutattak. A másik esetben a koponya-CT-vizsgálat cerebralis metastasis jelenlétére utalt, amelyet azonban az FDG-PET kizárt és agyvérzés diagnózisát valószínűsítette *(1. ábra)*. A MM agyi áttéteinek diagnosztikájára az FDG-PET-módszer igen alkalmas, mivel a magas malignitású tumorokon kívül valamennyi elváltozás csökkent farmakonfelvételű területként ábrázolódik.



1. ábra: Agyi FDG-PET-vizsgálat transaxialis (fent), coronalis (középen) és sagittalis (lent) metszetei a CT-vel felismert, MM áttétre gyanús laesio síkjában. A parietooccipitalis elváltozás egyértelmű hypometabolismust mutat a környező intakt kéreghez viszonyítva, ami alapján az MM-metastasis nagy valószínűséggel kizárható

A betegkövetés során nyert adatok alapján a 39 PET-vizsgálat egyike sem hozott álnegatív eredményt. A PET-tel pozitív esetekben 12 betegnél sikerült a melanomaáttét jelenlétét a későbbi klinikai status (10 eset), illetve szövettani vizsgálat (2 eset) segítségével igazolni. Utóbbi metastasisokat mind a konvencionális képalkotókkal, mind a PET-eljárással észlelni lehetett (egy agyi, illetve egy submandibularis nyirokcsomóáttét). Ugyanakkor a PET-vizsgálattal pozitívnak talált és követéssel igazolt 10 esetnek csak a felében vetette fel idegen szövet jelenlétét a konvencionális képalkotás a megfelelő lokalizációkban (tüdő, tüdőhilus, kismedence, paraaorticus és parailiacalis nyirokcsomók). A mellkas és különösen a tüdő régiójában az FDG-PET szenzitivitása magasabb, mint egyéb területeken, mert figyelembe véve a glükózfelvétel MM-ban szokásos intenzitását, valamint az ezen régiókban jellemzően alacsony szöveti háttéraktivitást, igen kis kiterjedésű (4–5 mm) laesiók is jó eséllyel detektálhatók *(2. ábra)*.



2. ábra: A 41 éves nőbeteg FDG-PET-vizsgálatára CT-vel észlelt, a rekeszi felszínhez közeli, kisméretű pulmonalis elváltozás dignitásának megítélése céljából került sor. Az észlelt radiofarmakon-akkumuláció mértéke nagy valószínűséggel MM-áttétre utal. Bal oldalon a laesio síkjában készített transaxialis, jobb oldalon a frontalis metszet látható

A PET-vizsgálattal valószínűsített melanomaáttét fennállását nyolc esetben nem támasztotta alá a betegek utánkövetése (7 eset), illetve szövettani vizsgálat (1 eset). Az álpozitív esetek egy részében a nyirokcsomóknak megfelelően észlelhető, fokozott FDG-akkumuláció valószínűleg gyulladásos aktivitással állt összefüggésben (submandibularis, supraclavicularis, mediastinalis, hasi paraaorticus és femoralis régiók). Más esetekben a parenchymás szervekben detektált gócok (lép, tüdők bázisa) fiziológiás variációknak felelhettek meg. Egy betegnél feltehetően ischaemiás myocardiumrészlet intenzív FDG-akkumulációja okozott a mediastinumban kórosnak véleményezett, körülírt aktivitásemelkedést. Külön megemlítendő az az eset, amelynél második tumorként fennálló emlőrák nyirokcsomó- és csontáttétei vezettek a melanoma szempontjából álpozitív PET-eredményre. Ez utóbbi betegnél célzott biopszia és több független patológus egybehangzó szövettani lelete igazolta a második tumor jelenlétét.

A vizeletelvezető rendszer közelében, az FDG fiziológiás kiválasztódása miatt, gyulladásos elváltozások hiányában is nagyobb az álpozitivitás lehetősége. Ezért az egésztest-vizsgálatok kivitelezésekor megfelelő mennyiségű folyadék felvételével el kell kerülni, hogy kis mennyiségű, koncentrált vizelet képződjön.

A MM gyakran észlelhető a szervezetben szétszóródva, azaz megjelenhet a regionális nyirokcsomókon kívül más szervekben is, mint pl. a bőrben, tüdőben, agyban, májban, csontrendszerben, valamint a gyomor-bél rendszerben (4). Ennek megfelelően a MM-os betegeknél – az esetleges távoli metastasis fennállásának igazolása céljából – számos képalkotó eljárást (RTG, CT, MRI, csontszcintigráfia, gyomor-bél rendszeri vizsgálatok stb.) alkalmaznak. A távoli nyirokcsomók állapotának felmérésében a PET több szempontból előnyösebb a morfológiai képalkotók-

nál. Egyrészt viszonylag könnyedén (ugyanazzal a farmakonmennyiséggel és ebből következően sugárterheléssel) végezhető egésztest-vizsgálat valamennyi szerv és egyben nyirokcsomó-régió megítélésére. Másrészt a PET-nél a nyirokcsomó-érintettség kritériuma (kóros mértékű halmozás) más, mint a CT vagy MR esetében (bizonyos méret meghaladása), és ez nagyobb érzékenységet biztosít (különösen a kis méretű infiltrált nyirokcsomók kimutatásában). A lokális nyirokcsomóstatus megítélésére – az ocularis melanoma kivételével – továbbra is az ún. „sentinel node" kimutatáson alapuló, hagyományos nukleáris medicinai módszerek ajánlottak (1). Ennek oka, hogy a lokális nyirokcsomók micrometastasisainak kimutatására természetesen a PET sem alkalmas képalkotó eljárás, valamint az, hogy a primer laesio kimetszését követően a régiót drenáló nyirokcsomókban gyakori az álpozitivitás.

Az FDG-PET érzékenysége vizsgálataink alapján magasabb (100%), mint a konvencionális képalkotó vizsgálatoké együttvéve (58%). Saját adataink szerint a hagyományos képalkotó és a PET-technika alkalmazása során egyaránt előfordulnak álpozitív esetek. Nagyobb betegszám esetén az álnegatív PET lehetősége sem zárható ki (a specificitás az előbbi módszerek együttes alkalmazása mellett 85%, a PET-módszerrel 79%). A negatív lelet prediktív értéke igen nagy, ezeknek a leleteknek a megbízhatósága szintén a módszer kiemelkedő érzékenységével kapcsolatos. Az álpozitív PET-leletekből származó téves terápiás döntések száma jelentősen csökkenthető, ha kellő figyelmet fordítanak arra, hogy az álpozitív PET-eredményekkel jellemzett egyik esetben sem jeleztek morfológiai elváltozást a konvencionális képalkotó eljárások a kórosnak vélt FDG-akkumulációval identikus helyzetben. Ez a klinikust óvatosságra kell hogy intse, és arra, hogy nagy igyekezettel keresse mindazon körülményeket, amelyek gyulladás indukálása révén téves diagnózishoz vezethetnek (pl. felső légúti infekciók, kisebb diagnosztikus beavatkozások, nem specifikus immunterápiás eljárások). Különösen kritikus esetekben ismételt (3 hónap után) vizsgálatnak, vagy (az FDG injektálását követően) korai és késői leképezésnek is létjogosultsága lehet.

Vizsgálati eredményeink alapján a mások által közölt adatokhoz (2, 6, 7, 8) hasonlóan megállapíthatjuk, hogy az FDG-PET-vizsgálat a melanomametastasis előfordulásának igazolására előnyösebben alkalmazható, mint a konvencionális képalkotó eljárások. A vizsgálat a költséges módszerek közé tartozik, de figyelembe véve az elkerülhető egyéb diagnosztikai eljárások ráfordításigényét, költséghatékony módszernek tartható (lásd jelen kiadvány „Költséghatékony onkológiai PET-vizsgálatok" című közleményét). Fontos a PET-vizsgálat elvégzése azoknál a betegeknél, akiknél nem tisztázott a betegség pontos stádiuma, hiszen ilyenkor a PET eredménye meghatározó lehet a kezelési terv kialakítása során, és így alapvetően befolyásolhatja a beteg túlélési esélyeit.

IRODALOM: 1. *Acland, K. M., Healy, C., Calonje, E. és mtsai:* Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. J. Clin. Oncol., 2001, *19*, 2674-2678. – 2. *Boni, R., Boni, R. A., Steinert, H. és mtsai:* Staging of metastatic melanoma by whole-body positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Br. J. Dermatology, 1995, *132*, 556-562. – 3. *Gritters, L. S., Francis, I. R., Zasadny, K. R. és mtsai:* Initial assesment of positron emission tomography using 2-fluorine-18fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. J. Nucl. Med., 1993, *34*, 1420-1427. – 4. *Groth, W.:* Metastasierendes malignes Melanom. H+G Zeitschrift für Hautkrankheiten, 1989, *4*, 535-536. – 5. *Joss, R., Tschopp, L., Goldhirsch, A. és mtsai:* Das maligne melanom: Spontanverlauf, Therapie und Prognose. Schweiz. Med. Wochenschr., 1980, *110*, 710-715. – 6. *Macfarlane, D. J., Sondak, V., Johnson, T. és mtsai:* Prospective evaluation of 2-/18F/-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of regional lymph nodes in patients with cutaneous malignant melanoma. J. Clin. Oncol., 1998, *16*, 1770-1776. – 7. *Swetter, S., Carroll, L., Johnson, D. és mtsai:* Positron Emission Tomography (PET) is Superior to Computerized Tomography (CT) for Metastatic Staging in Melanoma Patients. Clin. Positron Imaging, 2000, *3*, 154. – 8. *Tyler, D. S., Onaitis, M., Kherani, A. és mtsai:* Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. Cancer, 2000, *89*, 1019-1025.

(Hunyadi János dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: hunyadi@jaguar.dote.hu)

Epipharynx-daganatok PET-vizsgálata

Olajos Judit dr.[1], Erfán József dr.[1], Lengyel Zsolt dr.[2], Emri Miklós dr.[2], Füle Erzsébet dr.[3], Erdélyi László dr.[4], Lengyel Erzsébet dr.[5], Ésik Olga dr.[5, 6] és Trón Lajos dr.[2, 7]

Jósa András Megyei Kórház, Onkoradiológiai Osztály, Nyíregyháza
(osztályvezető főorvos: Erfán József dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen
(igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
Jósa András Megyei Kórház, Fül-Orr-Gégészeti Osztály, Nyíregyháza
(osztályvezető főorvos: Füle Erzsébet dr.)[3]
HUNIKO KDK, CT-MRI Laboratórium, Nyíregyháza (orvosigazgató: Berényi Ervin dr.)[4]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[5]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék
(tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[6]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[7]

A szerzők beillesztették a teljestest FDG-PET-vizsgálatot az epipharynx-tumoros betegek vizsgálati algoritmusába a pontos stádiummegállapítás, a terápiás hatás megítélése, a recidívák nagy érzékenységgel történő kimutatása, illetve bizonyos esetekben a primer tumor pontos lokalizálása céljából. 1999 januárja óta 10 (8 férfi, 2 nő; átlagos életkor: 48 év) epipharynxtumoros beteg követése során nyert eredmények állnak rendelkezésre. A PET-vizsgálattal kiegészített vizsgálat három esetben vezetett „upstaging"-hez a konvencionális diagnosztikai eljárásokkal megállapítható stádiumhoz képest. Az epipharynxban észlelt szövetszaporulat hátterében az ismételten negatív szövettani minták ellenére primer tumort kerestek további 4 betegben, amelyet egy esetben sikerült igazolni PET-vizsgálattal. A korrekt stádiummegállapítás, a recidívák korai kimutatása, az esetleges occult primer tumor azonosítása és a kezelés eredményességének pontos lemérése racionálisabb terápiás stratégiát tesz lehetővé, ami várhatóan javítani fogja a túlélési eredményeket.

Kulcsszavak: epipharynxtumor, PET-vizsgálat, staging, követés, recidíva, occult primer tumor

PET examinations in patients with epipharyngeal tumor. Whole-body FDG PET examinations in 10 cases of epipharyngeal tumour (8 males, 2 females, mean age: 48 years) have been performed since January 1999. The PET examinations were aimed at the accurate staging, follow-up of the patients after the treatment, identification of recurrencies and localization of the unknown primary tumor. Functional imaging resulted in „upstaging" in 3 patients as compared to staging by the conventional diagnostic tools. Four additional patients with hyperplastic epipharyngeal tissue were investigated for occult primary cancer after negative results of multiple excisions, resulting in one case of primary epipharyngeal cancer. Correct staging, early detection of recurrencies, localization of occult primary tumor and the better post-therapeutic assessment of epipharyngeal masses all facilitate a more reasonable therapeutic approach, which may improve survival results.

Key words: epipharyngeal tumor, PET, staging, follow-up, recurrence, occult primary tumor

Epipharynx-daganattal Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében évente átlagosan 5 új beteg jelentkezik. Ennek a daganatfajtának a keletkezésében az Epstein–Barr-vírus-fertőzés játszik szerepet, de jelentősége van a genetikai praedispositionak és bizonyos táplálkozási szokásoknak is. Az átlagos (I-IV. stádium), 5 éves daganatspecifikus túlélési valószínűség 40%. A rossz túlélési eredményeket az magyarázza, hogy a kezdeti tünetszegénység, a korai lymphogen és haematogen disseminatio következtében a betegek jelentős hányada előrehaladott stádiumban (pT3-4, N1-2, M1) kerül orvoshoz (5).

A betegség prognózisát és a terápia megválasztását döntően befolyásolja a folyamatnak a kezelés megkezdése előtti kiterjedtsége. Az anatómiai metszetképalkotó módszerek (CT, MRI) segítségével megítélhető a tumornagyság, a környező infiltráció mértéke, a nyirokcsomók érintettsége (elsősorban a méret alapján), valamint az, hogy vannak-e távoli áttétek. E képalkotó módszereket alkalmazva nem csak a méret segíti a tumor kimutatását, hanem a megváltozott térbeli viszonyok is, valamint az, hogy az egészséges kontrollhoz képest megváltoznak a szöveti-fizikai sajátságok.

Epipharynx-daganatos kórképekben a teljestest FDG-PET-vizsgálatok elvégzésének szükségességét részben az indokolja, hogy a gyakori és korai lymphogen áttétképződést mutató orrgarat-rákok esetében a rekesz feletti nyirokrégiók nyirokcsomóinak döntően méret alapján történő anatómiai megítélése nem optimális. A metabolicus képalkotást jelentő, nagy érzékenységű PET-módszerrel gyakran ki lehet mutatni daganatszövetre utaló, kórosan magas aktivitást az infiltrált, de patológiás méretet el nem érő nyirokcsomókban is, különösen differenciálatlan laphámrákok (ún. lymphoepitheliomák) esetében. A távoli, nem regionális nyirokrégiókban (elsősorban a mediastinumban) diagnosztizált carcinomás érintettség alapvetően megváltoztatja az onkoterápiás tervet. Az egésztest-vizsgálatok végzése mellett szól az is, hogy kifejezett nyirokinvázió jelenlétekor az epipharynxtumorok haematogen disseminatiója is jelentős, és egyetlen PET-vizsgálat lehetővé teszi mindkét típusú áttét kimutatását.

Betegek és módszer

A Jósa András Megyei Kórház Onkoradiológiai Osztálya 1992 óta kezel epipharynxtumoros betegeket. A diagnózist az epipharynx próbaexcisiója, illetve a nyaki nyirokcsomók aspirációs citológiai vizsgálata biztosítja. A primer staging során kezdetben a következő vizsgálatok történtek: direkt és indirekt epipharynx-tükrözés, a tapintással elérhető nyirokcsomócsoportok állapotának rögzítése (méret, fixáltság), az I-XII. agyidegek és a nyaki sympathicus beidegzés állapotának felmérése, audiológiai teszt, laboratóriumi vizsgálatok (beleértve a hypophysis-hormonszintek meghatározását), csontszcintigráfia, mellkasi röntgenfelvétel, nyaki és hasi UH, valamint nyaki és arckoponya CT/MRI.

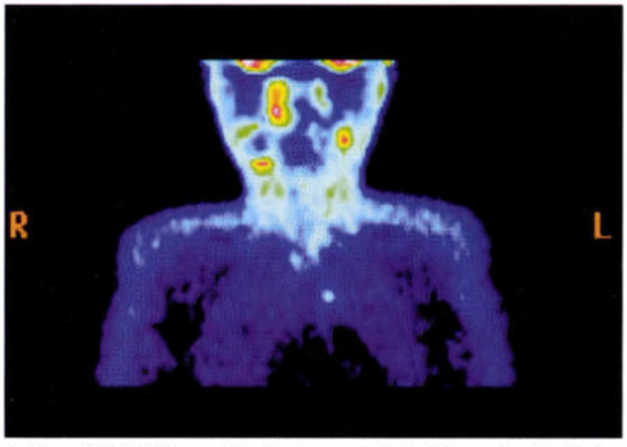
A nyaki és mediastinalis CT-, valamint koponyabázis MRI-vizsgálatból álló metszetképalkotó diagnosztikai sort 1999 januárja óta felső hasi CT- és MRI-vizsgálattal, valamint teljestest FDG-PET-vizsgálattal is kiegészítettük. A PET/CT/MRI-vizsgálatokat a sugárterápiában használatos fejrögzítéssel végeztük. A felszínen könnyen azonosítható anatómiai pontokat (pl. orrnyereg, tragus, külső szemzug, állcsúcs) a képalkotó modalitástól függő markerekkel (kapszulába zárt jódos kontrasztanyag, gadolínium vagy FDG) jelöltük meg, majd ezeket és az anatómiailag ekvivalens belső pontok illesztésének módszerét felhasználva elvégeztük a különböző modalitású képek fúzióját (1, 2). Az osztályunkon felvételre került, szövettani lelettel igazolt epipharynxtumoros betegek közül eddig 10 esetben (8 férfi, 2 nő, átlagéletkor 48 év) végeztünk FDG-PET-vizsgálatot (egy betegnél az életkora, két alkalommal pedig a rossz általános állapot és a folyamat kiterjedtsége miatt tekintettünk el a vizsgálattól). Négy további esetben az epip-

harynxban észlelt szövetszaporulat és az egyidejű nyaki nyirokcsomó-megnagyobbodás miatt merült fel az epipharyngealis malignitás gyanúja. Ez utóbbi betegeknél a többszörösen eredménytelen próbaexcisiók után indikáltuk a PET-vizsgálatot.

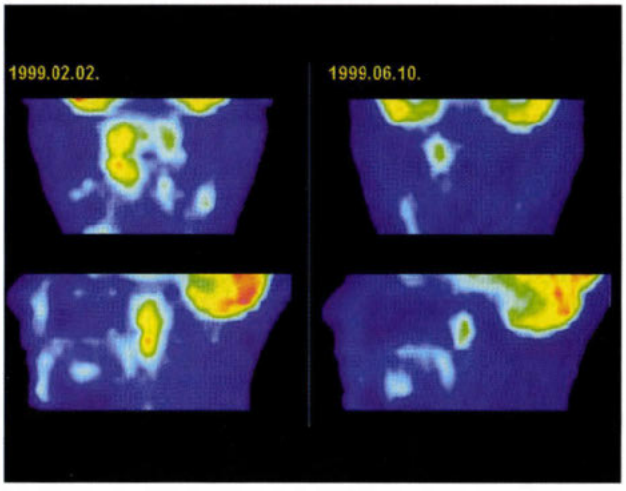
Eredmények

A PET-módszer a 10, staging/restaging céljából vizsgált betegben két esetben mediastinalis nyirokcsomóáttéteket is igazolt, egy esetben pedig csontmetastasisok derültek ki. Utóbbiak más képalkotó eljárással is igazolhatók voltak, míg a mediastinalis lymphogen disseminatio csak a PET-technikával volt kimutatható. Mediastinalis nyirokérintettség esetén igen kiterjedt nyirokcsomóáttét-képződést *(1. ábra)* figyeltünk meg a nyak mindkét oldalán is.

A rendszerint kombinált (sugár- és cytostaticumos) kezeléseket követően a terápiás hatás lemérése érdekében 5 betegben alkalmaztunk PET-vizsgálatot *(2. ábra)*. Egy három évvel korábban kezelt betegünkben csak a PET segítségével sikerült megtalálni a helyi recidívát és így megállapítani a további kezelés szükségességét.



1. ábra: Kétoldali nyaki nyirokcsomó és felső mediastinalis áttétet adó epipharynxtumor FDG-PET-képe (frontalis metszet)



2. ábra: Kétoldali nyaki nyirokcsomóáttétet adó orrgarat-tumor FDG-PET-vizsgálata kemo- és sugárkezelés előtt és után (felül frontalis, alul sagittalis metszetek)

Az epipharynxban látható szövetszaporulat és a megnagyobbodott nyaki nyirokcsomók hátterében 4 betegben kerestünk occult tumort. A klinikai kép kifejezetten epipharynxtumorra utalt mind a négy esetben. A malignitásra ismételten negatív nyaki aspirációs citológiát, valamint a szintén eredménytelen epipharynx-biopsiát követően a kórismézéshez egy nyaki nyirokcsomó kivételét követő szövettani lelet vagy a PET-vizsgálat vitt volna közelebb. Tekintettel arra, hogy nyaki nyirokcsomót diagnosztikai célból csak kivételesen indokolt esetben távolítanak el, a PET-vizsgálat mellett döntöttünk. Egy esetben sikerült kórosan fokozott FDG-halmozás formájában epipharynxtumort kimutatni, amelyet később, ismételt szövettani vizsgálattal is alátámasztottunk. A három másik, negatív eredménnyel záruló PET-vizsgálatot követően a betegek további vizsgálata toxoplasma-fertőzést, haemangiomát, illetve krónikus gyulladást igazolt.

A sugárkezelésre kerülő betegeknél a besugárzási céltérfogat pontos kijelölése a fuzionált CT-PET-képek segítségével történt, hogy a PET-képeken körülhatárolt életképes daganatszövet kontúrját is figyelembe lehessen venni a besugárzástervezés során.

Megbeszélés

Az epipharynxtumoros betegek PET-képalkotással kiegészített kivizsgálása számos tanulsággal szolgált. Megállapítottuk, hogy a vizsgálat jól használható a staging/restaging során, illetve a reziduális és a recidív daganatok kimutatására. Az esetek egy részében az ily módon nyert stádiummegállapítás előrehaladottabb betegséget igazolt a konvencionális vizsgálóeljárások eredményeihez képest.

A terápia kialakítása során a PET-vizsgálatok leleteit minden alkalommal figyelembe vettük, és ez több esetben is módosította a kiválasztott terápiás modalitást. Módosítani kellett a tervezett terápiát, ha a PET-vizsgálat mediastinalis érintettségre utalt, hiszen a mediastinum nem régiója az epipharynxnak, ezért érintettsége már távoli áttétnek számít. Bizonyított távoli áttétek esetén a lokális sugárkezelés nem elégséges, hanem szisztémás kemoterápiára is szükség van (3). Hasonlóan, bizonyított haematogen disseminatio (pl. csontáttét) mellett is cytostaticumos kezeléssel kombinált sugárkezelést alkalmaztunk.

Az eljárás segítségével a terápia hatékonyságát megbízhatóan tudtuk értékelni, ugyanis a PET-módszer biztonsággal kimutatta a reziduális daganatot, és más képalkotó módszereknél korábban jelezte a recidívát. Előnyösen alkalmazható a módszer a még be nem fejezett terápia során is, amikor a laesio mérete még változatlan, de az anyagcsere-változás már jelzi a terápia hatékonyságát. Az eljárás segített egy, csak áttéteiről ismert tumor megtalálásában is.

Tapasztalataink szerint a CT/MRI/PET-képek fúziója hatékonyan támogatja a 3D-besugárzástervezést az életképes daganatszövet pontos kiterjedésének körülhatárolása révén, ami az effektívebb tumorpusztításban, ugyanakkor a mellékhatások mérséklésében mutatkozik meg (1, 2, 4). A pontosabb stádiummegállapítás, a recidívák korai kimutatása, illetve a primer tumor azonosítása racionálisabb kezelési stratégiát tesz lehetővé, ami várhatóan javítani fogja a korábban említett túlélési eredményeket.

IRODALOM: 1. *Emri M., Ésik O., Repa I. és mtsai:* A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. Orv. Hetil., 1997, *138*, 2919-2924. – 2. *Ésik O.:* Korszerű sugárterápiás eljárások. Magyar Radiológia, 2000, *74*, 3-11. – 3. *Fu, K. K.:* Combined radiotherapy and chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Semin. Radiat. Oncol., 1998, *8*, 247-253. – 4. *Lengyel E., Kiss T., Takácsi-Nagy Z. és mtsai:* Epipharynxtumorok konformális besugárzása. Magyar Onkológia, 1998, *42*, 143-145. – 5. *Nagykálnai T.:* Sugárral kezelt 456 orrgarati daganatos beteg 5-10-15 éves túlélésének elemzése. Fül-Orr-Gégegyógyászat, 1992, *38*, 177-180.

(Olajos Judit dr., *Nyíregyháza*, Szent István u. 68. 4400)

Fej-nyaki tumorok daganatkiújulásának megítélése pozitronemissziós tomográfia alkalmazásával

Udvaros István dr.[1], Szakáll Szabolcs dr. jr.[2], Mikecz Pál dr.[2], Oberna Ferenc dr.[1], Pólus Károly dr.[1], Ésik Olga dr.[3,4], Kásler Miklós dr.[4,5] és Trón Lajos dr.[2,6]

Országos Onkológiai Intézet, Fej-, Nyak-, Állcsont- és Rekonstrukciós Sebészeti Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Pólus Károly dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[3]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[4]
Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest (tanszékvezető: Kásler Miklós dr.)[5]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[6]

Jelentős diagnosztikai problémát okoz a kezelésben részesített, fej-nyaki tumorok követése során a daganatkiújulás megállapítása és a terápia okozta elváltozásoktól történő elkülönítése. A szerzők jelen dolgozatukban a pozitronemissziós tomográfiának ilyen célú alkalmazását analizálva tizenhét beteg 20 PET-vizsgálatának retrospektív elemzését végezték el. A pozitív leletek csoportjában a PET 85%-ban (11/13) helyesen mutatta a daganat jelenlétét. A négy negatív eredmény mindegyike az utánkövetéssel valódi negatívnak bizonyult. A PET-leletek összességükben 88%-ban (15/17) nyertek megerősítést. Egy esetben a PET-vizsgálat időpontjában még tünetmentes betegben távoli áttét is igazolódott. A PET igen hatékony eljárás a korábban már kezelésben részesített fej-nyaki tumorok diagnosztikájában, mivel a daganat jelenlétét megbízhatóan különíti el a benignus folyamatoktól.

Kulcsszavak: PET, onkológia, fej-nyaki tumorok, staging/restaging, relapsus

Detection of recurrent head and neck cancer with positron emission tomography. Differentiation between recurrence and post-therapeutic lesions in patients with previously treated head and neck cancer can be a real diagnostic problem. The authors discuss the role of positron emission tomography in restaging of this disease by a retrospective analysis based on 20 scans of 17 patients. PET findings were correct in identifying tumors in 85% of patients (11/13) in the group of positive PET results. All negative PET findings (4/4) were also correct during the follow-up. PET results were validated in 88% (15/17) of the patients. In one case silent distant metastases were also detected. PET is a reliable method in restaging previously treated head and neck cancer patients as it can differentiate post-therapeutic changes from tumor relapse.

Key words: PET, oncology, head and neck tumors, staging/restaging, relapse

A fej-nyaki tumoros folyamatok kiterjedtsége az esetek jelentős részében viszonylag könnyen megítélhető a száj-garat régió áttekintésével, indirekt gégetükrözéssel, valamint a nyaki nyirokcsomó-régiók áttapintásával. Az áttétképződés regionális szabályszerűségeinek ismeretében a vizsgáló orvost már a gyakorta meglévő típusos klinikai tünetek is tájékoztatják. A testtájék megítélésében további segítséget jelent a magas felbontóképességű CT/MR-vizsgálatok széleskörű elterjedése és rutinszerű alkalmazása. Mindezek ellenére gyakran szembesülünk a hagyományos diagnosztika eredménytelenségével, azaz viszonylag gyakoriak az occult elváltozások az orrgarat, a mandulatájék alsó pólusa, a nyelvgyök, a gégebemenet, valamint a hypopharynx régióiban. A melléküregek és a hypopharynx mélyebben fekvő területeinek minden részletre kiterjedő átvizsgálása gyakorlott szakember számára is teljes összpontosítást követel, ezért a nyálkahártya szintjében terjedő kicsiny elváltozások a hagyományos képalkotó vizsgálatok során is rejtve maradhatnak (3).

Még összetettebb a korábbi kezeléseket követően kialakuló viszonyok értékelése. A szinte törvényszerűen jelen lévő, poszterápiás panaszok nem jelzik specifikusan a recidíva megjelenését. Az ablatív és rekonstruktív műtéti beavatkozások nyomán létre-

jövő hegek és deformitások, a sugárkezelés maradványtünetei, a következményes gyulladásos folyamatok mind megnehezítik a lokoregionális status megítélését (6). Az elváltozások közötti biztos differenciálás a CT/MR-diagnoszta számára is nehézséget jelenthet (5).

Nagy jelentőségű minden olyan diagnosztikai eljárás, ami a fenti szituációkban többletinformációt nyújthat, így a PET hangsúlyos szerepet kap a fejnyaki tumorok kórismézésében (2). A módszer előretörését jól érzékelteti, hogy az Egyesült Államokban a Medicare által finanszírozott indikációk körébe 2001. július 1-től a fej-nyaki tumorok (a központi idegrendszeri és pajzsmirigytumorok kivételével) is bekerültek (4).

Jelen áttekintésünkben azokat a tapasztalatainkat összegezzük, amelyeket korábban már kezelésben részesített, fej-nyaki tumoros betegeinken elvégzett, stádiummeghatározó (staging/restaging) PET-vizsgálataink során szereztünk.

Beteganyag és módszer

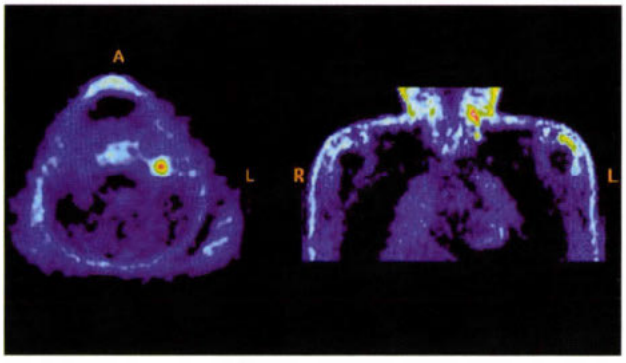
Intézetünk 17 betegének összesen 20 pozitronemissziós tomográfiás vizsgálatát elemeztük retrospektív tanulmány keretében. Tizenhárom esetben FDG, 7 esetben (részben kiegészítő jelleggel) [^{11}C]-metionin vizsgálat történt. A két különböző radiofarmakonnal vizsgált kórképekben a leképezések között maximálisan 15 nap telt el, ezért az alábbiakban ezeket egyidejű vizsgálatoknak tekintjük.

Betegcsoportunkban a vizsgálat indikációját ismert fejnyaki tumoros folyamat onkoterápiát követő stádiummeghatározása képezte. A betegek mindegyike részesült kuratív célzatú sugárkezelésben, a kórtörténetekben emellett hat esetben műtét, két esetben kemoterápia is szerepelt. A daganatok szövettani típus szerinti megoszlása 13 laphámcarcinomát, 3 lymphoepitheliomát és egy adenoid-cysticus carcinomát mutatott. A primer tumor lokalizációja szerint 10 esetben az epipharynx, 2 esetben a torok, 1 esetben a gége, 2 esetben a hypopharynx, egy ízben az ún. nagy nyálmirigy és egy másikban a homloküreg szerepelt kiindulási helyként. Jelen áttekintésünkből pajzsmirigytumoros betegeinket kizártuk.

A PET-vizsgálatokat a korábbi terápiás beavatkozásoktól minimálisan 90 nap választotta el időben (a műtét napjától, illetve a sugár- vagy kemoterápia utolsó napjától számítva). A PET-leképezéseket a régió (CT/MR-leképezést is magában foglaló) előzetes megítélését követően végeztük. A vizsgálatok során 15 esetben a koponyabázistól a medencefenékig vezetett egésztest-leképezések készültek, 5 esetben a látóterek által lefedett terület a koponyabázistól a rekesz szintjéig tartott. A PET-vizsgálatok eredményeit a betegek minimálisan 12 hónap időtartamú utánkövetése során ellenőriztük.

Eredmények

A PET alkalmazása 13 esetben pozitív, 4 esetben negatív eredményt hozott. A pozitív leletek csoportjában a tumor jelenléte 85%-ban (11/13) igazolódott. A két álpozitív eset egyikének hátterében egyértelműen az epipharynx-daganat sugárkezelését követően kialakult akut sinus sphenoidalis gyulladás állt. Másik esetben a tüdőhilus körül észlelt – távoli disseminationak vélt – fokozott aktivitás ellenére sem tudtuk a későbbiek során a tumor jelenlétét igazolni. Mindkét álpozitív lelet olyan vizsgálatokból származott, ahol mind az FDG, mind a [^{11}C]-metionin alkalmazása megtörtént. Valódi pozitivitásra mutat példát az *1. ábra*, ahol a gége bal oldali, primer laphámrákjának operációját és sugárkezelését követően a CT- és MR-kontrollvizsgálatok olyan nyirokcsomókat írtak le, amelyek legnagyobb átmérője közel esett a kóros méret küszöbének tekintett értékhez. A beteg egésztest FDG-PET-vizsgálata ugyanakkor egyértelműen kóros radiofarmakon-halmozású, bal oldali, nyaki és felső mediastinalis nyirokcsomókat detektált. A következményesen indikált nyirokcsomó-dissectio szövettani eredménye megerősítette a laphámcarcinoma metastasisainak jelenlétét.



1. ábra: Bal oldalon a nyak transzaxiális metszetén, a nyelvgyök magasságában egy bal oldali, áttétes nyirokcsomó FDG-halmozása látható. A jobb oldali, frontális síkú metszeten a nyak bal oldaláról a mediastinum felé húzódó, áttétes nyirokcsomólánc ábrázolódik

A betegek utánkövetése során a negatív PET-leletek mindegyike helyesnek bizonyult (4/4). Távoli (a leképezés időpontjában még tünetmentes) metastasisra egy esetben derült fény, célzott vizsgálatokkal az eredmény megerősítést nyert. Egy betegnél a konvencionális képalkotó eljárásokkal korábban multiplex parenchymás metastasisként valószínűsített elváltozásokat a PET – helyesen – tumorszövetre negatívnak minősítette. A PET-leletek összességükben 88%-ban (15/17) tükrözték a valóságnak megfelelően a tumoros folyamat aktuális stádiumát.

A vizsgálatok során a fokozott anyagcseréjű területek környezetüknél magasabb farmakonakkumulációjuk révén ábrázolódtak. A nyálelválasztás következményeként, a szekréciónak és a pangó nyálnak megfelelően, emelkedett [^{11}C]-metionin aktivitású gócok jelentek meg a felvételeken. A korábbi műtétet vagy a sugárterápiát követő hegek, valamint a krónikus gyulladásban lévő szövetek szintén fokozott halmozást mutattak. Egy esetben a nem tumoros eredetű hangszalagbénulás a gége ellenoldali felében (az innervált izomzatnak megfelelően) mutatott fokozott FDG-felvételt. Ugyanakkor ezek a jelenségek, elsősorban intenzitásukból adódóan, jól

elkülöníthetőnek bizonyultak a tumor relapsusának jelenlététől. Az észlelt elváltozások pontos lokalizálását az anatómiai részletek ábrázolódásának hiánya jelentősen megnehezítette. A PET-felvételeken való tájékozódás elősegítésére két ízben CT-PET-képfúziót alkalmaztunk.

Megbeszélés

Az előzetesen onkoterápiás kezelésben részesített fej-nyak tumoros betegek relapsusainak megítélésében a pozitronemissziós tomográfia hatékony eszköznek bizonyult. A vizsgálat biztonságosan különítette el a terápia utóhatásait a daganat kiújulásától, ha azt a kezelést követően legalább 3 hónapos kivárás után végeztük. Ha a képalkotó módszerekkel megállapított, pozitív status mellett a klinikai kép negatív, akkor az esetleges álpozitivitás kiszűrése érdekében az eredményeket további, ismételt, célzott vizsgálatokkal célszerű ellenőrizni. Ugyanakkor negatív megelőző képalkotás és negatív PET-eredmény mellett a lokoregionális kiújulás nagy biztonsággal elvethető. Tapasztalataink szerint a kétféle (FDG és [^{11}C]-metionin) radiofarmakon együttes alkalmazása nem javítja a diagnózis pontosságát. A metioninnal végzett vizsgálatok során a nyálmirigyek és a garat területében az eredmények értékelését megzavarhatja a nyállal történő kiválasztódás. A gégebeidegzés egyoldali sérülése szintén zavaró, aszimmetrikus FDG-felvételt eredményezhet. A fej-nyak régióban az anatómiai részletek hiánya különösen megnehezíti a metszetképek értékelését, de ennek ellensúlyozására CT/MR-PET-képfúziót lehet alkalmazni. Igen előnyös vonása az FDG-vel végzett egésztest-leképezésnek, hogy lehetőséget nyújt a tünetmentes távoli metastasisok egyazon vizsgálattal történő felderítésére.

Összefoglalásként megállapítható, hogy a pozitronemissziós tomográfia kellően szenzitív és specifikus vizsgálati lehetőség a fej-nyaki tumorok relapsusainak megítélésében, és alkalmazása mindenképpen ajánlott a CT/MR-képalkotás eredménytelensége vagy bizonytalansága esetén.

IRODALOM: 1. *Emri M., Ésik O., Repa I. és mtsai:* A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. Orv. Hetil., 1997, *138,* 2919-2924. – 2. *Ésik O., Bodrogi I., Dóczi T. és mtsai:* A pozitronemissziós tomográfia a korszerű onkológiai ellátás hatékony eszköze. Orv. Hetil., 1999, *140,* 2555-2562. – 3. *Harrison, L. B., Sessions, R. B., Hong, W. K. és mtsai:* Head and neck cancer. A multidisciplinary approach. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1999, 137-139. old. – 4. *Health Care Financing Administration:* Coverage issue manual diagnostic services. http://www.hcfa.gov/pubforms/06_cim/ci50.htm#_50_36. – 5. *McGuirt, W. F., Greven, K., Williams, D. 3rd és mtsai:* PET scanning in head and neck oncology: a review. Head Neck, 1998, *20,* 208-216. – 6. *Minn, H., Paul, R., Ahonen, A. J.:* Evaluation of treatment response to radiotherapy in head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. J. Nucl. Med., 1988, *29,* 1521-1525.

(Udvaros István dr., *Budapest,* Ráth György u. 7–9. 1122
e-mail: udwar@oncol.hu)

Recidív medullaris pajzsmirigydaganat metastasisainak FDG-PET-vizsgálata

Szakáll Szabolcs jr. dr.[1], Bajzik Gábor dr.[2], Repa Imre dr.[2], Miklovicz Tünde[1], Dabasi Gabriella dr.[3], Sinkovics István dr.[4] és Ésik Olga dr.[5, 6]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai Központ, Kaposvár (igazgató: Repa Imre dr.)[2]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika (igazgató: Perner Ferenc dr.)[3]
Országos Onkológiai Intézet, Nukleáris Medicina Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Sinkovics István dr.)[4]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[5]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[6]

A szerzők az FDG-jelzőanyaggal végzett PET-vizsgálat alkalmazhatóságát tanulmányozták a medullaris pajzsmirigy- (thyroid) carcinoma (MTC) metastasisainak kimutatásában. A primer kezelést követően észlelt magas tumormarkerszintek és/vagy általános daganatos tünetek (hasmenés/flush) miatt radiológiai (CT/MRI-), egésztest ^{131}I-meta-iodobenzilguanidin- (MIBG-) és FDG-PET-vizsgálatok történtek 52 betegben. A CT 35, az MRI 32, az MIBG-szcintigráfia 3, a PET 49 betegben mutatott ki metastasist. A PET-vizsgálatok döntő többsége a rekesz feletti nyirokrégiókban nyújtott többletinformációt. Az MTC követése

FDG PET investigation of metastases in recurrent medullary thyroid cancer. Searching for metastases of medullary thyroid cancer (MTC), FDG PET was applied. PET results were compared with those of conventional diagnostic imaging procedures. After primary treatment, 52 MTC patients with elevated serum tumor marker levels and/or general symptoms (diarrhoea/ flush) underwent radiological (CT/MRI), 131-iodine labeled metaiodo-benzylguanidine (MIBG) whole-body scintigraphy and FDG PET investigations. At least one pathological lesion was detected in 49 patients by PET, 35 by CT, 32 by MRI and 3 by MIBG.

során a PET-vizsgálatokkal elsősorban a nyirokrégiók érintettségére vonatkozóan juthatunk értékes információkhoz, ami segítséget jelenthet az adekvát terápia megválasztásában.

Kulcsszavak: PET, glükózanyagcsere, medullaris pajzsmirigyrák, metastasis, nyirokcsomó, diagnosztikai képalkotás

FDG PET was far superior to the other methods in identifying metastases in the supradiaphragmatic lymphatic regions. In the follow-up of MTC patients, FDG PET was more sensitive in localizing tumorous LN involvement, especially in the cervical, supraclavicular and mediastinal lymphatic regions, compared to other imaging modalities.

Key words: PET, FDG, medullary thyroid cancer (MTC), lymph node metastasis, diagnostic imaging

A medullaris pajzsmirigy- (thyroid) carcinoma (MTC) az összes rosszindulatú pajzsmirigydaganat kb. 5%-át teszi ki. A pajzsmirigy parafollicularis, ún. C-sejtjeiből kiinduló daganat nagyobb hányada (70–75%) sporadikus megjelenésű. A kb. 25–30%-ot kitevő, autoszomális domináns öröklődésű esetek három jól körülhatárolt kórképbe sorolhatók (7): familiáris MTC (FMTC), MEN2a (MTC, phaeochromocytoma, parathyreoidea-hyperplasia vagy -adenoma) és MEN2b szindróma (MTC, phaeochromocytoma, jellegzetes stigmák: nyálkahártya-neurinomák, vastagbél-dysfunctio, cornealis idegmegvastagodás, fog- és csontanomáliák, marfanoid megjelenés). A daganat sejtjei (a C-sejtekhez hasonlóan) kalcitonint szekretálnak, ami jól használható a kórisme felállításában és a recidíva kimutatásában. Emellett egyéb hormonok kiválasztása is megfigyelhető (pl. vasoactiv intestinalis peptid, adrenocorticotrop hormon, somatostatin, hisztamin, szerotonin stb.).

A daganat növekedése során a pajzsmirigy állományát akadály nélkül infiltrálja, majd a pajzsmirigytokot – mint első anatómiai akadályt – áttöri, és a környező képletekre terjed. Áttéteket két úton ad; egyrészt lymphogen úton a regionális nyirokcsomókba a centrális nyaki, majd kétoldali lateralis nyaki kompartmentbe, illetve a praetrachealis-paratrachealis-parapharyngealis láncon át a felső mediastinumba, másrészt haematogen úton a májba, csontrendszerbe és a tüdőbe (5). Az MTC primer ellátását követően (műtét, külső sugárkezelés) az emelkedett bazális kalcitonin- és/vagy carcinoembryonalis antigén- (CEA-) szint tumorszövetet jelez (4). Az esetek kb. 20%-ában általános tumortünetek (diarrhoea, flush) figyelhetők meg, döntően a megemelkedett tumormarkerszint kísérőjelenségként vagy ritkábban önmagukban.

A betegkövetés során számos képalkotó módszert alkalmaznak a metastasisok kimutatására. A morfológián alapuló vizsgálatokban (UH, CT, MRI) általában a rövid átmérőben 1 cm méret feletti nyirokcsomókat tekintik kórosnak. Ez a differenciálás hibákat rejt magában, mivel a tumoros góc mérete gyakran ez alatt van (3, 8). Számos izotópdiagnosztikai módszert próbáltak ki, de ezek hatékonysága általában mérsékelt volt (1, 9, 10). Összességében elmondható, hogy egyetlen olyan módszer sem létezik, amelyik valamennyi metastasist biztosan kimutatná (2).

Rövidítések: MTC = medullary thyreoid carcinoma (medullaris pajzsmirigy-carcinoma)

Vizsgálatainkban összehasonlítottuk a PET- és a hagyományos rutindiagnosztikai képalkotó módszerek (CT, MRI, ^{131}I izotóppal jelzett meta-iodobenzilguanidin [MIBG] egésztest-szcintigráfia) eredményeit a megfelelő terápiás döntéshez nélkülözhetetlen metastasiskimutatásban.

Betegek és módszerek

Betegcsoportunkban 52 (30 nő, 22 férfi), szövettannal igazolt MTC-s beteget (kor: 21–74 év; átlag ± SD: 49,6 ± 12,3 év) vizsgáltunk, akik között 31 sporadikus, 7 FMTC, illetve 14 MEN2-szindróma fordult elő. Egy kivételével (median sternotomia a primer tumor mediastinalis lokalizációja miatt) az összes beteg totalis vagy subtotalis thyreoidectomián esett át. Nyirokcsomó-dissectióra 32 betegben került sor. 37 betegben külső besugárzás, 9 betegben [^{131}I]-MIBG kezelés és 3 esetben kemoterápia egészítette ki a sebészi beavatkozást.

Az alap kalcitoninszint (normálisan < 10 pg/ml) meghatározása ELISA-módszerrel történt két monoklonális antitest felhasználásával, a CEA-szint (normálisan < 6 ng/ml) mérését luminometriával végeztük.

A diagnosztikai képalkotó vizsgálatokra a kemo- vagy sugárterápia utolsó napját követően három vagy több hónapos kivárás után került sor. Egésztest FDG-PET-vizsgálatok során az adatgyűjtés egy GE 4096 Plus egésztest-kamera segítségével a koponyabázistól a medencefenékig történt, 7–9 lépésben. Natív és kontrasztos spirál-CT- (Siemens SOMATOM HR) vizsgálatokat végeztünk minden betegnél a nyakról és a törzs egészéről, a koponyaalaptól a tüdőcsúcsokig 5 mm-es, a test többi részéről 10 mm-es szeletvastagsággal. Az MRI-vizsgálatok T1-, T2- és protonsúlyozású, transzverzális és coronalis képei egy 1,5 T térerősségű MAGNETOM kamerán (Siemens) készültek. A T1-súlyozású felvételeket kontrasztanyag adása után megismételtük. Az MRI-vizsgálat claustrophobia miatt 5 betegnél nem volt kivitelezhető. A [^{131}I]-MIBG egésztest-szcintigráfia 48–72 órával a 40 MBq nyomjelzőanyag iv. adása után történt, amit részben planaris, részben SPECT-technikával végeztünk el (GE Starcam600XR/T – GE Medical Systems, ill. Toshiba GCA-7100DI – Toshiba Corporation).

A képek vizuális értékelését minden módszernél két független szakember végezte. A képeken látott eltéréseket csak a két vélemény egyezése esetén fogadtuk el az alapbetegség okaként. Nyirokcsomó-metastasisnak tekintettük radiológiai vizsgálatoknál az 1 cm-nél nagyobb rövid átmérőjű laesiót, PET-vizsgálatoknál pedig a háttér (izom vagy tükörszimmetrikus oldal) aktivitásának legalább kétszeresét mutató, jól körülírt, a nyirokrégiókra jellegzetes lokalizációkban elhelyezkedő gócokat.

Eredmények

A betegkövetés során 41 betegben mértünk emelkedett kalcitoninszintet (tartomány: 14,5–5827 pg/ml, átlag ± SD: 1246 ± 1505), 25 esetben a CEA-szint is meghaladta a normális értéket (tartomány: 6,5–694,5 ng/ml, átlag ± SD: 120 ± 176). Általános tumortünetek (diarrhoea/flush) 11 betegnél voltak megfigyelhetők.

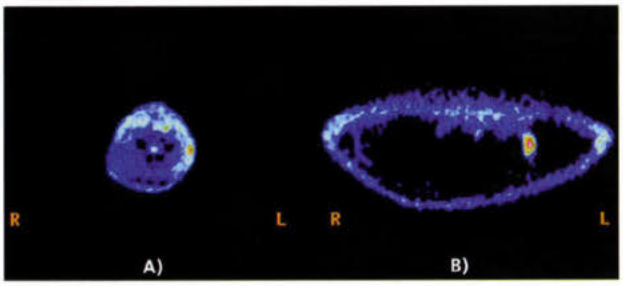
A vizsgálatok különböző mértékben mutattak eltéréseket a nyirokcsomó- és más metastasisok tekintetében *(1. táblázat)*. A PET 49, a CT 35, az MRI 32 és az MIBG-szcintigráfia 3 esetben erdményezett pozitív leletet. A pozitív PET-vizsgálatok mindegyikében találtunk eltérést valamely nyirokrégióban, ezzel szemben CT-vel 29, MRI-vel 27 és MIBG-val 2 betegben volt nyirokcsomó-érintettség valószínűsíthető. A metszetképalkotó radiológiai vizsgálatok több betegben mutattak eltérést a haematogen áttétképződés szerveiben. A nyirokcsomó-érintettség tekintetében a PET lényegesen több gócot mutatott ki a hagyományos rutindiagnosztikai vizsgálatokkal szemben *(2. táblázat, 1. és 2. ábra)*. Egy betegben emlőmetastasis volt kimutatható *(3. ábra)*. Említést érdemel, hogy 3 betegben a daganat perzisztálását bizonyító szérumtumormarker-eredmények ellenére egyetlen vizsgálat sem jelzett eltérést.

1. táblázat: Különböző diagnosztikai eljárásokkal kimutatott pozitív esetek

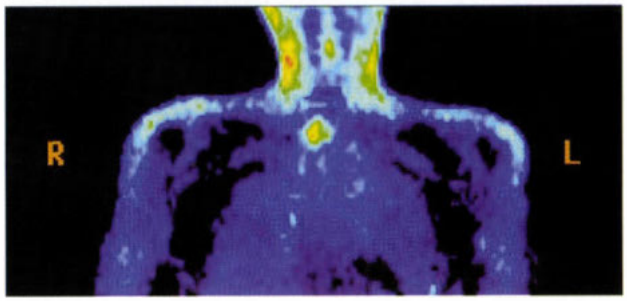
	PET	CT	MRI	MIBG
Összes pozitív vizsgálat	49	35	32	3
Nyirokcsomó	49	29	27	2
Tüdő	3	5	4	–
Máj	2	6	6	–
Csont	2	1	1	1
Egyéb	1	1	1	–

2. táblázat: Különböző képalkotó modalitásokkal igazolt pozitív gócok megoszlása a különböző nyirokrégiókban

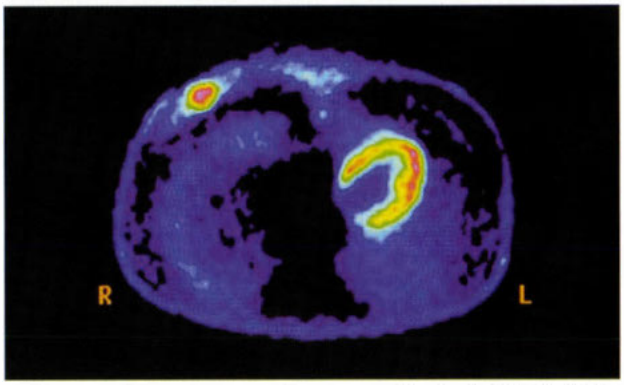
	Nyak	Supraclavicularis régiók	Axillák	Mediastinum	Has
PET	122	20	4	140	3
CT	42	5	3	48	0
MRI	46	4	1	46	0



1. ábra: Szövettannal bizonyított nyirokcsomó-metastasis **(A)** a bal oldali lateralis nyaki kompartmentben és **(B)** a bal supraclavicularis régióban (38 éves férfibeteg egésztest FDG-PET-vizsgálata, transversalis metszet)



2. ábra: A légcső dislocatióját okozó nyirokcsomó-metastasis a nyaki centrális kompartmentben (46 éves nőbeteg egésztest FDG-PET-vizsgálata, coronalis metszet)



3. ábra: A primer tumor atípusos, mediastinalis lokalizációja miatt medián sternotomián átesett, 41 éves nőbeteg transzverzális metszeti FDG-PET-képe. A jobb emlő külső-alsó negyedében szövettannal igazolt, medullaris pajzsmirigyrák-metastasis látható

A PET-eredmények valódiságát 11 esetben hisztológia/citológia, 19 esetben a betegkövetés során végzett képalkotó vizsgálatok bizonyították. Hiányzik azonban az objektív bizonyíték 22 esetben, amelyekben csak a folyamatosan a határérték fölött mért tumormarkerszintek és a PET-vizsgálatok, illetve a fennálló általános tumortünetek utalnak a metastasisok meglétére.

Megbeszélés

A MTC primer ellátását követően az emelkedő vagy perzisztáló magas tumormarkerszint mindig kihívást jelent a reziduális daganatos szövet azonosítására. A hagyományos rutindiagnosztikai vizsgálatok (CT, MRI, MIBG-szcintigráfia) saját korlátaik miatt gyakran sikertelenek. Vizsgálatunkban a PET- és a rutindiagnosztikai vizsgálatok eredményeit hasonlítottuk össze a metastasis kimutatásban. Bár a CT és az MRI lényegesen több tüdő- és májmetastasist mutatott ki, a PET messze felülmúlta ezeket a vizsgálóeljárásokat a nyirokcsomóáttétek detektálásában. A különbség különösen szembeötlő a nyak, a supraclavicularis régió és a mediastinum áttétei esetén, mert ilyen lokalizációkban a PET 122, 20, 140, a CT 42, 5, 48, az MRI 46, 4, 46 metastasist mutatott ki. A nagyfokú nyirokérintettség összhangban van azzal a ténnyel,

hogy ezek a régiók a lymphogen áttétképzés első állomásai. A mediastinumnál ritkább nyaki érintettség magyarázata a korábban elvégzett nyirokcsomó-dissectiókban keresendők. Ugyanakkor azonban a nyaki eltérések viszonylag nagy száma a nyirokcsomóeltávolítások inkomplett jellegével hozható összefüggésbe. Bár a primer ellátás során elvégzett, elsősorban nyaki nyirokcsomó-dissectiók bizonyos morbiditással járnak, a sebészi beavatkozás megóvhatja a beteget a későbbi kellemetlen szövődményektől (pl. kompressziós tünetek). Egy tanulmány szerint a primer kezelést követően a nyirokcsomómetastasis incidenciája a hypercalcitoninaemiás betegekben kb. 94% (6). Vizsgálatunkban hasonló eredményre jutottunk: 52-ből 49 betegben (94%) volt kimutatható kóros radiofarmakon-felvétel legalább egy nyirokrégióban. A [^{131}I]-MIBG-szcintigráfia a vizsgált 52 személyből csak 3 esetben jelzett eltérést, ami erősen megkérdőjelezi diagnosztikai felhasználását az MTC metastasisainak kimutatásában.

Eredményeink alapján az FDG-PET-vizsgálatok elvégzését ajánljuk minden emelkedett tumormarkerszintű beteg esetében, elsősorban a nyirokérintettség kimutatására. Amennyiben a PET-vizsgálat alapján a daganat előrehaladott stádiumban van, valamilyen konzervatív terápiát (pl. külső besugárzás, radionuklid-kezelés [^{131}I]-MIBG-vel vagy [In^{111}]-somatostatin-analóggal) célszerű választani. Műtéti beavatkozást csak kis kiterjedésű tumoros gócok vagy kedvezőtlen lokalizációjú nyirokcsomók esetén kell indikálni.

Összefoglalásként elmondható, hogy a PET igen érzékeny diagnosztikai módszer a recidív MTC metastasisainak kimutatásban. A technika különösen hatékony segédletet jelenthet a nyaki és mediastinalis régiót is érintő adekvát terápia megválasztásában.

IRODALOM: 1. *Berna, L., Chico, A., Matias-Guiu, X. és mtsai:* Use of somatostatin analogue scintigraphy in the localization of recurrent medullary thyroid carcinoma. Eur. J. Nucl. Med., 1998, *25*, 1482-1488. – 2. *Brand-Mainz, K., Müller, S. P., Görges, R. és mtsai:* The value of fluorine-18 florodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. Eur. J. Nucl. Med., 2000, *27*, 490-496. – 3. *Crow, J. P., Azar-Kia, B., Prinz, R. A.:* Recurrent occult thyroid carcinoma detected by MR imaging. AJR, 1989, *152*, 1255-1256. – 4. *DeLellis, R. A., Rule, A. H., Spiler, I. és mtsai:* Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumor markers in medullary thyroid carcinoma. Am. J. Clin. Pathol., 1978, *70*, 587-594. – 5. *Ésik O., Bak M., Balázs Gy. és mtsai:* Pajzsmirigyrák. In Az onkoterápia irányelvei. Szerk.: Kásler M. Mediprint, Budapest. 2001, 112-147. old. – 6. *Gimm, O., Dralle, H.:* Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumor stage-oriented approach justified? Surgery, 1997, *122*, 1124-1130. – 7. *Marsh, D. J., Learoyd, D. L., Robinson, B. G.:* Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. Thyroid, 1995, *5*, 407-424. – 8. *Schwerk, W. B., Grün, R., Wahl, R.:* Ultrasound diagnosis of C-cell carcinoma of the thyroid. Cancer, 1985, *55*, 624-630. – 9. *Troncone, L., Rufini, V., Montemaggi, P. és mtsai:* The diagnostic and therapeutic utility of radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG). 5 years of experience. Eur. J. Nucl. Med., 1990, *16*, 325-335. – 10. *Ugur, Ö., Kostakoglu, L., Güler, N. és mtsai:* Comparison of 99mTc(V)-DMSA, 201Tl and 99mTc-MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. Eur. J. Nucl. Med., 1996, *23*, 1367-1371.

(Szakáll Szabolcs jr. dr., *Debrecen*, Bem tér 18/c. 4026
e-mail: szakall@pet.dote.hu)

Az FDG-PET-vizsgálat értéke a pancreascarcinoma diagnosztikájában

Papós Miklós dr.[1], Takács Tamás dr.[2], Pávics László dr.[1], Farkas Gyula dr.[3], Ambrus Edit dr.[1], Szakáll Szabolcs jr. dr.[4], Lonovics János dr.[2], Csernay László dr.[1] és Trón Lajos dr.[4,5]

Szegedi Tudományegyetem, Nukleáris Medicina Intézet, Szeged (igazgató: Pávics László dr.)[1]
Szegedi Tudományegyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged (igazgató: Lonovics János dr.)[2]
Szegedi Tudományegyetem, Sebészeti Klinika, Szeged (igazgató: Balogh Ádám dr.)[3]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[4]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[5]

A szerzők a CA 19-9 meghatározás, a CT-, az ultrahang-, az ERCP- és az FDG-PET-vizsgálatok teljesítőképességét hasonlították össze 22 betegben gócos pancreasfolyamatok malignitásának kimutatására. A CA 19-9-szint mérése nem bizonyult sem eléggé érzékenynek (szenzitivitás: 80%), sem elég specifikusnak (73%) a folyamat malignitásának megítélésében. A CT- és ultrahangvizsgálatok érzékenyek (szenzitivitás: 100%), de nem elég specifikusak (specificitás: 50%, illetve 47%). A sikeres ERCP-vizsgálatot specifikus (92%), de nem kellően érzékeny (szenzitivitás: 60%) módszernek találták. Az FDG-PET-vizsgálat magas specificitás mellett a legérzékenyebb módszernek bizonyult a gócos pancreasfolyamatok differenciáldiagnosztikájában (szenzitivitás: 100%, specificitás:

The possible role of FDG-PET in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma. In 22 patients with focal pancreatic lesions, the values of different diagnostic modalities were analysed for the evaluation of malignancy. The CA 19-9 level was elevated in 4/5 malignant cases (sensitivity: 80%) and in 4/15 of benign cases (specificity: 73%). Hypodensity/hypoechogeneity was considered to be the characteristic sign of malignancy during CT/ultrasound (sensitivity: 100%, specificity: 50%/47%). ERCP was found to be specific but not sensitive enough and the rate of unsuccessful investigations was relatively high (4/22). The diagnostic value of FDG-PET was found to be superior to other diagnostic modalities (sensitivity 100%, specificity 88%). In cases with focal pancreatic

88%). Eredményeik alapján a szerzők a CT- és/vagy ultrahangvizsgálat során diagnosztizált, malignitásra gyanús pancreaselváltozások esetében az FDG-PET-vizsgálat elvégzését javasolják.

Kulcsszavak: pancreascarcinoma, CT, ultrahang, ERCP, FDG-PET

hypoechogenic/hypodense lesions detected by CT or US in suspicion of malignancy, the FDG-PET should be the next step in the diagnostic strategy.

Key words: pancreatic carcinoma, FDG-PET, ERCP, ultrasound, CT

A pancreascarcinomában szenvedő betegek 3 éves túlélési aránya a felismerést követően csupán 3%-os (3). A rossz túlélési arány magyarázata, hogy a kórképet csak késői stádiumban, sokszor távoli áttétek megjelenése után sikerül diagnosztizálni. Korai, még operálható szakban a pancreascarcinoma tünetszegény. Atípusos hasi fájdalom és testsúlyvesztés a vezető tünetek. A modern képalkotó eljárások (UH, CT) hatékonyak a pancreas gócos elváltozásainak kimutatásában, de a malignitás szempontjából specificitásuk viszonylag alacsony (9). A pancreascarcinoma 95%-a ductalis eredetű, ezért az endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia (ERCP) a differenciáldiagnosztika gyakran alkalmazott, sokáig arany standardként használt eszköze. A módszer invazív, elvégzését az individuálisan változó anatómiai helyzet sokszor nehezíti (7). A tumormarkerek *in vitro* meghatározása a gócos pancreasbetegségek malignus vagy benignus természetének elkülönítésében csak másodlagos jelentőségű (8). A [^{18}F]-fluorodeoxiglükóz pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) a malignus folyamatok fokozott glükózanyagcseréjének képi megjelenítésére alkalmas eljárás, melyet pancreascarcinoma kimutatására is gyakran használnak (6). E korszerű diagnosztikai eljárás 1994 óta hazákban is elérhető a debreceni PET Centrumban, amelynek működésével egy országos program indult el. Ez széleskörű együttműködés eredménye volt, és ebben az egyik vezető szerepet a Szegedi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézete játszotta (10).

Munkánk célja az FDG-PET-vizsgálat és a többi diagnosztikai módszer hatékonyságának tanulmányozása volt a gócos pancreasbetegségek malignitásának megítélésében.

Betegek és módszerek

Munkánk során 22 beteget (9 nő, 13 férfi, átlagos életkor: 39 év, legfiatalabb 29, legidősebb 59 éves) vizsgáltunk, akiknél a klinikai kép alapján a pancreas tumoros elváltozásának gyanúja merült fel. Atípusos hasi fájdalom mellett testtömegvesztés volt a vezető tünet valamennyi betegnél. Anamnesztikusan krónikus pancreatitis 3 esetben fordult elő. A vizsgálatba bevont betegeknél az akut pancreatitis, illetve diabetes mellitus fennállását laboratóriumi vizsgálatokkal kizártuk. A vizsgált betegek közül 20-nál meghatároztuk a szérum CA 19-9 tumormarkerszintet, és a 37 U/l szint feletti értéket tekintettünk kórosnak. A pancreas gócos elváltozásait a minden esetben elvégezett hasi UH- és CT-vizsgálat alapján igazoltuk. Az ERCP-vizsgálat valamennyi beteg esetében megtörtént. Malignus folyamatra utaló jelként értékeltük a Wirsung-vezeték teljes elzáródását, illetve dislocatióját. Az FDG-PET-vizsgálatokra a Debreceni Egyetem PET Centrumában került sor. Tizenkét órás éhezés után a betegeknek 232-418 MBq FDG-t adtunk intravénásan. Hatvan perces várakozás után a pancreas területéről több (általában két) látóteret érintő (egy látótér szélessége: 103 mm) leképezést végeztünk GE 4096 plus PET-készülékkel (General Electric, Uppsala, Sweden). A felvett adatokból filterezett visszavetítéssel metszeti képeket nyertünk. A metszeti képeket vizuálisan értékeltük.

Rövidítések: ERCP = endoszkópos retrográd cholangiopancreatographia

Eredmények

Eredményeinket az *1. táblázatban* foglaltuk össze. A végső klinikai diagnózis 6 esetben malignus folyamat, 16 esetben a pancreas jóindulatú elváltozása volt. A malignus folyamatokat 4 esetben sebészi feltárás és szövettani vizsgálat, míg 2 betegnél a klinikai követés igazolta. A pancreas jóindulatú elváltozásait 5 esetben szövettani vizsgálattal, 11 esetben klinikai utánkövetéssel bizonyítottuk.

A CA 19-9 tumormarkerszint a 6 malignus esetből 4-ben volt emelkedett (egy betegben a CA 19-9 meghatározás nem történt meg), de kóros értéket mértünk 4 jóindulatú pancreaselváltozás esetében is. Az általunk vizsgálat betegcsoportban az emelkedett CA 19-9-szint szenzitivitása 4/5 (80%), specificitását 11/15 (73%) volt.

A CT- és UH-vizsgálatok diagnosztikai értékét közel azonosnak találtuk. A pancreas gócos elváltozását vagy körülírt kiszélesedését, illetve a pancreas szerkezetének egyenetlenségét minden esetben igazoltuk CT- vagy UH-vizsgálattal. Valamennyi, később malignusnak bizonyult elváltozás mind a CT-, mind az UH-vizsgálat esetében csökkent denzitást/echogenitást mutatott (szenzitivitás: 100%). A jóindulatú pancreasfolyamatok közül 8 esetben szintén csökkent denzitású/echogenitású képletet igazolt a CT- és UH-vizsgálat, ezek alapján a módszerek specificitása csupán 8/16 (50%), illetve 7/15 (47%) volt.

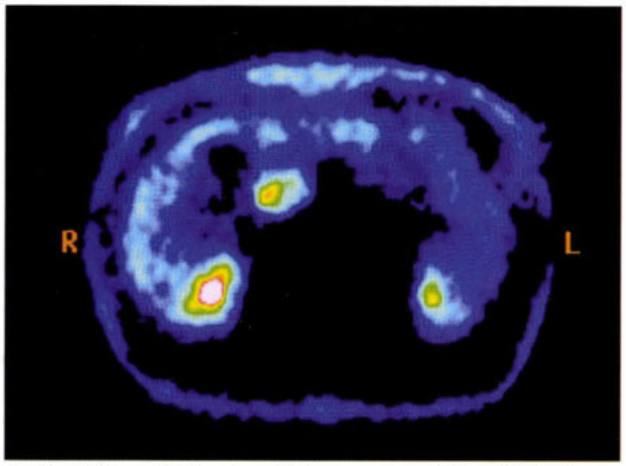
Az ERCP-vizsgálat 4 betegben anatómiai rendellenességek, illetve technikai okok miatt (duodenumstenosis 2 esetben, pancreas divisum és sikertelen kanülálás egy-egy esetben) nem volt kivitelezhető. A sikeres ERCP-vizsgálatok szenzitivitása 3/5 (60%), specificitása 12/13 (92%) volt.

Az FDG-PET-vizsgálat valamennyi szövettanilag, illetve klinikailag malignusnak bizonyult esetben *(1. ábra)* kóros FDG-halmozást igazolt a keresett elválto-

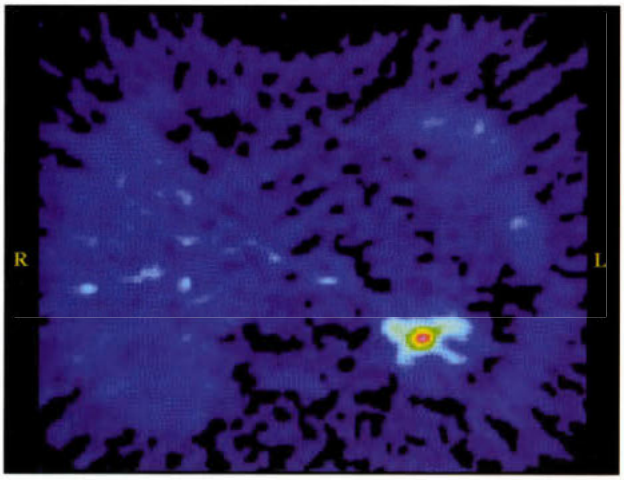
1. táblázat: A különböző diagnosztikai módszerek eredményei a gócos pancreaselváltozások kórismézésében

Eset	CA 19-9 (U/l)	UH	CT	ERCP	FDG-PET	Végső diagnózis
1	50,9	hypo	hypo	benignus	negatív	cystadenoma§
2	22,4	hypo	hypo	negatív	negatív	benignus*
3	67,4	hyper	hyper	benignus	negatív	benignus*
4	144,4	hypo	hypo	sikertelen	negatív	krónikus pancreatitis§
5	1681	hypo + met.	hypo + met.	malignus	pozitív	adenocarcinoma§
6	12,3	normális	normális	negatív	negatív	benignus*
7	2,5	hypo	hypo	sikertelen	pozitív	krónikus pancreatitis§
8	30,7	sikertelen	hyper	benignus	pozitív	krónikus pancreatitis§
9	38,2	normális	normális	malignus	negatív	krónikus pancreatitis§
10	56,7	hypo	hypo	malignus	pozitív	adenocarcinoma§
11	86,2	hypo	hypo	sikertelen	pozitív	adenocarcinoma§
12	8,13	hypo	hypo	benignus	pozitív	cystadenocarcinoma§
13	8,25	normális	normális	sikertelen	negatív	benignus*
14	7,53	normális	normális	negatív	negatív	benignus*
15	10,6	normális	normális	benignus	negatív	benignus*
16	0,57	hypo	hypo	benignus	negatív	benignus*
17	–	hypo	hypo	benignus	pozitív	malignus*
18	5,7	hypo	hypo	benignus	negatív	benignus*
19	498	hypo	hypo	malignus	pozitív	malignus*
20	-	hypo	hypo	negatív	negatív	benignus*
21	1,76	normális	normális	benignus	negatív	benignus*
22	3,74	hypo	hypo	benignus	negatív	benignus*

denzitás/echogenitás: hypo = csökkent, hyper = fokozott
met = metastasis, § = szövettani diagnózis, * = klinikai követés



1. ábra: Kóros FDG-halmozódás a pancreasfejben lévő adenocarcinomának megfelelően (10. eset)



2. ábra: Kóros FDG-halmozódás a pancreasfarok vetületében (7. eset). A szövettani diagnózis krónikus pancreatitis volt

zásnak megfelelően (szenzitivitás: 6/6, 100%). Téves pozitivitást *(2. ábra)* 2 esetben találtunk (specificitás: 14/16, 88%). A szövettani vizsgálat mindkét, tévesen pozitívnak véleményezett esetben krónikus pancreatitist igazolt, egy betegnél neuroendocrin sejtproliferációval, de malignitásra utaló eltérések nélkül.

Megbeszélés

A gastrointestinalis tractus malignus elváltozásai közül a pancreascarcinoma a legrosszabb prognózisú. A klinikai kép szegényes, a tünetek nem specifikusak. Pancreascarcinoma gyanúja esetén leggyakrabban hasi CT- és UH-vizsgálat az első diagnosztikai lépés. E módszerek a morfológiai eltéréseket pontosan kimutatják, de nem elég specifikus eljárások a folyamatok malignitásának megítélésében (9). *Hessel és mtsai* a CT-vizsgálatot mintegy 10%-kal érzékenyebb eljárásnak találták, mint az UH-t (4). Vizsgálataink során a két módszer diagnosztikai teljesítőképességét azonosnak találtuk. *Hosoki és mtsai* eredményeivel egyezően a CT- és az UH-vizsgálat során egyaránt az elváltozás csökkent denzitását/echogenitását tartjuk a malignitásra leginkább utaló jelnek (5). A téves pozitív esetek magas aránya miatt azonban önmagában a két módszer egyikét sem találtuk megfelelőnek a pancreas malignus és benignus folyamatainak elkülönítésére.

A szérumban mért emelkedett CA 19-9-szint diagnosztikai értékét pancreascarcinomában többen vitatják; a módszer szenzitivitását átlagosan 83%-osnak (70–93%), specificitását azonban csak mintegy 62%-osnak (47–77%) találták (9). Eredményeinkből magunk is hasonló következtetéseket vonhattunk le.

A diagnosztikai eljárások közül az ERCP-vizsgálatot tekintik sokan a pancreas malignus folyamata kimutatására leginkább alkalmas módszernek (2). Több szerző felhívta azonban a figyelmet az eljárás korlátaira. Az ERCP során technikai nehézségek léphetnek fel, a módszer invazív, és az esetleges szövődmények veszélyei sem elhanyagolhatóak (7). A vizsgálatsorozatunk során tapasztalt, viszonylag magas sikertelen ERCP-arány (4/22) is ezeket az aggályokat támasztja alá. A technikailag sikeres ERCP-vizsgálatok szenzitivitását az irodalmi adatoknál kissé alacsonyabbnak, a módszer specificitását azokkal egyezőnek találtuk.

Az FDG-PET-vizsgálat a malignus folyamatok fokozott glükózmetabolizmusának vizuális megjelenítésére alkalmas eljárás, melyet pancreascarcinomában is gyakran végeznek. A módszer szenzitivitása általában 95%-osnál magasabb, specificitása 78% és 89% közötti (1). Az FDG-PET-vizsgálat diagnosztikai értékét magunk is hasonlónak találtuk. Az FDG-PET-vizsgálatok téves értékeléséhez vezethet a pancreasszövet krónikus gyulladása miatt fellépő fokozott glükózmetabolizmus, és ennek következtében tapasztalt fokozott FDG-halmozás. Az FDG-felvétel kvantitatív mérése segítséget nyújthat a malignus folyamatok és a krónikus gyulladásos reakció miatt fellépett FDG-halmozás elkülönítésében. Az FDG-PET specificitását csökkentő másik tényező a nem kellően szelektált beteganyag vizsgálata, ezért fontos az indikáció kellő mérlegelése (11).

Eredményeink alapján a gócos pancreasbetegségek differenciáldiagnosztikai stratégiáját újraértékeltük. A pancreas vetületében CT- és/vagy UH-vizsgálattal kimutatott csökkent denzitású/echogenitású térfoglaló folyamatok esetében a szérum CA 19-9-szint meghatározása mellett az FDG-PET-vizsgálat elvégzését ajánljuk. Amennyiben az FDG-PET-vizsgálat malignus folyamatot igazol, ERCP-vizsgálat a következő lépés. Operálható betegek esetében az ERCP-vizsgálat alkalmas a pontos anatómiai helyzet megítélésére, inoperabilis esetekben palliatív beavatkozások, pl. stentbeültetés elvégzésére.

IRODALOM: 1. *Friess, H., Langenhans, J., Ebart, M. és mtsai:* Diagnosis of pancreatic cancer by 2[18F] -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. Gut, 1995, *36*, 771-777. – 2. *Gilinsky, N. H, Bornman, P. C., Girdwood, A. H. és mtsa:* Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in carcinoma of the pancreas. Br. J. Surg., 1986, *73*, 539-543. – 3. *Gordis, L., Gold, E. B.:* Epidemiology and etiology of pancreatic cancer. In The exocrin pancreas: biology, pathology, and disease. Szerk.: Go, V. W. L. Raven Press, New York. 1986, 621-636. old. – 4. *Hessel, S. J., Siegelman, S. S., McNeil, B. J. és mtsai:* A prospective evaluation of computed tomography and ultrasound of the pancreas. Radiology, 1982, *143*, 129-133. – 5. *Hosoki, T.:* Dynamic CT of pancreatic tumors. AJR, 1983, *140*, 959-965. – 6. *Klever, P., Bares, R., Fass, J. és mtsai:* PET with fluorine 18 deoxyglucose for pancreatic disease. Lancet, 1992, *340*, 1158-1159. – 7. *Kozarek, R. A.:* Endoscopic retrograde pancreatography. In The pancreas. Szerk.: Beger, H. G. Blackwell Science, Oxford. 1998, 996-1003. old. – 8. *Malesci, A., Tommasisnim, M. A., Bonatom, C. és mtsai:* Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from pancreatitis. Gastroenterology, 1987, *92*, 60-67. – 9. *Niederau, V., Grendell, J. H.:* Diagnosis of pancreatic carcinoma. Pancreas, 1992, *7*, 66-86. – 10. *Pávics L., Csernay L.:* A Szeged-Debrecen PET együttműködés két nézőpontból. Magyar Tudomány, 1999, *44*, 69-72. – 11. *Zimny, M., Buell, U., Diederichs, C. G. és mtsai:* False-positive FDG-PET in patients with pancreatic masses: an issue of proper patient selection? Eur. J. Nucl. Med., 2000, *25*, 1352.

(Pávics László dr., *Szeged*, Korányi fasor 8. 6720
e-mail: pavicsl@comser.szote.u-szeged.hu)

Pozitronemissziós tomográfia a malignus heredaganatok vizsgálatában

Kálvin Beáta dr.[1], Márián Teréz dr.[1], Galuska László dr.[2], Szakáll Szabolcs jr. dr.[1], Géczi Lajos dr., Ésik Olga dr.[3,4], Trón Lajos dr.[1,5] és Bodrogi István dr.[6]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen (tanszékvezető: Galuska László dr.)[2]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[3]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék, (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[4]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[5]
Országos Onkológiai Intézet, „C" Belgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Bodrogi István dr.)[6]

A szerzők 37 betegen (24 nonseminomás és 13 seminomás) végeztek 33 [^{18}F]-FDG és 10 [^{11}C]-metionin (összesen 43) vizsgálatot. A leleteket a PET után elvégzett szövettani (vagy citológiai), illetve anatómiai képalkotó vizsgálatok eredményeivel vetették össze. A 30 negatív PET-vizsgálat mindegyike valódi negatívnak bizonyult. A 13 pozitív PET-vizsgálatból 10

Positron emission tomography in the investigation of malignant testicular tumors. Thirty-three [^{18}F]-FDG and ten [^{11}C]-methionine (altogether 43) PET studies were performed in 37 (24 non-seminoma and 13 seminoma) patients. All results were assessed on the basis of histology (or cytology) or clinical follow-up. PET scan identified metastatic disease in 13 cases while 30

esetben lehetett igazolni a valódi pozitivitást. A három álpozitív esetben a fiziológiást meghaladó FDG-felvétel nem tumoros eredetű, patológiás folyamatoknak volt tulajdonítható. A [^{11}C]-metioninnal végzett vizsgálatok során álpozitív eredményt nem kaptak. A közölt adatokból a módszer szenzitivitása (a két nyomjelző anyagra együttesen) 100, specificitása 91, pontossága 93 százaléknak adódik.

Kulcsszavak: heretumor, PET, FDG, [^{11}C]-metionin, metastasis, szenzitivitás, specificitás, pontosság

investigations resulted in a negative medical report. There were 3 fals-positive cases and no fals-negative results were obtained. The fals-positive results were likely to occur due to FDG accumulation in benign lesions. There were no fals-positive findings with the use of [^{11}C]-methionin. Sensitivity, specificity and accuracy were 100%, 91% and 93%, respectively, using both tracers.

Key words: testicular tumors, positron emission tomography, FDG, [^{11}C]-methionine, metastasis, sensitivity, specificity, accuracy

Fiatal felnőttkorban (20–35 év között) a heredaganat a leggyakoribb solid tumor (2, 3). A betegség prognózisa drámaian javult az elmúlt 20 év alatt a kombinált kemoterápiás kezelés (bleomycin, etoposide és cisplatin) bevezetését követően (2, 3, 10). A heretumor optimálisan megválasztott, komplex daganatellenes kezeléssel ma már potenciálisan gyógyítható (2).

A heretumorok 97%-át kitevő csírasejtdaganatok szövettanilag seminoma és nonseminoma csoportba sorolhatók, kiindulásukat tekintve gonadalisak és extragonadalisak lehetnek. Terjedése során a heredaganat beszűri a környező szöveteket (a rete testist, a here burkait, a mellékherét, a funiculus spermaticust). A tumorsejtek a nyirokutakon keresztül elérik a regionális, vesehilus környéki nyirokcsomókat. Ezek érintettsége után retrográd terjedéssel az alsó paraaorticus és a parailiacalis nyirokrégiókban, anterográd úton pedig a hátsó mediastinalis és a bal supraclavicularis nyirokrégiókban képződhet nyirokcsomóáttét (8). Haematogen metastasisok leggyakrabban a májban, a tüdőben és az agyban jelennek meg (2).

A megfelelő terápia megválasztásának feltétele a pontos stádiumfelmérés. A staging rutinszerűen anatómiai képalkotó vizsgálatok (hasi UH, CT, esetleg MR, mellkasi röntgenfelvétel, CT, esetleg MR) segítségével és a tumormarkerszint meghatározásával történik (2, 3). Inkonkluzív vizsgálati eredmények birtokában ma már lehetőség van a viszonylag új, funkcionális képalkotó módszer, a PET indikálására is (2, 8).

A PET-vizsgálatnak a heretumorok diagnosztikájában indokoltan betöltött szerepével kapcsolatban még nem alakult ki konszenzus (11). Közleményünkben a debreceni PET Centrumban a heredaganatos betegek metastasisainak felkutatására végzett diagnosztikai vizsgálatok feldolgozásáról számolunk be, amelynek célja a PET hatékonyságának felmérése ebben a betegcsoportban.

Betegek és módszer

A tanulmány 37 betegen (kor: 16–53 év, átlagos életkor: 30,5 év) végzett, összesen 43 PET-vizsgálat eredményét foglalja magában. A feldolgozásba minden csírasejt eredetű heretumoros betegen történt leképezést bevontunk, függetlenül a betegség stádiumától, a szövettani diagnózistól, az indikáció típusától, az alkalmazott kezelésektől és a felhasznált radiofarmakontól.

A betegcsoport 24 nonseminomás és 13 seminomás betegből állt. Öt beteg nem kapott onkológiai kezelést a PET-vizsgálat előtt, 4/5 vizsgálat az elsődleges stádiumfelmérés részét képezte, egy esetben pedig a „watch and wait" elvét alkalmazták, ezért nem került sor radio/kemoterápiás beavatkozásra a PET-et megelőzően. Harmincnyolc vizsgálatot restaging és/vagy terápiamonitorozás céljából végeztünk olyan betegeken, akik már kemoterápiás (31 beteg) vagy sugárterápiás (5 beteg) vagy mindkét kezelésben (2 beteg) részesültek.

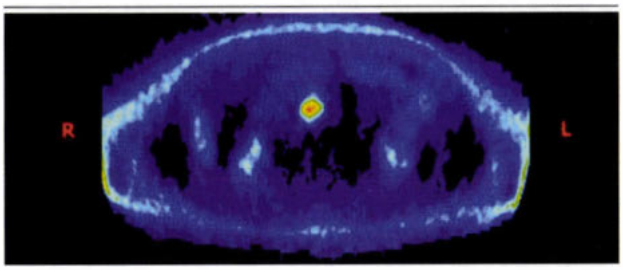
FDG volt a felhasznált radiofarmakon 33 vizsgálatban. Ezekben az esetekben – egy medencevizsgálat kivételével – mindig egésztest-leképezés történt. Részlegesen konkluzív eredmény esetén [^{11}C]-metionin vizsgálatra (6 mellkasi és 4 hasi) is sor került. A PET-leképezések technikai részleteit lásd jelen kötet Standard PET-vizsgálati protokollok című közleményében.

A PET-képeket vizuálisan értékeltük, és a leleteket 5/43 esetben a szövettani (vagy citológiai) feldolgozás eredményeivel, 38/43 esetben az átlagosan 15 hónapos (2–41 hó) klinikai utánkövetés során elvégzett, anatómiai képalkotó (elsősorban CT-) vizsgálatok eredményeivel vetettük össze.

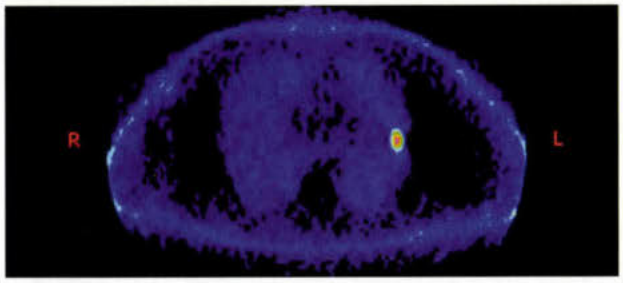
Eredmények

A klinikus számára kérdéses és/vagy a PET-vizsgálat során az alapbetegség által érintettnek véleményezett régiók között a retroperitoneum (21 esetben), a tüdő (17), a máj (6), a mediastinum (5), az inguinalis nyirokrégió (1) és a belső inguinalis szájadék régiója (1 esetben) fordult elő.

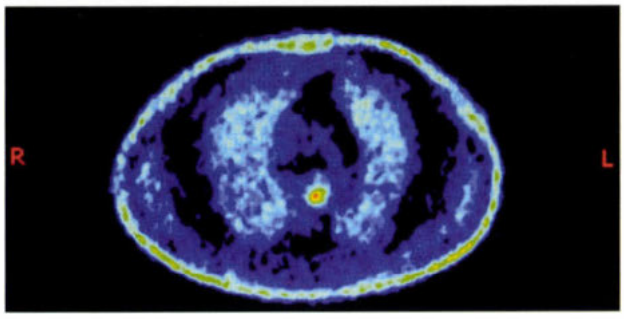
Az elvégzett PET-vizsgálatok közül 30 zárult negatív eredménnyel. A klinikai utánkövetés során ezek mindegyike valódi negatívnak bizonyult. A 43 PET-vizsgálatból 13-at pozitívnak véleményeztünk egy vagy több anatómiai régióban. Közülük 10 bizonyult valódi pozitívnak *(1., 2. és 3. ábra)*. A [^{11}C]-metioninnal végzett leképezések során álpozitív eredményt nem kaptunk, ugyanakkor 3/13 betegnél pozitív FDG-lelet ellenére a betegkövetés során nem igazoltak metastasist. Az álpozitív régiók [retroperitoneum (2), tüdő (1), mediastinum (1), máj (1)] szövettani feldolgozása nem történt meg, de a PET-vizsgálat óta a radiológiai képben nem következett be progresszió. Az álpozitív esetek közül a retroperitonealis nyirokrégióknak megfelelően ábrázolódott fokozott FDG-felvétel két betegnél. A PET-vizsgálatokat közvetlenül megelőzően mindkét beteg CT-képein több centiméter nagyságú poszterápiás laesio volt látha-



1. ábra: Paraaorticus nyirokcsomó a vesehilusok magasságában (FDG, transzaxiális metszet)



2. ábra: Az FDG-PET kóros radiofarmakon-dúsulást mutat a mellkasi CT-vizsgálattal észlelt, kérdéses dignitású, pulmonalis laesiónak megfelelően a bal tüdőben. A transthoracalis tűbiopsia seminomaáttétet igazolt (transzaxiális metszet)



3. ábra: Az FDG-PET kóros dúsulást jelzett a hátsó mediastinumban, ugyanakkor nem utalt tumorszövet jelenlétére a kontroll CT-vizsgálattal észlelt, retroperitonealis, reziduális nyirokcsomó-megnagyobbodásnak megfelelően. A későbbi MR-vizsgálat a mediastinalis lokalizációban patológiás méretű nyirokcsomót igazolt (transzaxiális metszet)

tó, melyek lokalizációja megegyezett az FDG-pozitív laesiók helyével. Az egyik beteg PET-képein a hasi FDG-pozitivitás mellett a jobb tüdőben és a mellkasbemenet jobb oldalán is fokozott FDG-akkumuláció volt detektálható, de morfológiai képalkotó vizsgálat nem utalt eltérésre sem a PET időpontjában, sem az utánkövetés során. A harmadik álpozitívnak bizonyult FDG-vizsgálat a májban mutatott aktivitásfokozódást az anamnézisben szereplő májszegmentresectio során behelyezett fémklippel identikus lokalizációban.

Megbeszélés

Jelen tanulmányban a közölt adatokból a PET szenzitivitása 100, specificitása 91 és pontossága 93 százaléknak adódik. Eredményeink összhangban állnak az irodalomban közölt olyan tanulmányok adataival, amelyekben poszterápiás stádiumfelmérésekről számolnak be. A kemoterápiás kezelések befejezése után végzett *Cremerius és munkacsoportja* heretumoros betegeken 29 FDG-vizsgálatot (4). A reziduális tumor kimutatásában a PET és a CT között szignifikáns különbség mutatkozott a módszerek pontosságát tekintve (86 versus 59%). A két vizsgálati módszer érzékenysége nem különbözött jelentősen, ugyanakkor a PET specificitása meghaladta a CT-vizsgálatét, és a különbség szignifikánsnak mutatkozott. *De Santis és munkatársai* tanulmányukba 33 olyan seminomás beteget válogattak be, akiknél egy centiméternél nagyobb posztkemoterápiás laesiót írtak le a morfológiai képalkotó vizsgálatok. Eredményeik alapján az FDG-PET szenzitivitását 89, specificitását 100, pozitív és negatív prediktív értékét 100 és 97%-nak találták (6).

Saját vizsgálataink alapján a PET pozitív és negatív prediktív értéke 77 és 100%-nak adódik. *Hain és munkatársai* 47 FDG-vizsgálatot végeztek olyan betegekben, akiknél a kezelések befejezése után reziduális tumorszövetet észleltek (18 esetben emelkedett tumormarker-szinttel) (9). Eredményeik alapján a PET pozitív prediktív értéke 96%-nak adódott, ami alig haladta meg a tumormarkerek pozitív prediktív értékét (94%), de az FDG-PET előnye, hogy rámutat a tumor helyére. A PET negatív prediktív értéke (90%) meghaladta a tumormarkerek negatív prediktív értékét. Öt német centrum adatait feldolgozó tanulmány az FDG-vizsgálat (n = 116) szenzitivitását, specificitását, pontosságát, pozitív és negatív prediktív értékét 80, 92, 87, 88 és 86%-nak találta, szemben a CT hasonló mutatóival (88, 48, 66, 57 és 83%) (7).

Az FDG-PET-vizsgálatról az irodalomban közöltek alapján elmondhatjuk, hogy bár az FDG nem tumorspecifikus radiofarmakon, a heredaganatos betegek terápiát követő állapotfelmérése során az általánosan alkalmazott CT-vizsgálatnál nagyobb specificitással és legalább azzal megegyező szenzitivitással rendelkezik.

Tapasztalataink alapján az FDG pozitív laesiókat óvatosan kell értékelni, különösen akkor, ha az utolsó terápiás beavatkozás és a PET-vizsgálat között nem telt el elegendően hosszú idő (legalább három hónap), vagy ha a morfológiai kép nem korrelál a PET-eredménnyel. Az FDG-dúsulások megítélésekor figyelembe kell venni a különböző terápiás beavatkozások FDG-felvételt növelő (gyulladást indukáló) hatását. Az álpozitívnak bizonyult régiókban az általunk észlelt, fiziológiást meghaladó mértékű FDG-felvétel valószínűsíthetően nem tumoros eredetű patológiás folyamatoknak volt tulajdonítható. FDG pozitivitást tumoros szöveten kívül leírtak akut és krónikus gyulladásos folyamatokban, granulomatosus betegségekben, necroticus szövet környezetében, továbbá retroperitonealis fibrosisban is (11, 12, 13). Ugyanakkor a negatív PET-vizsgálat nagy valószínűséggel kizárja recidív vagy remanens tumorszövet jelenlétének lehetőségét.

Az általunk vizsgált betegeknek csak kis részénél indikálták a PET-vizsgálatot a kezelést megelőzően,

így a primer stádiummegállapításokról (n = 4) nem tudunk érdemben nyilatkozni. *Cremerius és munkacsoportja* 50 heredaganatos betegen végzett FDG-vizsgálatot az elsődleges stádiumfelmérés részeként (5). Tanulmányukban a PET szenzitívebbnek (87%) bizonyult, mint a CT (73%), specificitása pedig megegyezett a CT-évél (94%). A PET pozitív és negatív prediktív értékét 87 és 94%-nak találták, ami meghaladta a CT megfelelő mutatóit (85 és 89%). *Albers és munkatársai* 37 I. és II. klinikai stádiumú heretumoros betegen végeztek FDG-vizsgálatokat az elsődleges stádiumfelmérés részeként (1). A PET- és a CT-módszerek szenzitivitása, specificitása és pontossága 70, 100 és 92%-nak (PET), illetve 40, 78 és 68%-nak (CT) adódott. A fenti eredmények alapján az FDG-PET alkalmazásától a heretumoros betegek primer kivizsgálásában is többletinformáció várható.

IRODALOM: 1. *Albers, P., Bender, H., Yilmaz, H. és mtsai:* Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. Urology, 1999, *53*, 808-811. – 2. *Bodrogi I., Baki M., Ésik O. és mtsai:* Heredaganatok. In Az onkoterápia irányelvei. Szerk.: Kásler M. Mediprint, Budapest. 2001, 562-588. old. – 3. *Bosl, G. J., Sheinfeld, J., Bajorin, D. F. és mtsa:* Cancer of the testis. In Cancer: Principles and practice of oncology. Szerk.: DeVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997, 1397-1425. old. – 4. *Cremerius, U., Effert, P. J., Adam, G. és mtsai:* FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. J. Nucl. Med., 1998, *39*, 815-822. – 5. *Cremerius, U., Wildberger, J. E., Borchers, H. és mtsai:* Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients. Urology, 1999, *54*, 900-904. – 6. *de Santis, M., Bokemeyer, C., Becherer, A. és mtsai:* Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. J. Clin. Oncol., 2001, *19*, 3740-3744. – 7. *de Wit, M., Bender, H., Dohmen, B. M. és mtsai:* Germ cell tumor: staging with FDG-PET. Pilot phase of the German multicenter trial [absztrakt]. J. Nucl. Med., 1999, *40*, 256. – 8. *Ésik O., Baki M., Gundy S. és mtsai:* A seminoma korszerű diagnosztikája és terápiája. Magyar Urológia, 1999, *11*, 21-32. – 9. *Hain, S. F., O'Doherty, M. J., Timothy, A. R. és mtsai:* Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. Br. J. Cancer, 2000, *83*, 863-869. – 10. *Nuutinen, J. M., Leskinen, S., Elomaa, I. és mtsai:* Detection of residual tumours in postchemotherapy testicular cancer by FDG-PET. Eur. J. Cancer, 1997, *33*, 1234-1241. – 11. *Schiepers, C., Hoh, C. K.:* Positron emission tomography as a diagnostic tool in oncology. Eur. Radiol., 1998, *8*, 1481-1494. – 12. *Strauss, L. G.:* Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. Eur. J. Nucl. Med., 1996, *23*, 1409-1415. – 13. *Tsatalpas, P., Spiegel, T., Beuthien-Baumann, B. és mtsai:* The role of 18F-FDG PET in detection and treatment control of malignant germ cell tumors [absztrakt]. AUA Meeting, 1999.

(Kálvin Beáta dr., *Debrecen*, Bem tér 18/c. 4026
e-mail: kalvin@pet.dote.hu)

PET a neuroonkológiában – indikációk, elkülönítő diagnózis és klinikai alkalmazás

Novák László dr.[1], Emri Miklós dr.[2], Balkay László dr.[2], Galuska László dr.[3], Ésik Olga dr.[5], Molnár Péter dr.[4], Csécsei György dr.[1] és Trón Lajos dr.[2,6]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Idegsebészeti Klinika, Debrecen (igazgató: Csécsei György dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen (tanszékvezető: Galuska László dr.)[3]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet, Debrecen és Magyar-Japán Elektronmikroszkópos Centrum, Debrecen (igazgató: Nemes Zoltán dr.)[4]
Semmelweis Egyetem, Sugárterápiás Tanszék, Budapest (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[5]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[6]

A szerzők 102 beteg 157 pozitronemissziós tomográffal (PET) végzett vizsgálatának eredményeit ismertetik. A betegek feltételezett és/vagy már igazolt kórisméje intracranialis (ic.) daganat volt. A CT- és/vagy MRI-vizsgálatot 106 betegben [^{18}F]-2-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz (FDG), 51 betegben [^{11}C]-metionin (MET) nyomjelző anyaggal végzett PET-vizsgálattal egészítették ki. Megállapították, hogy az ic. térfoglaló folyamatok kórismézésében igen fontos szerep jut a különböző tracerekkel végzett PET-vizsgálatoknak. A PET sok olyan információt szolgáltathat, melyek CT-vel vagy MRI-vel nem, vagy csak részben nyerhetők, de természetesen a PET-diagnosztikának is vannak korlátai.

Kulcsszavak: intracranialis daganatok, differenciáldiagnosztika, PET, FDG, [^{11}C]-metionin

PET in neuro-oncology – indications, differential diagnosis and its clinical application. Results of 157 PET (positron emission tomography) studies in 102 patients with known or presumed intracranial (ic.) tumors are reviewed. In 106 studies [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and in 51 cases [^{11}C]-methionine (MET) was used as the PET tracer. CT and MRI imaging accompanied the PET studies in each case. Results of pre- and/or postoperative studies are compared. PET was concluded to have a fundamental role in the precise differential diagnosis in case of ic. space-occupying pathologies since it is capable of providing information that is not obtainable or may be equivocal based solely on CT and/or MRI investigations. However, it is also mandatory to be aware of the limits of PET.

Key words: intracranial tumors, differential diagnosis, PET, [^{11}C]-methionine

Az American Cancer Society felmérése szerint 1999-ben az USA-ban mintegy 16 800 új agydaganatot (gliomát) kórismézték (5). Az intracranialis (ic.) daganatos betegek sorsát alapvetően megszabja, hogy az alacsony grádusú (azaz jól differenciált, „low grade": LG) tumorok mintegy 50%-a 31–56 hónappal a műtétet követően malignus progresszió eredményeként magas grádusúvá („high grade": HG) válik (11). Döntően befolyásolja a prognózist az is, hogy bár a legtöbb primer agydaganat (gliomák) nem ad távoli áttétet (a liquortérben terjedhetnek), azonban a környezetüket kiterjedten infiltrálják, ezért *in toto* eltávolításuk többnyire reménytelen (14, 24). A LG gliomák 5 éves túlélése 35–60%, de a betegek egy része lényegesen hosszabb ideig élhet (15). Az anaplasticus (HG) astrocytomák (AA) esetén az átlagos túlélés kb. 3 év (medián érték), a glioblastoma multiforme (GBM) diagnózis felállítását követően a betegek agresszív kezelés ellenére is legfeljebb 1 évet (6–12 hónap) élnek (5, 26).

A PET-vizsgálatok indikációi és korlátai

Alapjában minden tracer alkalmas a daganatok képi megjelenítésére, ha a jelölt molekula tumoron belüli nettó halmozódása magasabb vagy alacsonyabb, mint a környező agyszöveté. A daganatok anatómiai, élettani vagy biokémiai sajátságai: a tumoron belüli vér volumenében, a perfusióban, a vér-agy gát (BBB) károsodásában és a tumorsejtek anyagcseréjében mutatkozó, a normálistól eltérő tulajdonságai teszik lehetővé a képalkotó eljárások diagnosztikus használatát. A neuroonkológiai PET-tracerek 3 fő csoportja az i) energiametabolizmus lépéseit detektálók (pl. [^{18}F]-2-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz, FDG); ii) a fehérje- és nukleinsav-anyagcsere valamely momentumát jelző (pl. [^{11}C]-metionin: MET, [^{18}F]-tirozin: TYR, illetve a [^{124}I]-jodo-dezoxi-uridin: ^{124}IudR, az utóbbi a nukleinsav-anyagcserét – ezen keresztül a proliferációs aktivitástdetektálja); és a iii) specifikus receptorokhoz kötődő radioligandok.

A daganatok megjelenését és/vagy progresszióját érzékenyen jelzik a klinikai tünetek, ennek ellenére a primer kezelést követően tünetmentes betegek 20–25%-ában daganatot igazolt valamelyik, ma már „konvencionális" neuroradiológiai vizsgálat – az adatot közlő felmérés szerint az MRI érzékenyebb, mint a CT (9). Az MRI-nél gyengébb felbontású PET nagy előnye, hogy biológiailag releváns daganatsejt-jellemzők (pl. proliferációs aktivitás) mérésére is alkalmas, és az individuális terápiás válaszról is felvilágosítást nyújthat. A PET *in vivo* diagnosztikai hatékonysága kiemelkedő, de természetesen limitált (32), és a prognózis megítélésében nem helyettesítheti a patológiát (4, 7).

A MET és a TYR alkalmazásakor szem előtt kell tartani, hogy tumoron belüli akkumulációjuk dominálóan nem a daganat fokozott proteinszintézisét tükrözi, hanem annak eredménye, hogy e tracerek fokozott mértékben jutnak át az agy-tumor gáton (brain tumor barrier: BTB), tehát inkább annak transzportsajátságait jellemzik (19, 20, 30). Ha a MET felvételét jelöletlen metionin egyidejű adásával részlegesen gátolni lehet, az az L-aminosav-transzport aktív szerepét igazolja a BBB/BTB területében (2), de ha a BTB jelentősen károsodott, az aminosavak passzív diffúziója is szerephez jut a tracer tumoron belüli halmozódásában (21). Bonyolítja a képet az is, hogy az ic. daganatok kezelésében nagyon elterjedten használt szteroidok csökkentik az aminosavfelvételt (13) és az FDG szövetbeli eloszlási térfogatát (22).

A PET használatának két fő indikációs területe a neuroonkológiában a daganatok biokémiai jellemzése a kórlefolyás megítélése és az adekvát terápia megválasztása céljából, illetve a tumorhoz közel eső agyrészletek funkcionális feltérképezése (24) a tumorresectio kiterjesztésének meghatározására (25, 31). Lényeges a megfelelő tracer megválasztása és a vizsgálat időpontjának kijelölése. *Bergström és mtsai* (1) 1983-ban hívták fel a figyelmet arra, hogy az aminosavtracerek megbízhatóbbak a tumor területének meghatározásában, mint az O_2-fogyasztás vagy a vérátáramlás mérése, illetve a CT még azokban a LG gliomákban is, melyekben a BBB-disruptio minimális. Későbbi vizsgálatok is alátámasztották, hogy pozitív aminosavkép (fokozott aminosav-felvétel) egyidejű negatív FDG-felvétellel (a tumor kevesebb FDG-t halmoz, mint a környező cortex) LG astrocytoma mellett szól (24), ugyanis alacsony grádusú kórfolyamat esetén az FDG-felvétel vagy ugyanolyan mértékű vagy kisebb, mint az egészséges kontroll esetekben. Az első műtét kapcsán eltávolított LG astrocytoma progressziója viszont FDG-vel (malignizálódás esetén), vagy FDG+MET-vizsgálattal igazolható (8, 23), hiszen magas grádusú tumorok, illetve recidívák esetén az FDG- és a metioninhalmozás egyaránt meghaladja a fiziológiás értékeket.

A sterotaxiás biopsiák helyének megválasztásában az FDG+MET-vizsgálatokat javasolták (18), amelyek a CT/MRI-nél alkalmasabbak a leginkább malignus tumorrészből történő mintavétel helyének kijelölésére, bár ilyen esetekben korlátot jelent a PET gyenge feloldóképessége. A fokozott FDG-felvétel malignus glioma, ismeretlen kiindulású primer tumor metastasisa, vagy lymphoma mellett szól.

A PET alkalmas a terápia effektivitásának monitorozására is. *Marauyama és mtsai* (16) úgy találták, hogy a sugársebészeti irradiatiót követően 4 órával készült FDG-kép – a párhuzamosan készült CT/MR-képekkel összhangban – jól ábrázolta a daganat méretének csökkenését. *Voges és mtsai* (29) arról számoltak be, hogy szériavizsgálatokban a [^{11}C]-metionin érzékenyebb tracer volt, mint az FDG. A kemoterápia követésére a legújabb adatok szerint az FDG látszik alkalmasabbnak (32).

Rövidítések: ic. = intracranialis; LG = low grade (jól differenciált); HG = high grade (rosszul differenciált); AA = anaplasticus astrocytoma; GBM = glioblastoma multiforme; BBB = blood brain barrier (vér-agy gát); BTB = brain tumor barrier (agy-tumor gát); MET = [^{11}C]-metionin; TYR = [^{18}F]-tirozin; 124IudR = [^{124}I]-jodo-dezoxi-uridin; FDG = [^{18}F]-fluorodeoxi-glucose

Nagyon lényeges indikáció a LG gliomák recidívájának, illetve az időközben kialakuló malignus progressziónak a kimutatása. Többen beszámoltak arról, hogy amennyiben a recidíva malignizálódott, akkor a tumor és a contralateralis régió FDG-felvételének aránya emelkedik (8, 23). Hasonlóképp alapvetően fontos a radionecrosis elkülönítése a reziduális/recidív tumortól. Ennek az az alapja, hogy radionecrosis esetén mindkét nyomjelző molekula halmozása elmarad az egészséges kontrollszemélyek vizsgálata során mért értékek mögött. A PET limitált feloldóképessége miatt csak a nagyobb tumorresiduum/recidíva detektálható FDG-vel (10). A legújabb adatok a metionin/MRI koregisztráció előnyeit igazolják (27).

Betegek és módszerek

Agyi PET-vizsgálatokat végeztünk 102 bizonyítottan, illetve feltételezetten agytumoros betegben (átlagos életkor 36,5 év, SD ± 15,5, 5–70 év között), összesen 157 alkalommal, amelyeket minden esetben koponya-CT és/vagy MRI előzött meg.

Százhat alkalommal FDG-, 51 esetben pedig MET-tracerrel történt a vizsgálat. Hatvankét betegnél csak FDG-, 21-nél csak MET-, míg 19 betegnél FDG- és MET-PET-vizsgálat is történt. A vizsgálatokat standard körülmények között végeztük. A beadott radioaktivitás FDG esetében átlagosan 0,116 mCi/ttkg (SD ± 0,04), MET esetében pedig 0,29 mCi/ttkg (SD ± 0,08) volt. A felvételeket két független személy értékelte vizuálisan.

Eredmények és megbeszélés

Preoperatív vizsgálatok agydaganat bizonytalan diagnózisa miatt

Huszonegy betegnél az elvégzett 35 PET-vizsgálat indikációja a koponya-CT és -MRI alapján tumorosnak feltételezett folyamat igazolása, illetve kizárása volt. Hét beteg csak FDG-PET-vizsgálaton, másik 7 beteg csak MET-PET-vizsgálaton esett át, míg 7 beteg esetében FDG- és MET-PET-vizsgálat is történt.

A 7 FDG-vel vizsgált beteg esetében 2 alkalommal vascularis laesio, 1–1 alkalommal, az MRI-lelettel összevetve temporalis cavernoma, illetve cysticercosis volt igazolható, mely hypometabolicus területként jelent meg a PET-képeken. A diagnózist alátámasztotta a klinikai kórlefolyás, valamint a követés során több képalkotó vizsgálat lelete is. Két betegnél koponyaűri nyomásfokozódás kapcsán corpus pineale-tájéki térfoglalás gyanúja merült fel. Mindkét esetben a tumoros laesio ellen szólt az FDG-PET negatív lelete, azonban egyiküknél a kontoll-MRI-felvételek lassan progrediáló, felső agytörzsi glioma meglétét valószínűsítették. Feltételezhető, hogy a vizsgálat időpontjában a tumorszövet nem érte el a kimutathatósági küszöböt alacsony proliferatív kapacitása és/vagy kis mennyisége miatt. Egy alkalommal epilepsziás rosszullétek hátterében a koponya-CT és -MRI jobb oldali fronto-medio-basalis glioma gyanúját vetette fel. Az FDG-PET egyértelműen hypermetabolismust igazolt a kérdéses területen, így a beteg életkorát (63 év) is szem előtt tartva HG tumor lehetősége merült fel. Tekintettel azonban arra, hogy az utánkövetés már több mint kétéves, és sem a klinikumban, sem az MRI-képeken nincs változás, lehetséges, hogy egy biológiailag benignus laesio epileptogen fókuszként való működését regisztráltuk az akcidentálisan ictalis vizsgálatban (11).

A 7, kizárólag MET-PET-módszerrel vizsgált betegnél minden esetben olyan leleteket kaptunk, amelyek a tumoros folyamat meglétét csaknem egyértelműen kizárták. A metioninfelvétel egyik esetben sem érte el a fiziológiás szintet, illetve ahhoz közeli volt. Négy betegnél a kontroll-MRI-vizsgálatok alapján továbbra sem volt elvethető az esetleges tumor, adott esetekben az alacsony grádusú glioma diagnózisa. Egy alkalommal a beteg fiatal kora, a kisagyi lokalizáció, illetve a típusos MRI-kép alapján a negatív MET-PET-lelet ellenére műtéti exstirpatióra került sor. A műtéti lelet és a szövettani vizsgálat benignus daganatszövetet (spongioblastomát) igazolt. A kontroll-MRI-leképezések leletei és a klinikai kórlefolyás alapján csak két betegnél lehetett biztonsággal kizárni a tumort.

Hét beteg esetében feltételezett agydaganat miatt kombinált FDG- és MET-PET-vizsgálat történt. Egy betegnél a negatívnak véleményezett PET-vizsgálatok bal temporalis tumor ellen szóltak, ugyanis mind FDG-re, mind MET-re hypometabolicus terület ábrázolódott az MRI-képen jelentkező, temporalis lokalizációjú laesiónak megfelelően. Hasonló lelet zárta ki egy további esetben a corpus pineale-tájék tumorát. Egy betegnél multiplex vascularis laesio igazolódott: metioninnal nem észleltünk anyagcserefokozódást, míg az FDG-vizsgálat diffúz hypometabolicus mintázata multiinfarctusos elváltozás mellett szólt. Egy következő betegünknél a corpus pinealetájék feltételezett tumora miatt biopsia történt a kérdéses területből. A szövettani vizsgálat gyulladásos folyamatot, tuberculosist véleményezett. Az antituberculoticus kezelés eredménytelensége, a klinikai kórlefolyás, illetve a kontroll képalkotó vizsgálatok alapján indikált, két tracerrel is elvégzett PET-vizsgálat tumoros folyamatot igazolt (metioninnal hypermetabolicusnak, FDG-vel a kéreggel megegyező metabolizmusúnak bizonyult a laesio). Az ennek alapján indikált szövettani revízió germinomát igazolt, amit a besugárzásra történt állapotjavulás és daganatzsugorodás is megerősített. Két másik betegünknél hasonló leletkombináció erősítette meg az MRI-képek alapján feltételezett agytörzsi tumor meglétét. A hetedik beteg korábban thalamicus tumor és következményes hydrocephalus miatt shuntműtéten esett át. Szövettani mintavétel nem történt, azonban a beteg sugárkezelésben részesült. Három, illetve nyolc évvel azt követően a kombinált FDG- és MET-PET-vizsgálatok nem igazoltak aktív tumorszövetet, így továbbra is kérdéses marad, hogy volt-e a betegnek valójában agydaganata.

Preoperatív vizsgálatok CT-vel és MRI-vel igazolt tumorokban

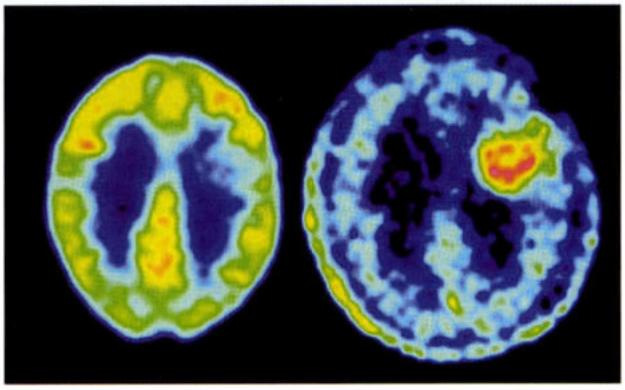
Harminc beteget vizsgáltunk összesen 36 alkalommal hagyományos képalkotó vizsgálattal igazolt ic. tumor miatt. Huszonhat betegünknél csak FDG-vizsgálat történt, 1 betegnél csak MET-PET, 3 betegnél pedig FDG- és MET-PET-vizsgálatot is végeztünk. Öt, szövettani vizsgálattal igazolt meningeomás betegünk közül 3 esetben magas, 2 esetben csökkent FDG-felvételt észleltünk a tumorban. Említést érdemel, hogy a meningeomák FDG-metabolizmusa a benignus szövettan ellenére is magas lehet (6). Három temporalis térfoglalás miatt vizsgált betegből a körülírt, FDG-vel hypometabolicusnak talált területnek megfelelően tervezett műtét lelete két esetben cavernoma volt, a harmadik beteg műtétre vár. Ezen vascularis malformatiók szövettani értelemben nem tekinthetők daganatnak, azonban térfoglaló folyamatként viselkedhetnek, illetve lokalizációjuktól függően epileptogen fókuszt jelenthetnek.

A klinikai tünetek és a preoperatív CT-, valamint MRI-leletek ismeretében hat esetben feltételeztünk HG gliomát, és mind a hat esetben elvégeztük az FDG-PET-vizsgálatot. Három esetben szövettani mintavétellel glioblastoma multiforme igazolódott, ezzel összhangban voltak a CT- és MRI-feltételek, valamint az FDG-PET-vizsgálat során észlelt kevert, hypermetabolicus túlsúlyt mutató metabolikus mintázat. A viszonylag hypometabolicus részek a tumoron belüli necroticus régióknak feleltek meg. Két betegünknél a CT és MRI alapján inoperábilisnak véleményezett tumorról a hypermetabolismus alapján mondtuk ki a HG glioma diagnózist, amit a betegek állapotának gyors hanyatlásával járó klinikai kórlefolyás alátámasztott. A hatodik beteg esetében a CT- és MRI-felvételeken malignusnak látszó intracerebralis tumor az FDG-PET szerint is hypermetabolicusnak bizonyult. A műtétet követő szövettani vizsgálat magas malignitású áttéti tumort igazolt.

Tizenöt betegnél a CT- és MRI-felvételek, a klinikai kórlefolyás, illetve a gyakori epilepsziás rosszullétek alapján LG glioma volt feltételezhető. Öt beteg FDG-vizsgálata közül háromnál hypometabolismust, két esetben kevert anyagcseremintázatot észleltünk és a LG glioma diagnózisát mind az öt esetben megerősítette a szövettani vizsgálat. Hasonló volt a szövettani lelet egy betegünk metioninnal hypermetabolicusnak ábrázolódott tumora esetében is. Az FDG-PET-leképezés általában magában foglalja a teljes tumortömeget, ezért heterogén anyagcseremintázat esetén még a LG szövettan esetén is kellő körültekintést igényel a beteg további kezelése, mivel a hisztológiai feldolgozáshoz kivett anyag nem biztos, hogy az egész daganatot reprezentálja. Kevert tumorok esetében pedig a prognózist a legmagasabb grádusú rész határozza meg (28).

Egy beteg temporalis tumora a normális kéreghez képest csökkent mértékben halmozta az FDG-t, azonban a szövettani vizsgálat 2–3-as grádusú astrocytomát igazolt. Az FDG-akkumuláció alapján hypometabolicus tumoros betegek közül kettőt elvesztettünk a követés során, egyet pedig több éve ellenőrzünk. Utóbbi esetében szövettani mintavétel nem történt, de a kórlefolyás és a tumor növekedésének lassú üteme LG gliomát támaszt alá.

Három betegünknél LG tumort feltételezve két nyomjelző anyaggal is végeztünk vizsgálatot. Kettőnél FDG-vel hypo-, metioninnal hypermetabolismus volt detektálható *(1. ábra)*. A stabil klinikai állapot miatt ezeket a betegeket ma is csak követjük. Harmadikuknál a vizsgálat bal oldalon, temporooccipitalisan igazolt magas metionin-anyagcseréjű és az agyszövetével megegyező FDG-metabolizmusú, közepes grádusúnak feltételezett tumort. Tíz hónappal a PET-vizsgálat után a jobb féltekében infiltráló, HG térfoglaló tumor jelent meg, mely szövettani vizsgálattal ependymoblastomának bizonyult, és az alkalmazott műtétre, irradiációra, reoperációra nem reagálva, hónapok alatt a beteg halálát okozta. A jobb oldali magas malignitású tumor megjelenését követő CT- és MRI-vizsgálatok szerint a bal oldali tumor mérete nem változott.



1. ábra: Bal frontalis, epilepsziát okozó, low grade tumor transzaxiális síkú képei. Az FDG-PET-vizsgálat hypo-, a MET-PET hypermetabolismust igazolt

Egy betegünk papillaris pajzsmirigyrák miatt komplex kezelésben részesült évekkel a terminális anaplasticus transzformációt jelző, ic. áttéti tumor diagnózisa előtt. Az FDG-PET-vizsgálat ugyanolyan kiterjedésű tumort igazolt, mint a CT és az MRI. Stereotaxiás pontbesugárzás történt, melyet követően az áttét képalkotó eljárásokkal kimutathatatlanná vált.

Két betegünknél a hídban elhelyezkedő tumor fokozottan halmozta az FDG-t. A lokalizáció miatt szövettani mintavétel nem történt. Cytostaticus kezelésben részesültek, melyet követően újabb FDG-PET-vizsgálatot végeztünk. Utóbbiak a kezelés hatását demonstrálták a hypermetabolismus jelentős csökkenésével.

Egy alkalommal stereotaxiás biopsiával, CT-vel és MRI-vel igazolt LG tumoros beteg irradiáció előtt és után is átesett FDG-PET-vizsgálaton. Az enyhén hypermetabolicus tumor anyagcseréjének csökkenése egyértelműen detektálható volt.

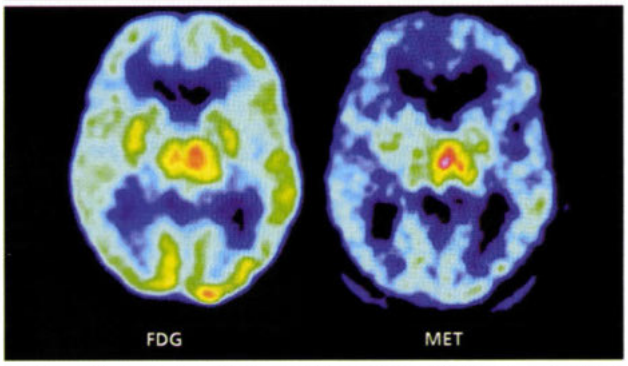
Posztoperatív vizsgálatok

Ötvenhárom beteg szövettanilag igazolt ic. tumor műtétjét követően került vizsgálatra (két betegnél preoperatív FDG-PET-vizsgálat is történt). A 31 HG

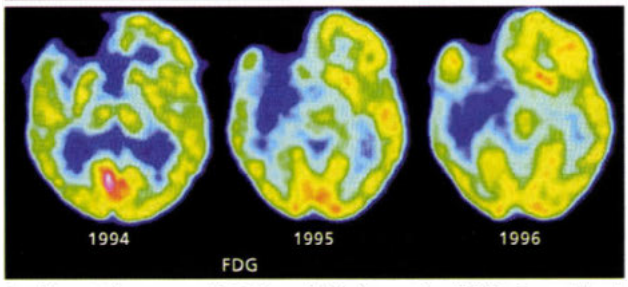
tumoros beteg műtéten és irradiáción esett át, közülük 7 beteg cytostaticus kezelésben is részesült. A 31 betegen összesen elvégzett 45 vizsgálat indikációja minden alkalommal a recidíva igazolása, illetve a residuum esetleges propagatiójának bizonyítása volt. Csak FDG-nyomjelzőt alkalmazva 11 alkalommal negatívnak bizonyult a PET-vizsgálat, 19 esetben pedig recidíva/residuum igazolódott. A csak MET-PET-vizsgálatok közül 6 alkalommal volt igazolható recidíva/residuum. Negatív vizsgálatunk nem volt. Annál a 3 betegnél, ahol kombinált vizsgálatok történtek, az 5 FDG-PET alapján nem lehetett egyértelműen eldönteni a recidíva/residuum meglétét. A MET-tel végzett vizsgálatok (4 db) ugyanakkor mindig pozitívnak bizonyultak.

A 22 LG tumoros betegünk 41 PET-vizsgálata közül 14 volt negatív. A 27 pozitív vizsgálat után 12 esetben nem történt klinikai beavatkozás, tekintettel az alacsony proliferációs aktivitásra és a beteg jó állapotára. Négy vizsgálatot követően irradiációt, 7 után cytostaticus kezelést, 4 után pedig újabb műtétet végeztünk. Az LG gliomás betegekben az FDG-PET-vizsgálat alkalmas – a biológiai aktivitásban észlelt változások detektálásával – a malignus transzformáció kimutatására *(2. ábra)*. Ha azonban a vizsgálat az egyébként epilepsziás beteg szubklinikus rohama során történik, úgy a tumoron belüli fokális hypermetabolismusból HG transzformációra lehet tévesen következtetni *(3. ábra)*, holott az FDG-hypermetabolismus epileptogen aktivitást is jelenthet (3).

A HG tumoroknál az esetek döntő többségében a recidívára utaló tünet megjelenésétől számított 1–2 éven belül a beteg meghalt, függetlenül attól, hogy a PET-lelet pozitív vagy negatív volt. Egy lymphomás és egy paragangliomás beteg azonban ma is él több mint 6 évvel az után, hogy FDG-PET-vizsgálata hypermetabolicus recidívát igazolt. Az alacsony grádusú tumorok csoportjában 3 beteg halt meg 3 éven belül, többségük azonban a tumor igazolásától számítva legalább 5 éve él.



2. ábra: Operált, irradiált, recidív opticus glioma transzaxiális síkú FDG- és MET-PET-képei. Mindkét vizsgálattal hypermetabolicusnak bizonyult a daganat



3. ábra: A beteget 1987-ben jobb frontalis, WHO 2. grádusú oligoastrocytoma miatt operáltuk. 1994-ben temporalis epilepsziás rosszullétek miatt FDG-PET-tel vizsgáltuk. Az 1995-ben és 1996-ban végzett kontrollvizsgálat frontotemporalisan terjedő recidív tumort véleményezett a temporalis rész hypermetabolismusa alapján. A rosszullétek gyakoribbá válását követően temporalis tumorresectio történt, mely után a beteg rohammentessé vált. A szövettani vizsgálat eredménye teljesen megegyezett az 1987-ben elvégzettével. A beteg jelenleg panasz- és tünetmentes

Összegzés

1994 óta a pozitronemissziós tomográfia a hazai neuroonkológiai ellátás szerves részét képezi. Segítségével országszerte számos beteg vizsgálata a fejlett ipari országokban elfogadott standard szerint történik, illetve a további kezelés a vizsgálatokból nyert információknak megfelelően folytatódik.

Ha az agydaganat bizonytalan diagnózisa miatt indikált a PET-vizsgálat, tapasztalataink szerint elsősorban metionin jelzőanyaggal végzett leképezés célszerű, mivel a LG tumorokban magasabb a fehérje-anyagcsere intenzitása, mint a normális agyszövetben (9). Pozitív vagy bizonytalan MET-PET-lelet alapján indokolt az FDG-PET-vizsgálat is. Amennyiben az egyéb neuroradiológiai képalkotó eljárásokkal a tumor diagnózisa biztosnak látszik, úgy LG daganat gyanúja esetén kettős tracerrel végzett PET indokolt. A metioninos vizsgálat a pontos tumorhatár megállapításához, az FDG-akkumuláció mértéke pedig a grádus(eloszlás) megítéléséhez ad információt. Magas malignitású agydaganatoknál FDG-PET-vizsgálat javasolt a grádus preoperatív megítéléséhez, illetve heterogén anyagcseremintázat esetén az esetleges biopsia helyének meghatározásához. Posztoperatív esetekben, illetve ha a beteg irradiációban részesült, az esetleges necrosis és recidíva elkülönítéséhez HG tumorok eseteiben FDG-PET, LG daganatoknál pedig kettős tracerrel végzett PET-vizsgálat ajánlott. Alacsony grádusú tumor recidívájának igazolására csak a MET-PET alkalmas, ugyanakkor a grádus újbóli megítéléséhez az FDG-vizsgálattal való kiegészítés szükséges. Amennyiben az alkalmazott terápia hatásfokának nyomon követése a cél, a tumor grádusától függően célszerű megválasztani a nyomjelző anyagot. A neuroonkológiai PET-vizsgálatok értékelése és interpretációja során minden esetben szükséges a klinikum és az egyéb képalkotó vizsgálatok eredményeinek figyelembevétele is.

A tanulmány az ETT 04/605-200, az OTKA T 034918, valamint a DEOEC MEC 17/96 pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Bergström, M., Collins, V. P., Ehrin, E. és mtsai:* Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emssion tomography using [^{68}Ga] EDTA, [^{11}C] glucose, and [^{11}C] methionine. J. Comp. Assist Tomogr., 1983, 7, 1062-1066. – 2. *Bergström, M., Ericson, K., Hagenfeldt, L. és mtsai:* PET study of methionine accumulation in glioma and normal brain tissue: competi-

tion with branched chain amino acids. J. Comp Assist. Tomogr., 1987, *11*, 208-213. – 3. *Coleman, R. E., Hoffman, J. M., Hanson, M. W. és mtsai:* Clinical Application of PET for the evaluation of brain tumors. J. Nucl. Med., 1991, *32*, 616-622. – 4. *De Witte, O., Lefranc, F., Levivier, M. és mtsai:* FDG-PET as a prognostic factor in high-grade astrocytoma. J. Neuro-Oncol., 2000, *49*, 157-163. – 5. *DeAngelis, L. M.:* Brain tumors. N. Eng. J. Med., 2001, *344*, 114-123. – 6. *Di Chiro, G., Hatazawa, J., Katz, D. A. és mtsai:* Glucose utilization by intracranial meningiomas as an index of tumor aggressivity and probability of recurrence: a PET study. Radiology, 1987, *164*, 521-526. – 7. *DiChiro, G., Fulham, M. J.:* Virchow's shackles: can PET-FDG challange tumor histology? AJNR, 1993, *14*, 524-527. – 8. *Francavilla, T. L., Miletich, R. S., Di Chiro, G. és mtsai:* Positron emission tomography in the detection of malignant degeneration of low-grade gliomas. Neurosurgery, 1989, *24*, 1-5. – 9. *Galanis, E., Buckner, J. C., Novotny, P. és mtsai:* Efficacy of neuroradiological imaging, neurological examination, and symptom status in follow-up assessment of patients with high-grade gliomas. J. Neurosurg., 2000, *93*, 201-207. – 10. *Glantz, M. J., Hoffman, J. M., Coleman, R. E. és mtsai:* Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Ann. Neurol., 1991, *29*, 347-355. – 11. *Guthrie, B. L., Laws, E. R.:* Management of supratentorial low-grade gliomas. In Glioma. Principles and Practice in Neuro-Oncology. Szerk.: Karim, A. B., Laws, E. R. Springer, Berlin Heidelberg New York. 1991, 79-92. old. – 12. *Herholz, K., Wienhard, K., Heiss, W. D.:* Validity of PET studies in brain tumors. Cereb. Brain Metab. Rev., 1990, *2*, 240-265. – 13. *Herholz, K., Holzer, T., Bauer, B. és mtsai:* 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. Neurology, 1988, *50*, 1316-1322. – 14. *Kleihues, P., Cavanee, W. K.:* Pathology & genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press, 2000. – 15. *Macdonald, D. R.:* Low-grade gliomas, mixed gliomas and oligodendrogliomas. Semin. Oncol., 1994, *21*, 236-248. 16. *Maruyama, I., Sadato, N., Waki, A. és mtsai:* Hyperacute changes in glucose metabolism of brain tumors after stereotactic radiosurgery: a PET study. J. Nucl. Med., 1999, *40*, 1085-1090. – 17. *Patlak, C. S., Blasberg, R. G., Fenstermacher, J. D.:* Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. J. Cereb. Blood Flow. Metab., 1983, *3*, 1-7. – 18. *Pirotte, B., Goldman, S., Bidaut, L. M. és mtsai:* Use of positron emission tomography (PET) in stereotactic conditions for brain biopsy. Acta Neurochir. Wien, 1995, *134*, 79-82. – 19. *Planas, A. M., Kaschten, B., Sadzot, B. és mtsai:* In vivo incorporation of labeled methionine into proteins in brain tumors. In Developments in nuclear medicine: PET studies on amino acids metabolism and protein synthesis. Szerk.: Mazoyer, B. M, Heiss, W. D., Comar, D. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1993, 265-266. old. – 20. *Roelcke, U., Radü, E. W., von Ammon, K. és mtsai:* Alteration of blood-brain barrier in human brain tumors: Comparison of [^{18}F]-fluorodeoxyglucose, [^{11}C]-methionine and [^{82}Rubidium] using PET. J. Neurol. Sci., 1995, *132*, 20-27. – 21. *Roelcke, U., Radü, E. W., Ametamey, S. és mtsai:* Association of 82-rubidium and 11C-methionine uptake in brain tumors measured by positron emission tomography. J. Neuro-Oncol., 1996, *27*, 163-172. – 22. *Roelcke, U., Blasberg, R. G., von Ammon, K. és mtsai:* Dexamethasone treatment and plasma glucose levels: relevance for fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake measurements in gliomas. J. Nucl. Med., 1998, *39*, 879-884. – 23. *Roelcke, U., von Ammon, K., Haussmann, O. és mtsai:* Operated low grade astrocytomas: a long-term PET study on the effect of radiotherapy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1999, *66*, 644-647. – 24. *Roelcke, U., Leenders, K. L.:* PET in neuro-oncology. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 2001, *127*, 2-8. – 25. *Schlaier, J., Fellner, C., Schwerdtner, J. és mtsai:* The quality of functional MR images in patients with brain tumors: influences of neurological disorders and tumor location. Comput. Med. Imaging. Graph., 1999, *23*, 259-265. – 26. *Scott, J. N., Rewcastle, N. B., Brasher, P. M. A. és mtsai:* Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. Ann. Neurol., 1999, *46*, 183-188. – 27. *Thiel, A., Pietrzyk, U., Sturm, V. és mtsai:* Enhanced accuracy in differential diagnosis of radiation necrosis by positron emission tomography-magnetic resonance imaging coregistration: technical case report. Neurosurgery, 2000, *46*, 232-234. – 28. *Valk, P. E., Budinger, T. F., Levin, V. A. és mtsai:* PET of malignant cerebral tumors after interstitial brachytherapy: demonstration of metabolic activity and correlation with clinical outcome. J. Neurosurg., 1988, *69*, 830-838. – 29. *Voges, J., Herholz, K., Holzer, T. és mtsai:* ^{11}C-methionine and ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a tool for diagnosis of cerebral glioma and monitoring after brachytherapy with ^{125}I seeds. Stereotact. Funct. Neurosurg., 1997, *69*, 129-135. – 30. *Wienhard, K., Herholz, K., Coenen, H. H. és mtsai:* Increased amino acid transport measured by PET of L-(2-18F)Fluorotyrosine. J. Nucl. Med., 1991, *32*, 1338-1346. – 31. *Wise, R., Chollet, F., Hadar, U. és mtsai:* Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. Brain, 1991, *114*, 1803-1817. – 32. *Young, H., Baum, R., Cremenius, U. és mtsai:* Measurement of clinical and subclinical tumour response using [^{18}F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and EORTC Recommendations. Position paper. Eur. J. Cancer, 1999, *35*, 1773-1782.

(Novák László dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: lnovak@jaguar.dote.hu)

Klinikai pozitronemissziós tomográfia: agyi PET-vizsgálatok

Borbély Katalin dr.

Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet, Nukleáris Medicina Osztály, Budapest
(igazgató: Nyáry István dr.)

A PET az élettani folyamatokat molekuláris szinten jeleníti meg, így a különböző élettani funkciókat, mint az agyi véráramlás, szöveti perfusio, glükóz- és oxigénfelhasználás, receptorkötődés, kvantitatív módon méri. A PET, ellentétben a morfológiai megjelenítést szolgáló CT- és MR-technikákkal, funkciózavar esetén informál a biokémiai és fiziológiai változásokról. A klinikai PET növeli a diagnosztikai megbízhatóságot, segíti a terápiaválasztást és gazdaságosabbá teszi a betegellátást, ezért indikációs területe jelentősen kibővült az utóbbi időben.

Kulcsszavak: pozitronemissziós tomográfia (PET), agyi képalkotás, intracranialis laesiók

Clinical positron emission tomography: brain imaging. PET produces images of physiological functions at molecular level which can be used to measure different vital processes, including blood flow and perfusion, glucose metabolism, oxygen utilization and receptor-ligand binding rates. Unlike anatomical imaging modalities, such as CT and MR, PET allows for the assessment of biochemical and physiological changes related to any function. Recently, the clinical indications for PET have increased dramatically. PET can reduce the overall cost of medical care, because it increases the certainty of diagnosis and clinical stage of disease, and therefore eliminates the expense of unnecessary testing or treatment.

Key words: positron emission tomography (PET), brain imaging, intracranial lesions

A PET-vizsgálat az elmúlt években széles körben beépült a klinikai diagnosztika algoritmusába, költséghatékonysági tanulmányokban bizonyított vizsgálati protokollokkal működik. Jól kidolgozott és behatárolt mindazon diagnosztikai kérdések köre, amelyekre jelenleg PET-tel tudunk a legmegbízhatóbb választ adni. A debreceni PET Centrum első volt az Elbától keletre, és működtetése úttörő jellegűnek bizonyult, mivel – eltérően a nyugati példáktól – a társadalombiztosítás a PET-vizsgálatokat finanszírozásra azonnal befogadta, jelezve, hogy helyet kapott a klinikai diagnosztikai eljárások között. 1994-ben, a PET-vizsgálatok indításakor, a Népjóléti Minisztérium létrehozta a PET Vizsgálatok Koordinációját Végző Szakmaközi Bizottságot, amely szigorú szakmai elvek alapján biztosítja, hogy az ország egész területéről beérkező kérések azonos szakmai szempontokat figyelembe véve kerüljenek elbírálásra, és a betegek minél előbb kerüljenek vizsgálatra (6). Megjegyzendő, hogy a Bizottsághoz már kezdettől jóval több jogos kérvény fut be, mint amennyi a hazai PET-kapacitás.

Eredmények

Neuropszichiátriai indikációjú vizsgálatokban mérhető az agyi regionális szöveti véráramlás (CBF), vértérfogat (CBV), a regionális oxigén- és glükózfelhasználás, fehérjeszintézis, szöveti pH, receptoraktivitás stb. (6).

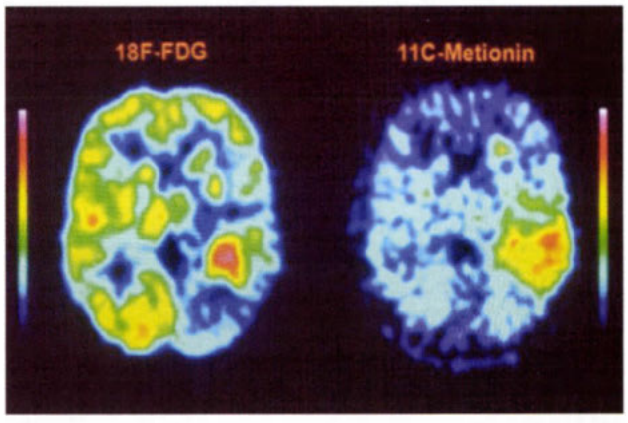
Az intracranialis laesiók diagnosztikájára és követésére használt rutin eljárások a számítógépes tomográfia (CT) és mágneses rezonancia (MR). Mindkét technika kitűnően mutatja a szövetek morfológiáját, kontrasztanyag felhasználásával segítik a differenciáldiagnózist, de nem mindig eredményesek a laesiók elkülönítésében, a tumorok biológiai magatartásának meghatározásában. Problémát jelenthet a daganatok pontos határának megállapítása, műtéti beavatkozást és/vagy sugárterápiát követően a recidív tumor elkülönítése a posztirradiációs és/vagy chemonecrosistól. Az elsődleges intracranialis daganatok a halálokok 1,2%-át jelentik, amelyeknek több, mint 50%-át a *gliomák* képezik. A terápiás stratégia kialakításában alapvető fontosságú a tumorok malignitásának meghatározása (3, 6, 9–11). Az agresszív gliomák annak ellenére, hogy hisztológiailag malignusak, nem azonos mértékben progrediálnak, ezért a hisztológiai adatok ismerete nem mindig elengendő. A szövetminta hisztológiai vizsgálatának eredménye a mintavétel helyének szoros függvénye, nem biztos, hogy a tumor malignus, illetve legmalignusabb részéből származik. A gliomák malignitási fokának a kontrasztanyag-halmozás nem érzékeny jelzője, mivel jelenléte a vér-agy gát károsodására utal, amely egyéb patológiás folyamatban is fennáll.

Napjainkban két technológia segítségével jutunk biológiai információhoz, az MRS- (MR-spektroszkópia) és PET-eljárásokkal *(1. ábra)*. Az MRS a szöveti metabolitok koncentrációjáról ad felvilágosítást, PET-vizsgálatokkal a szöveti metabolizmus kinetikáját is mérhetjük (3). Az MRS alkalmazása, hasznos klinikai információtartalma ellenére, mind a mai napig limitált.

Di Chiro és munkatársai elsőként igazolták, hogy [^{18}F]-dezoxi-D-glükóz (FDG) PET-módszerrel a magas és alacsony malignitási fokot mutató daganatok megbízhatóan elkülöníthetők (9). A glükózfelhasználás csúcsát mérve a tumorok területében, szignifikánsan magasabb értékeket találtak a magasabb grádusú tumorokban, mint a benignus formákban. A módszerrel a daganatok malignus transzformációja is detektálható.

Di Chiro és Patronas elsőként mutatták be a posztirradiációs necrosis és tumor elkülönítését FDG-PET-módszerrel; a necroticus, halott szövetben a glükózmetabolizmus szintjének kifejezett csökkenését regisztrálták, ellentétben az élő tumorszövet glükózfelhasználási szintjével (11). A PET a legmegbízhatóbb módszere a recidív tumor és posztirradiációs, illetve chemonecrosis elkülönítésének.

A tumorsejt aminosav-transzportjának követése PET-módszerrel fontos a tumorok diagnosztikájában (10). A [^{11}C]-metionin- (MET-) halmozás élő tumorsejtre utal *(1. ábra)*, de nem alkalmas a különböző tumorok növekedési rátájának, malignitásának meghatározására. A MET-PET-vizsgálatok fontosak a daganatok pontos körülhatárolásában, különösen a benignus tumorok határainak pontos megjelölésében, valamint a tumorok és nem tumorok differenciálásában (6, 10).



1. ábra: [^{18}F]-FDG és [^{11}C]-metionin transzverzális PET-képek. Malignus gliomára utaló intenzív, heterogén [^{18}F]-FDG-felvétel bal oldalon temporalisan; a [^{11}C]-metionin-aktivitás jól körülhatárolja a tumorszövetet

A *meningeomák* az intracranialis tumorok kb. 14%-át teszik ki. Általánosságban benignus daganatként elfogadott laesiók, amelyek sebészi beavatkozással gyógyíthatók. A meningeomák esetenként lehetnek malignusak: a hisztológiailag benignus formák 29%-a recidívál, az intracranialis áttétet adó meningeomák több mint 50%-a eredetileg benignus

Rövidítések: CBF = cerebral blood flow (agyi vérátáramlás); CBV = cerebral blood volume (agyi vértérfogat)

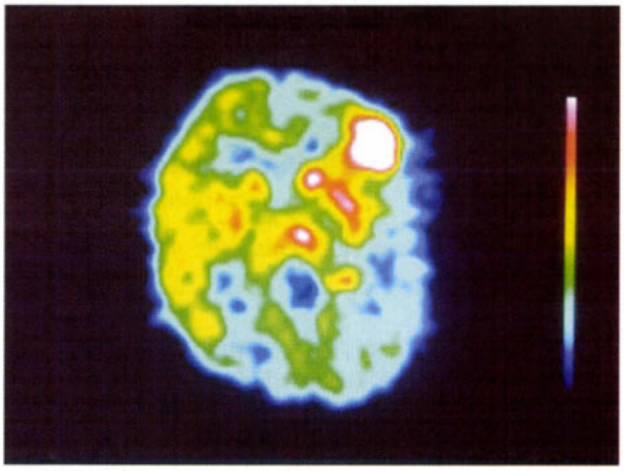
formából eredt. *Di Chiro és munkatársai* jelentősen alacsonyabb glükózfelvételt találtak azokban a tumorokban, amelyek növekedési és kiújulási tendenciája elmaradt a malignus típusú tumoroktól. A *hypophysis micro- és macroadenomái* ugyancsak különböző metabolikus szintet mutatnak FDG-PET-módszerrel. A glükózmetabolizmus-szint jól korrelál a daganatok növekedési képességével, de nem utal a tumor hormonszekréciójára.

Borbély és munkatársai elsőként igazolták *cranialis és spinalis schwannomákban* az FDG-PET-módszer diagnosztikai és prognosztikai hasznát. Az FDG-felvétel a tumorok biológiai magatartásával szoros korrelációt mutat. A módszer segítségével a tumorok agresszivitása és recidívakészsége felmérhető (2).

A gamma-kés radiosebészetben a FDG-PET-módszer nélkülözhetetlen, meghaladja a CT-és MR-technikák szenzitivitását a *metastasisok*, reziduális, illetve recidív tumorok és posztirradiációs necrosis elkülönítésében. A tumoros és nem tumoros laesiók differenciálásában a MET-PET-vizsgálatok ugyancsak fontosak (6, 10).

Terápiarezisztens fokális epilepsziában az egyetlen ígéretes terápiás megoldást nyújtó epilepsziasebészet eredményességének feltétele az epileptogen area pontos lokalizálása. A CT- és MR-vizsgálatok megbízhatóan informálnak a morfológiai elváltozásokról, de közel 20%-ban nem mutatnak eltérést. A morfológiai elváltozások nem feltétlenül korrelálnak a rohamok kiváltásáért felelős agyi területtel. A skalpelektródákkal történő lokalizálás kb. 50%-ban vezet pontos diagnózishoz. A betegek nagy része mély elektróda beültetések alanya, amely invazív eljárás és szövődményekkel járhat.

A PET-módszer a preoperatív kivizsgálás fontos eleme. A PET metabolikus térkép szenzitivitása magas, receptor PET-vizsgálatokkal kombinálva elérheti a 95%-os megbízhatóságot. Az epileptogen fókuszban interictalis PET-vizsgálat során csökkent glükózmetabolizmust (hypometabolismust), illetve csökkent receptoraktivitást látunk, míg ictalis vizsgálat során hiperfunkcióval találkozunk *(2. ábra)* (1, 6).

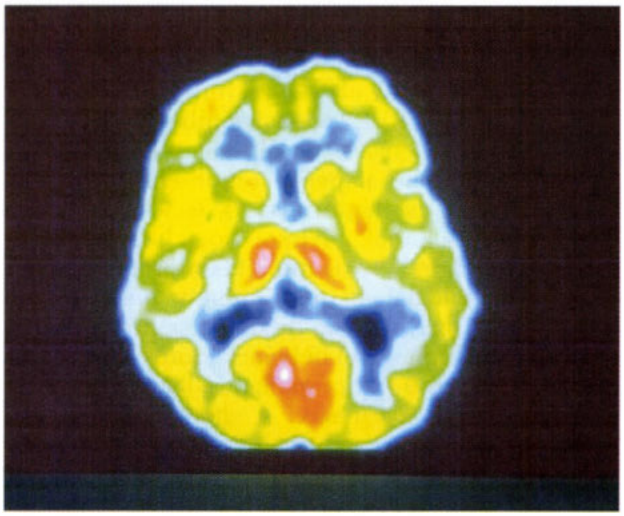


2. ábra: [^{18}F]-FDG transzverzális PET-kép. Hypermetabolismus bal oldalon frontalisan, az epileptogen areaban

Mozgászavarok. A klinikai tünetek alapján Parkinson-kórnak tartott esetek 20–25%-a nem Parkinson-kór, hanem egyéb neuropatológiai megbetegedés, beleértve a multiszisztémás atrophiát, progreszszív supranuclearis bénulást vagy a basalis ganglionok más betegségé. Parkinson-kórosnak diagnosztizált betegek egy része hosszú távon szegényesen vagy nem reagál L-DOPA kezelésre és 67–70%-ban olyan tünetek jelennek meg, amelyek egyéb basalis ganglion betegségre utalnak. Megbízható differenciáldiagnosztikával számos beteg esetében elkerülhetővé válhatna a hosszú távú hatástalan gyógyszeres kezelés az ismert mellékhatásokkal.

A mozgászavarok diagnosztikájában, a dopaminturnover, a prae- és postsynapticus dopamin-D_2- és egyéb receptorok mérésében, a betegek optimális terápiájának megválasztásában, a Parkinson-sebészetben az implantátumok posztoperatív követésében a különböző farmakonokkal végzett receptor-, illetve anyagcsere-vizsgálatok új korszakot nyitottak (6, 7, 8). Parkinson-kór korai stádiumában azokban a betegekben, akikben a tünetek unilateralisak vagy aszimmetrikusak, a PET-glükózanyagcsere-térkép hypermetabolismust mutat a klinikai tünetekkel ellenoldali nucleus lenticularisban *(3. ábra)* (7). [^{18}F]-DOPA (praesynapticus D_2-receptoraktivitás) és [^{11}C]-racloprid PET (postsynapticus D_2-receptoraktivitás) mérések Parkinson-kórban szenvedő betegekben postsynapticus dopamin-D_2-receptor up-regulációt mutattak, csökkent praesynapticus DOPA-felvétel mellett. Azokban a betegekben, akikben nem ezeket az eltéréseket találták – a prae- és postsynapticus receptorkötésben is csökkenést tapasztaltak – a későbbiekben egyéb basalis ganglion betegséget diagnosztizáltak.

Demenciák. A demencia szindrómák hátterében különböző okok állhatnak (degeneratív, vascularis, traumás, tumoros, fertőzéses, gyulladásos, toxikus, metabolikus, hydrocephalus, különböző pszichiátriai megbetegedések).



3. ábra: [^{18}F]-FDG transzverzális PET-kép. Hypermetabolismus bal oldalon a nucleus lenticularisban és mindkét thalamusban. Parkinson-kór korai stádiuma, klinikailag jobb oldali Parkinson-tünetek

Az emissziós CT-vizsgálatok (PET- és SPECT-módszer) jellegzetes eltéréseket mutatnak a különböző demenciaformákban (6). Ezek a térképek jól korrelálnak a klinikummal, annak súlyossági fokával, a neuropszichológiai tesztekkel, amelyek etalonként szerepelnek a kognitív funkciók megítélésében. A demencia diagnosztizálása a korai stádiumban a legnehezebb. A PET segítséget nyújt: 1. a demenciák differenciáldiagnosztikájában, 2. a betegség korai felismerésében, 3. az agyi elváltozás kiterjedésének és súlyosságának felmérésében a betegkövetés különböző szakaszaiban, 4. a terápiás terv megválasztásában, 5. a klinikai tünetek hátterében az ingerületátviteli rendszer érintettségének felmérésében, 6. új terápiás beavatkozások hatásának felmérésében, 7. a prognózis megítélésében. Az Alzheimer-demencia (AD) a temporalis és hátsó parietalis kérgi régiók (kétoldali, de nem mindig szimmetrikus) elváltozásaival kezdődnek. A frontotemporalis demenciák (FTD) jellegzetes, kétoldali és zömében szimmetrikus funkciócsökkenést mutatnak a frontalis lebenyben, egy- vagy kétoldali temporalis érintettséggel társulva. Vascularis demenciák esetében az agyi perfusiós térkép deficitjei respektálják a nagyérellátási területeket (5). Basalis ganglion degenerációban a receptorvizsgálatok segítenek az elkülönítésben (6). Fontos az időskori demencia és depresszió elkülönítése. Depresszióban csökkent vérátáramlás látható a frontalis lebenyben és részben temporalisan, a perfusiós deficitek kevésbé kifejezettek, mint a FTD-ban. A normotensiós hydrocephalus felismerése és elkülönítése ugyancsak fontos, mivel gyógyítható demenciatüneteket okoz.

Agyérbetegségekben is a metabolikus eltéréseket a PET korábban és érzékenyebben kimutatja, mint ahogy arra a CT vagy MRI alapján következtetni lehet (4, 5). Az agyi vérátáramlás (CBF) ismerete önmagában nem elegendő a szövetek életképességének megítélésében. Ennek legmegbízhatóbb mutatója az oxigénfelhasználás, amely ^{15}O inhalációs módszerrel mérhető. Maximális vasodilatatiót követően, bármilyen fokú perfusiós nyomáscsökkenés a véráramlás/vértérfogat hányados arányos csökkenését idézi elő. A kórosan alacsony CBF jelenségét, fokozott regionális vértérfogatértékekkel és fokozott oxigénextrakciós frakció szinttel „misery perfusion" jelenségnek nevezik, a stroke kialakulásának figyelmeztető jele. „Misery perfusion"-t mutató szövetekben megvan a potenciális lehetőség a gyógyulásra necrosis nélkül.

Azok a betegek a legveszélyeztetettebbek, akik maximális regionális vasodilatatiós és oxigénextrakciós értékekkel rendelkeznek. A legalacsonyabb CBF-értékek az infarktuszóna centrumában mérhetők, míg a határzóna felé haladva az áramlási értékek enyhén fokozódnak. Akut ischaemiát követően paradox módon fokozott CBF is regisztrálható (luxus perfusio).

Akut ischaemiában az érintett régiók glükózfelhasználása általában csökken. Akut és szubakut infarktusban a glükózfelhasználás az infarktus egyes területeiben fokozódhat. A krónikus, stabilizálódott infarktusokat csökkent oxigén- és glükózmetabolizmus jellemzi, ennek megfelelő CBF-csökkenéssel. A jelzett aminosavak és azok analógjai jól használhatók a stroke-ot követő ischaemiás következmény (fehérje-anyagcsere) kimutatására.

A *funkcionális felépülés* megbízhatóan előre jelezhető a PET-képek alapján. A közepes vagy súlyos fokú metabolikus elváltozás rossz prognózisra utal. A deaktivált idegpályák funkciószintje aktivációs vizsgálatokkal tesztelhető.

Aktivációs vizsgálatok. Agyműtétek vagy sugárterápia tervezéséhez fontos annak ismerete, hogy egy adott laesio hogyan viszonyul a funkcionálisan fontos agyterületekhez (pl. beszédközpont). Napjainkra a PET és a funkcionális MRI széleskörűen elfogadott, megbízható módszerei a különböző agyi funkciók megjelenítésének *(4. ábra)*. Aktivációs vizsgálatok során az idegrendszert működése közben aktiválják (pl. beszéltetés). A PET-képek interpretálásához úgy a klinikai, mint a morfológiai adatok (MR, CT) szükségesek.

A PET-módszert a műszerek folyamatos tökéletesítése és a radiofarmakonok állandó fejlesztésének széleskörű lehetőségei az agy funkcionális nem invazív vizsgálatának arany etalonjává tették.

IRODALOM: 1. *Balogh A., Borbély K., Czirják S. és mtsai:* Tapasztalataink a temporalis epilepsziás betegek műtéti kezelésével – többközpontú vizsgálat. Clin.Neurosci./Ideggy. Szle., 1997, *50,* 221-232. – 2. *Borbély, K., Fulham, M. J., Brooks, R. A. és mtsa:* PET-Fluorodeoxyglucose of cranial and spinal neuromas. J. Nucl. Med., 1992, *33,* 1931-1934. – 3. *Borbély K.:* Gliomák a többmodelles diagnosztika tükrében. Clin. Neurosci./Ideggy. Szle., 1994, *47,* 308-316. – 4. *Borbely, K., Valavanis, A., von Schulthess, G. K. és mtsai:* Assessment of Glucose Metabolic Changes Associated with Cerebral Arteriovenous Malformation Before and After Transarterial Embolization using 18-Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography. Int. J. Neuroradiol., 1997, *3,* 218-223. – 5. *Borbély K.:* Az emissziós komputertomográfia (SPECT, PET) szerepe a stroke-betegek ellátásában. Agyérbetegségek, 1998, *3,* 3-8. – 6. *Borbély K.:* A pozitron emissziós tomográfia helye a korszerű betegvezetésben. Orv. Hetil., 1999, *140,* 171-178. – 7. *Borbély, K., Brooks, R. A., Jacob, P. és mtsa:* Positron emission tomography 18F-Deoxyglucose studies of cerebral metabolism in asymmetric parkinsonism. Int. J. Neuroradiol., 1999, *5,* 38-42. – 8. *Borbély, K., Brooks, R. A., Wong, D. F. és mtsai:* NMSP binding to dopamine and serotonin receptors in MPTP-induced parkinsonism: relation to dopa therapy. Acta Neurol. Scand., 1999, *100,* 42-52. – 9. *Di Chiro, G., DeLaPaz, R. L., Brooks, R. A és mtsai:* Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. Neurology, 1982, *32,* 1323-1329. – 10. *Ericson, K., Lilja, A., Bergstrom, M. és mtsai:* Positron emission tomography with 11-C-methyl-L-methionine, 11-C-D-glucose, and 68-Ga-EDTA in supratentorial tumors. J. Comput. Assist. Tomogr., 1985, *9,* 683-689. – 11. *Patronas, N. J., Di Chiro, G., Brooks, R. A és mtsai:* Work in progress: [18F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. Radiology, 1982, *144,* 885-889.

(Borbély Katalin dr., *Budapest,* Amerikai út 57. 1145
e-mail: borbkat@ethernet5.oiti.hu)

A PET helye az epilepsziás agyi működészavar meghatározásában

Halász Péter dr.[1], Neuwirth Magdolna dr.[2], Mikecz Pál dr.[3], Szakáll Szabolcs dr. jr.[3], Emri Miklós dr.[3], Zelei Zsolt dr.[1] és Trón Lajos dr.[3,4]

Semmelweis Egyetem, Budapest, Neurológiai Tanszék és OPNI Epilepszia Centrum (tanszékvezető: Halász Péter dr.)[1]
Bethesda Református Gyermekkórház, Neurológiai Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Neuwirth Magdolna dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[3]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[4]

Jelenleg még nem tisztázott, hogy parciális epilepsziákban milyen patofiziológiai tényezők játszanak szerepet a működészavarral összefüggésben észlelhető hypometabolismus kiterjedésében. A strukturális laesiók mellett maguknak a rohamoknak a szerepe, a deafferentatio, illetve gátló mechanizmusok jönnek leginkább szóba. Az epilepsziás működészavar területén a benzodiazepin-receptorok száma, illetve igénybevehetőségük is csökken. Klinikai vagy szubklinikai elektromos rohamjelenségek idején körülírt hypermetabolismus is jelentkezhet. Temporalis lebeny epilepsziában a PET-tel észlelt kétoldali érintettség a szerzők által végzett műtét előtti vizsgálatok szerint nagyobb arányban mutatkozott jobb oldali rohamindulás mellett. Példákkal illusztrálják a PET lokalizáló szerepét extratemporalis epilepsziák esetében a háttér-megbetegedés kiterjedésének tisztázásában és az agyaktiválásos PET-módszer használatát a beszédfunkciók hemisphaerialis térképezésében. Vizsgálták a hippocampalis sclerosis szerepét a temporalis hypometabolismus kialakulásában, valamint a rohamok által érintett terület és az azzal összefüggésbe hozható kognitív deficitek jellegzetességeit.

Kulcsszavak: epilepsziás működészavar, FDG-PET, hypometabolismus, epilepsziás roham, szubklinikus elektromos kisüléssorozatok, hypermetabolismus, flumazenil-PET, pacemaker area, műtét előtti kivizsgálás

The role of PET in the investigation of epileptic functional disorders. Systematic research is needed to evaluate the exact role of pathological factors in the determination of the extension of the hypometabolic area in partial epileptic patients. Together with structural damage, previous seizures, deafferentation and inhibitory mechanisms may contribute to the functional disorders. Benzodiazepine receptor studies showed that the density and binding ability of these receptors decreased in the area of epileptic functional disorder. Circumscribed hypermetabolism may appear during epileptic seizures or even more electrical discharges. The authors' PET studies aimed at presurgical evaluation showed that bilateral temporal hypometabolism occured more frequently with right-sided seizure start. FDG-PET supported the localization of the pacemaker area both in temporal lobe epilepsies and in extratemporal epilepsies. This method proved instrumental in delineating the extension of the background pathology, too. The authors also demonstrated the strength of PET brain activation in mapping the hemispheric distribution of speech functions required in the planning of surgical interventions. The role of hippocampal sclerosis in temporal lobe hypometabolism was investigated and a short account is given of the observations relating to the relationship of hypermetabolism due to subclinical epileptic discharges and cognitive deficit symptoms.

Key words: epileptic functional disorder, FDG-PET, hypometabolism, seizures, epileptic electrical discharges, hypermetabolism, flumazenil-PET, pacemaker area, presurgical evaluation

A kilencvenes évek közepétől kezdve bebizonyosodott, hogy parciális epilepsziákban az epilepsziás működészavar (EMZ) területén az FDG-PET általában kiterjedt hypometabolismust (HYM) [temporalis lebeny epilepsziában (TLE) ez a betegek 60–90%-ában valósul meg], az [^{15}O]-butanol-PET pedig hypoperfusiót mutat a rohamok közötti időszakban, míg a roham alatt jelentős lokális hypermetabolismus (HRM) és hyperperfusio jelentkezik a roham által érintett területen (2–5). Ez megnyitotta az utat a PET diagnosztikai felhasználásához az EMZ lokalizálásában. Kiderült, hogy a HYM, illetve hypoperfusio kiterjedtebb, mint az MRI-vel kimutatható strukturális laesio. Később, különösen TLE-ben, a flumazenillel végzett benzodiazepin- (BZD-) receptor PET-vizsgálatokkal sokkal kisebb kiterjedésű és a rohamokat generáló pacemaker areával jobb összefüggést mutató, csökkent kötődésű területeket találtak, amelyek nem voltak azonosak sem a laesiós területekkel, sem a szövettani sejtkárosodás területével (6, 8, 9). Ez egyúttal azt is jelenti, hogy az EMZ területén a BZD-receptorok sűrűsége csökkent, illetve azok kevésbé hozzáférhetőek a specifikus agonista ligand számára. Hasonló viszonyokat találtak TLE-ben az opiátreceptorokra vonatkozólag is.

Az EMZ-val kapcsolatos HYM eredete jelenleg nem tekinthető tisztázottnak. Az epileptogen laesio

Rövidítések: EMZ = epilepsziás működészavar; HYM = hypometabolismus; HRM = hypermetabolismus; TLE = temporalis lebeny epilepszia; BZD = benzodiazepin; HS = hippocampalis sclerosis, ETLE = extratemporalis epilepszia; jo = jobb oldali; bo = bal oldali, ko = kétoldali

1. táblázat: A rohamindulás oldalisága és a PET-eltérés lokalizációjának összefüggése TLE-ban (32 beteg)

PET-hypometabolismus	Kétoldali rohamindulás EEG- és MRI-adatok alapján	Jobb oldali rohamindulás EEG- és MRI-adatok alapján	Bal oldali rohamindulás EEG- és MRI-adatok alapján
Kétoldali	6	10	5
Jobb oldali	2	1	0
Bal oldali	0	0	8
Összesen	8	11	13

okozta, MRI-vel kimutatható laesióhoz viszonyítva a HYM kiterjedtebb, és olyankor is látjuk, amikor laesiót nem tudunk kimutatni. Felmerült, hogy a HYM-terület deafferentált vagy gátolt lenne, de az sem kizárható, hogy a rohamok után tartósan észlelhető HRM-t követő (rebound) HYM-t látjuk. Utóbbi esetben ez a jelenség az előző rohamtól eltelt idővel változna (7, 9). Vannak ezt a lehetőséget alátámasztó adatok, de azok nem bizonyító erejűek, mivel még nem történtek ismételt PET-vizsgálatok eléggé szisztematikus és kontrollált formában az időközben zajló rohamok regisztrálásával.

Szemben a SPECT-módszer lehetőségeivel, ictalis PET-vizsgálatokra csak alkalomszerűen kerülhet sor a tracerfelvétel lassúsága miatt. Előfordul, hogy az EMZ területén a várt HYM helyett intenzív HRM jelenik meg. Ilyenkor gyakran tisztázható, hogy a PET-vizsgálat idején roham zajlott, máskor csak feltételezzük, hogy a roham után elhúzódó HRM-t detektáljuk, anélkül, hogy a rohamról tudomásunk lenne. HRM-t látunk olyan esetekben is, mikor ugyan klinikai roham nincsen, de az adott területen intenzív epileptiform kisülések zajlanak, és az ezekkel járó fokozott energiaigény is képes HRM-t létrehozni (1).

Az utóbbi években a PET-eltérések pontosabb lokalizálását és az egyéb képalkotó eljárásokkal nyert leletekkel való összevetését nagymértékben elősegítik a képfúziós programok, melyek segítségével a PET- (és SPECT-) képeket ugyanazon betegről készült MRI-képekkel egyidejűleg vizsgálhatjuk. Ezzel a funkcionális képalkotók előnyeit párosíthatjuk az MRI nyújtotta anatómiai pontossággal. További előnye ezeknek az eljárásoknak, hogy az EMZ területének meghatározásához lehetővé teszik a különböző funkcionális jellegzetességeket kijelző módszerek eredményeinek egyidejű felhasználását.

A debreceni PET Centrumban eddig mintegy 200–250 epilepsziás beteg vizsgálata történt az ország különböző ideggyógyászati intézményeiből. Az alábbiakban a Bethesda Református Gyermekkórház Neurológiai Osztály és az OPNI Epilepszia Centrum elsősorban műtét előtti kivizsgálás kapcsán szerzett tapasztalatairól számolunk be.

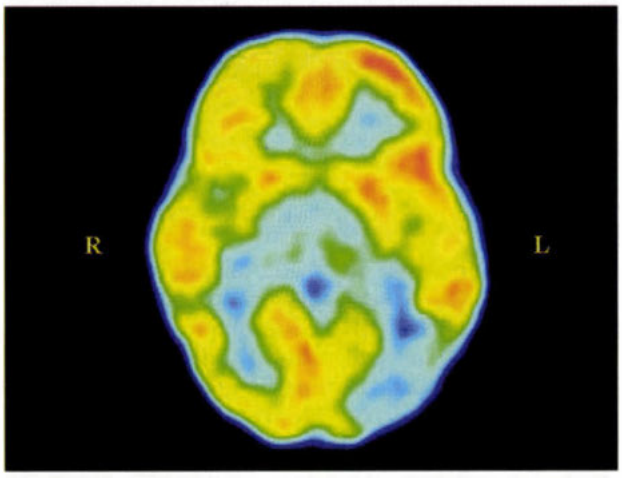
A kétoldali bevontság vizsgálata temporalis lebeny epilepsziában

Számos adat bizonyítja, hogy TLE-ban az EMZ kétoldali. Vitatott kérdés, hogy már eleve bilateralis károsodásról van-e szó, vagy az először unilateralis EMZ másodlagos epileptogenesis (kindling mechanizmus) útján vonja be az ellenoldalt. Mindenesetre a műtét előtti kivizsgálás során gyakran egyéb (elsősorban EEG és MRI) adatokból jól eldönthető, hogy melyik oldalt kell műteni (ugyanis a rohamok onnan indulnak ki), de meghatározandó, hogy milyen mértékű a másik oldal bevontsága, ami két szempontból is befolyásolhatja a beteg sorsát. Egyrészt, ha a másik oldalon a memóriafunkciók jelentősen károsodtak (ezt neuropszichológiai vizsgálati adatok mutathatják), a műtét súlyos memóriadeficitet eredményezhet, másrészt, ha az EMZ jelentős kétoldali bevontságot mutat, lehetséges, hogy a műtét után a rohamok az ellenoldalról kiindulva folytatódhatnak. A PET-képen kimutatható egy- vagy kétoldali HYM hozzájárulhat ennek a kérdésnek a megítéléséhez.

Harminckét betegünknél, akiket a rohamindulás oldalisága és a PET-HYM összefüggése szempontjából vizsgálhattunk, a 8 kétoldali rohamindulással (EEG- és MRI-adatok alapján) rendelkező betegből a PET-HYM 6 esetben volt kétoldali, míg a 11 jobb oldali rohamindulásúból 10-nél és a 13 bal oldali rohamindulásúból 5-nél volt kétoldali. A rohamindulás meghatározása az (ictalis) video-EEG (skalp-, vagy subduralis elvezetések) alapján történt. Ez azt mutatta, hogy a jobb oldalról induló rohamokkal jellemzett temporalis EMZ gyakrabban jár kétoldali PET-HYM-sal *(1. táblázat)*. Ugyanakkor a PET-HYM nem látszott a műtét rohammentesítő hatásával kapcsolatban negatív prognosztikai jelnek. A PET és a neuropszichológiai adatok az esetek 71%-ában egyeztek meg.

Az epilepsziás működészavar lokalizálása extratemporalis epilepsziában

A rohamindító pacemaker zóna és így a műtendő terület meghatározása sokkal nehezebb azokban az esetekben, amelyekben nincs MRI-vel kimutatható laesio. Ilyenkor, ha az ictalis EEG nem lokalizál kellőképpen – és ez sokszor csak beültetett subduralis elektródákkal történő vizsgálattól várható –, a PET-HYM területe fontos információt szolgáltathat az EMZ lokalizációját illetően. Frontalis epilepsziákban erre gyakran van szükség, mivel itt a skalp-EEG legtöbbször új roham alatt sem irányadó. A kisgyermekkori katasztrofális epilepsziák egy részében ez az egyedüli nyomravezető adat, amely lokalizációt szolgáltat, mert az EEG ilyenkor (pl. West- vagy Lennox–Gastaut-szindrómában) gyakran megtévesztő-

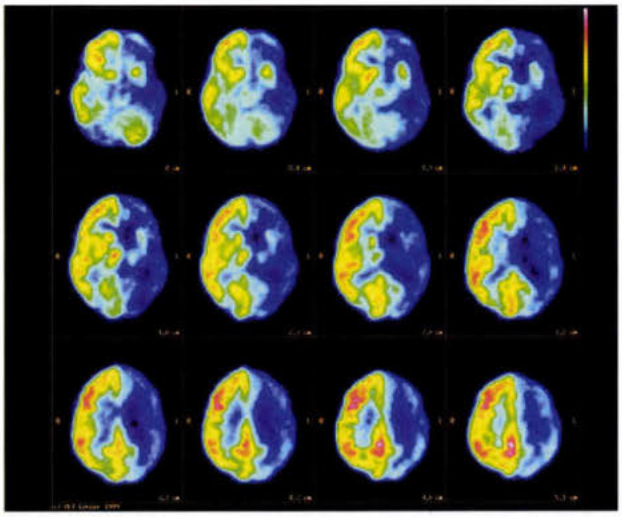


1. ábra: Bal occipitoparietalis FDG-hypometabolismus 3 éves gyermekben, aki West-szindrómás (hypsarrhythmia + infantilis spasmusok) volt csecsemőkorában. A corticalis dysplasiának bizonyult laesio resectiója után állapota lényegesen javult

en „pszeudogeneralizált". Egy ilyen esetben készült PET-felvételt mutatunk be az *1. ábrán.*

A háttér-megbetegedés kiterjedésének tisztázása

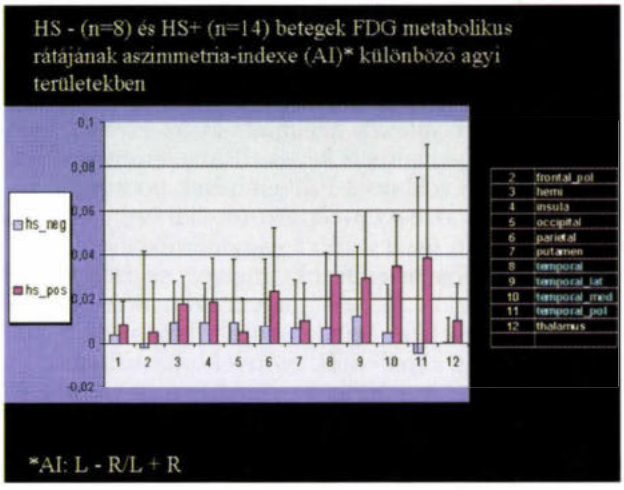
A műthetőség megítélése szempontjából fontos szempont, hogy az EMZ hátterében álló károsodás mennyire egygócú, illetve többgócú, vagy diffúzan kiterjedt. Például dysgenesisek esetében az MRI-n látható laesio nemegyszer csak a „jéghegy csúcsa", amelyet kiterjedtebb mikroszkópos és az MRI-n már nem mutatkozó, esetleg ugyancsak epileptogen terület övez. Az FDG-, de méginkább a flumazenil-PET alkalmas lehet, hogy ezt a potenciálisan epileptogen területet kimutassa. Rassmussen-szindrómában tapasztaltuk, hogy a PET-HYM jellegzetesen hemisphaerialis kiterjedésű. Ez a karakterisztikus mintázat más adatok mellett segítséget nyújt a diagnózis és a hemisphaerotomia indikációjának felállításához. Egy jellegzetes képet mutatunk be a *2. ábrán.*



2. ábra: Bal oldali, kiterjedt féltekei FDG-hypometabolismus Rassmussen-encephalitisben. A 13 éves gyermek állapota a bal oldali hemisphaerotomia után jelentősen javult

A hippocampalis sclerosis szerepe a temporalis lebeny epilepszia hypometabolismus kialakulásában

A hippocampus jellegzetes mintázatú sejtkárosodása és atrophiája, valamint sclerosisa (gliosisa) a TLE-betegeknél észlelt leggyakoribb (60–70%) MRI-lelet. Ugyanakkor temporalis PET-HYM észlelhető olyan betegeknél is, akiknél MRI-módszerekkel HS nem igazolható. A HS és a temporalis HYM összefüggése TLE-ben ma még tisztázatlan. Anyagunkban 14 HS pozitív és 8 HS negatív beteg féltekei HYM-ának kiterjedését és fokát hasonlítottuk össze *(3. ábra).* Ez a vizsgálat a HS pozitív betegeknél a HS negatív beteghez hasonlítva lényegesen nagyobb fokú és kiterjedtebb HYM-t mutatott.

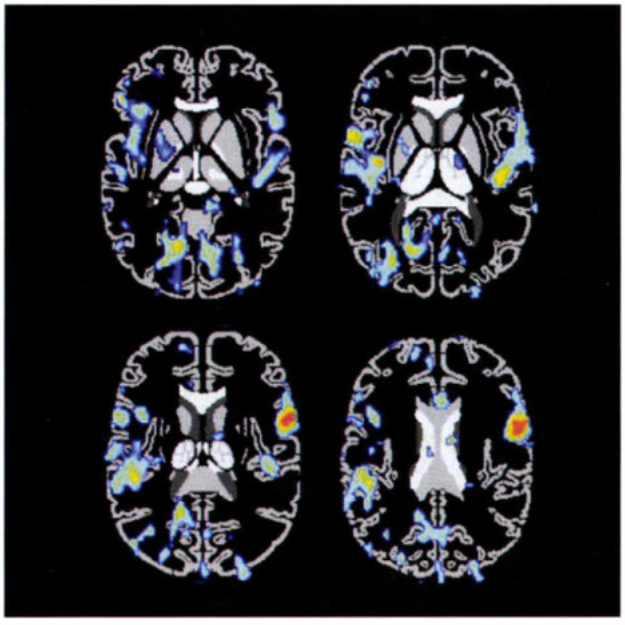


3. ábra: Hippocampalis sclerosist (HS) nem mutató (n = 8) és hippocampalis sclerosissal rendelkező (n = 14) betegek FDG-metabolikus rátájának aszimmetriaindexe (AI) különböző agyi területekben. A temporalis struktúrákban az aszimmetriaindex szignifikánsan nagyobb a HS pozitív betegekben, ami arra utal, hogy a temporalis hypometabolismus kialakításában a HS jelentős tényező lehet

A beszédfunkciók reprezentációjának vizsgálata a két féltekében

A műtét előtti kivizsgálás során viszonylag gyakran szükséges a beszédfunkció féltekei megoszlásának meghatározása. Különösen fontos ennek ismerete, ha a műtendő terület a fiziológiásan dominánsnak

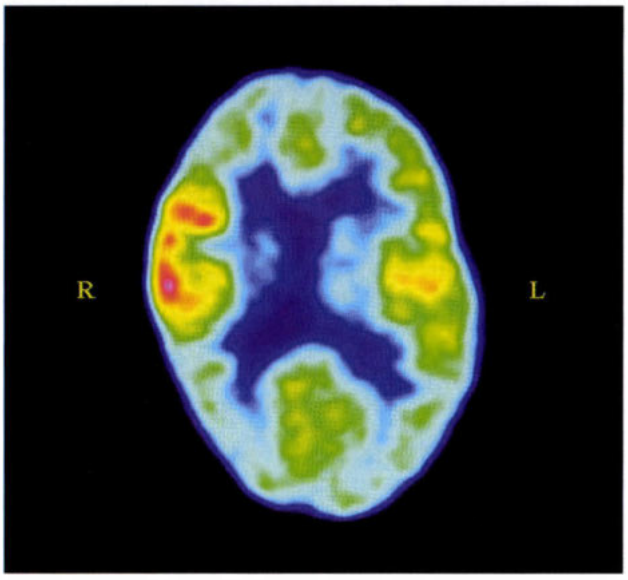
várható féltekében a beszédért felelős területekhez közel helyezkedik el. A korai gyermekkorban kialakuló laesiós epilepsziák esetében gyakran előfordul (ritkábban a laesióval nem járó esetekben is), hogy a beszédfunkció az ellenoldalra épül át, illetve nagyobb mértékben bilateralis reprezentációjúvá válik. Ez aláhúzza a beszédképzés lateralizációja vizsgálatának fontosságát, mert a fiziológiástól való igazolt eltérés sokszor tágabb teret nyújt a műtéti beavatkozás számára. Gyakorlatunkban a funkcionális [^{15}O]-butanol-PET-eljárás alkalmasnak bizonyul a beszédfunkciók térképezésére. Ez a módszer kiválthatja az invazív és a féltekei munkamegosztást csak durván, intrahemisphaerialis lokalizációs adatok nélkül mutató carotis Amytal- (Wada-) tesztet *(4. ábra)*.



4. ábra: [^{15}O]-butanol beszédaktivációs PET-vizsgálat gyermekkori indulású TLE-betegnél. Jól látszik a beszédfunkció kétoldali reprezentációja, vagyis a beszéd részleges átépülése az epilepsziás féltekéből

A lokális hypermetabolismus felhasználásának lehetősége az epilepsziás és a kognitív deficitek lokalizálásában

Azokban a szerencsés esetekben, amelyekben roham alatti FDG-PET-vizsgálat történt, a lelet (az ictalis SPECT analógiájára) felhasználható a roham által érintett terület lokalizálására. Még érdekesebbek azok az esetek, amelyekben az interictalis epileptiform *(5. ábra)* kisüléseknek megfelelően észlelhető a



5. ábra: Epilepsia partialis continua (bal oldali szájzugi rángások) 9 éves gyermekben, jellegzetes hypermetabolicus területtel a jobb frontocentralis operculumnak megfelelően

spike-kisüléseket generáló mező. Ilyen lelet esetén nagyon valószínű, hogy a kisülések a kognitív működéseket is negatívan befolyásolják. Ezzel kongruens az például, hogy a Landau–Kleffner-szindrómában észlelhető interictalis kisülések súlyos beszédzavarhoz vezetnek olyan esetekben, amikor azok PET-vizsgálattal kimutatható HRM-sal együtt lépnek fel. Az ilyen beszédzavar reverzíbilis, és a kisülések megszűntével párhuzamosan rendeződik.

IRODALOM: 1. *Chugani, H. T., Shewmon, D. A., Khanna S. és mtsai:* Interictal and postictal focal hypermetabolism on positron emission tomography. Pediatr. Neurol., 1993, *9*, 10-15. – 2. *Duncan, J. S.:* Imaging and epilepsy. Brain, 1997, *120*, 339-377. – 3. *Engel, J. Jr., Brown, W. J., Kuhl, D. E. és mtsai:* Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. Ann. Neurol., 1982, *12*, 518-528. – 4. *Gaillard, W. D., Bhatia, S., Bookheimer, S. Y. és mtsai:* FDG-PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy. Neurology, 1995, *45*, 123-126. – 5. *Henry, T. R., Babb, T. L., Engel, J. Jr. és mtsai:* Hippocampal neuronal loss and regional metabolism in temporal lobe epilepsy. Ann. Neurol., 1994, *36*, 925-927. – 6. *Juhász, Cs., Chugani, D. C., Muzik, O. és mtsai:* Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. Neurology, 2000, *55*, 825-834. – 7. *Leiderman, D. B., Albert, P., Balish, M. és mtsai:* The dynamics of metabolic change following sezures as measured by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F18. Arch. Neurol., 1994, *51*, 932-936. – 8. *Savic, I., Ingvar, M., Stone-Elander, S.:* Comparison of [^{11}C] flumazenil and [^{18}F]FDG as PET markers of epileptic foci. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1993, *56*, 615-621. – 9. *Savic, I., Altschuler, L., Baxter, L. és mtsai:* Is the pattern of regional hypometabolism in partial epilepsy determined by the type of last seizure before the PET scan? Epilepsia, 1995, *36*, 164.

(Halász Péter dr., *Budapest*, Hűvösvölgyi út 116. 1021
e-mail: halasz@opni.hu)

PET- és SPECT-vizsgálatok autista gyermekeken

Galuska László dr.[1], Szakáll Szabolcs jr. dr.[2], Emri Miklós dr.[2], Oláh Róza dr.[3], Varga József dr.[1], Garai Ildikó dr.[1], Kollár József dr.[4], Pataki István dr.[3] és Trón Lajos dr.[2, 5]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen (tanszékvezető: Galuska László dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
Kenézy Gyula Kórház és Rendelőintézet, Gyermekpszichiátriai Osztály, Debrecen (osztályvezető főorvos: Oláh Róza dr.)[3]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Radiológia Klinika, Debrecen (igazgató: Kollár József dr.)[4]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[5]

A szerzők 9 infantilis és 3 atípusos autizmusban szenvedő gyermek (átlagos életkor 9 év) éber állapotban végzett ^{99m}Tc-ECD-SPECT- és FDG-PET-vizsgálati eredményeit elemezték és hasonlították össze. Infantilis autizmusban bifrontalis és bitemporalis, bal oldali túlsúlyú vérátfolyás-csökkenést, ugyanakkor frontalisan FDG-felvétel-fokozódást (perfusiós-metabolikus mismatch) találtak. Atípusos autizmusban regionális eltérést nem tapasztaltak, de a thalamusok csökkent vérátfolyását és metabolizmusát észlelték. Eredményeik alapján gyermekkori autizmusban a többnyire negatív eredményű strukturális vizsgálatok (CT, MR) mellett az agyi vérátfolyás SPECT-vizsgálatát és FDG-PET-vizsgálatok elvégzését ajánlják a betegség kategorizálásához.

Kulcsszavak: pozitronemissziós tomográfia, FDG, autizmus

PET and SPECT examinations in autistic children. The authors have analyzed and compared the results of the ^{99m}Tc-ECD-SPECT and FDG-PET examinations, performed in alert state, of 12 children suffering from infantile (9 subjects) or atypical (3 subjects) autism. In addition to frontally increased FDG metabolism, a decreased blood flow with left-sided dominance was found bifrontally and bitemporally in the infantile form (perfusion-metabolism mismatch). The regional differences in cortical FDG uptake were not significant in atypical autism, although both the blood flow and the metabolism of the thalami were decreased. Based on the results, the authors suggest that, beyond the usually inconclusive structural (CT or MR) examinations, cerebral blood flow SPECT and metabolic FDG-PET investigations may be useful in classifying the disease.

Key words: positron emission tomography, [^{18}F]-fluoro-deoxy-glucose, autism

A gyermekkori autizmus olyan fejlődési rendellenesség, amelyben különböző klinikai tünetek mellett karakterisztikus kognitív deficit mutatható ki. Az autizmusra jellemző agyi eltérések azonosítását számos képalkotó eljárással megkísérelték, de ezek a próbálkozások nem vezettek jól definiált kritériumokban megfogalmazható eredményre. Az agy anatómiai struktúráját leképező eljárások közül elsősorban az MR-vizsgálatokat alkalmazták erre a célra (2, 6, 7). A funkcionális információt szolgáltató FDG-PET- és [^{99m}Tc]-HMPAO-SPECT-módszerrel nyert tapasztalatokat ugyancsak több szerző ismertette (4, 6). Jelen munkánk célja, hogy az általunk vizsgált autista gyermekek regionális agyi vérátfolyás és metabolizmus viszonyait összehasonlítva megkíséreljünk a betegség altípusait elkülönítő jellegzetességeket találni.

Rövidítések: [^{99m}Tc]-ECD = technéciummal jelzett etiléndicisztein-dietilészter; [^{99m}Tc]-HMPAO = technéciummal jelzett hexametil-propilén-amin-oxim; SUV = standardized uptake value (standard felvételi hányados)

Betegek és módszerek

Vizsgálatainkat 12 olyan gyermeken végeztük (átlagos életkoruk 9 év, szélső értékek 5, illetve 14 év), akik anamnézisében infantilis autizmus (9 fő) vagy atípusos autizmus (3 fő) szerepelt. A 12 vizsgált gyermek között 1 leány és 11 fiú volt. A vizsgálatok a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Etikai Bizottságának engedélyével történtek.

SPECT-leképezés és adatfeldolgozás

Az adatgyűjtést Apex Helix kétdetektoros SPECT-kamerával (Elscint), ingerszegény környezetben, nyugalmi állapotban végeztük. A 9 MBq (0,24 mCi)/tskg [^{99m}Tc]-ECD intravénás kanülön történő beadását követően, 15 perces várakozás után kezdődött a 120, egyenként 25 másodperces vetületi kép begyűjtése 128 × 128-as felbontással, automatikus energia-, linearitás- és érzékenységkorrekcióval.

Ezt követően szűrt visszavetítéssel, Metz-szűrő alkalmazásával történt a transzaxiális metszetek rekonstrukciója. Simítás és elnyeléskorrekció után az orbitomeatalis tengellyel párhuzamos transzverzális, valamint arra merőleges coronalis és sagittalis metszetsorokat állítottunk elő.

Annak érdekében, hogy az agyi vérátfolyás regionális eloszlása az egészséges egyéneknél mérhetővel összevethető legyen, az agykéreg vérátfolyásának értékeit az orbitomeatalis tengely körüli, standardizált méretű hengerfelületre vetítettük *Ichise és munkatársai* módszerével (3). A kisagyi maximumhoz viszonyított értékek eltérését az egészséges személyeken végzett kontrollvizsgálatok átlagától az egészséges csoport szórásának egységeiben fejeztük ki és színkódolva ábrázoltuk (3) *(1. A és 1. B ábra)*.

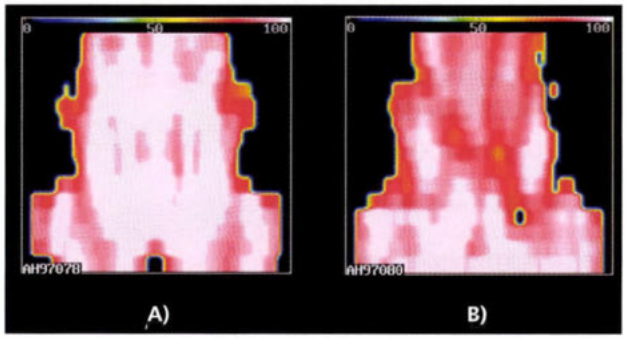
PET-adatgyűjtés és adatfeldolgozás

Az éber állapotban végzett PET-vizsgálatokhoz 5,5 MBq (0,15 mCi)/ttkg FDG-t injektáltunk iv. kanülön át, majd 45 perc múlva 20 perces adatgyűjtést végeztünk rövid intravénás narkózisban. A látótér bázisvonalát az orbitomeatalis síkra pozícionáltuk. A rekonstruált PET-adatokat az MR-felvételek alapján térben standardizáltuk (l. jelen kötet Standard PET-vizsgálati protokollok című fejezetét), majd előre definiált ROI-rendszer segítségével meghatároztuk a regionális SUV-értékeket.

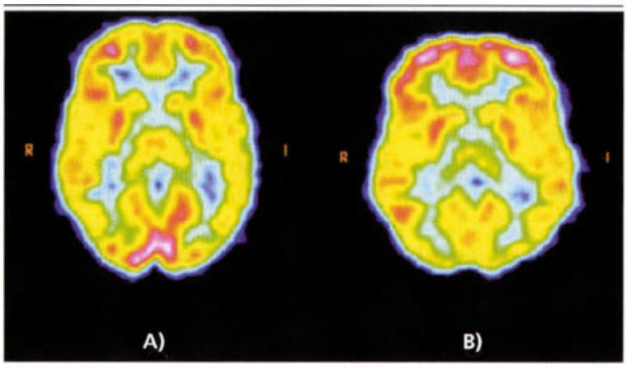
Eredmények

Az *1.* és *2. ábrák* tipikus agyi vérátfolyás, illetve FDG-halmozás mintázata arra utal, hogy az infantilis autizmust a frontalis hypoperfusio és frontalis glükózhypermetabolismus jellemzi. A kóros agyi vérátáramlás és glükózmetabolizmus regionális viszonyainak könnyen áttekinthető diagram formájában való dokumentálása céljából ún. profilgörbéket konstruáltunk. Ezek a görbék az agykéreg hengerfelületi projekciójának megfelelő sorrendben mutatják – régiók szerint – a vérátfolyásnak a kontrollcsoport átlagától való eltérését vizsgálati személyenként. Hasonló módon szerkesztettük meg a két autista csoportnak a kontrollokhoz viszonyított, regionális FDG-profilgörbéit is.

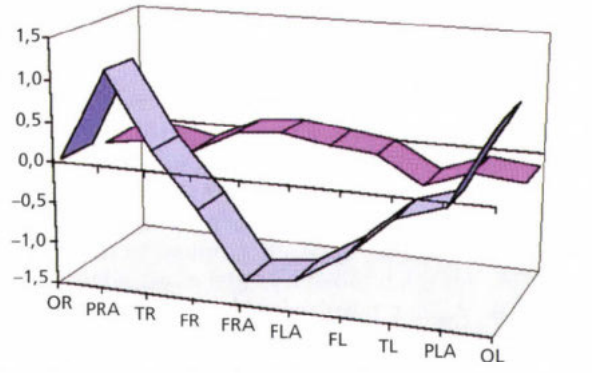
Az individuális [^{99m}Tc]-ECD-SPECT és az FDG-PET-profilgörbék átlagolása után előálló diagramok segítségével összehasonlítottuk a perfusio és metabolizmus eloszlását a vizsgált csoportokban. A csoportokon belül a két agyfélteke közötti különbségeket kerestük. Megállapítottuk, hogy [^{99m}Tc]-ECD-SPECT-tel az infantilis autistáknál bifrontalis és bitemporalis, bal oldali túlsúlyú vérátfolyás-csökkenés



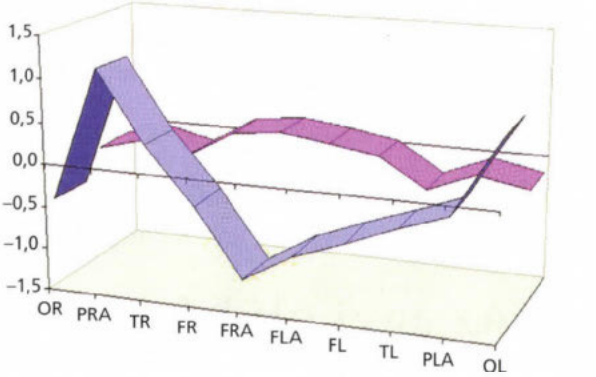
1. ábra: Atípusos **(A)** és infantilis **(B)** autista gyermekek agyi vérátfolyás-térképei hengervetületi reprezentációban



2. ábra: Atípusos **(A)** és infantilis **(B)** autista gyermekek reprezentatív FDG-PET transzverzális metszetei a basalis ganglionok szintjében. A jobb oldali képen látható az FDG-metabolismus infantilis autistákra jellemző frontalis fokozódása



3. ábra: Az infantilis autista csoport regionális vérátfolyásának (kék színnel jelölve) és FDG-PET halmozásának (piros színnel jelölve) átlagos eltéréseit összegző diagram



4. ábra: Az atípusos autista csoport regionális vérátfolyásának (kék színnel jelölve) és PET-módszerrel mért FDG-halmozásának (piros színnel jelölve) átlagos eltéréseit összegző diagram

mutatható ki *(3. ábra)*. Az atípusos autistáknál a vérátfolyászavar hasonló kérgi aszimmetriával nem jár *(4. ábra)*. Ebben a betegcsoportban a thalamusok aktivitásszintje az FDG-akkumuláció alapján alacsonyabbnak adódott a normálisnál *(2. B ábra)*.

Az FDG-vizsgálatok eredményeit elemezve frontalisan fokozott, parietalisan megtartott glükózmetabolizmust tapasztaltunk infantilis autistáknál. A frontalis lebenytől temporalis és occipitalis irányba

haladva a corticalis FDG-metabolizmus csökkenő értékeket mutat *(4. ábra)*. Az atípusos autistáknál az FDG-felvétel regionális eltérései mérsékeltebbek, mint az infantilis autista csoportba tartozó eseteknél *(3. ábra)*.

Összevetettük a kérgi perfusio és metabolizmus regionális eltéréseit az egyes betegekben külön-külön, és megállapítottuk, hogy a perfusio és metabolizmus egymástól való eltérése a legnagyobb oldalkülönbséget mindkét betegcsoport esetén a temporalis régióban mutatta. Az azonos kéregrészben kimutatható perfusiós-metabolikus eltérések frontalisan a legkifejezettebbek mindkét betegcsoportban.

Megbeszélés

Eredményeink jelentős egyezést mutatnak *Mountz és munkatársai* 1995-ben publikált adataival (4). Nevezett szerzők felnőtt autistáknál [^{99m}Tc]-HMPAO-SPECT alkalmazásával a temporalis régiókban és parietalisan észleltek vérátfolyás-csökkenést. Bár a [^{99m}Tc]-ECD-vel és [^{99m}Tc]-HMPAO-val végzett agyi vérátfolyás-vizsgálatok eredményei között lehetnek lokális eltérések (1, 5), ezek azonban nem regionális szintűek, így a két jelzőanyaggal nyert adatok összevethetők. A jelen tanulmányban közölt megállapításokhoz hasonlóan a bal oldali kéregterületekben nagyobb mértékű vérátfolyás-csökkenést tapasztaltak. Vizsgálati anyagunkban ugyanakkor a parietalis régió vérátfolyásában csak minimális zavart találtunk. A CT- és MR-vizsgálati eredmények egyik vizsgálati személy esetében sem mutattak lényeges eltérést az átlagtól. *Shifter és munkatársai* 13 gyermeknél végeztek FDG-PET-vizsgálatot (6). A PET-eredmények analízise során összesen 195 agyi régiót értékeltek vizuálisan. Anyagukban 8 betegnél kvalitatív szempontból normális FDG-PET-eredményt kaptak. Morfológiai képalkotó eljárásokkal lényegesen kevesebb eltérést találtak, mint metabolikus leképezéssel. Az általuk közölt 13 betegből csak négynek volt ugyanazon helyre lokalizálható FDG-PET- és MR-eltérése. Bár autizmusra pathognomicus eltéréseket ők sem közöltek, negatív MR-vizsgálat mellett mégis ajánlják az FDG-PET elvégzését, tekintettel a PET nagyobb szenzitivitására. Legjobb tudomásunk szerint ez az első olyan közlemény, amely ugyanazon autista gyermekek agyi vérátfolyás és FDG-metabolizmus vizsgálatának eredményeiről számol be.

Vizsgálataink összegzéseként megállapíthatjuk, hogy a vizsgált autista gyermekeknél a perfusiós és metabolikus zavar a betegség altípusa szerint eltérő kérgi eloszlást mutat. Más szerzőkkel (4) egyezően temporalis, és kisebb mértékben parietalis perfusiozavart észleltünk, amihez anyagunkban bifrontalis perfusiocsökkenés is társul. Vizsgálataink arra utalnak, hogy az atípusos autistáknál lényegesen kisebb vagy hiányzik az infantilis típusban megfigyelhető aszimmetria. Kimutattuk, hogy a vérátfolyás-SPECT-, illetve az FDG-PET-vizsgálatok leletei nem tekinthetők specifikusnak az autizmus különböző klinikai formáira, de az ismertetett regionális funkcionális eltérések gyakoriak, és így a gyakran negatív eredményű agyi strukturális vizsgálóeljárások helyett hasznos kiegészítő információkat adhatnak az egyes altípusok elkülönítésére.

IRODALOM: 1. *Asenbaum, S., Brücke, T., Pirker, W. és mtsai:* Imaging of Cerebral Blood Flow with Technetium-99m-HMPAO and Technetium-99m-ECD: A Comparison. J. Nucl. Med., 1998, *39*, 613-618. – 2. *Deb, S., Thompson, B.:* Neuroimaging in autism. Brit. J. Psyc., 1998, *173*, 299-302. – 3. *Ichise, M., Crisp, N., Ganguli, I. és mtsai:* A method of two-dimensional mapping of corticol perfusion by cylindrical transformation of HMPAO SPET data. Nucl. Med. Com., 1995, *16*, 386-394. – 4. *Mountz, J. M., Tolber, L. C., Lill, D. W. és mtsai:* Functional Deficits in Autistic Disorder: Characterization by Technetium-99m-HMPAO and SPECT. J. Nucl. Med., 1995, *36*, 1156-1162. – 5. *Papazyan, J. P., Delavelle, J., Burkhard, P. és mtsai:* Discrepancies betwen HMPAO and ECD SPECT imaging in brain tumors. J. Nucl. Med., 1997, *38*, 592-596. – 6. *Schifter, T., Hoffman, J. M., Hatten, H. P. és mtsai:* Neuroimaging in Infantile Autism. J. Child Neur., 1994, *9*, 155-161. – 7. *Volkmer, F. R.:* Brief Report: Diagnostic Issues in Autism: Result of the DSM-IV Field Trial. J. Aut. Dev. Dis. 1996, *26*, 155-157.

(Galuska László dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: galuska@ibel.dote.hu)

Az agyi glükózanyagcsere vizsgálata Down-kórban pozitronemissziós tomográfiával

Balogh Erzsébet dr.[1], Lengyel Zsolt dr.[2], Emri Miklós dr.[2], Szikszai Edit dr.[1], Ésik Olga dr.[3,4], Kollár József dr.[5], Sikula Judit dr.[5], Trón Lajos dr.[2,6] és Oláh Éva dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekklinika, Debrecen (igazgató: Oláh Éva dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
Semmelweis Egyetem, Budapest, Egészségtudományi Kar, Sugárterápiás Tanszék (tanszékvezető: Ésik Olga dr.)[3]
Országos Onkológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Kásler Miklós dr.)[4]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Radiológiai Klinika, Debrecen (igazgató: Kollár József dr.)[5]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[6]

A szerzők az agy nyugalmi glükózfelvételét vizsgálták FDG-PET-módszerrel tizenegy Down-kóros (DS) betegben. A mért szöveti FDG-aktivitás alapján ún. standard felvételi értékeket (SUV) határoztak meg a látótér minden egyes pontjában. Megállapították, hogy Down-kóros személyekben a globális agyi glükózfelvétel populációs átlaga nem tér el számottevően a gyermekekből és fiatal felnőttekből álló kontrollcsoport azonos jellemzőjétől, ugyanakkor a regionális FDG-beépülést jelentősen nagyobb szórás jellemzi a DS-betegekben. A SUV-adatok csoportszintű statisztikai parametrikus (SPM) feldolgozásával hat olyan régiót sikerült azonosítaniuk, amelyeken belül a relatív glükózfelvétel a Down-kórosok csoportjában szignifikáns módon meghaladja az egészséges kontrollcsoporthoz tartozó értékeket. Az azonosított régiók (clusterek) pontos anatómiai lokalizálása az elvégzett MRI-vizsgálatokat felhasználó agyatlasztechnika segítségével történt.

Kulcsszavak: pozitronemissziós tomográfia, glükózanyagcsere, értelmi fogyatékosság

Cerebral glucose metabolism studies of Down syndrome patients using positron emission tomography. Resting cerebral glucose metabolism was assessed by PET using FDG in eleven Down syndrome (DS) patients. Standardized uptake values (SUV) were determined on a pixel by pixel basis from the measured tissue FDG-activity data. The results showed that the mean value of the global FDG-uptake in the DS patients was not significantly different from the one obtained in the control group consisting of children and young adults. The standard deviation of SUV, however, was much higher in the DS group in almost all regions. The statistical parametric mapping (SPM) method was applied to compare the relative cerebral FDG accumulation pattern of the populations. Six regions (clusters) were found in which the glucose-uptake was higher in the DS patients than in the control group. The anatomical localization of these clusters was based on MRI investigations and brain-atlas technique.

Key words: positron emission tomography, glucose metabolism, intellectual disability

Az értelmi fogyatékosság genetikailag determinált vagy szerzett formáiban jellegzetes és az adott kórképre specifikus klinikai tünetegyüttesek figyelhetők meg. Kórképenként változhat az értelmi fogyatékosság jellege, más-más funkciók károsodnak és a funkcionális deficit mértéke is különböző. A változatos klinikai kép és az értelmi fogyatékosság eltérő mintája hátterében az agy különböző területeinek morfológiai és/vagy funkcionális károsodása állhat. A morfológiai eltérésekről a hagyományos hisztopatológiai vizsgálatok, valamint a CT és MRI tájékoztatnak, a nem invazív pozitronemissziós tomográfia pedig az agy egyes területeinek *in vivo* funkcionális vizsgálatát teszi lehetővé. Munkánkban Down-kóros gyermekek cerebralis glükózfelvételét tanulmányoztuk PET alkalmazásával. A Down-kór a genetikailag meghatározott értelmi fogyatékosság leggyakoribb formája (az értelmi fogyatékosságok 1–3%-a), amit a 21-es kromoszóma Down-régiónak nevezett részébe (21q22.3) lokalizálódó gének overexpressziója okoz. A kórkép a központi idegrendszer fejlődési zavarával jár, ami mentális retardációhoz és életkortól függő, Alzheimer-típusú neurodegenerációhoz vezet (5). A klinikai képre a típusos arcdysmorphia és a gyakori congenitalis szívbetegség mellett jellemző a generalizált hypotonia, a motoros koordináció és a tónuseloszlás zavara, valamint a korai öregedés. Az értelmi fogyatékosság a kognitív és az adaptív funkciókat egyaránt érinti. Jellemző a figyelemhiány, az elvont gondolkodás teljes hiánya, károsodott a memória és a nyelvi készség. Az ilyen betegekben az Alzheimer-kór gyakrabban és rendszerint évtizedekkel korábban jelentkezik, mint az átlagpopulációban.

Az agy morfológiai eltérései Down-kórban a klasszikus képalkotó eljárásokkal (CT, MRI), illetve autopsia során nyert minta szövettani feldolgozásával tanulmányozhatók. A jellemző morfológiai eltérések a következőkben foglalhatók össze: az agy kisebb súlyú a normálisnál, késik a myelinisatio, csökkent a neuronok és a synapsisok száma, valamint a neurotranszmitter-receptorok sűrűsége, patológiás a neuronok eloszlása és az arborizáció. Az Alzheimer-kóros betegekhez hasonlóan a felnőtt Down-kóros betegek csaknem 100%-ában megfigyelhető az agyszövetben az A-béta-amyloid lerakódása a fokozott apoptoticus sejthalál és progresszív kérgi atrophia mellett.

Az agy funkcionális eltéréseiről egyrészt a glükóz anyagcseréjében szerepet játszó transzportrendszerek és enzimek aktivitása (7), másrészt a neurodegeneratív laesiókért (A-béta-amyloid-felhalmozódás, apoptoticus sejthalál, kóros dendritarborizáció) felelős, a Down-specifikus kromoszomális lokuszba lokalizálódó gének [amyloid prekurzor protein (APP), szuperoxid dizmutáz I (SOD I), S100-béta protein] konstitutíve fokozott expressziója (4) révén tájékozódhatunk (5). Emellett megfigyelhető a nem Down-specifikus lokuszba lokalizálódó további gének (growth associated protein, nitrogén-monoxid-szintetáz 3, neuronalis rostfehérje) és a proapoptosis gének (p53, Bax, interleukin-1 béta-konvertáló enzim) kóros expressziója is. A regionális agyi vérátáramlás jellemzőinek (10), valamint további biokémiai paramétereknek (homocisztein, folsav, szuperoxid dizmutáz és kataláz aktivitás stb.) meghatározása szintén hasznos lehet az agyi folyamatok jellemzésére (11).

Új lehetőséget jelent az agy funkcionális vizsgálatára a PET alkalmazása. Az agy működéséhez szükséges energiát a glükóz biztosítja. A regionális energiafogyasztás, azaz oxigén- és glükózfelhasználás a regionális neuronaktivitást tükrözi (1, 2). Noha az agyi funkciót a glükózfelhasználáson kívül számos további tényező befolyásolja (cerebralis vérátfolyás,

Rövidítések: BA = Brodmann-area; DS = Down-kór; MRI = magnetic resonance imaging (mágneses rezonancia képalkotás); SPECT = single photon emission computer tomography (egy foton emissziós komputertomográfia); SUV = standardized uptake value (standard felvételi hányados érték); SPM = statistical parametric mapping (statisztikai paramétertérképezés); FWHM = full width at half maximum (félértékszélesség)

Down-specifikus és nem Down-specifikus régióhoz kötött enzimek aktivitása stb.), a cerebralis glükózfelhasználás jó alapot szolgáltat a különböző agyi területek működésének megítéléséhez (5, 7, 10). A regionális glükózanyagcsere zavara a különböző mentális folyamatokban érintett neuronok aktivitásváltozásáról, annak helyéről és fokáról tájékoztat. A neuronkárosodás típusa és súlyossága alapul szolgálhat a betegség osztályozásához és segítséget nyújthat a kezelés megválasztásában.

A morfológiai (CT, MRI) és funkcionális (PET) módszerek párhuzamos alkalmazása, és a két eljárással kapott képek egymásra vetített, együttes megjelenítése új információt szolgáltathat a különböző típusú értelmi fogyatékosságok patogenezisérőI (1, 2, 6).

Betegek és módszer

Tizenegy Down-kóros beteg (6 leány és 5 fiú) globális és regionális cerebralis glükózfelvételét tanulmányoztuk PET segítségével, 18-fluoro-dezoxiglükóz (FDG) felhasználásával, stimuláció alkalmazása nélkül. A betegek medián életkora 15,5 év volt (5–49 év). A kontrollcsoportban hasonló életkorú gyermekek, ill. fiatal felnőttek szerepeltek, akiknek egyéb indikáció alapján elvégzett agyi PET-vizsgálata negatív eredménnyel zárult. Ezt a csoportot egy 4 és 5 éves gyermek (Hodgkin-kór diagnózissal), egy 5 éves gyermek (neuroblastomával), egy 10 éves korú (feltételezett, de később kizárt anyagcserezavarral), valamint egy 17 éves (commotio cerebri in obs. kórismével) alkotta (utóbbi esetében két vizsgálat is történt). Ugyancsak kontrollként használtuk fel három fiatal (19, 22 és 24 éves) felnőtt, egészséges önkéntes mérési eredményeit, akiknek vizsgálatára etikai bizottsági engedéllyel került sor. MRI-vizsgálatokat végeztünk annak érdekében, hogy az egyes, különböző mértékű glükózfelvételt mutató agyi régiókat anatómiailag lokalizálhassuk. Az MRI- és PET-képek fúziója lehetővé tette, hogy az azonosított metabolikus eltéréseket az anatómiai tájékozódásra lehetőséget adó MRI-felvételek identikus szeletein (3) jeleníthessük meg.

Az FDG injektálása izotóniás oldatban, iv. bolusban történt, 0,15 mCi (5,5 MBq)/ttkg dózissal. A steady-state állapothoz vezető, mintegy 40 perces megoszlási időt a vizsgálati személyek sötét szobában, nyugalomban töltötték. A 20 perces adatgyűjtést ezt követően végeztük rövid narkózisban, GE 4096 plus típusú PET-kamera segítségével. A látótér (97,5 mm axiális kiterjedés) bázisvonalát az orbitomeatalis síkra pozícionáltuk. A PET-képek rekonstrukciója ún. szűrt visszavetítéses eljárással történt. A rekonstruált szeletek szöveti abszorpciókorrekciójához kontúrkereséses algoritmust alkalmaztunk. Standardizált felvételi hányados értékeket (standard uptake value: SUV) határoztunk meg az alábbi [1] összefüggés szerint, a látótér minden egyes képelemében:

$$SUV(t_1, t_2) = \frac{ROI\ aktivitás\ koncentráció\ (t_1, t_2)}{beadott\ aktivitás/testsúly\ kg}.$$

A számolható SUV-paraméter egy viszonyszám, amely megmutatja, hogy a kiválasztott régióban aktuálisan mérhető aktivitás hányszorosan haladja meg a radiofarmakon feltételezett, egyenletes szöveti eloszlása esetén mérhető értéket. Az összefüggésben a számláló a kiválasztott régióban felhalmozódott aktivitáskoncentrációnak a (t_1, t_2) időintervallumra számított átlaga. Összehasonlító analízisünk során a 40–60. percek közötti adatgyűjtésből származó SUV-értékeket használtuk fel.

A SUV-adatokat tartalmazó 3D képeket térben standardizáltuk, majd elkészítettük a Down-kóros és a kontrollcsoportokhoz tartozó átlagolt képeket. Az átlagolt adatokból anatómiailag identikus sorozatmetszeteket generáltunk a csoportok kvalitatív összehasonlítása céljából. A sorozatmetszeti képek vizuális összevetésekor a globális glükózfelvételt és annak homogenitását értékeltük. Tanulmányoztuk a glükózfelvétel és az életkor összefüggését, valamint az egyes agyi területek glükózmetabolizmusát. Végül összefüggéseket kerestünk az utóbbi jellemzők és az adott agyi régió általánosan ismert funkciója között.

A csoportok statisztikai (kvantitatív) összehasonlítását az SPM99 programcsomag segítségével végeztük el. A globális FDG-felvétel individuális eltéréseiből származó különbségeket az adatok globális agyi FDG-felvételre történő normálásával küszöböltük ki. Ez a módszer lehetővé tette, hogy a Down-kóros és a kontrollcsoport összehasonlítása során kizárólag a regionális eloszlásbeli eltéréseket vizsgáljuk. A térbeli standardizálás, valamint a statisztikai analízis technikai részleteit lásd jelen kötet „Standard PET-vizsgálati protokollok" című közleményében.

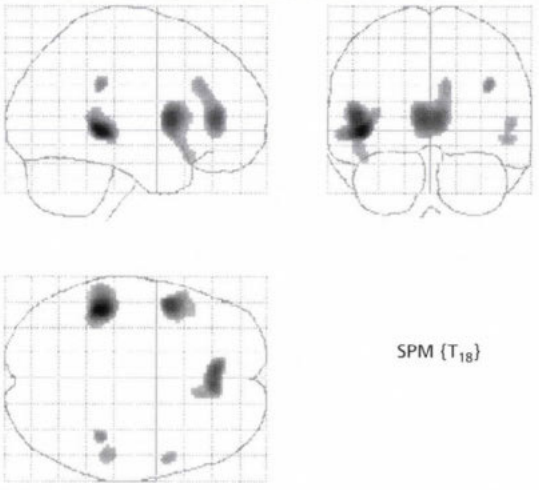
Eredmények és megbeszélés

Az MRI a vizsgált Down-kóros személyek kétharmadában kamratágulatot, négy esetben az agy kisebb térfogatát mutatta. A 49 éves felnőttben agyi atrophiát és demyelinisatiót találtunk. Az individuális PET mérési eredmények vizuális értékelése során az MRI-fúzió segítségével több olyan agyi régiót sikerült azonosítani, ahol a csökkent glükózmetabolizmus összefüggésbe hozható a Down-kórra jellemző értelmi fogyatékosság klinikai jellemzőivel (Broca-mező, cerebellum, hippocampus és thalamusok). Az occipitalis kéreg megtartott glükózanyagcseréje arra hívja fel a figyelmet, hogy a vizuális stimulációnak nagy jelentősége lehet a Down-kóros betegek mentálhigiénés foglalkoztatásában. A Down-kóros populációban a glükózfelvétel szórása jelentősen meghaladja a kontrollcsoportban mért értéket.

A vizsgált csoportok SUV-átlagképei között észlelhető különbségek késztettek bennünket arra, hogy analizáljuk a regionális eloszlásban mutatkozó eltéréseket. Az SPM-analízissel hat olyan kérgi területet (ún. clustert) sikerült azonosítanunk, amelyen belül a relatív FDG-felvétel mértéke a Down-kóros csoportban szignifikáns módon (nem korrigált $p < 0{,}001$) magasabb volt, mint a kontrollcsoportban mért érték *(1. ábra)*. Az egyes clusterekhez tartozó p-értékeket, ill. a clusterek standard (Talairach) térbeli koordinátáit tünteti fel az *1. táblázat*. Látható, hogy a bal oldali gyrus temporalis mediusba (BA 21, 22) lokalizálható a leginkább szignifikáns eltérést mutató terület, ugyanakkor szimmetrikusan a bal és jobb oldali gyrus praecentralishoz és a gyrus frontalis inferiorhoz (BA 44, 45) közel, valamint a középvonalban, a gyrus cinguliban (BA 24, 32) is találhatók

1. táblázat: A Down-kóros csoportban talált olyan clusterek adatai, amelyeknek a globális átlagra normalizált FDG-halmozása szignifikáns módon meghaladja a kontrollcsoporthoz tartozó értékeket. A $p_{korrigált}$ és $p_{nem\ korrigált}$ jelölések magyarázatát lásd jelen kiadvány Standard PET-vizsgálati protokollok c. közleményében. A k_E oszlopban az egyes clusterekhez tartozó 2 x 2 x 2 mm-es voxelek száma látható. Az utolsó három oszlop a clusterek maximumhelyeinek Talairach-féle standard koordinátáit tartalmazza, melyek alapján az érintett anatómiai struktúra pontosan azonosítható

Set-level		Cluster-level			Voxel-level				x,y,z {mm}		
p	*c*	$p_{korrigált}$	k_E	$p_{nem\ korrigált}$	$p_{korrigált}$	*T*	($Z_=$)	$p_{nem\ korrigált}$			
0,000	6	0,043	540	0,027	0,016	6,52	(4,61)	0,000	–46	–38	0
		0,031	611	0,020	0,111	5,27	(4,05)	0,000	–48	10	8
					0,668	3.86	(3,25)	0,001	–46	20	–16
		0,021	712	0,013	0,173	4,97	(3,89)	0,000	–2	38	8
					0,582	4,02	(3,35)	0,000	10	30	28
		0,567	42	0,517	0,458	4,24	(3,49)	0,000	38	–36	30
		0,549	47	0,492	0,590	4,00	(3,34)	0,000	50	–32	–6
		0,541	49	0,482	0,596	3,99	(3,33)	0,000	54	6	4



1. ábra: Az SPM-analízis eredményeképpen előálló parametrikus térkép az ún. standard üvegagyon megjelenítve. Az egyes clusterek vetületeiben az árnyalatok a szignifikancia szintjét jelölik a világosabbtól a sötétebb felé növekedve. Az alkalmazott kontraszt a Down-kóros versus kontrollcsoport volt

olyan régiók, amelyek relatív FDG-halmozása meghaladja a kontrollokban tapasztalt mértéket. A bal gyrus temporalis medius cluster maximumhelyén a legnagyobb SUV-eltérés a két populáció között a globális érték 22%-a. Érdekes, hogy az azonos statisztikai kritériumok mellett végzett, fordított összehasonlítás nem jelzett csökkent relatív metabolizmusú régiókat a Down-csoportban. Ez az eredmény arra utal, hogy a Down-kóros betegekben a relatíve csökkent glükózmetabolizmust mutató régiók lokalizációjában jelentős individuális különbségek vannak.

A felnőtt Down-kórosokban fellépő dementia hátterének vizsgálata során több szerző megállapította, hogy a dementiát megelőző periódusban a Down-kórosok agyi glükózfelvétele az egészségesekével azonos, csupán a stresszhelyzetekben marad el a várt glükózfelvétel-növekedés a betegekben (4, 9). Vannak, akik dementiában még nem szenvedő, fiatal felnőtt Down-szindrómás betegekben fokozott agyi metabolizmust észleltek (3). Magunk azt találtuk, hogy a nyugalmi glükózfelvétel (SUV) globális értéke a Down-kóros személyekben nem marad alatta a kontrollcsoportban mért értéknek. Irodalmi adatok szerint a dementia kialakulását a parietalis és temporalis lebenyben (amelyek Alzheimer-kórban is a legsérülékenyebb részek) gyors, lineáris anyagcsere-csökkenés kíséri (4).

Vizsgálataink folytatásaként olyan méréseket tervezünk (elsősorban a stimulációra bekövetkező változások nyomon követésével), amelyek a fenti régiók specifikus funkciójáról további információt szolgáltatnak. A jelenleg rendelkezésre álló mérési adatok további feldolgozása során a glükózanyagcsere jellemzői és a párhuzamosan mért biokémiai paraméterek, ill. pszichológiai teszt eredmények közötti korrelációs analízissel kívánjuk a körülhatárolt régiók érintettségének jellemzését teljesebbé tenni. A fragilis-X okozta mentális retardációban szenvedő és a Rett-szindrómás betegek agyi glükózmetabolizmusának tanulmányozásával szándékozzuk vizsgálatainkat az értelmi fogyatékosságok másik két etiológiai csoportjára is kiterjeszteni.

IRODALOM: 1. *Casey, B. J.:* Neuroimaging of the child brain: Implications for Studying the biology of intellectual disabilities. 10th IASSID World Conference, Helsinki, 1996, *127,* 204. – 2. *Chugani, H. T.:* Positron emission tomography in the study of childhood cognitive disorders 10th IASSID World Conference, Helsinki, 1996, *127,* 204. – 3. *Cutler, N. R.:* Cerebral metabolism as measured with positron emission tomography (PET) and 18-F-2 deoxy-D-glucose: healthy aging, Alzheimer's disease and Down syndrome. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1986, *10,* 309-321. – 4. *Dani, A., Pietrini, P., Furey, M. L. és mtsai:* Brain cognition and metabolism in Down syndrome adults in association with development of dementia. Neuroreport, 1996, *7,* 2933-2936. – 5. *de la Monte, S. M.:* Molecular abnormalities of the brain in Down syndrome: relevance to Alzheimer's neurodegeneration. J. Neural Transm. Suppl., 1999, *57,* 1-19. – 6. *Emri M., Ésik O., Repa I. és mtsai:* A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. Orv. Hetil., 1997, *138,* 2919-2924. – 7. *Labudova, O., Cairns, N., Kitzmuller, E. és mtsai:* Impaired brain glucose metabolism in patients with Down syndrome. J. Neural. Transm. Suppl., 1999, *57,* 247-256. – 8. *Ohara, S., Tsukada, M., Ikeda, S.:* On the occurrence of neuronal sprouting in the frontal cortex of a patient with Down' s syndrome. Acta Neuropathol. (Berl), 1999, *97,* 85-90. – 9. *Pietrini, P., Dani, A., Furey, M. L. és mtsai:* Low glucose metabolism during brain stimulation in older Down's syndrome subjects at risk for Alzheimer's disease prior dementia. Am. J. Psychiatry, 1997, *154,* 1063-1069. – 10. *Shapiro, M. B., Berman, K. F., Alexander, G. E. és mtsai:* Regional cerebral blood flow in Down syndrome adults during the Wisconsin Card Sorting Test: exploring cognitive activation in the context of poor performance. Biol. Psychiatry, 1999, *45,* 1190-1196. – 11. *Teksen, F., Sayli, B. S., Aydin, A. és mtsai:* Antioxidative metabolism in Down syndrome. Biol. Trace. Elem. Res., 1998, *63,* 123-127.

(Balogh Erzsébet dr., *Debrecen,* Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: balogh@gyermek.dote.hu)

FDG-PET-vizsgálatok subarachnoidalis vérzéses kórképekben

Novák László dr.[1], Emri Miklós dr.[2], Balkay László dr.[2], Szabó Sándor dr.[1], Rózsa László dr.[1] és Molnár Péter dr.[3]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Idegsebészeti Klinika, Debrecen (igazgató: Csécsei György dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Patológiai Intézet és Magyar-Japán Elekronmikroszkópos Centrum, Debrecen (igazgató: Nemes Zoltán dr.)[3]

Az aneurysmák rupturája okozta subarachnoidalis vérzés (SAH) az esetek 70%-ában vasospasmust okoz, ami tünetmentes is lehet. Az irodalom szerint a SAH akut szakában az agy anyagcseréje csökken. Tisztázatlan kérdés, hogy *tünetmentes vasospasmusban kialakulhat-e agyi ischaemia?* Műtétet követően, pozitronemissziós tomográfiával, [^{18}F]-fluoro-dezoxi-glükóz nyomjelző anyaggal 6 tünetmentes, de transcranialis Dopplerrel igazolt vasospasmusban szenvedő betegben diffúz, kompenzált ischaemia jeleként hypermetabolismust, 2 neurológiai deficitben szenvedő betegben a fronto- és temporobasalis cortexben glükózmetabolizmus-csökkenést igazoltak a szerzők.

Kulcsszavak: aneurysmaruptura, subarachnoidealis vérzés, transcranialis Doppler, posztoperatív tünetmentes vasospasmus, PET

Summary of advantages gained by FDG PET studies in subarachnoidal hemorrhage. Ruptured aneurysms cause subarachnoidal hemorrhage (SAH) that may or may not result in neurological sequelae. Acute SAH has been shown to reduce cerebral blood flow and metabolism. An important question is whether or not the SAH induced vasospasm without clinical symptoms leads to cerebral ischemia? Using postoperative [^{18}F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with vasospasm diagnosed by transcranial Doppler without clinical changes, hypermetabolism was detected as an indicator of diffuse compensated ischemia in 6 cases. In 2 patients with neurological deficit reduced glucose metabolism was observed in the frontal and temporal-basal cortex.

Key words: ruptured aneurysms, subrachnoidal hemorrhage, transcranial Doppler, clinically silent vasospasm, PET

A felnőttek 2–5%-ában, legtöbbször a Willis-kör elülső részének, az ún. *anterior circulatio* artériáinak valamelyikében a III. típusú kollagén részleges, congenitalis hiánya és a hemodinamikai tényezők együtthatása miatt aneurysma sacciforme alakul ki (7, 17). Ezek egy része megreped, a klinikai katasztrófát a subarachnoidalis vérzés és az esetek 70%-ában (18) a társuló, elhúzódó ischaemiás deficitet (delayed ischemic neurological deficits: DIND) okozó vasospasmus (VSP) súlyosbítja (18). Az utóbbi 36%-os valószínűséggel idéz elő szimptomatikus ischaemiát vagy infarktust (1). A VSP igazolásának legmegbízhatóbb módszere az angiográfia, de a transcranialis Doppler (TCD) is jó hatékonysággal detektálja azt (16, 18). A legkorszerűbb módszerek [DSA (digital substraction angiography); SPECT (single-photon emission computerized tomography; PET (positron emission tomography)] sem képesek a SAH és VSP, illetve a következményes DIND összetett patomechanizmusának tisztázására (14). Az adatok ellentmondóak, egyesek PET-tel SAH következtében csökkent (2, 22), míg mások emelkedett (8, 11) cerebralis vérvolument (CBV) regisztráltak. Egyértelmű azonban az autoreguláció zavara és a fennálló ellentmondások további tanulmányok létjogosultságát támasztják alá. Vizsgálni kívántuk, hogy aneurysmaruptura miatt operált, SAH eredményeként kialakult, TCD-rel igazolt, de asymptomaticus VSP fennállásakor kialakul-e pozitronemissziós tomográfiával: [^{18}F]-fluoro-dezoxi-glükóz ([^{18}F]-FDG) PET-tel detektálható cerebralis anyagcsereváltozás.

Rövidítések: PaCO2 = parciális szén-dioxid-tenzió; SAH = subarachnoidalis vérzés; DIND = delayed ischemic neurological deficit (elhúzódó ischaemiás deficit); VSP = vasospasmus; CBV = cerebral blood volume (agyi vértérfogat); TCD = transcranialis Doppler; ACM = arteria cerebri media; CBF = cerebral blood flow (agyi vérátáramlás)

Betegek és módszerek

Rupturált aneurysma miatt operált 3 férfi és 5 nőbeteg [átlagos életkor 42,5 ± 9,5 (SD) év, 31–62 év] vizsgálatáról számolunk be. A betegek klinikai adatait az *1. táblázat* tartalmazza. A pteryonalis műtéti feltárás az aneurysma oldalán történt, az arteria communicans aneurysma esetében jobbról. A VSP észlelését a kétoldali arteria cerebri media (ACM) naponta végzett TCD vizsgálata (2 MHz, EME-TC 2-64 B, EME, Überlingen) tette lehetővé. A VSP-megjelenés határértékének a 120 cm/s-os átlagos áramlási sebességet tekintettük (4). Az egyik betegcsoport neurológiai szempontból tünetmentes, a másik szimptómás (agyi ischaemiára utaló tünetek) volt. A PET-vizsgálatok normoglykaemiás állapotban, standardizált körülmények között történtek. A glükózanyagcserét 94,6 ± 50,9 [SD]

1. táblázat: A betegek klinikai adatai

Esetszám	Nem	Életkor	Aneurysma	Fischer-gradus (2)	Hunt–Hess-gradus (2)	Műtét	Tünet	GOS	μCi/kg
1	nő	62	bal ACM	4	2	akut	–	5	71,67
2	férfi	36	jobb ACI	4	3	akut	–	4	61,64
3	nő	38	jobb ACM	2	1	késői	–	5	74,67
4	férfi	31	ACoA	2	1	késői	–	4	147,14
5/a	nő	48	bal ACM	2	2	akut	+	3	82,54
5/b									210,36
6	nő	41	bal ACI	3	2	akut	+	1	64,4
7	férfi	39	jobb ACA	2	3	akut	–	5	80,5
8	nő	45	jobb ACM	2	2	késői	–	5	58,47

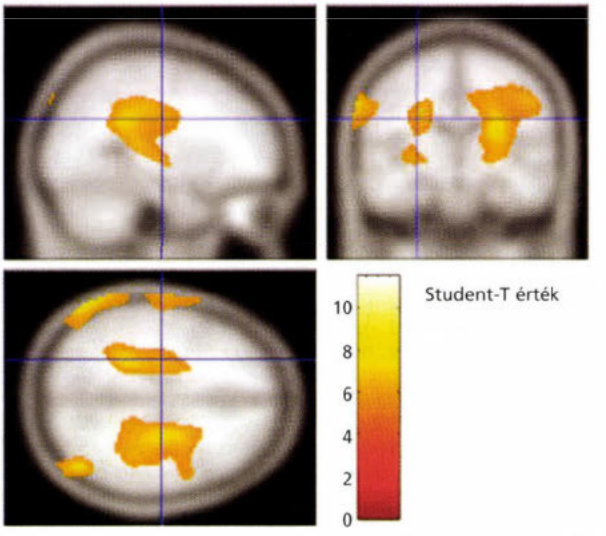
ACI = arteria carotis interna; ACM = arteria cerebri media; ACA = arteria cerebri anterior; ACoA = arteria communicans anterior; GOS = Glasgow Outcome Scale (Glasgow-kómaskála; 1 = meghalt, 2 = vegetatív állapot, 3 = súlyosan károsodott, 4 = mérsékelten károsodott, 5 = jó kimenetel)

μCi/kg [^{18}F]-FDG-vel mértük. Az FDG regionális eloszlásából SUV- (standardized uptake value = szöveti aktivitáskoncentráció/injektált aktivitás/testtömeg) térképet generáltunk, melyet térben standardizáltunk (a részleteket lásd jelen kiadvány Standard PET-vizsgálati protokollok c. közleményében). Kontrollként 7 egészséges egyén FDG-PET adatai szolgáltak (5). A PET- mérések mellett, legfeljebb 24 órás különbséggel, CT-felvételek is készültek. A szimptómás csoportból egy beteget (No. 5) a vasospasmus oldódását követően újravizsgáltunk. A betegcsoportokban mért, ill. kontroll eredményeket statisztikailag elemeztük (SPM99 programcsomag). A képelemenként számított Student-t-értékeket tartalmazó parametrikus képeken a csoport-összehasonlításhoz $p < 0{,}001$ szignifikancia-küszöböt választottunk.

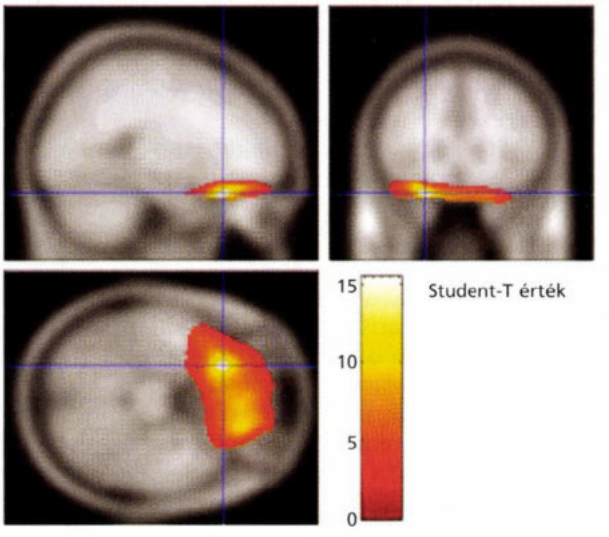
Eredmények és megbeszélés

A posztoperatív TCD-mérések minden esetben VSP-t regisztráltak. Hat, klinikailag aszimptomatikus, CT-vel organikus károsodástól mentes betegben az ACM-ben mért átlagos áramlási sebesség maximuma 120–200 cm/s között mozgott (= VSP). Ugyanakkor PET-tel hypermetabolismus jeleit (inhomogén, fokozott FDG-akkumuláció) detektáltuk a temporolateralis és occipitalis cortexben, illetve a thalamusban, a törzsdúcokban és a fehérállományban. A glükózanyagcsere növekedése kiterjedtebb volt a feltárás, illetve a vasospasmus oldalán *(1. ábra)*.

Súlyos, klinikai tünetekben is megnyilvánuló vasospasmust észleltünk 2 betegben, akikben az ACM-ben mért átlagos áramlási sebesség maximuma 200 cm/s felett volt. Egyiküknél aphasia és hemiparesis jelent meg, miközben CT-n a bal arteria cerebri media ellátási területében a klinikai állapot javulásával jelentősen csökkenő hypodensitast láttunk. A másik súlyos vasospasmusban szenvedő beteg rohamosan romló tudatállapotával párhuzamosan az ACM-ben folyamatosan növekvő áramlási sebességet mértünk, a beteg a 12. posztoperatív napon meghalt. Az utóbbi 2 beteg központi idegrendszerében sehol nem mutatkozott glükóz-hypermetabolismusra uta-



1. ábra: Az egészséges kontrollszemélyekhez viszonyítva hypermetabolismust detektáltunk hat, klinikailag aszimptomatikus, ugyanakkor TCD-vel vasospasmusos betegben a temporolateralis és occipitalis cortexben, illetve a thalamusban, a törzsdúcokban és a fehérállományban (a világosabb sárga szín nagyobb szignifikanciájú különbséget jelez). A hypermetabolismus kiterjedtebb a feltárás, illetve a vasospasmus oldalán



2. ábra: A súlyos, klinikai tünetekben is megnyilvánuló vasospasmusos betegekben sehol nem mutatkozott fokozott FDG-felvétel. A PET-vizsgálat ugyanakkor az anyagcsere kóros csökkenését jelezte az egészséges kontrollszemélyekhez képest a fronto-temporo-basalis cortexben, dominálóan frontalisan és a műtét oldalán (a világosabb szín nagyobb szignifikanciájú különbséget jelez)

ló, fokozott FDG-felvétel. A PET-vizsgálat az anyagcsere kóros csökkenését jelezte a fronto-temporobasalis cortexben, dominálóan frontalisan és a műtét oldalán *(2. ábra)*. Ez a különbség megmutatkozott akkor is, ha az enyhe és súlyos eseteket vetettük össze.

A SAH kórlefolyásában – a ruptura ismétlődését elhárító műtét után – a legnagyobb veszélyt a VSP jelenti, ami 4–12 napon belül DIND-hez vezethet (18). A VSP általában a 2–4. napon kezdődik, mértéke a 7–10. napig növekszik, majd csökken. A folyamat angiográfiával és TCD-vel követhető, de az eredmények sokszor nem kongruálnak, aminek oka tisztázatlan (18). Az aneurysmalis SAH a betegek 70%-ában VSP-t okoz, ami 36%-os valószínűséggel infarktushoz vezet (1), a mortalitás irodalmi adatok szerint 8%-os (4). A patomechanizmusra vonatkozó, ellentmondásos észleléseket részletesen tárgyalja egy 2000-ben megjelent közlemény (14). A nagy extracerebralis erek lumene szűkül, emiatt a cerebralis vérátáramlás (CBF) csökken (16), kórszövettani vizsgálatok az intraparenchymalis kiserek lumenszűkületét igazolták (12, 13). A lumenszűkület miatt a CBF sebessége megnő (20), de az érlumen keresztmetszetén átáramlott vér mennyisége csökken, ezért ischaemia és/vagy infarktus alakulhat ki. SAH-ot követően súlyosan károsodik az autoreguláció, amit jelez a $PaCO_2$-hatás és az acetazolamid adásával provokálható reaktivitás gyengülése (6, 9, 15, 19). Az autoreguláció zavara csökkent perfusióhoz és a rendelkezésre álló glükóz mennyiségének redukciójához vezet, ami eleinte fokozott transzporterexpresszió révén (sejtszinten) kompenzálható. Ennek eredményeképpen a vérátáramlás-csökkenés kezdeti fázisában a glükózfelvétel átmenetileg növekszik, és ezzel párhuzamosan megnő az oxigén vérből történő extractiója is (10). Az egyre kisebb perfusio (definitív ischaemia) miatt egy idő után már elégtelenné válik a glükózanyagcsere, csökken az oxigénextractio és a sejtek életképessége (10, 21). A kezelés fő célja az ischaemia kivédése, mérséklése, illetve az irreverzibilis károsodást jelentő infarktus megelőzése.

A mérsékelt perfusiocsökkenéssel párhuzamos glükóz-hypermetabolismus az idegszövet védekező reakciója. Ez alátámasztja a TCD-monitorozás jelentőségét, miután a normális tartományt mérsékelten meghaladó átlagos áramlási sebesség már az egyébként tünetmentes esetekben is felhívja a figyelmet a glükózanyagcsere kedvezőtlen változásaira és az imminens ischaemia kockázatára (20). A fokozott oxigénextractio fázisában a még életképes sejtek integritásuk megőrzésére törekszenek, míg a glükózfelvétel csökkenése beindítja a sejthalálhoz vezető folyamatot (3). A hypermetabolismus elmaradása így a tünetképző csoportban már a nem kompenzált ischaemia jeleként értékelendő. A döntően frontobasalis régió csökkent glükózanyagcseréje jelzi az ischaemiát, és felhívja a figyelmet a műtéti megterhelésre. Az aneurysma feltárásakor a frontalis és temporalis lapocok nem megfelelő használatából fakadó mechanikai károsodás súlyosbíthatja az egyébként is sérülékeny agy ischaemia iránti érzékenységét (22).

A tanulmány az ETT 04/605-2000, az OTKA T034918, valamint a DEOEC MEC 17/96 pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Biller, J., Godersky, J. C., Adams, H. P. Jr.:* Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke, 1998, *19*, 1300-1305. – 2. *Carpenter, D. A., Grubb, R. L. Jr., Tempel, L. W. és mtsa:* Cerebral oxygen metabolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1991, *11*, 837-844. – 3. *Chen, J., Simon, R.:* Ishemic tolerance in the brain. Neurology, 1997, *48*, 306-311. – 4. *Greenberg, M. S.* (szerk.): Handbook of Neurosurgery, 4th ed. Greenberg Graphics Inc., Lakeland, FL. 1996, 814-867. old. – 5. *Gulyás, B., Trón, L., Balkay, L. és mtsai:* Regional glucose metabolic rates in the human brain: a PET study. Acta. Biol. Hung., 1996, *47*, 157-172. – 6. *Hassler, W., Chioffi, F.:* CO2 reactivity of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir. (Wien), 1989, *98*, 167-175. – 7. *Hegedüs, K.:* Pattern of reticular fibers of the major cerebral arteries in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage. J. Neurol., 1986, *233*, 44-47. – 8. *Hino, A., Mizukawa, N., Tenjin, H. és mtsai:* Postoperative hemodynamic and metabolic changes in patients with subarachnoid hemorrhage. Stroke, 1989, *20*, 1504-1510. – 9. *Ishii, R.:* Regional cerebral blood flow in patients with ruptured intracranial aneurysms. J. Neurosurg., 1979, *50*, 587-594. – 10. *Iwama, T., Hashimoto, N., Hayashida, K.:* Cerebral hemodynamic parameters for patients with neurological improvements after extracranial-intracranial arterial bypass surgery: Evaluation using positron emission tomography. Neurosurgery, 2001, *48*, 504-512. – 11. *Martin, W. R. W., Baker, R. P., Grubb, R. L. és mtsa:* Cerebral blood volume, blood flow, and oxygen metabolism in cerebral ischemia and subarachnoid hemorrhage: an in-vivo study using positron emission tomography. Acta Neurochir., Wien, 1984, *70*, 3-9. – 12. *Ohkuma, H., Itoh, K., Shibata, S. és mtsa:* Morphological changes of intraparenchymal arterioles after experimental subarachnoid hemorrhage in dogs. Neurosurgery, 1997, *41*, 230-236. – 13. *Ohkuma, H., Suzuki, S.:* Histological dissociation between intra- and extraparenchymal portion of perforating small arteries after experimental subarachnoidal hemorrhage in dogs. Acta Neuropathol., Berlin, 1999, *98*, 374-382. – 14. *Ohkuma, H., Manabe, H., Tanakam M. és mtsa:* Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke, 2000, *31*, 1621-1627. – 15. *Shinoda, J., Kimura, T., Funakoshi, T. és mtsai:* Acetazolamide reactivity on cerebral blood flow in patients with subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir., Wien, 1991, *109*, 102-108. – 16. *Sloan, M. A., Haley, E. C. Jr., Kassell, N. F. és mtsai:* Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Neurology, 1989, *39*, 1514-1518. – 17. *Stehbens, W. E.:* Etiology of intracranial berry aneurysms. J. Neurosurg., 1989, *70*, 823-831. – 18. *Treggiari-Venzi, M. M., Suter, P. M., Romand, J. A.:* Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A problem of neurointensive care. Neurosurgery, 2001, *48*, 249-262. – 19. *Voldby, B., Enevoldsen, E. M., Jensen, F. T.:* Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysms. J. Neurosurg., 1985, *62*, 59-67. – 20. *Wardlaw, J. M., Offin, R., Teasdale, G. M. és mtsai:* Is routine transcranial Doppler ultrasound monitoring useful in the management of subarachnoid hemorrhage? J. Neurosurg., 1998, *88*, 272-276. – 21. *Wise, R. J., Bernardi, S., Frackowiak, R. S. és mtsai:* Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. Brain, 1983, *106*, 197-222. – 22. *Yundt, K. D., Grubb, R. L. Jr., Diringer, M. N. és mtsa:* Autoregulatory vasodilation of parenchymal vessels is impaired during cerebral vasospasm. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1998, *18*, 419-424.

(Novák László dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: lnovak@jaguar.dote.hu)

A pozitronemissziós tomográfia pszichiátriai alkalmazása

Degrell István dr.[1], Berecz Roland dr.[1], Glaub Teodóra dr.[1], Lengyel Zsolt dr.[2], Égerházi Anikó dr.[1], Szakáll Szabolcs jr. dr.[2] és Trón Lajos dr.[2, 3]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Tanszék, Debrecen (igazgató: Degrell István dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[3]

Az utóbbi években igen sok kísérleti adat gyűlt össze a pozitronemissziós tomográfia (PET) alkalmazásáról a pszichiátriai betegségek vizsgálatában. A különböző PET-módszerek, amelyek az agy teljes vagy regionális metabolizmusát, szöveti perfusióját, illetve receptorsűrűségét képezik le, segítséget nyújthatnak a betegségre specifikus elváltozások felismerésében és patofiziológiájuk jobb megértésében. A klinikai gyakorlatban már jelenleg is fontos szerepet tölt be a PET-módszer a dementiák diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában, a közeljövőben pedig más pszichiátriai betegségek vizsgálatában is hasznos eljárás lehet.

Kulcsszavak: PET, pszichiátria, klinikai alkalmazás, kórképspecifikus elváltozások

The use of positron emission tomography in psychiatry. For the past years, substantial amount of experimental data has been published on the use of positron emission tomography in different psychiatric disorders. The different PET methods, which evaluate the whole-brain or regional metabolism, tissue perfusion or receptor density may help to identify the disorder specific changes in brain function and also better understand the underlying pathophysiology. In the clinical practice, PET plays an important role in the diagnosis and differential diagnosis of dementias and, presumably, in the near future the PET technique will be also extensively used in the clinical examination of other psychiatric disorders.

Key words: PET, psychiatry, clinical use, disorder-specific changes

A pozitronemissziós tomográfia alkalmazása a felgyűlt, nagymennyiségű kísérleti adat ellenére a mai napig sem terjedt el széleskörűen a pszichiátriában, a vizsgálatok jelentős része kutatási célból történik. Számos, fontos, reprodukálható adattal rendelkezünk, az egyes pszichiátriai kórképekben azonban az észlelt PET-eltérések nem mindig specifikusak, és a vizsgálati eredmények gyakran nehezen hozhatók párhuzamba a klinikai állapottal. A korlátok ellenére egyes megbetegedések diagnosztikájában, illetve terápiás követésében a PET alapvető kiegészítő vizsgálati lehetőséget nyújt már a jelenlegi klinikai gyakorlatban is. Segítséget adhat a régi „egy struktúra - egy funkció" gondolkozás megváltoztatásában (16). A pszichiátriai betegségek PET-vizsgálatára a következő módszereket használjuk:

Agyi glükózmetabolizmus vizsgálata. Ezek a vizsgálatok a 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxi-D-glükóz (FDG) felhasználásával történnek és a globális, valamint a lokális agyi glükózmetabolizmus meghatározására alkalmasak. A radiofarmakon megközelítőleg 40 perces egyensúlyi megoszlási ideje révén elsősorban nyugalmi, steady-state állapotok karakterizálására alkalmas. Hosszú felezési ideje (110 perc) lehetővé teszi a megoszlási idő alatti metabolikus állapot akár órákkal később történő leképezését.

Agyi vérátáramlás vizsgálata. Ezzel a módszerrel a regionális vérátáramlást (rCBF) vizsgáljuk az agyban. Az rCBF változása kapcsolatban áll a neuronalis aktivitás változásával. Leggyakrabban használt perfusiós radiofarmakonok az [^{15}O]-H_2O és az [^{15}O]-butanol, amelyekben az ^{15}O felezési ideje 2 perc. Az egyensúlyi megoszlás kialakulásához szükséges idő a néhányszor 10 másodperces nagyságrendbe esik, így ezek a nyomjelző anyagok a gyorsabb funkcionális változások vizsgálatára alkalmazhatók.

Neurotranszmitter-receptorok vizsgálata. Az egyes neurotranszmitter-receptorokra specifikus radioligandok kifejlesztése lehetővé teszi a receptorok sűrűségének, valamint a különböző gyógyszerek receptorkötési arányának a vizsgálatát. Segítséget nyújthatnak a különböző betegségek patofiziológiájának és az alkalmazott gyógyszerek terápiás hatásának megismerésében.

Agyaktiválásos vizsgálatok. Ez a módszer új perspektívát nyitott a pszichiátriai kutatásban, de napjainkban már a klinikumban is. Az egyes mentális feladatok elvégzése az agy meghatározott régióiban funkcióspecifikus, neuronalis aktivitás eredménye, amely mérhető regionális metabolikus- és vérátáramlási változást okoz. A vizsgálatok során a vizsgálati személyek agyi glükózmetabolizmusát, vagy regionális vérátáramlását vizsgáljuk két különböző állapotban, egy úgynevezett alap- vagy referencia állapotban és egy aktivált állapotban. Utóbbiban a vizsgálati személy valamilyen kognitív, motoros vagy szenzoros feladatot végez el a PET-kamerában. Az értékelés során az alapállapot és az aktivált állapot közötti eltérést vizsgáljuk a regionális glükózmetabolizmusban vagy a vérátáramlásban. A rCBF-mé-

Rövidítések: rCBF = regional cerebral blood flow (regionális agyi vérátáramlás)

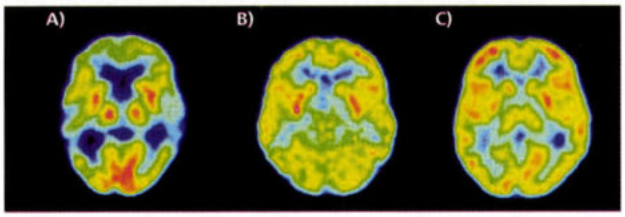
rések időfelbontása sokkal jobb (néhány másodperc), mint az FDG-PET-technikáé (fél óra–egy óra), ezért a gyors neuronalis aktivitásváltozások tanulmányozására a perfusiós PET-vizsgálatok alkalmasabbak, mint a glükózmetabolizmus vizsgálata. További előnye az rCBF-mérésnek, hogy az alkalmazott radiofarmakonok ([^{15}O]-H_2O, [^{15}O]-butanol) igen rövid felezési idejű izotópot tartalmaznak (2 perc), így rövid idő alatt többször megismételhető az alap- és aktivált állapot leképezése, ami növeli az eredmények megbízhatóságát. Az agyaktiválásos vizsgálatok az agyban lejátszódó tényleges történéseket tükrözik, ezért a nem specifikus hatások kiszűrése érdekében a mentális feladat és az alapállapot precíz megtervezését igénylik – egyébként a kapott különbségek nehezen, vagy helytelenül értelmezhetők.

Klinikai alkalmazások

Dementiák

A PET klinikai-pszichiátriai alkalmazásainak köréből a dementiákkal kapcsolatban áll legtöbb adat a rendelkezésünkre. A dementia krónikus, progrediáló megbetegedés, amely a kognitív funkciók hanyatlásával jár a tudati szint zavara nélkül. Előfordulási gyakorisága a 65 éves vagy idősebb lakosság körében körülbelül 10%. Leggyakoribb formája az Alzheimer-kór, amely az összes dementiák mintegy 50%-át teszi ki, a második leggyakoribb forma a cerebrovascularis eredetű, kognitív hanyatlás. Differenciáldiagnosztikai szempontból különös jelentősége van az ún. reverzíbilis (kezelhető) dementiának, amely az összes dementia körülbelül 10–15%-a. A reverzíbilis dementiák hátterében infekciók, táplálkozási betegségek, anyagcsere- és hormonális elváltozások, traumák vagy toxikus (alkohol, pszichoaktív szerek) ártalmak állnak (14).

A bizonytalan etiológiájú elváltozások esetén a PET klinikailag fontos információt nyújt, és előbb-utóbb nélkülözhetetlenné válik a differenciáldiagnosztikában (reverzíbilis kórképek, életkorhoz kötött feledékenység, affektív megbetegedések). Tovább javítja a korai diagnosztika hatékonyságát a PET-vizsgálatoknak a strukturális képalkotó eljárásokkal való (CT, MRI) összehangolt, együttes alkalmazása. Ismert például, hogy a normális öregedés során az agy metabolikus aktivitása csökken, azonban ha ezeket az elváltozásokat a CT- vagy MR-képen látható agyi atrophiával korreláltatjuk, az életkorfüggő hatások kiszűrhetők (17). A főbb dementiatípusokra jellemző eltéréseket az *1. táblázat* tartalmazza. Az Alzheimer- és a multiinfarktusos dementiákban a PET-vizsgálattal nyerhető, egy-egy jellegzetes glükózmetabolizmus-mintázatot mutat be az *1. ábra*.



1. ábra: A teljes és a regionális agyi glükózmetabolizmus (FDG-felvétel) változása dementiákban. **(A)** Alzheimer-dementiában szenvedő, 64 éves férfi beteg agyi FDG- felvételében kifejezett temporoparietalis hypometabolismus látható. **(B)** Multiinfarktusos dementiában szenvedő, 55 éves nőbeteg agyi FDG-felvétele fokális hypometabolicus régiókkal. **(C)** egészséges, 23 éves személy agyi FDG-felvétele (összehasonlítás céljából)

A dementiákban az agyi metabolizmus változásai rendszerint megelőzik a strukturális változásokat, így az FDG-PET-tel detektált funkcionális eltérések már a megbetegedés igen korai szakaszában láthatóvá tehetők (igazolhatók), ami a korai terápiás beavatkozás lehetőségét nyújthatja (12). A legújabb adatok alapján egészséges, idős személyekben az enthorinalis cortexben FDG-PET-tel mért hypometabolismus prediktív faktora a későbbi kognitív deficitek kialakulásának (5). Hisztopatológiai módszerrel igazolt Alzheimer-dementiában szenvedő betegeknél az FDG-PET szenzitivitása 93%-os, míg specificitása 63%-os, így klinikailag használható diagnosztikai eszköz az Alzheimer-dementia diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában (6)

A teljes agy FDG-felvétele Alzheimer-dementiában a kontrollokhoz képest 20–30%-kal is kisebb lehet, kifejezett bilateralis hypometabolismussal a parietalis és temporalis lebenyekben (7) Az Alzheimer-dementia kezelésében az utóbbi időben több új, a korábbinál hatékonyabbnak tűnő készítmény jelent meg, illetve áll kifejlesztés alatt. Az eddigi adatok alapján az új szerek közé tartozó reverzíbilis kolinészteráz-bénítók hatására a betegekben a glükózmetabolizmus növekszik (8), tehát a PET a klinikumban mind a diagnosztikában, mind a terápiás hatás követésében, mind pedig az új szerek kifejlesztésében fontos módszernek ígérkezik.

1. táblázat: A glükózmetabolizmus változása különböző dementiaformákban

Kórforma	FDG-PET-lelet
Alzheimer-dementia	
korai	Temporoparietalis és cinguláris hypometabolismus
késői	Temporoparietalis hypometabolismus megkímélt subcorticalis primer vizuális és szenzomotoros kéreg, később frontalis hypometabolismus
Multiinfarktusos dementia	Fokális aszimmetrikus corticalis és subcorticalis hypometabolicus areák
Frontotemporalis demenciák	Frontalis lebeny hypometabolismus
Trauma	Fokális hypometabolismus
Huntington-betegség	Nucleus caudatus hypometabolismus
Infekciós, toxikus noxák	Nem specifikus eltérések

Magyarországon a Pszichiátriai Szakmai Kollégium állásfoglalása alapján jelenleg a PET-vizsgálatnak a dementiák diagnosztikájában kiegészítő szerepe van, és akkor ajánlott, ha a beteg számára hasznosítható terápiás konzekvencia remélhető a vizsgálattól (11).

Schizophrenia

A PET-vizsgálatok jelentősége – még a kutatási fázisban – az utóbbi időben igen megnőtt a schizophreniák vizsgálatában, részben a betegség kognitív megközelítésének előtérbe kerülésével, részben az agyaktiválásos vizsgálatok előnyeinek felismerésével. A betegséget általában tiszta tudat mellett is jellemzi a gondolkodás jellegzetes torzulása, percepciós zavarok, autisztikus élmények és a realitáskontroll zavara. Az átlagnépesség mintegy 1%-a szenved a betegségben; népegészségügyi jelentősége tehát igen nagy, hiszen a társadalom szempontjából aktív, kreatív populációt érint (a 20–30 életév közötti manifesztáció a leggyakoribb). A metabolikus és perfusiós vizsgálatok igazolták, hogy a betegekben a praefrontalis (lateralis, orbitalis, medialis), valamint a temporalis inferior és a parietalis régiókban az aktivitás csökkent (1). Schizophreniában az affektív betegségekhez hasonlóan gondot jelent, hogy a betegcsoport heterogén, ezért az újabb vizsgálatok a homogénebb betegpopuláció biztosítása érdekében leggyakrabban fenomenológiai, szindromatológiai megközelítést alkalmaznak. Az auditoros hallucinációk megléte jellemzően csökkent auditoros cortex és megnövekedett striatum- és anterior cingularis aktivitással áll kapcsolatban. Az ún. negatív tünetek (érzelmi elsivárosodás, szociális visszahúzódás, beszéd szegényessége, inaktivitás) csökkent thalamicus, frontalis és parietalis aktivitással jár együtt (3). Az eredmények alapján a tünet (neurobiológiai elváltozás) jobban korrelál a funkcionális elváltozásokkal, mint a betegség (diagnosztikus kategória).

Neuroreceptor-vizsgálatokkal igazolódott, hogy a dopaminerg antagonista antipsychoticumok a schizophrenia pozitív tüneteire (hallucinációk, téveseszme) kifejtett hatása arányos a dopamin 2-es receptorhoz való kötődésükkel, és hogy a terápiás hatáshoz ezen receptorok 70–80%-os telítettsége szükséges csupán, a nagyobb telítettség már csak a mellékhatásokat fokozza (9, 10).

Az agyaktiválásos eljárásokat az utóbbi időben egyre nagyobb számban alkalmazzák a schizophreniák vizsgálatában. Általában olyan kognitív teszteket használnak, melyek egy-egy adott, specifikus kognitív részfolyamatot tükröznek (pl. munkamemória, szótanulás, fenntartott figyelem, szenzoros gátlás). A schizophren betegek ezekben a tesztekben kóros aktivációs mintázatot mutatnak, amely jellemezheti a háttérben álló kognitív (információ-feldolgozási) zavart (15). A vizsgálatok jelentősége, hogy segíthet azt a specifikus patofiziológiai eltérést definiálni, amely a megjelenő klinikai tünetek kialakulásához vezet.

Affektív megbetegedések

Az affektív kórképek nagyszámú beteget érintenek (prevalenciája 17%). A PET- vizsgálatok eddig ebben a csoportban sem bizonyultak eléggé specifikusnak a klinikai felhasználásban, és jelenleg még csak a kutatási fázisban tartanak. Az eredmények gyakran ellentmondásosak, a betegcsoportok heterogenitása tünetileg (unipoláris versus bipoláris depresszió; pszichotikus tünetek jelenléte vagy hiánya) és etiopatogenetikailag (endogén versus pszichogén depreszszió) is megnehezíti az eredmények értelmezését. Depressziós betegekben a legkövetkezetesebb eltérés a csökkent praefrontalis glükózmetabolizmus, amellyel globális hypometabolismus is együtt jár (13).

Az elektrofiziológiai vizsgálatokkal (EEG-brain mapping, auditoros eseményhez kötött potenciál, P300) kiegészített PET-vizsgálatok hatékony módszert jelentenek az ún. pseudodementia differenciáldiagnosztikájában. A pseudodementiának egyik, időskorban gyakran előforduló formájában az affektív betegség klinikailag dementia (kognitív képességek, kezdeményezőkészség, aktivitás zavarai) benyomását kelti. Ennek az állapotnak a valódi dementiáktól való elkülönítése alapvetően meghatározza a terápiát.

Egyéb pszichiátriai megbetegedések

Krónikus alkoholbetegség

A sajnálatosan nagy létszámú populációt érintő betegség diagnosztikájában a PET jelenleg csak kísérleti jelleggel szerepel. Az eddigi adatok alapján krónikus alkoholbetegekben csökken a glükózmetabolizmus a mesialis frontalis lebenyben, amely kapcsolatban áll a limbicus rendszerrel és a diencephalonnal. Minthogy ezek részt vesznek az emlékezési folyamatokban, csökkent aktivitásuk alapját képezheti a betegségben jelentkező objektív és szubjektív memóriazavarnak (4).

Kényszerbetegség

A kényszerbetegség késő kamaszkorban, korai felnőttkorban jelentkező megbetegedés, amelyet visszatérő, kínzó kényszergondolatok és/vagy ismétlődő, rituális kényszercselekedetek jellemeznek. A PET-vizsgálattal kimutatható az orbitofrontalis cortex-nucleus caudatus-pallidum-thalamus hurok működészavara, amely a kezelés hatására normalizálódik. Érdekes tudománytörténeti tény, hogy ez volt az első megbetegedés, amelyben a pszichoterápia funkcionális változást eredményező hatását PET-tel igazolták (2).

Távlati lehetőségek

A pozitronemissziós tomográfia nagymértékben hozzájárult a normális és patológiás agyi funkciók megértéséhez, és immár helyet követel a klinikai

gyakorlatban is. A gyűjtési technika (kamera), valamint a speciális képfeldolgozó és statisztikai kiértékelő szoftverek folyamatos fejlődése lehetővé teszi, hogy mind pontosabb és részletesebb információt nyerjünk az agy neurofiziológiájáról. A finomabb részletekbe hatoló patofiziológiai, információfeldolgozási (kognitív) zavarok feltárása lehetővé teszi a jövőben egy betegségre, tünetcsoportra, vagy akár tünetekre jellemző, meghatározott funkcionális eltérések feltárását, amely jelentősen átalakíthatja a pszichiátriai betegségek patofiziológiájáról, fenomenológiájáról és diagnosztikájáról alkotott jelenlegi ismereteinket. A humán genom projekt és a molekuláris biológia eredményei lehetővé teszik, hogy genotípusspecifikus elváltozásokat vizsgálhassunk, amelynek révén megismerhetjük egyes neurotranszmitter, vagy regulatív és trofikus receptorok működését. A patofiziológia pontosabb megismerése lehetővé teszi, hogy betegség- (illetve tünetcsoport-) specifikus markereket térképezzünk fel, valamint kövessük a terápia hatását, és így segítséget nyújthat a pszichiátriai betegségek gyógyításában.

IRODALOM: 1. *Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Flaum, M. és mtsai:* Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. Lancet, 1997, *349,* 1730-1734. – 2. *Baxter, L. R. Jr., Schwartz, J. M., Bergman, K. S. és mtsai:* Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry, 1992, *49,* 681-689. – 3. *Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A.:* Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia. Schizophr. Bull., 1998, *24,* 343-364. – 4. *Catafau, A. M., Etcheberrigaray, A., Perez de los Cobos, J. és mtsai:* Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone challenge during detoxification. J. Nucl. Med., 1999, *40,* 19-24. – 5. *de Leon, M. J., Convit, A., Wolf, O. T. és mtsai:* Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2001, 98, 10966-10971. – 6. *Hoffman, J. M., Welsh-Bohmer, K. A., Hanson, M. és mtsai:* FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. J. Nucl. Med., 2000, *41,* 1920-1928. – 7. *Kumar, A., Schapiro, M. B., Grady, C. és mtsai:* High-resolution PET studies in Alzheimer's disease. Neuropsychopharmacology, 1991, *4,* 35-46. – 8. *Nordberg, A.:* Clinical studies in Alzheimer patients with positron emission tomography. Behav. Brain. Res., 1993, *57,* 215-224. – 9. *Nordstrom, A. L., Farde, L., Wiesel, F. A. és mtsai:* Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. Biol. Psychiatry, 1993, *33,* 227-235. – 10. *Nyberg, S., Nordstrom, A. L., Halldin, C. és mtsa:* Positron emission tomography studies on D2 dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man. Int. Clin. Psychopharmacol., 1995, *10,* 81-85. – 11. Pszichiátriai Szakmai Kollégium: A demenciák kivizsgálásának és kezelésének protokolja. Psychiat. Hung., 1999, *14,* 562-578. – 12. *Rapoport, S. I.:* Discriminant analysis of brain imaging data identifies subjects with early Alzheimer' s disease. Int. Psychogeriatr., 1997, *9,* 229-235. – 13. *Stoll, A. L., Renshaw, P. F., Yurgelun-Todd, D. A. és mtsa:* Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? Biol. Psychiatry, 2000, *48,* 505-517. – 14. *Tariska P.:* Organikus és szimptómás mentális zavarok. In A Pszichiátria Magyar Kézikönyve. Szerk.: Füredi J., Németh A., Tariska P. Medicina Könyvkiadó, Budapest. 2001, 297-311. old. – 15. *Taylor, S. F.:* Cerebral blood flow activation and functional lesions in schizophrenia. Schizophr. Res., 1996, *19,* 129-140. – 16. *Trón L., Ésik O., Borbély K. és mtsai:* Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. Orv. Hetil., 1997, *138,* 259-269. – 17. *Yoshii, F., Barker, W. W., Chang, J. Y. és mtsai:* Sensitivity of cerebral glucose metabolism to age, gender, brain volume, brain atrophy, and cerebrovascular risk factors. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1988, *8,* 654-661.

(Degrell István dr., *Debrecen,* Nagyerdei krt. 98. 4032
e-mail: degrell@psychiatry.dote.hu)

A metabolikus PET-vizsgálatok helye a kardiológiai képalkotó eljárások között

Kőszegi Zsolt dr.[1], Galuska László dr.[2], Szakáll Szabolcs jr. dr.[3], Lehel Szabolcs[3], Fülöp Tibor dr.[1], Édes István dr.[1] és Balkay László dr.[3]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Klinika, Debrecen (igazgató: Édes István dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Nukleáris Medicina Tanszék, Debrecen (tanszékvezető: Galuska László dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[3]

Magyarországon a maradék myocardialis életképesség (viabilitás) FDG-PET-módszerrel történő kimutatására 1994 óta van lehetőség. A szerzők korai összehasonlító vizsgálatai szerint – akár az 50%-os relatív aktivitást, akár a perfusiós metabolikus *mismatch*et vették alapul – az FDG-PET-mérések több potenciálisan reverzíbilis szívizom-károsodást mutattak ki, mint a nyugalmi redisztribúciós [^{201}Tl]-szcintigráfia. A revascularisatiós beavatkozáson átesett betegeink utánkövetéses vizsgálatai alapján az FDG-PET-eljárásnak 80%-os pozitív prediktív értéke volt a bal kamrai

The role of the myocardial metabolic investigation by positron emission tomography in the cardiological imaging arsenal. The PET technique has been available for myocardial viability studies in Hungary since 1994. The early comparative results showed that FDG-PET identified more potentially reversible myocardial damages than [^{201}Tl]-scintigraphy, defining the viability either by preserved metabolic activity of 50% or by metabolism-perfusion mismatch. According to the follow up of revascularized patients in our cases, FDG-PET had a positive predictive value for functional recovery

falmozgászavar javulásának előrejelzésére. A FDG-PET-metodika a szívizom-életképesség kimutatásának arany standardját jelenti.

Kulcsszavak: pozitronemissziós tomográfia, kardiológiai képalkotó eljárások, szívizom-viabilitás

at 80%. In our opinion, it is the detection of glucose metabolism that predicts with the greatest accuracy segments of hibernating myocardial tissue that will recover after revascularization. Unlike dobutamine echocardiography, PET can detect viable ventricular segments in the myocardium of lost contractile material often seen in the histological studies of chronically ischemic myocardium. The FDG-PET method can be regarded as the gold standard of myocardial viability.

Key words: positron emission tomography, cardiac imaging, viable myocardium

Normális körülmények között a szív elsősorban a zsírsavak és a szénhidrátok égetésével fedezi tetemes energiaigényét. A myocardiális zsírsavanyagcsere PET-vizsgálatára a [^{11}C]-palmitinsav alkalmas. Ennek a jelölt zsírsavnak a szívizomban mért elsődleges extrakciója több mint 50%, ezért a myocardiumban mérhető kezdeti aktivitása arányos a vérátáramlással. A kimosódás kinetikája viszont a [^{11}C]-palmitinsav oxidatív lebomlását jellemzi, melynek végterméke [^{11}C]-CO_2 lesz. Dinamikus vizsgálattal a regionális zsírsav-oxidáció csökkenését igazolták ischaemiában (1). A szívizom teljes oxidatív anyagcseréjét [^{11}C]-acetáttal lehet mérni, az acetát ugyanis az oxidáció végső közös útján a Szent-Györgyi–Krebs-ciklusban ég el, így a kimosódási görbe első komponense az O_2-felhasználást jellemzi. Monoexponenciális illesztéssel határozható meg a kimosási görbe időállandója (K-mono), amely a regionális O_2-fogyasztással arányos. Az eddigi közlemények szerint a teljes oxidatív metabolizmus sebessége általában a szöveti vérátáramlással párhuzamosan változik (2).

A szív anyagcseréjének klinikai vizsgálatára – a fenti, leginkább kutatatási területeken alkalmazott jelzőanyagokon kívül – az életképesség-vizsgálatok arany standardját, a glükózanalóg [^{18}F]-fluoro-dezoxiglükózt (FDG) használjuk. Ez a radiofarmakon a viabilis szívizomsejtek jelölésével jól elkülöníti a heges és a károsodott vérellátás miatt rosszul összehúzódó, „alvó" (hibernálódó) szívizmot, ezáltal előre jelezhető a koszorúér-bypass műtét eredményessége (3–5).

Betegek és módszerek

Metabolikus szívizomvizsgálatot végeztünk 29 betegen (7 nő, 22 férfi, életkor: 37–68 év, átlag: 52,1 év). Valamennyi beteg anamnézisében szerepelt lezajlott myocardialis infarctus, ketten PTCA-, hárman bypassműtét után voltak.

A radiofarmakon injektálását megelőzően másfél órával glükózterhelést végeztünk, a beteg 80 g szőlőcukrot fogyasztott, folyadékban feloldva. A vizsgálatokhoz iv. injektáltunk 5–10 mCi (= 185–370 MBq) FDG-aktivitást. A GE 4096 Plus PET-kamerával kivitelezett, egyetlen 25 perces expozícióból álló adatgyűjtést az injektálást követő 30 perces várakozás után kezdtük. A regisztrált adatokból egy kiegészítő transzmissziós mérés felhasználásával szöveti gyengítésre korrigált metszeti képeket állítottunk elő.

Rövidítések: MIBI = metoxi-izobutil-izonitril; LAD = left anterior descendens (bal elülső leszálló koronária); RCA = right coronary artery (jobb koronária); RAO = right anterior oblique (jobb elülső ferde)

Eredmények

1994-ben a PET-vizsgálatok indításakor Debrecenben még nem volt SPECT-kamera, ezért az FDG-PET-módszerrel detektált metabolikus vizsgálat eredményeit a planaris nyugalmi redisztribúciós [^{201}Tl]-TlCl perfusiós szcintigráfiával vetettük össze a röntgen ventriculographia szerint akineticus bal kamrai szívizomrégiókban. Öt myocardialis infarctuson átesett betegnél a RAO-30°-ból készült röntgen ventriculographia alapján azonosítottuk a planaris leképzés 3 nézetéből készült felvételeken az akineticus régiókhoz tartozó szegmentumokat. Ezekben a szegmentumokban vizsgáltuk a nyugalmi perfusiót jelző, relatív ^{201}Tl-aktivitás (a maximális perfusio százalékában kifejezett érték) és a relatív FDG-felvétel (a maximális FDG-felvétel százalékában kifejezett aktivitás) viszonyát. Közvetlen összevetésre a rekonstruált 3D-felvételekből a planaris nézeteknek megfelelő metszetek FDG- akkumulációjának szummációját használtuk. Az akineticus területekhez tartozó 39 szegmentumból a nyugalmi Tl-szcintigráfia 15 esetben detektált redisztribúciót mutató (38,4%) és 24 alkalommal irreverzibilis perfusiós defektust (61,5%). A PET-vizsgálattal 27 szegmentumban (69,2%) volt a relatív FDG-aktivitás a normálérték felénél nagyobb és csak 12-ben (30,8%) kisebb. Perfusiós-metabolikus *mismatch*et (1,2 × relatív ^{201}Tl-aktivitás < relatív FDG-aktivitás) 20 szegmentumban (51,3%) észleltünk. Eredményeink szerint (mind az 50%-nál nagyobb relatív metabolikus aktivitást, mind a *mismatch* jelenlétét tekintve az életképesség kritériumának) az FDG-PET-vizsgálat több potenciálisan reverzíbilis myocardiumkárosodást mutatott, mint a planaris, nyugalmi ^{201}Tl-szcintigráfia.

A vizsgálat alapján 9 betegnél konzervatív terápia mellett döntöttünk, egy ízben életképes myocardium hiányában csak aneurysmaresectiót javasoltunk.

A műtétre került eseteknél egy héttel az operáció után a bal kamra átmérői nőttek, amelyet az extracorporalis keringés káros hatásával, ill. a reperfusiót követő stunninggal magyarázhatunk. Öt esetben állt rendelkezésre utánkövetéses echokardiográfiás vizsgálat 3–9 hónappal a műtétet követően, amely egy kivételével valamennyi esetben a műtét előttihez viszonyítva a végdiastolés és végsystolés átmérők csökkenését, a bal kamrai ejekciós frakció javulását (25 ± 2,0%-ról 32,5 ± 3,07%-ra) mutatta. Eseteink alapján a bal kamra ejekciós frakciójának javulása-

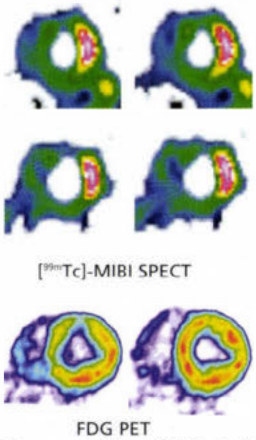
val igazolt életképesség kimutatásában a PET-nek 80%-s pozitív prediktív értéke számítható ki.

Megbeszélés

Az ischeamiás szívbetegség diagnosztikájában egyre nagyobb a képalkotó eljárások jelentősége. A noninvazív eljárások közül viszonylag régóta használjuk az echokardiográfiát és a planaris vagy tomografikus szívizom-szcintigráfiát, a pozitronemissziós tomográfia azonban csak az utóbbi években vált hazánkban is elérhetővé (5). A beavatkozásra szoruló esetekben a gyógyszeres kezelés mellett nem nélkülözhető az invazív kivizsgálás sem – elsősorban a koszorúerek anatómiájának megítélésére.

Az ischaemiás szívbetegségben a noninvazív képalkotó eljárások nem csak azért játszanak nagy szerepet, mert általuk a terheléses EKG-nál érzékenyebben és specifikusabban diagnosztizálható a szignifikáns coronariastenosis jelenléte, hanem azért is, mert pontosan mutatják az egyes coronarialaesiók funkcionális következményeit.

A vérátáramlás csökkenése a viabilis szívizom fokozott glükózfelvételét hozza létre, így a hibernálódó myocardiumra jellemző, viszonylag megtartott metabolikus aktivitás *(mismatch)* a perfusiós vizsgálattal történő összehasonlítás révén mutatható ki (3–5). Perfusiós PET-jelzőanyag ([^{13}N]-NH_3, [^{15}O]-H_2O) hiányában elfogadott, hogy a nyugalmi SPECT-vizsgálatban mért, 99-m-technéciummal jelzett MIBI-aktivitáshoz viszonyítják az FDG-felvételt. Akkor beszélünk *mismatch*ről, ha egy szegmentumban a relatív perfusióhoz képest legalább 1,2-szer nagyobb relatív FDG-aktivitás észlelhető *(1. ábra)*. Egy másik megközelítés szerint maga az FDG-felvétel mértéke is irányadó lehet az életképesség tekintetében. Ha a normálérték felénél nagyobb relatív aktivitás észlelhető egy szegmentumban, akkor az nem teljesen elhalt szívizom jelenlétére utal (6). Ez az adat más izotópos technikákkal mért adatoknál megbízhatóbb, mert a PET-módszer lehetővé teszi az egyes szegmentumok metabolikus aktivitásának torzítatlan (a szöveti elnyelés torzító hatására korrigált) meghatározását.



1. ábra: Hibernálódó myocardium (LAD- és RCA-elzáródás). Felül dipyridamol MIBI-SPECT terheléses és nyugalmi vizsgálat rövid tengelyű metszetei, alul FDG-PET-vizsgálat identikus szeletei. A fix anterior, septalis és inferior perfusiós defektusok területén a metabolikus aktivitás csaknem teljesen megtartott

Eredményeink szerint a PET-vizsgálattal az akineticus bal kamrai szegmentumok kb. 70%-ában volt a relatív FDG-aktivitás a normálérték felénél nagyobb, és kb. 51%-ban a perfusiós-metabolikus *mismatch* jelenséget is detektáltuk. Ez az arány lényegesen magasabb volt, mint a planaris nyugalmi rediszt-ribúciós ^{201}Tl-szcintigráfia által jelzett viabilis szegmentumok szerinti ráta. Az FDG-PET-vizsgálat tehát a nyugalmi ^{201}Tl -szcintigráfiánál több, potenciálisan reverzibilis myocardiumkárosodást azonosított.

A súlyos koszorúér-megbetegedésben szenvedő betegeknél a napi aktivitáshoz szükséges – a nyugalmi myocardialis perfusioigényt meghaladó – vérátáramlás hiánya manifeszt vagy „néma" szívizomischaemiához, majd azt követően, postischaemiás dysfunctióhoz vezet. Felmerült, hogy a szívizomdysfunctio kialakulásáért inkább a repetitív stunning a felelős, mint a krónikusan csökkent átáramlás. A még életképes (viabilis) myocardium felismerése a betegség prognózisa, és a revascularisatio indikációja szempontjából egyaránt alapvető fontosságú (7).

Véleményünk szerint a megfelelő mértékű glükózfelvétel detektálásával lehet legpontosabban azonosítani a hibernált szívizmot, amelynek funkcióját a revascularisatio javíthatja. A dobutamin-echokardiográfiával ellentétben a PET akkor is detektálja a viabilis szívizomszövetet, ha annak contractilis apparátusa már nem stimulálható, ami pedig a krónikusan ischaemiás szívizomban a szövettani megfigyelések alapján gyakran előfordulhat (8).

Nagyszámú, revascularisatiós beavatkozáson áteesett beteg követésének tapasztalatai alapján is igazolódott, hogy az FDG-PET a viabilitásvizsgálatok arany standardja (9).

IRODALOM: 1. *Tamaki, N., Kawamoto, M., Takahashi, N. és mtsai:* Assessment of myocardial fatty acid metabolism with positron emission tomography at rest and during dobutamine infusion in patients with coronary artery disease. Am. Heart J., 1993, *125*, 702-710. – 2. *Gropler, R., Siegel, B., Sampathkumaran, K. és mtsai:* Dependence of recovery of contractile function on maintenace of oxidative metabolism after myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol., 1992, *19*, 989-997. – 3. *Tillisch, J., Brunken, R., Marshall, R. és mtsai:* Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron emission tomography. N. Engl. J. Med., 1986, *314*, 884. – 4. *Peronne-Filardi, P., Bacharach, B., Dilsizian, V. és mtsai:* Regional Left Ventricular Uptake of 18-Fluorodeoxyglucose and 201-Tl in Patients With Chronic Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. Circulation, 1992, *86*, 1125. – 5. *Kőszegi, Zs., Szakáll, Sz., Trón, L. és mtsai:* Nagykockázatú koszorúér bypass műtét eredményességének előrejelzése pozitron emissziós tomográfiával. Orv. Hetil., 1997, *138*, 1691-1693. – 6. *De Landsheere, C, Raets, D., Pierard, L. és mtsai:* Regional myocardial perfusion and glucose uptake: Clinical experience in 92 cases studied with positron tomography. In Nuclear Medicine: Quantitative Analysis in Imaging and Function. Szerk.: Schmidt, H. A. E., Chambron, J. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1985, 245-247. – 7. *Marinhok, N. V. S., Keogh, B. E., Costa, D. C. és mtsai:* Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. Circulation, 1996, *93*, 737-744. – 8. *Maes, A., Flameng, W., Nuyts, J. és mtsai:* Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium. Correlation with PET findings. Circulation, 1994, *90*, 735-745. – 9. *Beller, G. A.:* Assessment of myocardial perfusion and metabolism for assessment of myocardial viability. J. Nucl. Med., 1996, *40*, 55-67.

(Kőszegi Zsolt dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: koszegi@jaguar.dote.hu)

Az A_{2A}-adenozin-receptor-eloszlás *in vivo* tanulmányozása [^{11}C]-CSC-radioliganddal

Boros István[1], Lengyel Zsolt dr.[1], Balkay László dr.[1], Horváth Géza dr.[1], Szentmiklósi A. József dr.[2], Fekete István dr.[3] és Márián Teréz dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyógyszertani Intézet, Debrecen (igazgató: Kovács Péter dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Neurológiai Klinika, Debrecen (igazgató: Csiba László dr.)[3]

A szerzők egy ^{11}C-izotóppal jelölt A_{2A}-adenozin-receptor specifikus ligandot állítottak elő. Az (E)-8-(3-klorosztiril)-1,3-dimetil-7-[^{11}C]metilxantin- [(^{11}C)-CSC-] antagonista radioligandot az (E)-8-(3-klorosztiril)-1,3,-dimetilxantin és a [^{11}C]-metiljodid reakciójával nyerték. Egér agymetszeteken végzett autoradiográfiás kísérleteik szerint jelentős a ligandhalmozás a striatumban és a medulla oblongatában. A dinamikus PET-vizsgálatok a radiofarmakon gyors akkumulációját mutatták nyúlagyban, ami 2 percnél rövidebb idő alatt érte el a maximális értéket. A [^{11}C]-CSC specifikus receptorkötődését kompetíciós vizsgálatokkal bizonyították.

Kulcsszavak: PET, P1 adenozinreceptor, [^{11}C]-CSC

***In vivo* investigation of the A_{2A} adenosine receptor distribution using the radiolabelled antagonist [^{11}C]-CSC.** A ^{11}C labeled selective adenosine A_{2A} antagonist, (E)-8-(3-chlorostyryl)-1,3-dimethyl-7-[^{11}C]-methylxanthine [(^{11}C)-CSC] was prepared reacting (E)-8-(3-chlorostyryl)-1,3,-dimethylxanthine and [^{11}C]-methyl iodide. A primary evaluation of [^{11}C]-CSC as a potential tracer for mapping adenosine A_{2A} receptors by positron emission tomography (PET) was also presented. Autoradiographic studies were carried out on Swiss mice. A high level accumulation of radioactivity was observed in the striatum and medulla oblongata in accordance with previous findings on the specific spatial distribution of A_{2A} adenosine receptors. Dynamic PET studies on rabbits showed a fast brain uptake of CSC, reaching a maximum in less than 2 minutes. Competition experiments with the unlabeled ligand proved [^{11}C]-CSC to bind specifically to the appropriate receptor.

Key words: PET, P1 adenosine receptor, [^{11}C]-CSC

Ismeretes, hogy a P1-típusú adenozinreceptorok szinte minden szöveti sejt mebránjában expresszálódnak. Az adenozinnak meghatározó szerepe van a coronariakeringés szabályozásában, valamint az endogén cardioprotectióban. Számos megfigyelés támasztja alá, hogy a krónikus metil-xantin-kezelés a centrális és perifériás adenozinreceptor-expresszió fokozódásához vezet (up regulation), a hosszú időn át fenntartott magas koffeindózisok pedig növelik az infarktusok kockázatát. Mindezek a tapasztalatok arra engednek következtetni, hogy pszichotróp szerekkel, benzodiazepin-, metil-xantin-készítményekkel végzett tartós terápia alapvetően módosíthatja a purinerg receptormechanizmusokat. Az ilyen hatások tanulmányozásához kitűnő segédletet biztosít egy pozitronbomló izotóppal jelölt receptorligand. A P1-típusú antagonisták különböző xantinszármazékok, mint pl. a teofillin, vagy a koffein (2). A kiválasztott molekulák ^{11}C-izotóppal történő jelölése a megfelelő 7-dezmetil-amin bázisok (prekurzorok) metilezésével történhet, ami jelzett metil-jodid ([^{11}C]-CH_3I) segítségével megoldható (1). A CSC [(E)-8-(3-klorosztiril)-1,3-dimetil-7-metilxantin)] széléskörűen használt A_{2A}-adenozin-receptor-antagonista, szintén xantinszármazék (3, 6), és az A_{2A}-receptorhoz való affinitása (Ki = 54 nM) nagyságrendekkel nagyobb, mint az A_1-receptorhoz való affinitása (Ki = 28200 nM). Jelen munkánkban a [^{11}C]-CSC-antagonistával végzett biológiai vizsgálatainkról számolunk be.

Módszer

A hideg CSC-t az irodalomban közölt módszer alapján szintetizáltuk (3, 5). A [^{11}C]-CSC [(E)-8-(3-klorosztiril)-1,3-dimetil-7-[^{11}C]-metilxantin] előállítása az (E)-8-(3-klorosztiril)-1,3,-dimetilxantin prekurzor és a [^{11}C]-metiljodid reakciójával történt (5). A [^{11}C]-CSC specifikus aktivitása 5,55–20 TBq/mmol volt.

Autoradiográfiás (ARG) vizsgálat

Az *ex vivo* vizsgálatokhoz az egereket (Swiss) iv. injektáltuk fiziológiás sóban oldott, 200–400 µCi aktivitású, jelzett (0,5–5 nmol) farmakonnal. A kompetíciós kísérletekben az injektálás 1 µmol jelöletlen liganddal együtt történt. Az állatokat 30 perc után altatott állapotban dekapitáltuk, majd fagyasztó mikrotommal 200 µm vastagságú metszeteket készítettünk a szívből és az agyból. A szeletekben a radioaktivitás eloszlását Phosphor Imager (Molecular Dynamics) segítségével határoztuk meg. A metszett szeletekről transzparenciaszkennerrel is készítettünk képeket, az anatómiai lokalizálást pedig a transzmissziós és emissziós képek egymásra vetítésével végeztük (5).

Az *in vitro* ARG vizsgálatokhoz egéragyszeleteket használtunk, és a metszeteket a felhasználásig –20 °C-on tároltuk. A kötődés specificitásának jellemzése céljából kompetíciós kísérleteket végeztünk. A kontrolljelöléseknél a metszett agyszeleteket fiziológiás oldatban (pH 7,2) inkubáltuk 20 µCi/ml [^{11}C]-CSC aktivitáskoncentráció mellett. A párhuzamosan végzett leszorításos kísérletekben az inkubáló oldat azonos mennyiségű jelzett radioligandot és 10 µM jelöletlen CSC-t tartalmazott. A mintákat 20 perc inkubációs idő után háromszor mostuk hideg fiziológiás sóoldattal. A metszeteket a Phospor Imager lemezeire helyeztük, a ^{11}C aktivitáseloszlást 1 órás inkubálás után értékeltük.

[^{11}C]-CSC-receptor kötődésének vizsgálata DDT1 MF2-sejteken

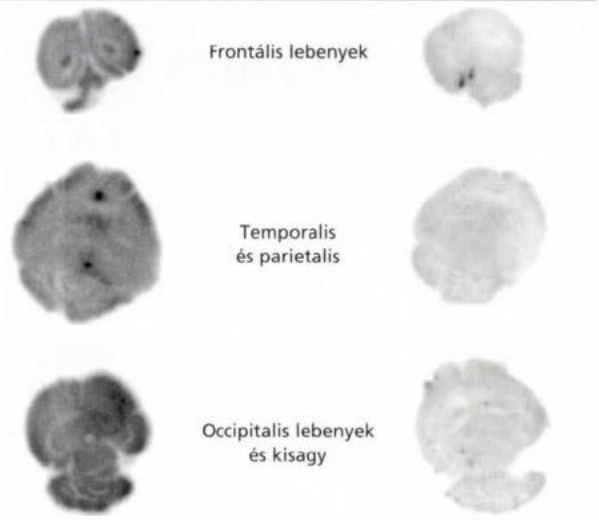
A DDT1 MF2 transzformált simaizomsejt-vonalat 37 °C-on tartottuk fenn 5% CO_2 és 95% O_2 atmoszférában. Tápfolyadékként Dulbecco tenyésztőoldatot használtunk, amelyet 2 mM L-glutaminnal és 10% borjúszérummal komplettáltunk. A tenyésztőedény aljáról a letapadt sejteket sejtkaparóval választottuk le, majd PBS-ben mostuk. A sejteket 1 millió/ml koncentrációban szobahőmérsékleten 20 percig inkubáltuk 20 µCi/ml [^{11}C]-CSC aktivitás-koncentráció mellett. A leszorításos kísérletekben a [^{11}C]-CSC inkubálást 10 perces előinkubálás előzte meg az alkalmazott hideg receptorligandokkal. Az inkubáció után a sejteket sejtszeparáló (SKATRON Cell Harvaster, 11019) segítségével elválasztottuk a szuszpendáló oldattól, és a [^{11}C]-CSC akkumulációját hitelesített gamma-számlálóval mértük (Canberra Packard). A radioaktivitás koncentrációját cps (count/secundum) egységekben adtuk meg 1 millió sejtre vonatkoztatva.

Dinamikus PET-vizsgálat

Az *in vivo* állatkísérleteket házinyulakon végeztük a Debreceni Egyetem Állatkíméleti Tudományetikai Bizottsága által engedélyezett protokoll szerint. Az állatokat uretán (0,5 g/kg) és alfa-klóralóz (50 mg/kg) ip. injektálásával altattuk el, és kipreparáltuk az egyik femoralis artériát és femoralis vénát. A PET-vizsgálatokhoz 1–2 mCi [^{11}C]-CSC (30–60 nmol) farmakont injektáltunk iv. 2 ml fiziológiás sóoldatban. A dinamikus PET-felvételeket GE 4096 Plus típusú egésztest PET-kamerával végeztük (5).

Eredmények és megbeszélés

A ligandkötődés specificitását *in vitro* és *in vivo* kompetíciós vagy leszorításos módszerekkel vizsgáltuk. Az *1. ábrán* bemutatott, egér agyszeletekről készített



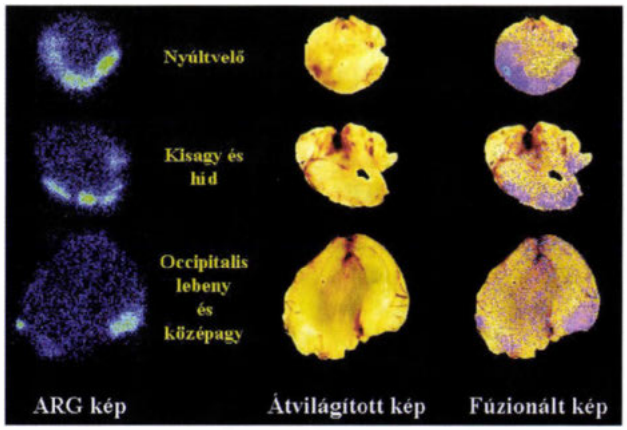
1. ábra: Egéragyszeletek ARG-képe 20 µC/ml [^{11}C]-CSC-vel való inkubálást követően. A ligandkoncentráció 300 nM (bal odali oszlop), illetve 10 µM (jobb oldali oszlop) volt

autoradiográfiás képek egyértelműen dokumentálják a jelölt és a hideg CSC közötti kompetíciót, a kötött [^{11}C]-CSC mennyisége mintegy 80%-kal csökken, ha az inkubálás 10 µM hideg CSC jelenlétében történik.

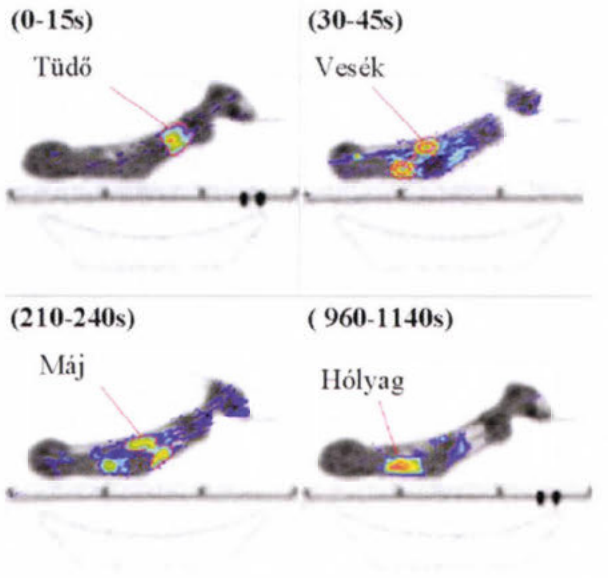
Hasonlóan kompetícióra utalnak a DDT1 MF2-sejteken végzett kísérletek is. A 40 nM [^{11}C]-CSC jelenlétében mért ligandkötődés 60%-ra csökkent, ha az inkubációs elegyben 2 µM jelöletlen CSC is volt. Hasonló csökkenést tapasztaltunk 200 nM, 1 µM, ill. 10 µM ZM 241385 (43%, 39%, ill. 22%) kompetáló antagonista alkalmazása esetén is (a ligand 10 nM K_d értékkel jellemezhető).

Nyulakon végzett *in vivo* PET-vizsgálataink során a 1,5 mCi [^{11}C]-CSC injektálásával nyert, az agyhoz kötődő aktivitás fordított arányban állt az alkalmazott ligand specifikus aktivitásával.

A *2. ábrán* egéragyból készített metszetek [^{11}C]-CSC kötődésének eloszlását mutatjuk be. A metszeteket 200 µCi radioligand-adminisztráció után 10 perccel készítettük. A bal odali oszlopban az egéragy három coronalis metszete mentén mutatjuk be az



2. ábra: [^{11}C]-CSC ligand egéragyban való kötődésének ARG-vizsgálata. A coronalis agyszeleteket 10 perccel az *in vivo* injektálást követően készítettük



3. ábra: A [^{11}C]-CSC időfüggő halmozása házinyúl szöveteiben, dinamikus PET-vizsgálat axiális szeletei

ARG-módszerrel mért A_{2A}-receptoreloszlást. A legfelső szelet a nyúltvelő szintjében készült, az alatta levő metszeten a kisagy és a híd látható, a legalsó szelet centrális része a középagyat, az azt körülölelő régiók pedig az occipitalis lebeny egy részletét tartalmazzák. A középső oszlop az előbbi metszetekről transzparenciaszkennerrel készített képeket tartalmazza (semmiféle festési eljárást nem alkalmaztunk, a natív mintákon a piros foltok vérrel való post mortem színeződéssel kapcsolatosak). A harmadik oszlopban az emissziós és transzparenciaképek szuperpozíciója látható. Az A_{2A}-adenozin-receptorok topológiáját demonstráló intenzív halmozódás a nyúltvelő és a híd ventralis részére, valamint a kisagy és az occipitalis lebeny cortexének egy körülírt részére lokalizálható.

A [^{11}C]-CSC ligand receptorhoz kötődésének kinetikáját dinamikus PET-vizsgálattal követtük nyúlban *(3. ábra)*. A képen négy (különböző helyzetű) sagittalis metszetet látunk (az állat az oldalán feküdt, testének tengelye párhuzamos volt a detektorgyűrű síkjával). A radioaktivitás legelőször a tüdőben jelenik meg, itt még a vértérfogatból ered az aktivitás nagy része. A 30. és 45. másodpercek közötti időintervallumban már a vesékben is erős receptor-ligand kötődést észleltünk. A 6. perc körül készített harmadik képen a máj [^{11}C]-CSC-aktivitáseloszlása dominál, de a kiválasztás eredményeképpen már megjelenik a hólyagban is az aktivitás, ami a 15. perc után szinte kizárólagossá válik. A szervek azonosítását hasonló, FDG-vel végzett mérések segítségével végeztük. A PET-méréssel párhuzamosan vett vérminták analízise szerint a szérum [^{11}C]-CSC-koncentrációja a korai maximum után mintegy 3 perces felezési idővel csökkent.

Vizsgálataink azt mutatják, hogy a [^{11}C]-CSC alkalmas radiofarmakon az élő szövetek és szervek P1-típusú adenozinreceptorainak feltérképezésére, és segítségével *in vivo* tanulmányozhatók a receptorregulációs folyamatok.

A tanulmány az ETT 111/2001, 04/473/2000 és az OTKA T-038270 pályázat támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Boros, I., Horváth, G., Lehel, S. és mtsai:* [^{11}C]- labelling of some caffeine derivatives for mapping Adenosine A_{2A} receptors by PET technique. J. Radioanalyt. Nucl. Chem., 1999, *242*, 309-313. – 2. *Fredholm, B. B., Abbracchio, M. P., Burnstock, G. és mtsai:* Nomenclature and classification of purinoceptors. Pharmacol. Rev., 1994, *46*, 143-156. – 3. *Jacobson, K. A., Nikodijevic, O., Padgett, W. L. és mtsai:* 8-(3-Chlorostyryl)caffeine (CSC) is a selective A2-adenosine antagonist in vitro and in vivo. FEBS-Lett., 1993, *323*, 141-144. – 4. *Lohse, M. J.; Brenner, A. S., Jackisch, R.:* Pentobarbital antagonizes the A1 adenosine receptor-mediated inhibition of hippocampal neurotransmitter release. J. Neurochem., 1987, *49*, 189-194. – 5. *Márián, T., Boros, I., Lengyel, Z. és mtsai:* Preparation and evalution of [11C]CSC as a possible tracer mapping adenosine A_{2A} receptors by PET. Appl. Rad. Isot., 1999, *50*, 887-893. – 6. *Mathot, R., Gubbens-Stibbe, J., Soudijn, W. és mtsai:* Quantification of the in vivo potency of the adenosine A2 receptor antagonist 8-(3-chlorostyryl)caffeine. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, *275*, 245-248. – 7. *Sylven, C., Eriksson, B., Sheps, D. S. és mtsai:* Mechanisms of pain in angina pectoris-a critical review of the adenosine hypothesis. Neuroreport., 1996, *7*, 1982-1984.

(Márián Teréz dr., *Debrecen*, Bem tér 18/c. 4026
e-mail: marian@pet.dote.hu)

A [^{18}F]-FNECA széleskörűen alkalmazható radioligand a purinerg receptorexpresszió PET-vizsgálatához

Márián Teréz dr.[1], Lehel Szabolcs[1], Lengyel Zsolt dr.[1], Balkay László dr.[1], Horváth Géza dr.[1], Mikecz Pál dr.[1], Miklovicz Tünde[1], Fekete István dr.[3] és Szentmiklósi A. József dr.[2]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyógyszertani Intézet, Debrecen (igazgató: Kovács Péter dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Neurológiai Klinika, Debrecen (igazgató: Csiba László dr.)[3]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[4]

A szerzők az A_1-, A_2- és A_3-adenozinreceptor szöveti eloszlásának *in vivo* tanulmányozásához ^{18}F-izotóppal jelölték meg az 5'-N-etil-karboxamidadenozint (NECA). A széleskörűen használt P_1-adenozinreceptor-agonistát a 2',3'-O-izopropilidénadenozin-5'-uronsav és a 2-[^{18}F]-fluoroetilamin prekurzor reakciójával állították elő. Az [^{18}F]-FNECA specifikus aktivitása 2,3 ± 1,1 TBq/mmol (60 Ci/mmol) volt. A szöveti receptorok liganddal való telítésének kinetikáját dinamikus PET-vizsgálattal tanulmányozva időben követték a radiofarmakon akkumulációját a szív, a tüdő, a máj, az agy és a here szöveteiben. Az [^{18}F]-FNECA szöveti felvételének kinetikája általában gyorsnak bizonyult, a szív és a here esetében kevesebb, mint 2 perc alatt érte el a maximumot, míg a tüdő, a máj és az agy szöveteiben ehhez 6 perc kellett. Jelentős ligandhalmozódást mértek a belekben is. A jelzett ligand specifikus kötődését autoradiográfiás technikával végzett kompetíciós kísérletekben bizonyították egéragy- és -szívmetszeteken.

Kulcsszavak: adenozinreceptor, PET, [^{18}F]-FNECA

[^{18}F]-FNECA serves as a suitable radioligand to the PET investigation of the purinerg receptor expression. The well known and widely used P1 adenosine agonist, 5'-N-ethyl-carboxamidoadenosine (NECA), was labelled with ^{18}F isotope for the in vivo PET investigation of A1, A2 and A3 adenosine receptor expression. The precursor 2-[^{18}F]fluoroethylamine was reacted with 2',3'-O-isopropylideneadenosine-5'-uronic acid. Specific activity of the [^{18}F]-FNECA was (2,3±1,1) TBq/mmol (60 Ci/ mmol). Dynamic PET measurements were carried out in rabbits to study the in vivo kinetics of the receptor saturation with the labelled ligand. The time dependent accumulation was followed up in the heart, lungs, liver, brain and testis. The radiotracer uptake was rapid and reached its maximum in less than two minutes in the heart and testes after v. injection of the radiopharmaceutical, while it took about 6 minutes in the brain, lungs and liver. High [^{18}F]-FNECA accumulation was detected in the intestines, too. The specific binding of the [^{18}F]-FNECA was tested in competition experiments in brain and heart sections using autoradiographic technique. The outlined synthesis provided sufficient amounts of [^{18}F]-FNECA to map adenosine receptor expression under physiological conditions.

Key words: adenosine receptor, PET, [^{18}F]-FNECA

Az élő szervezetben ubiquiter módon előforduló adenozinnak kiemelkedő jelentősége van a homeostasis kialakításában, neurotranszmitter, valamint auto-, illetve parakrin szabályozó hatással rendelkezik (2, 4), és szinte valamennyi sejtből felszabadulhat. Az adenozin bradycardizáló és értágító hatását *Drury* és *Szent-Györgyi* már 1929-ben leírták.

Valamennyi adenozinreceptor effektor mechanizmusa G-fehérjéken keresztül valósul meg. Rekombináns adenozinreceptorok aminosav-szekvenciáinak vizsgálata alapján (4) a P_1 típusú receptorok 4 alcsoportba (A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3) sorolhatók. Az A_1-receptorok számos hatást közvetítenek, agonistákkal való kölcsönhatásuk, telítésük gátolja az adenilát-ciklázt, fokozza a membrán K^+-konduktanciáját, a foszfolipáz C aktivitását, a proteinkináz C szignált és a Ca^{2+} felszabadulást (2, 4, 9). Az A_{2A}- és A_{2B}-receptorok egyik közös sajátossága, hogy kölcsönhatásuk, telítésük az adenilát-cikláz aktivitását fokozza.

A specifikus purinerg receptorkötőhelyek feltérképezésében jelenleg a PET a legígéretesebb és világviszonylatban is a legkifinomultabb technika. A PET rendkívül nagy érzékenysége lehetővé teszi az egyes biológiai struktúrák olyan alacsony koncentrációban (pM) történő vizsgálatát, amely más képalkotó eljárások számára a detektálási küszöb alatt marad (5). Ehhez a ligandokat pozitronemittáló izotóppal kell megjelölnünk. Jelölésre a 110 perces felezési idejű ^{18}F-, illetve a 20 perces felezési idejű ^{11}C-izotópok jöhetnek számításba (1, 6–8). Jelen dolgozatban egy jól ismert és *in vivo*, valamint *in vitro* rendszerekben széleskörűen használt (3, 4) P_1-adenozin-receptor-agonistának (NECA) ^{18}F-izotóppal történő jelöléséről és a megjelölt ligand biológiai jellemzéséről számolunk be.

Módszer

[18F]-FNECA előállítása

A [^{18}F]-FNECA (5'-N-(2-[^{18}F]-fluoroetil)-karboxamidadenozin) jó hozammal állítható elő a [^{18}F]-fluoroetilamin prekurzornak az adenozinstruktúrába való beépítésével (6, 7). A szintézis során a jelzett prekurzort a 2',3'-O-izopropilidénadenozin-5'-uronsavval reagáltattuk. A jelölt ligand specifikus aktivitása 2,3 ± 1,1 TBq/mmol (60 Ci/mmol) volt.

Autoradiográfiás vizsgálat

Az *in vitro* autoradiográfiás (ARG) vizsgálatokhoz egéragy- és -szívmetszeteket használtunk, amelyeket V-3000-R/A Vibrotome típusú rezgőkéses mikrotommal metszettünk (Energy Beam Sciences Inc.), és felhasználásig –20 °C-on tároltunk. A specifikus kötődést kompetíciós kísérletekben bizonyítottuk. A kontrolljelöléseknél az agy- és szívmetszeteket fiziológiás oldatban (pH 7,2) inkubáltuk 20 µCi/ml [^{18}F]-FNECA jelenlétében, 100 nM ligandkoncentráció mellett. A párhuzamosan végzett leszorításos kísérletekben az inkubáló oldat a 20 µCi [^{18}F]-FNECA radioligandon kívül még 100 µM jelöletlen FNECA-t is tartalmazott. Az inkubálási idő mindkét esetben 20 perc volt. Ezt követően a mintákat hideg fiziológiás oldattal háromszor mostuk. A metszeteket a Phosphor Imager (Molecular Dynamics) lemezeire helyeztük, és az ^{18}F aktivitáskoncentráció eloszlását 2 órás inkubálás után értékeltük az ARG kiolvasó berendezés segítségével.

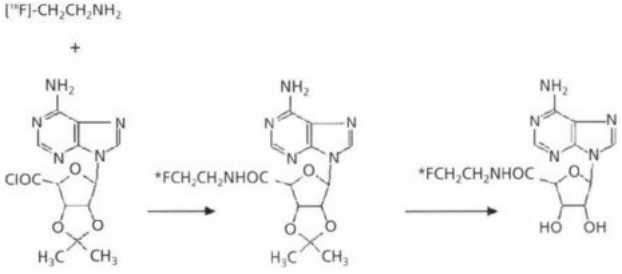
PET-vizsgálat

Az állatkísérleteket a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Állatkíméleti Tudományetikai Bizottsága által engedélyezett protokoll szerint végez-

tük. A kísérletekbe bevont nyulak átlagsúlya 2,1 ± 0,2 kg volt. Az állatokat uretán (0,5 g/kg) és alfa-klóralóz (50 mg/kg) ip. injektálásával altattuk el, majd kipreparáltuk az egyik femoralis artériát és femoralis vénát. A PET-vizsgálatokhoz 0,5–1 mCi/30–60 nmol [^{18}F]-FNECA farmakont injektáltunk iv. 2 ml fiziológiás oldatban. A dinamikus PET-felvételeket GE 4096 Plus típusú egésztest PET-kamerával végeztük (8). Az állatot úgy helyeztük a PET-kamera látómezejébe, hogy az állat testének tengelye párhuzamos volt a detektorgyűrű síkjával. Az így készített 15 db sagittalis metszet közelítőleg magában foglalta az állat egész testét. A PET-vizsgálattal párhuzamosan heparinozott fecskendőkkel mintegy 20 artériás vérmintát gyűjtöttünk. A vért eppendorf centrifugában 2000 g mellett 3 percig centrifugáltuk, majd kalibrált gamma-számlálóval (Canberra-Packard) meghatároztuk a radioaktivitás-koncentrációt a plazmában, illetve az üledékben (sejtes közeg). A szöveti elnyelődés miatti korrekcióhoz ^{68}Ge külső sugárforrással készítettünk transzmissziós felvételt. A kiválasztott szervek akkumulációs kinetikájának meghatározásához az időben egymást követő PET-képeken azonos módon kijelölt térfogatokban összegeztük az [^{18}F]-FNECA mennyiségét jelző radioaktivitást.

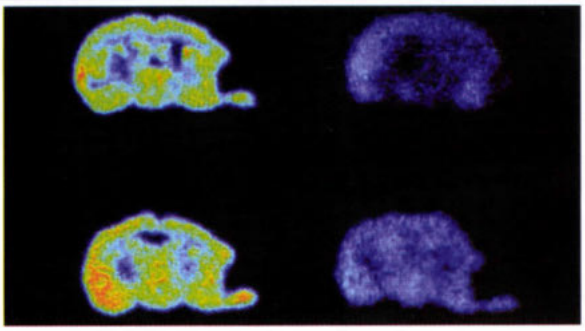
Eredmények és megbeszélés

A [^{18}F]-FNECA szintézisét az *1. ábrán* mutatjuk be. A 2-[^{18}F]-fluoretilamin előállításának hozama 27 ± 11% volt a [^{18}F]-izotópra vonatkoztatva. A [^{18}F]-fluoretilaminnak a 2',3'-O-izopropilidenadenozin-5'-uronsavval való reakcióját követően a védőcsoportokat hidrolízissel eltávolítottuk, majd a jelölt ligandot preparatív HPLC-módszerrel tisztítottuk. A 200 perc időtartamú szintézis során 18,9–166,5 MBq (0,51–4,5 mCi) [^{18}F]-FNECA farmakont állítottunk elő. A jelzett ligand specifikus aktivitása 2,35 ± 1,14 TBq/mmol (63,5 ± 30,9 Ci/mmol, n = 3) volt. Az előzetes farmakológiai tesztek alapján az inaktív FNECA teljesen analógnak mutatkozott a NECA-val.

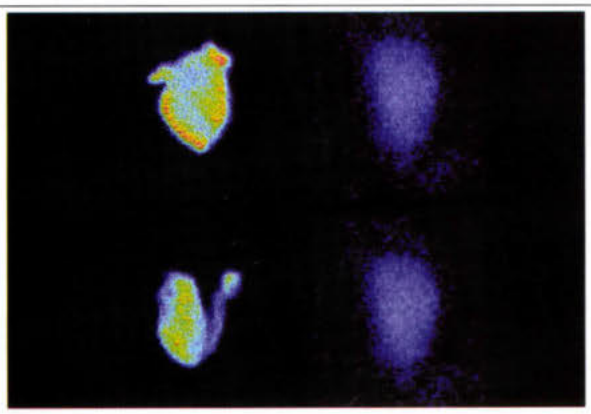


1. ábra: Az [^{18}F]-FNECA szintézise

A jelzett ligand nagymértékű halmozását észleltük egéragyszeleteken *(2. ábra)* és szívszeleteken *(3. ábra)*. Különösen magas [^{18}F]-FNECA akkumulációs szintet detektáltunk a cortexben, a hippocampusban és cerebellumban. A *2. ábrán* a jelzett ligand elsősorban az agy A_1-receptor-eloszlását mutatja, mivel az agyban expresszálódott P_1-receptorok közül az A_1-receptor denzitása a legnagyobb. A receptor-ligand specifikus kötődés mellett szólnak azok a kompetíciós kísérletek, amelyekben nagy túlsúlyban lévő hideg FNECA jelenlétében a kontrollértékek töredékének megfelelő [^{18}F]-FNECA-felhalmozódást tapasztaltunk *(2. és 3. ábrák)*.



2. ábra: A [^{18}F]-FNECA kötődése egéragyban három coronalis metszet mentén. Az ARG-módszerrel értékelt metszeteket azonos (6 μCi/ml) aktivitású radioligand jelenlétében inkubáltuk 100 nM (bal oldali képek), illetve 100 μM (jobb oldali képek) FNECA mellett

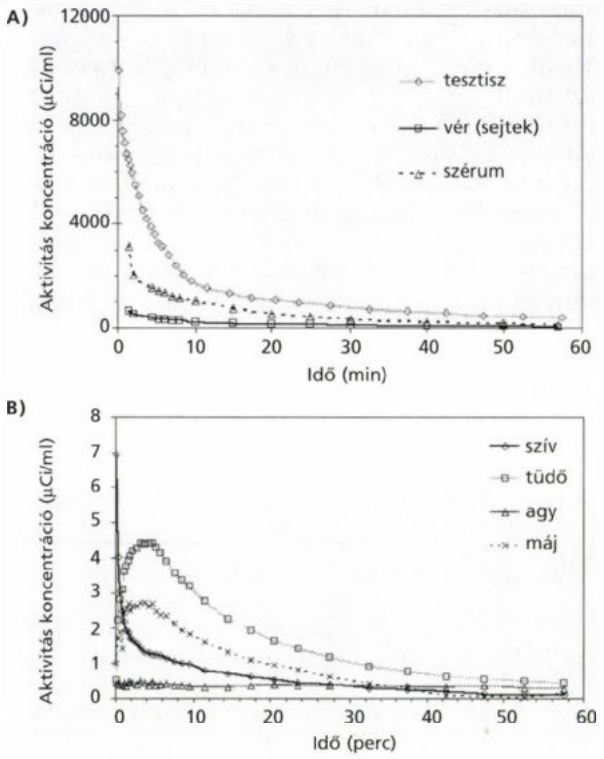


3. ábra: [^{18}F]-FNECA kötődése egérszívben. A metszetek inkubálásának részleteit lásd a 2. ábra szövegében

A NECA affinitása az A_1-, A_{2A} és A_3-receptorok mindegyikéhez nM-os nagyságrendű disszociációs állandóval jellemezhető (4), ezért az [^{18}F]-FNECA jelzett liganddal mindhárom receptortípus *in vivo* vizsgálható. Az egyes altípusok külön is tanulmányozhatók, ha a többi altípusú kötőhelyeket nagy szelektivitású antagonistákkal gátoljuk (3).

A dinamikus PET-vizsgálatok során a [^{18}F]-FNECA beadásától kezdődően 58 percen át monitoroztuk a receptorligand szöveti felhalmozódását. Az egymást követő expozíciókból különböző szöveti régiókban meghatároztuk a ligand akkumulációs kinetikáját. A máj és a tüdő szöveteiben halmozódó [^{18}F]-FNECA 5–6 perc alatt éri el a maximális koncentrációt *(4. ábra)*, a szívben és a testisben ez 2 percnél rövidebb idő alatt bekövetkezik. Fokozott ligandakkumulációt mértünk a belekben is, ami összhangban áll a bélfal simaizomrétegeiben található nagy A_1-adenozin-receptor-denzitással. A vizsgálat alatt vett artériás vérminták analíziséből megállapítottuk, hogy a vérsejtekhez kötött radiofarmakon mennyisége és a szérum [^{18}F]-FNECA-koncentrációja a 2. perc után mintegy 10 perces felezési idővel csökken.

A pozitronemittáló izotóppal jelölt [^{18}F]-FNECA-agonista az előzőekben részletezett sajátosságai révén jól használható a P_1 típusú adenozinreceptor-



4. ábra: A [^{18}F]-FNECA *in vivo* szöveti felhalmozódásának kinetikája a vér alakos elemeiben, a szérumban és a testisben **(A)**; valamint a szívben, a tüdőkben, az agyban és a májban **(B)**

eloszlások, valamint receptorregulációs folyamatok *in vivo* vizsgálatára.

A tanulmány az ETT 111/2001 és az OTKA T-038270 pályázat támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Boros, I., Horváth, G., Lehel, S. és mtsai:* [^{11}C]- labelling of some caffeine derivatives for mapping Adenosine A_{2A} receptors by PET technique. J. Radioanal. Nuclear Chemistry, 1999, *242*, 309-313. – 2. *Burnstock, G.:* Overview (purinergic receptors). In role of adenosine and adenine nucleotides in biological system, Szerk.: Imai, S., Nakazawa, M. Elsevier, Amsterdam, Netherlands. 1991, 3-16. old. – 3. *Florio, C., Rosati, A. M., Traversa, U. és mtsai:* Srain-related differences in adenosine receptor density and in behavioral sensitivity to adenosine analogs in mice. Pharm. Biochem. Behavior, 1994, *49*, 271-276. – 4. *Fredholm, B. B., Abbracchio, M. P., Burnstock, G. és mtsai:* Nomenclature and classification of purinoceptors. Pharmacol. Rev., 1994, *46*, 143-156. – 5. *Fishman, A., Alpert, N. M., Babich, J. és mtsai:* The role of positron emission tomography in pharmacokinetic analysis. Drug Metab. Rev., 1997, *29*, 923-956. – 6. *Lehel, Sz., Horváth, G., Boros, I. és mtsai:* Production of 5'-deoxy-5'-[^{18}F]fluoro-adanosine in the nucleophylic radiofluoration reactions of 5'-deoxy-5'-haloadenisine derivatives. J. Radioanal. Nucl. Chem., 2000, *245*, 399-401. – 7. *Lehel, Sz., Horváth, G., Boros, I. és mtsai:* Production of 5'-deoxy-5'-[^{18}F]fluoro-adanosine in the nucleophylic radiofluoration reactions of 5' -deoxy-5'-haloadenisine derivatives. J. Radioanal. Nucl. Chem., 2000, *254*, 399-401. – 8. *Márián, T., Boros, I., Lengyel, Z. és mtsai:* Preparation and evalution of [^{11}C]CSC as a possible tracer mapping adenosine A_{2A} receptors by PET. Appl. Rad. Isot., 1999, *50*, 887-893. – 9. *Van Calker, D., Muller, M., Hamprecht, B.:* Adenosine inhibits the accumulation of cyclic AMP in cultured brain cells. Nature, 1978, *276*, 839-841.

(Márián Teréz dr., *Debrecen*, Bem tér 18/c 4026
e-mail: marian@pet.dote.hu)

Auditoros eseményhez kötött potenciál és PET: lehetőség a kogníció folyamatának komplex megközelítésére

Glaub Teodóra dr.[1], Berecz Roland dr.[1], Lengyel Zsolt dr.[2], Emri Miklós dr.[2], Márián Teréz dr.[2], Bartók Enikő dr.[1], Trón Lajos dr.[2,3] és Degrell István dr.[1]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátria Tanszék, Debrecen (igazgató: Degrell István dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[3]

A szerzők 9 egészséges önkéntes eseményhez kötött potenciál (ERP) és agyaktiválásos PET-vizsgálatát végezték el párhuzamosan. Bizonyítják, hogy amikor az EEG-ben jelen van a P300 hullám, a gyrus cinguli anterior területeiben perfusionövekedés figyelhető meg, továbbá rámutatnak, hogy a funkcionális kapcsolatok alapján corticalis-subcorticalis együttműködés is jelen van a feladat elvégzése során. A módszer egyesíti az ERP időbeli és a PET térbeli felbontóképességének előnyét, így lehetőséget ad a gyorsan lezajló kognitív folyamatoknak – a pszichiátriai kórképek kutatásában hasznosítható – komplex megközelítésére.

Kulcsszavak: PET, [^{15}O]-butanol, agyaktiválás, P300, kogníció

Auditory event related potential and PET: a possible complex approach of cognition. The authors studied the parallel use of event related potential (ERP) and brain activation PET in nine healthy volunteers. The presence of P300 wave in the EEG recording was accompanied by a parallel increase in the blood perfusion of the anterior cingulate gyrus. Furthermore, the functional connectivity between cortical and subcortical structures was also present during the task. This method combines the fine temporal-resolution of ERP and spatial-resolution of PET, which allows for the complex examination of fast cognitive processes. This approach may be useful in the investigation of psychiatric disorders.

Key words: PET, [^{15}O]-butanol, brain activation, P300, cognition

A kogníció klasszikus megfogalmazás szerint az emberi megismerés folyamata, a külvilág folyamatainak tükrözése, amely alapvető az egyén és környezete közötti adekvát interakcióhoz. Újabban az emberi agyban zajló információs folyamatok összességeként határozzák meg (4). Károsodása, az ún. kognitív deficit számos pszichiátriai kórkép lényeges eleme, ugyanakkor máig vitatott, hogy az egyes megjelenési formákban mely idegrendszeri struktúrák és milyen módon vesznek részt. A kérdést számos módszer (neuropszichológiai tesztek, elektrofiziológiai mérések, funkcionális képalkotó eljárások) segítségével igyekeznek megközelíteni, az eredmények azonban nehezen integrálhatók egy közös hipotézisbe. Vizsgálatainkban célul tűztük ki egy eljárás kidolgozását, amellyel egyszerű teszthelyzetben nyomon követhetők a kogníció korai fázisának gyors folyamatai.

Az eseményhez kötött potenciál (event-related potential: ERP) vizsgálata a kognitív funkciók elektrofiziológiai megközelítésének elfogadott módszere, maga a jel az ingerazonosítás és különbségtétel elektrofiziológiai megfelelője. A legegyszerűbben az ún. „odd-ball" paradigma segítségével váltható ki: pl. a vizsgált személy véletlenszerű sorrendben két különböző magasságú hangot hall, közülük az egyikre, amely 20%-os gyakorisággal hangzik fel, meg kell nyomnia egy gombot; ez a „figyelt inger". A feladat végzésével párhuzamosan EEG-jeleket vezetünk el, és egy célkomputer a „figyelt" és a „nem figyelt" inger által kiváltott EEG-válaszokat külön átlagolja, így két eltérő alakú görbe regisztrálható. A figyelt hangokhoz tartozó átlaggörbén egy nagy pozitív csúcs, a P300 jelenik meg az ingert követően mintegy 300 milliszekundummal, ugyanakkor a nem figyelt hangokhoz rendelhető görbén ez a komponens hiányzik. A P300 amplitúdója egészséges személyekben a vertexen maximális, és fokozott figyelmet követelő, bonyolultabb feladathelyzetben növekszik. Csúcslatenciája az információfeldolgozás sebességét tükrözi, és a feladat nehézségi fokával együtt nő (8). A P300 nem a kéreg egyetlen pontjáról ered, hanem meghatározott neuronhálóban létrejövő bioelektromos jelek szummációja. A figyelt és a nem figyelt görbe eltérő alakja arra utal, hogy az adott pillanatban „fontos", vagy „nem fontos" információ feldolgozása más neuronális utakon zajlik, azaz más neuronhálót vesz igénybe.

A PET funkcionális képalkotó eljárás, amely az élő szövetben végbemenő folyamatok nyomon követését teszi lehetővé. Ha feladathelyzetben használunk funkcionális képalkotó technikát, láthatóvá tehetők azok az agyi struktúrák, amelyek az adott feladat idején aktiválódnak. Méréseinkben az agyi vérátáramlást (rCBF) és változásait [^{15}O]-butanol PET-vizsgálattal tanulmányoztuk. A kognitív folyamatok egyes korai fázisai igen gyorsan, a milliszekundumos időskálán játszódnak le. A PET az ilyen sebességű változásokat nem képes követni, erre az ERP alkalmas. Ugyanakkor az utóbbi módszer nem teszi lehetővé a P300 generálásáért felelős neuronháló helyének biztonságos meghatározását. A képalkotó eljárásoknak jobb a térbeli felbontása, az időbeli felbontóképessége azonban messze elmarad az elektrofiziológiai módszereké mögött. A két technika együttes alkalmazásával tanulmányozni lehet, hogy milyen idegrendszeri struktúrák működnek, amikor az ingerválogatás P300 elektrofiziológiai markere jelen van az EEG-ben, azaz milyen struktúrák vesznek részt a kogníció e korai, néhány száz milliszekundum alatt lejátszódó történéseiben.

Betegek és módszerek

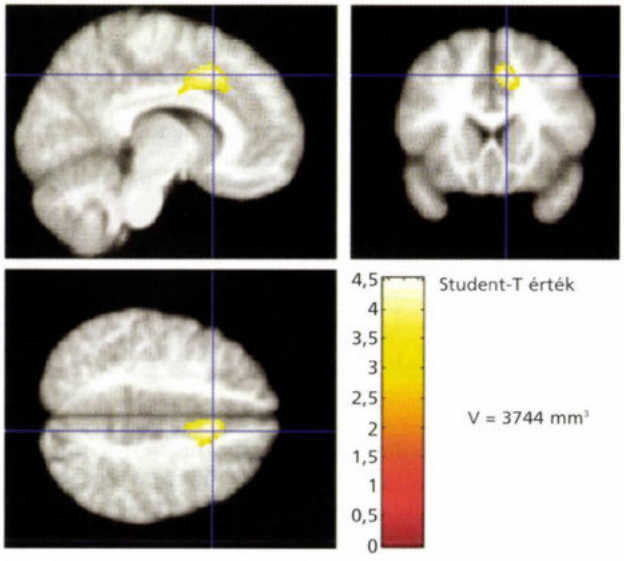
Vizsgálatunkban 9 egészséges önkéntes vett részt, akiken „odd-ball" feladat végzése közben párhuzamos ERP- és PET-vizsgálatot végeztünk. Mértük a P300 hullám amplitúdóját és az agyi perfusio regionális változását. A PET-képeket a szimultán mért ERP P300 amplitúdója alapján a vizsgálati személyben mért értékek átlagához képest átlag alatti, illetve átlag feletti csoportra osztottuk. Ezeket összegezve egy ún. nagy amplitúdójú és egy kis amplitúdójú csoportot alkottunk, amelyek együttesen a vizsgálati személyek valamennyi PET mérési eredményét tartalmazták. Ezzel küszöböltük ki azt a problémát, hogy az amplitúdót számos aspecifikus faktor (pl. a koponyacsont vastagsága) befolyásolja, és így a folyamatokért felelős agyi területek nagy biztonsággal azonosíthatóak. A perfusiós vizsgálatok térbeli standardizálása után az SPM-szoftvercsomag segítségével elvégeztük a két funkcionális állapot statisztikai összehasonlítását. E lépések technikai részleteit jelen kiadvány Standard PET-vizsgálati protokollok című közleménye ismerteti.

Eredmények és megbeszélés

A kogníció folyamata alig áttekinthetően komplex, és egy-egy mozzanatát nehéz izoláltan vizsgálni. A részfunkciókat általában nem lehet egy-egy meghatározott anatómiai képlethez kötni. Reálisabb megközelítés, ha egy neuronális kapcsolatrendszert feltételezünk, ami az idegrendszer működésének dinamikus plaszticitását biztosítja, ez viszont nem közelíthető meg a klasszikus anatómiai struktúrák felől. Erre alkalmasak az ún. aktiválásos vizsgálatok. Számos ellentmondás forrása, hogy az irodalomban fellelhető közlemények különböző feladathelyzeteket reprezentálnak, ezért egy pontosan meghatározható kognitív részfunkciót igénylő, lehetőleg egyszerű feladathelyzet kidolgozását tűztük ki célul. Ilyen a diszkriminációt igénylő auditoros odd-ball paradigma.

Rövidítések: ERP = event related potential (eseményhez kötött potenciál); rCBF = regional cerebral blood flow (regionális agyi vérátáramlás)

A nagy amplitúdójú csoportban a kis amplitúdójú csoporthoz képest a gyrus cinguli anterior területén kaptunk szignifikáns vérátfolyás-növekedést *(1. ábra)*. Ez az eredmény megerősíti a korábbi elektrofiziológiai vizsgálatok eredményeit, melyek erre a területre helyezték a P300 aktiváció központját. A két csoport közötti szignifikáns különbség mellett több olyan területet figyelhettünk meg, ahol a perfusiók változása nem volt szignifikáns, de az odd-ball paradigma alatt észlelt változások egymással korrelációt mutattak, ami arra utal, hogy az adott régiók funkcionális kapcsolatban lehetnek egymással. Ilyen terület volt a praefrontalis régió, bazális ganglionok, thalamus, a hippocampalis terület és a kisagy. A praefrontalis kéreghez a striatum, a pallidum és a thalamus felől bizonyított az input (3). A kéreg csak az új feladathoz kapcsolódó tanulási fázisban aktív, a feladat automatikus végzése során azonban már nem (5). Ez az úgynevezett „top-down" szerveződés manifesztációja lehet (7). Az egészséges idegrendszer a tanulási fázis után a feladat végrehajtását automatizálja, azaz kialakít egy olyan neuronhálót, amely időben és térben optimálisan működő „pattern"-t biztosít. Ez az optimális viselkedés neurofiziológiai alapja. A képalkotó PET-eljárás és az elektrofiziológiai módszer párhuzamos alkalmazásával ennek a neuronhálónak bizonyos elemeit azonosíthatjuk a funkcionális kapcsolatok kimutatásával, amelyet az összehangolt módon változó vérátfolyás jellemez.



1. ábra: A szövegben részletezett „odd-ball" feladat végrehajtása alatt szignifikáns rCBF-növekedést mutató kéregterület (sárga színnel jelölve) egészséges önkéntesekben (n = 9). A sagittalis (balra fent), transzaxiális (balra lent) és coronalis metszeteket (jobb oldalon) a vizsgált személyek standardizált és átlagolt MR-vizsgálatai, valamint az aktivációs mintázat térbeli fúzióját követően készítettük a kék vonalakkal jelölt síkokban. Az aktiválódott corticalis régió elkülönítését $p < 0,001$ szignifikanciaszint mellett végeztük, térfogatát az ábrán feltüntettük

Schizophren betegek fMRI-vizsgálatával igazolták, hogy egy feladat automatikus végrehajtása során az ilyen személyekben olyan az agy aktiválódása, mint egészségeseknél egy feladat tanulási fázisában (3, 6). A betegekben ilyenkor vérátfolyás-növekedést mutató területek az egészséges kontrollszemélyekben a feladat végrehajtásának tanulási fázisában aktiválódó régiókkal azonosíthatók. Ugyanakkor a betegekben csökkent perfusio jellemzi azon agyi régiókat, amelyek az egészségesekben a már automatizálódott végrehajtás során fokozottan igénybe vett helyek (a thalamus és a híd).

Andreasen és munkacsoportja a kognitív folyamat neuroanatómiai szubsztrátumaként olyan neuronkört írt le, amely a bazális ganglionok mellett a cerebellumot is magában foglalja (1, 2). PET-kamerával történő adatgyűjtésünk során ezért vontuk be a cerebellumot is a leképezett területbe. Egészségeseken tett megfigyeléseink szerint a differenciálást igénylő feladat végrehajtása során a praefrontalis kéreg mellett a bazális ganglionok és a cerebellum aktivitása is megváltozik. Ennek alapján feltételezhető, hogy e régiók részt vesznek a P300 hullám létrejöttekor lezajló neuronális működésben.

Az odd-ball paradigmán alapuló feladatot a betegek is könnyen megértik és kivitelezik, az a végrehajtás izgalmán túl nem okoz szorongást, többször ismételhető (így követésre is alkalmas). A feladat végrehajtása közben több független paraméter is vizsgálható egyidejűleg (P300, rCBF, reakcióidő). A funkcionális képalkotás segítségével lehetővé válik igen rövid idő alatt lezajló kognitív részműködések lokalizálása, ami lehetőséget ad minden olyan pszichiátriai kórkép patomechanizmusának pontosabb megértésére, amelyben a kognitív folyamatok érintettsége feltételezhető.

IRODALOM: 1. *Andreasen, N. C., Paradiso, S., O'Leary, D. S.:* „Cognitiv dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? Schizophrenia Bull., 1998, *24*, 203-218. – 2. *Crespo-Facorro, B., Paradiso, S., Andreasen, N. C. és mtsai:* Recalling word lists reveals „cognitive dysmetria" in schizophrenia: a positron emission tomography study. Am. J. Psychiatry., 1999, *156*, 386-392. – 3. *Dara, S., Maonach, R. L., Gollub, E. S. és mtsai:* Schizophrenic patients show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex, basal ganglia during working memory performance. Biol. Psychiatry, 2000, *48*, 99-109. – 4. *Frith, C. D., Dolan, R.:* Higher cognitive processes. In Human Brain Function. Szerk.: Frackowiak, R., Friston, K. J., Frith, C. D. és mtsa. Academic Press, New York. 1997, 329-351. old. – 5. *Jueptner, M., Weiller, C.:* A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. Brain, 1998, *121*, 1437-1449. – 6. *Mattay, V. S., Callicott, J. H., Bertolino, A. és mtsai:* Abnormal functional lateralization of the sensorimotor cortex in pateints with schizophrenia. Neuroreport, 1997, *8*, 2977-2984. – 7. *Naatanen, R., Winkler, I.:* The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. Psychol. Bull., 1999, *125*, 826-859. – 8. *Picton, T. W.:* The P300 wave of human event-related potential. J. Clin. Neurophysiol., 1992, *9*, 456-479.

(Berecz Roland dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: rberecz@psychiatry.dote.hu)

Parkinson-kóros betegek mozgásaktivált [^{15}O]-butanol-PET-vizsgálata

Valálik István dr.[1], Emri Miklós dr.[2], Lengyel Zsolt dr.[2], Julow Jenő dr.[1] és Trón Lajos dr.[2, 3]

Fővárosi Önkormányzat Szt. János Kórháza, Idegsebészeti Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Julow Jenő dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[3]

A szerzők bradykinesiás Parkinson-kóros betegek agyi perfusiós mintázatait tanulmányozták [^{15}O]-butanol alkalmazásával végzett aktivációs PET-vizsgálatok során. A nyugalmi állapothoz képest a paradigmában előírt mozgások alatt szignifikánsan fokozott vérátfolyás volt megfigyelhető a primer szenzomotoros és parietalis cortex, a praemotoros cortex és a szupplementer motoros area területén. Ugyanakkor a lateralis motoros cortex, a medialis frontalis cortex, a dorsolateralis praefrontalis cortex és mindkét oldali nucleus caudatus fej területén perfusiocsökkenést tapasztaltak. A vizsgálattal kimutatható az extrapyramidalis mozgásszabályozás átrendeződése, és vizualizálható a gyógyszeres és sebészi beavatkozások hatása a regionális vérátfolyásra. A fentiek alapján következtetések vonhatók le a különböző terápiás modalitások hatásmechanizmusára is.

Kulcsszavak: PET, [^{15}O]-butanol, Parkinson-kór, mozgás, aktiváció

A [^{15}O]-butanol PET activation study of patients with Parkinson's disease. The regional cerebral perfusion has been studied by [^{15}O]-butanol PET in bradykinetic patients with Parkinson's disease. In comparison with the rest condition significantly higher perfusion was detected in the primary sensorimotor cortex, parietal cortex, premotor cortex and supplementary motor area. A decrease of activity was observed in the lateral motor cortex, medial frontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex and bilaterally in the head of the caudate nuclei. The method is capable of demonstrating the reorganisation of extrapyramidal movement regulation and the impact of medical and surgical treatment modalities. Based on the results conclusions can be drawn for the modes of action of the different treatment modalities.

Key words: PET, [^{15}O]-butanol, Parkinson's disease, movement, activation

Az agyaktivációs pozitronemissziós tomográfiás (PET) vizsgálat lehetőséget teremt a motoros funkciótól függő agyi perfusiós változások kimutatására. Az egyes régiók aktivitása [^{15}O]-H_2O vagy [^{15}O]-butanol PET-vizsgálattal feltérképezhető. A módszerrel lehetőség nyílik a tünetek hátterében álló, a regionális agyi perfusióval (rCBF) szorosan összefüggő kérgi aktivitás szignifikáns változásainak kimutatására.

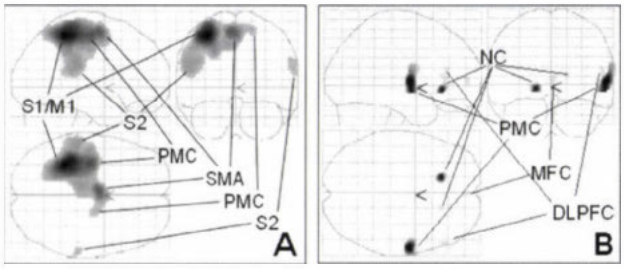
Betegek és módszer

Öt Parkinson-kórban (PK) szenvedő, Hoehn-Yahr IV-es állapotú, jobbkezes, fluktuáló mozgásteljesítményű beteget vizsgáltunk gyógyszermentes állapotban. A [^{15}O]-butanol alkalmazása az aktivációs vizsgálatokhoz előnyösebb az [^{15}O]-H_2O-hez viszonyítva, mivel a kimosódás hozzávetőlegesen 40%-kal gyorsabb, ezért a perfusiónövekedés alacsonyabb háttér mellett detektálható (10). A perfusiós PET-vizsgálatokat egyrészt nyugalmi helyzetben végeztük, illetve olyan módon, hogy a leképezés ideje alatt a betegnek jobb kezével 3,2 ± 0,5 másodperces (random) időközönként kapott hangingerre egy joystick karját, váltakozó irányban, azonnal ki kellett lendítenie. Az adatgyűjtés 1,8 GBq (~50 mCi) [^{15}O]-butanol bolusban történt beadásával egy időben indult. Betegenként két emissziós mérés történt nyugalmi állapotban, illetve a mozgásteszt végrehajtása közben, legalább 13 perces szünetek közbeiktatásával. A szöveti elnyelésre korrigált perfusiós képek statisztikai feldolgozását az SPM99 szoftvercsomag segítségével végeztük el. A térbeli standardizálás, valamint a statisztikai analízis technikai részleteit lásd jelen kötet Standard PET-vizsgálati protokollok című közleményében.

Eredmények

A mozgássorozat folyamán szignifikáns aktivitásfokozódás volt megfigyelhető a mozgással ellentétes oldalon a primer szenzomotoros (S1/M1), a praemotoros cortex (PMC) területén (a Brodman 6-os area – BA6), valamint mindkét oldalon a szupplementer motoros areának (SMA) megfelelő régiókban. Aktivitásfokozódásra utaló clustereket észleltünk mindkét oldali alsó parietalis S2 (BA40) és az azonos oldali PMC területének megfelelően *(1. A ábra)*. Nem szignifikáns vérátfolyás-csökkenésre utaló tendenciát detektáltunk a mozgással azonos oldali lateralis PMC, a medialis frontalis cortex, a DLPFC és contralateralis túlsúllyal mindkét nucleus caudatus fejének régiójában *(1. B ábra)*.

Rövidítések: SMA = szupplementer motoros area; DLPFC = dorsolateralis praefrontalis cortex; rCBF = regional cerebral blood flow (regionális agyi perfusio); PMC = praemotoros cortex; PK = Parkinson-kór; S1/M1 = primer szenzomotoros cortex; S2 = másodlagos szenzoros régió



1. ábra: Szignifikánsan fokozott perfusio a primer szenzomotoros (S1/M1), a praemotoros cortex (PMC) és a szupplementer motoros area (SMA) területén, fokozott aktivitás mindkét oldali másodlagos szenzoros (S2) és lateralis PMC régiójában **(A)**. Perfusiocsökkenés a lateralis PMC, a medialis frontalis (MFC) és a dorsolateralis praefrontalis cortex (DLPFC), valamint mindkét oldali nucleus caudatus (NC) fej területén **(B)**

Megbeszélés

Egészséges önkéntesekben a felső végtag aktív mozgása során több régió aktiválódását is megfigyelték. A mozgással ellentétes oldalon az S1/M1 és a PMC, az SMA és mindkét oldalon az S2 területén, a bazális ganglionok régiójában és ipsilateralisan a cerebellumban is észleltek perfusiofokozódást. A primer és szekunder szomatoszenzoros aktiválódás nem a mozgással, inkább a proprioceptív inputtal hozható összefüggésbe (7). A mozgássorozatok alatt egészségesekben az ellenoldali S1/M1, az alsó parietalis cortex (BA40), a lateralis PMC és mindkét oldalon az SMA aktiválódik, praefrontalis aktiváció nem jellemző (9). A homloklebeny hátsó területei főként direkt módon hozhatók összefüggésbe a motoros cselekménnyel, az elülső régiók viszont a nem rutinszerű mozgások során aktiválódnak. Az SMA főként a döntéshozatalban (pl. a mozgásirány kiválasztása), a PMC a külső utasítás (hanginger) végrehajtásában játszik szerepet (8).

PK-os betegeknél mozgássorozatok végzésekor több corticalis mező aktivitása fokozódik, mint az egészségeseknél, ami a striatalis működészavar cortico-corticalis aktiválás által történő kompenzálását jelentheti (3). A mozgással ellentétes oldalon egyes szerzők az S1/M1-nek megfelelően aktivitáscsökkenést (6), mások túlműködést figyeltek meg (4). Osztjuk azt a véleményt, miszerint utóbbi jelenség a kifejezett rigorral hozható összefüggésbe. Jelen tanulmányhoz hasonlóan mások is kimutatták a lateralis PMC, az S2, bilateralisan a praefrontalis cortex (BA10) és a törzsdúcok aktivitásának csökkenését. Amint azt mi is igazoltuk, fokozódhat az aktivitás az azonos oldali S1 és S2 területén, mások az insularis cortex tájékán is tapasztaltak perfusiocsökkenést. A PK-os betegek nehezen végzik a hosszan tartó sorozatmozgásokat. Ilyenkor a csökkent praefrontalis aktivitás helyett, ahogy az a mi betegeinknél is látható volt, viszonylagos túlműködés figyelhető meg a PMC és az inferolateralis parietalis (BA40) másodlagos szenzoros régiókban (9). Hangjelre végzett sorozatmozgások során mások is megfigyelték az ellenoldali S1/M1 és PMC, valamint az SMA aktiválódását. A mások által leírt ipsilateralis cerebellaris átáramlásfokozódást a behatárolt mérési terület miatt nem tudtuk igazolni. Az azonos oldali PMC (BA6), és a parietalis regiók aktiviálódása a szekvenciális motoros teljesítéssel is összefüggésbe hozható (2).

Jelen tanulmányunk ugyan nem terjedt ki a PK és egészségesek közötti különbség kimutatására, de az irodalomból ismert, hogy a bradykinesia PK-ban az SMA, a DLPFC és a frontalis asszociatív mezők törzsdúcok felőli afferenseinek viszonylagos aktivitáscsökkenésével magyarázható, ezzel egyidejűleg kompenzációs hiperaktivitás keletkezik esetleg a lateralis PMC és a parietalis cortex területén. Ez valószínűleg a vizuális és auditív utasítások motoros válaszának megkönnyítését teszi lehetővé. A rostralis SMA és a DLPFC aktivitása Parkinson-kórban dopaminerg kezeléssel és sebészi módszerekkel (pallidotomia, GPi és subthalamicus stimuláció) is visszaállítható (1). PET-vizsgálattal kimutatható az ipsilateralis PMC perfusiójának fokozódása a klinkailag a rigiditást és a bradykinesiát jelentősen csökkentő GPi-stimuláció alatt. A törzsdúcok túlzott fékező hatásának megszüntetése a mozgás inicializálásában részt vevő mezők aktiválása által csökkenti az említett tüneteket (5).

Az aktivációs PET-vizsgálatoknak igen fontos szerepe van az extrapyramidalis mozgászavarokban végbemenő mozgásszabályozás átszerveződésének feltérképezésében, a gyógyszeres és sebészi módszerek hatásmechanizmusának kutatásában.

A közlemény az ETT 59/2000 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Brooks, D. J.:* Functional imaging of Parkinson's disease: is it possible to detect brain areas for specific symptoms? J. Neural Transm. Suppl., 1999, *56*, 139-153. – 2. *Catalan, M. J., Honda, M., Weeks, R. A., és mtsai:* The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. Brain, 1998, *121*, 253-264. – 3. *Catalan, M. J., Ishii, K., Honda, M., és mtsai:* A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. Brain, 1999, *122*, 483-495. – 4. *Ceballos-Baumann, A. O., Boecker H., Bartenstein, P. és mtsai:* A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. Arch. Neurol., 1999, *56*, 997-1003. – 5. *Davis, K. D., Taub, E., Houle, S. és mtsai:* Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms. Nat. Med., 1997, *3*, 671-674. – 6. *Grafton, S. T., Waters, C., Sutton, J. és mtsai:* Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. Ann. Neurol., 1995, *37*, 776-783. – 7. *Mima, T., Sadato, N., Yazawa, S. és mtsai:* Brain structures related to active and passive finger movements in man. Brain, 1999, *122*, 1989-1997. – 8. *Passingham, R.:* Functional organistion of the motor system. In Human Brain Function. Szerk.: Frackowiak, R. S. J. Academic Press, San Diego. 1997, 243-274. old. – 9. *Samuel, M., Ceballos-Baumann, A. O., Blin, J. és mtsai:* Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. Brain, 1997, *120*, 963-976. – 10. *Votaw, J. R., Henry, T. R., Shoup, T. M. és mtsai:* Butanol is superior to water for performing positron emission tomography activation studies. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1999, *19*, 982-989.

(Valálik István dr., *Budapest*, Diós árok 1. 1145
e-mail: valalik@elender.hu)

Flumazenil hatása a regionális agyi perfusióra [^{15}O]-butanol-PET- és transcranialis Doppler-UH-vizsgálatok alapján

Munkácsy Csaba dr.[1], Clemens Béla dr.[2], Ménes Andrea dr.[2], Mikecz Pál dr.[3], Trón Lajos dr.[3,4], Sikula Judit dr.[5], Kollár József dr.[5] és Emri Miklós dr.[3]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Neurológiai Klinika, Debrecen (igazgató: Csiba László dr.)[1]
Kenézy Gyula Kórház, Epilepszia Centrum, Debrecen (igazgató főorvos: Berecz György dr.)[2]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[3]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[4]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Radiológiai Klinika, Debrecen (igazgató: Kollár József dr.)[5]

Terápiarezisztens TLE betegekben vizsgálták a szerzők a cBZD/GABA-A receptorkomplexnek az agyi vérátáramlás szabályozásában játszott szerepét [^{15}O]-butanol-PET, és TCD-mérések egyidejű alkalmazásával. Irodalmi adatok szerint TLE-ben a cBZD/GABA-A receptorkomplex mennyisége az epileptogen areában csökkent, nem ismert azonban a receptordenzitás csökkenésének és az rCBF szabályozásának összefüggése. Az FMZ olyan BZD-receptor-antagonista, amelynek alkalmazásával a cBZD/GABA-A-receptorok által mediált hatás felfüggeszthető. Ilyen módon tanulmányozni lehet e receptorok hozzájárulását az rCBF értékének kialakításához. A szerzők elemezték a PET-tel mért rCBF és a TCD-vel az MCA-kban észlelt sebességértékek közötti összefüggést is. Eredményeik szerint az FMZ hatására az epileptogen góc oldalán perfusionövekedés nem következik be, míg az ép területben szignifikáns perfusiofokozódást mérhető ($p < 0,001$). A TCD-vizsgálatok adatai nem jeleztek szignifikáns különbséget az ép és kóros oldali MCA áramlási paraméterei között.

Kulcsszavak: TCD, [^{15}O]-butanol-PET, temporalis lebeny epilepszia, flumazenil

The effect of flumazenil on the regional cerebral blood flow measured by [^{15}O]-butanol-PET and transcranial Doppler ultrasound. The authors investigated the role of the cBZD/GABA-A receptor-complex in the regulation of rCBF by simultaneously applying [^{15}O]-butanol-PET and TCD in therapy-resistant TLE patients. It is known that the density of the cBZD/GABA-A-receptors is reduced in the epileptogenic area of the temporal lobe, but there are no data available about the impact of this phenomenon on rCBF. FMZ is a well-known BZD-receptor antagonist which can be used to inhibit the effect mediated by cBZD/GABA-A-receptors, offering a way to study the contribution of these receptors in the determination of rCBF. The authors examined the possible correlation between the rCBF values obtained by PET and the blood flow speed readings measured by TCD in MCAs. The results show that FMZ does not cause any change in rCBF on the side of the epileptogenic focus but it significantly raises rCBF ($p<0.001$) in the intact brain tissue on the other side. The TCD measurements showed no significant differences between the blood flow in the MCAs supplying the affected and the contralateral lobe.

Key words: TCD, [^{15}O]-butanol-PET, temporal lobe epilepsy, flumazenil

A centrális benzodiazepin- (cBZD/GABA-A-) receptorkomplexnek az agyi vérátáramlás szabályozásában játszott szerepével kapcsolatban az irodalom nem egységes. Egyesek szerint a receptorkomplex közvetítésével mediált gátlásnak nincs hatása a rCBF-re (1, 2), míg mások perfusionövekedést tudtak regisztrálni (3, 4). A flumazenil cBZD/GABA-A-receptor-antagonista vegyület, melyet gyógyszerként (Anexate®, Hoffmann-La Roche) alkalmaznak a BZD-receptorokhoz kötődő, szedatohipnotikus készítmények hatásának felfüggesztésére. Farmakokinetikájára jellemző a néhány tíz másodperc alatt jelentkező hatás, illetve a gyors kiürülés (5, 6). Nem ismert ugyanakkor a flumazenilkötődés hatása önmagában a regionális agyi vérátfolyásra, melynek szabályozásában a vascularis struktúrákban megtalálható cBZD/GABA-A-receptorok is részt vesznek. *Matthew és munkatársai* (3) egészséges önkéntesek [^{15}O]-butanol-PET-vizsgálatával megállapították, hogy a benzodiazepinek közé tartozó lorazepam idő- és dózisfüggő rCBF-csökkenést okozó hatását a flumazenil ellensúlyozza. *Kumano és munkatársai* mikroszkóppal és lézeres Doppler-flowmetriával vizsgálták macskák pialis ereiben az érátmérőt és az rCBF-et flumazenil iv. injektálását követően (4). A flumazenil az 50 µm-nél nagyobb átmérőjű arteriolákban és az 50–100 µm átmérőjű venulákban szignifikáns dilatatiót és következményes perfusionövekedést okozott (4). Az [^{15}O]-butanol-PET-vizsgálat nagy ér-

Rövidítések: cBZD = centrális benzodiazepin; GABA = gamma-amino-vajsav; TLE = temporalis lebeny epilepszia; FMZ = flumazenil; TCD = transcranialis Doppler; rCBF = regional cerebral blood flow (regionális agyi vérátfolyás); MCA = middle cerebral artery (arteria cerebri media); SPS = simple partial seizure (egyszerű parciális roham); CPS = complex partial seizure (komplex parciális roham); SGS = secondarily generalized seizure (másodlagosan generalizálódó roham); CBZ = karbamazepin; LAM = lamotrigin; VGB = vigabatrin

zékenysége elméleti lehetőséget biztosít arra, hogy noninvazív módszerrel emberben is igazolhassuk a flumazenilnek a cBZD/GABA-A-receptorkomplex közvetítésével mediált, rCBF-változást okozó hatását, amennyiben ilyen hatás létezik.

Terápiarezisztens TLE-ben [I^{123}]-iomezanil SPECT-, illetve [C^{11}]-flumazenil-PET- vizsgálatokkal kimutatták, hogy az epileptogen agyi területben a centrális típusú benzodiazepin-receptorok denzitása csökkent (9, 10, 11). Újabb bizonyíték lehet az FMZ cBZD/GABA-A-receptorokon kifejtett, rCBF-változást okozó hatására, ha az FMZ kötődése után rCBF-különbség mérhető az ép és a csökkent receptordenzitású régiók között.

TLE-ben szenvedő betegeknél az epilepsziás gócot tartalmazó temporalis lebeny vérátfolyásának megítélésére várhatóan alkalmas a TCD-módszer is, annak alapján, hogy a temporalis lebeny vérellátásában, a mediobasalis rész kivételével, az arteria cerebri media ágai vesznek részt. A TCD a nagyobb intracranialis artériák folyamatos, nem invazív monitorozását lehetővé tevő, széles körben elterjedt módszer. A nagyobb agyi régiók perfusiója és a transcranialis Doppler-ultrahang-módszerrel mért hemodinamikai értékek (mint az átlag-, csúcs- és végdiastolés sebesség, vagy a pulzatilitási index) között jó korrelációt találtak (7, 8). Érdeklődésre tarthat számot annak megválaszolása is, hogy milyen mértékű a korreláció a TCD és [^{15}O]-butanol-PET-vizsgálatok eredményei között.

Beteganyag és módszer

Vizsgálatainkat olyan TLE-betegeken végeztük, akikben a két arteria cerebri media ellátási területében az identikus agyi területekben a cBZD/GABA-A-receptorkomplex mennyiségében különbséget tételeztünk fel. 1998-ban a Hajdú-Bihar megyei Kenézy Gyula Kórház Neurológiai Osztályának Epilepszia Centrumából kilenc terápiarezisztens TLE-beteget vontunk be nyílt, nem placebokontrollált vizsgálatba. A mérések a Debreceni Egyetem Etikai Bizottságának engedélyével történtek. A beválasztás kritériumai közé tartozott az epilepszia fokális jellege (amit a klinikai adatok, a rohamelemzés és a skalp EEG-ben regisztrált egyoldali temporalis izgalmi tevékenység alapján állapítottunk meg), a dokumentált terápiarezisztencia, a TCD-vizsgálathoz elengedhetetlen ún. „temporalis ablak" átjárhatósága, valamint a beteg írásbeli hozzájárulása. Az epilepsziás szindróma jellegét (cryptogen vagy tüneti) az MRI-lelet alapján határoztuk meg. Nem vontuk be a tanulmányba azokat a személyeket, akiknél az anamnézisben stroke, benzodiazepin-származék vagy perifériás izomrelaxáns szedése, illetve alkohol- vagy gyógyszeraddikció, esetleg vese-, májkárosodás, vagy flumazenil-túlérzékenység szerepelt. A vizsgált betegek fontosabb adatait az *1. táblázatban* tüntettük fel. Két beteget utólag zártunk ki a feldolgozásból a PET-adatgyűjtés alatti epilepsziás rosszullét, illetve bitemporalis interictalis góc igazolódása miatt.

TCD-vizsgálat (Multidop X4 -TCD)

A temporalis ablakon rögzített szondákkal mértük mindkét oldalon az arteria cerebri media véráramlásának jellemző paramétereit, kb. 55 mm mélységben. Az adatokat elektronikus úton folyamatosan rögzítettük az ún. transzmissziós és gyógyszermentes [^{15}O]-butanol-PET-leképezések alatt ugyanúgy, mint a flumazenil iv. injektálásakor, majd az ezt követően még kétszer ismételt PET-mérés idején (azonnali és késői hatás). Minden mérés a radiofarmakon beadása előtti 3–5. perctől a tracer beadása utáni 10. percig történt. Az FMZ beadása előtti és utáni TCD-eredményeket összehasonlítottuk mind az ép oldalon, mind az epileptogen fókusz oldalán, és elvégeztük a két oldal közötti összehasonlításokat is. A TCD-vizsgálatok értékeléséhez Student-féle t-tesztet és nem parametrikus teszteket (Wilcoxon, medián, Mann–Whitney) is alkalmaztunk.

PET-vizsgálat

A PET-vizsgálatokat éhgyomorra végeztük. A beteg mindkét vena cubitalisába kanült helyeztünk. Az egyik oldalon a flumazenil és az alkalmazott [^{15}O]-butanol nyomjelző anyag beadása történt, a másik oldali kanült vérvételekre használtuk. A meghatározott időintervallumokban vett vérmintákból a szérumflumazenil-szint utólagos meghatározását is elvégeztük. Az egyes leképezések során ~50 mCi (1,85 GBq) aktivitást injektáltunk. Az egymást követő [^{15}O] injektálások között minimum 15 perc várakozási időt tartottunk. Méréseinket három különböző állapotban végeztük: nyugalomban (A), a 0,01 mg/ttkg Anexate beadását követően 1–3 perccel kialakuló prompt állapotban (B), illetve a készítmény beadását követő 20. percben mért

1. táblázat: A vizsgálatokba bevont betegek jellemzői

Sorszám	Nem	Kor (év)	Epilepszia fennállása (év)	Roham típusa	Interictalis EEG-góc	Koponya-MRI	Terápia
1.	nő	44	28	CPS/SPS	jo. temporalis	jo. hippocampustumor	CBZ+VGB
2.	nő	38	36	CPS/SGS	jo. temporalis	atrophia cerebelli	CBZ+LAM
3.	nő	20	16	SPS/ CPS	jo. temporobasalis lateralis	hippocampusatrophia	CBZ
4.	nő	41	23	SGS	bo. temporalis	negatív	LAM+VGB
5.	ffi	40	31	CPS/SGS	bo. temporalis	negatív	CBZ
6.	nő	24	7	CPS/SGS	bo. temporalis	negatív	CBZ+LAM
7.	nő	18	13	CPS	bo. temporalis	negatív	CBZ+LAM
8.	ffi	39	38,5	CPS/SGS	jo. temporalis	biparietalis corticalis atrophia	CBZ
9.	ffi	47	47	CPS, atoniás	bitemporalis	jo. subinsularis vasc. laesio	CBZ+VGB

CPS = complex partial reizure (komplex parciális roham); SPS = simple partial seizure (egyszerű parciális roham); SGS = secondarily generalized seizure (másodlagosan generalizálódó roham); CBZ = karbamazepin; VGB = vigabatrin; LAM = lamotrigin

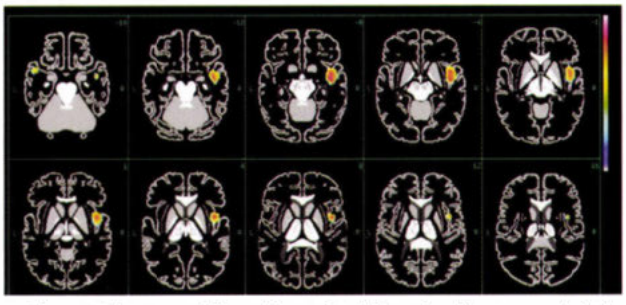
késői állapotban (C). A különböző állapotokban történő adatgyűjtések szekvenciája minden beteg esetében AABC volt.

A PET-vizsgálatok térbeli standardizálása után az SPM99 szoftvercsomag segítségével vizsgáltuk az A, B és C állapotok közötti perfusiós különbségeket a bal (4 fő) és jobb (3 fő) oldali laesio szerint csoportosított személyeken (lásd jelen kiadvány Standard PET-vizsgálati protokollok című közleményét). Perfusionövekedést reprezentáló statisztikai parametrikus képeket állítottunk elő a prompt (B-A) és a késleltetett (C-A) hatás kimutatására, valamint a flumzenil ürülését modellező súlyozással (0,75B + 0,25C-A) az ürüléssel szinkron változó perfusiós területek azonosítása céljából. A statisztikai analízist olyan módon is elvégeztük, hogy a jobb oldali epileptogen areával rendelkező betegek PET-adatait a féltekéket elválasztó síkra tükrözve tisztán bal oldali laesiós, nagyobb elemszámú csoportot hoztunk létre.

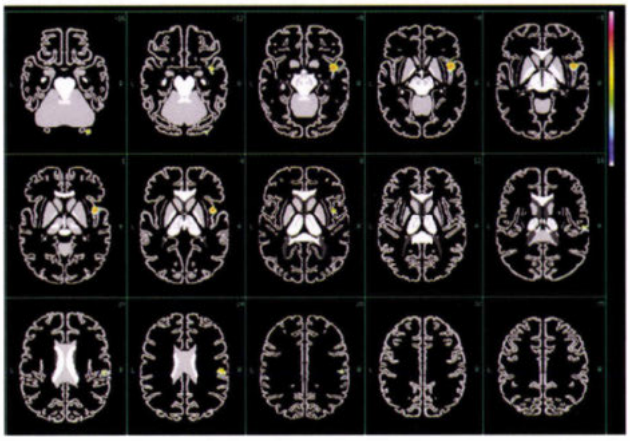
Valamennyi statisztikai analízisnél csak azokat a képelemeket vettük figyelembe, amelyekben a vérátfolyás az egész agyra számított globális CBF-érték 80%-át meghaladta (kéreg és szürkemagvak).

Eredmények

A tükrözéssel kialakított betegcsoportban a bal oldalon volt az epileptogen area, a jobb oldal pedig ép volt. Ebben a csoportban nem észleltünk a kóros oldalon a flumazenil beadása utáni első 5 percben (továbbiakban prompt hatás) perfusióváltozást. Ezzel szemben a contralateralis oldalon szignifikáns perfusio-fokozódást ($p < 0,001$) találtunk, amely legkifejezettebben az $x = 42$, $y = -2$, $z = -6$ Talairach-féle koordinátákhoz tartozó pontban jelentkezett, aminek anatómiai megfelelője a jobb oldali gyrus temporalis superior insula felé eső része *(1. ábra)*. A flumazenil késői hatását vizsgálva a prompt hatástól eltérő, statisztikai szempontból kisebb mértékűnek tekinthető változást találtunk. A kórosnak tekintett bal oldalon továbbra sem mértünk szignifikáns perfusióváltozást, míg az ellenoldalon két helyen, a jobb oldali insula fossa Sylvii felé eső részén ($x = 46$, $y = 4$, $z = 0$) és az ugyancsak jobb oldali 40-es Brodmann-areában ($x = 64$, $y = -26$, $z = 20$) észleltünk szignifikáns ($p < 0,001$) perfusionövekedést *(2. ábra)*.



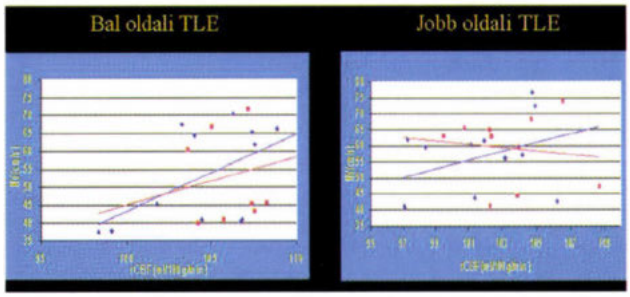
1. ábra: A Flumazenil beadása után közvetlenül a nyugalmi állapothoz képest szignifikáns ($p < 0,001$) perfusionövekedést mutató régiók a Talairach-féle agyatlasz digitalizált transzaxiális metszeteire vetítve. A melegebb színek nagyobb szignifikanciájú változást jelölnek



2. ábra: A Flumazenil beadása után 20 perccel a nyugalmi állapothoz képest szignifikáns ($p < 0,001$) perfusionövekedést mutató régiók a Talairach-féle agyatlasz digitalizált transzaxiális metszetire vetítve. A melegebb színek nagyobb szignifikanciájú változást jelölnek

A perfusionövekedést mutató területekben pozitív korrelációt találtunk a szérumflumazenil-szint és az rCBF között.

A flumazenil beadása után mindkét oldali arteria cerebri mediában áramlási sebesség növekedést észleltünk TCD-vel, de nem találtunk szignifikáns különbséget az ép és a kóros oldal értékei között. Nem találtunk korrelációt a flumazenil beadása után mérhető MCA véráramlási sebesség és az ellátási területében mért rCBF között sem a jobb, sem a bal oldali csoportban *(3. ábra)*.



3. ábra: A TCD-vel az MCA-ban mért átlagos véráramlási sebesség és a PET-tel mért azonos oldali temporalis rCBF közötti korreláció a bal oldali és jobb oldali TLE-s csoportban a flumazenil beadása előtt (kék vonal) és után (piros vonal)

Megbeszélés

A flumazenil beadása után az epileptogen area területén nem tudtunk szignifikáns perfusióváltozást kimutatni, aminek valószínű oka ezen területek csökkent cBZD/GABA-A receptordenzitása. Az ellenoldali perfusionövekedést az ép receptorrendszeren mediált hatásnak tulajdonítjuk. A flumazenil korai és késői hatásának eltérő aktivitásmintáját a flumazenil gyors kiürülése, vagyis a cBZD/GABA-A-receptorokról való lemosódása okozhatta. Megfigyelésünk jól korrelál azzal a klinikai tapasztalattal, hogy

benzodiazepin-származékkal intoxikáltaknak beadott flumazenil rövid ideig tartó éberségi szint növekedést okoz, majd visszatér a mérgezés súlyosságától függő mértékű tudatzavar (5, 6). A TCD-vel mért véráramlási paraméterek nem mutattak korrelációt a PET-eredményekkel (rCBF), ami arra utal, hogy a temporalis lebenyben a vizsgált állapotokban bekövetkező rCBF-változások nem okoznak TCD-vel detektálható mértékű hemodinamikai eltéréseket az MCA-ban. A szérumflumazenil-szint és az rCBF közötti pozitív korreláció erős bizonyítéka annak, hogy a perfusionövekedést a flumazenil okozta.

A vizsgálatokat az OTKA 17069/1997 támogatásával végeztük.

IRODALOM: 1. *Dahl, A., Russell, D., Nyberg-Hansen, R. és mtsai:* Simultaneous assessment of vasoreactivity using transcranial Doppler ultrasound and cerebral blood flow in healthy subjects. J. Cereb. Blood Flow Metab., 1994, *14*, 974-981. – 2. *Forster, A., Juge, O., Louis, M. és mtsa:* Effects of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) on cerebral blood flow. Anesth-Analg., 1987, *66*, 309-313. – 3. *Hoffman, E. J., Warren, E. W.:* Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. Clin. Pharm., 1993, *12*, 641-656. – 4. *Klotz, U.:* Drug interactions and clinical pharmacokinetics of flumazenil. Eur. J. Anaesthesiol. Suppl. 1988, *2*, 103-108. – 5. *Koepp, M. J., Richardson, M. P., Brooks, D. J. és mtsai:* Cerebral benzodiazepine receptors in hippocampal sclerosis. An objective in vivo analysis. Brain, 1996, *119*, 1677-1687. – 6. *Kumano, H., Shimomura, T., Furuya, H. és mtsai:* Effects of flumazenil during administration of midazolam on pial vessel diameter and regional cerebral blood flow in cats. Acta. Anaesthesiol. Scand., 1993, *37*, 567-570. – 7. *Matthew, E., Andreason, P. és mtsai:* Benzodiazepine receptors mediate regional blood flow changes in the living human brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, *92*, 2775-2779. – 8. *Ulrich, P. T., Becker, T., Kempski, O. S.:* Correlation of cerebral blood flow and MCA flow velocity measured in healthy volunteers during acetazolamide and CO_2 stimulation. J. Neurol. Sci., 1995, *129*, 120-130. – 9. *Richardson, M. P., Koepp, M. J., Brooks D. J. és mtsa:* 11C-flumazenil PET study in neocortical epilepsy. Neurology, 1998, *51*, 485-492. – 10. *Savic, I., Persson, A., Roland, P. és mtsai:* In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. Lancet, 1988, *2*, 863-866. – 11. *Talairach, J., Tournoux, P.:* Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Georg Thieme Verlag, Stuttgard, New York. 1988. – 12. *Wolf, J., Friberg, L., Jensen, J. és mtsai:* The effect of the benzodiazepine antagonist flumazenil on regional cerebral blood flow in human volunteers. Acta. Anaesthesiol. Scand., 1990, *34*, 628-631.

(Munkácsy Csaba dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: munkacsy@ideg.dote.hu)

Patológiás és indukált perifériás vestibularis egyensúlyzavar központi idegrendszeri hatása

Kisely Mihály dr.[1], Tóth Ágnes dr.[1], Emri Miklós dr.[2], Lengyel Zsolt dr.[2], Kálvin Beáta dr.[2], Horváth Géza dr.[2], Bogner Péter dr.[3], Sziklai István dr.[1] és Trón Lajos dr.[2,4]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Fül-Orr-Gégeklinika, Debrecen (igazgató: Sziklai István dr.)[1]
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[2]
Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai Centrum, Kaposvár (igazgató: Repa Imre dr.)[3]
MTA-PET Kutatócsoport, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[4]

A szerzők pozitronemissziós tomográfia segítségével vizsgálták a perifériás vestibularis izgalom központi idegrendszeri projekcióját akut stádiumú neuronitis vestibularisban. Összehasonlítják a kórképben tapasztalható, és a hasonló tünetekkel járó, hideg kalorikus stimuláció által létrehozott agyi vérátáramlás mintázatát. Megállapítják, hogy a fokozott vérátfolyással jellemezhető területek közötti átfedés csak részleges. Az eltérést a betegség alatt megindult, központi idegrendszeri kompenzációs folyamatokkal magyarázzák, melyek a kalorikus stimuláció során, annak rövid tartama alatt, még nem jelentkezhettek.

Kulcsszavak: PET, kalorikus stimuláció, vestibularis cortex, neuronitis vestibularis

The effect of pathological and induced peripheral vestibular balance disturbance on the central nervous system. The authors investigated the central projection of excitement in acute stage vestibular neuronitis using positron emission tomography. The changes in the pattern of regional cerebral blood flow caused by the disease were compared with the effect of cold caloric stimulation known to provoke similar signs. It was concluded that the involved brain regions overlapped each other only partially. The mismatch could be explained by the compensatory processes developing during the disease. These processes do not normally develop during the caloric vestibular stimulation because of its short duration.

Key words: positron emission tomography, caloric stimulation, vestibular cortex, vestibular neuronitis

A neuronitis vestibularis kritériumaiként a *Silvoniemi* munkájában szereplő szempontokat vesszük alapul: hirtelen fellépő, intenzív, forgó jellegű szédülés, csökkent vagy hiányzó kalorikus reakció, spontán horizontális vagy horizonto-rotatoros nystagmus az ép oldalra. A hallás változatlan, tinnitus nincs, a neurológiai status negatív (6). A kórkép ismeretlen etiológiájú, akut, perifériális vestibularis laesiónak felel meg (8). Tünetei az akut stádiumban megegyeznek a hideg kalorikus ingerlés okozta reakcióval. Ez azt

Rövidítések: rCBF = regional cerebral blood flow (regionális cerebralis vérátáramlás); PIVC = parietoinsularis vestibularis cortex; ENG = electronystagmographia

sugallja, hogy a hideg kalorikus stimuláció által létrehozott élettani változás hasonló lehet a neuronitis vestibularisban fellépő eltérésekhez, beleértve a központi idegrendszer szintjén létrejötteket is, de ennek bizonyítékait mindezideig nem ismerjük.

Pozitronemissziós tomográfia (PET) segítségével mértük az agyműködéssel szorosan összefüggő regionális cerebralis vérátáramlást (regional cerebral blood flow – rCBF) neuronitis vestibularisban szenvedő betegekben és hideg kalorikus stimuláció hatása alatt álló egészségesekben. Az egészséges és a beteg populációban meghatároztuk az emelkedett (aktiváció) és csökkent (deaktiváció) vérátáramlást mutató régiókat, és azokat egymáshoz hasonlítottuk. A referenciát mindkét csoportnál az egészséges kontrollcsoport kalorikus stimuláció nélküli rCBF-mintázata képezte.

Vizsgálataink célja az volt, hogy információt gyűjtsünk e kórkép központi idegrendszerre gyakorolt hatásáról, ezáltal a vestibularis rendszer élettani és kórélettani folyamatainak részleteiről. Tanulmányozni kívántuk azt is, hogy a neuronitis vestibularis és a modelljeként tekinthető hideg kalorikus ingerelés által kiváltott cerebralis vérátáramlás-változások mennyiben felelnek meg egymásnak.

Betegek és módszer

A vizsgált jobbkezes személyek két csoportot képeztek. Az első csoportban hat önkéntes, egészséges egyén volt (3 férfi, 3 nő, életkoruk 33,5 ± 8,5 év), akik PET-vizsgálatát bal oldali kalorikus stimuláció mellett, illetve stimuláció nélkül végeztük. A másik csoportot három, neuronitis vestibularisban szenvedő, akut stádiumban lévő beteg képezte (2 férfi, 1 nő, átlagos életkoruk 26 ± 11,5 év). Electronystagmograph (ENG) segítségével rögzítettük minden beteg vizsgálata során a harmadfokú, közepes intenzitású, spontán nystagmus jellegzetességeit, és ezt követően átlagosan 8,3 ± 4 nap elteltével végeztük el kalorikus stimuláció nélküli a PET-méréseket.

A kalorikus stimuláció 30 ml 0 °C-os víznek a hallójáratba való standard (60 másodpercig tartó) befecskendezésével történt (1, 4, 5). A PET-vizsgálathoz ~45 mCi aktivitású [^{15}O]-butanolt használtunk intravénás bolus injekcióban. A technikai részletek és a statisztikai analízis ismertetését előző közleményeink tartalmazzák (4, 5). Az anatómiai struktúrák és a Brodmann-areák azonosítása MR-vizsgálat alapján végrehajtott standardizálás, illetve a Talairach- és Tournoux-koordináták alapján történt (7). A vizsgálatokat etikai bizottsági engedély és az érintettek írásos beleegyezési nyilatkozatának birtokában végeztük.

Eredmények, megbeszélés

Korábbi közleményünkben (5) beszámoltunk arról, hogy egészséges önkéntesek hideg kalorikus ingerlésének hatására bizonyos agyi struktúrákban rCBF-növekedés, másokban perfusiocsökkenés következett be. A hideg ingerlés oldaliságához képest ellenoldali aktivációt mutató területek a következők voltak: a parietoinsularis vestibularis cortex (PIVC) analógjának megfelelően a gyrus temporalis transversus (Broadmann 41-es area: BA41) és superior (BA 22, 42), a gyrus postcentralis (BA 3, 1, 2), a lobulus parietalis inferior (BA 40, 43), az insula hátsó része, a putamen, a claustrum a praemotoros terület (BA 6) és a gyrus cinguli elülső része (BA 24). Az ingerléshez képest azonos oldali rCBF-növekedést mutató területek: gyrus temporalis transversus (BA 41) és superior (BA 22, 42), valamint a lobulus parietalis inferior (BA 43, 40) és az insula hátsó része.

A bal oldali ingerléssel ellenoldali rCBF-csökkenés volt tapasztalható a gyrus temporalis superior (BA 38), a gyrus frontalis medialis (BA 11), a gyrus frontalis medius (BA 8), a gyrus occipitalis inferior (BA 18), a gyrus parahippocampalis és a hippocampus (BA 20, 35, 36) területén. Azonos oldali aktivitáscsökkenést a következő struktúrák mutattak: gyrus frontalis medialis (BA 8), gyrus temporalis inferior és fusiformis (gyrus occipitotemporalis lateralis) (BA 20), gyrus angularis (BA 19, 39), gyrus parahippocampalis és hippocampus (BA 28, 35, 36).

Az *1.* és *2. táblázat* a neuronitis vestibularisban szenvedő betegeknek a kontrollcsoport nyugalmi állapotához viszonyított rCBF-növekedését, és -csökkenését mutatja. A táblázatokban felsorolt, valamint az egészséges önkéntesek kalorikus stimulációja során érintett anatómiai régiókat összevetve a következőket lehet megállapítani. A kalorikus stimuláció elsősorban ellenoldali aktivitásfokozódást vált ki, és csak kisebb részben okoz azonos oldalit. Az anatómiai régiók a két agyféltekében hasonlóak, és a primateseknél leírt PIVC-nek (2, 9) felelnek meg. Ezzel szemben a betegeknél főként azonos oldali, és a fentiektől különböző areák aktiválódnak, melyek a két féltekében is egymástól eltérőek. A vizsgált egészséges és beteg személyeket jellemző aktivációk között csupán a gyrus cinguli egy része (BA 24), a gyrus praecentralis (BA 4) és a premotor cortex területén találtunk azonos régiókat, de a gyrus cinguli kivételével, mindig csak ellenoldalon.

Ellentétben az aktivációval, kalorikus ingerlés mellett a deaktivációs mintázatban nincs szembetűnő oldalkülönbség a stimuláció oldaliságától függően. Ezzel szemben kifejezett deaktivációt találunk a betegeknél a laesióval ellentétes oldalon. Magunk és *Wenzel* korábbi megfigyeléseire utalva szembetűnő a vizuális és a vizuális asszociációs cortex (BA 18, 39) rCBF-csökkenése (3, 10). Saját eredményeink a gyrus temporalis inferior (BA 20) stimulációjával ellentétes oldali vérátfolyás csökkenését illetően is megegyeznek a korábban közétett adatokkal. A kalorikus stimulációs vizsgálatok eredményeihez képest eltérést jelent, hogy nem találtunk deaktivációt a hippocampus, a gyrus frontalis medius (BA 8) és medialis (BA 11) területén. Egy további eltérés, hogy a BA 6-os régió ugyancsak deaktiválódott a beteg oldallal ellentétesen.

A fentiek alapján az alábbi előzetes következtetések vonhatók le. A jeges vizes kalorikus stimuláció

1. táblázat: A bal oldali akut vestibularis laesióban szenvedők fokozott agyi vérátáramlást mutató régiói az egészséges kontrollcsoport nyugalmi állapotához képest

Agyi régiók	Talairach-koordináták (21)			
	x (mm)	y (mm)	z (mm)	T
Ellenoldali areák				
Gyrus temporalis medius BA 39	34	–50	14	6,28
Gyrus cinguli BA 24,32	18	26	20	5,84
Gyrus frontalis superior et medius BA 10	26	58	–6	5,01
Azonos oldali areák				
Gyrus praecentralis BA 4 és premotor BA 6.	–66	–2	14	6,68
Gyrus frontalis inferior BA 44,45	–60	20	18	6,41
Gyrus frontalis medialis BA 10	–12	54	–2	6,48
Gyrus frontalis superior BA 10	–30	68	0	5,43
Gyrus frontalis medius BA 10	–46	56	–2	5,44
Gyrus cinguli BA 23,24	–2	–12	28	6,23
Gyrus cinguli BA 24,32	–16	24	22	5,10
Gyrus fusiformis BA 18	–38	–84	–18	5,83

T = az adott helyen a perfusiofokozódáshoz tartozó Student-t-paraméter, a szabadsági fokok száma 36

2. táblázat: A bal oldali akut vestibularis laesióban szenvedők csökkent agyi vérátáramlást mutató régiói az egészséges kontrolcsoport nyugalmi állapotához képest

Agyi régiók	Talairach-koordináták (21)			
	x (mm)	y (mm)	z (mm)	T
Ellenoldali areák				
Lobulus parietalis inferior BA 39	58	–56	22	5,43
Gyrus supramarginalis BA 39,40	56	–58	30	5,40
Gyrus temporalis inferior BA 20	46	–22	–30	5,03
Gyrus frontalis medius BA 6	44	14	56	4,49
Azonos oldali areák				
Gyrus temporalis medius BA 39	–54	–66	16	5,24
Cuneus BA 18	–14	–80	16	4,92

T = az adott helyen a perfusiocsökkenéshez tartozó Student-t paraméter, a szabadsági fokok száma 36

okozta központi idegrendszeri válasz és a neuronitis vestibularisban mérhető agyi aktivitásváltozás csak igen kis részben érinti ugyanazon féltekei területeket. Míg az első egy hiperakut egyensúlyi zavar kérgi reprezentációja, a második egy zajló, betegenként különböző stádiumban lévő, a gyógyulást is magában hordozó folyamat okozta rCBF-változás, melyben a gátló és serkentő mechanizmusok egyensúlya dinamikusan változhat. A két aktivációs mintázat közötti eltérések véleményünk szerint elsősorban a kóros állapotban spontán bekövetkező kompenzációs folyamatokkal kapcsolatosak. Eredményeinket a betegek számának növelésével kívánjuk pontosítani.

Készült az Egészségügyi Tudományos Tanács (352/96 és 59/2000), a „DOTE Mecenatura Grant" (MEC-14/99), és a Magyar Tudományos Akadémia Bólyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával.

IRODALOM: 1. *Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E. és mtsai:* Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. Exp. Brain. Res., 1994, *99*, 164-169. – 2. *Bottini, G., Paulesu, E., Sterzi, R. és mtsai:* Modulation of conscious experience by peripheral sensory stimuli. Nature, 1995, *376*, 778-781. – 3. *Brandt, T., Bartenstein, P., Janek, A. és mtsai:* Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. Brain, 1998, *121*, 1749-1758. – 4. *Kisely, M., Tóth, Á., Emri, M. és mtsai:* Die Untersuchung der Verarbeitung der vestibulären Impulsen im Zentralnervensystem mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie. HNO (közlés alatt) – 5. *Kisely M., Tóth Á., Emri M. és mtsai:* A vestibularis ingerület központi idegrendszeri feldolgozásának agyaktivációs vizsgálata pozitronemissziós tomográfiával. Orv. Hetil. 2000, *141*, 2807-2813. – 6. *Silvoniemi, P.:* Vestibular neuronitis. An otoneurological evaluation. Acta Otoralyngol. (Stockh.) Suppl. 1988, *453*, 1-72. – 7. *Talairach, J., Tournoux, P.:* Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, Stuttgart. 1988. – 8. *Tóth, Á., Kisely, M., Répássy, G.:* A proposal for introducing a modified vestibular index in neurology. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 1996, *253*, 381-384. – 9. *Vitte, E., Derosier, C., Caritu, Y. és mtsai:* Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. Exp. Brain. Res., 1996, *112*, 523-526. – 10. *Wenzel, R., Bartenstein, P., Dieterich, M. és mtsai:* Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study. Brain, 1996, *119*, 101-110.

(Kisely Mihály dr., *Debrecen*, Nagyerdei krt. 98. 4012
e-mail: mkisely@matavnet.hu)

Jobb agyféltekei praefrontalis aktiváció szimmetrikus carotis sinus baroreceptor-ingerlés hatására

Emri Miklós dr.[1], Weisz Júlia dr.[2], Fent János dr.[2], Horváth Géza dr.[1], Repa Imre dr.[3], Márián Teréz dr.[1], Ádám György dr.[2] és Trón Lajos dr.[1, 4]

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)[1]
MTA Pszichofiziológiai Kutatócsoport, Budapest (vezető: Ádám György dr.)[2]
Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai Központ, Kaposvár (igazgató: Repa Imre dr.)[3]
MTA PET Kutatócsoport, Debrecen (vezető: Trón Lajos dr.)[4]

A szerzők agyaktiválásos PET-technikával vizsgálták, hogy az artériás baroreceptorokból származó információ feldolgozásához kapcsolódóan milyen perfúziós különbségeket lehet kimutatni az agyféltekék között. A carotis sinus baroreceptorokat egy, a nyakra illesztett kamrában előállított, ritmikusan változó légnyomás segítségével stimulálták, és kontrollhelyzetként ugyanilyen ingerlést alkalmaztak a mellkas területén. Baroreceptor-ingerlés hatására véráramlás-növekedést mutattak ki mindkét oldalon a 6-os és 8-as Brodmann-area (BA) területében, valamint a jobb agyfélteke praefrontalis területének alsó-oldalsó-elülső részén (BA 10-es, 44-es és 47-es). Az eredmények arra utalnak, hogy a baroreceptorokból származó információ feldolgozásának egyes szakaszai elsősorban a jobb agyféltekében történnek.

Kulcsszavak: interocepció, baroreceptor, agyféltekei aszimmetria, frontalis kéreg, PET

Arterial baroreceptor stimulation results in right hemispheric prefrontal activation. This study was performed to test the hypothesis of greater right hemispheric involvement in the processing of signals related to baroreceptor stimuli. Carotis sinus baroreceptors were stimulated by rhythmically decreasing air pressure in a neck chamber, and as a control the thorax was stimulated in a similar manner. Changes in regional cerebral blood flow (rCBF) were measured by positron emission tomography (PET). Baroreceptor stimulation resulted in rCBF increase in the right anterior-inferior prefrontal cortex (Brodmann areas [BA] 10/44/47) and bilaterally in BA 6/8. The authors conclude that, at least in some stages of baroreceptor information processing, the right hemisphere plays a greater role than the left one.

Key words: visceroception, baroreceptor, hemispheric asymmetry, frontal cortex, positron emission tomography (PET)

Számos állatkísérlet és humán vizsgálat utal arra (2), hogy a jobb agyfélteke jelentősebb szerepet játszik a zsigerekből származó információk feldolgozásában, mint a bal. Ilyen féltekei feldolgozási aszimmetriát feltételeznek az artériás baroreceptorokból származó, a vérnyomásváltozások keltette ingerek esetében is. Bár állatkísérletekben sikerült kimutatni, hogy a baroreceptorok ingerlése a jobb féltekében több idegsejt aktivitását változtatja meg, mint a bal féltekében (10), az emberre vonatkozó vizsgálatok (5, 7, 9) azonban csak közvetettek, és gyakran olyan előfeltevésekre épülnek, amelyek maguk is bizonyításra szorulnak. Napjainkig csak egyetlen, közvetlenebb módszert alkalmazó kísérletről számoltak be: ennek során fMRI-vel vizsgálták különféle, vérnyomás-növekedést kiváltó manipulációk hatását a neuronális aktivációra (6). Ez a vizsgálat azonban nehezen interpretálható, mert az alkalmazott beavatkozásoknak a vérnyomás-emelkedésen kívül számos egyéb fiziológiai hatása is volt.

Jelen, PET-technikával végzett agyaktiválásos kísérleteinkben tanulmányozni kívántuk, hogy az artériás baroreceptorok közvetlen ingerlése folytán mely agyterületeken mutatkozik neuronális aktiváció, és hogy észlelhető-e féltekei aszimmetria az aktivációkban.

Rövidítések: SPGR = spoiled gradient recalled acquisition; TR = repetition time; TE = echo time

Betegek és módszerek

Vizsgálati személyek

A PET-vizsgálatban 8 egészséges, normális vérnyomású, jobbkezes férfi (életkor: 18–24 év) vett részt, akiknek elsőfokú rokonai között nem volt balkezes. A kezességet kérdőíves módszerrel állapítottuk meg. A 8 részvevőt egy szűrővizsgálattal választottuk ki 19 személy közül (a kiválasztási kritériumokat l. később). A vizsgálatot a Debreceni Orvostudományi Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte.

Stimuláció

Ismert, hogy az artériás baroreceptorok a külső nyomás csökkenésére ugyanúgy reagálnak, mint a belső nyomás (a vérnyomás) emelkedésére, ezért a nyak körüli, külső nyomás csökkentésével ingereltük azokat. Az előkísérlet és a PET-vizsgálat során az ingerlés egy, a nyak elülső kétharmadát beborító, légmentesen záró nyaki kamra segítségével történt (3). A kamrában a légnyomást egy számítógéppel vezérelt pneumatikus pumparendszer segítségével változtattuk. A baroreceptorok adaptációjának elkerülése

érdekében 3 perces kísérleteinkben dinamikus ingerlést alkalmaztunk úgy, hogy a nyaki kamrában ritmikusan, percenként 12-szer (0,2 Hz) csökkentettük a légnyomást. A kísérletben alkalmazott nyomáscsökkentés mértékét egyénenként állítottuk be fokozatosan erősödő (40–100 Hgmm) ingerléssel úgy, hogy a részt vevő személy azt még ne találja kifejezetten kellemetlennek. A pumpa másodpercenként kb. 100 ml levegőt szívott ki a nyaki kamrából, és így a maximális nyomáscsökkenés 1,3–1,8 s alatt jött létre. A nyaki kamrában a légnyomás a minimális érték elérése után ugyanilyen sebességgel azonnal növekedni kezdett, amíg vissza nem tért az eredeti szintre.

Kontrollhelyzetként mellkasi ingerlést alkalmaztunk, mivel így a nyakhoz közel eső területen hasonló szomatoszenzoros ingerlés történt, mint baroreceptor-ingerlés során, de a baroreceptorok stimulációja nélkül. Ennek során a nyaki kamrához hasonló kamrát helyeztünk fel a mellkas felsőközépső részére. Az ingerlés paraméterei minden tekintetben megegyeztek a nyaki ingerlés paramétereivel, kivéve a (fentiek szerint) szintén személyre szabott ingererősséget.

A kísérlet menete

A szűrővizsgálat során a kényelmes karosszékben ülő kísérleti személyekre felhelyeztük a nyaki és a mellkasi kamrát, amelyek a vizsgálat egész tartama alatt helyükön maradtak. Az ingerlések alatt regisztráltuk az elektrokardiogramot (II. elvezetés), a légzés frekvenciáját a hasra helyezett feszülésmérő övvel (Pneumotrace II, UFI), valamint a nyaki és mellkasi kamrákban létrehozott nyomásváltozásokat. A felváltva ismételt, 3–3 perces baroreceptor-, illetve mellkasi stimulációk során a szűrővizsgálat kezdetekor meghatározott erősségű ingerlést alkalmaztuk. A mérések közben a személyek 20/perces (0,33 Hz) frekvenciával ritmikusan lélegeztek. A belégzések ritmusát egy LED kigyulladása vezérelte azért, hogy a szívfrekvencia baroreceptor-ingerlés okozta változásait el lehessen különíteni a légzési arrhythmiából.

A PET-vizsgálatban a 19 személy közül az a 8 személy vett részt, akik a szűrővizsgálat során a legjobban tolerálták a ingerlést, és akikben a baroreceptor-stimuláció hatására markáns, az ingerléssel szinkron szívfrekvencia-változásokat regisztráltunk. Ez utóbbi mértékét teljesítménysűrűség-elemzéssel határoztuk meg (l. később). A ritmikus baroreceptor- és mellkasi stimulációt a PET-vizsgálat során is felváltva alkalmaztuk, mindkettőt három-három alkalommal, 3–3 percen át. Négy személynél baroreceptor-ingerléssel, a másik négynél mellkasi ingerléssel kezdtük a vizsgálatot. A kísérletek során a PET-vizsgálatot megelőzően meghatározott erősségű ingert alkalmaztuk, és a személyek légzését ugyanúgy vezéreltük, mint a szűrővizsgálat alatt.

Képalkotó vizsgálatok

A perfusiós vizsgálatokat GE 4096 Plus típusú PET-kamerával végeztük. A mérések során a kamera 97,5 mm-es látóterében 15 tomografikus metszeti kép készült a külső szemzug és a tragus által meghatározott transzaxiális síkkal párhuzamosan. Az elmozdulási hibák csökkentésére fejfixációs rendszert alkalmaztunk. A ~45 mCi aktivitású [^{15}O]-butanol-injekciót a stimuláció megkezdése után 10 s-mal adtuk be, 5–10 s-os bolusban. A dinamikus PET-vizsgálat (36 × 5 másodperces expozíció) képeit a szükséges korrekciók (szöveti gyengítés, random koincidencia, szórás, holtidő) elvégzése után 4,2 mm-es Hann-szűrővel rekonstruáltuk. A szöveti aktivitásadatokat 110 s-os időtartamra összegeztük attól az időponttól kezdve, amelyben a pillanatnyi aktivitásértékek elérték a maximális érték tizedrészét. Az integrált perfúziós képeket 128 × 128 × 15-ös képmátrixban, 2 × 2 × 6,5 mm-es képelemmérettel készítettük. Minden vizsgálati személy esetén készítettünk egy natív, T1-súlyozott, 3D SPGR axiális síkú MRI-vizsgálatot (Siemens MAGNETOM SP63 1,5T; TR = 12,5 ms, TE = 5 ms).

Az adatok elemzése

Szívfrekvencia-adatok elemzése

A szívfrekvenciában mutatkozó ritmicitások kimutatása és mennyiségi jellemzése céljából a szívperiódushossz adatokon teljesítménysűrűség-elemzést végeztünk Fourier-analízissel (8). Mivel baroreceptor-ingerlés során a szívperiódusok hossza az ingerlés ritmusának megfelelően változik, a megfelelő teljesítménysűrűség-spektrumon megjelenik egy 0,2 Hz centrális frekvenciájú csúcs. A csúcs alatti (a 0,185 és a 0,215 Hz közé eső) terület jellemzi az ingerléssel szinkron szívfrekvencia-változás mértékét. Ezt az adatot használtuk fel a szűrővizsgálat során a baroreceptor-ingerlésre legérzékenyebben reagáló személyek kiválasztására, és ugyanezzel az adattal ellenőriztük a baroreceptor-ingerlésnek a PET-vizsgálat allatti hatékonyságát is. Fentieken túlmenően meghatároztuk a szívperiódusoknak az egyes ingerlések alatti átlagos hosszát és azok szórását is.

A PET-adatok elemzése

A térben standardizált és (a gyralis anatómia individuális különbségeiből származó eltérések csökkentése érdekében 16 mm félérték-szélességű Gauss-szűrővel) simított PET-képek statisztikai feldolgozásához az SPM99 programot használtuk (lásd jelen kiadvány Standard PET-vizsgálati protokollok c. közleményét). A Friston-féle ANCOVA-modell segítségével eliminéltuk az egyes vizsgálatok globális perfusioingadozásából fakadó regionális változásokat, majd elkészítettük a szubtrakciós statisztikai képet (4). A további analízis során csak azokat a 30 voxelnél (240 mm^3) nagyobb régiókat használtuk, amelyek képelemei a $p < 0{,}0001$ valószínűségi küszöbnek megfelelő perfusionövekedést mutattak. Az aktivált régiókat szemléltető statisztikai parametrikus képet az anatómiai azonosítás céljából a vizsgálati populáció átlagolt, T1-súlyozott MR-képével fúzionáltatva jelenítettük meg.

Eredmények

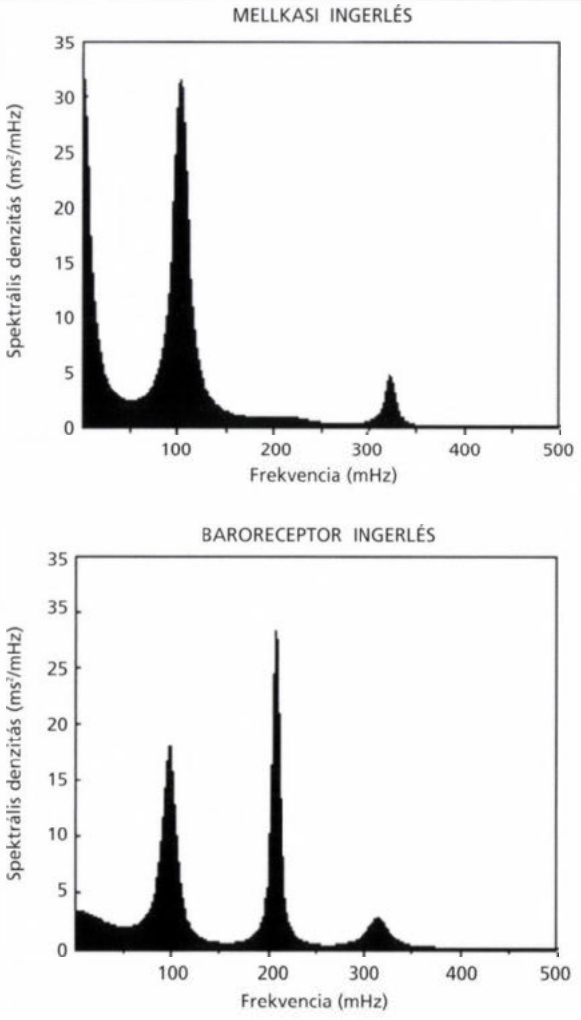
Szívfrekvencia-változások

Önkontrollos, egyszempontos (baroreceptor-ingerlés versus mellkasi ingerlés) varianciaanalízissel vizsgáltuk a baroreceptor-ingerlés hatására bekövetkező, átlagos szívperiódushossz-változást, valamint a szívperiódusok teljesítménysűrűség-spektrumán a 0,185 és a 0,215 Hz közé eső teljesítményt (a baroreceptor-ingerlés hatására bekövetkező, ritmikus szívperiódushossz-változások mértékét). Mindkét elemzéssel szignifikáns különbség adódott a baroreceptor-ingerléssel és a mellkasi ingerléssel nyert adatok között. A baroreceptor-ingerlés során alacsonyabb volt a szívfrekvencia, mint a mellkasi ingerlés alatt (átlagos szívperiódus: 948 ms, illetve 859 ms;

1. táblázat: A baroreceptor-stimulációhoz tartozó agykérgi aktivációk helyének anatómiai megnevezése, Talairach-koordinátái, képelemekben számított mérete és statisztikai paraméterei

Régió	Brodmann-area	x,y,z koordináták (mm)	Méret (voxel)	Student-t-érték	Korrigált p-érték
Jobb oldali elülső-alsó-oldalsó praefrontalis cortex	10, 44, 47	46, 44, –2	147	5,91	**0,042**
Jobb oldali premotoros–szupplementer motoros area	6, 8	32, 24, 48	300	6,26	**0,021**
Bal oldali premotoros–szupplementer motoros area	6, 8	–16, 28, 46	118	5,20	0,159

A szignifikáns aktivációkhoz tartozó adatokat félkövér betük jelzik

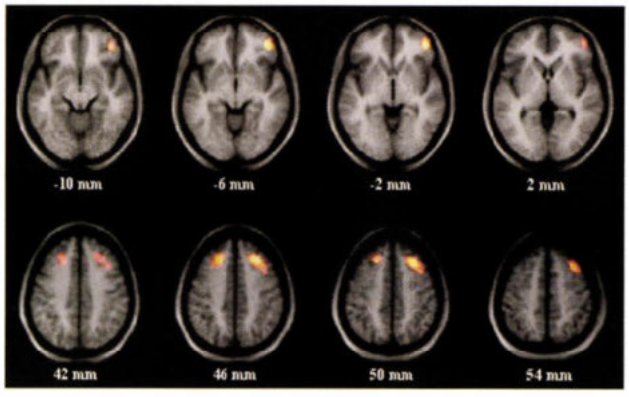


1. ábra: Egyetlen személy szívperiódushosszainak a mellkasi és a baroreceptor-ingerléshez tartozó teljesítménysűrűség-spektruma. Mindkét spektrumon látható a légzési arrhythmiának (~0,32 Hz-es centrális frekvenciájú csúcs) és a Mayer-hullámzásnak (~0,1 Hz-es centrális frekvenciájú csúcs) megfelelő ritmikus szívperiódushossz-változás. Ugyanakkor a baroreceptor-ingerlés során a fentieken kívül megjelenik egy 0,2 Hz-es centrális frekvenciájú csúcs is, ami az ingerlésnek megfelelő, ritmikus szívperiódushossz-változásokat tükrözi

p = 0,006). Az *1. ábra* B részén bemutatjuk egyetlen személy szívperiódusainak a kétféle ingerléshez tartozó teljesítménysűrűség-spektrumát. A vizsgált személyekben, a megfelelő csúcsok alatti területek alapján az ingerléssel szinkron szívperiódushossz-változások teljesítménye a baroreceptoros ingerléssel mintegy tízszerese volt a mellkasi ingerlés mellett meghatározott értéknek (2200 ms²/mHz, illetve 230 ms²/mHz; p = 0,035).

PET-eredmények

Három olyan, a frontalis lebeny kérgébe eső agyterületet azonosítottunk, amelyekben baroreceptor-ingerlés hatására regionális agyi vérátáramlás-növekedést észleltünk a mellkasi ingerléshez képest: a jobb oldali praefrontalis kéreg oldalsó-alsó-elülső része (BA 10, 44, 47), valamint a szimmetrikusan elhelyezkedő premotoros-szupplementer motoros területek (BA 6, 8; lásd az *1. táblázatot* és a *2. ábra* axiális metszeteit).



2. ábra: A baroreceptor-stimulációhoz tartozó, aktivációs mintázat megjelenítése a T1-súlyozott MRI-vizsgálatok populációs átlagképén. A számok a milliméterben kifejezett Talairach-féle koordinátákra utalnak

Megbeszélés

A praefrontalis kéreg alsó-oldalsó részén csak a jobb agyféltekében fokozódott szignifikánsan a vérátáramlás. Ez a tény arra utal, hogy a baroreceptorokból származó információk feldolgozásának legalábbis egyes szakaszai elsődlegesen a jobb agyféltekében történnek. Szignifikáns módon (korrigált p<0,05) aktivált régiókat a premotoros-szupplementer motoros kéregben kizárólag a jobb oldali hemisphaeriumban találtunk, hasonlóan a praefrontalis kéreghez, de ez a megállapításunk ellenőrzésre szorul, mert a PET-kamera korlátozott látótere miatt a premotoros-szupplementer motoros cortexnek csak egy részét tudtuk leképezni. Eredményeink összhangban állnak több korábbi kísérleti megfigyeléssel. *Henry és mtsai* (6) arról számoltak be, hogy nagy intenzitású vagusingerléskor a bilateralisan észlelt, szignifikáns vérátfolyás-növekedést mutató területek jobb oldalon nagyobb kiterjedésűek voltak. Ugyanezek a szerzők alacsony intenzi-

tásnál a kétoldali thalamicus és elülső insularis aktivációk mellett csak a jobb oldali inferior frontalis gyrus alsó részében detektáltak szignifikáns perfusionövekedést. A szívösszehúzódások által kiváltott potenciál nagysága is a frontalis lebenyben volt maximális (9).

Önként kínálkozó kérdés, hogy lehet-e a nyaki ingerléssel együtt járó esetleges fájdalom a baroreceptor-ingerlés során tapasztalt véráramlás-változást kiváltó ok. Ez a kérdés azért jelentős, mert bár a személyek nem találták fájdalmasnak a baroreceptor-ingerlést, azt a mellkasi ingerlésnél mégis kellemetlenebbnek érezték. A fájdalmat/kellemetlen érzést kísérő véráramlás-változásokkal foglalkozó közlemények egybehangzó módon beszámolnak a gyrus cinguli elülső részének aktivációjáról, és gyakran az insula és a vermis cerebelli aktiválásáról is (1). Mivel az általunk talált aktivációs mintázat ilyen elemeket nem tartalmaz, elvethetőnek tartjuk a nyaki ingerléssel járó fájdalom szerepét.

Összefoglalva, eredményeink arra utalnak, hogy a humán baroreceptorokból származó információ feldolgozásában is a jobb agyfélteke a meghatározó. Kísérleteinkben azonban kizárólag jobbkezes férfiak vettek részt, ezért további vizsgálatokkal kell tisztázni, érvényesek-e fenti megállapításaink nőkre, illetve balkezes férfiakra is.

A közlemény az ETT 59/2000 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. *Casey, K. L.:* Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1999, *96*, 7668-7674. – 2. *Cechetto, D. F., Saper, C. B.:* Role of the cerebral cortex in autonomic function. In Central Regulation of Autonomic Functions. Szerk.: Loewy, A. D., Spyer, K. M. Oxford University Press, New York. 1990, 208-223. old. – 3. *Eckberg, D. L., Cavanaugh, M. S., Mark, A. L. és mtsai:* A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. J. Lab. Clin. Med., 1975, *85*, 167-173. – 4. *Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., Frith, C. D. és mtsai:* Human Brain Function. San Diego: Academic Press, 1997. – 5. *Hantas, M. N., Katkin, E. S., Reed, S. D.:* Cerebral lateralization and heartbeat discrimination. Psychophysiology, 1984, *21*, 274-278. – 6. *Henry, T. R., Bakay, R. A., Votaw, J. R. és mtsai:* Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. Epilepsia, 1998, *39*, 983-990. – 7. *King, A. B., Menon, R. S., Hachinski, V. és mtsai:* Human forebrain activation by visceral stimuli. J. Comp. Neurol., 1999, *413*, 572-582. – 8. *Láng, E., Szilágyi, N.:* Significance and assessment of autonomic indices in cardiov ascular reactions. Acta Physiol. Hung., 1991, *78*, 241-260. – 9. *Schandry, R., Montoya, P.:* Event-related brain potentials and the processing of cardiac activity. Biol. Psychol., 1996, *42*, 75-85. – 10. *Zhang, Z. H., Dougherty, P. M., Oppenheimer, S. M.:* Characterization of baroreceptor-related neurons in the monkey insular cortex. Brain Res., 1998, *796*, 303-306.

(Emri Miklós dr., *Debrecen*, Bem tér 18/c. 4026
e-mail: emri@pet.dote.hu)