

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 35. szám

2002. szeptember 1.

490 Ft

A rheumatoid arthritis prognosztikai tényezői 2019

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Receptormorfizmus és terápiás hatékonyság szkizofréniában 2027

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A bal pitvari fülcső áramlás szerepe a cardioversio rövid és hosszú távú
sikerességének előrejelzésében nem valvularis eredetű pitvarfibrilláció fennállásakor..... 2035

TRÓPUSI MEDICINA

Afrikában felnőtt egyének – hosszabb európai tartózkodást követően –
hazautazáskor fellépő maláriája 2043

KLINIKAI KUTATÁS

Első trimeszterből származó humán placentabolyhokból nyert
cytotrophoblastsejtek: izolálás, jellemzés, tenyésztés és alkalmazás a kutatásban 2047

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2055

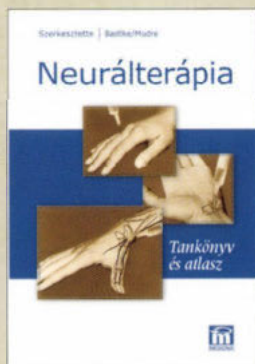
HÍREK 2062



**A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Neurálterápia

Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálterápia iránti érdeklődése az utóbbi évtizedekben megnőtt, nem utolsósorban azért, mert a funkcionális szemlélet térhódítása, célszerű alkalmazása a medicinában bizonyos jelenségek új alapokon nyugvó magyarázatát tette lehetővé. A hagyományos kezelés mellett a reflexterápiás és természetes gyógymódokat maguk a betegek is egyre inkább ésszerű alternatívának tartják. Lehetőségei – mint minden más orvosi gyakorlatéi – csak akkor használhatók ki teljesen, ha a vele járó terápiás tevékenység elméletileg és gyakorlatilag egyaránt jól megalapozott.

A szerzők az orvostudomány különböző szakterületein évek óta aktív és sikeres neurálterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálterápiában már jártas kollégák ismereteinek elmélyítését. A szöveg megértését számos illusztráció segíti.

Az alternatív gyógymódok iránt érdeklődőknek, a módszert tanuló, illetve már alkalmazó orvosoknak egyaránt ajánljuk a könyvet.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 200 oldal Bolti ár: 3800 Ft

Lencz László

A hagyományos kínai orvoslás

A nem konvencionális orvoslás izgalmas, átfogó rendszere a 4000 éves múltra visszatekintő hagyományos kínai orvoslás. Ez a hiánypótló munka összefoglaló, rendszerező módon dolgozza fel a kínai orvoslás teljes körét, amely – a legismertebb akupunktúra mellett – a dietetikát, a mozgásterápiát és a fitoterápiát is magába foglalja. A téma tudományos áttekintése mellett a könyv értékét növelik a lebilincselően megírt, idézetekkel gazdagított történeti áttekintés és a szerző személyes gondolatai.

Ajánlott a nem konvencionális orvoslásban jártas, vagy azt éppen most elsajátítani kívánó szakembereknek, a hagyományos kínai orvoslás vizsgára készülőknek, a téma iránt érdeklődő orvosoknak és orvostanhallgatóknak, valamint bátran ajándékozható – közérthető stílusa miatt – a laikus olvasónak is.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 4900 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 35. szám – 2002. szeptember 1.



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,
Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Oszvát Károly dr., Paál Tamás dr.,
Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótónyi 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 Vértés 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. Okolicsányi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
S. Pena dr. (Amsterdam), P. Petrusz dr. (Chapel Hill), G. Ramadori dr. (Goettingen), J. Reichen dr. (Bern),
H. Thaler dr. (Wien), T. Tsuji dr. (Okayama), G. Weber dr. (Indianapolis), E. Zsigmond dr. (Chicago)

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

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

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



ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 35. szám – 2002. szeptember 1.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 1., 2002. Volume 143. No. 35.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A rheumatoid arthritis prognosztikai tényezői
Rojkovich Bernadette dr., Poór Gyula dr. 2019

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Receptorpolimorfizmus és terápiás hatékonyság
szkizofréniában
Szekeres György dr., Janka Zoltán dr. 2027

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A bal pitvari fülcsé áramlás szerepe a cardioversio
rövid és hosszú távú sikerességének előrejelzésében
nem valvularis eredetű pitvarfibrilláció fennállásakor
Pálinkás Attila dr., Varga Albert dr., Nyúzó Bálint dr.,
Gruber Noémi dr., Forster Tamás dr., Nemes Attila dr.,
Horváth Tamás dr., Fogas János dr., Boda Krisztina,
Sepp Róbert dr., Hőgye Márta dr., Vass Andrea dr.,
Csanády Miklós dr. 2035

TRÓPUSI MEDICINA

Afrikában felnőtt egyének – hosszabb európai
tartózkodást követően – hazautazáskor fellépő
maláriája
Dobi Sándor dr., Ali Abdurahmann dr. 2043

KLINIKAI KUTATÁS

Első trimeszterből származó humán placenta-
bolyhokból nyert cytotrophoblastsejtek: izolálás,
jellemzés, tenyésztés és alkalmazás a kutatásban
Szöny Barnabás József dr., Hegedűs Katalin,
Bata Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr.,
Bártfai György dr., Dobozy Attila dr., Pál Attila dr.,
Kovács László dr., Pusztai Rozália dr. 2047

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2055

HÍREK 2062

PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK 2063

OH-QUIZ 2063

Prognostic factors of rheumatoid arthritis
Rojkovich, B., Poór, Gy. 2019

REVIEW ARTICLES

Receptor polymorphism and response to treatment
in schizophrenia
Szekeres, Gy., Janka, Z. 2027

ORIGINAL ARTICLES

Clinical role of flow velocity of left atrial auricle
for prediction of short and long-term success
of cardioversion in patients with non-valvular
atrial fibrillation
Pálinkás, A., Varga, A., Nyúzó, B., Gruber, N.,
Forster, T., Nemes, A., Horváth, T., Fogas, J.,
Boda, K., Sepp, R., Hőgye, M., Vass, A., Csanády, M. 2035

TRÓPICAL MEDICINE

Malaria of african indigenous people
after returning home from european residence
Dobi, S., Abdurahmann, A. 2043

CLINICAL RESEARCH

Cytotrophoblast cells from human first-trimester
placental villi: isolation, characterization,
cultivation and research applications
Szöny B. J., Hegedűs, K., Bata, Zs., Kemény, L.,
Bártfai, Gy., Dobozy, A., Pál, A., Kovács, L., Pusztai, R. 2047

FROM THE LITERATURE 2055

NEWS 2062

OH-QUIZ 2063

A rheumatoid arthritis prognosztikai tényezői

Rojkovich Bernadette dr. és Poór Gyula dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest (főigazgató főorvos: Poór Gyula dr.)

A rheumatoid arthritis krónikus, progresszív, elsősorban a kéz és a láb kisízületeit szimmetrikusan érintő ízületi gyulladás, melyet progrediáló ízületi destrukció, mozgásfunkció-romlás és korai halálozás jellemez. A betegség súlyossága, kimenetele az enyhe betegségtől a súlyos ízületi gyulladásig széles skálán mozog. A súlyos betegséget a gyógyszeres kezeléssel nem befolyásolható nagyszámú ízületet érintő gyulladás, progrediáló destrukció, az életet is veszélyeztető extraarticularis manifesztáció jellemzi. A súlyos ízületi destrukció miatt ortopédsebészeti beavatkozás válik szükségessé, a rokkantság miatt a beteg munkaképtelen lesz, önellátásában is segítségre szorul. Több prospektív kohorsz-vizsgálat elemezte a betegség korai szakaszában észlelt, a súlyos kimenetelre utaló prognosztikai tényezőket. Az a legértékesebb prognosztikai tényező, ami a betegség gyulladásos aktivitásától független, mint a rheumatoid faktor pozitivitás és az ún. HLA-DR közös epitóp. Ezenkívül számos klinikai tünet (mint az érintett ízületek nagy száma, extraarticularis tünet, rheumatoid csomó, a betegség kezdetekor is rossz mozgásfunkciók) és laboratóriumi adat (tartósan emelkedett akut fázis fehérvérjék, a hemoglobinszint csökkenése) a rossz prognózis jelzői. Néhány szociális és demográfiai adat, így a női nem, az alacsonyabb iskolai végzettség rossz prognózisa utal. Egy ideális prognosztikai markernek megbízhatónak, egyszerűnek, pontosnak, a betegség pillanatnyi stádiumától és a gyulladásos aktivitástól függetlennel kellene lennie, hogy a betegség korai szakaszában is használható legyen. Bízható új módszer lehet az antifilaggrin antitest vizsgálata és a mátrixmetalloproteináz-szint meghatározása. Rossz prognózisú betegségben minél hamarabb erélyes bázisterápiás gyógyszereket kell alkalmazni, hogy megakadályozzuk a betegség progresszióját.

Kulcsszavak: prognózis, rheumatoid arthritis, korai stádium, radiológiai destrukció, fizikai funkció, halálozás

Prognostic factors of rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is a chronic, progressive, inflammatory joint disease, affecting primarily the small joints of the hands and feet symmetrically and characterized by joint destruction, progressive disability, and premature death. Rheumatoid arthritis shows a wide spectrum of clinical phenotypes from mild disease to severe arthritis. Aggressive disease implies a rapidly progressive course affecting most joints, with little or no response to drug therapy, and sometimes complicated by life-threatening extraarticular involvement. The eventual multiple joint destruction requires major surgery, and severe disability results in loss of occupation and dependence on others. Many prospective cohort studies have attempted to predict outcomes and develop prognostic markers, especially in early disease. Probably most useful are those factors that independent of disease activity, such as the presence of rheumatoid factor, the so-called shared epitope of HLA-DR. In addition, clinical indicators (e.g., higher affected joint counts, the presence of extraarticular features, subcutaneous nodules, considerable degree of physical disability at onset), laboratory variables (e.g., longstanding increased acute-phase response, decreased hemoglobin) are indicating a poor prognosis. Some sociodemographic markers, such as female sex and a lower level of formal education are associated with a poor prognosis. An ideal prognostic marker should be reliable, simple, accurate and independent of the stage and inflammatory activity of RA so that they can be used early of the disease. Patients with a poor outcome should be treated promptly and aggressively with disease-modifying antirheumatic drugs to limit or prevent further disease progression.

Key words: prognosis, rheumatoid arthritis, early phase, radiographic damage, physical function, mortality

A rheumatoid arthritis (RA) krónikus, progresszív, elsősorban a kéz és a láb kisízületeit szimmetrikusan érintő ízületi gyulladás, amelyben a lakosság 0,5–1%-a (41), hazánkban megközelítőleg 100 000 beteg szenved. A betegség multifaktoriális eredetű, előfordulásában és súlyosságában a környezeti tényezők mellett a genetikai hajlamnak (47) is nagy

jelentősége van. Mindkét nemben és minden életkorban előfordulhat, mégis a leggyakrabban menopausa előtti nőkben kezdődik. A nők és a férfiak aránya 3:1. Az RA patogenezise (49) nem teljesen ismert, eddig ismeretlen ágens(ek) vagy annak antigénjei valószínűleg a vérárammal kerülnek az ízületbe, ahol az antigénprezentáló sejtek bemutatják azokat a helper T-sejteknek. Az antigén által kiváltott primer T-sejt-aktiváció hatására megindul az immunreakció, mely krónikus gyulladást tart fenn. Különböző citokinek képződnek, melyek közül kiemelkedően fontos az IL-2-termelés. A citokinek hatására a B-sejtek aktivációja, proliferációja, érése is megindul, a képződő plazmasejtek különböző specifikus immunglobulinokat termelnek. A szinovialis hártya exsudatív és proliferatív gyulladása pannusképződéshez, az ízfelszínek marginalis eróziójához, később az ízületek destrukciójához vezet. Az ízületi gyulladás mellett a kialakuló extraarticularis elválto-

Rövidítések: ACR = American College of Rheumatology; AFA = antifilaggrin antitest; ANA = antinukleáris antitest; CRP = C-reaktív protein; DAS = disease activity score, betegségaktivitási index; DMARD = disease modifying antirheumatic drug, bázisterápiás szer; EULAR = European League Against Rheumatism; HAQ = Health Assessment Questionnaire; MHC = major histocompatibility complex, fő hisztokompatibilitási komplex; NSAID = non-steroidal antiinflammatory drug(s), nem szteroid gyulladásgátló gyógyszer(ek); RA = rheumatoid arthritis; RF = rheumatoid faktor; VAS = vizuális analóg skála

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

zások az egész szervezet betegségére utalnak. A szisztémás gyulladás a szérumban akut fázisfehérjék szaporulatával jár, az autoimmun folyamatot jelzi a rheumatoid faktor termelődése. A betegek túlnyomó többsége a hosszú távú megfigyelés során radiológiai progressziót mutat, amit már a betegség első két évében meg lehet figyelni. A kéz kisízületek épisége az életfunkciók ellátásában igen fontos, ezért gyulladásuk és deformitásuk a betegek mindennapi tevékenységét lényegesen rontja. Ha az alsó végtag nagyzületeit is érinti a folyamat, a beteg mozgásképességének romlása gyakran az önellátást is nehezíti.

A rheumatoid arthritis stádiumai és hosszú távú kimenetele

A betegség elején nehéz megállapítani a betegség prognózisát, kimenetelét. A körlefolyásában (30) 10–40% az enyhe és a lassan progrediáló, 60–90%-a gyorsan progrediáló betegség, ahol a gyógyszeres kezelés ellenére is súlyos ízületi destrukciók alakulnak ki (32), emiatt a betegek 10–15%-a toloszékbe kényszerül.

A betegség indulásakor nemcsak a prognózis megítélése, de sokszor a polyarthritisek elkülönítő diagnózisa is nehéz. Az RA diagnózisának alapját az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR, illetve akkor még ARA) 1987-es klasszifikációs kritériumai (3) képezik (1. táblázat). A korai stádium jellemző radiológiai erosiókkal még nem jár, az ACR klasszifikációs kritériumai (26) nem mindig nyújtanak segítséget. A betegség első éveiben a leghevesebb az ízületi gyulladás, és a betegek csaknem 90%-ánál már kialakulnak a maradandó ízületi károsodások (19), ezért az RA korai szakasza a betegség kimenetele szempontjából nagyon fontos. Az RA biztos diagnózisát sokszor csak a körlefolyás dönti el, főleg a radiológiai erosiók megjelenése. Specifikus diagnosztikus

kritérium a rheumatoid csomó, de ez viszonylag későn észlelhető.

A betegség hullámozó lefolyású, akut schubok és remissziók váltják egymást. A fájdalmasan duzzadt ízületek száma, a reggeli ízületi merevség időtartama, a fájdalom mértéke, a szérumban akut fázisfehérjék jellemzik a gyulladás mértékét. A betegség gyulladásos aktivitásának nyomon követése azért fontos, mert a tartósan heves gyulladás rossz prognózist jelent. Az egységes nyomon követés és az eredmények összehasonlíthatósága érdekében dolgozta ki az EULAR és az ACR a gyulladásra és a betegség kimenetelére utaló legfontosabb tünetek csoportját, amit a 2. táblázat foglal össze (13).

A betegség hosszú távú kimenetelét legjobban az ízületek strukturális károsodását kifejező radiológiai progresszió mértékével, a mozgásfunkciók romlásával és a korai halálozással jellemezhetjük (2. táblázat).

2. táblázat: Az EULAR és ACR által javasolt alapvizsgálatok a rheumatoid arthritis aktivitásának és kimenetelének megítélésére

A betegség aktivitását meghatározó paraméterek

Nyomásérzékeny ízületek száma
Duzzadt ízületek száma
Ízületi fájdalom mértéke (VAS)
A beteg véleménye ízületi gyulladásának aktivitásáról
A vizsgáló véleménye a betegség aktivitásáról
Súlygyulladás, CRP

A betegség kimenetelét jelző paraméterek

Funkcionális index (HAQ)
Radiológiai vizsgálat (Larsen-index)

Mivel leggyakrabban a kéz és a láb kisízületei érintettek, ezen ízületek radiológiai destrukcióját elemezzük a progresszió megítélésére. Az eredeti Larsen- (23) és Sharp- (39) módszer mellett új, módosított értékelési metodikák is ismertek (21, 22, 40). Ha már a betegség kezdetén észlelünk radiológiai destrukciót vagy a nagyzületek is érintettek, ez rossz prognózisra utal.

A rossz prognózisú, súlyos betegségben szenvedők idővel önellátásukban is korlátozottá válnak, tartós gondozást igényelnek. A betegek 10%-a ágyhoz kötött (29) betegsége későbbi szakaszában. A betegsége elején dolgozó betegek 60–70%-a a betegség 5. évében munkaképtelen lesz (32). Az RA-es betegek funkcionális állapota jelentősen befolyásolja életminőségüket. Az egészségre vonatkoztatott életminőség mérésére a mindennapi gyakorlatban jól használható és érzékeny módszer a funkcionális állapotot jelző „Health Assessment Questionnaire” (HAQ) kérdőív (16), melynek kérdései azt vizsgálják, hogy a mindennapi tevékenységek elvégzése milyen nehézségekkel jár.

Az RA-es betegek életkilátása rosszabb (29), rövidebb ideig élnek, várható élettartamuk tíz évvel rövidebb, összehasonlítva a hasonló korú populációval. A súlyos RA halálozási rátája megegyezik a cardiovascularis és a daganatos betegségek halálozási arányával. A populációval összehasonlítva az infek-

1. táblázat: A rheumatoid arthritis diagnózisának alapját képező ACR 1987-es klasszifikációs kritériumok

Kritérium	Megjegyzés
Reggeli ízületi merevség	mely 1 óránál hosszabb a maximális javulásig
Legalább 3 ízület duzzanata	az orvosi vizsgálata alapján synovitis két oldalon az alábbi ízületekben: a PIP, MCP, csuklók, könyök, térd, boka, MTP
A kéz kisízületeinek duzzanata	legalább egy a csuklók, MCP, PIP ízületek közül
Szimmetrikus ízületi duzzanat	egyidejű szimmetrikus érintettség
Rheumatoid csomó	a 2. pontban leírt ízületekben subcutan csomó csont, extensor ín, juxtaarticularis régió felett
Rheumatoid faktor pozitivitás	az egészséges populáció 5%-ánál nem mutat gyakrabban pozitivitást
Jellemző radiológiai elváltozás	sávos osteoporosis és marginalis erósió

MCP = metacarpophalangealis; PIP = proximalis interphalangealis; MTP = metatarsophalangealis

ciók – főleg a légúti infekciók – aránya magasabb az RA-es betegek halálocai között. A daganatos betegségek aránya hasonló a két csoportban, bár a lymphoproliferatív betegségek kissé gyakrabban fordulnak elő az immunszuppresszív terápiában részesülő RA-es betegek körében (43).

Miért fontos a prognózis minél korábbi megítélése?

Egy ideális prognosztikai marker már a betegség elején meg tudná különböztetni az enyhébb lefolyású eseteket a súlyosabb, erősebb és gyakran toxikusabb gyógyszeres kezelést igénylőktől. Az ideális prognosztikai markernek egyszerű, megbízható, gyors, olcsó vizsgálómódszernek kell lennie, mely független a betegség stádiumától és aktivitásától, így már a korai fázisban megjósolható lenne a betegség kimenetele.

A betegség hatékony primer prevenciója és biztos gyógyulást eredményező gyógykezelése még nem lehetséges, de a korai diagnózis és az idejében megkezdett bázisterápiás (DMARD, Disease Modifying Antirheumatic Drugs) kezelés megakadályozhatja az irreverzibilis ízületi destrukciók kialakulását. A kezelési terv felállításánál a korai diagnózis mellett fontos a betegség prognózisának megítélése is. A régebben általánosan elfogadott kezelési elv a lépcsőzetesen, fokozatosan felépített kezelés volt, de ezzel a megközelítéssel a betegség remisszióját (3. táblázat) nem lehetett elérni (27). Mivel a betegség korai, kritikus szakában alakulnak ki az ízületi erosiók, ezért ebben az időszakában „nyitottak a lehetőségek” arra, hogy megakadályozzuk a végleges ízületi destrukciók kialakulását. A régi terápiás elvet felülvizsgálva az ACR (2) ma a korán megkezdett erőlyes és hatásos bázisterápia bevezetését javasolja. A korán elkezdett bázisterápia célja a betegség aktivitásának csökkentése, a progresszió megfékezése, a korai remisszió elérése és fenntartása.

3. táblázat: A rheumatoid arthritis klinikai remissziójának ACR-kritériumai (A következők közül legalább öt megléte két hónapon keresztül)

A reggeli ízületi merevség 15 percnél rövidebb
Nincs fáradékonyság
Nincs ízületi fájdalom
Nincs ízületi nyomásérzékenység vagy mozgásra jelentkező fájdalom
Nincs ízületi vagy tendinitis okozta duzzanat
A vörösvértest-süllyedés 30 mm/óra (nők) vagy 20 mm/óra (férfiak) értéknél alacsonyabb

A rheumatoid arthritis remissziójának kizáró kritériumai:

Aktív vasculitis
Pericarditis
Pleuritis
Myositis
Alapbetegség okozta fogyás vagy láz

A prognosztikai tényezőket elemző klinikai vizsgálatok

A betegség lefolyását és kimenetelét meghatározó prognosztikai tényezők kutatása intenzíven folyik (38, 46, 50). A prognózis elemzésekor a betegség korai tünetei és az RA hosszú távú kimenetele között keresnek kapcsolatot. A prognosztikai tényezőket objektíven, pontosan értékelni csak nagyszámú, kezdeti stádiumban levő RA-es beteg prospektív kohort vizsgálatával lehet. A több éves nyomon követés során egységes vizsgálómódszerrel kell mérni a klinikai, laboratóriumi és radiológiai paramétereket. Több prospektív kohort vizsgálat elemezte a betegség korai szakaszában észlelt, a súlyos kimenetelre utaló prognosztikai tényezőket, melyeket a 4. táblázat foglal össze. Egy-egy prognosztikai tényező önmagában nem elég megbízható, de a tünetek együttese 70–80%-os pontossággal jelzi előre a rossz prognózist. A populációra reprezentatív betegcsoport vizsgálata az RA lefolyását enyhébbnek ítéli meg, mint ahogy a kórházban ápolat súlyosabb RA-es betegeken végzett vizsgálatok.

Rossz prognózisra utaló klinikai tünetek

Feigenbaum és mtsai (12) vizsgálata szerint a fehér bőrű kaukázusi populáció hajlamosabb a súlyosabb, destruáló betegségre más népcsoportokkal összehasonlítva. A vizsgálatok többsége a női nem fokozottabb rizikóját igazolta az RA súlyosabb kimenetelére (12). Az életkor szerepe kérdéses, fiatalabb életkorban kezdődő RA rosszabb prognózist igazolta több szerző vizsgálata (10), mások ezt nem tudták megerősíteni. Az időskorban kezdődő RA-ben gyakoribb a korai remisszió. A rossz prognózis szempontjából nagyobb jelentősége van az első tünetek jelentkezése és az erőlyes gyógyszeres kezelés között eltelt hosszabb időnek (20).

Az alattomos, lassú kezdet, polyarticularis ízületi érintettség rosszabb prognózisra utal, mint az akut, mono- vagy oligoarticularis kezdetű betegség (15). Ennek az lehet az oka, hogy az akut heves tünetek miatt az erőlyes gyulladáscsökkentő kezelés feltartóztatja az önmagát erősítő immunológiai folyamatok láncát. Több vizsgálat is megerősítette, hogy a tartós, erőlyes gyulladáscsökkentő terápiával is nehezen befolyásolható ízületi gyulladás és több ízület szimmetrikus érintettsége rossz prognosztikai tényező (5, 15).

Egy-egy klinikai tünet önmagában nem ad eléggé megbízható eredményt a betegség gyulladásos aktivitását és a hosszú távú kimenetelt illetően (6), ezért használatosak az összetett aktivitási indexek. Három vagy négy klinikai és laboratóriumi tünetből kiszámíthatjuk a betegség aktivitására jellemző indexet (DAS = disease activity score). Az alapvizsgálatok kiválasztásánál fontos követelmény, hogy a klinikai adatok szenzitívek és specifikusak legyenek, de a mindennapi betegellátás nem elhanyagolható igénye, hogy a módszer ne legyen nagyon időrabló,

4. táblázat: A prognosztikai tényezőket elemző prospektív kohorsz-vizsgálatok eredményei

Rossz kimenetelt jelző prognosztikai tényezők	Zeben és mtsai (1996)	Brennan és mtsai (1996)	Listing és mtsai (2000)	Combe és mtsai (2001)	Visser és mtsai (2002)	Saját vizsgálatunk (2000)
Duzzadt, fájdalmas ízületek száma	+	+	?	–	+	+
Emelkedett akut fázisfehérje	+	–	+	+	–	–
DAS (ízületi index és akut fázisfehérje)	+	?	?	–	?	+
RF pozitivitás	+	+	+	+	+	+
Korai erosio	+	?	?	+	+	+
HLA DR	+	?	+	+	?	?
Az első tünetek és a kezelés közötti idő	?	+	?	?	+	?
Kezdeti rossz funkcionális állapot	+	–	?	–	–	–
MTP-érzékenység	?	+	?	?	+	?
Rossz szociális háttér	?	?	?	?	–	?
Antifilaggrin antitest	?	?	?	?	+	?
Kor	?	?	?	–	?	–
Nem	?	?	?	–	?	?

+ = jelentős kapcsolat; – = nincs kapcsolat; ? = nem vizsgálták; DAS = betegségaktivitási index; RF = reumafaktor

mert ez meghiúsíthatja használatukat. Az EULAR és ACR által javasolt összetett indexeket alkotó alapvizsgálatokat a 2. táblázat foglalja össze. A tüneteket nem elegendő egy adott időpontban mérni, pontosabb képet kapunk a gyulladásos aktivitás-idő görbe alatti terület elemzésével, ami szoros összefüggést mutat a betegség progressziójával (18, 33).

Ha már a kezdeti stádiumban is gyorsan romlik a funkcionális állapot, ez a rossz prognózt jelzi. A betegség tizedik évében súlyos fokú funkcionális károsodás alakul ki a betegek nagy részénél, de a funkcionális állapot leggyorsabban a betegség korai szakaszában romlott. Korai stádiumú RA-es betegek nyomon követése során Eberhardt és Fex (11) azt találta, hogy azoknak a betegeknek súlyosabb fokú a rokkantsága, akiknél a betegség elején is már magasabb volt a HAQ index. A gyulladásra utaló magas ízületi index, tartósan emelkedett akut fázisfehérjék funkcionális károsodást jelző prognosztikai értéke kisebb (11), mint a radiológiai romlást jelző értéke. A funkcionális károsodás mértéke jó jelzője a betegség hosszú távú kimenetelének, a várható élettartamnak (31). A rokkantság fokát a károsodás súlyosságán kívül még számos tényező befolyásolja, így rossz prognózt jelent a női nem, az alacsonyabb iskolai végzettség és a fokozott betegségtudat (42). A rossz szociális-gazdasági háttér, alacsony iskolai végzettség szerepe kérdéses, általában minden krónikus betegséget hátrányosan befolyásol.

Vasculitisszel járó extraarticularis érintettség és a rheumatoid csomó az autoimmun folyamatok súlyosságára utalnak, bár ezek a betegség későbbi stádiumában jelennek meg.

Rossz prognózisra utaló laboratóriumi tünetek

A magas titerű rheumatoid faktor (RF) pozitivitás rossz prognózt jel, ezt önmagában is értékes prognosztikai jelnek tartja a legtöbb vizsgáló (12, 50). RF negatív, antinukleáris antigén (ANA) pozitív RA-es betegeknél gyakoribb a vasculitis, extraarticularis manifesztáció, más autoimmun betegséggel való „overlap syndroma” (44).

Az antifilaggrin antitest (AFA) jelenléte szoros összefüggést mutat az RF pozitivitással (1) és az RA-re

hajlamosító HLA-DRB1 génekkel. A betegség korai szakaszában az AFA pozitivitás specificitása miatt diagnosztikus értékű lehet (4), és a betegség rossz prognózist jelzi (37, 45).

A tartósan emelkedett szérum akut fázisfehérjék, az anaemia és a thrombocytosis a rossz prognózis jelei (7, 18, 24, 33).

A csont, a porc és a synovium metabolizmusát jelző biokémiai markerek új és ígéretes módszerek lehetnek a várható ízületi destrukció prognosztizálására. Cunnane és mtsai (9) vizsgálata szerint RA-es betegek szérumában az emelkedett mátrixmetalloproteináz-3- (MMP-3-) szint a betegség gyulladásos aktivitását, az emelkedett mátrixmetalloproteináz-1- (MMP-1-) szint a porc- és a csontdestrukciót jelezte előre.

Rossz prognózisra utaló radiológiai jelek

A radiológiai destrukció mértéke a betegség kimenetelének jelzője. Rossz prognózisú betegségekre utal az ízületi erosiók megjelenése és a nagyízületek érintettsége már a betegség korai szakaszában (7). Az ízületi károsodás első jele a porcpusztulásra utaló ízületi rés szűkülete, az ízület környéki csontok osteoporosisa és a finom marginális erosió. Már az első két évben az RA-es betegek 75%-ánál észlelhető az erosiók kialakulása (19). Az MR-vizsgálat ezeket a finom változásokat hamarabb jelzi, mint a hagyományos radiológiai felvétel (28), de a gyakorlatban az elterjedését gátolja a módszer költségessége és hosszú időigénye. Az évek során a radiológiai progresszió mértéke változó. Vannak betegek, akikben a betegség elején és vannak akikben a későbbi időszakban gyorsabb az ízületi destrukció előrehaladása, más szerzők a legtöbb esetben az ízületi destrukciók egyenletes romlását észlelték (17).

Rossz prognózisra utaló genetikai tényezők

A genetikai háttér jelentőségére a családvizsgálatok hívták fel a figyelmet. Bár az RA családi halmozódása ismert, a betegség súlyosságára nézve ez nem jelent rosszabb prognózt (35). A statisztikai adatok szerint az RA patogenezisében kb. 30% a genetikai

háttér részesedése (34), ezen belül is kb. 30% a HLA gén, és a többi még nem teljesen tisztázott örökletes tényező, mint a citokinek és a citokinreceptorok polimorfizmusa.

A sejtmembránon elhelyezkedő MHC (fő hisztokompatibilitási komplex) – melyet emberen történeti okokból HLA-fehérjéknek nevezünk – jelentőségét a szervátültetések kilökődési reakcióinak vizsgálatakor fedezték fel. A genetikailag meghatározott „saját” MHC-fehérjék polimorfizmusa biztosítja a populáció sokféleségét, meghatározza az immunológiai válaszképességet. Az RA patogenezisében szerepet játszó eddig ismeretlen antigént a CD4+ T-helper-sejtek az MHC-molekulával komplexben ismerik fel, melyet az antigénprezentáló sejtek tálnak a T-sejtek számára. Az antigénprezentáló sejtek felszínén található 2. osztályú MHC-fehérjék két α - és β -láncból állnak. Az MHC-molekula membrántól távol eső hipervariábilis régiójában található antigént kötő helyet az α 1- és β 1-doménpáros alkotja. Főleg a β 1-láncok polimorfizmusa jelentős, amit a HLA DRB1 gén kódol. A β 1-lánc 70–74 aminosav helyét nevezük 3. hipervariábilis régióknak. Több sejt felszíni HLA-molekula 3. hipervariábilis régiója azonos aminosav-szekvenciát mutat, ezt nevezzük „közös epitóp”-nak. A közös epitópot tartalmazó HLA-allélokot az 5. táblázat foglalja össze.

5. táblázat: A „közös epitópot” tartalmazó HLA-típusok a tipizálás módszere szerint

Szerológiai módszer (monoklonális antitest)	Kevert lymphocytakultúra	Oligonukleotid-meghatározás
DR4	Dw4	DRB1*0401
	Dw14	DRB1*0404
DR1	Dw15	DRB1*0405
	Dw1	DRB1*0101
DR6	Dw16	DRB1*1402

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a DR4 bizonyos altípusai jellemzőek a betegségre, és a betegség súlyosságára (25, 47, 48). A szerológiai módszerek mellett ma már a HLA-t kódoló gének meghatározására is lehetőség van. Az RA előfordulásával és súlyosságával asszociáló DRB1 allélok: *0401, *0404/0408, DRB1*0405, DRB1*0101, 0102, DRB1*1001, DRB1*1402. A *0404 allél elsősorban szeropozitív erosív RA betegekre, a *0101 allél a szeronegatív, enyhe lefolyású betegekre, a *0401 allél a vasculitisszel szövődő súlyos RA-es betegekre jellemző. Ha a beteg az RA-re hajlamosító allélból kettőt hordoz (homozigóta), akkor a betegség súlyosabb lefolyású (48). A HLA-DQ-rendszer is befolyásolja a betegség súlyosságát, a DQ17 jóval gyakrabban található terápiásan nehezen befolyásolható progresszív esetekben. A HLA-vizsgálat egy adott betegnél nem diagnosztikus értékű, de értékes felvilágosítást ad a betegség progressziójára.

A mortalitást befolyásoló tényezők

Nagyobb a mortalitás kockázata szeropozitív, erosív, vasculitisszel, extraarticularis érintettséggel járó RA-es betegeknél (44) a szeronegatív, nem erosív bete-

gekkel összehasonlítva. A kísérőbetegségek megfelelő kezelésével csökkenthető a betegek korai halálozása. Az antireumatikumok tartós szedésének mellékhatásai is kapcsolatban lehetnek a nagyobb mortalitással. A tartós NSAID-használat halálhoz vezető súlyos gastrointestinalis mellékhatásokkal járhat. A bázisterápiás szerek halált okozó súlyos mellékhatásairól kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, de az eddigi vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a bázisterápiás gyógyszerek mellékhatásai nem emelték a halálozási rátát (8). A krónikus szteroidkezelés az infekciók kockázata, hypertóniát és osteoporosist okozó mellékhatása révén emelheti a mortalitást.

Saját tapasztalatok

Betegek és módszerek

Az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet I. Reumatológiai Osztálya ellátási területéről random jelleggel kiválasztott, a populációnkra megközelítőleg reprezentatív rheumatoid arthritises betegek prospektív kohort vizsgálatába (36) 85 korai RA-es beteget választottunk be, akik kora 18 és 75 év között volt. Beválasztáskor a betegség fennállási ideje 12 hónapnál kevesebb volt, és betegségük gyulladásos aktivitást mutatott. Aktívnak minősítettük a betegséget, ha az ACR 1987-es klasszifikációs kritériumai közül (1. táblázat) az első négy kritérium közül három teljesült. Kizártuk azokat a betegeket, akik már kaptak bázisterápiás kezelést. A betegek háromhavonta jelentek meg kontrollvizsgálatokon, mely során az EULAR által javasolt klinikai, laboratóriumi paramétereket rögzítettük, évente radiológiai vizsgálat történt a betegség progressziójának megítélésére. Minden betegnél chloroquin bázisterápiás kezeléssel kezdtünk (500 mg/nap). Emellett a gyulladásos aktivitástól függően nem szteroid gyulladáscsökkentőt (NSAID), szisztémás és intraarticularis corticosteroidot kaphattak. Azok a betegek, akiknél a chloroquin bázisterápia hatásos volt, 500 mg/nap bevezető dózis után napi 250 mg dózisban folytatták a kezelést. Azoknál a betegeknél, akiknél nem volt hatásos a chloroquin, methotrexatra váltottunk. A methotrexat dózisát a betegség aktivitása szerint határoztuk meg, heti 7,5 mg-tól 20 mg-ig. A bázisterápia hatásosságát a 6. hónapban mértük le az ACR javulási kritériumai (14) szerint.

Eredmények

A 85 beteg közül három szeropozitív, erosív tüneteket hordozó beteg thromboemboliás betegség következtében meghalt. Hat beteg nyomon követése során időközben más betegség igazolódott (két esetben hepatitis B vírus fertőzés, két esetben SLE, egy esetben sacroileitis és arthritis psoriatica), ezeket és 9 beteget kooperáció hiánya, illetve más helyre költözés miatt kizártunk a vizsgálatból, így 67 beteg adatait elemeztük. A 67 nyomon követett betegek átlagos életkora 52 év (19–75), közülük 11 férfi és 56 nő volt. A betegek demográfiai és klinikai adatait a vizsgálat kezdetekor az 6. táblázat tartalmazza.

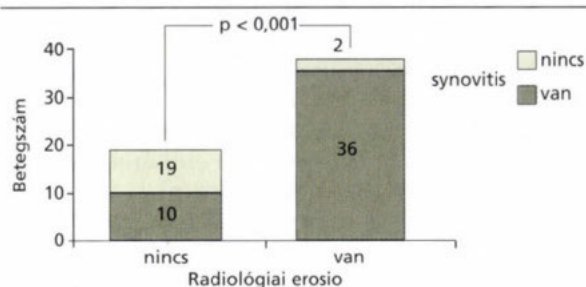
A kétéves nyomon követés során 67 beteg közül 38 betegnél alakult ki radiológiai progresszió a má-

6. táblázat: Saját 67 korai rheumatoid arthritises betegünk demográfiai és klinikai jellemzői a vizsgálat kezdetekor

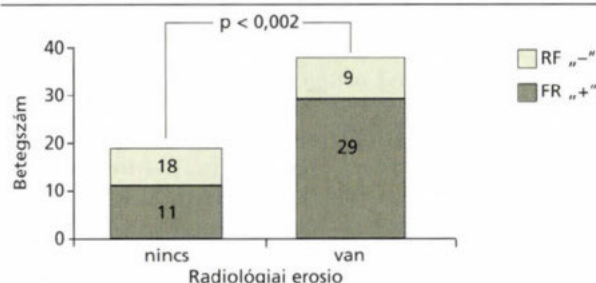
	Median	± quartilis
Betegszám	67	
Nem (ffi/nő)	11/56	
Kor (év)	52	
Nyomásérzékeny ízületek száma	24	17,0–33,0
Duzzadt ízületek száma	11	7,0–18,0
Reggeli ízületi merevség (perc)	60	60–120
Ízületi fájdalom (VAS)	50	38,0–70,0
Funkcionális állapot, HAQ (1–3)	1,125	0,0825–1,625
Vvt.-süllyedés (mm/óra)	42	29,0–60,0
CRP (mg/l)	11	6,0–39
Hgb (g/l)	124,0	114,0–134,0
Thrombocytaszám (G/l)	316	269,0–393,0
Beteg véleménye állapotáról (VAS)	50	35–60,0
Orvos véleménye a beteg állapotáról (VAS)	45	30–60
DAS	6,1	5,3–7,0

VAS = vizuális analóg skála; CRP = C-reaktív protein; Hgb = hemoglobin; DAS = betegségaktivitási index

sodik év végére és 46 beteg nem került remisszióba a gyógyszeres kezelés ellenére. Az erosív tüneteket hordozó betegek általában nem kerültek remisszióba a 2. év végére (1. ábra). A radiológiai progressziót mutató betegek aktivitási tünetei a vizsgálat kezdetekor szignifikánsan nem különböztek a radiológiai progressziót nem mutató betegektől. Az enyhe és a rossz prognózisú betegségben szenvedők két év során észlelt kumulatív aktivitási paramétereinek összehasonlítása során azt találtuk, hogy a nyomásérzékeny ($p < 0,02$) és a duzzadt ízületek száma ($p < 0,0001$), a fájdalom erőssége ($p < 0,006$), a thrombocytaszám ($p < 0,007$), a beteg ($p < 0,005$) és az orvos véleménye ($p < 0,002$) a betegség aktivitásáról, a betegségaktivitási index (DAS) ($p < 0,0001$) értéke magasabb volt a radiológiai progressziót mutató betegeknél (7. táblázat). A rheumatoid faktor pozitív betegeknél (2. ábra) gyakoribb a radiológiai progresszió ($p < 0,002$). A rheumatoid csomó rossz prognózisra utal. Mind a 11 rheumatoid csomós betegnél észleltünk radiológiai progressziót.



1. ábra: A tartós synovitis és a radiológiai progresszió kapcsolata saját 67 korai rheumatoid arthritises betegünknel



2. ábra: Az RF és a radiológiai progresszió kapcsolata saját 67 korai RA-s betegünknel
RF = reumafaktor

Következtetések és gyakorlati megfontolások

Saját vizsgálataink is megerősítették, hogy az RA heterogén betegség, kimenetele az enyhe, jóindulatú és a súlyos, destruáló ízületi gyulladásig változhat.

A radiológiai progresszió jobban prognosztizálható, mint a mozgásfunkciók romlása. A betegség elején szoros megfigyelés szükséges, mert az általános és az ízületi tünetek (mint az érintett ízületek nagy száma, extraarticularis tünet, rheumatoid csomó, a betegség kezdetekor is rossz mozgásfunkciók), a laboratóriumi elváltozások (tartósan emelkedett akut

7. táblázat: Radiológiai progressziót mutató és nem mutató saját betegeink két év során észlelt kumulatív aktivitási paramétereinek összehasonlítása (Mann-Whitney teszt)

	Radiológiai változás				p
	nincs		van		
	medián ± quartilis		medián ± quartilis		
Betegszám	29		38		
Nyomásérzékeny ízületek száma	10	6–17	17	10–25	< 0,02
Duzzadt ízületek száma	3,9	2,6–6,2	9	5–13	< 0,0001
Reggeli ízületi merevség (perc)	32	16–57	44	29–53	n.s.
Fájdalom nappal (VAS)	30	22–42	50	35–68	< 0,006
Funkcionális állapot, HAQ (1–3)	0,6	0,3–1,0	0,7	0,4–1,1	n.s.
Vvt-süllyedés (mm/óra)	28	20–39	31	24–45	n.s.
CRP (mg/l)	11,7	5,2–18,6	14,7	7,7–23	n.s.
Hgb (g/l)	116	109–127	122	111–129	n.s.
Thrombocytaszám (G/l)	268	233–300	313	257–354	< 0,007
Beteg véleménye állapotáról (VAS)	32	20–42	40	33–51	< 0,005
Orvos véleménye a beteg állapotáról (VAS)26	26	15–35	38	25–43	< 0,002
DAS	4	3,3–4,9	4,9	4,3–6,1	< 0,0001

Rövidítéseket lásd a 6. táblázatnál; n.s. = nem szignifikáns

fázisfehérjék, a hemoglobinszint-csökkenés) együttese 70–80% pontossággal jelzi előre a radiológiai romlást. A radiológiai progresszió legjobb jelzője az IgM-típusú rheumatoid faktor pozitivitás.

Az ideális *prognosztikai marker* megbízható, egyszerű, pontos, a betegség pillanatnyi stádiumától és a gyulladásos aktivitástól független, a betegség korai szakaszában is használható. Ilyen tünet a *rheumatoid faktor pozitivitás* és a betegségre hajlamosító *HLA-DRB1 allélok jelenléte*. Bízható új módszer lehet az antilaggrin antitest és a mátrixmetalloproteináz-szint vizsgálata.

Rossz *prognózisú betegségben minél hamarabb* érélyes bázisterápiás gyógyszereket kell alkalmazni, hogy megakadályozzuk a betegség progresszióját.

IRODALOM: 1. Aho, K., Palosuo, T., Heliovaara, M. és mtsai: Antifilaggrin antibodies within „normal” range predict rheumatoid arthritis in a linear fashion. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 2743-2746. – 2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 328-346. – 3. Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A. és mtsai: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1988, 31, 315-324. – 4. Bas, S., Perneger, T. V., Mikhnevitch, E. és mtsai: Association of rheumatoid factors and anti-filaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000, 39, 1082-1088. – 5. Boers, M., Kostense, P. J., Verhoeven, A. C. és mtsai: COBRA Trial Group. Inflammation and damage in an individual joint predict further damage in that joint in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2242-2246. – 6. Brennan, P., Harrison, B., Barrett, E. és mtsai: A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ*, 1996, 313, 471-476. – 7. Combe, B., Dougados, M., Goupille, P. és mtsai: Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 1736-1743. – 8. Corbett, M., Young, A., Dalton, D. és mtsai: Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 717-723. – 9. Cunnane, G., Fitzgerald, O., Summers, C. A és mtsai: Early joint erosions and serum levels of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP) in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43 (Suppl.), S67. – 10. Deal, C. L., Meenan, R. F., Goldenberg, D. L. és mtsai: The clinical features of early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1985, 28, 987-994. – 11. Eberhardt, K. B., Fex, E.: Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis – development over 5 years. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1037-1042. – 12. Feigenbaum, S. L., Masi, A. T., Kaplan, S.: Prognosis in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients. *Am. J. Med.*, 1979, 66, 377-384. – 13. Felson, D. T., Anderson, J. A., Boers, M. és mtsai: The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 729-740. – 14. Felson, D. T., Anderson, J. J., Boers, M. és mtsai: American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 727-735. – 15. Fleming, A., Crown, J. M., Corbett, M.: Prognostic value of early features in rheumatoid disease. *Br. Med. J.*, 1976, 1, 1243-1245. – 16. Fries, J. F., Spitz, P. W., Young, D. Y.: The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, disability and pain scales. *J. Rheumatol.*, 1982, 9, 789-793. – 17. Graudal, N. A., Jurik, A. G., de Carvalho, A. és mtsai: Radiographic progression in rheumatoid arthritis: a long-term prospective study of 109 patients. *Arthritis Rheum.*, 1998, 41, 1470-1480. – 18. Heijde, D. M. F. M., Riel, P. L. C. M., Leeuwen, M. A. és mtsai: Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br. J. Rheumatol.*, 1992, 31, 519-525. – 19. Heijde, D. M. F. M.: Joint erosions and patients with early

rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, 34 (Suppl 2), 74-78. – 20. Jansen, L. M., Horst-Bruinsma, I. E., Schaardenburg, D. és mtsai: Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 924-927. – 21. Larsen, A., Dale, K., Eek, M.: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by reference films. *Acta Radiol. Diagn.*, 1977, 18, 481-491. – 22. Larsen, A.: How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 1974-1975. – 23. Larsen, A.: Radiological Grading of rheumatoid arthritis: an interobserver study. *Scand. J. Rheumatol.*, 1973, 2, 136-138. – 24. Leeuwen, M. A., Heijde, D. M. F. M., Rijswijk, M. H. és mtsai: Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 425-429. – 25. Listing, J., Rau, R., Muller, B. és mtsai: HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Berlin Collaborating Rheumatological Study Group. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 2100-2109. – 26. MacGregor, A. J.: Classification criteria for rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin. Rheumatol.*, 1995, 9, 287-304. – 27. McCarty D. J.: Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. *J. Rheumatol.*, 1990, 17, 1115-1118. – 28. McQueen, F. M., Benton, N., Crabbe, J. és mtsai: What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using X rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 859-868. – 29. Mitchell, D. M., Spitz, P. W., Young, D. Y. és mtsai: Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1986, 29, 706-714. – 30. Ollier, W. E., Harrison, B., Symmons, D.: What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2001, 15, 27-48. – 31. Pincus, T., Callahan, L. F.: Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously – predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J. Rheumatol.*, 1986, 13, 841-845. – 32. Pincus, T.: Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, 34 (Suppl. 2), 59-73. – 33. Plant, M. J., Williams, A. L., O'Sullivan, M. M. és mtsai: Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 1473-1477. – 34. Poór Gy.: Molekuláris medicina. Szerk.: Kopper László. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1997, 273-277. old. – 35. Radstake, T. R., Barrera, P., Albers, J. M.: Familial vs sporadic rheumatoid arthritis (RA). A prospective study in an early RA inception cohort. *Rheumatology*, 2000, 39, 267-273. – 36. Rojkovich B., Poór Gy., Paksy A.: Korai rheumatoid arthritis aktivitását és kimenetelét jelző prognosztikai tényezők vizsgálata. *Magyar Reumatológia*, 2000, 41, 35-38. – 37. Schellekens, G. A., Visser, H., de Jong, B. A. V. és mtsai: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 155-163. – 38. Scott, D. L.: The diagnosis and prognosis of early arthritis: rationale for new prognostic criteria. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 286-290. – 39. Sharp, J. T., Lidsky, M. D., Collins, L. C. és mtsai: Method of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1971, 14, 706-702. – 40. Sharp, J. T., Wolfe, F., Mitchell, D. M. és mtsai: The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum.*, 1991, 34, 660-668. – 41. Silman, A. J., Hochberg, M. C.: Epidemiology of the rheumatic diseases. Oxford University Press, Oxford, 1993. – 42. Talamo, J., Wilkinson, P., Cox, N. és mtsai: Socio-economic factors in rheumatoid arthritis: the effect on functional outcome at three years in 516 patients. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, 35 (Suppl 1), 454. – 43. Tennis, P., Andrews, E., Bombardier, C. és mtsai: Record linkage to conduct an epidemiologic study on the association of rheumatoid arthritis and lymphoma in province of Saskatchewan, Canada. *J. Clin. Epidemiology* 1993, 46, 685-695. – 44. Turesson, C., O'Fallon, W. M., Crowson, C. S. és mtsai: Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 62-67. – 45. Visser, H., le Cessie, S., Vos, K. és mtsai: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 357-365. – 46. Westhovens, R.: Prognostic factors of severe rheumatoid arthritis. *Clinical Rheu-*

matology, 1995, 14 (Suppl 2), 19-21. – 47. Weyand, C. M., Hicok, K. C., Conn, D. L. és mtsa: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. Ann. Int. Med., 1992, 117, 801-806. – 48. Weyand, C. M., Xie, C., Goronzy, J. J.: Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest., 1992, 89, 2033-2039. – 49. Weyand, C. M., Goronzy, J. J.: Pathogenesis of

rheumatoid arthritis. Med. Clin. North Am., 1997, 81, 29-55. – 50. Zeben, D. van, Breedveld, F. C.: Prognostic factors in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1996, 44 (Suppl), 31-33.

(Rojkovich Bernadette dr., Budapest, Frankel L. u. 25-29. 1027
e-mail: rojkovichb@axelero.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata

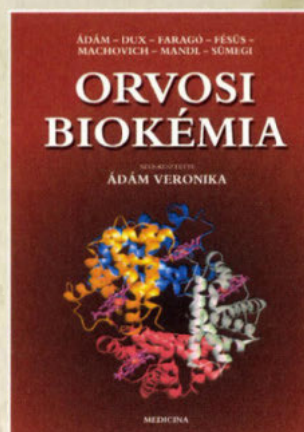
Orvosi biokémia Szerkesztette: Ádám Veronika

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 történeteket, vagy egyszerűen csak képet kívánnak kapni arról, hogy meddig jutott a biokémia az életfolyamatok megismerésében azóta, hogy elhagyták az egyetemet.

Formátum: 202 x 285 mm

Terjedelem: 600 oldal

Bolti ár: 6980 Ft



Albrecht Mária Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban

A szerző húszéves gondozási tapasztalatait adja közre. A tankönyvi adatokon túl átfogó képet nyújt minden, a cukorbetegség 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 x 238 mm Terjedelem: 100 oldal Bolti ár: 1980 Ft



Receptorpolimorfizmus és terápiás hatékonyság szkizofréniában

Szekeres György dr. és Janka Zoltán dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Pszichiátriai Klinika (igazgató: Janka Zoltán dr.)

A korszerű molekuláris genetikai módszerek az elmúlt évtized során dinamikus változást idéztek elő a szkizofréniakutatásban. Folyamatosan bővülnek ismereteink az antipszichotikumok terápiás hatását, mint fenotípust befolyásoló lehetséges genetikai variánsok szerepéről. A metabolizmusban részt vevő fehérjéket kódoló gének polimorfizmusai mellett számos farmakodinamikai szempontokra is fény derült a szkizofréniá etiológiájában és kezelésében is lényeges szerepet játszó receptorok különböző polimorfizmusai kapcsolatban. A terápiarezisztencia évtizedek óta ismert problémája kerül ezáltal új, ígéretes megvilágításba. A szerzők a nemzetközi és hazai szakirodalom alapján a szkizofréniá patomechanizmusában szereplő, különböző neurotranszmitterrendszerekben feltárt polimorfizmusok jelentőségét, illetve ezeknek a típusos és atípusos antipszichotikumokra adott terápiás válasszal való összefüggését tekintik át, a betegség kutatásában meghonosodó géntechnológiai vizsgálatok nyújtotta perspektívák értékelése mellett.

Kulcsszavak: szkizofréniá, receptorpolimorfizmus, dopamin, szerotonin, glutamát, antipszichotikum, terápiás válasz

Receptor polymorphism and response to treatment in schizophrenia. The new molecular genetic methods have generated dynamic changes in the field of schizophrenia research in the last decade. There is increasing knowledge about potential genetic variants affecting the phenotype in terms of response to antipsychotic therapy. It is known that polymorphisms of genes encoding proteins that participate in the metabolism of neuroleptics, alter the pharmacokinetics of drugs. In addition, experience has been emerging about receptor polymorphisms that may play substantial role in the etiology and pharmacotherapy of schizophrenia. These data throw new light upon issue of therapy resistance in schizophrenia. Authors review the literature about polymorphisms of neurotransmitter systems relevant to schizophrenia, and its associations with the response to typical and atypical antipsychotic treatments. They outline the trends of pharmacogenomics and its perspectives in the research of new treatment possibilities in schizophrenia.

Key words: schizophrenia, receptor polymorphism, dopamine, serotonin, glutamate, antipsychotics, response to treatment

A pszichofarmakogenetika a pszichiátriai betegségek gyógyszeres kezelését befolyásoló genetikai variánsok szerepét vizsgálja. Két pillérét a mentális zavarok genetikai aspektusaival foglalkozó kutatások, valamint a farmakogenetika képezi.

Molekuláris genetikai vizsgálatok

A szkizofréniá örökletes jellegére korán rávilágított az egyenes ági rokonok, testvérek átlagpopulációhoz

Rövidítések: $\alpha 1A$, $\alpha 2A$, $\alpha 2C$ = alfa-adrenerg-receptor altípusai; 5-HT = szerotonin; A = adenin; Ala = alanin; Arg = arginin; C = citozin; Cys = cisztein; DA = dopamin; Del = delécio; DRD3 = dopamin D3-receptor; DSM-III-R = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III. revideált verziója; EPS = extrapiramidális tünetegyüttes; G = guanin; Gly = glicin; GPCRs = G-fehérjéhez kapcsolt receptorok; GRM = metabotróp glutamátreceptor; His = hisztamin; Ins = inszercio; mRNS = hírvívó ribonukleinsav; NMDA = N-metil-D-aszpartát; NMS = neuroleptikus malignus tünetegyüttes; NR = NMDA-receptor; Phe = fenil-alanin; Pro = prolin; Ser = szerin; SNP = egy nukleotid polimorfizmus; T = timin; Tyr = tirozin; Val = valin; VNTR = variable number of tandem repeats

képest tízszeres megbetegedési kockázata. A szkizofréniát genetikusan meghatározó kandidáns gének felkutatására irányuló, asszociációs és linkage-módszereket alkalmazó vizsgálatok már kezdetben kizárták az egyenes öröklődés lehetőségét. A ma általánosan elfogadott elképzelés szerint az átörökítés komplex, a mendeli törvényeket nem követi. Az öröklésment legvalószínűbben, vagy oligogén, vagy poligén, esetleg a kettő keveredésével magyarázható. Előbbi szerint kisszámú, mérsékelt effektusú, utóbbi szerint nagyobb számú, de gyengébb effektusú gének szerepéről lenne szó. Az utóbbi években nagy létszámú populációk bevonásával, nemzetközileg koordinált kutatások nyomán több, mérsékelt szignifikanciát igazoló linkage tanulmány készült. A vizsgálatok alapelve, hogy egymáshoz megfelelő közelségben elhelyezkedő gének nagyobb valószínűséggel öröklődnek kapcsoltan, mint a távolabb lévők. A családon belül a betegséggel együtt öröklődő ismert genetikai markerek indirekt módon utalnak a hajlamosító gének lokalizációjára, melyek a betegség rizikóját növelik. A kapcsolódási vizsgálatok több hajlamosító gén szerepének lehetőségét vetették fel: 6p24-22, 8p22-21 és 22q11-12, 13q14.1-q32, 5q21-q31, 18p22-21 és 10p15-p11. Meggyőző

bizonyíték azonban egyelőre nincs (32). A monoamin neurotranszmisszió, különösen a dopamin (DA) és a szerotonin (5-HT) rendszer abnormalitásait igazoló neurofarmakológiai és neurokémiai kutatások (15) eredményeiből kiindulva számos kandidáns gént vizsgáló asszociációs vizsgálat történt. A linkage-vizsgálatokhoz képest az alapvető különbség abban van, hogy az asszociációs elv alapján célzottan a betegség feltételezett patofiziológiájában vagy más lényegi vonásában szerepet játszó gének, azok variánsainak szerepét, illetve az egészséges populációhoz képest kimutatható gyakorisági különbségeket vizsgálja. Legkonzekvensebben az 5-HT_{2A}-receptor gén T102C polimorfizmusának, pontosabban a C102 allél gyakoriságának (47) és a dopamin D₃-receptor (DRD₃) gén 1. exonján található Ser9Gly polimorfizmus homozigóta genotípusának – Ser9Ser – szkizofréniával való társulását igazolták (12). Az asszociációs kutatások a linkage-vizsgálatok során azonosított génlokuszok további feltérítéséhez, pontos térképezéséhez is hozzájárulnak a teljeskörű génállományt vizsgáló módszerek révén akár az egy nukleotid polimorfizmus (SNP) szintjéig. Ezzel párhuzamosan az adott régióban található gének szkizofréniára hajlamosító génként való azonosítása további megerősítést nyerhet.

Farmakogenetikai alapok

A farmakogenetika kialakulását a különböző egyedek azonos gyógyszerre adott, esetenként jelentősen eltérő reakcióinak megfigyelése, illetve a különbségek lehetséges okainak kutatása alapozta meg. Az örökletesség hipotézisét az „idioszinkráziás” reakciók után a terápiás hatások variánsaira is kiterjesztették. Paradigmája szerint a gyógyszerhatás, mint fenotípus egyedi eltérései a vegyület szerkezetén belüli útjának különböző állomásain – felszívódás, fehérjekötés, eloszlás, receptorkötés, kiürülés – megnyilvánuló genetikai variánsokkal magyarázhatók. E folyamatok közül korán igazolódott a feltételezett genetikai befolyás a kiürülés fázisában. A szkizofrénia kezelése során is megfigyelt, egyedenként, betegcsoportonként észlelt különböző terápiás válaszok és – olykor nem várt, dózistól független – mellékhatások irányították a figyelmet a neuroleptikumok metabolizmusának nagy részét végző mikroszomális monooxidáz rendszerek (citokrom P450) lehetséges változataira (7). A molekuláris genetikai technikák fejlődése azonban reflektorfénybe emelte a farmakodinamikai szempontot, a receptorok polimorfizmusának meghatározó szerepét. A polimorfizmus, lokalizációjától függően, különböző formákban nyilvánulhat meg. Az aminosavsorrend változása például a kötési tulajdonságok módosítása révén eredményezhet funkcióváltozást. A gén promotor vagy regulátor régiójában elhelyezkedve fehérjének expresszióját módosíthatja. A kodonban a báziscsere „csendes”, aminosavcserét nem eredményező is lehet, de az mRNS stabilitását befolyásolhatja. Elhe-

lyezkedhet az intronon belül – ami olyan bázisszekvencia, melynek nincs fehérjét kódoló funkciója –, és így ismert funkcióval nem rendelkezik. Nyilvánvalóan a működésben lényegesebb változást előidéző, gyakorlati jelentőséggel rendelkező polimorfizmusok tartanak számot nagyobb érdeklődésre.

Pszichofarmakogenetika

A pszichofarmakogenetika napjainkban tapasztalható dinamikus fejlődésének nagy lendületet adott az első atípusos szer, a klozapin kifejlesztése. Széles körű elterjedése után számos vizsgálat kimutatta, hogy a klasszikus szerekre rezisztens páciensek 60%-ának állapota mutat javulást. Az atípusos szerekekkel szemben is megnyilvánult azonban terápiarezisztencia. Jelentős interindividuais különbségek mutatkoztak a tolerált dózis, a mellékhatások terén is, ami ismét a genetikai háttérre, a szerrel kölcsönhatásba lépő receptorfehérjét kódoló gén vagy környezetének variánsaira irányította a figyelmet. A genetikai befolyást elsőként felvető családkutatások módszertani okok miatt nehézkesen alkalmazhatók a terápiára történő reagálás és polimorfizmus összefüggéseinek vizsgálataiban. Ennek ellenére is számos bizonyítékot szolgáltatott azonban a terápiás válaszkészség öröklődésével kapcsolatban. E feltételezés meggyőző igazolását nyújtotta az a vizsgálat, melyben egypetéjű szkizofrén ikrek – akik típusos antipszichotikumra rezisztensnek mutatkoztak – egyformán reagáltak klozapinra (46).

A pszichofarmakogenetikában két, módszereikben több átfedést mutató stratégia különíthető el:

- A kandidáns génasszociációs vizsgálatok alapelve, hogy a vizsgált receptor ismert patofiziológiája vagy a hatékony kezelés hatásmechanizmusa a gén szkizofréniában játszott lehetséges szerepére utal. Az ily módon beazonosított gének a terápia célpontjaként jönnek számításba.

- A farmakogenetikai asszociációs vizsgálatok célja a funkcionális variációk terápiás választ befolyásoló szerepének tisztázása.

A szkizofrénia genetikai meghatározottsága, a terápia hatékonyságának összefüggései legszélesebb körűen a dopamin- (DA-) és szerotonin- (5-HT-) receptorok különböző altípusaival kapcsolatosak. Mindkét, a törzsfejlődés során korai eredetű receptorcsalád – az 5-HT₃ kivételével – a G-proteinhez kapcsolt receptorok (GPCRs) közé tartozik, szerkezetük hasonló: 7 membrán átvelő egység, melyeket 3 extracelluláris és ezekkel alternáló 3 intracelluláris hurok köt össze, a citoplazmában C-terminális, extracellulárisan N-terminális végződésel. Mindkét receptorcsalád kiterjedt genetikai változékonyságú. A genetikai kutatások számos „missense” – aminosavsorrendet is befolyásoló – és csendes vagy szinonim polimorfizmust tártak fel. A polimorfizmus funkcionális változást előidéző szerepe azon múlik, hogy a receptorfehérje mely részének módosulását idézi elő. Ettől függően következménye lehet a kötőhe-

lyek struktúrájának megváltozása, a kötési képesség módosulása, egyes esetekben inaktív receptorváltozat. Az SNP számos változata a promoter vagy a regulátor régióban szintén befolyásolhatja a génexpressziót. Magától adódik a következtetés: a megváltozott gén által kódolt megváltozott szerkezetű vagy működésű receptorfehérje egyfelől hajlamosító faktorként a magasabban szervezett rendszerek funkcióját befolyásolhatja, másfelől a működésváltozás korrekcióját célzó beavatkozások támadáspontjaként jön számításba. A feltárt polimorfizmusok jó része etnikai hovatartozás szerint is eltérő gyakorisággal fordul elő.

Típusos antipszichotikumokkal végzett vizsgálatok

A D2-receptor génjének TaqI polimorfizmusa a spíron kötőhelyek számával mutat farmakológiailag lényeges összefüggést. A TaqI variánsok és a rövid távú haloperidolkezelés összefüggését vizsgálva derült fény arra, hogy a leggyakoribb előfordulású homozigóta állapot rosszabb terápiás hatékonysággal társul (37).

Korábbi vizsgálatok a D3-dopaminreceptor génjének kilences aminosavhelyén lévő Ser9Gly polimorfizmus variánsai közül a Ser allélt vagy a Ser9Ser homozigóta genotípust találták gyakoribbnak szkizofréniában, a terápiás reagálással való összefüggéseket is vizsgáló kutatások szerint pedig a Ser allél a rosszabb terápiás válasszal társul. *Jooper és munkacsoportja* vizsgálatuk alkalmával sem a dopamintranszporter, sem a D3-allél eloszlásában nem mutattak ki különbséget a beteg- és kontrollcsoport között. Eredményeik szerint a rosszabb terápiás válasz a Gly9Gly homozigóta státusszal tendenciaszerű társulást mutatott (18). Egy francia munkacsoport részben a kontrollokhoz képest, részben a betegcsoporton belül is mindkét lehetséges homozigóta genotípus szignifikánsan gyakoribb előfordulását találta a típusos szerekre reagáló, illetve a pszichoaktív anyagok abúzusát is mutató személyeknél (22).

A D4 gén 3. exonján egy 48 bázispárból álló egység különböző számú ismétlődési polimorfizmusa (variable number of tandem repeats, VNTR) a receptor 3. intracelluláris hurkának különböző hosszúságú szegmenseit kódolja. A leggyakoribb, hosszú variáns farmakológiai kísérletek során a rövidebb formához képest eltérően reagált DA-antagonistákra és -agonistákra is. A klasszikus antipszichotikumok hatására javuló betegek szignifikánsan kisebb gyakorisággal hordozták a hosszabb variáns alléljét, mint a klozapinra reagálók, vagy egészségesek, ami arra utal, hogy az öröklött variánsok magyarázhatják a különböző antipszichotikumokra való reakció egyedi különbségeit (11).

A szerotoninerg rendszer genetikai variánsai közül az 5-HT_{2A} gén T102C polimorfizmusa rendelkezik kiemelt jelentőséggel. A hagyományos neuroleptikumokra gyenge terápiás választ adó betegcsoport-

ban a 102C/C genotípus gyakoriságát szignifikánsan magasabbnak találták (17). Egy másik vizsgálatban hasonlóan a C102 allél gyakoribb előfordulását mutatták ki a rosszabbul reagáló csoportban, de a különbség a többváltozós elemzés után nem bizonyult szignifikánsnak (29).

Klozapinnal végzett vizsgálatok

A kutatások zöme a kandidáns gén asszociációs módszert alkalmazta. A vizsgálatok *a priori* a klozapin molekulával ismert módon kölcsönhatásba lépő fehérjék, a szerotonin- és dopaminreceptorok génjeire irányultak. Az irodalomban fellelhető egyre növekvő számú vizsgálatok számos ellentmondásos eredményt hoztak (27). Az ellentmondások az alkalmazott klinikai, genetikai és statisztikai módszerekkel magyarázhatók. A közölt vizsgálatok betegbeválasztási kritériumai szórást mutatnak, egy részük csak a DSM-III-R vagy IV. szerinti szkizofrén személyeket, mások a szkizoaffektív betegeket is bevonták. A kutatások döntően a típusos szerekre nem reagáló vagy tolerálhatatlan mellékhatások miatt átállított betegeket vizsgálták. A klozapinra adott terápiás válasz definíciója részben retrospektív, részben prospektív módon történt. A kezelés kiinduló állapotának tünetbecslő módszereiben is különböző elvekkel találkozhatunk: némely csoportok az előzőleg adott gyógyszer kiürülése, az úgynevezett „washout” után, mások e nélkül végezték a vizsgálatokat. Szintén ellentmondásosak a módszerek a dózis megválasztása, illetve az objektívebb szérumszint-monitorozás tekintetében, ami jelen esetben a hiteles adatforráshoz szükséges compliance mérője.

A jól reagáló-gyengén reagáló felosztáshoz az egyik legellentmondásosabb aspektus a kezelés időtartama. 4 héttől 6 hónapig különböző tartamú gyógyszeres kezelésekre alapozott meghatározások szerepelnek, bár ismert tapasztalati és irodalmi adat, hogy az atípusos szerekre reagáló páciensek is gyakran csak hónapok múlva mutatnak javulást. A „jó terápiás válasz” kimondásának kritériumrendszere is nagy szórást mutat a klinikai skálákra alapozott megállapítástól a komplex kritériumrendszerek alkalmazásáig. Másik, az ellentmondásos eredményeket magyarázó tényező az esetszám: gyakran a kis létszámú csoportok miatt nem sikerül szignifikáns géneffektust igazolni. A minta heterogenitása szintén bonyolítja az értékelést: ismert adat ma már az eltérő etnikumú csoportok eltérő allélfrekvenciája, ami a minták genetikai homogenitása hiányában álpozitív vagy álnegatív hibák forrása lehet. Végül a fenotípus komplexitása is torzító hatással lehet az eredményekre: feltehetően a reagálás is több kandidáns gén polimorfizmusának kölcsönhatásával magyarázható.

A vázolt ellentmondások feloldásának követendő útja a szempontok egységesítése, illetve a közölt adatok meta-analízis révén történő absztrahálása. *Arranz és munkatársai* elemzése alapján a klozapin-

kezelésre adott válasz szempontjából a legtöbbet vizsgált genetikai variánsok közül szignifikáns jelentőséggel a szerotonin 2A-receptor génjének két polimorfizmusa rendelkezik: a His452Tyr és a T102C, mely utóbbi egyértelmű társulást mutatott a kifejezetten reagáló betegek esetében (6).

Dopaminrendszer

Az antipszichotikumok – beleértve az atípusos szereket is (43) – hatásmechanizmusa egyelőre elválaszthatatlannak tűnik a dopaminreceptorok blokádjától. Az egyes szerek a mellékhatások szempontjából azonban jelentős különbségeket mutatnak a blokádnak mértéke és az egyes receptoraltípusokkal szembeni affinitás aránya szerint (1, 21).

A dopamin D1-receptor farmakogenetikája

Az 5q35.1 kromoszómán lokalizálódó D1-receptor polimorfizmusa ritkán fordul elő a jelen kutatási trendekben, mivel az eddigi genetikai elemzések által feltárt polimorfizmusok, SNP-k releváns, a receptor farmakológiai tulajdonságait, antipszichotikummal való kölcsönhatását módosító variánst nem mutattak ki (48).

A dopamin D2-receptor farmakogenetikája

A 11q22–23 kromoszómalokuszon található D2-receptor számos polimorfizmusát tárták fel, melyek közül funkcionális jelentősége három, aminosav cserét eredményező variánsnak van: Val96Ala, Pro310Ser és a Ser311Cys. A promotor régió –141C deléció jellemezte allélja a striatalis D2-receptor-sűrűség növekedésével, a TaqI A1 allél pedig ennek csökkenésével jár.

A nemonaprid, egy szelektív D2-receptor-antagonista korai terápiás hatása a TaqI A1 alléllal mutatott társulást (42). Ugyanezen munkacsoport egy másik szelektív D2-antagonistával végzett vizsgálat során hasonló összefüggést nem tudott kimutatni: a bromperidol terápiás hatékonysága nem mutatott összefüggést az A1 allél meglétével vagy hiányával (41). Ez arra utalhat, hogy az egyes vegyületek hatékonysága egyedi változatosságot mutat. A terápiás hatás befolyásolásán kívül a promotor régió súlyos extrapiramidális mellékhatásokban (EPS) játszott szerepe is felmerült: neuroleptikus malignus tünetcsoportban (NMS) szenvedő és attól mentes betegek TaqI A1 allél frekvenciáját, illetve arányát vizsgálva kiderült, hogy az A1 allél mind gyakoriságban, mind arányában szignifikánsan gyakrabban fordult elő NMS-ben szenvedő betegeknél.

Arranz és munkacsoportja a D2 promotor régiójának –141C Ins/Del polimorfizmusát vizsgálta két betegcsoportban: klopapinnal kezelt brit és különböző neuroleptikumokkal kezelt kínai betegeknél. Egyik csoportban sem talált összefüggést a klinikai válasz és a polimorfizmus között (4).

A dopamin D3-receptor farmakogenetikája

A 3q13.3 elhelyezkedésű D3 gén legismertebb polimorfizmusa a Ball Ser9Gly mutáció (12), mely a receptor extracelluláris N-terminális szakaszának 9-es aminosavhelyén található. Számos linkage-vizsgálat szkizofréniával való kapcsolódását, több esetkontrollált tanulmány pedig az 1-1 (Ser9Ser) homozigóta genotípus betegséggel való társulását igazolta. Egy metaanalízis az 1-1 típus szkizofréniában való gyakoribb előfordulását mutatta ki, de csak afrikai és kaukázusi (fehér bőrű) népcsoportban (13). Negatív eredményre jutó esetkontrollált tanulmányok is ismertek az irodalomban (24). Kézenfekvő, hogy a legnagyobb figyelmet kapó polimorfizmus terápiás következményeit vizsgálták legelőször. Két munkacsoport eredményei alapján szignifikánsan gyakrabban véleményezhetők jobb terápiás kilátások a Gly9 allél esetén (38, 39), ezt azonban egy másik tanulmány nem erősítette meg (24). Saját, folyamatban lévő vizsgálataink előzetes adatai is a Gly9 allél és az atípusos szerekre adott kedvezőbb terápiás válasz társulását mutatják (19). Felmerül annak a lehetősége is, hogy a késői mellékhatásokra való érzékenység szintén a Gly9 alléllal függ össze.

A dopamin D4-receptor farmakogenetikája

A 11p15.5 kromoszómán lokalizálódó dopamin D4-receptor (DRD4) gén számos polimorfizmust hordoz, SNP, „missense” variációk, inszerció/delécio mutációk, illetve VNTR formájában, mely utóbbiak zömmel a 3. intracelluláris hurok területén találhatók. Az egyes változatok farmakológiai tulajdonságai között jelentős különbségek vannak. Ennek ellenére a szkizofrénia szuszeptibilitási génjeként történt vizsgálata számos negatív eredményt, illetve csak gyenge szignifikanciát hozott. Újabban személyiségvonásokkal, például az újdonságkereső magatartással való társulását sikerült kimutatni (34). A klopapin kifejezett DRD4 affinitása miatt a polimorfizmusok konzekvenciáit kiterjedten vizsgálták, több negatív eredményre jutva. A 3. intracelluláris hurok alkotásában részt vevő, 16 aminosavból álló szekvenciát kódoló 48 bázispár VNTR variánsok és a különböző antipszichotikumokra adott válaszok között nem volt szignifikáns összefüggés (20). Cohen és mtsai (11) vizsgálatáról fentebb szoltunk. Sem az exon 3, sem az exon 1 területén nem találtak összefüggést a klopapinra adott terápiás válasz és a VNTR egyes alléljai között (33).

A dopamin D5-receptor farmakogenetikája

A 4p15.1–p15.3 lokalizációjú D5-receptor viszonylag kevésbé vizsgált tagja a receptorcsaládnak. Jelenleg ismert gyakorlati haszna csekély. Mivel specifikusan itt ható terápiás szer e pillanatban nem használatos, nagyobb farmakogenetikai jelentősége sincs. Figyelemre méltó azonban az A típusú GABA-receptorral feltételezett funkcionális kapcsolata.

Szerotonin- (5-HT-) rendszer

A szkizofrénia pozitív és negatív tüneteire is ható új antipszichotikumok – a prototípus klozapinhoz hasonlóan – kifejezett affinitást mutatnak a szerotoninreceptorok iránt. Számos vélekedés szerint ez az atípusos hatásmechanizmus kulcseleme. A molekuláris genetikai kutatások az egyes 5-HT-receptorok altípusainak számos genetikai variánsát igazolták.

Az 5. kromoszómán (5q11.2–q13) található 5-HT_{1A}-receptor N-terminális végét kódoló génszakaszának Gly22Ser polimorfizmusát *in vitro* vizsgálva a cAMP-termelés változását észlelték (35). Az 5-HT_{1B}-receptor 6q13 kromoszómalokuszon található génjének Phe124Cys variánsa a receptor ligandkötő jellemzőinek módosulását idézi elő. E tények a gyógyszerhatást potenciálisan befolyásoló farmakológiai jelentőségre utalnak.

A 13q14-21 kromoszóma génlokalizációjú 5-HT_{2A}-receptor T102C polimorfizmusa a legtöbbet vizsgált variáns. A báziscsere a receptor génjének kódoló régiójában található, az aminosavsorrendet nem változtatja meg, az mRNS stabilitását azonban befolyásolhatja. A T102C polimorfizmus és a klozapin kezelésre adott terápiás válasz összefüggéseit vizsgáló tanulmányok első tagját 1995-ben közzölték először *Arranz és munkatársai*: a terápiára nem reagáló betegekben a C102 allél jellemezte homozigóta genotípust szignifikánsan gyakoribb előfordulásának találták (3). Később az 5-HT_{2A}-receptor C-terminális szakaszán elhelyezkedő His452Tyr polimorfizmus szerepét vetették fel: a Tyr452 allél szignifikáns aszociációt mutatott a gyengébb terápiás válasszal (2). E közlemények további vizsgálatok sorozatát indították el. *Malhotra és munkatársai* nem tudtak hasonló összefüggést kimutatni: a T102C polimorfizmus mellett a His452Tyr polimorfizmust sem találták szignifikáns összefüggésben a terápiás válasszal (26).

További kutatásaik során *Arranz és munkatársai* a gén promoterrégiójában kimutatott G1438A polimorfizmust és a kódoló régióban található His452Tyr polimorfizmus szerepét párhuzamosan vizsgálták a terápiás válaszkészség tükrében: egyrészt a G1438 allél frekvenciáját, másrészt – korábbi eredményeiket reprodukálva – a Tyr452 allél gyakoriságát találták magasabbnak a nem reagáló csoportban (5). Egy későbbi, egyszerre 4 polimorfizmus és a klozapin hatásosságának összefüggését kutató, komplex vizsgálatban újabb megerősítést nyert a His452Tyr variánsok terápiás választ befolyásoló szerepe (27). A farmakogenetikai kutatások egy lehetséges kiterjesztését, új irányát mutatja az a tanulmány, melynek során az 5-HT_{2A}-receptor genetikai variánsainak társulását vizsgálták a szkizofréniában észlelhető neuropszichológiai zavarok elektrofiziológiai megfelelőjének klozapin kezelés hatására történő változásával. A szkizofréniában tapasztalt információfeldolgozási deficit egyik kiváltott válasz vizsgálattal kimutatható paramétere az N100 hullám, melynek amplitúdója a betegekben alacsonyabb. Gyógyszeres kezelés az elektrofiziológiai eltérést is

korrigálhatja, a hullám amplitúdója emelkedhet. Az eredmények azt mutatták, hogy klozapinkezelést követően a C102 allél homozigóta genotípusát hordozó páciensek akusztikus kiváltott válasz vizsgálat során regisztrált N100 hullámai lettek a legmagasabban, bár a szerzők nem részletezik a terápiás válasz különbségeit az eltérő genotípusú csoportok között. Az eljárás gyógyszerhatást mérő objektív módszerként is szóba jön (50). Elmondható, hogy a genetikai vizsgálatok messzemenően igazolták az 5-HT_{2A}-receptor szkizofrénia kezelésében betöltött alapvető szerepét.

Az Xq24 kromoszómalokalizációhoz kötött 5-HT_{2C} receptor fontos polimorfizmusa az N-terminális szakaszon található Cys/Ser szubsztitúció. A 23Ser allélt hordozó, típusos szerre rezisztens betegek 90%-a klozapinra reagált, mutatva egyúttal a receptorvariáns kiemelkedő farmakológiai jelentőségét (40). Ezt az összefüggést sem igazolták azonban kivétel nélkül (25).

A 11. kromoszómán található 5-HT_{3A}-receptor génjének két ismert, csendes mutációjának – C178T és G1596A – nincs farmakológiai jelentősége a szkizofrénia kezelésében.

A géntérképezés során a 7q36 helyen lokalizált 5-HT_{5A}-receptor génjének A12T polimorfizmusa mérsékelt összefüggést mutatott a klozapinra adott terápiás válasszal (8).

Az 5-HT₆-receptor kódoló génjén (1p35-36) szintén kimutattak aminosav-változást nem okozó báziscserét, a T267C polimorfizmust. Korábbi vizsgálat során mérsékelt, de szignifikáns kapcsolat igazolódott: a T267 homozigóta genotípust hordozó betegek jobban reagáltak atípusos szerre (49). Utánvizsgálatuk során azonban *Masellis* munkacsoportja nem tudta megismételni az eredményt (28).

Adrenerg rendszer

Feltételezések szerint a használatban lévő új antipszichotikumok atípusos hatásmechanizmusát részben az α 2A adrenerg receptorokon kifejtett antagonist hatás magyarázza. A szkizofrénia kognitív hiánytüneteinek részben felelőssé tehető – 10q24-26 kromoszómalokalizációjú – α 2A adrenerg receptor promotor régiójának biallélikus polimorfizmusát, esetleges összefüggéseit egyrészt a klozapin terápiás hatásával, másrészt a szuszeptibilitás szempontjából vizsgálták. Az eredmények nem mutattak szignifikáns kapcsolatot (45).

Az α 2C adrenerg receptor iránt a klozapin erős affinitást mutat. A receptor génjének (4p16.3 kromoszóma lokalizáció) vizsgálata szkizofréniával való társulást ugyan nem tárt fel, de farmakológiai szempontból felveti a fenotípus módosulásának lehetőségét (14).

E negatív eredményt erősítette meg *Bolonna munkacsoportjának* vizsgálata. Az adrenerg rendszer két altípusának polimorfizmusait elemezték. Az α 1A-receptor egy variánsát (Arg492Cys) és az α 2A promo-

terének két polimorfizmusát (C1291G és G261A) klorapinnal kezelt betegek csoportjában vizsgálták, kontrollhoz viszonyítva. Az eredmények nem utaltak ezen receptorok lényegesebb szerepére sem az etiológia, sem a terápiás válasz meghatározása szempontjából (9).

Glutamátrendszer

Az utóbbi években kerül egyre inkább előtérbe a szkizofrénia etiológiai elméletei között a központi idegrendszer fő excitátoros neurotranszmitter rendszerének szerepe (44), egyfelől az antagonisták pszichotomimetikus hatása alapján, másfelől pedig funkcionális, illetve strukturális szempontból.

A glutamátreceptorok ionotróp családjába tartozó N-metil-D-aszpartát- (NMDA-) receptor szerkezeti-
leg két részből áll: a 9q34.3 kromoszómalokalizációjú NR1-alegység mellett a NR2A-D valamelyik tagja alkotja. Az NR2A, NR2B és NR2C alegység ismert génlokalizációja sorrendben: 16p13, 12p12 és 17q25. Linkage-vizsgálatok alapján a genetikai hajlamosító faktorok között tarthatjuk számon elsősorban az NR1 alegységet, illetve a többi alegység különböző kovariációit. Az NR1 alegység számos egyedi bázisszekvencia változatát azonosították szkizofréniaiban, melyek etnikai csoportok szerint is jelentősen különböztek, de ezek jó részének nincs funkcionális jelentősége. Az NR1 alegység kódoló régiójának mutációelemzése négy variánst tárt fel, melyek szintén nem mutattak szignifikáns társulást a betegséggel (36). A 2B alegység hasonló vizsgálata révén azonosított nyolc SNP közül a betegekben szignifikánsan gyakoribbnak találták az utolsó exon 3' régiójának homozigóta megnyilvánulását, illetve a C366G polimorfizmuson belül a G allél frekvenciáját (31). A 2B alegységnek a szignáltranszdukcióból jelentős szerepet játszó C-terminális szakaszát kódoló gén aminosav-szekvenciaváltozást nem okozó C2664T mutációja szintén nem mutatott szignifikáns összefüggést a betegséggel (30).

A metabotróp glutamátreceptorok 8 ismert altípusának (GRM1-8) génjei közül többet is a szkizofrénia szempontjából kandidáns génként tartanak számon, elsősorban a glutamát ingerületátvitel modulálásában megismert funkciójuk alapján. A 3p12-11 kromoszómalokalizációjú kettes altípus génjének (GRM2) 13 kimutatott, részben „missense” polimorfizmus közül egyik sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (16). Hasonlóan nem igazoltak egyelőre szignifikáns összefüggést a betegséggel a 6p21.3 kromoszómalokalizációjú GRM4 gén variánsai, a GRM5 (21q21.1-22.1 kromoszóma lokalizáció) gén polimorfizmusai, a GRM6 gén variánsai, illetve a 3p25-22 kromoszómalokalizációjú GRM7 és a GRM8 génjeinek ismert polimorfizmusai – Tyr433Phe és 1536-A/T, illetve 2846-C/T – között sem (10). Megfelelő, szelektív támadáspontú gyógyszerek hiányában azonban egyelőre nem állnak rendelkezésre terápiás választ kutató vizsgálatok.

Farmakogenom

Az eddigi eredmények alapján feltételezhető, hogy nem egy polimorfizmus, hanem a polimorfizmusok mintázata határozza meg az antipszichotikumokra adott terápiás választ. A szkizofrénia genetikai kutatásában is egyre nagyobb jelentőséget kapnak a farmakogenom összefoglaló kifejezéssel jelzett technikák, melyek minden eddiginél részletesebb, átfogóbb géntérképezést, génszekvencia-elemzést, statisztikai genetikai vizsgálatokat, génexpresszió-analízist tesznek lehetővé (23). A teljeskörű génállomány-vizsgálatok a konkrét farmakológiai aktivitások ismerete nélkül teszik lehetővé a gyógyszerhatásért felelős gének megtalálását. A nagyszámú, részben néma területen fellelhető SNP a „linkage disequilibriumon” keresztül felismerhetővé teszi a lényeges nukleotidvariánsok régióit, a hajlamosító markerek azonosítását, anélkül, hogy előzetesen ismerünk kellene azok mibenlétét, helyét. A módszer egyelőre rendkívül költséges. A teljeskörű génállomány-vizsgálati technikák másik csoportját a DNS chip vizsgálatok alkotják. Ezek akár a teljes humán genom pásztázását lehetővé teszik az összes lehetséges mutáció, szekvenciaváltozás kimutatására, egyidejűleg DNS-minták százaiból százezres nagyságrendű alléltömeg meghatározásával. A génexpresszió elemzése révén a teljes génállományon belül a gyógyszerhatás mechanizmusát megtestesítő komplex RNS-készlet meghatározására is alkalmas. E kutatások minden valószínűség szerint hatékonyabb, biztonságosabb szerek kifejlesztéséhez vezetnek. A jövő célkitűzése az egyedi géntérkép segítségével a személyre szabott, optimális kezelés lehetőségének megteremtése.

IRODALOM: 1. Antal, A., Kéri, S., Szekeres, G. és mtsai: The atypical antipsychotic olanzapine does not induce Parkinson-like visuo-perceptual deficits. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1999, 9 (Suppl. 5), S259. – 2. Arranz, M. J., Collier, D. A., Munro, J. és mtsai: Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci. Lett.* 1996, 217, 177-178. – 3. Arranz, M. J., Collier, D. A., Sodhi, M. és mtsai: Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet*, 1995, 346, 281-282. – 4. Arranz, M. J., Li, T., Munro, J. és mtsai: Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics*, 1998, 8, 481-484. – 5. Arranz, M. J., Munro, J., Owen, M. J. és mtsai: Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Mol. Psychiatry*, 1998, 3, 61-66. – 6. Arranz, M. J., Munro, J., Sham, P. és mtsai: Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr. Res.*, 1998, 32, 93-99. – 7. Beretz, R., Degrell, I.: A citokróm P450 enzimek biológiája. *Neuropsychopharmacol. Hung.*, 2001, 3 (Suppl.1), 4-10. – 8. Birkett, J. T., Arranz, M. J., Munro, J. és mtsai: Association analysis of the 5-HT_{2A} gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport*, 2000, 11, 2017-2020. – 9. Bolonna, A. A., Arranz, M. J., Munro, J. és mtsai: No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response. *Neurosci. Lett.*, 2000, 280, 65-68. – 10. Bolonna, A. A., Kerwin, R. W., Munro, J. és mtsai: Polymorphisms in the genes for mGluR types 7 and 8: association studies with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2001, 47, 99-103. – 11. Cohen, B. M., Ennulat, D. J., Centorrino, F. és mtsai: Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to an-

- tipsychotic drugs. *Psychopharmacology* (Berl), 1999, 141, 6–10. – 12. Crocq, M. A., Mant, R., Asherson, P. és mtsai: Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J. Med. Genet.*, 1992, 29, 858–860. – 13. Dubertret, C., Gormwood, P., Ades, J. és mtsai: Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 81, 318–322. – 14. Feng, J., Zheng, J., Gelernter, J. és mtsai: An in-frame deletion in the alpha(2C) adrenergic receptor is common in African-Americans. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6, 168–172. – 15. Janka Z.: A szkizofréniakutatás modern neurobiológiai irányzatai. *Psychiat. Hung.*, 1995, 10, 185–188. – 16. Joo, A., Shibata, H., Ninomiya, H. és mtsai: Structure and polymorphisms of the human metabotropic glutamate receptor type 2 gene (GRM2): analysis of association with schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6, 186–192. – 17. Joober, R., Benkelfat, C., Brisebois, K. és mtsai: T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: Relation to phenotype and drug response variability. *J. Psychiatry Neurosci.*, 1999, 24, 141–146. – 18. Joober, R., Toulouse, A., Benkelfat, C. és mtsai: DRD3 and DAT1 genes in schizophrenia: an association study. *J. Psychiatr. Res.*, 2000, 34, 285–291. – 19. Juhász, A., Rimanóczy, Á., Szekeres Gy. és mtsai: Dopamin D3 receptor gén polimorfizmus szkizofréniában és válasz a típusos és atípusos antipszichotikummal történt kezelésre a genotípus függvényében. MPT IX. Vándorgyűlés 2001. Absztraktkötet, 121. – 20. Kaiser, R., Konneker, M., Henneken, M. és mtsai: Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 2000, 5, 418–424. – 21. Kéri Sz., Antal A., Szekeres Gy. és mtsai: Elemi vizuális funkciók vizsgálata az antipszichotikumok által előidézett extrapyramidális mellékhatások követésében. *Orv. Hetil.*, 1998, 139, 235–238. – 22. Krebs, M. O., Sautel, F., Bourdel, M. C. és mtsai: Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 1998, 3, 337–341. – 23. Ledley, F. D.: Can pharmacogenomics make a difference in drug development? *Nat. Biotechnol.*, 1999, 17, 731. – 24. Malhotra, A. K., Goldman, D., Buchanan, R. W. és mtsai: The dopamine D3 receptor DRD3 Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol. Psychiatry*, 1998, 3, 72–75. – 25. Malhotra, A. K., Goldman, D., Ozaki, N. és mtsai: Clozapine response and the 5-HT2C Cys23Ser polymorphism. *Neuroreport*, 1996, 7, 2100–2102. – 26. Malhotra, A. K., Goldman, D., Ozaki, N. és mtsai: Lack of association between polymorphisms in the 5-HT2A receptor gene and the antipsychotic response to clozapine. *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 1092–1094. – 27. Masellis, M., Basile, V. S., Özdemir, V. és mtsai: Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: Lessons learned from clozapine. *Biol. Psychiatry*, 2000, 47, 252–266. – 28. Masellis, M., Basile, V., Meltzer, H. Y. és mtsai: Lack of association between the T → C 267 serotonin 5-HT6 receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2001, 47, 49–58. – 29. Nimgaonkar, V. L., Zhang, X. R., Brar, J. S. és mtsai: 5-HT2 receptor gene locus: Association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psychiatr. Genet.*, 1996, 6, 23–27. – 30. Nishiguchi, N., Shirakawa, O., Ono, H. és mtsai: Novel polymorphism in the gene region encoding the carboxyl-terminal intracellular domain of the NMDA receptor 2B subunit: analysis of association with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, 1329–1331. – 31. Ohtsuki, T., Sakurai, K., Dou, H. és mtsai: Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6, 211–216. – 32. Owen, M. J.: Molecular genetic studies of schizophrenia. *Brain Res. Rev.*, 2000, 31, 179–186. – 33. Rao, P. A., Pickar, D., Gejman, P. V. és mtsai: Allelic variation in the D4 dopamine receptor DRD4 gene does not predict response to clozapine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1994, 51, 912–917. – 34. Rónai, Z., Székely, A., Nemoda, Z. és mtsai: Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. *Mol. Psychiatry*, 2001, 6, 35–38. – 35. Rotondo, A., Nielsen, D. A., Nakhai, B. és mtsai: Agonist-promoted down-regulation and functional desensitization in two naturally occurring variants of the human serotonin-1A receptor. *Neuropsychopharmacology*, 1997, 17, 18–26. – 36. Sakurai, K., Toru, M., Yamakawa-Kobayashi, K. és mtsai: Mutation analysis of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) in schizophrenia. *Neurosci. Lett.*, 2000, 296, 168–170. – 37. Schäfer, M., Rujescu, D., Giegling, I. és mtsai: Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am. J. Psychiatry*, 2001, 158, 802–804. – 38. Scharfetter, J., Chaudhry, H. R., Hornik, K. és mtsai: Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1999, 10, 17–20. – 39. Shaikh, S., Collier, D. A., Sham, P. C. és mtsai: Allelic association between a Ser9Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum. Genet.*, 1996, 97, 714–719. – 40. Sodhi, M. S., Arranz, M. J., Curtis, D. és mtsai: Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT2C receptor gene. *Neuroreport*, 1995, 7, 169–172. – 41. Suzuki, A., Kondo, T., Mihara, K. és mtsai: Association between TaqI A dopamine D2 receptor polymorphism and therapeutic response to bromperidol: a preliminary report. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2001, 251, 57–59. – 42. Suzuki, A., Mihara, K., Kondo, T. és mtsai: The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the TaqI A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics*, 2000, 10, 335–341. – 43. Szekeres, G., Pávics, L., Antal, A. és mtsai: Striatal dopaminergic blockade and visual contrast sensitivity in patients with schizophrenia treated with quetiapine. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2001, 11 (Suppl. 3), S246. – 44. Szekeres Gy., Kéri Sz., Janka Z.: A szkizofréniák glutamát elmélete. *Psychiat. Hung.*, 2000, 15, 40–46. – 45. Tsai, S. J., Wang, Y. C., Yu Younger, W. Y. és mtsai: Association analysis of polymorphism in the promoter region of the alpha2a-adrenoceptor gene with schizophrenia and clozapine response. *Schizophr. Res.*, 2001, 49, 53–58. – 46. Vojvoda, D., Grimmell, K., Sernyak, M. és mtsai: Monozygotic twins concordant for response to clozapine. *Lancet*, 1996, 347, 61. – 47. Williams, J., Spurlock, G., McGuffin, P. és mtsai: Association between schizophrenia and the T102C polymorphism of 5-hydroxytryptamine type 2a receptor gene. *Lancet*, 1996, 347, 1294–1296. – 48. Wong, A. H. C., Buckle, C. E., Van Tol, H. H. M.: Polymorphisms in dopamine receptors: what do they tell us? *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 410, 183–203. – 49. Yu, Y. W., Tsai, S. J., Lin, C. H. és mtsai: Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport*, 1999, 10, 1231–1233. – 50. Yu, Y. W., Tsai, S. J., Yang, K. H. és mtsai: Evidence for an association between polymorphism in the serotonin-2A receptor variant (102T/C) and increment of N100 amplitude in schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology*, 2001, 43, 79–82.

(Szekeres György dr., Szeged, Semmelweis u. 6. 6725)

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



Nem sokkal több a mellékhatása, mint egy baracknak...

A Seroquel antipszichotikus hatását kiterjedt klinikai kutatások bizonyítják. Az eredmények alapján hatékonysága megfelel a legkorszerűbb készítményekkel szemben felállított követelményeknek. Amellett, hogy a betegségre irányuló hatásával a legkorszerűbbek közé tartozik, az antipszicho-

tikumoknál megszokott mellékhatások a lehető legkevesebb szenvedést okozzák a Seroquelt szedő betegeknek. Az extrapiramidális tünetek, a kezelés okozta kóros elhízás, a hiperprolaktinémia szempontjából jelenleg a Seroquel az egyik legjobban tolerálható antipszichotikum.

Irodalom:

Siegfried Kasper - Johannes Tauscher - Angela Heiden: Quetiapine: efficacy and tolerability in schizophrenia in European Neuropsychopharmacology 2001,11, 405-413
Vikram Dev - Johar Raniwalla: Quetiapine: A review of its safety in the management of schizophrenia in Drug Safety 2000 Oct. 23 (4)295-307

AstraZeneca 
AstraZeneca Kft.,
2045 Törökbálint, Park u. 3.
www.astrazeneca.hu

 **Seroquel**

Erős hatás, minimális mellékhatás.

A bal pitvari fülcsé áramlás szerepe a cardioversio rövid és hosszú távú sikerességének előrejelzésében nem valvularis eredetű pitvarfibrilláció fennállásakor

Pálkás Attila dr.¹, Varga Albert dr.¹, Nyúzó Bálint dr.², Gruber Noémi dr.¹, Forster Tamás dr.¹, Nemes Attila dr.¹, Horváth Tamás dr.¹, Fogas János dr.¹, Boda Krisztina¹, Sepp Róbert dr.¹, Hőgye Márta dr.¹, Vass Andrea dr.¹ és Csanády Miklós dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ (igazgató: Csanády Miklós dr.)¹

Kiskunfélegyházi Városi Kórház, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető: Tóth Sándor dr.)²

Bevezetés: A cardioversio kimenetelére és a sinusrhythmus cardioversiót követő megtartására vonatkozóan nincsenek megfelelően pontos klinikai és echokardiográfiás paraméterek. **Célkitűzés:** A szerzők vizsgálatainak célja a transoesophagealis echokardiográfiával mért bal pitvari fülcsé (BPF) áramlás cardioversio sikerességére és a sinusrhythmus egyéves megtartására vonatkozó prediktív szerepének meghatározása volt nem valvularis eredetű pitvarfibrilláció esetén. **Módszer:** 109 (66 férfi; átlagos életkor: 57 ± 13 év) pitvarfibrillációban szenvedő betegnél az elektromos ($n = 54$) vagy gyógyszeres ($n = 55$) cardioversió kísérletet közvetlenül megelőzően transoesophagealis és transthoracalis echokardiográfiás vizsgálat történt. **Eredmények:** A cardioversio 83 betegnél (76%) sikeres volt, míg 26 (24%) betegnél a sinusrhythmus nem állt helyre. A BPF anterograd áramlási csúcssebességének átlaga a sikeres cardioversió csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint a sikertelen csoportban ($36,7 \pm 14,7$ vs. $26,3 \pm 9,2$ cm/s, $p < 0,01$). Multivariáns analízis során csak a 32 cm/s-nál nagyobb BPF anterograd áramlási csúcssebesség volt független prediktora a cardioversio sikeres kimenetelének. A 83 sikeres cardioversión átesett betegből 74 beteget sikerült az egyéves időtartam alatt utánkövetni. Az utánkövetés alapján a 74 betegből 40-ben (54%) állt fenn 1 évig folyamatosan a sinusrhythmus, míg 34 (46%) betegnél a pitvarfibrilláció visszatért. A BPF anterograd csúcsáramlási sebesség szignifikánsan magasabb volt azoknál a betegeknél, akikben a sikeres cardioversiót követően 1 évig folyamatosan megmaradt a sinusrhythmus, mint akiknél a pitvarfibrilláció az utánkövetés során visszatért ($40,3 \pm 15,6$ vs. $32,2 \pm 12,2$ cm/s, $p < 0,05$). Multivariáns analízis során csak a 39 cm/s-nál nagyobb BPF anterograd csúcsáramlási sebesség és a sikeres cardioversiót követő antiarrhythmias kezelés volt a sinusrhythmus hosszú távú megtartásának pre-

Clinical role of flow velocity of left atrial auricle for prediction of short and long-term success of cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation. **Introduction:** Echocardiographic parameters for predicting cardioversion (CV) outcome and long-term sinus rhythm (SR) maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) are not accurately defined. **Aims:** The authors aim was to evaluate the role of left atrial appendage (LAA) flow velocity detected by transesophageal echocardiography before CV for prediction of short and long-term (1 year) outcome of CV in patients with nonvalvular AF. **Methods:** One hundred and nine patients (66 males, mean age: 57 ± 13 years) with nonvalvular AF lasting more than 48 hours but less than 1-year duration underwent transthoracic and transesophageal echocardiography before either electrical or pharmacological CV attempt. **Results:** Cardioversion was successful in restoring SR rhythm in 83 (76%) and unsuccessful in patients 26 (24%). Mean LAA peak emptying flow was higher in patients with successful than in those with unsuccessful CV ($36,7 \pm 14,7$ vs $26,3 \pm 9,2$ cm/sec; $p < 0.01$). At multivariate analysis the left LAA emptying velocity > 32 cm/sec was the only independent predictor of CV success. Seventy-four out of the 83 patients with successful CV had a complete follow-up of 1 year. At the end of the 1-year follow-up, 40 of the 74 (54%) patients who underwent successful CV preserved the SR. Mean LAA peak emptying velocity was higher in patients remaining in SR for 1 year than in those with AF relapse ($40,3 \pm 15,6$ vs $32,2 \pm 12,2$ cm/sec; $p < 0.001$). On multivariate analysis, only the mean LAA peak emptying velocity > 39 cm/sec and the use of preventive antiarrhythmic drug treatment predicted the continuous preservation of SR during 1 year. **Conclusion:** In patients with nonvalvular AF, measurement of precardioversion LAA flow velocity profile by transesophageal echo

diktora. **Következtetés:** a pitvarfibrilláció miatt tervezett cardioversio előtti transoesophagealis echokardiográfia kapcsán mért BPF áramlás más klinikai és echokardiográfias paraméterektől függetlenül jelzi előre a cardioversio rövid és hosszú távú kimenetelét. Ez az információ segítséget nyújthat a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek kezelésének megválasztásához.

Kulcsszavak: transoesophagealis echokardiográfia, pitvarfibrilláció, cardioversio

cardiography provides valuable information for prediction of both short and long-term success of CV.

Key words: atrial fibrillation, echocardiography, cardioversion

A pitvarfibrilláció az egyik leggyakoribb szívritmuszavar, melynek jelentős kihatása van a morbiditásra, mortalitásra és számottevő a gazdasági vonzata is. A sinusrhythmus helyreállításával az arhythmia által előidézett tünetek (palpitáció, dyspnoe) megszűnnek, a hemodinamikai paraméterek és a terhelhetőség javul, valamint az arhythmia által okozott, megnövekedett szisztémás embolia kockázat megszűnik.

Korábban már számos klinikai és echokardiográfias paramétert (életkor, bal pitvari átmérő, a pitvarfibrilláció fennállási ideje) javasoltak a cardioversio sikerességének és a sinusrhythmus hosszú távú megtartásának előrejelzésére pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél (3, 9, 10). E változók prognosztikus értéke azonban a kívánatostól távol áll, és a javasolt prediktorokkal kapcsolatos szakirodalmi ellentmondások miatt újabb és pontosabb paraméterek látszanak szükségesnek a cardioversio sikerességének és sinusrhythmus megtartásának jobb előrejelzésére (6, 19). A bal pitvari és fülcsei thrombus nagy pontossággal történő kizárásával a transoesophagealis echokardiográfia (TEE) mára a pitvarfibrillációban szenvedő betegek kezelési módját alapvetően befolyásoló, fontos diagnosztikus eszközzé vált (12, 13, 15, 26). TEE kapcsán nemcsak a bal pitvari fülcse (BPF) morfológiáját és patológiai elváltozásait lehet vizsgálni, hanem pulzatilis Dopplerrel a fülcse áramlási sebességek is mérhetőek, mellyel fontos információ nyerhető a pitvarfibrillációval kapcsolatos szisztémás embolia kockázatára vonatkozóan is (1, 11). Néhány előző tanulmányban a BPF anterograd csúcsáramlási sebességet prediktívnek találták a cardioversio sikerességének és a sinusrhythmus hosszú távú fenntartásának megítélésére (16, 17, 25), míg más tanulmányok ezzel ellentétes eredményre mutattak (19, 28). A korábbi vizsgálatok eredményeinek értékét a kis betegszám, a heterogén betegbeválasztási kritériumok és retrospektív adatelemzés is gyengítette. Célkitűzésünk az volt, hogy prospektív tanulmányban vizsgáljuk a BPF áramlás prediktív értékét a cardioversio kimenetelére és a sinusrhythmus egyéves időtartam alatti fenntartására vonatkozóan nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegekben.

Rövidítések: TEE = transoesophagealis echocardiographia; BPF = bal pitvari fülcse

Betegek és módszerek

Betegek

A vizsgálatba 109, olyan nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő beteget vontunk be, akiknél a pitvarfibrilláció legalább 48 órája állt fenn, de nem volt hosszabb időtartamú, mint egy év.

A vizsgálatból történő kizárás kritériumai voltak: bal pitvari vagy fülcsei thrombus észlelése TEE során, valvularis eredetű pitvarfibrilláció, műbillentyű-beültetés az anamnézisben, pericardialis betegség, myocarditis, akut coronaria szindrómák, krónikus tüdőbetegség, pulmonalis embolia, cor pulmonale chronicum, hypothyreosis, hyperthyreosis, pacemakerbeültetés utáni állapot, beteg sinus-csomó szindróma és a közelmúltban elvégzett szívműtét. A betegek demográfiai és klinikai paramétereit az 1. táblázatban tüntettük fel.

Echokardiográfia

A cardioversiók kísérletet legfeljebb egy nappal megelőzően, a szívüregi thrombus kizárása céljából valamennyi betegnél TEE-vizsgálatot végeztünk. Az 5 MHz-es biplán TEE-szondával (ATL HDI 9) végzett vizsgálat során különös figyelmet fordítottunk a bal pitvari fülcse thrombus kizárására. Azon betegeket, akiknél a TEE során thrombus igazolódott, a vizsgálatba nem vontuk be. A BPF áramlási sebességet abból a síkból regisztráltuk, amelyben a pulzus Doppler és a fülcse tengelyének iránya legjobban egybeesett. A pulzus Doppler mélységkapuját a BPF szájadékától 1 cm-re a fülcse ürege felé helyeztük. A BPF-áramlás pulzus Dopplerrel nyert jelét folyamatosan rögzítettük videoszalagon. Az off-line analízis során öt egymást követő szív-ciklus BPF anterograd csúcsáramlási sebességeit megmér-tük és ezek átlagát számoltuk (25). A TEE során megállapítottuk a mitralis regurgitatio fokát (nincs, enyhe, közepes, súlyos), valamint a bal pitvari spontán echokontraszt jelenlétét vagy hiányát (4, 21, 29). A transthoracalis echokardiográfia során a méréseket az Amerikai Echokardiográfiai Társaság ajánlásának megfelelően végeztük (22). A parasternalis hossztengetelyi síkból systoleban meg-mértük a bal pitvari átmérőt, a bal kamrai végdiastolés és vég-systolés átmérőt, ejekciós frakciót (Quinones-formula), valamint a bal kamrai septum és hátsó fal végdiastolés vastagságát.

Cardioversio

Valamennyi beteg gyógyszeres (n = 56) vagy monofázisos, transthoracalis elektromos cardioversiók kísérleten (n = 53) esett át. A cardioversio módját – a klinikum és echokardiográfias paraméterek ismeretében – a beteggel történt

1. táblázat: A cardioversió kísérleten átesett betegek klinikai és echokardiográfiás adatai (n = 109)

Klinikai változók	Összes beteg n = 109 (%)	Sikeres CV n = 83 (%)	Sikertelen CV n = 26 (%)	p-érték
Átlagos életkor (évek)	64,4 ± 12,8	64,3 ± 12,6	64,9 ± 13,8	ns
Férfi nem (%)	66 (61)	53 (64)	13 (50)	ns
Diabetes mellitus (%)	12 (11)	2 (8)	10 (12)	ns
Hypertonia (%)	53 (49)	42 (51)	11 (42)	ns
Dilatativ cardiomyopathia (%)	8 (7)	6 (7)	2 (8)	ns
Ischaemias szívbetegség (%)	18 (17)	13 (16)	5 (19)	ns
Megelőző myocardialis infarctus (%)	7 (6)	5 (6)	2 (8)	ns
<i>Transthoracalis echokardiográfiás paraméterek</i>				
Bal pitvari parasternalis átmérő (mm)	48,2 ± 5	47,2 ± 5	50,3 ± 5	p = 0,06
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	52,4 ± 13	52,3 ± 14	51,1 ± 12	ns
Bal kamra hátsó fal végdiastolés falvastagság (mm)	10,7 ± 1,4	10,7 ± 1,4	10,6 ± 1,4	ns
Bal kamra septum végdiastolés falvastagság (mm)	10,8 ± 1,7	10,8 ± 1,5	10,9 ± 2,2	ns
Bal kamrai végdiastolés átmérő (mm)	57,6 ± 8	56,8 ± 8	58,1 ± 10	ns
<i>Transoesophagealis echokardiográfiás paraméterek</i>				
Bal pitvari spontán echokontraszt (%)	52 (48)	35 (42%)	17 (65)	p < 0,05
Mitralis billentyű elégtelenség foka (%)				
nincs vagy enyhe	57 (52)	45 (54)	12 (46)	ns
közepes	33 (30)	24 (29)	9 (35)	ns
súlyos	19 (17)	14 (17)	5 (19)	ns
BPF anterograd csúcsáramlási sebesség átlaga (cm/s)	34,2 ± 14,3	36,7 ± 14,7	26,3 ± 9,2	p < 0,01

BPF = bal pitvari fülcs; CV = cardioversio; ns = nem szignifikáns

megbeszélést követően a kezelőorvos választhatta meg. Az elektromos cardioversió kísérlet általános érzéstelenítésben történt. Első lépcsőként 150 Joule szinkronizált elektromos shockot alkalmaztunk (anterior-lateralis elektróda-pozíció), majd ha a sinusrhythmus nem állt helyre, a beavatkozást 200, 300 és 360 Joule-lal is megismételtük. A gyógyszeres cardioversiót intravénás propafenonnal (n = 7), per os chinidin sulfáttal (n = 25), intravénás vagy per os amiodaronnal (n = 21) kíséreltük meg. A betegek a sikeres cardioversiót követően legalább 24 órán keresztül megfigyelés alatt álltak. A cardioversiót sikeresnek minősítettük, ha a sinusrhythmus a konverziót követően legalább 24 órán keresztül fennállt (24, 27). A cardioversio időpontjában valamennyi beteg iv. heparinnal vagy per os vérárvadásgátló készítménnyel (kumarin) anticoagulans terápiában részesült. A sikeres cardioversión átesett betegek a konverziót követően 4 hétig per os anticoagulans kezelésben részesültek.

Utánkövetés

A sikeres cardioversión átesett 83 beteget rendszeres időközönként kontrollvizsgálatra hívtuk vissza. A követés során 3 beteg meghalt, 6 beteg pedig nem jelent meg az ellenőrző vizsgálatokon, így az egyéves utánkövetés 74 beteg esetében lett teljes. A sikeres cardioversiót követő preventív antiarrhythmias kezelés elkezdését és annak módját a beteget kezelő szakorvos döntötte el a klinikum és az echokardiográfiás vizsgálati eredmény alapján. Ennek megfelelően a sikeres cardioversión átesett és egy évig ellenőrzött 74 betegből 32 (43%) részesült preventív antiarrhythmias kezelésben (amiodarone: n = 15; propafenone: n = 17). A pitvarfibrillációs relapsust a kontrollok során készített EKG-felvételek és a betegek orvosi iratainak áttekintése alapján dokumentáltuk.

Statisztikai analízis

A folyamatos változókat átlagokkal ± 1 SD-val fejeztük ki. A csoportok közötti statisztikai különbséget folyamatos változók esetén Student t-tesztel vizsgáltuk. Kategorikus változóknál a csoportokat χ^2 , illetve Fisher-próbával vizsgáltuk. A cardioversio sikerességére és a sinusrhythmus

megtartására vonatkozóan a bal pitvari átmérőt, a BPF anterograd csúcsáramlási sebességet „receiver-operating characteristics” (ROC) görbével elemeztük. A legjobb elválasztó pontnak azt az értéket állapítottuk meg, ahol a cardioversio kimenetelére, illetve a sinusrhythmus hosszú távú megtartására vonatkozó szenzitivitás és specificitás összege a legnagyobb volt. A cardioversio rövid és hosszú távú eredményességének megítélésére univariáns és multivariáns logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk. Valamennyi teszt esetében a különbséget szignifikánsnak tartottuk, ha a p < 0,05 volt. A statisztikai számításokat SPSS 9.0 programmal végeztük el.

Eredmények

Cardioversio

A cardioversio 83 beteg esetén (76%) volt sikeres, míg 26 (24%) betegnél a sinusrhythmus nem állt helyre. Az elektromos cardioversio az 53 betegből 45-nél (85%) állította helyre a sinusrhythmust, míg a gyógyszeres cardioversio során az 56 betegből 38-ban (68%) konvertálódott a szív működés sinusrhythmusba. A cardioversiók kísérletek során mellékhatás nem jelentkezett.

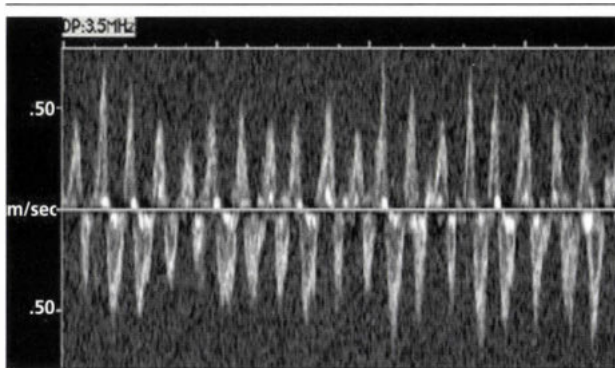
Klinikai paraméterek és a cardioversio kimenetele

A életkor, nem és alaphetegségek tekintetében nem volt statisztikailag kimutatható különbség a sikeres és sikertelen cardioversió csoport között.

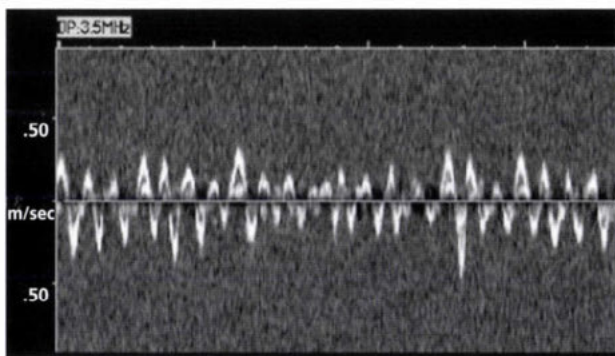
Echokardiográfiás paraméterek és a cardioversio kimenetele

A bal kamrai végsystolés és végdiastolés átmérő, ejekciós frakció és bal kamrai falvastagságok alapján nem különült el a két csoport (1. táblázat). A sikeres

és sikertelen cardioverzió átesett betegek bal pitvari átmérője közötti különbség közelített a szignifikáns szinthez (nagyobb a sikertelen csoportban). A ROC-analízis alapján a 48 mm-es bal pitvari átmérő érték különítette el a legjobb diagnosztikus pontossággal a sikeres és sikertelen cardioverziós csoportot. Ennek megfelelően 55 (51%) betegnek volt nagyobb bal pitvari átmérője, mint 48 mm. A TEE-változók közül a BPF anterograd csúcsáramlási sebesség átlaga szignifikánsan magasabb volt a sikeres cardioverziós csoportban, mint a sikertelen csoportban ($36,7 \pm 14,7$ vs. $26,3 \pm 9,2$ cm/s, $p < 0,01$). A bal pitvari spontán echokontrastratot ritkábban észleltük azoknál, akiknél a sinusrhythmus a kezelés következményeként helyreállt. A mitralis regurgitatio mértéke nem különbözött a két csoportban. A ROC-analízis alapján a 32 cm/s-os BPF anterograd csúcsáramlási sebesség különítette el a legjobb diagnosztikus pontossággal a sikeres és sikertelen cardioverziós csoportot. Ennek megfelelően 53 (49%) betegnek volt nagyobb a BPF anterograd csúcsáramlási sebessége, mint 32 cm/s. Egy sikeres és egy sikertelen cardioverziós kísérleten átesett beteg TEE-vizsgálata kapcsán rögzített, magas, illetve alacsony BPF-áramlás pulzatilis Doppler-echo mintája az 1. és 2. ábrán látható.



1. ábra: Magas bal pitvari fülcsé áramlás pulzus Dopplerrel nyert mintája pitvarfibrillációban egy sikeres cardioverzió átesett betegnél. (A bal pitvari fülcsé anterograd csúcsáramlási sebességének átlaga 50 cm/s)



2. ábra: Bal pitvari fülcsé áramlás pulzus Dopplerrel nyert mintája pitvarfibrillációban egy sikertelen cardioverzió átesett betegnél. A bal pitvari fülcsé anterograd csúcsáramlási sebességének átlaga 19 cm/s

A transthoracalis és transoesophagealis echokardiográfiás változók integrált vizsgálata a cardioverzió kimenetelére vonatkozóan

Az egyváltozós logisztikus regressziós analízis során a bal pitvari spontán echokontrastrt hiánya TEE kapcsán, a 32 cm/s-nál nagyobb BPF anterograd csúcsáramlási sebesség, valamint a 48 mm-nél kisebb bal pitvari átmérő bizonyult a sikeres cardioverzió prediktorának. Többváltozós logisztikus regresszió során csak a 32 cm/s-nál nagyobb BPF anterograd csúcsáramlási sebesség jelezte előre függetlenül a sikeres cardioverziót.

Utánkövetés

A 83 sikeres cardioverzió átesett betegből 74 beteg sikerült az egyéves időtartam alatt utánkövetni (3 beteg meghalt, 6 beteg pedig nem jelent meg az ellenőrző vizsgálatokon). Az egyéves utánkövetés végén a 74 betegből 40-ben (54%) volt folyamatos a sinusrhythmus, sinusrhythmusban, míg 34 (46%) betegnél a pitvarfibrilláció visszatért.

Klinikai paraméterek és a sinusrhythmus fenntartása

Az életkor, nem és alapbetegségek tekintetében nem volt statisztikailag kimutatható különbség a sinusrhythmust egy évig megtartó és a pitvarfibrillációba visszatérő betegek között. A preventív antiarrhythmias gyógyszer használata gyakoribb volt a sinusrhythmust 1 évig megtartó betegekben, mint azokban, akiknél pitvarfibrillációs relapsus jelentkezett (2. táblázat).

Echokardiográfiás paraméterek és a sinusrhythmus fenntartása

A vizsgált transthoracalis echoparaméterek közül a sinusrhythmust megtartó betegek bal pitvari átmérője kisebb volt, mint akiknél a pitvarfibrilláció 1 éven belül visszatért, a különbség megközelítette a statisztikailag szignifikáns szintet (3. táblázat). A bal kamrai végdiastolés átmérő, ejekciós frakció és falvastagságok tekintetében nem volt különbség a két

2. táblázat: A sikeres cardioverzió prediktorai logisztikus regressziós analízis kapcsán

Univariáns prediktorok	p-érték	OR (95% CI)
Bal pitvari SEC hiánya	$< 0,05$	2,8 (1,1–7,3)
TEE kapcsán		
Bal pitvari parasternalis átmérő < 48 mm	$< 0,05$	3,5 (1,3–9,3)
BPF anterograd csúcsáramlási sebesség > 32 cm/s	$< 0,001$	11,6 (3,2–41,8)
Multivariáns prediktor		
BPF anterograd csúcsáramlási sebesség > 32 cm/s	$< 0,001$	11,6 (3,2–41,8)

SEC = spontán echokontrastrt; TEE = transoesophagealis echokardiográfia; BPF = bal pitvari fülcsé; OR = odds ratio (esélyhányados); CI = konfidenciaintervallum

3. táblázat: A sikeres cardioversión átesett és egy évig követett betegek klinikai és echokardiográfiás adatai (n = 74)

Klinikai változók	SR-t megtartók n = 40 (%)	PF relapsus n = 34 (%)	p-érték
Átlagos életkor (évek)	63 ± 12	66 ± 12	ns
Férfi nem (%)	30 (75)	20 (59)	ns
Diabetes mellitus (%)	5 (13)	5 (15)	ns
Hypertonia (%)	21 (53)	21 (62)	ns
Dilatativ cardiomyopathia (%)	1 (3)	3 (8)	ns
Ischaemiás szívbetege (%)	6 (15)	8 (23)	ns
Megelőző myocardialis infarctus (%)	2 (5)	4 (12)	ns
Preventív antiarrhythmias kezelés az utánkövetés során	23 (58)	7 (21)	p < 0,01
<i>Transthoracalis echokardiográfiás paraméterek</i>			
Bal pitvari parasternalis átmérő (mm)	45,4 ± 5,2	48,6 ± 5,1	p = 0,07
Bal kamrai ejekciós frakció (%)	52,7 ± 13,3	55,7 ± 14,1	ns
Bal kamra hátsó fali végdiastolés falvastagság (mm)	10,8 ± 1,4	10,9 ± 1,4	ns
Bal kamra septum végdiastolés falvastagság (mm)	10,9 ± 1,5	10,8 ± 1,3	ns
Bal kamrai végdiastolés átmérő (mm)	55,4 ± 7	54,6 ± 7	ns
<i>Transoesophagealis echocardiographiás paraméterek</i>			
Bal pitvari spontán echokontraszt (%)	16 (52)	15 (48)	ns
Mitralis billentyű elégtelenség foka (%)			
nincs vagy enyhe	25 (63)	21 (62)	ns
közepes	10 (25)	7 (20)	
súlyos	5 (12)	6 (18)	
BPF anterograd csúcsáramlási sebesség átlaga (cm/s)	40,3 ± 15,6	32,2 ± 12,2	p < 0,05

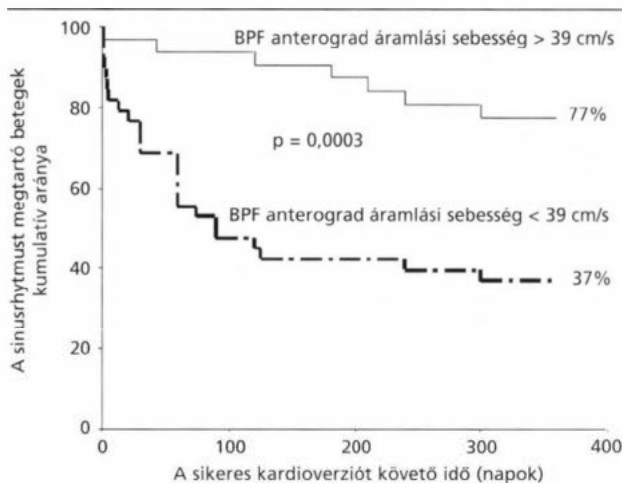
BPF = bal pitvari fülcs; SR = sinusrhythmus; PF = pitvarfibrilláció

csoport között. A ROC-analízis alapján a 45 mm-es bal pitvari átmérő különítette el a legjobb diagnosztikus pontossággal a sinusrhythmust sikeresen megtartó és a pitvarfibrillációba visszaeső betegeket. Ennek megfelelően 22 (30%) betegben volt kisebb a bal pitvari átmérő, mint 45 mm. A TEE paraméterek közül a BPF anterograd csúcsáramlási sebessége magasabb volt a sinusrhythmust 1 évig megtartó betegekben (40,3 ± 15,6 vs. 32,2 ± 12,2 cm/s, p < 0,05), míg a többi TEE-változó esetében nem volt kimutatható különbség a két csoport között (3. táblázat). A ROC-analízisnek megfelelően a 39 cm/s-os BPF anterograd csúcsáramlási sebesség különítette el a legjobb diagnosztikus pontossággal a sinusrhythmust sikeresen megtartó és a pitvarfibrillációba visszaeső betegeket. Ennek megfelelően 33 (45%) betegnek

volt nagyobb a BPF anterograd csúcsáramlási sebessége, mint 39 cm/s. A 3. ábrán a sinusrhythmust megtartó betegek arányát grafikusán ábrázoltuk a Kaplan–Meier-féle módszer alapján a 39 cm/s-nál magasabb, illetve alacsonyabb BPF áramlási sebességű csoportokban. E szerint az egy éves utánkövetés alatt az alacsonyabb BPF áramlási sebességű csoportban szignifikánsan kisebb a sinusrhythmus megtartásának becsült aránya (37% vs. 77%, p < 0,001).

A transthoracalis és transoesophagealis echokardiográfiás változók integrált vizsgálata a sinusrhythmus megtartására vonatkozóan

Az egyváltozós logisztikus regressziós analízis alapján a sikeres cardioversiót követő antiarrhythmias gyógyszerhasználat, az 39 cm/s-nál nagyobb BPF anterograd csúcsáramlási sebesség, valamint a 45 mm-nél kisebb bal pitvari átmérő jelezte előre a sinusrhythmus hosszú távú megtartását. Többváltozós logisztikus regressziós analízis során a preventív antiarrhythmias kezelés és a 39 cm/s-nál nagyobb BPF anterograd csúcsáramlási sebesség volt a sinus-



3. ábra: A Kaplan–Meier-féle gőrbék a sinusrhythmust megtartó betegek becsült arányát mutatják a 39 cm/s-nál nagyobb illetve kisebb bal pitvari fülcs csúcsáramlási sebességű betegcsoportokban. A sinusrhythmust megtartók aránya szignifikánsan magasabb a 39 cm/s-nál nagyobb fülcsáramlási sebesség csoportban (77% vs. 37% p < 0,001).

4. táblázat: A sinusrhythmus egyéves megtartásának prediktorai logisztikus regressziós analízis kapcsán

Univariáns prediktorok	p-érték	OR (95% CI)
Bal pitvar parasternalis átmérő < 45 mm	< 0,05	3,1 (1,0–9,2)
Preventív antiarrhythmias kezelés az utánkövetés során	< 0,01	5,2 (1,8–14,8)
BPF anterograd csúcsáramlási sebesség > 39 cm/s	< 0,01	5,4 (3,2–41,8)
Multivariáns prediktorok		
Preventív antiarrhythmias kezelés az utánkövetés során	< 0,01	5,2 (1,7–16,1)
BPF anterograd csúcsáramlási sebesség > 39 cm/s	< 0,01	5,4 (1,8–16,2)

BPF = bal pitvari fülcs

rhythmus egyéves fenntartásának független prediktora (4. táblázat).

Megbeszélés

Vizsgálati eredményeink alapján a cardioversio előtti TEE kapcsán mért bal pitvari fülcsé áramlás hasznos információt nyújt mind a cardioversio kimenetelére, mind a sikeres cardioversiót követő sinusrhythmus megtartására vonatkozóan.

Összehasonlítás a korábban megjelent tanulmányok eredményeivel

A BPF anterograd áramlási csúcssebesség átlaga pitvarfibrillációban szenvedő betegekben széles spektrumot mutat. A BPF megtartott kontraktilis funkciója esetén a sebességek a sinusrhythmusban megfigyelttel azonos értékűek lehetnek, míg a fülcsé mechanikus paralizise kapcsán pulzus Dopplerrel sebesség nem észlelhető, vagy csak nagyon alacsony sebességérték mérhető (14). *Mitusch és munkatársai* 93 pitvarfibrillációban szenvedő beteg vizsgálata kapcsán a sikeres konverzió átesett betegekben szignifikánsan magasabb BPF áramlási sebességeket mértek, mint a sikertelen cardioversió csoportban (16). Ebben a vizsgálatban azonban egyévnél régebb óta pitvarfibrillációban szenvedő betegeket is bevontak, valamint a betegek egy részénél a BPF-áramlást a sinusrhythmus helyreállítását követően mérték meg, mely metodológialag heterogén tanulmányt eredményezett.

Tabata és munkatársai a mi eredményeinkhez hasonló következtetésre jutottak a praecardioversió BPF-áramlás és a cardioversio kimenetele közötti összefüggés vizsgálatakor, ők azonban csak 26 beteget vontak be a vizsgálatba, mely csökkentette a eredmények értékét (25). *Perez és munkatársai* 82 olyan beteget vizsgáltak a cardioversio előtt, akiknél a nem valvularis pitvarfibrilláció 6 hónapnál rövidebb ideje állt fenn (19). Tanulmányukban a BPF áramlási sebesség sem a cardioversio kimenetelére, sem a sinusrhythmus 1 éves megtartására vonatkozóan nem volt prediktív, azonban a sikertelen csoport kis betegszáma ($n = 7$) az eredményt statisztikai okok miatt számottevően gyengítette. Egy másik tanulmányban *Verhorst és munkatársai* 62 pitvarfibrillációban szenvedő beteg vizsgálata kapcsán a BPF anterograd áramlási sebességet magasabbnak találták a sikeres cardioversió csoportban, de a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (28). Ugyanebben a vizsgálatban a BPF-áramlás viszont prediktívnek bizonyult a sinusrhythmus hosszú távú fenntartására vonatkozóan. *Omran és munkatársai* 38 sikeres, intracardialis cardioversión átesett beteg echokardiográfiai adatainak analízise kapcsán szignifikáns különbséget észleltek a BPF anterograd áramlási sebességében a sinusrhythmust 6 hónapig megtartó és a pitvarfibrillációba visszaeső betegek között (17).

Ezek alapján eredményeink a korábbi vizsgálatokkal tehát összhangban vannak. A viszonylag nagy

esetszámnak köszönhetően tudtuk kimutatni a BPF-áramlás független és additív prognosztikus értékét mind a cardioversio kimenetelére, mind a sinusrhythmus megtartására vonatkozóan.

A tanulmányt korlátozó tényezők

A betegcsoport heterogénnek tűnhet a cardioversio módjának és a gyógyszeres konverzió típusának vonatkozásában, azonban ezek a kezelési módok reprezentálják a mindennapi kórházi és klinikai kezelési gyakorlatot. A vizsgálat eredményei ezért megalapozottan vonatkoztathatóak azon nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegekre, akiknél az arrhythmia kevesebb, mint egy éve áll fenn. Következtetéseink nem feltétlenül alkalmazhatóak olyan új cardioversió módszerek eredményességének megbecslésére sem, mint a bifázisos vagy intracardialis cardioversio. A sikeres cardioversiót követő antiarrhythmiás kezelés nem volt standardizálva tanulmányunkban, ami az eredményeket esetlegesen befolyásolhatta.

A BPF kétdimenziós területeit nem elemeztük, mert korábbi tanulmányokban jelentős interobszerver variabilitást tapasztaltak e struktúra vizsgálatakor, valószínűsíthetően a fülcsé bonyolult, 3 dimenziós térbeli struktúrája miatt (1, 20). Ezzel ellentétben a BPF funkciója TEE kapcsán pulzatilis Dopplerrel egyszerűen és jól reprodukálhatóan mérhető (1).

A lehetséges kapcsolat a bal pitvari fülcsé mechanikája és a cardioversio rövid, illetve hosszú távú sikeressége között

Krónikus nem valvularis pitvarfibrillációban mind a pitvarokban, mind a fülcsében az eltelt idővel arányos mértékű strukturális és szövettani remodelling észlelhető (üregi dilatáció, myofibrillumok számának csökkenése, sarcoplasmaticus reticulum fragmentációja, myocyta hypertrophia, glikogén- és kötőszöveti kollagén szaporulat) (2, 5, 7, 8, 18, 23). Ezek a degeneratív szöveti változások a pitvari repolarizáció inhomogenitáshoz és az ingerületvezetés lassulásához vezetnek, melyek jelentős komponensei a pitvarfibrilláció kialakulásának és fenntartásának (18, 30). A kontraktilis elemek egyidejű degenerációja a fülcsé mechanikus funkciójának csökkenéséhez vezethet, mely alacsony BPF-áramlás formájában detektálható pulzus Dopplerrel TEE során. Ismereteink szerint azonban a szakirodalomban még nem vizsgálták a bal pitvari fülcsé áramlás és a fülcsé szövettani elváltozásai közötti összefüggést pitvarfibrillációban szenvedő betegeknél.

Következtetés

A pitvarfibrillációban szenvedő betegek cardioversiója előtti TEE kapcsán mért BPF-áramlás más klinikai és echokardiográfiai paraméterektől függetlenül jelzi előre a cardioversio rövid és hosszú távú

kimenetelét. Ez az információ segítséget nyújthat a nem valvularis eredetű pitvarfibrillációban szenvedő betegek kezelésének megválasztásához.

IRODALOM: 1. Agmon, Y., Khandheria, B. K., Gentile F. és mtsai: Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, 1867-1877. – 2. Aime-Sempe, C., Folliguet, T., Rucker-Martin, C. és mtsai: Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 34, 1577-1586. – 3. Brodsky, M. A., Allen, B. J., Capparelli E. V. és mtsai: Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am. J. Cardiol.*, 1989, 63, 1065-1068. – 4. Daniel, W., Nellens, U., Schröder E. és mtsai: Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: an indicator for an increased thromboembolic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1988, 11, 1204-1211. – 5. Davies, M. J., Pomerance, A.: Pathology of atrial fibrillation in man. *Br. Heart. J.*, 1972, 34, 520-525. – 6. Dittrich, H. C., Erickson, J. S., Schneiderman, T. és mtsai: Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 1989, 63, 193-197. – 7. Ernst, G., Stollberger, C., Abzieher, F. és mtsai: Morphology of the left atrial appendage. *Anat. Rec.*, 1995, 242, 553-561. – 8. Falk, R. H.: Etiology and complications of atrial fibrillation: insights from pathology studies. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 82, 10N-17N. – 9. Flaker, G. C., Fletcher, K. A., Rothbart, R. M. és mtsai: Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. Am. J. Cardiol.*, 1995, 76, 355-358. – 10. Henry, W. L., Morganroth, J., Pearlman, A. S. és mtsai: Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation*, 1976, 53, 273-279. – 11. Kamp, O., Verhorst, P. M., Welling, R. C. és mtsai: Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart. J.*, 1999, 20, 979-985. – 12. Klein, A. L., Murray, D. R., Grimm, R. A.: Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, 37, 691-704. – 13. Lengyel, M., Temesvári, A.: Clinical use of biplane transesophageal echocardiography. *Orv. Hetil.*, 1992, 133, 1029-1035. – 14. Li, Y. H., Lai, L. P., Shyu, K. G. és mtsai: Clinical implications of left atrial appendage flow patterns in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest*, 1994, 105, 748-752. – 15. Manning, W. J., Silverman, D. L., Gordon, S. P. és mtsai: Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *New. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 750-755. – 16. Mitusch, R., Garbe, M., Schmucker, G. és mtsai: Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 75, 944-947. – 17. Omran, H., Jung, W., Schimpf, R. és mtsai: Echocardiographic parameters for predicting maintenance of sinus rhythm after internal atrial defibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 1998, 81, 1446-1449. – 18. Pandozi, C., Santini, M.: Update on atrial remodelling owing to rate. Does atrial fibrillation always „beget” atrial fibrillation? *Eur. Heart. J.*, 2001, 22, 541-553. – 19. Perez, Y., Duval, A. M., Carville, C. és mtsai: Is left atrial appendage flow a predictor for outcome of cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation? A transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Am. Heart. J.*, 1997, 134, 745-751. – 20. Pollick, C., Taylor, D.: Assessment of left atrial appendage function by transoesophageal echocardiography: implications for the development of thrombus. *Circulation*, 1991, 84, 223-231. – 21. Rusznák, M., Hadházy, C., Koháry, E. és mtsai: The frequency of left atrial spontaneous echo contrast and its clinical significance in mitral valve insufficiency. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 2679-2681. – 22. Sahn, D. J., DeMaria, A., Kisslo, J. és mtsai: A Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 1978, 58, 1072-1083. – 23. Shirani, J., Alaeddini J.: Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: Implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovasc. Pathol.*, 2000, 9, 95-101. – 24. Singh, S., Zoble, R. G., Yellen, L. és mtsai: Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation*, 2000, 102, 2385-2390. – 25.

Tabata, T., Oki, T., Iuchi, A. és mtsai: Evaluation of left atrial appendage function by measurement of changes in flow velocity patterns after electrical cardioversion in patients with isolated atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 79, 615-620. – 26. Tracy, C. M., Akhtar, M., DiMarco, J. P. és mtsai: American College of Cardiology/American Heart Association clinical competence statement on invasive electrophysiology studies, catheter ablation, and cardioversion. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on clinical competence. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 1725-1736. – 27. Van Gelder, I. C., Crijns, H. J., Van Gilst, W. H. és mtsai: Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am. J. Cardiol.*, 1991, 68, 41-46. – 28. Verhorst, P. M., Kamp, O., Welling, R. C. és mtsai: Transesophageal echocardiographic predictors for maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 79, 1355-1359. – 29. Yoshida, K., Yoshikawa, J., Yamaura, Y. és mtsai: Assessment of mitral regurgitation by biplane transesophageal color Doppler flow mapping. *Circulation*, 1990, 82, 1121-1126. – 30. Zipes, D. P.: Specific arrhythmias: Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiological considerations. In *Heart Disease*. 5th edition. Szerk.: Braunwald E. WB Saunders Kiadó, Philadelphia, 1997, 548-592. old.

(Pálkás Attila dr., Szeged, Korányi fasor 6. 6720
e-mail: palinkasa@hotmail.com)

Opel Astra Viva Plusz
légkondicionálással
2 799 000 Ft-tól!*



Az Astra Viva Plusz a kellemes autózás élményét nyújtja Önnek. Az Astra kategóriateremtő utazási komfortján túl légkondicionáló, dupla légszák, és központi zár gondoskodik a bentülők kényelméről.
Astra Viva Plusz már 2 799 000 Ft-tól!

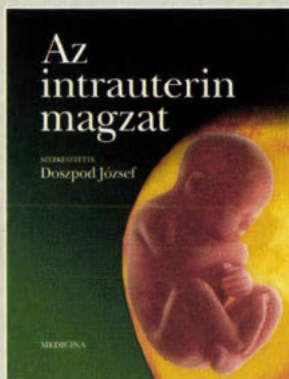
Opel. Jó ötletek – jobb autók.

További részletek márkakereskedésünkben.*Induló ár: 1.2 motor, 3-ajtós modell. Az akció meghosszabbítva augusztus 31-ig. A képen látható modell felszereltsége eltér a Viva Plusz modellétől. Fogyasztás (vegyes): 6,2 l/100km, CO₂: 149 g/km. Két doboz hűtött alkoholfmentes Buckler sörrel ajándékozzuk meg a 2002. augusztus 1. és szeptember 30. között átadásra kerülő modellek tulajdonosait.

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

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Az intrauterin magzat Szerkesztette: Doszpod József

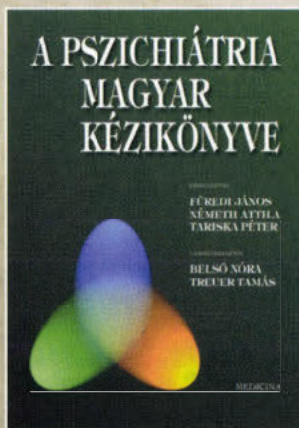
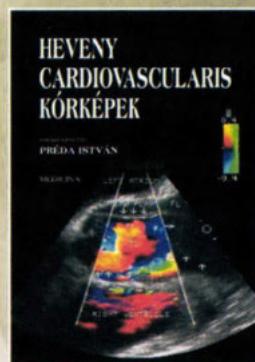
A könyv állat-experimentális vizsgálatokkal kezdődik – az intrauterin hypoxia mechanizmusának tisztázása céljából –, ezt a magzat fiziológiás fejlődésével foglalkozó fejezetek követik. A szerzők bemutatják a modern intrauterin magzati diagnosztikát, tárgyalják a fejlődő magzat organogenezisével összefüggő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

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

Heveny cardiovascularis kórképek Szerkesztette: Préda István

A heveny kardiológiai katasztrófák patogenezisének rövid tárgyalása mellett kiemelten foglalkoznak a szerzők az egyes betegségszoptok 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 hypertóniás 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: 3600 Ft



A pszichiátria magyar kézikönyve Szerkesztette: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter Második, átdolgozott és bővített kiadás

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

Afrikában felnőtt egyének – hosszabb európai tartózkodást követően – hazautazáskor fellépő maláriája

Dobi Sándor dr. és Ali Abdurahmann dr.

Fővárosi Szent László Kórház, Trópusi Betegségek Osztálya, Budapest
(osztályvezető főorvos 1992–1996: Dobi Sándor dr.)*

A szerzők megfigyelése szerint az Afrikában felnőtt személyek – ha több évet eltöltenek Európában és hazautaznak szülőföldjükre – ugyanúgy megbetegsznek maláriában, mint a nonimmun európai emberek, ha maláriaendemiás területre utaznak. A mérsékelt égövön több évig élő afrikaiakban kialszik a gyermekkorban megszerzett, maláriával szembeni szemiimmunitás – mivel elmaradnak az emlékeztető („booster”) hatású szúnyogcsípések. Ezért a több évig mérsékelt égövön élő afrikaiaknak – ha hazautaznak – ugyanolyan kemoprofilaxisra és egyéb malária elleni rendszabályra van szükségük, mint az európaiaknak. Az ilyen maláriában megbetegedett afrikaiak gyakran súlyos kórformában szenvednek, s igen erőlyes – gyakran intenzív osztályos – kezelésre is szorulnak.

Kulcsszavak: malária, trópusi malária, szemiimmunitás, immunitáskialvás, maláriaprofilaxis, malária kezelése

Malaria of african indigenous people after retuning home from European residence. According to the authors experiences African indigenous people can fall ill with malaria the same manner as the non-immune Europeans returning home after European residence. If the Africans live for many years in temperate country, their semi-immune status against malaria have gained in childhood dies away because of the mosquito bites do not happen in Europe. Therefore Africans who have lived for many years in temperate zone, need the same chemoprofilaxis and measures against malaria as the Europeans do if they return home. If these Africans fall ill with malaria, the illness can appear in severe form and they need firm antimalaric treatment even in an intensive care unit.

Key words: malaria, tropical malaria, semi-immune status, burn out of semi-immune status, profilaxis of malaria, treatment of malaria

A malária egy vér által terjedő, protozoon/parazita-fertőzés, amit emberről emberre nőstény *Anopheles szúnyogok* visznek át elsősorban a trópusi és a fejlődő országok területén. A gazdasági és politikai instabilitás következtében ezeken a területeken a malária újra előretörőben van, s világszerte évente 280 millió előfordulással kell számolni (4).

A mérsékelt égövön praktizáló orvosoknak általában nincs megfelelő gyakorlatuk a maláriás kórképek felismerésében, ami gyakran influenzás fertőzésnek vagy akár gastrointestinalis megbetegedésnek tűnik előttük. Az Egyesült Királyságban az utóbbi 10 évben az akut influenzának tulajdonított halálozás után végzett boncolások 1500 esetben maláriának bizonyultak (1).

Bár elvétve előfordul, hogy majommalária megfertőz embert is, a humán maláriák kórokozói négy fajba tartoznak. Ezek a *Plasmodium vivax*, amely világszerte elterjedt; a *Plasmodium falciparum* (= malig-

nus, trópusi malária), amely ugyancsak világszerte elterjedt, jelentős halálozással; a *Plasmodium ovale* Nyugat-Afrikában ismert, viszonylag ritka megbetegedést okoz, valamint a *Plasmodium malariae*, amely szintén világszerte elterjedt és évekig lappanghat a szervezetben.

A malária elleni immunvédekezés minden részletében még ma sem ismert. A trópusi, malignus maláriás területeken igen nagy a csecsemő- és gyermekhalálozás. Az a személy, aki a gyerekkori, illetve ismételt *Plasmodium falciparum* okozta megbetegedéseket túléli, a későbbi fertőzések után csak igen enyhe lefolyású vagy tünetmentes megbetegedéssel reagál. Ezt nevezik szemiimmunitásnak, ami megakadályozza a malária fatális kimenetelét. Ha a nem endemiás területen élők – például európai lakosok – odautaznak, ahol a *Plasmodium falciparum* endemiás, olyan súlyos, például cerebrális maláriában betegedhetnek meg, amely számukra végzetes kimenetelű lehet. Ezért kapta Nyugat-Afrika a történelem folyamán a „white man's grave” elnevezést. Az endemiás területen kifejlődő szemiimmunitás életfogytig tart, ha az illető nem hagyja el a maláriás szúnyogokkal fertőzött területet, s ott rendszeresen megkapja az emlékeztető („booster”) szúnyogcsípésekkel a malá-

* A Fővárosi Szent László Kórházban önálló Trópusi Betegségek Osztálya csak 1992-től 1996-ig volt; Dobi Sándor dr., jelenlegi munkahelye az Igazságügyi Megfigyelő és Elmegyógyító Intézet. Ali Abdurahmann dr., munkahelye a Fővárosi Szent László Kórház V. sz. Belgyógyászati Osztálya.

1. táblázat: Szülőföldjükön újra maláriát aquirált személyek (Fővárosi Szent László Kórház adatai, 1992–1996)

Név/ életkor (év)	Ország Profilaxis	Ott-tartózkodás ideje (nap)	Magyarországon tartózkodás ideje (év)	Kimutatott plasmodium	Terápia
1., 32 éves	Nigéria/PR: Ø	30	5	<i>Pl. falciparum</i>	mefloquin + supportiv
2., 39 éves	Nigéria/PR: Ø	14	18	<i>Pl. falciparum</i>	mefloquin
3., 22 éves	Jemen/PR: Ø	30	2	?	mefloquin (ex juvantibus)
4., 28 éves	Kongó/PR: Ø	30	4	<i>Pl. falciparum</i>	mefloquin + supportiv

PR = profilaxis

riaantigéneket, amelyek fenntartják az immunké-
szültségi állapotot. A protektív immunitás azonban
rohamosan csökken, ha a személy elhagyja az endé-
miás területet.

A súlyos maláriában megbetegedettek közül több
mint 10 000 évente azoknak a száma, akik malária-
endémiás területéről származnak és hosszabb távollét
után oda visszatavazva betegszenek meg (12, 15, 17).
Több olyan esetről van tudomásunk, hogy az Afriká-
ba hazautazott személyek szülőföldjükön súlyosan
megbetegedtek maláriában, s ott kórházi kezelésre is
szorultak.

Betegismertetés

A Fővárosi Szent László Kórház Trópusi Betegségek Osztá-
lyán 1992-től 1996-ig maláriával kezelt betegek között
négy olyan eset is volt, amikor az utazó Magyarországra
betegesen érkezett vissza, vagy itthon hamarosan kitört raj-
ta a betegség (1. táblázat).

1. 32 éves nigériai férfi, aki öt éve tanult Magyarorszá-
gon, 30 napot töltött otthon, s az ott-tartózkodás utolsó
három napján magas láz, diffúz hasi fájdalom, diarrhoea,
fejfájás, elesettség lépett fel, ebben az állapotban utazott
vissza Magyarországra. 40 °C lázzal, subictericusan, hepa-
tosplenomegaliával, igen elesett állapotban vettük fel. Vér
vastagcsepp és kenet vizsgálata *Plasmodium falciparum*-ot
igazolt. Mefloquin kezelés, folyadék-, elektrolitpótlás,
egyéb szupportív kezelés mellett meggyógyult, parasitaem-
iája megszűnt.

2. 39 éves, 18 éve Magyarországon élő és dolgozó nigé-
riai férfi 14 napra utazott haza. Visszatavazása után hama-
rosan lázas lett, hasmenés kíséretében. Egyhetes lázas pe-
riódus után vettük fel osztályunkra, nála is *Plasmodium fal-*
ciparum parasitaemia igazolódott, s mefloquin kezelésre
gyógyult.

3. A. jemeni 22 éves, hazánkban tanuló diák volt. Két-
éves magyarországi tartózkodás után utazott haza vakáci-
óra, egy hónapot töltött otthon. Visszatavazása után hama-
rosan lázas lett, ízületi fájdalmak, hányás, diffúz hasi fáj-
dalmak kíséretében. Vérkenet- és vastagcseppvizsgálat ne-
gatív volt. Egyéb belgyógyászati eltérést nem találtunk, ex
juvantibus mefloquin kezelést végezve állapota ren-
deződött. Így az ő esetét is újra megkapott maláriának
minősítettük, feltételezve, hogy a csak kétéves magyaror-
szági tartózkodás alatt a szemiimmunitás nem teljesen
hunyt ki, s ez okozhatta, hogy nem volt a vérkenetben ki-
mutatható plasmodium, hasonlóan a trópusi splenomega-
lia szindrómában ismertekkel (3).

4. 28 éves kongói állampolgár, 4 éve tartózkodott Ma-
gyarországon, 30 napra látogatott haza. Visszatérése után
39,5 °C hőmérséklettel került osztályunkra. *Plasmodium*
falciparum parasitaemia igazolódott, mefloquin adagolás és

intravénás folyadék- és elektrolitpótlás után gyógyult.

Az itt bemutatott betegek minden esetben részletes
belgyógyászati, laboratóriumi, mikrobiológiai (HIV szero-
lógia is) vizsgálaton estek át, így a lázas betegség egyéb
okát ki tudtuk zárni. Mind a négy esetben jellemző volt,
hogy a páciensek hazautazva – bízván abban, hogy előéle-
tükben többször átestek maláriás megbetegedésen és ak-
kor az egyre enyhébb formában jelentkezett – nem alkal-
maztak kemoprofilaxist és nem védekeztek a szúnyogcsí-
pek ellen sem.

Megbeszélés

A maláriával szemben a fertőzés kezdetén IgM, majd
IgG₂-es osztályú antitestek képződnek, de ezek ma-
gukban nem képesek az egyént megvédeni az újabb
attak ellen (2). Hypergamma-globulinaemia jön lét-
re, de emellett sejt által közvetített immunválasz is
kifejlődik, gamma- és delta-T-sejt-proliferáció lép fel
(8), a phagocytaktivitás fokozódik, monocyták,
macrophagok és microphagok aktivizálódnak, foko-
zódik az intracellularis killing képesség (10, 13).
Megfigyelték, hogy a HLA-B53-as hisztokompatibi-
litási csoportba tartozóknak természetes, nem speci-
fikus védettségük van maláriával szemben (7). Az
endémiás területen élők között gyakori a tünetmen-
tes parasitaemia is (14). A szemiimmunitás állapotá-
ban lévő személyek nincsenek tudatában annak,
hogy a keservesen megszerzett malária elleni védett-
ségük rohamosan megszűnik, ha elhagyják az endé-
miás területet, s visszatavazva általában nem alkal-
maznak kemoprofilaxist (15). Bemutatott betegek
is kemoprofilaxis alkalmazása nélkül tartózkodtak
szülőhazájukban.

Eseteinket is megfontolva azt a következtetést
vontuk le, hogy a több évig mérsékelt égövön élő,
maláriaendémiás területéről származó egyéneknek,
ha hazautaznak, ugyanolyan kemoprofilaxisra van
szükségük, mint a non-immun európaiaknak. Azaz
„benignus” malária (*Pl. vivax*, *Pl. ovale* és *Pl. malariae*)
megelőzésére még mindig a chloroquin (= Delagil
néven van Magyarországon forgalomban) a legjobb,
dózisa hetente 2 tbl. = 300 mg, már a kiutazás előtti
héten be kell venni az első adagot, és hazatérés után
még négy hétig folytatni kell az adagolást. Másik
ajánlott szer a proguanil (= Paludrin, Magyarorszá-
gon nincs forgalomban), dózisa 2 tbl. = 200 mg na-
ponta, ezt is a kiutazás előtt egy héttel és hazatérés
után még négy hétig is kell adagolni. *Plasmodium fal-*
ciparum elleni védekezésre manapság leginkább a

mefloquint (= Lariam, Magyarországon kapható) érdemes adni, hetente 1 tablettát = 250 mg, s ezt is kiutazás előtt egy héttel és utána négy hétig még szedni kell. A Thaiföld–Kambodzsa határán lévő rezisztens *Pl. falciparum* ellen naponta 100 mg doxycyclin adása hatásos (16).

Ha a „kialudt” szemiimmunitású személyek megbetegszenek maláriában, ugyanolyan erélyes antimaláriás kezelésre van szükségük, mint a mérsékelt égövi, immunvédelemmel nem rendelkező populációnak. Azaz a „benignus” maláriák esetében – bár már itt is írtak le gyógyszerrezisztenciát – még mindig a legbeváltabb terápiás eszköz a chloroquin, amiből 600 mg-ot (= 4 tbl.) kell először beadni, majd 6 óra múlva 300 mg-ot (= 2 tbl.), s a következő két napon naponta 2-2 tablettát, ez összesen 10 tablettát (= 1500 mg). Ez egy komplett gyógyító adag. A terápiát a láz megszűnte után folytatni kell napi 15 mg primaquin (= 8-aminochonolin) adagolásával két hétig, a májban „alvó” alakok ellen, különben recidívával kell számolni. *Falciparum* malária esetén – ha nem rezisztens a törzs – a fenti chloroquin kezelés a javasolt séma. A valóságban azonban a *falciparum*-törzsek döntő többsége chloroquinra rezisztens, ezért más terápia szükséges, ilyen a Fansidar (= sulphadoxin + pirimethamin), amelyből a terápiás dózis egyszer 3 tablettát. Fansidarrezisztencia is létezik azonban. A mefloquin (= Lariam) terápiás adagja 1250 mg/nap, azaz egyszeri adagban 15 mg bázis/kg, vagy osztott adagban 25 mg bázis/kg. Ez azt jelenti, hogy 60 kg-os testsúlyra számítva 900 vagy 1500 mg a napi adag. A mefloquinnek azonban igen kifejezett gastrointestinalis mellékhatása van, azaz kifejezett gyomorfájdalmat okozó és hányást provokáló hatása van. A napi dózis egyszerre való bevétele így szinte kivihetetlen feladatot jelent. (Volt olyan betegünk, aki minden egyes próbálkozás után kihányta az osztott adagot is, így kénytelenek voltunk parenteralisan bevitt chloroquinval és doxycyclinnel kezelni.) A gyakorlat az, amit a WHO is javasol, hogy osztott adagban kell megpróbálni a napi dózis bevitelét, például kezdve 3 tablettával, majd 8 óránként 2-t, illetve 1-et beadni. Ha a beteg testsúlya megkívánja, lehet az adag 3–2–2 tablettát is. Lariammal való sikertelenség esetén vagy helyett kinin adása ajánlott. Hazánkban azonban kininkészítmény nincs forgalomban a gyógyszertárakban, de magisztrálisan előállítható megfelelő gyógyszer. A Fővárosi Szent László Kórház Gyógyszertára például 300 mg-os kapszulában készíti el. A kinin (= chinin sulphat) dózisa 8 mg bázis/kg, azaz napi háromszor 600 mg hét napig adagolva. Újabban megjelentek egyéb készítmények is, artesunatszarmazékok, atovaquone stb., valamint a clindamycinről is kiderült, hogy antimaláriás hatással is rendelkezik (5, 9, 19).

Gyerekeknek a fenti készítmények redukált dózisa adható, 1 év alatt 1/8–1/6; 1–4 év között 1/4–1/3; 5–8 év között 3/8–1/2; 9–12 év között 1/2–2/3 dózisban, 13 év felett felnőtt dózisban (18).

Súlyos, például cereбрális maláriában intravénás kinin adása (1800–2000 mg/24 óra) szükséges, azonkívül intenzív osztályos ápolás, monitorozás, légútbiztosítás, folyadékháztartás, elektrolit-, vércukorszint egyensúlyban tartása, sz.e. resuscitatio végzése jön szóba. Phenobarbitural vagy diazepam adható. Nem adható corticosteroid, antireumaticum, invert cukor, dextran, adrenalin, heparin, prostacyclin, hyperbarikus oxigén, cyclosporin (6).

Ezen közleményünkkel is szeretnénk felhívni az orvosok figyelmét arra, hogy a malária ma is komolyan veendő betegség, és a mai közlekedési (légi) viszonyok között a magyar orvosok is szembe találhatják magukat ilyen diagnosztikus és terápiás problémákkal.

IRODALOM: 1. Berencsi Gy.: szóbeli közlés, 2000. – 2. Bouharoun-Tayoun, H., Druilhe, P.: Plasmodium falciparum malaria: evidence for an isotype imbalance which may be responsible for delayed acquisition of protective immunity. *J. Clin. Microbiol.*, 1992, 60, 1473-1481. – 3. Bryceson, A. D. M., Fleury, A. F., Edington, G. M.: Splenomegaly in northern Nigeria. *Acta Trop.*, 1976, 33, 185-214. – 4. Centers for Disease Control: Health Information for International Travel. Government Printing Office, Washington DC, 1994. – 5. Dobi S.: Ismeretlen tájak, ismeretlen betegségek. *Gyógyszer Piac*, 1997, 5, 29-33. – 6. Gilles, H. M.: Management of severe and complicated malaria. *World Health Organisation*, Geneva, 1991, 11-15. old. – 7. Hill, A. V. S., Elvin, J., Willis, A. C. és mtsai: Molecular analysis of an HLA disease association: HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature*, 1992, 360, 434-439. – 8. Ho, M., Webster, H. K., Tongtawe, P. és mtsai: Increased gamma/delta T cells in acute falciparum malaria. *Immunol. Lett.*, 1990, 25, 139-142. – 9. Kremsner, P. G., Zotter, G. M., Feldweir, H. és mtsai: A comparative trial of three regimens for treating uncomplicated falciparum malaria in Acre, Brasil. *J. Infect. Dis.*, 1988, 38, 1368-1371. – 10. Lee, S. H., Looareesuwan, S., Wattanagoon, Y. és mtsai: Antibody dependent red cell removal during *P. falciparum* malaria: the clearance of red cells sensitized with IgG anti-D. *Br. J. Haematol.*, 1989, 3, 396-402. – 11. Looareesuwan, S., Ho, M., Wattanagoon, Y. és mtsai: Dynamic alterations in splenic function in falciparum malaria. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, 676-679. – 12. Mutombo maláriája. *Magyar Nemzet*, 2000, LXIII, 19. – 13. Nnalue, N. A., Friedman, M. J.: Evidence for a neutrophil-mediated protective response in malaria. *Parasite Immunol.*, 1988, 10, 47-58. – 14. Silant, K., White, N. J.: The relationship of stage of parasite development to prognosis in falciparum malaria. *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1993, 87, 436-443. – 15. White, N. J., Jong, E. C.: Malaria diagnosis and treatment. In *The Travel and Tropic Medicine Manual*. Szerk.: Jong, E. C., McMullen, R. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1995, 189-202. old. – 16. White, N. J.: Malaria. In *Manson's Tropical Diseases*. Szerk.: Cook, G. C. W. B. Saunders Co., London, 1996, 1146-1147. old. – 17. *World Health Organisation*: Management of noncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travelers. WHO (MAL) Geneva, 1996, 1075. old. – 18. *World Health Organisation*: International Travel and Health, Geneva, 1997, 77-79. old. – 19. *World Health Organisation*: International Travel and Health, Geneva, 1997, 79-84. old.

(Dobi Sándor dr., Budapest, Dombtető u. 2. 1108)

„A kutató tudja, mi a csalódás, tudja, hány hónapon keresztül dolgozott rossz irányban, és ismeri a kudarckokat. De a kudarckok hasznosak is, mert ha helyesen elemzi őket az ember, sikerre vezethetnek.”

Alexander Fleming

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 presztízavesztés). 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

Reichel • Groza-Nolte **Fizioterápia**

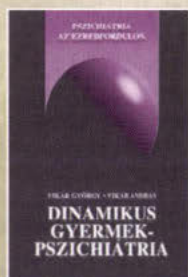
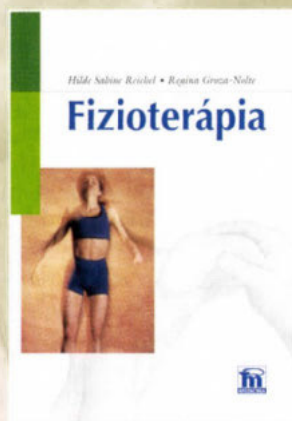
Fordította: Cholnoky Péter

A könyv első része az elméleti alapokat tárgyalja, részletesen ismerteti a mozgás fizikai alapjait. Külön fejezetet szentelnek a szerzők a fizioterápiás vizsgálatnak, kitérnek az észleltekre rendszerezésére, a korszerű mérési eljárásokra, valamint a Janda-féle izomerő-vizsgálat leírására. Minden fejezet végén kérdések, feladatok találhatóak, 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



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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

Első trimeszterből származó humán placentabolyhokból nyert cytotrophoblastsejtek: izolálás, jellemzés, tenyésztés és alkalmazás a kutatásban

Szőny Barnabás József dr.¹, Hegedűs Katalin², Bata Zsuzsanna dr.³, Kemény Lajos dr.³, Bártfai György dr.⁴, Dobozy Attila dr.³, Pál Attila dr.⁴, Kovács László dr.⁴ és Pusztai Rozália dr.²

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Kórélettani Intézet (igazgató: Szabó Gyula dr.)¹
Orvosi Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Mándi Yvette dr.)²
Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Dobozy Attila dr.)³
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Pál Attila dr.)⁴

Bevezetés: Az implantáció és a placentáció lényegesen befolyásolják a terhesség kimenetelét. E két fejlődésbiológiai szempontból kiemelkedő fontosságú folyamat sikeressége nagymértékben függ a trophoblastsejtek differenciálódásától, invazív képességtől, valamint ezen sejtek és az anyai immunrendszer közötti kölcsönhatásoktól. Endokrin és anyagcsere-folyamatokban játszott szerepük révén, valamint a transzplacentaris fertőzésekkel szembeni védekezés részeként a trophoblastsejtek befolyásolják az embrió és későbbiekben a magzat adekvát méhen belüli fejlődését. **Célkitűzés:** A szerzők kevert (villosus és extravillosus) cytotrophoblastsejt-populáció izolálásával és tenyésztésével kapcsolatos, több mint három évre visszatekintő tapasztalataikról számolnak be. **Anyag és módszer:** A sejtek izolálását első trimeszterből származó humán placentaboholyszövetből többlépcsős tripszines emésztést követő Percoll gradienst centrifugálás és humán CD45, illetve HLA-ABC és HLA-DP, -DQ, -DR ellen termelt monoklonális ellenanyag alkalmazásával immunmágneses tisztítás útján végezték. A frissen izolált és a tenyésztett sejtek jellemzése immunhisztokémia és indirekt immunfluoreszcencia segítségével történt. A sejtek jellemzését a hCG és a mátrixmetalloproteináz-termelés vizsgálata egészítette ki. **Eredmények és következtetés:** A sejtek izolálásával és tenyésztésével a szerzők olyan kísérleti modellt dolgoztak ki, amely alkalmas mind a trophoblastsejtek differenciálódásának, invazív viselkedésmódjának, endokrin funkciójának, mind az immunregulációban betöltött szerepének és a magzatot veszélyeztető transzplacentaris vírusfertőzések patomechanizmusának tanulmányozására.

Kulcsszavak: cytotrophoblast, syncytiotrophoblast, cytomegalovírus, korai humán placenta

Cytotrophoblast cells from human first-trimester placental villi: isolation, characterization, cultivation and research applications. *Introduction:* Successful implantation and placentation are essential for the normal intrauterine development of the fetus. Trophoblast cell proliferation, differentiation, invasive behaviour and interaction with the maternal immune system are known to have an impact on these processes. Trophoblast cells do not only physically anchor the developing fetus to the uterus, but they give rise to the syncytiotrophoblast. This is the principal endocrine component of the placenta, and participates in essential metabolic processes and in the defence against transplacentally transmitted infections. Therefore, placental trophoblasts play an important role in the establishment and maintenance of pregnancy. *Aim of the study:* The authors summarize their experience with the isolation, characterization and culture of cytotrophoblast cells from first-trimester human placentae. *Materials and methods:* The simultaneous preparation of highly enriched human placental trophoblast populations from first-trimester placental villi (6-12 weeks of gestation) by sequential trypsinization, Percoll gradient centrifugation, and negative selection with anti-CD45 or HLA-ABC and HLA-DP, DQ, DR immunomagnetic separation is described. Characterization of freshly isolated and cultured cytotrophoblast cells has been performed by immunohistochemistry, immunofluorescent staining, measurement of hCG production and analysis of matrix metalloproteinase production by substrate gel zymography. *Results and conclusion:* On the basis of immunohistochemical and functional data the isolated cells proved to be cytotrophoblasts. This method of isolation and cultivation should facilitate *in vitro* studies of trophoblast differentiation, invasion, endocrine function, virus interaction, and immunology.

Key words: cytotrophoblast, syncytiotrophoblast, cytomegalovirus, early human placenta

Az implantáció sikeressége nagymértékben függ a blastocysta specializált, epithel eredetű, ún. trophoblastsejtjeinek invazív viselkedésmódjától (11). Az implantáció a törzsfajlás során viszonylag későn jelent meg, és a reprodukcióban új stratégiát jelent, amely kisebb számú embrió megfelelőbb fejlődését teszi lehetővé az anyaméh által biztosított protektív környezetben. A viviparitás tagadhatatlan evolúciós előnyeit beárnyékolja azonban az embrió és az uterus fejlődésének szükségszerű összehangolódása, amely ha nem tökéletes, a terhesség nem jöhet létre. A legtöbb emlős esetében az uterus viszonylag rövid ideig képes a beágyazódó blastocystát befogadni (23). Az ezt megelőző, illetve az ezt követő időszakban a blastocystával szemben az uterus indifferens, vagy éppen ellenséges környezetként viselkedik. Az az időszak, ameddig az embrió képes beágyazódni, általában hosszabb, de erre vonatkozóan is a különböző fajoknál lényeges eltérések észlelhetők. Következésképpen az implantáció sikerességét befolyásoló tényezők egyrészt az embrió fejlődésével és a trophoblastsejtek adhéziós és invazív-degradatív képességével, másrészt az uterus funkcionális receptivitásával hozhatók összefüggésbe.

Az implantációt követő placentáció fejlődésbiológiai szempontból kiemelkedő fontosságú folyamat, melynek sikeressége lényegesen befolyásolja a terhesség kimenetelét. A placenta nemcsak fizikai értelemben kapcsolja össze az embriót az anya szervezetével, hanem endokrin, anyagcsere- és immunfolyamatokban való részvételén keresztül biztosítja az embrió és későbbiekben a magzat adekvát méhen belüli fejlődését. A placentáció sikeressége nagymértékben függ a trophoblastsejtek differenciálódásától, invazív képességétől, valamint ezen sejtek és az anyai immunrendszer közötti kölcsönhatásoktól.

Az implantációt és a placentációt érintő folyamatoknak klinikai jelentősége van. A humán terhességek egyharmada spontán vetéléssel végződik, és ezek 22%-a a terhesség megállapítását megelőző időszakban zajlik le (28). Feltételezhető, hogy a terhesség második felében jelentkező praecclampsia és méhen belüli növekedési retardáció elsősorban a korai terhességben bekövetkező kóros placentáció és a nem megfelelő immunreguláció következménye.

Az *in vitro* fertilizációs (IVF) eljárások esetén a sikertelen nidáció és a korai vetélés a szülőt és az orvost egyaránt megoldhatatlannak látszó probléma elé állítja. Az IVF-technikák jelentős fejlődése ellenére az elmúlt 20 évben a sikeres terhességek arányának növekedése a várákosztól messzemenően elmaradt (2). A születések számának folyamatos csökkenése és a népesség számának csökkenése mellett

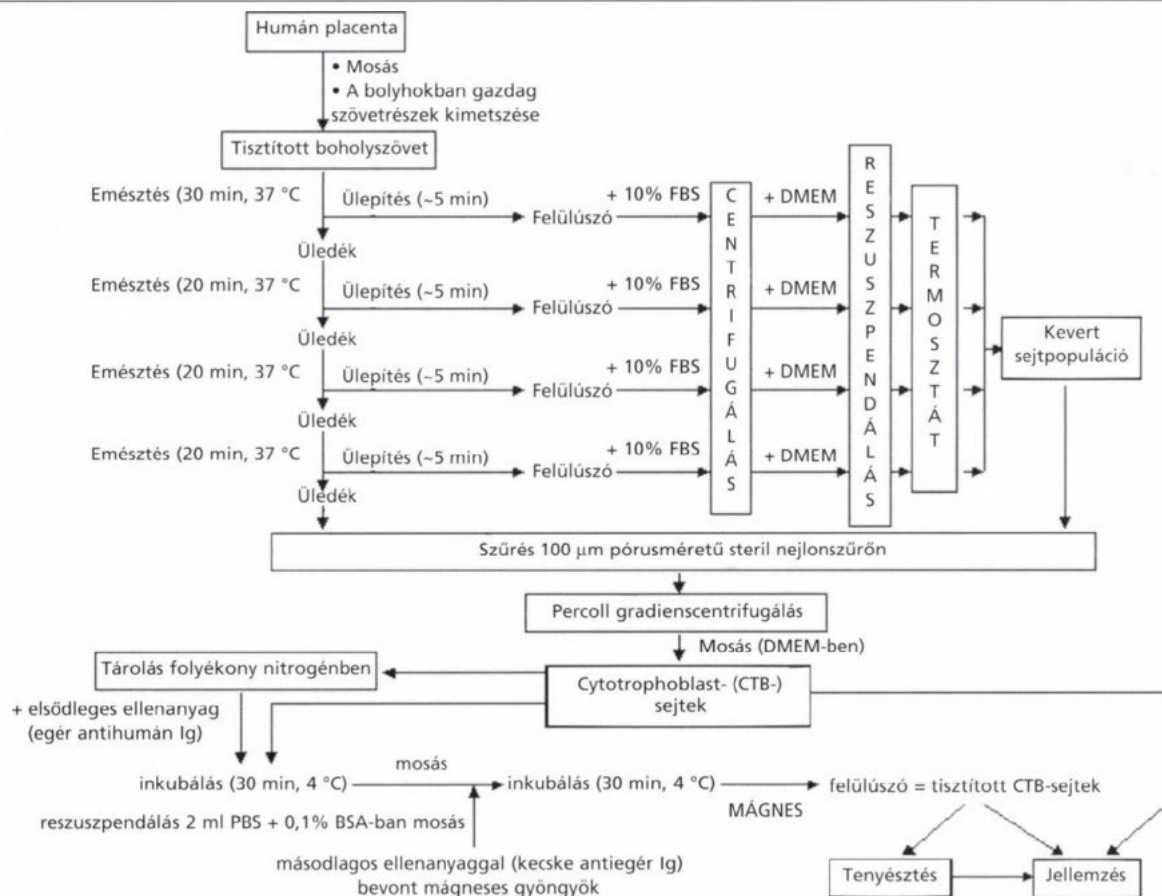
felértékelődik minden olyan törekvés, amely a sikeres terhességek számának emelkedését célozza. Az implantáció és placentáció tanulmányozása egyike ezen törekvéseknek. E két, fejlődésbiológiai szempontból kiemelkedő fontosságú folyamat közös eleme a cytotrophoblastsejtek invazív képessége, amely e sejtek megfelelő differenciálódásának függvénye. Összhangban a trophoblastsejtek komplex biológiai szerepével, célkitűzésünk egy olyan kísérleti modell kidolgozása volt, amely alkalmas mind a trophoblastsejtek differenciálódásának, invazív viselkedésmódjának, endokrin funkciójának, mind az immunregulációban betöltött szerepének és a magzatot veszélyeztető transplacentaris vírusfertőzések patomechanizmusának tanulmányozására. A nemzetközi szakirodalom számos hasonló témával foglalkozó közleményt tart számon, de hazai kutatóhelyen, legjobb tudomásunk szerint, hasonló kísérleti modell mindeddig nem került kidolgozásra. Jelen közleményünkben a cytotrophoblastsejtek izolálásával és tenyésztésével kapcsolatban szerzett, több mint 3 évre visszatekintő tapasztalatainkat kívánjuk ismertetni.

Anyag és módszer

A cytotrophoblastsejtek izolálása és tisztítása immunmágneses eljárással

A cytotrophoblastsejtek izolálását a terhesség 6–12. hetében végzett legális művi vetélés során nyert trophoblastszövetből végeztük. A sejtzoláláshoz kizárólag panaszmentes terhességekből nyert szövetet használtunk. A virológiai vizsgálatokhoz készített tenyészetek előállításához egyedi placentákból nyertük a cytotrophoblastsejteket. A cytotrophoblastsejtek izolálásának és tisztításának módszerét az 1. ábra szemlélteti. A chorionbolyhokban gazdag szövetrészeket kimetszettük, majd kalcium- és magnéziummentes, 200 U/ml penicillint és 200 µg/ml streptomycint (Sigma, St. Louis, Mo. USA) tartalmazó Hanks-féle pufferben vagy PBS-ben (pH 7,4) többször átmostuk. A tisztított boholyzövetet kisebb darabokra vágtuk, majd 37 °C-on, vízfürdőben, négylépcsős tripszines emésztésnek vetettük alá 0,25% tripszint (Sigma), 50 U/ml DNáz I-et (Sigma), 4,2 mmol/l magnézium-szulfátot (Sigma), 25 mmol/l HEPES-t (Sigma), valamint antibiotikumokat tartalmazó Hanks-féle pufferben (pH 7,4). Az első emésztés 30 percig, a további emésztések 20–20 percig tartottak. Minden egyes emésztés után, a boholyzövet néhány percig tartó ülepitését követően a sejteket tartalmazó felülúszót csőbe helyeztük és a tripszinaktivitást 10% FBS (Gibco, Karlsruhe, Németország) hozzáadásával semlegesítettük. A sejtszuspenziót 800 × g-vel 10 percig centrifugáltuk szobahőmérsékleten, majd a sejteket 25 mmol/l HEPES-t, valamint 200 U/ml penicillint és 200 mg/ml streptomycint tartalmazó DMEM-ben (Gibco) reszuspenzáltuk. Az így nyert sejtszuspenziót azonnal sejtenyésztésre alkalmas termosztátba helyeztük (37 °C, 5% CO₂, 100% relatív páratartalom). Ezzel egy időben a megmaradt boholyzövetet újabb emésztésnek vetettük alá. A tripszines emésztés során nyert négy sejtfrakciót egyesítettük, 100 µm pórusméretű steril nejlon szűrőn (Millipore, Budapest, Magyarország) átszűrtük az esetlegesen visszamaradt boholydarabok eltávolítása céljából, majd 10 per-

Rövidítések: AEC = 3-amino-9-etilkarbazol; BSA = bovin-szérumalbumin; CMV = cytomegalovírus; DMEM = Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMSO = dimetil-szulfid; DNáz I = deoxiribonukleáz I; FBS = foetalis borjúsavó; FITC = fluorescein izotiocianát; HLA = humán leukocytantigén; Ig = immunoglobulin; PBS = foszfáttal pufferolt fiziológiás sóoldat (phosphate buffered saline); SDS = nátrium-dodecil-szulfát; TBS = tris-pufferolt fiziológiás sóoldat (tris buffered saline)



cen át centrifugáltuk ($800 \times g$, szobahőmérséklet). A sejteket 2–3 ml tápfolyadékban vettünk fel és az így nyert sejt-szuszpenziót grádienscentrifugálásnak vetettük alá. A Percoll (Pharmacia Biotech, Bécs, Ausztria) grádiens *Kliman és munkatársai* (18) módszerével készítettük. A centrifugálás követően a cytotrophoblastsejtek tartalmazó frakciót ($1,048\text{--}1,062\text{ g/ml}$ sűrűségű réteg) csőbe helyeztük, és a Percoll eltávolítása céljából többször mostuk Hanks-léle pufferrel, végül a sejteket DMEM-ben reszuszpendáltuk. Az így nyert sejtpopulációt vagy azonnal, vagy folyékony nitrogénben történt tárolás után immunmágneses eljárással tisztítottuk. A $15\text{--}17 \times 10^6$ sejt/2 ml sejt-suszpenziót 100 μl humán CD45-ellenes egérintesttel (DAKO, Glostrup, Dánia) inkubáltuk 30 percen át 4°C -on, időnként rázogatva. A villosus cytotrophoblastsejtek izolálása esetén a CD45-re specifikus ellenanyagot 50–50 μl humán HLA-ABC (DAKO) és HLA-DP, DQ, DR (DAKO) ellen termelt egér immunoglobulinnal helyettesítettük. Az inkubációt követően a sejteket 0,1% BSA-t (Sigma) tartalmazó PBS-sel (pH 7,4) többször átmostuk. A hasonló módon többször átmosott, egér immunoglobulinra specifikus kecske immunoglobulinnal bevont mágneses gyöngyöket (Dynal, Oslo, Norvégia) 100 μl Dynabeads 2 ml 0,1% BSA-t tartalmazó PBS-ben) rácmértük a sejtekre, és időnként enyhén rázogatva 30 percig inkubáltuk 4°C -on. Ezt követően a CD45 vagy a HLA-ABC és HLA-DP, DQ, DR molekulát kifejező sejteket, amelyek a gyöngyökhöz kapcsolódtak, egy mágnes segítségével a cső falához rögzítettük, és a cytotrophoblastsejteket tartalmazó felülúszót új csőbe pipettáztuk. A sejteket újabb mosás után 2 ml DMEM-ben reszuszpendáltuk, majd Neubauer-kamrában megszámoltuk.

Hormonassay

Intakt humán choriongonadotropin (hCG + β hCG) mennyiségi meghatározását a sejtek felülúszójából, tízszeres hígítást követően, a WHO által rendelkezésünkre bocsátott enzim-immunanalitikai módszerrel határoztuk meg (WHO Matched Assay Reagents for the Immunoassay of Hormones). A módszer intra- és interassay variációs együtthatója 3,6%, illetve 7,2% volt. A teszt érzékenysége 2 mIU/ml volt.

Zimográfia

A sejtek által a felülúszóba szekretált metalloproteinázok aktivitását zselatinzimográfiával vizsgáltuk (4). A felülúszókat 1 mg/ml zselatint (Sigma) tartalmazó 10%-os poliakrilamid gélen, 0,1% SDS (Sigma) jelenlétében, nem redukáló körülmények között elektroforézisnek vetettük alá (50 mA, 45 perc, szobahőmérséklet). Ezt követően, az SDS eltávolítása céljából a gél 2,5% Triton X-100 (Reanal, Budapest, Magyarország) vizes oldatában mostuk hatszor 5–5 percig, majd PBS-ben háromszor 10 percig, végül egy éjszakán át inkubáltuk 37 °C-on, 0,9 mM kalcium-kloridot és magnézium-kloridot tartalmazó PBS-ben (pH 7,4). Másnap a gél Coomassie Brilliant Kék G250 25% metanol és 10% ecetsav tartalmú 0,1%-os oldatával megfestettük, majd 5% metanol és 7,5% ecetsav vizes oldatával a felesleges festéket eltávolítottuk. A módszer segítségével a molekulatömegüknek megfelelően szétválasztott enzimek az elkülönítési helyükön elbontották a zselatint, így az enzimek aktivitása külön-külön, szemikvantitatív módon a festési eljárás segítségével mérhető.

Immunhisztokémia

A terhesség első trimeszteréből származó placenta bolyhoszövetből vett mintákat ($n = 12$) Cryomatrixban (Shandon, Cheshire, Egyesült Királyság) –20 °C-on lefagyasztottuk, és kriostáttal 6 μ m vastagságú metszeteket készítettünk. A metszeteket azonnal immunhisztokémiai eljárásnak vetettük alá. A frissen izolált cytotrophoblastsejtekből ($2,5 \times 10^4$ sejt/100 μ l PBS) citocentrifugával kenetet készítettünk. A tenyésztett sejteket 0,05% tripszint tartalmazó PBS-sel a tenyésztőlemezről felszedtük, PBS-ben háromszor átmostuk és 5×10^4 sejt/100 μ l PBS-szuszpenzióból citocentrifugával kenetet készítettünk. A keneteket szárítás és 4 °C-os acetonnal történő fixálás után a festés időpontjáig mélyhűtőben (–20 °C-on) tároltuk.

A citokeratin ellenes antitestet (MN116 sz. klón, DAKO), az α_5 -integrin alegység-ellenes antitestet (CD49e, SAM1 sz. klón; Coulter, Marseille, Franciaország), az α_6 -integrin alegységre specifikus antitestet (CD49f, 4F10 sz. klón; Serotec, Kidlington, Oxford, Egyesült Királyság), a HLA-ABC epitópra specifikus ellenanyagot (W6/32 sz. klón; DAKO), a vimentinellenes antitestet (F9 sz. klón; DAKO), valamint az izotipikus kontrollként használt egér immunoglobulinokat (IgG₁, illetve IgG_{2b}; DAKO) 0,1% Triton X-100-at és 0,5% BSA-t (Sigma) tartalmazó TBS-ben (pH 7,4) hígítva 1 μ g/ml koncentrációban használtuk. A metszeteket, valamint a keneteket acetonnal fixáltuk 10 percig 4 °C-on, majd 0,1% Triton X-100-at tartalmazó TBS-ben (TBST) rehidráltuk. Ezt követően a tárgylemezeket 30 percig 4 °C-on humán IgG-vel (0,5 mg/ml PBS-ben, hőaggregálás 65 °C-on 20 percig; Jackson ImmunoResearch Laboratories Inc, West Baltimore Pike, USA) inkubáltuk, hogy a sejtfelszíni Fc-receptorokat lekössük. Ezután mintáinkat az elsődleges antitestekkel és a megfelelő kontroll antitestekkel, előzetes mosás nélkül, 1 órán át inku-

báltuk szobahőmérsékleten. Az antigén-antitest reakciót a DAKO StreptABComplex Duet kitjével hívtuk elő. Mintáinkat TBST-ben mostuk, majd biotinnal konjugált másodlagos antitesttel inkubáltuk 1 órán át, szobahőmérsékleten. Mosás után avidinnal konjugált tormaperoxidázt adtunk a rendszerhez, és a metszeteket 1 órán át, szobahőmérsékleten inkubáltuk sötétben, végül TBS-ben (pH 7,4) mostuk. A peroxidáz kromogén szubsztrátjaként AEC-t (Sigma) használtunk. Az eljárás végén a mintákat hematoxilinnel festettük.

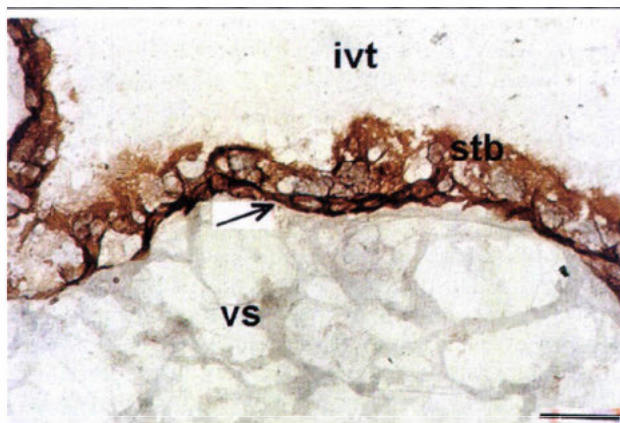
Indirekt immunfluoreszcencia

Immunfluoreszcens vizsgálataink során a sejteket mágneses szeparálás után citocentrifuga segítségével tárgylemezre centrifugáltuk. Az így nyert keneteket szárítás után –20 °C-os acetonnal fixáltuk. Egyes kísérletek során a 24 vájulatú tenyésztőlemezbe helyezett 13 mm átmérőjű kerek fedőlemezre (Menzel-Glaser) 24 órán át tartó tenyésztés során kitapadt sejteket vagy a CMV-sal fertőzött sejteket PBS-sel mostuk és aceton-etanol 1:1 arányú keverékével fixáltuk –20 °C-on 15 percig. A fixált sejteket az immunfluoreszcens festés időpontjáig –20 °C-on tároltuk. Festés előtt a sejteket 15 percig rehidráltuk PBS-ben, szobahőn. A PBS eltávolítása után minden fedőlemezre 20 μ l ellenanyagot mértünk. A cytotrophoblastsejtek azonosítására humán citokeratinra specifikus egér antitestet (DAKO, 1/10 hígításban), és humán hCG- β -lánc-ellenes nyúl antitestet (DAKO, hígítatlanul) alkalmaztunk. A nem trophoblast eredetű sejtek jelenlétének kimutatására humán vimentinellenes egér antitestet (DAKO, 1/20 hígításban) használtunk. A humán CMV-sal fertőzött sejtek magjában az igen korai antigént egérben termelt monoklonális ellenanyaggal (MAB810) (Chemicon International Inc., Temecula, CA USA) mutattuk ki. Az ellenanyagok hígítása 1% FBS-t tartalmazó PBS-ben történt. Az ellenanyaggal fedett sejteket 60 percig inkubáltuk 37 °C-on nedveskamrában, majd háromszor 10 percig mostuk PBS-sel. Második ellenanyagként FITC-konjugált, egér immunoglobulinra specifikus kecskesavót (Sigma) 1/100 hígításban, illetve nyúl immunoglobulinra specifikus birkasavót (MILES-YEDA LTD, Izrael) 1/16 hígításban használtunk. A második ellenanyaggal a sejteket 45 percig inkubáltuk 37 °C-on, nedveskamrában. Az inkubáció után a mintákat háromszor mostuk PBS-ben. A harmadik mosás során a PBS-hez Evans kéket (Sigma) adtunk 1/10 000 hígításban. A mintákat végül desztillált vízzel öblítettük, és fedés után Leitz UV mikroszkóppal vizsgáltuk.

Eredmények

Immunhisztokémia

A korai humán placentából készített fagyasztott metszeteken a cytotrophoblastsejtek és a bolyhok felszínén található syncytiotrophoblast a citokeratinellenes antitesttel erős pozitív festődést mutatott (2. ábra), míg a kontrollok negatívak voltak. A chorionbolyhok stromájában citokeratin pozitív sejtek nem voltak jelen, következésképpen az MNF116 klónszámú, citokeratin 5, 6, 8, 17 és 19-re specifikus monoklonális ellenanyag alkalmas a sejtpopuláció tisztaságának ellenőrzésére.



2. ábra: Korai humán placentából készített fagyaszott metszetek immunhisztokémiai vizsgálata. Anticitokeratin ellenanyaggal festett chorionbolyhok (nyíl = cytotrophoblast; stb = syncytiotrophoblast; vs = villous stroma; ivt = intervillous tér). Méret = 50 μ m

A frissen izolált cytotrophoblastsejtek jellemzése

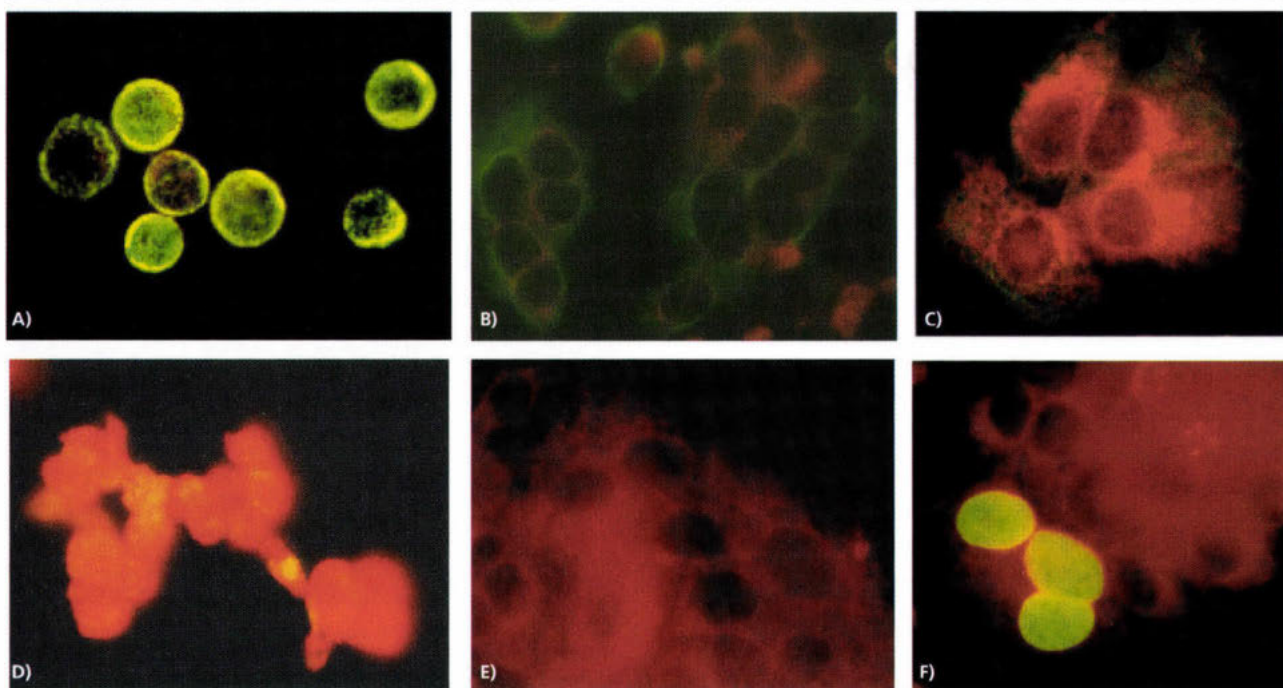
Tripánkék-kizárásos festéssel a frissen izolált cytotrophoblastsejtek > 95%-a életképesnek bizonyult. A sejtek tárolása folyékony nitrogénben az életképességet nem befolyásolta. Az immunmágneses eljárással végzett tisztítást megelőzően a sejtek 78–86%-a, azt követően pedig 95–99%-a citokeratin pozitív volt (3. A ábra). A sejtpopuláció több mint egyharmada (32–45%) a HLA-ABC epitópot felismerő monoklonális ellenanyaggal pozitívan festődött és a lymphomyeloid (CD45-pozitív) sejtek aránya 16–32%

volt. A HLA-ABC és a HLA-DP, DQ, DR epitópokra, illetve a CD45 molekulára specifikus antitestek segítségével tisztított sejtpopulációban CD45 pozitív lymphomyeloid sejtek nem voltak jelen, és a HLA-ABC-pozitív sejtek aránya 3% alá csökkent. A vimentint kifejező sejtek aránya a 6%-ot nem haladta meg. A CD45 pozitív sejtek eltávolítása után a sejtpopuláció egyötöde (18–22%) fejezte ki az α_5 -integrin alegységet és a populáció egyharmada (25–38%) α_6 -integrint kifejező sejtekből állt (nem ábrázolt adat).

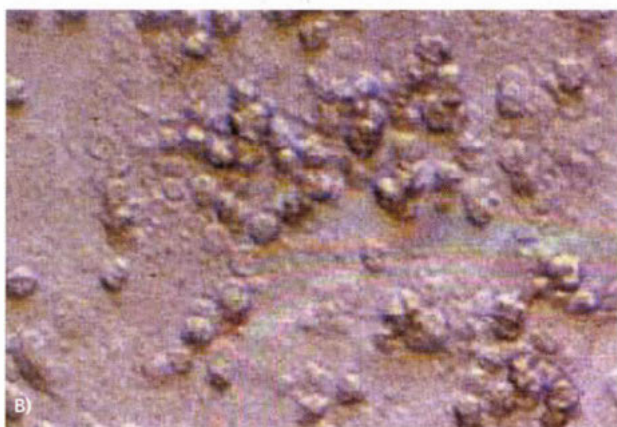
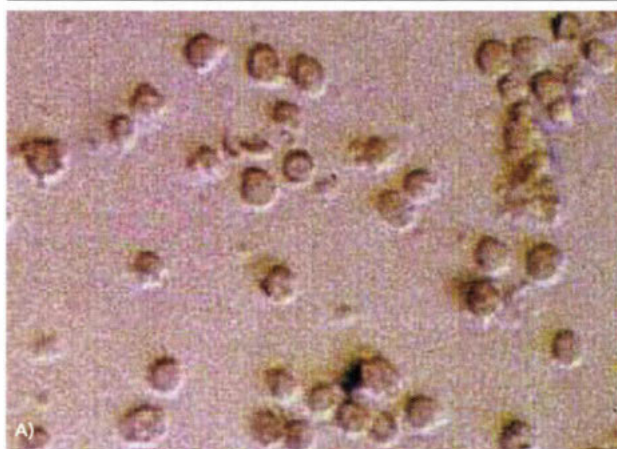
A tenyésztett sejtek jellemzése

Szérummentes DMEM-ben a sejtek kerekdedek maradtak. A tenyésztés első 12 órája alatt a kitapadt sejtek száma nem haladta meg az összes sejt 80%-át. Egy nap elteltével több sejtől álló csoportok alakultak ki, de sem számuk, sem méretük a tenyésztés ideje alatt nem változott. A csoportokat alkotó sejtek határai fáziskontraszt-mikroszkóppal jól látszóttak. Az egyedülálló sejtek aránya 30–40% volt. A 4. A. ábrán a szérummentes DMEM-ben 4 napig tenyésztett cytotrophoblastsejtek fáziskontraszt-mikroszkópos képe látható.

A 20% borjúsavot tartalmazó DMEM-ben a cytotrophoblastsejtek > 80%-a már a tenyésztés első 6 órája alatt kitapadt, 12–24 óra elteltével a sejtek szétterültek a tenyésztőedény alján és 5–6 sejtől álló citokeratin pozitív sejtcsoportot képeztek. A 3. B. ábrán a 20% FBS-val kiegészített DMEM-ben 24 óráig tenyésztett, a 3. C. ábrán pedig a 17% FBS-val kiegészített komplett keratinocita növekedési médi-



3. ábra: Immunmágneses eljárással tisztított és tenyésztett trophoblastsejtek. Anticitokeratin ellenanyaggal festett sejtek (A-C); (A) izolálást követően, (B) 24 órás (DMEM + 20% FBS), (C) 6 napos (Keratinocyte-SFM + 17% FBS) tenyésztés után. (D) 17% FBS-val kiegészített Keratinocyte-SFM-ben 6 napig tenyésztett és a trophoblast marker hCG- β ellenanyaggal festett sejtek. Syncytiotrophoblast normalis (E) és cytomegalovirussal fertőzött (F). A vírussal fertőzött sejtmagokban a CMV igen korai antigén immunfluoreszcens képe látható. A sejtek utófestése Evans-kékkel történt



4. ábra: Humán CD45 ellen termelt egér immunglobulinnal, immunmágneses eljárással tisztított cytotrophoblastsejtek szérummentes (A), illetve 20% FBS-t tartalmazó DMEM-ben (B) a tenyésztés 4. napján

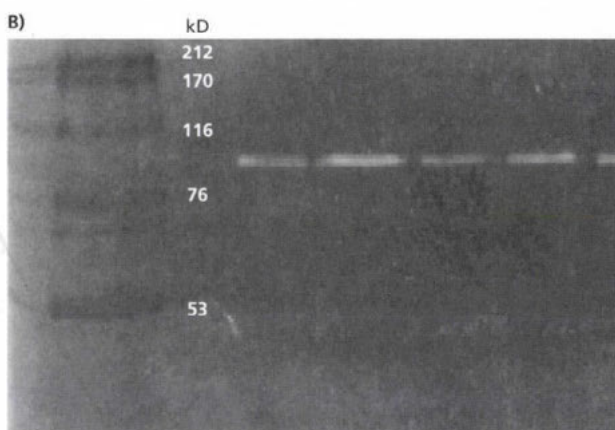
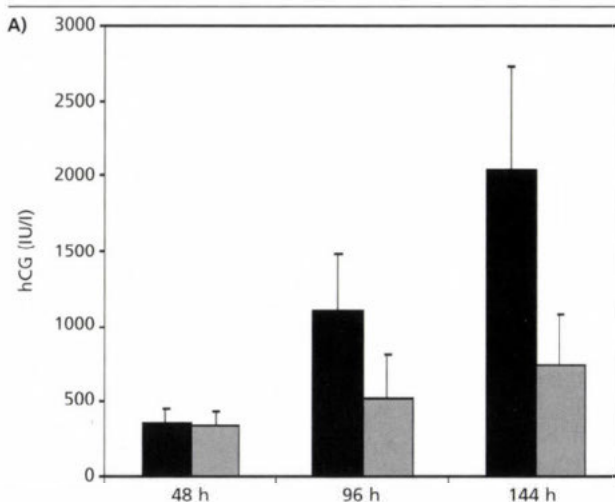
umban 6 napig tenyésztett, majd fixált, anticitokeratin ellenanyaggal és FITC-tal festett aggregálódott cytotrophoblastok és syncytiotrophoblastok láthatók. Hat napig tartó tenyésztés alatt a morulára emlékeztető sejtszövetek száma és mérete fokozatosan nőtt. A hatodik napon az egyedülálló sejtek aránya nem érte el a 15%-ot. Az orsó alakú fibroblastok száma nem haladta meg az összes sejt 3%-át. A tenyésztés 4. napjától a sejtszövetek egy részében a sejthártyák elmosódtak és fáziskontraszt-mikroszkóp segítségével csak gyengén, vagy egyáltalán nem voltak elkülöníthetők (4. B. ábra).

A 17% FBS-t tartalmazó komplett keratinocita növekedési médiumban tenyésztett cytotrophoblastok aggregálódtak és 5 nap alatt kialakultak a nagy többmagvú sejtek, a syncytiotrophoblastok (3. E. ábra). Ezekben a sejtekben, ha fertőzzük CMV-sal, néhány nap múlva monoklonális ellenanyaggal, immunfluoreszcens eljárással kimutatható a vírus igen korai antigénje (3. F. ábra).

A tenyésztett cytotrophoblastsejtek hCG-termelése

A cytotrophoblastsejtek által a felülszobba szekretált hCG mennyisége 20% borjúsavóval kiegészített DMEM-ben a tenyésztés ideje alatt erőteljes emelke-

dést mutatott. A sejtek már a tenyésztés 4. napján kétszer annyi hCG-t termeltek, mint a 2. napon, és a 6. napon mért mennyiség a 2. napnak megfelelő érték mintegy hatszorosára nőtt. Ezzel szemben, borjúsavó hiányában a sejtek hormontermelése a tenyésztés ideje alatt lényegesen lassabban emelkedett, és csak a tenyésztés 6. napján érte el a 2. napon mért érték kétszeresét (5. A. ábra). Egyes kísérletek során már a tenyésztés első 24 óráját követően is meghatároztuk a felülszobba hCG-tartalmát. Eredményeink azt mutatták, hogy az első 24 óra alatt a sejtek hormontermelése meglehetősen alacsony, függetlenül attól, hogy a tenyésztés borjúsavómentes, vagy borjúsavóval kiegészített tápfolyadékban történt, és a különböző sejtpreparátumok által termelt hCG mennyisége igen eltérő (átlag $\pm$ szórás = $143,12 \pm 104,56$ IU/l, $n = 4$). Az immunmágneses eljárással végzett tisztítás a sejtek hCG-termelését nem befolyásolta. 17% FBS-val kiegészített komplett keratinocita médiumban a hCG- β jelenléte a sejtekben immunfluoreszcens eljárással kimutatható. A hCG- β a termelő



5. ábra: Immunmágneses eljárással tisztított és tenyésztett cytotrophoblastsejtek funkcionális vizsgálata. (A) A 20% FBS tartalmú DMEM-ben illetve a szérummentes DMEM-ben 6 napig tenyésztett sejtek hCG-termelése. (B) A CD45-molekulára specifikus ellenanyaggal tisztított cytotrophoblastsejtek felülszobba mátrixmetalloproteináz (MMP) aktivitása 24 órán át tartó tenyésztés után szérummentes DMEM-ben (zimográfia). Mind az öt preparátum esetében a 92 kD molekulatömegnek megfelelő magasságban látható zselatindegradáció

sejtek cytoplasmájában granulumokként látható (3. D. ábra). A 20% FBS-t tartalmazó DMEM-ben tenyésztett sejtek esetén hasonló festődést láttunk.

A cytotrophoblastsejtek metalloproteináz-termelése

A cytotrophoblastsejtek metalloproteináz-termelését zselatinzimográfiával vizsgáltuk. A sejteket 24 órán át tenyésztettük szérumentes DMEM-ben. A vizsgálathoz kizárólag immunmágneses eljárással tisztított sejteket használtunk. Öt különböző sejtenyészet felülúszójának zimográfiás vizsgálata során 92 kDa molekulatömegnek megfelelő magasságban észleltünk zselatindegradációt (5. B. ábra).

Megbeszélés

A trophoblastsejtek *in vivo* és *in vitro* tanulmányozása egyre növekvő érdeklődésre tart számot napjainkban, hiszen a trophoblastproliferációt, ezen sejtek differenciálódását, illetve invazív-degradatív viselkedésmódját szabályozó tényezőkre vonatkozóan ismereteink meglehetősen hiányosak. A trophoblastsejtek jellemzésének és az említett folyamatok molekuláris szinten történő vizsgálatának előfeltétele tiszta cytotrophoblastsejtek izolálása és tenyésztése. Az elmúlt évtizedben számos munkacsoport foglalkozott a trophoblastsejtek izolálásával, a különböző szeparálási eljárások eredményessége azonban igen eltérő volt, mind az izolált trophoblastpopuláció, mind pedig a sejtpopuláció tisztasága szempontjából. A sejtzisolálás alapelvét képező eljárások röviden így foglalhatók össze: fizikai eljárások, amelyek a cytotrophoblastsejtek elkülönítését más sejtpopulációktól a sejtek mérete alapján, gradienst centrifugálás útján teszik lehetővé (18); immunmágneses tisztítással kiegészített fizikai eljárások (14); a placenta eredetű sejtek kitapadásának különbözőségén alapuló eljárások (21); a chorionbolyhok szekvenciális emésztése és Percoll gradiens centrifugálás (16); szelektív tenyésztési körülmények (20, 29); ülepítési eljárások (13, 17, 18, 22, 25); áramlási citometria (9, 25, 27).

A tiszta cytotrophoblast-tenyészetek előállítása során tapasztalt nehézségek összefüggésben vannak a placenta szövettani szerkezetével. A chorionbolyhok felszínén összefüggő, többmagvú syncytiotrophoblast-réteg található. A cytotrophoblastsejtek egyetlen rétegben helyezkednek el a syncytiotrophoblast alatt. A cytotrophoblastsejteket a boholy stromájától nagy kiterjedésű bazális membrán választja el. A bolyhok stromájában számos sejtféleség található (macrophagok, fibroblastok, endothelsejtek stb.). Ezért a bolyhok tripszines emésztése során nyert sejtuszpenzió a cytotrophoblastsejteken kívül syncytiotrophoblast-sejteket, és a boholy stromájából származó egyéb sejteket is tartalmaz. A tripszines emésztésnek eléggé erőteljesnek kell lennie ahhoz, hogy a syncytiotrophoblast-réteg alatt elhe-

lyezkedő cytotrophoblastsejteket a bazális membránról leválassza, ugyanakkor eléggé kíméletesnek kell lennie, hogy a bazális membrán alatt elhelyezkedő stroma sejtsejtszuszpenzióban. A helyzetet tovább bonyolítja, hogy a cytotrophoblastsejtek nem alkotnak egységes sejtpopulációt. Immunhisztokémiai (1, 6, 12) és funkcionális (8) adatok, valamint saját eredményeink (26) arra utalnak, hogy a cytotrophoblastsejtek integrin kifejeződése a sejtek invazív-degradatív viselkedésmódjával párhuzamosan, a differenciálódás függvényében változik. Ezen adatok és saját eredményeink azt bizonyítják, hogy a humán placentában legalább két cytotrophoblast populáció különíthető el. A chorionbolyhok lamininban gazdag bazális membránján fekvő cytotrophoblast-réteg nem differenciált sejtekből áll (villosus cytotrophoblastsejtek), melyek bazális felszínükön lamininreceptorokat ($\alpha_6\beta_1$ -integrin) fejeznek ki. Ezen sejtek a boholytörzsek csúcsain leválnak a bazális membránról, több sejtől álló csoportokat (ún. cytotrophoblast-kolonnákat) alkotnak, és invazív képességüknek köszönhetően behatolnak a deciduába (extravillosus cytotrophoblastsejtek). A bazális membrántól távolodva, $\alpha_6\beta_1$ -integrin kifejeződésüket, mely kezdetben kiterjed a sejt teljes felszínére, fokozatosan az $\alpha_5\beta_1$ -integrin- (fibronektinreceptor-) kifejeződés váltja fel. Az integrinkifejeződés megváltoztatása egyike azon folyamatoknak, mely által a decidua felé vándorló cytotrophoblastsejt alkalmazkodik az őt körülvevő extracelluláris mátrix összetételéhez (3), ugyanakkor, párhuzamosan az integrinkifejeződést érintő változásokkal, a sejtek invazív viselkedésmódja is lényeges változásokon megy keresztül (5).

Kísérleteink során a chorionbolyhokat kíméletes tripszines emésztésnek vetettük alá, az így nyert kevert sejtpopulációt Percoll gradiens centrifugálással, majd immunmágneses eljárással tisztítottuk. Percoll gradiens centrifugálás után a sejtpopuláció legnagyobb része cytotrophoblastsejtekből állt, de a kontamináló sejtek (legfőképpen csontvelői eredetű CD45 pozitív sejtek) kiküszöbölése nem volt tökéletes. Ezen sejtek jelenléte nagy valószínűséggel azzal magyarázható, hogy a szeparáláshoz felhasznált szövet a terhesség első trimeszterében végzett művi vételésből származik, és a vér eltávolítása a tripszines emésztést megelőző tisztítás és mosás során nem volt tökéletes. Ezen sejtek kiküszöbölése és a cytotrophoblast sejtpopuláció tisztaságának javítása céljából a sejtuszpenziót további, immunmágneses módszerrel végzett tisztításnak vetettük alá. A tisztítást két módon végeztük. Kevert (villosus, noninvazív és extravillosus, invazív) cytotrophoblast sejtpopuláció előállításakor az immunmágneses eljárás célja a CD45 pozitív sejtek eltávolítása volt. A tisztítás alapelvét az képezte, hogy a CD45 markert csak a csontvelői eredetű sejtek fejezik ki (10, 24), a cytotrophoblastsejtek felszínén nincs jelen (19). Azon kísérleteink során, melyek tiszta villosus cytotrophoblastsejtek előállítását célozták, a tisztítás során alkalmazott ellenanyag kiválasztásánál figyelembe vettük, hogy a nem differenciált, villosus cytotro-

phoblastsejtek nem rendelkeznek sem HLA-ABC, sem HLA-DP, DQ, DR molekulákkal (15).

Az immunmágneses tisztítás eredményeként, függetlenül a tisztításhoz felhasznált ellenanyagtól, a nyert sejtpopulációban a citokeratint kifejező (trophoblast eredetű) sejtek aránya 95–99%-ra emelkedett. A sejtek hCG pozitivitása és a metalloproteináz-termelést célzó vizsgálatok szintén azt hangsúlyozzák, hogy az izolált sejtpopuláció cytotrophoblastsejtekből áll. Tekintettel arra, hogy az izolálási eljárás meglehetősen bonyolult és időigényes, a cytotrophoblastsejtekkel végzendő kísérletek ütemezése szempontjából kiemelkedő jelentőségű az a megfigyelés, hogy a sejtek életképessége folyékony nitrogénben történt tárolást követően nem változik. Funkcionális vizsgálataink során bebizonyosodott, hogy a sejtek hCG-termelése, valamint morfológiai szempontok szerint történő differenciálódása *in vitro* nagymértékben függ attól, hogy a tenyésztés borjúsavót tartalmazó, vagy savómentes tápfolyadékban történik. Eredményeink alapján elmondható, hogy savómentes tápfolyadékban a sejtek gyakorlatilag nem, vagy csak nagyon lassan differenciálódnak.

A placentabolyhokban a cytotrophoblastsejtek differenciálódva az anya vérével érintkező syncytiotrophoblastokból álló réteget alkotják. A syncytiotrophoblast-sejteknek *in vivo* közvetítő szerepük van az anya és a magzat között különböző anyagok átvitelében, továbbá a foetus fejlődéséhez szükséges hormonokat, növekedési faktorokat termelnek. A syncytiotrophoblast-sejteket jellegzetes felépítésük miatt körülményes izolálni, ezért a nyerésükre alkalmasabb módszer, ha a nem differenciált prekursorsejtekből, a villosus cytotrophoblastsejtekből tenyésztjük. A cytotrophoblastok többmagvú syncytiotrophoblasttá történő differenciálódása bekövetkezik különböző tápfolyadékokban (7). Tapasztalatunk szerint azonban a legalkalmasabb a 17% FBS-val kiegészített komplett keratinocita növekedési medium. A syncytiotrophoblast-tenyésztet előállításával lehetőség van a syncytiotrophoblastok különböző fiziológiás és patológiás funkciójának vizsgálatán kívül a congenitalis vírusfertőzések első döntő lépésének, a vírus anyából placentába jutásának molekuláris szinten történő tanulmányozására is. Ezenkívül a tenyésztet alkalmas olyan tervezett gyógyszerek vizsgálatára is, amelyek növelik a placenta fertőzésekkel szembeni barrierfunkcióját.

Köszönetnyilvánítás: A vizsgálatokat az Egészségügyi Minisztérium ETT 07 256/1999 számú, az OTKA T-26442 számú és az Oktatási Minisztérium FKFP 0257/1999, FKFP 113/2000 és NKFP 1/027/2001 számú támogatásával végeztük.

IRODALOM: 1. Applin, J. D.: Expression of integrin $\alpha 6 \beta 4$ in human trophoblast and its loss from extravillous cells. *Placenta*, 1993, 14, 203-215. – 2. ASRM Report: Assisted reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil. Steril.*, 1999, 71, 798-807. – 3. Bischof, P., Campana, A.: A model for implantation of the human blastocyst and early placentation. *Hum. Reprod. Update*, 1996, 2, 262-270. – 4. Bischof, P., Friedly, E., Martelli, M. és mtsai: Expression of extracellular matrix-degrading metalloproteinases by cultured

human cytotrophoblast cells: effects of cell adhesion and immunopurification. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 165, 1791-1801. – 5. Bischof, P., Haenggeli, L., Campana, A.: Gelatinase and oncofetal fibronectin secretion is dependent on integrin expression on human cytotrophoblasts. *Hum. Reprod.*, 1995, 10, 734-742. – 6. Bischof, P., Redard, M., Gindre, P. és mtsai: Localisation of $\alpha 2$, $\alpha 5$ and $\alpha 6$ integrin subunits in human endometrium, decidua and trophoblast. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1993, 51, 217-226. – 7. Bloxam, D. L., Bax, B. E., Bax, C. M. R.: Culture of Syncytiotrophoblast for the Study of Human Placental Transfer. Part II: Culture and Use of Syncytiotrophoblast. *Placenta*, 1997, 18, 99-108. – 8. Burrows, T. D., King, A., Loke, Y. W.: Expression of integrins by human trophoblast and differential adhesion to laminin and fibronectin. *Hum. Reprod.*, 1993, 8, 475-484. – 9. Caulfield, J. J., Sargent, I. L., Ferry, B. L. és mtsai: Isolation and characterization of a subpopulation of human chorionic cytotrophoblast using a monoclonal anti-trophoblast antibody (NDOG2) in flow cytometry. *J. Reprod. Immunol.*, 1992, 21, 71-85. – 10. Charbonneau, H., Tonks, N. K., Kumar, S. és mtsai: Human placenta protein-tyrosine phosphatase: amino acid sequence and relationship to a family of receptor-like proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 5252-5256. – 11. Cross, J. C., Werb, Z., Fisher, S. J.: Implantation and the placenta: Key pieces of the development puzzle. *Science*, 1994, 266, 1508-1518. – 12. Damsky, C. H., Fitzgerald, M., Fisher, S. J.: Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway *in vivo*. *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 210-222. – 13. Douglas, G. C., King, B. F.: Differentiation of human trophoblast cells *in vitro* as revealed by immunocytochemical staining of desmoplakin and nuclei. *J. Cell. Sci.*, 1990, 96, 131-141. – 14. Douglas, G. C., King, B. F.: Isolation of pure villous cytotrophoblast from term human placenta using immunomagnetic microsphere. *J. Immunol. Methods*, 1989, 119, 259-268. – 15. Faulk, W. P., Temple, A.: Distribution of beta2 microglobulin and HLA in chorionic villi of human placenta. *Nature (Lond.)*, 1976, 262, 799-802. – 16. Fisher, S. J., Cui, T. Y., Zhang, L. és mtsai: Adhesive and degradative properties of human placental cytotrophoblast cells *in vitro*. *J. Cell. Biol.*, 1989, 109, 891-902. – 17. Kliman, H. J., Feinberg, R. E.: Human trophoblast-extracellular matrix (ECM) interactions *in vitro*: ECM thickness modulates morphology and proteolytic activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 3057-3061. – 18. Kliman, H. J., Nestler, J. E., Sermasi, E. és mtsai: Purification, characterization, and *in vitro* differentiation of cytotrophoblasts from human term placenta. *Endocrinology*, 1986, 118, 1567-1582. – 19. Librach, C. L., Werb, Z., Fitzgerald, M. L. és mtsai: 92-kD type IV collagenase mediates invasion of human cytotrophoblasts. *J. Cell. Biol.*, 1991, 113, 437-449. – 20. Loke, Y. W., Burland, K.: Human trophoblast cells cultured in modified medium and supported by extracellular matrix. *Placenta*, 1988, 9, 173-182. – 21. Loke, Y. W., Gardner, L., Grabowska, A.: Isolation of human extravillous trophoblast cells by attachment to laminin-coated magnetic beads. *Placenta*, 1989, 10, 407-415. – 22. Nelson, D. M., Crouch, E. C., Curran, E. M. és mtsai: Trophoblast interaction with fibrin matrix. Epithelialization of perivillous fibrin deposits as a mechanism for villous repair in the human placenta. *Am. J. Pathol.*, 1990, 136, 855-865. – 23. Psychosoy, A.: Uterine receptivity for implantation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1986, 476, 36-42. – 24. Shimonovitz, S., Hurwitz, A., Hochner-Celnikier, D. és mtsai: Expression of gelatinase B by trophoblast cells: down-regulation by progesterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 178, 457-461. – 25. Shorter, S. C., Jackson, M. C., Sargent, I. L. és mtsai: Purification of human cytotrophoblast from term amniotrophoblast by flow cytometry. *Placenta*, 1990, 11, 505-513. – 26. Szöny, B. J., Bata-Csörgő Zs., Bártfai, Gy. és mtsai: Interleukin-10 receptors are expressed by basement membrane anchored, $\alpha 6$ integrin⁺ cytotrophoblast cells in early human placenta. *Mol. Hum. Reprod.*, 1999, 5, 1059-1065. – 27. Tse, D. B., Anderson, P., Goldbard, S. és mtsai: Characterization of trophoblast-reactive monoclonal antibodies by flow-cytometry and their application for fetal cell isolation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1994, 731, 162-169. – 28. Wilcox, A. J., Weinberg, C. R., O'Connor, J. F. és mtsai: Incidence of early loss of pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319, 189-194. – 29. Yeager, H., Lines, L. D., Wong, P. Y. és mtsai: Enzymatic isolation of human trophoblast and culture on various substrates: comparison of first trimester with term trophoblast. *Placenta*, 1989, 10, 137-151.

(Szöny Barnabás József dr., Szeged, Semmelweis u. 1. 6725
e-mail: szony@obgyn.szote.u-szeged.hu)

Bioetika

A háziorvos tekintélye. Morgen-
sen, G. (65510 Idstein, Kaffegasse 6.):
Fortschr. Med., 2002, 144, 14.

A háziorvos szerző arra panaszkodik, hogy mind ritkábban fordulnak hozzá a betegek, még a legbanálisabb panaszokkal is indokolatlanul szakorvosokkal kezeltetik magukat. Így az influenzából fül-orr-gégész által kezelt sinusitis lett, a magas vérnyomást pedig egyenesen kardiológus kezeli.

Többnyire elhallgatott tény, de konkurenciaharc folyik az orvosok között is, és ezért is kényszerülnek az orvosok arra, hogy feleslegesen végeztesse drága vizsgálatokat és rendeljenek szintén drága gyógyszereket, mégpedig csak azért, hogy a beteg kívánságát teljesítsék, mintegy prostituálják magukat.

Mi lesz ennek a vége, hisz még a biztosító előírásait is be kellene tartani.

Aszódi Imre dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Microangiopathiás haemolyticus anaemiával és coagulopathiával társult bőranthrax 7 hónapos csecsemőben. Freedman és mtsai (William Borkowsky, MD, Department of Pediatrics, New York Medical Center, 550 First Ave, New York, NY 10016, e-mail: borkow01@gcrc.med.nyu.edu): JAMA, 2002, 287, 869-874.

Az anthraxos esetek mintegy 95%-a cutan forma. Az Egyesült Államokban 1944 és 2000 között 224 bőranthrax fordult elő, de 1984 és 2000 között csak 5 esetet jelentettek be. A XX. században 18 inhalációs anthrax fordult elő az USA-ban, az utolsó 1978-ban. Gastrointestinalis anthrax megbetegedés nem volt. A fentiek egyike sem volt gyermekkori eset. A MEDLINE adatai is azt mutatják, hogy gyermekkorban a bőranthrax ritkábban jelentkezik: 1967 és 2001 között – főleg a fejlődő országokból származó – 30 gyermekkori bőranth-

raxos gyermek bejelentése történt. 2001 októbertől azonban az USA-ban az anthrax epidemiológiai képe jelentősen megváltozott.

Jelen közleményben a szerzők egy 7 hónapos bőranthraxos csecsemő esetét ismertetik, akinél az idejében elkezdett antibiotikus kezelés ellenére súlyos szisztémás betegség alakult ki. A korábban egészséges csecsemő kórházi felvételére 2001. október elején került sor. Tüneteinek jelentkezését megelőző napon anyja munkahelyén tartózkodott, ahol később anthraxspórákat találtak. Két nappal felvétele előtt bal felkarján maculopapulosus, nedvedző bőrelváltozás jelentkezett, amelynek környezetében fokozódó, fájdalmatlan ödémát észleltek. Cellulitisre gondolva háziorvosa amoxicillin-clavulansav terápiát kezdett, azonban a növekvő felkarduzzanat és váladékozás, valamint a szájon keresztüli gyógyszerbeadás nehézsége miatt a csecsemőt kórházba utalták.

Felvételekor a csecsemő továbbra is élénk és láztalan volt, laboratóriumi leletei azonban kifejezett leukocytosist és hyponatraemiát igazoltak. Hemokultúra levétele nem történt, iv. ampicillin-sulbactam kezelést kezdtek. A kórházi felvételt követő 2. napon a bal felkar feszes, fájdalmatlan ödémás duzzanata fokozódott, a sebből bőséges, sárgás, serosus váladék ürült. Axillaris nyirokcsomó-duzzanatot nem észleltek. A hyponatraemia kezelése folyadékmegszorítással történt, az antibiotikus kezelést clindamycinnel egészítették ki. A Gramfestés nem mutatott ki kórokozót vagy felférveszteteket a sebváladékban.

Differenciáldiagnosztikai szempontból felmerült a csont, lágyrész vagy mindkettő fertőződése, pókcspis, valamint pangást okozó terime. Az ultrahangvizsgálat tályogképződés nélküli diffúz gyulladáshoz vezetett. A Doppler-vizsgálat a mélyvénás thrombosit kizárta. Még ugyanezen a napon a beteg belázasodott és súlyos thrombocytopenia alakult ki. A következő 2 nap során a továbbra is fennálló hőemelkedés, hyponatraemia, thrombocytopenia és leukocytosis mellett a hematokritérték 23,3%-ra csökkent.

Az 5. ápolási napon a beteg láztalanná vált, karödémája jelentősen csökkent, a körülírt erythemás plakk

közepén alig 1 cm nagyságú var alakult ki. Az emelkedett szérum CN- és kreatinin, valamint az 5000 U/l érték feletti szérum-LDH-szint microangiopathiás haemolyticus anaemia mellett szólt. Diagnóziként ekkor első sorban a *Loxosceles reclusa* nevű pókfajta csípése jött szóba, ugyanis a kórlefelgyás, valamint a bőrlaesus jellegzetessége inkább mérgezésnek, nem pedig gyulladásos folyamatnak imponált. Per os prednisonolt kezdtek és elhagyták az antibiotikus kezelést.

Noha a karödéma javult és a beteg továbbra is láztalan volt, haemostatusa tovább romlott. Csökkenő hematokritértéke miatt 2 alkalommal kapott transzfúziót. A thrombocytopenia mellett a d-dimer-szint és a fibrinogradációs termékek szintjének emelkedése coagulopathiát igazolt. A fibrinogénszint csökkenése cryoprecipitatum adását tette szükségessé. Veseelégtelenség alakult ki emelkedett CN-nel, haematuriával, átmeneti oliguriával és hypertoniával. A 12. ápolási napra a beteg állapota stabilizálódott, laboratóriumi értékei javultak.

Ekkor jelentették be az első bőranthraxos megbetegedést New Yorkban. Felmerült a lehetősége annak, hogy a csecsemő anthraxbacillussal fertőződhetett. Két bőrbioopszás mintából és a 2. kórházi ápolási napon levett vérmintából végeztek polimeráz láncreakciót, illetve immunhisztológiai vizsgálatot. Mindkettő pozitívnak bizonyult *B. anthracis* irányában. Western blot technikával a megbetegedés 13. napján levett szérummintában egyaránt mutatkozott IgM-válasz a protektív antígen ellen, valamint IgG-válasz. A betegség 20. napján az IgM-szint csökkent, viszont fokozott IgG-reakció volt észlelhető az ödémát okozó és a letális toxinokkal szemben. A szerzők feltételezése szerint az elhúzódó haemolysist az anthrax-toxinok elleni antitesttermelés hiánya tehető felelőssé.

A csecsemői betegségének 17. napján bocsátották otthonába, ahol folytatták a CDC ajánlása szerinti ciprofloxacinnal szedését. Thrombocytaszám és fibrinogénszintje, majd a következő 2 hét során haematuriája, anaemiája, emelkedett d-dimer-szintje is fokozatosan rendeződött. Betegségének 60. napjára a bőrlaesus minimális heg hátrahagyásával gyógyult.

Bár a bőrelváltozást tekintve a közölt beteg kórlefolyása meglehetősen típusos volt, van az esetnek néhány olyan jellegzetessége, amelyet bőranthraxszal kapcsolatban még nem írtak le.

Először is, szövődeményként súlyos hematológiai rendellenesség lépett fel, amely vérkészítmény ismételt adását tette szükségessé. Kórházi ápolásának első 6 napja során microangiopathiás haemolyticus anaemia alakult ki, kifejezett thrombocytopeniával, veseérintettséggel és coagulopathiával. Ez ideig csak egy 20 éves iráni nőbetegnél közöltek bőranthrax eredményeként létrejött coagulopathiát. Egy másik esettanulmányban szereplő 57 éves brit férfi beteg hematológiai paraméterei nem mutatnak kórosat, de kórlefolyása során veseelégtelenség alakult ki. Egyiküknél sem jelentkezett azonban a jelen cikkben ismertetett csecsemőnél felépő akut haemolysis, coagulopathia és veseelégtelenség együttese.

Másodszor, a csecsemőnél perzisztáló hyponatraemia alakult ki, amely gondos folyadékterápiát igényelt. A hyponatremia feltehetően az igen kifejezett felkari ödémából a 7 hónapos csecsemő szervezetébe áramló folyadék mértékével hozható kapcsolatba, egy olyan jelenséggel, amelyet idősebb gyermeknél vagy felnőttél nem tapasztalnánk. A hyponatraemia kortikoszteroid adására rendeződött, jó hatásáról már korábban is beszámoltak anthraxhoz társuló ödéma kezelésével kapcsolatban.

Harmadszor, a betegnél az időben elkezdett antibiotikus és kortikoszteroid kezelés ellenére szisztémás tünetek alakultak ki. A perifériás vérminőségben detektált bakteriális DNS a beteg láztalansága és nagyrészt normális laboratóriumi értékei ellenére jelentős bacteriaemiára és keringő toxinra utalt.

Negyedszer, számos tünet és panasz, többek között az ödéma, láz, leukocytosis, thrombocytopenia, haemolysis, veseelégtelenség és a DIC együtt járhat pókcsípés, elsősorban *Loxosceles reclusa* okozta mérgezéssel. Bár ez a pókfajta ritkán fordul elő New Yorkban, bőranthraxot sem diagnosztizáltak még csecsemőkorban 2001 októberé előtt.

Az anthrax és más betegségek (például cellulitis, rovarcsípés) elkülönítésében talán a bőrlaesio fájdalomtalanlansága és a viszonylag nagy kiterjedésű ödéma jelenléte segíthet leginkább.

Az esetismertetésből kitűnik, hogy csecsemő- és gyermekkorban a bőranthrax gyorsan progrediálhat és súlyos szisztémás betegség alakulhat ki.

Ezért, ha a bőranthrax gyanúja felmerül, a beteget kórházba kell utalni, elektrolit- és folyadékháztartását gondosan ellenőrizni kell, és intravénás antibiotikus kezelést kell elkezdeni. A hemokultúra és a Gram-festés valószínűsítheti, a polimeráz láncreakció és a bőrbioopszia eredménye megerősítheti a diagnózist.

Noha az USA-ban az újabb kórokozókkal kapcsolatban izolált anthrax törzs penicillinre, doxycyclinre és fluoroquinolonokra is érzékeny, az utóbbi két szer alkalmazása fiatal gyermekkorban potenciális veszélyekkel járhat. A fluoroquinolonok elvileg károsak lehetnek a fejlődésben lévő porcszövetre, de a CDC javasolja adását, mivel jótékony hatásuk felülmúlja az esetleges kockázatot. Szisztémás betegség esetén a CDC egy második antibiotikum hozzáadását is javasolja a kezelési sémához. Igazolja ezt a cikkben leírt clindamycin beépítésekor észlelt további javulást.

A bioterrorizmus korszakában az akut progresszív bőrgyulladásos rendellenességek, illetve az ezekhez társuló tünetegyüttesek elkülönítő kóris-méjében gondolnunk kell anthrax-fertőzésre is

Stalók Imre dr.

A prevenció kérdései

Simvastatin és niacin, illetve antioxidáns vitaminok, vagy kombinált beavatkozás a koszorúér-betegség megelőzésében. Brown, B. G. és mtsai (Division of Cardiology, Boks 356422, Health Sciences Bldg., Rm. A509, University of Washington, 1959 N. E. Pacific St., Seattle, WA 98195, USA): N. Engl. J. Med., 2001, 345, 1583-1592.

A szerzők 3 évre terjedő, kettős vak vizsgálatot végeztek koszorúér-betegségekben szenvedő egyének körében azokra a közleményekre alapozva, amelyek szerint a plazma LDL-koleszterin-szintjének csökkentésére és a HDL-koleszterin-koncentráció növelésére irányuló egyidejű beavatkozás e lipoproteinek 30-40%-os kedvező változását eredményezték, és az ilyen mértékű változás várhatóan a koszorúér-betegség okozta események 60-80%-os csökkenéséhez vezet. Figelembe vették, hogy antioxidánsok alkalmazásakor a plazma csökkent HDL-koncentrációja kedvezően reagálhat, ezért az antioxidánsok additív, illetve önálló hatásának vizsgálatára is kiterjesztették a munkát.

A vizsgálatba került 160 egyének klinikailag igazolt koszorúér-betegsége, illetve legalább 3 helyen 30%-os mértéket elérő, vagy egy 50%-os stenosisa volt (a férfiak 63, a nők 70 évesnél fiatalabbak voltak). A férfiak plazma HDL-C-koncentrációja 0,91, a nőké 1,03 mmol/l, valamennyi résztvevő LDL-C-szintje 3,75, TG-szintje 4,52 mmol/l alatt volt. A résztvevőket a kezelés szerint 4 csoportra osztották: 1. simvastatin + niacin, 2. antioxidánsok, 3. simvastatin niacin + antioxidánsok, 4. placebo. Valamennyi résztvevő többször részesült tanácsadásban a dohányzásról való leszokást, a diétát és fizikai aktivitást illetően. A végpont az arteriográfiával ellenőrzött koszorúér-stenosis változása és az első szív-érrendszeri esemény (halál, AMI, stroke vagy revascularisációs beavatkozás szükségessége) volt.

A simvastatin adagja 10, ill. 20 mg/nap volt a plazma LDL-C koncentrációjától függően, a niacin mennyiségét négy hét alatt fokozatosan növelték 2 × 250 mg/nap mennyiségről 2 × 1000 mg-ra, de akik plazma HDL-C-szintje nem növekedett megfelelően azok végül 2. legfeljebb 3 g/nap mennyiséget kaptak. Az antioxidánsok közül naponta 800 IE (536 mg) E-, 1000 mg C-vitamint, 25 mg természetes béta-karotint és 100 µg szelént kaptak.

A simvastatin + niacin, azaz 1. csoportban a plazma LDL-C- és TG-szint 42, ill. 36%-kal (szignifikánsan) csökkent, és hasonló mértékben változott a 3. csoportban. A HDL-C az 1. csoportban 26%-kal, a 3. csoportban 18%-kal (mindkét változás szignifikáns) nőtt, a csak antioxidánssal kezelt 2. csoportban nem változott, viszont a HDL₂-koleszterin 15%-kal csökkent ($p < 0,05$). A 3. csoportban a HDL₂ és a Lp(A-I)-szint 65, illetve 8%-kal nőtt, a növekedés jóval kisebb (28%-os) volt antioxidánskiegészítés esetén.

A koszorúér-betegségben szenvedő, normális LDL-, de csökkent HDL-koleszterin-szintű betegekben a simvastatin + niacin kezelés hatására a proximális coronariastenosis mérsékelten, viszont a súlyos klinikai események aránya 90%-kal csökkent. A valójában megadózásokkal történt antioxidáns kezelés a megnövekedett plazmavitaminszint és az LDL oxidáció iránti rezisztenciájának fokozódása ellenére nem mutatott szignifikáns kedvező hatást az angiográfiás és klinikai végpontokat illetően, kivéve a placeboval kezelt csoporthoz képest lassúbb progressziót és a klinikai események minimális csökkenését. Eltérően azokkal a feltételezésekkel, amelyek szerint az antioxidánsok igen hatásosan gátolnák a korai ér-

laesiók kialakulását, a nagy dózisu antioxidánsadagolás nem volt hatással a lumenátmérő 0–19%-os szűkületére.

A simvastatin + niacin adásának a klinikailag és angiográfiával mérhető eredményessége nagyobb volt annál, mint amennyire az önálló statinkezelés eredményeinek alapján számítottak. Nem egyszerűen a progresszió lassulását, hanem a szűkületek csökkenését és a klinikai események 60–90%-os redukcióját tudták kimutatni. A simvastatin + niacin együttes alkalmazásának vártnál nagyobb klinikailag és angiográfiásan mérhető eredményességét a szerzők a terápia kettős támadáspontjával magyarázzák: a statinok elsődlegesen az LDL-részecskéket csökkentik, a niacin elsődleges hatása pedig a HDL₂-koleszterin növelése.

Meglepő volt, hogy az antioxidánsokkal való kiegészítés csökkentette a simvastatin + niacin terápia artériás és klinikai végpontokra gyakorolt kedvező hatásának mértékét, az angiográfiás végpontra gyakorolt hátrányos befolyás szignifikáns volt, a klinikai végpontok tekintetében nem. A kedvezőtlen hatás valószínűleg az antioxidánsoknak a HDL₂ növekedését fékező tulajdonságnak következménye.

A szerzők tisztában vannak azzal, hogy munkájuk jelentőségét korlátozza a vizsgált csoportok kis létszáma. Másrészt felhívjuk a figyelmet arra, hogy mind az LDL-koleszterin-, mind a HDL-koleszterin-szintet befolyásoló kombinált kezelés hatásosságát bizonyító eredményeik felhasználhatók a koszorúér-betegségben szenvedők mintegy 40%-ának kezelésében, akiknek plazma HDL-koleszterin koncentrációja az ajánlott érték alatt van. Ezek a betegek viszont gyakran használnak bizonyítékokkal kellően alá nem támasztott hatékonyságú antioxidáns készítményeket. A súlyos koszorúér-eseményeknek a szerzők által észlelt 60–90%-os csökkenése a simvastatin + niacin kezelés hatására olyan eredménye, amely – további vizsgálatokból származó megerősítés után – lényeges előrehaladást jelent majd a terápiás gyakorlatban.

[Ref.: A szerzők rokonszenves távolságtartással foglalkoznak a cikk befejező részében az antioxidáns kérdéssel. Fontosnak tartják azonban hangsúlyozni, hogy a jelen vizsgálat és hasonló tanulmányok eredményei egyeztetethetők össze azokkal az elterjedt nézetekkel, amelyek szerint az LDL oxidációja kiemelten fontos, bár nem az egyetlen tényezője az atherogenesisnek. A továbbiakban még hatékonyabb, még jobban szabályozható hatású, vagy legalább a HDL₂-koleszterinre kevésbé hátrányosan ható antioxidánsok esetleg ered-

ményesnek bizonyulhatnak a kezelésben. A szerzők hangsúlyozzák, hogy amennyiben nem vetődnek fel új és meggyőző bizonyítékok az antioxidánsok alkalmazása mellett, szerintük aligha igazolható e készítmények használata a szív-érrendszeri események megelőzésében, főleg nem plazma HDL₂-koncentráció csökkenése esetén, amikor az antioxidánsok gátolják a HDL₂ növelésére szolgáló terápia hatékonyságát.]

Zajkás Gábor dr.

A resuscitatio kérdései

Enyhe hypothermia alkalmazása csökkenti a szívmegállást követő neurológiai maradványtüneteket. Sterz, F. (Universitätsklinik für Notfallmedizin, Allgemeine, Krankenhaus der Stadt Wien, Währinger Gürtel 18-20/6D, 1090 Vienna, Austria): NEMJ, 2002, 346, 549-556.

Szívmegállást követően alkalmazott enyhe hypothermia hatását multicentrikus, randomizált módon vizsgálta egy európai munkacsoport. A vizsgálatba bekerültek azok a 18–75 év közötti betegek, akiknél feltételezhetően cardialis eredetű szívmegállás, kamrafibrilláció, vagy pulzus nélküli kamrai tachycardia fordult elő. Az észlelt collapsus és a sürgősségi szakemberek által elkezdett resuscitatio között 5–15 perc telt el, és a collapsus és a keringés helyreállása között nem telt el több, mint 60 perc. Kizáró kritériumok voltak: terhesség, ismert coagulopathia, szívmegállás előtt fennálló coma, terminális állapot, 30 °C-nál alacsonyabb tympanicus felvételi hőmérséklet, a keringés helyreállása és a randomizálás között észlelt tudatviisszatérés, a keringés helyreállítását követően 30 perc túl mért artériás hypotensio systolés vérnyomás < 60 Hgmm), több mint 15 perces hypoxaemia (pulzoximetria érték < 85%), és ha a resuscitációt a jelen lévő egészségügyi személyzet azonnal megkezdte.

Részletes protokoll szerint minden beteg standard kezelést kapott, mely tartalmazott szedálást gépi lélegeztetést 32 órán keresztül. A hypothermia csoportban a betegeket 4 órán belül külső hűtéssel 32–34 °C hőfokban mért maghőmérsékletig hűtötték. Az enyhe hypothermiát 24 órán keresztül tartották fenn, amit passzív felmelegítés követett. A kimenetelt vizsgálók nem ismerték a kezelést.

A vizsgálat elsődleges végpontja a hathónapos kedvező neurológiai ki-

menetel aránya, a másodlagos végpont az első hat hónap alatt észlelt mortalitás és az első héten észlelt komplikációk voltak.

A hypothermiás csoportban 55%-os volt a kedvező neurológiai kimenetel (teljes felgyógyulás, illetve enyhe károsodás), szemben a normothermiás csoporttal, ahol ez 39% volt. A mortalitás a hypothermiás csoportban 41%, a normothermiás csoportban 55% volt. A komplikációk aránya nem különbözött szignifikánsa a két csoport között, bár sepsis gyakrabban fordult elő a hypothermiás csoportban.

Így következtetesként kimondható, hogy szív eredetű szívmegállást, kamrafibrillációt követő sikeres resuscitatio után alkalmazott enyhe, 24 órás hypothermia javítja a neurológiai-kedvező állapotú túlélést.

Futó Judit dr.

Kórházon kívül végzett reanimáció comas túlélőinek kezelése hypothermiával. Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D. és mtsai (Dandenong Hospital – Ausztrália/ reprint: s.bernard@southernhealth.org.au): NEJM, 2002, 346, 557.

A kórházon kívüli keringésmegállás túlélési esélye igen rossz, 5–35% közötti. A keringés sikeres újraindítását követően a morbiditás és a mortalitás fokát az anoxiás idegrendszeri károsodás mértéke határozza meg.

Állatkísérletek kedvező eredményei alapján a spontán keringés visszatértét követő órákban az agyban zajló kórfolyamatok kedvezően befolyásolhatóak hűtéssel, a módszer a neurológiai kimenetet javítja. A hűtés humán felhasználásáról közölt esetek – retrospektív és nem kontrollált voltak miatt – nem alkalmasak evidencia szintű következtetés levonására.

Az Ausztrál Resuscitációs Társaság szervezésében, 1996 szeptembere és 1999 júniusa között vezetett prospektív, kontrollált, randomizált vizsgálatba 77 kórházon kívüli, keringésmegállás miatt, primeren, sikeresen végzett újraélesztett beteget vontak be. A vizsgálatba kerülés feltétele a helyszínen észlelt kamrafibrillációt követő spontán keringésvisszatérés és az ennek ellenére fennálló coma. Kizáró kritériumként határozták meg a kort (18 év alatt, nőknél terhesség esélye miatt – 50 év alatt), a cardiosgen shockot (adrenalin adása mellett 90 Hgmm alatti systolés vérnyomás), a más eredetű coma esélyeit (gyógyszer-túladagolás, koponyatrauma vagy

cerebrovascularis eredet), illetve, ha a beteg nem intenzív osztályra került felvételre. A betegek külső hűtése egységesen már a helyszínen megkezdődött.

A randomizált két csoportba (normothermiás és hypothermiás) a betegeket a sürgősségi egységen sorolták be. A betegeket egységesen lélegeztették (normális vérgázértékek fenntartásával) és a szükséges keringéstámogatást biztosították – 90–100 Hgmm artériás középnyomás szintjén.

A neurológiai vizsgálat elvégzése után minden beteget midazolam-vecuronium gyógyszerelésben részesítettek. Minden beteg kapott 1 mg/kg bolus, majd 2 mg/min/24 óra lidocaint és felvételkor aspirint. Ha felmerült a szívizominfarktus lehetősége, a betegek fibrinolyticus kezelésben is részesültek. Ion- és vércukorháztartásukat egyensúlyban tartották.

A maghőmérsékletet tympanicuson követték, 43 beteget soroltak a hypothermiás (Tc 33 °C) csoportba, ahol a célhőmérsékletet 2 órán belül kellett elérni és 12 órán át tartották fenn, külső hűtéssel. A másik csoportban normothermia (Tc 37 °C) fenntartására törekedtek.

A két csoport vonatkozásában demográfiai vagy az újraélesztés körülményeivel kapcsolatos szignifikáns különbség nem mutatkozott.

Kórházi felvételkor a betegek hőmérséklete és alap vitális paraméterei között értékelhető különbség nem volt. Az intenzív egységben a betegek hemodinamikai monitorozása során a hypothermiás csoportban a szívfrekvencia és az obszerváció 6. órájában a SVR (szisztémás vasculáris ellenállás) mutatott szignifikánsan magasabb eltérést. A mért laboratóriumi mutatókban – Na⁺, K⁺, laktát, cukor, kreatinin, CK-MB, pH_{arteriális}, WCC, PLT – szignifikáns eltérést nem találtak.

A kimeneti végpont a túlélés és annak neurológiai minősége volt. A hypothermiás csoport minőségi túlélését 5,25 Odds-hányados (p = 0,011) jellemezte. Ennek alapján a vizsgálat azt sugallja, hogy a mérsékelt hypothermia javítja a neurológiai kimenetet – adott esetben kórházon kívül, keringésmegállás kapcsán végzett újraélesztések esetében. A vizsgált módszernek lényegi mellékhatása nem volt. Javasolják az ideális hűtési ablak megtalálásához további vizsgálatok végzését.

[Ref.: A régóta várt tanulmány számos kérdést vet fel, illetve hagy nyitva. A betegek kiválasztásánál a jobb kimenetet jelező hirtelen szívhalál kapcsán fellépő szívmegállást preferálták. Az alacsony esetszám mellett hangsúlyos kérdés a betegek coronaria- és központi idegrendszeri státusának pontos követésének hiánya,

a posztreanimációs periódusban alkalmazott vazoaktív szerek dózisának ismerete és kimenettel való kapcsolata. Érthetetlen, hogy a mérsékelt hypothermiával járó patofiziológiai változások miért nem jelentkeztek a vizsgált betegcsoportnál (tachycardia/progresszív bradycardia; SVR növekedése; bronchospasmus; hideg diuresis).]

Berényi Tamás dr.

Sportorvostan

A commotio cordis klinikai képe és spektruma. Maron, B. J., Gotman, T. E., Kyle, S. B. és mtsai (Minneapolis Heart Institute Foundation, 920 E 28th St, Suite Go, Minneapolis, MN 55407, USA): JAMA, 2002, 287, 1142–1146.

Fiatalok hirtelen halála mindig megrázó esemény, amely edzett sportolók esetében fel nem derített congenitalis cardiovascularis betegség következménye. Kiválthatja azonban sporttevékenység közben tompa, a mellkasfalat nem penetráló és többnyire ártalmatlannak tűnő ütés: a commotio cordis. A szerzők célja volt átfogó képet adni ennek kialakulásáról és igen változatos klinikai képeről.

Az US Commotio Cordis Regiszter alapján nyilvántartott 128 esetet vizsgálták, amelyből 107 volt halálos kimenetű, szekció 82 esetben történt. A 128 esetből 122 férfi, átlagos életkor 13,6 év, csak 28 volt 18 évnél idősebb. Commotio cordis leggyakrabban szervezett sportesemény közben jött létre, amelyek közül magasan vezet a baseball (53), softball (14) és jégkorong (10). Figyelemre méltó, hogy 49 esetben rekreációs, vagy egyéb szabadidős tevékenység alatt alakult ki commotio cordis (extrém esetek: egy 23 éves férfi meghalt, miután barátja mellkasfalára mért ütéssel kívánta csuklását elállítani, míg egy 2 éves kislány halálát az okozta, hogy kutyája véletlenül beleütötte fejét a mellkasába). A 107 halálos végződésű esetből döntő mértékben (81%) mégis valamilyen sporteszköz (ütő, labda) volt az, ami a commotio cordist okozta. A 128 esetből 21 volt a túlélő, ebből 19 esetben történt azonnali (< 3 perc) resuscitacio megfelelően képzett személyek által (ápolónő, orvos, sürgősségi ellátásban képzett asszisztens, tűzoltó). Abból a 38 esetből, akiknél készt a beavatkozás (> 3 perc), csak egy volt megmenthető. EKG készítésére 82 esetben volt lehetőség, amely igen változatos ké-

pet mutatott: 33 kamrai fibrilláció, 3 kamrai tachycardia, 3 bradyarrhythmia, 2 idioventricularis ritmus, 2 komplett szívblokk, 40 asystolia.

A szerzők véleménye szerint több tényező együttes fellépése szükséges commotio cordis kialakulásához: az ütés a szív tájékát érje, pontosan a repolarizáció vulnérabilis fázisába (a T-hullám csúcsát megelőzően), s fiataloknál az astheniás alkat is hajlamosíthat. Ilyen esetekben nem szükséges, hogy az ütés nagy energiával és sebességgel történjék.

Úgy tűnik, a sportoláshoz használt mellkasvédők nem mindig nyújtanak kellő védelmet, mert könnyen elmozdulnak, a praecordiumot védtelenül hagyva, valamint azért, mert puha habszivacs bélésük sem véd kellően. Baseball esetében a labdák sem mindig biztonságosak, mivel középső magjuk túl kemény anyagból készül.

Következtetésük szerint a megelőzés módja egyrészt gyors és adekvát resuscitatio biztosítása sporteseményeken, beleértve portábilis külső defibrillátort is, másrészt hatékonyabb védőfelszerelések készítése.

[Ref.: Kétségtelen, hogy a sportolás – mind a versenyszerű, mind a szabadidős sporttevékenység – ha nem is jelentős mértékben, de veszélyekkel járhat. A magyar szakirodalomban is írtak le labdarúgó mérkőzés közben elszenvedett commotio cordist, amely szerencsére nem volt végzetes kimenetű (Vigyázó, Gy.: Testnevelés- és Sportegészségügyi Szemle, 1964, 5, 169-174.).

Ami elgondolkodtató, hogy a 3 percen belül végzett beavatkozás életmentő lehet, ehhez viszont a legtöbb hazai sporteseményen sem a személyi, sem a tárgyi feltételek nem biztosítottak.]

Jákó Péter dr.

A suicidium

Miért lesz annyi orvos öngyilkos? Mäulen, B. (78048 Villingen – Schwenningen, St. Nepomukstr 1/2, Németország): Fortschr. Med., 2002, 144, 10.

A közvélemény téved, amikor azt hiszi, hogy az orvosok mindig csak segítenek és gyógyítanak, hisz ők is esendők, akik még magukon sem tudnak mindig segíteni, az átlagosnál gyakrabban lesznek öngyilkosok, mégpedig gyakran a munkahelyükön.

Az orvosképzésben ez a téma alig szerepel, és aránylag kevés tanulmány foglalkozik e kérdéssel. Egy tanulmány 1983-ban 119 német orvos

halálának okát elemezte. 1995-ben Angliában azt találták, hogy az orvosok öngyilkossága duplája az átlagosnak. Az USA-ban pedig az orvosnők kétszer olyan gyakran követnek el öngyilkosságot, mint férfiak kolégák.

Az orvos szakmai tudásától is függ, hogy milyen módot választ, így a mérgezés, az önakasztás és a löfögyver a leggyakoribb. Az életmentő beavatkozás credményességének kizárása végett a mérge mennyisége meghatározó, sőt egyesek egyszerre alkalmaznak több módszert is. A környezet ritkán ismeri fel a veszélyeztetett helyzetet, még a pszichiátrián dolgozóknál sem. A tudományos rang – professzura – eléréséért vívott harc és a nyugdíjazás okot adhat a végső elkeseredéshez.

A szerző sok név szerinti esetet sorol fel, így többek között Semmelweis is említi. Az infauzt szervi betegségekkel legtöbb orvos elboldogul, míg az életkörülmények változását nehezebben tolerálják (válás, partnerváltozás, „kifúrás” stb.).

Gyakran vádolnak orvosokat műhibával, és egyeseknek ilyen ok miatt súlyos lelkiismeretfurdalásuk van. Az ezzel kapcsolatos procedúrák (sajtó!!) nemritkán elkeserítőek.

Politikai ok sem ritka, így nem kevés zsidó orvos lett Hitler uralomra kerülésekor öngyilkos, egyesek pedig a két Németország egyesítése után a volt NDK-ban félték előző életvitelük miatti felelősségre vonástól.

Anyagi nehézségek is pesszimistává tehetik az orvost, és speciális helyzet adódhat a betegségbiztosítóval támadt elszámolási nézeteltérésekből is.

Az öngyilkos orvosok rokonai, házastársai is nehéz helyzetbe kerülnek, épp a speciális halálok és módszer miatt. Egy ilyen helyzetbe jutott feleség önszegélyező csoportot alakított, és ez a társaság (ARGUS) sok feleségnek nyújtott már lelki segítséget.

[Ref.: És Magyarországon mi történik, ki segíti az özvegyeket?]

A betegek, akiket az orvos korábban kezelt, elkeseredhetnek, magukra hagyottnak érezhetik magukat, attól tartanak, hogy nem lesz, aki ellássa őket, hisz az első napokban nem megoldott a helyettesítés.

Ha pedig az orvosnak öngyilkossági gondolatai vannak, ne keseredjen el, hanem kérjen szakembertől segítséget, ha kívánja, egy tőle távol lakótól, ne restellje, hogy ő is ember, lehet ő is beteg.

Az az orvos pedig, aki az öngyilkosság gondolatát fontolgató orvost kezeli, járjon úgy el, ahogy a hasonló nem orvosbetegekkel szokott, a szakma szabályait ez esetben is tartsa be,

szükség esetén az orvost is utalja kórházba.

A képzés és továbbképzés során e témát gyakran kellene érinteni azért is, mert nem eléggé köztudott az orvosok körében, miszerint csaknem minden reménytelennek tartott szituációból van kiút, és ezért az orvos is folyamodhat a segélytelefonhoz.

[Ref.: Talán jó lenne e kérdést hazánkban is közelebbről megvizsgálni.]

Aszódi Imre dr.

Szexológia, szexuálpatológia

Biztonságos nemi életet koszorúverőér-betegségben szenvedő férfiaknak. Marwick, T. H. (University Department of Medicine, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Qld 4102, Ausztrália): JAMA, 2002, 287, 766-767.

A sildenafilt három éve kiterjedten alkalmazzák az erectilis dysfunctio kezelésében, de a koszorúverőér-betegségben szenvedő férfiak körében történő alkalmazásának biztonsága iránti kétségeink változatlanok, ugyanis a gyógyszer forgalomba hozatala, illetve kipróbálása óta sok komoly cardialis mellékhatást (akut myocardialis infarctus, szívhalál) észleltek. A fő kérdés az, hogy vajon a cardialis mellékhatásokat maga a sildenafil kiváltotta hemodinamikai hatások, vagy pedig az arteria coronariabetegség (CAD) fennállásakor a közösülés okozta terhelés indukálta-e.

Arruda-Olson és mtsainak dolgozata (JAMA, 2002, 287, 719-725.) azt sugallja, hogy a sildenafil CAD-ban terheléskor sem hoz létre lényeges hemodinamikai változásokat:

– A systolés vérnyomást átlagosan 7 Hgmm-rel csökkentette. Ez egybevág azzal a korábbi megfigyeléssel, hogy a szer mind egészséges szívűekben, mind stabil ischaemiás CAD-ben orálisan és intravénásan adva a systolés vérnyomást 10 Hgmm-nél kevessebbel redukálta.

Dramai vérnyomáscsökkenés akkor keletkezhet, ha nitrátkészítményt kapó beteg 24 órán belül vesz be sildenafilt, a kétféle gyógyszer együttes adása ezért kontraindikált.

– A sildenafilt kiváltotta ciklikus adenosin monofoszfát által mediált arrhythmogenesis elméletileg elképzelhető, a megfigyelések és az említett dolgozat ezen elképzelést azonban cáfolja [Ref.: a terhelés folyamán

CAD-ben szenvedő sildenafilt szedő betegekben 51 kamrai ectopiát, a placebo szedőkben 55-öt regisztráltak; 36 supra-ventricularis ectopiát észleltek az előbbi, 46-ot az utóbbi csoportban: egyik különbség sem szignifikáns; malignus arrhythmia nem fordult elő].

– Növumnak számít Arruda-Olson és mtsainak azon – elegáns keresztetett vizsgálattal igazolt – megállapítása, miszerint a sildenafilt szívizom-ischaemia kialakulását CAD-os szíven sem potenciálja. Így utólag persze könnyű azt mondani, hogy ez a korábbi megfigyelések alapján várható is volt: a sildenafilt a koszorúér-keríngésre enyhe értágító hatást fejt ki, és a coronaria véráramlási rezerv alakulására sem az invazív, sem a noninvasív vizsgálatok szerint nem hat.

– Újnak mondható és megnyugtató a citált dolgozat azon megállapítása is, hogy a terheléses kapacitás a sildenafilt és a placebo-t kapó betegek között minimális, nem szignifikáns különbséget mutatott [Ref.: 4,5 MET vs. 4,6 MET, $p = 0,89$].

Ne feledkezzünk meg azonban arról sem, hogy a szexuális aktivitás okozta fizikai megterhelés mértéke egyénről-egyre változik, továbbá azon tényt sem szabad figyelmen kívül hagyni, hogy a coitus alatt a fizikai terheléshez nem jelentéktelen emocionális stressz is társul(hat). Gyakorlati célokra jól fölhasználható az az empirikus tény, hogy a szexuális aktivitás alatt kifejtett terhelés általában megfelel annak, amelyet 20 lépcsőfok 10 mp alatt történő megtelekor teljesítünk.

Ha az egyén funkcionális státusa nem egyértelműen megítélhető, a terheléses vizsgálat elvégzése adhat további segítséget. A terheléses echokardiográfia alkalmazása fölösleges, kivéve, ha az EKG nem ítéltető meg egyértelműen [Ref.: ezen megállapítással vitába kell szállnunk, mivel a terheléses echokardiográfias eljárás érzékenysége és fajlagossága a terheléses EKG-t messze fölülmúlja].

Ha dinamikus terhelés nem végezhető (például alsó végtag arthritisben), farmakológiai terhelést alkalmazunk.

Ha a beteg funkcionális állapota a 3 MET terhelést sem teszi lehetővé, a nemi aktus kivitelezése is valószínűtlen. Az ilyen betegnél – tünettlenül és prognosztikai okból is – indokolt a coronaria-angiográfia, mivel koszorúér-interventio ilyenkor nagy valószínűséggel indikált.

Amennyiben a beteg coronaria-interventióra alkalmatlan, a megfelelő eljárás a nitrátok nélküli, maximális dózisban tolerált antianginás gyógyszeres medikáció végzése [Ref.: az

ilyen beteget inkább beszéljük le a szexről, és ne írjunk föl sildenafilfil sem].

Mielőtt koszorúvérőér-betegnek sildenafilfil rendelünk, igen gondosan igyekezzünk elemezni-értékelni funkcionális állapotát, és részletekbe menően beszéljük meg vele a fizikai és a szexuális aktivitás rizikóit.

Fischer Tamás dr.

Az apomorphin előnye. Hatzichristou, D. (Thessaloniki, Görögország): Fortschr. Med. 2002, 114, 64.

Mind többet olvashatunk az újabb – hazánkban is kapható – piros tablettről, ami merevedési zavar ellen hatásos.

Amióta forgalomba került, a hatékonyság fokozatosan javuló tendenciát mutat, talán azért, mert mind többen élnek e lehetőséggel. Előnye, hogy étkezéstől függetlenül hat, tehát étkezés után is bevehető, ellentétben a kék tablettával, ami telt gyomor esetén csak hosszabb idő után hat. Nem kell tehát óraterv szerint időzíteni az aktust.

Lényeges, hogy szívbetegek, nitráttartalmú gyógyszert szedők is alkalmazhatják. Aránylag ritkán észlelhető lényegileg nem jelentős mellékhatás (hányinger, fejfájás, szédülés), de a 2 mg-os adaggal kezdjen mindenki és csak 3–4 alkalom után emelje az adagot 3 mg-ra.

[Ref.: Sajnálatos, hogy a lényegileg „olcsó” alapanyag ellenére a gyári készítmény drága, a patikában nem kapható apomorphin, így magisztrális tabletta nem készíthető.]

Aszodi Imre dr.

Hypertonia és impotencia. Köhn F. M. (Dermatolog. Klinik. 80802 München. Biedersteiner Str. 29., Németország): Fortsch. Med., 2002, 144, 12.

A hypertóniások gyakran impotensek, és az a nagy kérdés, hogy melyik gyógyszer számukra a legmegfelelőbb, beleértve az egyes szerek ellenjavallatát is.

Németországban három gyógyszer áll rendelkezésre [Ref.: És Magyarországon is.] a yohimbin, a sildenafilfil és az apomorphin. A hatékonyságot illetően a sildenafilfil vezet, ezt követi az apomorphin és a sort a yohimbin zárja. Egyik sem abszolút ellenjavallt, de az első kettőnél nitráttartalmú gyógyszerek egyidejű szedése kerülendő. Más vérnyomáscsökkentő szer általában rendelhető az apomorphin mellé, mert

elsődlegesen az a fontos, hogy a közösülni szándékozó hypertóniás vérnyomását stabilan csökkentjük.

Az erekciós zavart befolyásoló gyógyszerek akkor hatásosak, ha megfelelő libidó van, azaz a partner-nőhöz kellően vonzódik is a páciens.

Újabban megfigyelték azt is, hogy ha egy „egészséges” férfi vesz be sildenafilfil, a második közösüléshez szüksége merevedés hamarabb következik be, mint gyógyszer nélkül. A másik két szer esetén is rövidült latenciadőt találtak.

Sildenafilfil csak egyszer szabad naponta bevenni a gyártó szerint, de a szerző nem biztos abban, hogy reális ez a tilalom.

Aszodi Imre dr.

A rendszeres szexuális aktivitás megvéd az infarktustól. Möller, I. és mtsai (Stockholm, Svédország): Fortschr. Med., 2002, 144, 22.

A szerzők 699 olyan személy szexuális anamnézisének elemezték, akik valamennyien átestek egy szívinfarktuson. Azt találták, hogy csak 1,3%-uk élt az infarktust megelőző 2 órában nemi életet.

A két esemény összefüggése mindkét nemre értendő. A megkérdezettek zöme 45–60 éves volt. Ha azonban a vizsgálatba kerültek úgy osztották két csoportba, hogy az illető rendszeresen élt-e nemi életet vagy csak ritkán (tréningben volt-e, vagy sem), már nagy a különbség. Ritkábban érte ugyanis infarktus a közösülés után azokat, akik tréningben voltak, mint azokat, akik nem.

A megfigyelés azért fontos, mert gyakran kérdezik a betegek és különösen, akik infarktuson átestek, hogy önmegtartóztató életet éljenek-e és ilyenkor azt a választ lehet adni, hogy a szexuális aktivitás nem jelent nagy rizikót arra nézve, hogy azt aktust infarktus kövesse, különösen akkor, ha rendszeresen élnek nemi életet, inkább akkor veszélyes, ha gyengék, és ezért ritkán van igényük rá.

[Ref.: A legtöbb ezzel foglalkozó szerző azt találta, hogy a szexuális aktivitás csak alkalmi kapcsolatban jelent veszélyt, ott-hon nem. Sőt, van aki azt ajánlja, hogy a beteget látogató társ nyúljon a takaró alá, és így szoktassa a beteget ahhoz, hogy a stimuláció veszélytelen. Igaz ugyan, hogy a legtöbb szerző csak a férfiakkal foglalkozik, pedig lám, a nők is ki vannak téve a közösülés utáni infarktus veszélyének, ha ez kicsi is, különösen, ha edzésben vannak.]

Aszodi Imre dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

A HIV kezelésének eredményessége már egy hét múlva megísolható. Polis, M. A. és mtsai: Fortschr. Med., 2002, 144, 24.

A szerzők 124 személy (86 gyermek és 38 felnőtt) esetén a megindított igen erőlyes antiretrovirális terápia során a vírusszám alakulását tanulmányozták és azt találták, hogy az átlalában 12 héten belül csökken. Az esetek 99%-ában ez a változás már az első héten bekövetkezik. Ilyenkor várhatóan eredményes lesz a kezelés, azaz nem várható a korai halálos vég. Természetesen csak huzamosabb időn át való megfigyelés alapján lehet végérvényes következtetést levonni, ezért ezt a híradást inkább előzetes közleménynek lehet csak tekinteni.

Aszodi Imre dr.

Szív- és keringési betegségek

A magas vérnyomás kifejlődésének a hátralévő élet évekre számolt, élettartamfüggő kockázata középkorú nők és férfiak körében. Vasan, R. S. és mtsai (Framingham Heart Study, 5 Thurber St, Framingham, MA 01702, USA): JAMA, 2002, 287, 1003-1010.

A magas vérnyomás kulcsfontosságú rizikófaktora a cardiovascularis kóros állapotok kialakulásának. A hypertonia kifejlődésének hosszú távú rizikóját legjobban az élettartamfüggő, a hátralévő élet évekre számolt kockázat („lifetime risk” – LTR, „residual lifetime risk” – RLTR) statisztika írja le, amely a magas vérnyomás kialakulásának valószínűségét az egyén életének hátralévő éveit figyelembe véve mutatja.

A különféle kórallapotok kialakulására vonatkozó RLTR, ill. LTR becsléseket a nagyközönség – ellentétben más orvosi fogalmakkal, terminus technicusokkal – könnyen megérti, magáévá teszi és azok jelentőségét megfelelő súllyal értékeli.

A mammacarcinómára vonatkozó RLTR tanulmányok jelentősége – a népesség, a nagyközönség által tör-ténő – felismerésének köszönhető a mammográfiás szűrővizsgálatoknak az 1990-es évek elején való széleskörű és általános elterjedése is.

Számos betegségben (mellrák, demencia, sérüléssel csontfracturák, koszorúér-betegség) rendelkezünk RLTR vizsgálati adatokkal, hipertóniában mindazonáltal RLTR tanulmányt mindeddig nem végeztek.

Jelen vizsgálat résztvevői az 1947-ben indított Framingham Heart Study-ből toborzódtak, amely prospektív longitudinális tanulmány, 2 évenként vizsgált, 28–62 év közötti, cardiovascularis betegségben nem szenvedő 5209 férfit és nőt ölelt föl. Az ismertetendő tanulmányban a Framingham Heart Study probandusaiból kikerült azon 1298 55–65 éves személy vett részt, aki 1975-ben magas vérnyomástól mentes volt: ezen egyének körében értékelték az 1976–1998 közötti időszakban a hipertónia kialakulásának élettartamfüggő, a hátralévő élet évekre számolt kockázatát.

A szerzők egyrészt azért választották az 55–65 éves korosztályt, mivel a 6. évtizedben és az után szignifikánsan gyakoribb a magas vérnyomás kialakulása/előfordulása [Ref.: ismeretünk szerint amíg a felnőtteknek átlagosan 10–15%-a, addig a 65 éves kor fölötti népesség több, mint 50%-a hypertóniás], másrészt a fenti kohorszban nem is állt rendelkezésre elegendő számú olyan 55 évnél fiatalabb személy, akiken a magas vérnyomás létrejöttének RLT rizikóját statisztikailag megbízható biztonsággal értékelhették volna.

A két évenkénti ellenőrzések alkalmával mindannyiszor részletes fizikális vizsgálat történt, és anamnézist ismételten fölvtették, laboratóriumi módszerekkel utánanéztek, hogy a cardiovascularis betegségek rizikófaktorai föllelhetők-e, 12-elvezetéses EKG-t készítettek; a vérnyomást az orvos ülő helyzetben, higanyos szfigmomanométerrel a standard protokoll szerint mérte, a systolés és a diastolés vérnyomás meghatározásánál az I. és az V. Korotkov-hangot tartották mérvadónak [Ref.: gyermekeknél az I. és a IV. Korotkov-hangot veszik figyelembe], mindig 2 egymás utáni vérnyomásmérés átlagát vették alapul, a probanduszt arról is kikérdezték, hogy részesül-e antihypertensív kezelésben.

A WHO és a JNC VI [Ref.: sixth report of the Joint Committee ... of High Blood Pressure] ajánlásai alapján magasnak tekintették a vérnyomást, ha az egyenlő vagy nagyobb volt, mint 140/90 Hgmm; 1-es fokozatú a magas vérnyomás, amennyiben a tensio $\geq 140/90$ Hgmm [Ref.: de kisebb, mint 160/100 Hgmm]; 2-es fokozatú a hipertónia, ha az egyenlő vagy nagyobb, mint 160/100 Hgmm.

A vizsgálati eredményekből a következőket emeljük ki:

- a hipertónia kialakulásának a hátralévő élet évekre számolt, élettartamfüggő kockázata mind az 55 éves, mind a 65 éves résztvevők körében 90%-nak bizonyult;

- az élettartamfüggő, a hátralévő élet évekre számolt 1-es fokozatú hipertensio ($\geq 140/90$ Hgmm) kifejlődésének rizikója mind az 55 éves, mind a 65 éves probanduszon 90% volt;

- a hátralévő élet évekre számolt, élettartamfüggő valószínűsége annak, hogy az 55–65 éves probanduszok vérnyomáscsökkentő kezelésben fognak részesülni 60%;

- nők körében a magas vérnyomás kifejlődésének RLT kockázata – az 1952–1975-ös időszakot az 1976–1998-as periódussal összehasonlítva – nem változott, vagyis a trend csökkenést nem mutat, a helyzet változatlanul kedvezőtlen;

- férfiak körében viszont a hipertensio kialakulásának RLT rizikója – az 1976–1998-as periódust az 1952–1975-ös időszakkal egybevetve – szignifikánsan magasabb, azaz az RLT nővekvő trendet mutat, tovább romlott;

- a 2-es fokozatú magas vérnyomás ($\geq 160/100$ Hgmm) kifejlődésének RLT-ja mind nők, mind férfiak körében – az 1952–1975-ös időszakot az 1976–1998-as periódussal összehasonlítva – szignifikánsan csökkent (35–57% vs. 35–45%), minden valószínűség szerint a magas vérnyomás kezelésében végbement pozitív jellegű változások következtében.

Konklúzió: Öröndetes, hogy a hipertónia kialakulásának RLTR-ja mindkét nemben a középkorú és az idősebb népességben – a 2-es fokozatú magas vérnyomást tekintve – csökkent, a trend javult. Mindazonáltal az a tény, hogy középkorú és idősebb személyeken az 1-es fokozatú hipertónia fellépésének RLT kockázata 90% (vagyis 10 középkorú és annál idősebb egyén közül 9-nél az élet folyamán magas vérnyomás alakul ki) meglehetősen aggasztó, és még aggasztóbb, hogy ez a trend nők körében nem javul, férfiak körében pedig rosszabbodik. Mivel általánosan elfogadott, hogy a hipertónia az életstílus jó irányú módosításával, tartósan egészséges életvitel megvalósításával nagyrészt megelőzhető, az elsődleges prevenció fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni. [Ref.: A kitűnő dolgozatot olvasgatva akaratlanul is eszünkbe jut a – több gondolkodó által megfogalmazott – kissé szarkasztikus és paradox megállapítás: kockázatos dolog lenni, ennél csak valami kockázatosabb, sokáig élni, megöregedni]

Fischer Tamás dr.

Aortastenosis. B. A., Carabello (Veterans Affairs Medical Center Medical Service (111), 2002 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 346, 677–682.

A szerző, miután egy általános áttekintést ad a betegség mibenlétéről, az aortastenosis (AS) kezelésére és a „mikor kell műteni” kérdésre kidolgozott sémáját teszi közzé. (Az American Heart Association és az American College of Cardiology 1998-ban a szívbillentyű-betegségek kezelésére adott ki irányelveket.)

Az USA-ban a leggyakoribb billentyűbetegség az AS. Ennek oka egyrészt, hogy a populáció 1–2%-a bicuspidalis aortabillentyűvel születik, másrészt az AS a kor előrehaladtával fejlődik ki és az élettartam egyre hosszabb. A valaha degeneratív elváltozásnak tartott betegség sok közös vonást mutat a koszorúér-betegséggel: gyakrabban fordul elő férfiakban, idősebb korban, hypercholesterinaemiasok körében, és mindkét betegség részben egy aktív gyulladásos folyamat következménye. Különbséget tesz az aortastenosis és az aortasclerosis között, mely utóbbinál a kórosan megvastagodott billentyűvitorlák nem okoznak kiáramlási akadályt. AS-nál a normálisan 3–4 cm²-es funkcionális billentyűterület csökken. Körülbelül a felére beszűkülhet anélkül, hogy az számottevő következménnyel járna. Az obstrukció mértékének további fokozódása esetén azonban ugrásszerűen jelennek meg a betegségre jellemző elváltozások és tünetek: a bal kamrai nyomás progresszív fokozódása, bal kamra-hypertrophia, csökkent coronariaátáramlási tartalék, ami systolés és diastolés dysfunctióhoz, majd congestív szívelégtelenséghez vezethet. Klinikailag angina, syncope, dyspnoe és a keringési elégtelenség más tünetei jelentkezhetnek. A tünetek jelentkezésével a betegek életkilátásai rohamosan csökkennek, és ha ezek bizonyítottan az AS következményei, az egyértelművé teszi a billentyűcsere szükségességét.

Nem lévén általánosan elfogadott kritériumok a súlyos AS meghatározására, a szerző a következő határértékeket vette figyelembe: az aortabillentyűn mért grádiens középértéke 50 Hgmm-nél magasabb és területe kevesebb, mint 1 cm².

A kritikus, de tünetmentes AS esetében a veszélyt a hirtelen halál, vagy a tünetek oly rapid jelentkezése jelenti, ami hirtelen halálhoz vezet. Statisztikailag mind ennek, mind a műtéti kockázatnak és a műbillentyű-szövődményeknek a gyakorisága körülbelül 1% évente. Ezért a szerző nem tartja

szükségesnek a tünetmentes súlyos AS azonnali műtéti korrekcióját, viszont hangsúlyozza a betegség rendszeres Doppler-echokardiografiával és ergometriával történő figyelemmel kísérését. Pozitív eredmény esetén abszolút indikált a billentyűcsere.

Csökkent bal kamra-funkció és alacsony grádiens esetében a szerző 3 fokozatot különít el. Az első csoportban a bal kamra-dysfunkciót elsődlegesen a stenotikus billentyű okozza (a billentyűn mért nyomásgrádiens középértéke 40 Hgmm-nél nagyobb). Ezenél a betegeknek nagyon jó eredmény várható a műbillentyű-beültetéstől. A második csoportnál a transzvalvularis grádiens kisebb, mint 30

Hgmm, és a csökkent ejeció frakció már nem csak a súlyos obstructio, hanem a jelentősen csökkent myocardi-umcontractilitás következménye is. Ebben a csoportban a műtét rizikója nagy, kimenetele változó. A harmadik csoport a cardiomyopathiások körében megfigyelhető ún. pseudostenosis, ahol csökkent perctérfogat (low cardiac output) állapotában a kamra nem képes a billentyűt teljesen kinyitni, ezáltal a közepes, vagy súlyos AS képét utánozhatja. Ilyen betegeknek a Doppler-echo, vagy katéteres vizsgálat során alkalmazott pozitív inotrop szer, ha megnöveli a billentyűareát, a műbillentyű-beültetés nem szükséges. Ha azonban a

gyógyszer hatására a grádiens fokozódik, ott valódi kiáramlási obstructióról van szó, és a műtét indokolt. Az alacsony ejeció frakció soha nem abszolút kontraindikáció!

A szerző kitér még az enyhe vagy középsúlyos AS-os betegnél más okból végzett szív-műtétekre, ahol minden esetben egyéni megítélést igényel, hogy a billentyűcsere egy ülésben érdemes-e elvégezni. Nem szívsebészeti beavatkozás esetén a kiterjedt hemodinamikai monitorozás szükségességét hangsúlyozza.

A cikk végén a szerző algoritmusban foglalja össze megállapításait.

Soltész Beáta dr.

HÍREK

Meghívó

Ist EAGC Educational World Congress on Gynecologic Oncology

Budapest, 2002. október 10–12.

Az Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia (EAGC) első képzési világkongresszusa egy teljesen új fajta kongresszus. Lényege a képzés és nem az eredeti munkák vagy eredmények ismertetése, és ezért feltételezhetően a tudományos rendezvényeknek ez egy különleges eseménye lesz.

Továbbképzési pont értéke: 26 CME ACOE (Accreditation Council of Oncology in Europe) kredit pont.

Nyelve: kizárólagosan angol

A European Board and Collage of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), European School of Oncology (ESO), European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society of Surgical Oncology (ESSO), European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), European Union of Medical Specialists (EUMS), International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) szervezetekkel közösen kerül megrendezésre.

Főbb témák: A kiterjesztett méheltávolítás elemei; Amit a nőgyógyász onkológusnak a sugárkezelésről tudni kell; A plasztikai sebészet, lebe-nyek készítésének elméleti és gyakorlati megfontolásai; Az Európai Bizonyítvány: hogyan érvényesítsük; Egy kötött medencei képlet sebészeti eltávolításának elemei; Kolposzkópia: gyakorlati tanácsok; Az emlősebészet

elemei; A lágycéki nyirokcsomó-eltávolítás elemei; Hormonpótló kezelés: gyakorlati útmutatás; A méhnyakrák sebészeti szövettana; Hogyan kell a FIGO stádium meghatározást végezni: gyakorlati tanácsok; Sejtpusztító kezelés: gyakorlati útmutató; A vérzés megelőzése és ellátása medencei sebészet során; Méhnyakrákos betegek fogamzóképségének megőrzése; Hogyan kell laparoskopíát végezni; Hogyan végezzünk kúpkimetszést/hurokkimetszést.

Titkárság: PRIMED-X Kft. 1301 Budapest, Postafiók 46., telefon: (36 1) 4290316, távmásoló: (36 1) 4290317, villanyposta: mail@primed-x.hu

További tájékoztatás: www.cme.hu
Prof. Dr. Bősze Péter az Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia elnöke

A Szent János Kórház Tudományos Bizottsága

2002. szeptember 26-án csütörtökön 14 órai kezdettel tudományos előadást rendez.

Témája: Klinikopatológia

Üléselnök: Prof. Dr. Bodó Miklós

Helye: A kórház Auditórium

1125 Budapest, Diós árok 1.

Az Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete, a Májkutató Alapítvány és a Danubius Hotellánc szervzésében kerül megrendezésre az Életöröm és életmód 2002. szimpózium Bükkfűrdőn, 2002. november 29–30-án.

2002. november 29.

I. Szekció

9.00–10.30 Megnyitó

Elnök: Várszegi Asztrik,

Fehér János

Bevezetés: Fehér János

A keresztény boldogság és életminőség Várszegi Asztrik

Életöröm a zsidóság értékrendjében
Schweitzer József

10.30–11.00 Kávészünet

II. Szekció

11.00–13.00

Elnök: Hajba Ferenc,

Lengyel Gabriella

Az alkotás mint örömförrás

Madarász Iván

A boldogság és a pánik

Gábor S. Pál

A táplálkozás mint örömförrás

Halmy László

Korszerű táplálék-kiegészítők a betegség megelőzésben

Sándor Edit

13.00–15.00 Ebéd

III. Szekció

15.00–16.30

Elnök: Berkes István,

Hermann György

A mozgáskultúra

Berkes István

Csúcslény a mozgásban

Haraszi László

Dopping a XXI. században

Pucsk József

A dohányzás következményei

Veér András

16.30–18.00

IV. Szekció

Elnök: Alkony László,

Pucsk József

Alkohol: méreg vagy orvosság

Fehér János

A bor helye korunk örömförrásai között

Alkony László

A bor és a bor filozófiája. Életöröm francia módra, életöröm magyar módra

Kardos Gábor

A játék mint örömförrás

Donáth Tibor

20.00 Gálavacsora

A bor és a zene

Berczelly István

2002. november 30.

V. Szekció

9.00–10.30

Elnök: *Gardó Sándor,*
Halmy László

A szerelem, szexualitás és életminőség

Lipcsy Attila

A szerelem és a szexualitás a nőorvos oldaláról

Gardó Sándor

10.30–11.00 Kávészünet

VI. Szekció

11.00–13.00

Elnök: *Lipcsy Attila,*
Heimann Zoltán

A fürdőkéltúra

Gömör Béla

A „szép táj” – önfeledt élvezet...

Drexler Dóra

Az életörömök helye egy magyar manager gondolkodásában

Heimann Zoltán

A bor és irodalom, Hamvas és Márai művei alapján

Farkasvölgyi Borbála

Kiállítás:

A konferencia képei: *Assay H. Péter*

In vino veritas

Szél Ágnes

Szervezőbizottság: *Hajba Ferenc,*

Hermann György,

Lengyel Gabriella,

Fehér János (elnök)

Védnökök: *Szeremley Huba,*

Folláth György

Tudományos információ:

Fehér János dr. (Semmelweis Egyetem, II. Belklinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. Tel/fax: 317-4548.

Jelentkezés és szállásfoglalás:

Schäfer Lászlóné, 1096 Budapest, Hal-
ler u. 32-40. Tel/fax: 215-8039 vagy
06-30-9846-954.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Külföldieket ellátó, jól felszerelt ma-
gánklinika angolul jól beszélő *belgyógyász*
vagy *háziorvos* keres hétköznapi és hétvégi
(telefon)ügyeletre. Bővebb információért
hívja *Dr. Györgyit* a 224-9090-es telefonon
és/vagy küldje el önéletrajzát a 224-9091-
es faxszámra.

A **Pest megyei Flór Ferenc Kórház** or-
vos-igazgatója a *Sebészeti Osztályra* (Seb-
szet, Érsebészet, Plasztikai sebészet) felvé-
telt hirdet *sebész szakorvosok* számára.
A pályázóknak a második szakvizsga
előnyt jelent.

A pályázatokat *Dr. Marczell Mihály* orvos-
igazgatóhoz kell benyújtani.

Cím: 2143 Kistarcsa, Semmelweis tér 1.

Részletes információ kérhető *Dr. Varga Já-
nos* osztályvezető főorvostól.

Telefon: 06-28-506-541

Magyarország piacvezető orvostudomá-
nyi szakfolyóirata – az **Orvostovább-
képző Szemle** – pályázatot hirdet 1 fő
teljes munkaidéjű munkatárs felvételére
szaklapszerkesztő munkakörbe.
Az állás betöltéséhez szükséges:
– általános orvosi diploma

– orvosi szakfordítói gyakorlat, az angol
nyelv felsőfokú ismerete

– számítógépes szövegszerkesztői ismeret
(Windows, Word)

– kiváló magyar nyelvi készség (szabatos
stílus, megbízható helyesírás)

Előnyt jelent:

– további számítógépes programok isme-
rete (PowerPoint, Excel)

– németnyelv-tudás

Szakmai önéletrajzát az alábbi címre vár-
juk: Medical Tribune Kiadó Kft. 1300 Bu-
dapest, Pf. 157, *Szűcs Anita*, HR manager
A jelentkezőknek próbafordítást és szer-
kesztést kell végezniük.

OH-QUIZ

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

Indoklások:

CXXV/1. D. Szekunder májtumorban nem jön szóba
májtranszplantáció.

CXXV/2. D. A májbetegségek osztályozásának alapja ma
a májbetegség etiológiája.

CXXV/3. E. A Hepatitis E-vírus nem okoz krónikus máj-
gyulladást.

CXXV/4. E. Az interferon nem gyógyszere az alkoholos
cirrhosisnak.

CXXV/5. D. A HCV pozitivitás nem szól alkoholos máj-
károsodás mellett.

CXXV/6. D. Az ascites kezelésben a Na-bevitel korláto-
zása kulcsfontosságú tényező (napi 2–3 g
NaCl), akárcsak az ágynyugalom és a diure-

tikum, vagy a konzervatív terápiára nem re-
agáló esetekben a paracentesis. Csak na-
gyon ritkán szükséges peritoneojugularis
shunt beültetése.

CXXV/7. E. Mindegyik állítás igaz.

CXXV/8. E. Fehérjemegvonás nem vált ki encephalo-
pathiát májcirrhosisban.

CXXV/9. A Szövődménymentes epeköves rohamban
nem szükséges antibiotikum.

CXXV/10. B. A Mallory–Weiss-szindróma nem jön szóba,
mivel az nem jár lázzal, halk bélhangokkal,
viszont haematemesis a tünete. Jelen eset-
ben sokkal valószínűbb a bakteriális perito-
nitis, pancreatitis vagy perforatio.

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

- CXXVI/1. Húszéves orvostanhallgató négy napja fennálló magas lázzal, belövellt garattal, generalizált nyirokcsomó-megnagyobbodásokkal és splenomegaliával kerül az ambulanciára. Mi a legvalószínűbb diagnózis?
- A. Streptococcus-pharyngitis
B. Gonococcus-infekció
C. mononucleosis infectiosa
D. Guillain-Barré-szindróma
E. non-Hodgkin-lymphoma
- CXXVI/2. Állkapocsduzzanat, fogfájdalom és sárgás granulomákat tartalmazó fistula miatt vizsgál az orvos egy 30 éves nőbeteget. Diagnózis?
- A. aktinomycosis
B. osteomyelitis
C. Streptococcus-pharyngitis
D. Crohn-betegség
E. stomatitis aphthosa
- CXXVI/3. Hatéves fiú, aki a napokban esett át influenzán, hányás, letargia, delirium miatt jelentkezett, subicterusos, 1 ujjnyi máj tapintható. Diagnózis?
- A. Reye-szindróma
B. encephalitis
C. vírushepatitis
D. paracetamoltoxicitás
E. Wilson-kór
- CXXVI/4. Negyvenhat éves nő arról számol be, hogy néhány hete mindkét oldalt leesik a szemhéja. Egyéb tünete nincs. Mire kell leginkább gondolni?
- A. facialis paresis
B. hyperthyreosis
C. a cervicalis sympathicus ducot érintő metastasis
D. myasthenia gravis
E. Reiter-szindróma
- CXXVI/5. Évek óta rheumatoid arthritisben szenvedő nőbeteg esetén melyik komplikáció nem valószínű?
- A. a proximalis interfalangealis ízületek szimmetrikus duzzanata
B. reggeli merevség az ízületekben
C. subcutan csomók
D. a sacroiliacalis ízület érintettsége
- CXXVI/6. A venás varicositásra érvényes, KIVÉVE:
- A. leggyakrabban az alsó végtag felszínes vénáit érinti
B. inkább nőkben fordul elő
C. fenyegető szívelégtelenség jele
D. szövődménye lehet bőrlulceratio
- CXXVI/7. Az atherosclerosis kockázati tényezői, KIVÉVE:
- A. emelkedett „high density lipoprotein” (HDL-) szint a szérumban
B. hypercholesterinaemia
C. dohányzás
D. diabetes mellitus
E. magasvérnyomás-betegség
- CXXVI/8. Melyik a leggyakoribb tumor a szívben?
- A. rhabdomyoma
B. haemangioma
C. fibroma
D. myxoma
E. mesothelioma
- CXXVI/9. Az akut pitvarfibrillációt kiváltó okok, KIVÉVE:
- A. láz
B. pericarditis
C. thyreotoxicosis
D. szívtamponád
- CXXVI/10. Melyik állapot nem okoz szekunder hypertoniát?
- A. sepsis
B. vesebetegség
C. endokrin funkciózavar
D. oralis contraceptivumok
E. Cushing-kór

A megfajtések beküldési határideje: 2002. szeptember 15.

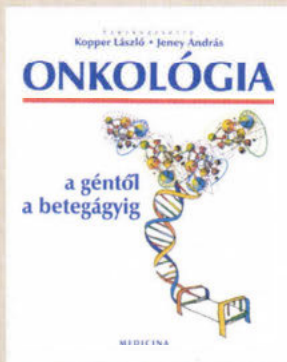
A megfajtések levelezőlapra küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe (1245 Budapest 5., Pf. 1012).

A helyes választ beküldők között a Medicina Könyvkiadó Rt. 5000 Ft értékű könyvtalványát sorsoljuk ki.

A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a nyertes nevét a következő havi második számunkban közöljük.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

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

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

Diabetes mellitus Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

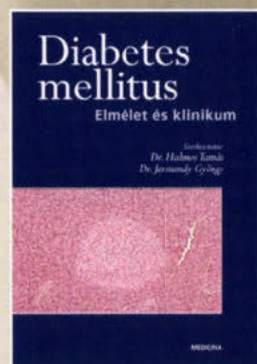
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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

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

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

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



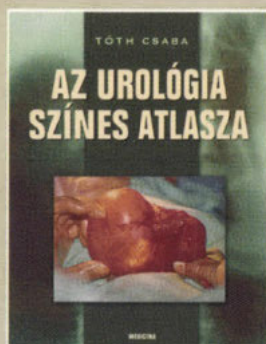
MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

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

Formátum: 202 x 226 mm

Terjedelem: 104 oldal

Bolti ár: 2700 Ft

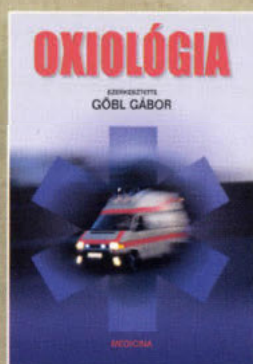
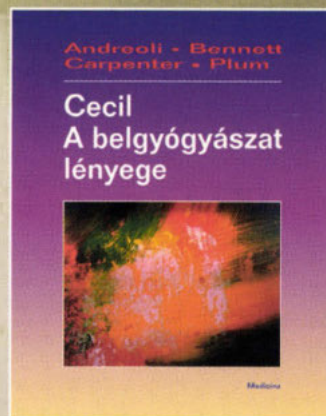
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

A „Cecil Essentials of Medicine” tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine” ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.

Szerkezeti és stílári szempontról minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

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



Oxiológia
Szerkesztette: Göbl Gábor

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 36. szám

2002. szeptember 8.

490 Ft

A simvastatin-kezelés hatása hypercholesterinaemiás coronaria X-szindrómás betegek
endothelfunkciójára 2067

KLINIKAI EPIDEMIOLÓGIA

Pitvarfibrilláció a kórházi ellátásban 2073

EPIDEMIOLÓGIAI KÖZLEMÉNYEK

A fiatal roma nők szűrővizsgálatokon való megjelenése 2077

RITKA KÓRKÉPEK

Súlyos kombinált immundeficiencia korai felismerése és eredményes kezelése 2081

HORUS

A jolsvai orvosszázad sorsa 2085

Maugham doktor szépirodalmi világképe 2089

IN MEMORIAM

Kovács Andor dr. (1912–2002) 2093

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

2095

BESZÁMOLÓK

2109

HÍREK

2111



**A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**

 Aflamin[®]
aceclofenac 100 mg



RICHTER GEDEON RT.

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

További részletes információkat az alkalmazási előírat tartalmaz!

 **Almirall Prodesfarma**

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 36. szám – 2002. szeptember 8.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,
Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótynyi 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 Géznáné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértés László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

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

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



ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 36. szám – 2002. szeptember 8.

A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 8., 2002. Volume 143. No. 36.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSZKY LAJOS' FOUNDATION

A simvastatin-kezelés hatása hypercholesterinaemiás
coronaria X-szindrómás betegek endothelfunkciójára
Fábián Emília dr., Varga Albert dr.

2067

KLINIKAI EPIDEMIOLOGIA

Pitvarfibrilláció a kórházi ellátásban
Tomcsányi János dr., Somló Miklós dr.

2073

EPIDEMIOLOGIAI KÖZLEMÉNYEK

A fiatal roma nők szűrővizsgálatokon való
megjelenése
Gyukits György, Ürmös Andor dr., Csoboth Csilla dr.,
Purebl György dr.

2077

RITKA KÓRKÉPEK

Súlyos kombinált immundeficiencia korai felismerése
és eredményes kezelése
Mosdósi Bernadett dr., Decsi Tamás dr.,
Nagy Kálmán dr., Soltész Gyula dr., Maródi László dr.

2081

HORUS

A jolsvai orvosszázad sorsa
Aszódi Imre dr., Dobrossy István dr.

2085

Maugham doktor szépirodalmi világképe
Szállási Árpád dr.

2089

IN MEMORIAM

Kovács Andor dr. (1912–2002)
Laczay András dr.

2093

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

2095

BESZÁMOLÓK

2109

HÍREK

2111

PÁLYÁZATI HIRDETME NYEK

2111

Effect of simvastatin therapy on endothelial function
of hypercholesterolemic patients with syndrome X
Fábián, E., Varga, A.

2067

CLINICAL EPIDEMIOLOGY

Presentation of patients admitted with atrial
fibrillation in a regional hospital
Tomcsányi, J., Somló, M.

2073

EPIDEMIOLOGICAL STATEMENTS

Young Gypsy women's attendance of screening
Gyukits, Gy., Ürmös, A., Csoboth, Cs., Purebl, Gy.

2077

RARITIES

Early recognition and succesful treatment
of an infant with a T-B-NK + severe combined
immunodeficiency
Mosdósi, B., Decsi, T., Nagy, K., Soltész, Gy., Maródi, L.

2081

HORUS

The fate of doctor company of Jolsva
Aszódi, I., Dobrossy, I.

2085

Doctor Maugham's literary world view
Szállási, Á.

2089

IN MEMORIAM

Andor Kovács M. D. (1912–2002)
Laczay, A.

2093

FROM THE LITERATURE

2095

CONGRESS REPORTS

2109

NEWS

2111

A simvastatin-kezelés hatása hypercholesterinaemiás, coronaria X-szindrómás betegek endothelfunkciójára

Fábián Emília dr.¹ és Varga Albert dr.²

Belügyminisztérium Központi Kórház és Intézményei, III. Belgyógyászati és Kardiológia Osztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Stock Imre dr.)¹

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ (igazgató: Csanády Miklós dr.)²

Bevezetés: Coronaria X-szindrómás betegekben csökkent coronariaperfúzió és kóros endotheldiszfunkció észlelhető. **Célkitűzés:** Vizsgálatunk célja a simvastatin-kezelés hypercholesterinaemiás, coronaria X-szindrómás betegek terhelésre jelentkező ischaemiára utaló ST-depressziójára, illetve az endothelfunkcióra kifejtett hatásának értékelése volt. **Betegek/módszerek:** 25 hypercholesterinaemiás (15 férfi, átlagos életkor $55,0 \pm 3,0$ év) ép coronarogrammal, de pozitív terheléses EKG-val (ST-depresszió $> 0,1$ mV) rendelkező beteg endotheliumfüggő vasodilatációjának mértékét határoztuk meg Celermayer módszere alapján. Betegeink 12 héten keresztül 20 mg simvastatin-kezelésben részesültek. A kezelés előtt és után terheléses EKG-t, az arteria brachialis ultrahangos vizsgálatát végeztük el, valamint meghatároztuk a szérumlipidszinteket. **Eredmények:** A szérumszcholeszterinszint szignifikáns csökkenését (0. hét = $5,82 \pm 0,19$ mmol/l vs. 12. hét = $4,49 \pm 0,17$ mmol/l, $p < 0,01$), a HDL-koleszterin-szint szignifikáns növekedését (0. hét = $1,05 \pm 0,16$ mmol/l vs. 12. hét = $1,11 \pm 0,14$ mmol/l, $p < 0,01$) észleltük a simvastatin-kezelést követően. Szignifikánsan nőtt az endothelfüggő vasodilatatio (0. hét = $3,97 \pm 0,91\%$ vs. 12. hét = $6,84 \pm 0,89\%$, $p < 0,05$). Az endothel-independens nitrátra adott válaszban nem találtunk szignifikáns eltérést a vizsgálat fázisaiban. Az ST-depresszió-mentes terhelési időt szignifikánsan hosszabbnak találtuk (0. hét = $5,18 \pm 2,01$ vs. 12. hét = $6,01 \pm 1,94$ min, $p < 0,001$). **Következtetések:** Eredményeink amellel szólnak, hogy a simvastatin-kezelés javítja mind a szisztémás, mind a coronaria endothel működését. Utóbbi a hosszabb ischaemia mentes terhelési időben nyilvánul meg.

Kulcsszavak: endothelfunkció, coronaria X-szindróma, simvastatin

Effect of simvastatin therapy on endothelial function of hypercholesterolemic patients with syndrome X.

Introduction: Cardiac syndrome X patients often have both reduced coronary circulation and impaired systemic endothelial function. **Aims:** The aim of our study was to assess the effect of chronic statin therapy on exercise-induced „ischemic like” ST segment depression and on systemic endothelial function in cardiac syndrome X patients with hypercholesterolemia. **Patients/methods:** In 25 hypercholesterolemic patients (15 males, mean age 55 ± 3 years) with a normal coronary angiogram and positive exercise ECG test (> 0.1 mV ST segment depression) the flow mediated dilatation (FMD) was assessed by measuring the change in brachial artery diameter in response to hyperemic flow by vascular ultrasound. All patients were treated with 20 mg simvastatin in duration of 12 weeks. Following the treatment the exercise ECG and the vascular ultrasound studies were repeated. **Results:** There was a significant decrease in total serum cholesterol level (baseline = 5.82 ± 0.19 mmol/L vs. study end = 4.49 ± 0.17 mmol/L, $p < 0.01$) and significant increase in the serum HDL level (baseline = 1.05 ± 0.16 mmol/L vs. study end = 1.11 ± 0.14 mmol/L, $p < 0.01$) following the statin treatment. Parallely brachial artery FMD increased significantly (baseline = $3.97 \pm 0.91\%$ vs. study end = $6.84 \pm 0.89\%$, $p < 0.05$). Responses to nitroglycerin were similar during the time course of the study. The ischemia free stress test time was also higher at the study end (baseline = 5.18 ± 2.01 min vs. study end = 6.01 ± 1.94 min, $p < 0.001$). **Conclusions:** The chronic statin therapy exerts beneficial effects both on systemic and coronary endothelial function in hypercholesterolemic patients with cardiac syndrome X.

Key words: endothelial function, cardiac syndrome X, simvastatin

A coronaria X-szindrómás betegek a típusos angina tünetegyüttes és a terhelés során provokálható ischaemiára utaló EKG-eltérések mellett a negatív coronarographia jellemző. Ebben a betegcsoportban többnyire coronariaspasmus sem provokálható (1). A szindróma magyarázatára született elméletek többsége szerint a kórkép cardialis, ugyanakkor egy generalizált microvascularis betegség része, amely a coronariák csökkent rezervkapacitásával és ennek

következtében károsodott coronariakeringéssel jár. Ismert tény ezen betegek felkari ischaemiára adott kóros vasodilatatív válasza (13, 24). Atherosclerosisban, illetve már az atherosclerosis-hoz vezető rizikó-állapotokban, például hypercholesterinaemiában is kimutatható az endothelsejtek diszfunkciója (25), amely szisztémás jelenség noninvasív tanulmányozására alkalmazható a vascularis ultrahangvizsgálat (4, 17). Szisztémás endotheldiszfunkcióban az anatómiailag ép koszorúerek ellenére terheléses EKG során ischaemiára utaló ST-depresszió mutatkozhat (7). A szerzők célja a krónikus simvastatin-kezelés coronaria X-szindrómás betegek koszorúér és szisz-

Rövidítések: FMD = áramlás (flow) által mediált dilatatio; NIDDM = nem inzulindependens diabetes mellitus; NO = nitrogén-monoxid

témás endothel funkciójára kifejtett hatásának értékelése volt, amelyet a következő elméleti pillérekre építettek: hypercholesterinaemiás, normális coronarogrammal rendelkező betegek terheléses EKG során észlelhető ischaemiára utaló ST-depressziója a szisztémás endotheldiszfunkció következménye; terhelés által kiváltható ischaemiás EKG-eltérések megszűnése a koleszterinszint-csökkentő kezelés hatására javuló endothelfunkciót tükrözi.

Módszer

Betegcsoport

1999–2000-ben a Belügyminisztérium Központi Kórház és Intézményei III. Belgyógyászat-Kardiológiai osztályán vizsgált coronaria X-szindrómás betegek közül 25 beteget (15 férfi, átlagos életkor $55,0 \pm 3$ év) vontunk be a következő beválasztási kritériumok alapján: szabályos coronarogram, pozitív terheléses EKG, jó globális balkamra-funkció, emelkedett szérumszén-dioxid-szint ($> 5,2$ mmol/l), nikotinabsztinencia. Három beteg hypertoniás volt, 1 betegben NIDDM állt fenn (1. táblázat). A betegek az American Heart Association által javasolt II. fokozatú diétát tartották, illetve 12 héten keresztül 20 mg simvastatin-kezelésben részesültek. A terheléses EKG-t, az endothelfüggő vasodilatációt (FMD) és laboratóriumi vizsgálatokat 2 független vizsgáló értékelte, akik a betegek személyi adatait, a vizsgálat fázisát (0. vagy 12. hét), illetve az egyéb vizsgálati eredményeket nem ismerték.

1. táblázat: A betegek adatai

Életkor (évek)	$55,0 \pm 3,0$
Férfi/nő	15/10
Hypertonia, n (%)	3 (11)
Diabetes mellitus, 2-es típus, n (%)	1 (4)
Dohányzó, n (%)	0 (0)
Szérumszén-dioxid (mmol/l)	
össz	$5,82 \pm 0,19$
LDL	$4,42 \pm 0,18$
HDL	$1,05 \pm 0,16$
Triglicerid (mmol/l)	$2,19 \pm 0,18$
Egyidejű egyéb gyógyszerelés, n (%)	
Aspirin	25 (100)
ACE-inhibitor	0 (0)
Kalciumantagonisták	21 (84)
Béta-receptor-blokkolók	19 (76)
Nitrát	0 (0)

Az adatokat átlag $\pm$ standard deviációban tüntettük fel

Laboratóriumi mérések

Meghatároztuk a szérumszén-dioxid-, HDL-koleszterin-, illetve szérumszén-dioxid-szinteket. Az LDL-szintet a Friedewald-képlet alapján számítottuk.

Terheléses EKG

A betegeken kétkar-ergometriát végeztünk módosított Bruce-protokoll szerint. A terheléses EKG-t $> 0,1$ mV ($0,08$ s-mal a J pont után) ST-depresszió jelentkezése esetén tekintettük pozitívnak. A nyugalmi EKG-n Q-hullá-

mokat reprezentáló elvezetésekben észlelhető ST-elevációt nem tekintettük a pozitivitás kritériumának. A terhelési időt (percekben) is elemeztük, különös tekintettel a terhelés kezdetétől számított $0,1$ mV ST-depresszió megjelenési idejére (ischaemiamentes idő).

Endothelfunkció

Az endothelfüggő vasodilatációt (FMD) az arteria brachialisban, ischaemiát követő reaktív hyperaemia által kiváltott érátmérő változása alapján határoztuk meg. A vizsgálatokat 12.00–15.00 óra között, minimum 4 órával az utolsó étkezést követően végeztük. Hewlett Packard SONOS 2000 ultrahangkészülékhez csatlakoztatott 7,5 MHz transducert alkalmaztunk. A vizsgálat előtt a betegek 10 percet hanyatt fekvé pihentek a 20 – 25°C hőmérsékletű vizsgálólőhelyiségben.

Az arteria brachialis átmérőjét 2D-módban longitudinális metszetben (1. ábra), a jobb vagy bal felkaron, fix távolságra egy anatómiai markertől, például bifurcatiótól, 2–15 cm-rel a könyökhajlat felett vizsgáltuk. Az anterior „m”-vonal és a posterior „m”-vonal közötti távolságot végiastoleban, EKG-kapuzással mértük. Öt szív ciklust elemeztünk, majd a méréseket átlagoltuk. Az artériában mérhető áramlási sebességet 70° -os szögben pozicionált Doppler-jellel mértük. A felvételeket nyugalomban, a reaktív hyperaemia alatt, ismét nyugalomban, végül sublingualis nitrát alkalmazását követően készítettük. Az alpmérések után a vérnyomásmérő mandzsettáját a könyök-hajlat alá helyeztük, a mandzsettát 300 Hgmm fölé fűjtük, s az alkart 4,5 percre leszorítottuk. Számos vizsgálatban a felkar leszorítását is alkalmazták, de mi az alkar leszorítását választottuk, mivel ez kevésbé kellemetlen a betegnek (8). Ismert tény, hogy tartós maximális artériatágulás és maximális áramlásnövekedés legalább 4,5 perc leszorítást igényel, hosszabb idő pedig nem okoz kifejezettebb választ (9). A felengedést követő 45 és 60 s intervallumban ismét megmértük az érátmérőt. Az ér eredeti állapotába való visszatéréséhez szükséges 10 percnyi nyugalmi állapot után sublingualis nitrátot adtunk. Köztudott, hogy a sublingualisan adott 200 mcg isosorbid dinitrátra maximális az értágulat, nagyobb adag nem okoz kifejezettebb választ (9). A sublingualis nitrát alkalmazását követően 3 perccel végeztük az utolsó méréseket.

Statisztikai analízis

A mért értékeket átlag $\pm$ standard deviációban fejeztük ki. A simvastatin kezelés előtt és után kapott eredmények statisztikai analíziséhez egymintás Student-t próbát alkalmaztunk. A korrelációk meghatározására Pearson-korrelációt használtunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

Eredmények

Koleszterinszintek

Az összkoleszterinszint szignifikáns csökkenését (0. hét = $5,82 \pm 0,19$ mmol/l vs. 12. hét = $4,49 \pm 0,17$ mmol/l, $p < 0,01$), valamint a HDL-szint szignifikáns növekedését észleltük a kezelést követően (0. hét = $1,05 \pm 0,16$ mmol/l vs. 12. hét = $1,11 \pm 0,14$ mmol/l, $p < 0,01$). Ugyanakkor az LDL szint szignifikáns csökkenését tapasztaltuk (0. hét = $4,42 \pm$

0,18 mmol/l vs. 12. hét = $3,29 \pm 0,21$ mmol/l, $p < 0,05$). Szignifikáns korreláció mutatkozott az összkoleszterin csökkenése és a HDL-szint növekedése között ($r = 0,568$, $p < 0,05$). A trigliceridszintek nem változtak szignifikánsan a vizsgálat ideje alatt.

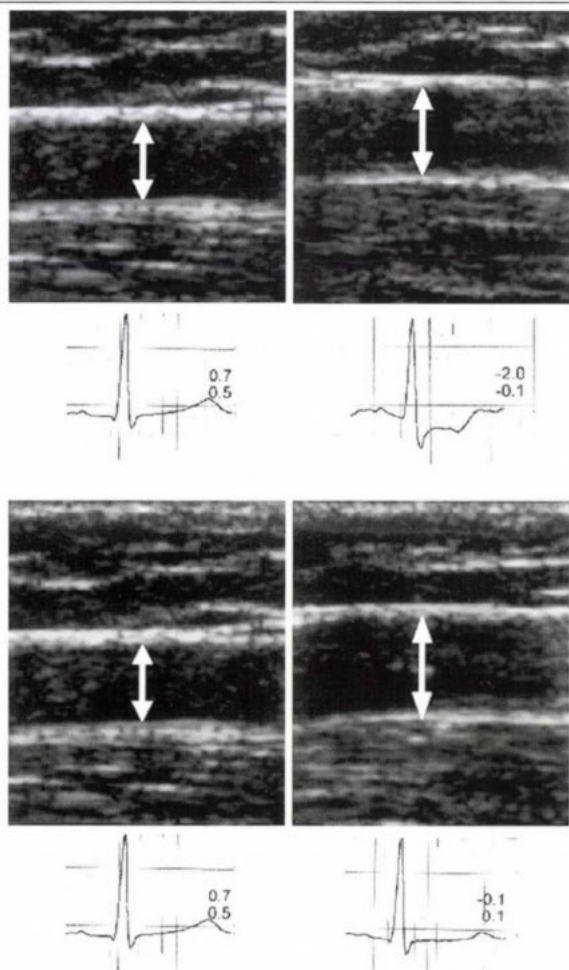
Terheléses EKG

A beválogatási kritériumoknak megfelelően a vizsgált betegek első terheléses EKG-ja pozitív eredményű volt. 12 hét simvastatin-kezelést követően 4 beteg esetében a terheléses EKG során nem alakultak ki kóros EKG-eltérések. 21 beteg esetében az ST-depresszió-mentes terhelési időt szignifikánsan hosszabbnak találtuk a vizsgálat végén (0. hét = $5,18 \pm 2,01$ min vs. 12. hét = $6,01 \pm 1,94$ min, $p < 0,001$) (2. táblázat).

2. táblázat: A terheléses EKG eredményei a vizsgálat fázisaiban

	0. hét	12. hét	p
Szignifikáns ST-depresszió, n	25 pozitív	21 pozitív	
Ischaemiamentes idő (min)	$5,18 \pm 2,01$	$6,01 \pm 1,94$	$p < 0,001$

Az adatokat átlag $\pm$ standard deviációban tüntettük fel



1. ábra: Az endothelfunkció és EKG változása a vizsgálat fázisaiban (FMD = flow mediált dilatáció)

Vascularis ultrahangvizsgálat

Az arteria brachialis áramlás (flow) által mediált dilatációja (FMD) szignifikánsan nőtt a kezelést követően (0. hét = $3,97 \pm 0,91\%$ vs. 12. hét = $6,84 \pm 0,89\%$, $p < 0,05$) (1. ábra). A nitrátra adott válasz hasonló volt a vizsgálat mindkét stádiumában (0. hét = $18,90 \pm 1,15\%$ vs 12. hét = $21,01 \pm 1,21\%$, $p = ns$).

Megbeszélés

A simvastatin-kezelés javítja mind a szisztémás, mind a coronaria endothelfunkciót hypercholesterinaemiás, coronaria X-szindrómás betegekben.

A hypercholesterinaemia hatása az endothelfunkcióra

Az endothel autokrin és parakrin mediátorok felszabadítása révén kulcsszerepet tölt be a vaszkularis homeosztázis szabályozásában (14). Az endothel-diszfunkció szisztémás működési zavar, amely megelőzi az atherosclerosis morfológiai megjelenését (18). A rizikófaktorok okozta oxidatív stressz sarkalatos pontnak tűnik az endothelfunkció romlásában, különösen érvényes ez a hypercholesterinaemia meglétére. Mint azt már bizonyították, az oxidált LDL különösen fontos tényezője lehet az endothelfüggő vasorelaxatio csökkenésének, mely funkciót károsító hatása valószínűleg a lizofoszfátidil-kolin, a proteinkináz C és G proteinek részvételével valósul meg (10, 12, 15, 22). Ráadásul, a képződött oxigén szabad gyökök az NO direkt inaktiválásán keresztül is rongálhatják az endothelfunkciót (16). A hypercholesterinaemia tehát egy sor változást indít a vascularis homeosztázisban, többek között a NO bioaktivitásának csökkenését, a szuperoxidtermelés és az endothelin immunreaktivitásának növekedését, az adhéziós molekulák felszaporodását és mindezek által az endothelfüggő vasodilatatio csökkenését (5, 6, 11).

A koleszterin által indukált endothel-diszfunkció mértéke azonban nemcsak az LDL-koncentrációtól, hanem az oxidált LDL mennyiségétől is függ (20).

Több vizsgálat kimutatta a koleszterinszint-csökkentő kezelés endothelfunkciót javító hatását. Obara és mtsai bizonyították, hogy a koleszterinszegény diéta javítja az endothelfüggő vasodilatációt, illetve normalizálja az endothelialis szuperoxid-produkciót (21). Anderson és munkacsoportja az LDL-csökkentő és antioxidáns kezelés, simvastatin és probucol kombinálásának hatására a koszorúerek endothelfunkciójának csaknem teljes normalizálódását észlelte (22).

Primer hypercholesterinaemiában az atorvastatin- vagy simvastatin- és cholestyramin-kezelés javította az endothelfunkciót, és ez a hatás a későbbiekben bekövetkező coronariaesemények megelőzésében is megnyilvánult (21). A statinok mindezen túl hatnak

a vascularis tónusra a vazoaktív faktorok felszabadulásának modulálása által is (24). További előnyös hatásuk, hogy csökkentik az elektronegatív alacsony denzitású LDL arányát is és valószínűleg ezen citotoxikus részecskék mennyiségének csökkentése lehet az a jelentős mechanizmus, amely eredményeképpen a simvastatin megelőzi a cardiovascularis betegségek kialakulását (25). Úgy tűnik, e hatások némelyike nem függ a gyógyszerek koleszterinszintet csökkentő effektusától, inkább az endotheliumból fokozódó NO-felszabadulásnak tulajdonítható, ezzel valószínűleg jelentősen hozzájárulva a HMG-CoA-reduktáz-gátlók koszorúér-betegségben való alkalmazásának klinikai hatékonyságához, amely független a koleszterinszint csökkentésétől (7). Eredményeink is egyeznek az említettekkel, hiszen a coronaria X-szindrómás betegek simvastatin-kezelése következtében az endothelfunkció javulását igazoltuk.

Terhelésre jelentkező ischaemiára utaló ST-depresszió ép koszorúerek esetében: a szisztémás endotheldiszfunkció markere

Irodalmi adatok szerint a pozitív terheléses EKG-t produkáló coronaria X-szindrómás betegek az összes X-szindrómás beteg kb. 20%-át képviselik, ezen betegek esetében a legvalószínűbb az endotheldiszfunkció kóroki szerepe. Eredményeink is arra utalnak, hogy az ép coronariák ellenére észlelhető terhelésre jelentkező ST-depresszió kóros szisztémás endothelfunkcióval társul. Ahhoz, hogy bizonyíthassuk e két faktor közötti ok-okozati összefüggést, fontos volt annak dokumentálása, hogy a terhelésre jelentkező ischaemia csökken az endothelfunkciót javító adekvát terápia hatására.

A problémát már más kutatócsoportok is tanulmányozták a miénktől eltérő beteganyagban és módszerrel. *Virdis és mtsai* által vizsgált szabályos coronarogrammal, de dipiridamol stressz echocardiographia során indukálható ST-depresszióval rendelkező hypertoniásokban magasabb vascularis rezisztenciát mértek mind vénás pletizmográfiával, mind intrabrachialisán adott endogén vasodilatator acetilkolin alkalmazása során. Ezen túlmenően 12 hónapos ACE-gátló kezelés után a vascularis rezisztencia szignifikáns csökkenését csak azokban a betegekben tapasztalták, akik a vizsgálatba történő bevonáskor terhelésre ischaemiára utaló ST-depresszióval válaszoltak, de a vizsgálat végén az ST-depresszió már nem jelentkezett.

Vizsgálatunk hasonló *Virdis és mtsai* tanulmányához számos módszertani különbség ellenére: ők ugyanis esszenciális hypertoniásokat vizsgáltak, míg mi hypercholesterinaemiás coronaria X-szindrómás betegeket; stresszfaktorként dipiridamolt alkalmaztak, mi fizikai terhelést. A gyógyszeres kezelés is alapvetően különbözött, mivel ők ACE-inhibitort, mi statin terápiát alkalmaztunk. Az endothelfunkciót ugyancsak eltérő módszerekkel mértük: vénás pletizmográfiával *Virdis és mtsai*, míg mi magas frekvenciájú ultrahanggal.

Mindezen módszertani különbségek ellenére a két vizsgálat eredményei konvergálnak, hangsúlyozva azt, hogy a stresszre jelentkező ST-depresszió valószínűleg endotheldiszfunkció következménye, amely visszafordítható az alapvető etiológiai faktort célzó kezeléssel. Vizsgálatunk is azt támasztja alá, hogy a simvastatin kezelés javítja mind a szisztémás, mind a koszorúér endothelműködést terhelésre ST-depresszióval reagáló hypercholesterinaemiás, coronaria X-szindrómás betegekben.

A vizsgálat korlátai

A vizsgált betegek esetében egyéb endotheldiszfunkciót okozó tényezők is fennálltak, úgy mint diabetes, magas vérnyomás, esetleges párhuzamos gyógyszeres kezelés. Mindazonáltal, a klinikai állapot és a beválasztásnál alkalmazott kezelés a vizsgálat tartama alatt nem változott, így nem valószínű, hogy befolyásolták az eredményeket.

A vizsgálat prospektív volt, de nem volt sem randomizált, sem placebokontrollált. Ugyanakkor, konzekutív betegeket vontunk be, a vizsgálók a laboratóriumi teszteket, terheléses EKG-t és az endothelfunkció mérését egymástól függetlenül végezték, nem ismerték a vizsgálat stádiumát (0. hét vagy 12. hét) az értékelés időpontjában.

Vizonylag kicsi volt a betegszám (mindössze 25 beteget vontunk be), azonban a beválasztás szigorú kritériumok alapján történt és így igen homogén betegcsoporthoz jutottunk.

IRODALOM: 1. Kemp, G. H.: Left ventricular function in patients with angina syndrome and normal coronary arteriograms. *Am. J. Cardiol.*, 1973, 32, 375-376. – 2. Vrints, C. J., Bult, H., Hitter, E. és mtsai: Impaired endothelium dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 19, 21-31. – 3. Motz, W., Vogt, M., Rabenau, O. és mtsai: Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Am. J. Cardiol.*, 1991, 68, 996-1003. – 4. Zhang, X., Zhao, S. P., Li, X. P. és mtsai: Endothelium-dependent and -independent functions are impaired in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 2000, 149, 19-24. – 5. Raitakari, O. T., Celermayer, D. S.: Flow-mediated dilatation. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 50, 397-404. – 6. Celermayer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M. és mtsai: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340, 1111-1115. – 7. Botker, H. E., Sonne, H. S., Sorensen, K. E.: Frequency of systemic microvascular dysfunction in syndrome X and in variant angina. *Am. J. Cardiol.*, 1996, 78, 182-186. – 8. Mammion, T. C., Vita, J. A., Keaney, J. F. és mtsai: Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc. Med.*, 1998, 3, 263-267. – 9. Leeson, P., Thorne, S., Donald, A. és mtsai: Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997, 78, 22-27. – 10. Moncada, S., Higgs, A.: The L-arginine-NO pathway. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 2002-2012. – 11. Reddy, K. G., Nair, R. N., Sheehan, H. M. és mtsai: Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 23, 833-843. – 12. Steinberg, D.: Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation*, 1991, 84, 1420-1425. – 13. Kugiyama, K., Ohgushi, M., Sugi-

yama, S. és mtsai: Lysophosphatidylcholine inhibits surface receptor-mediated intracellular signals in endothelial cells by a pathway involving protein kinase C activation. *Circ. Res.*, 1992, 71, 1422-1428. – 14. Ohgushi, M., Kugiyama, K., Fukunaga, K. és mtsai: Protein kinase C inhibitors prevent impairment of endothelium-dependent relaxation by oxidatively modified LDL. *Arterioscler Thromb.*, 1993, 13, 1525-1532. – 15. Liao, J. K., Clark, S. L.: Regulation of G-protein alpha i2 subunit expression by oxidized low-density lipoprotein. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 1457-1463. – 16. Rubanyi, G. M., Vanhouette, P. M.: Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol.*, 1986, 250, H822-H827. – 17. Lerman, A., Webster, M. W., Chesebro, J. H. és mtsai: Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation*, 1993, 88, 2923-2928. – 18. Davi, G., Romano, M., Mezzetti, A. és mtsai: Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation*, 1998, 97, 953-957. – 19. Creager, M. A., Cooke, J. P., Mendelsohn, M. E. és mtsai: Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest.*, 1990, 86, 228-234. – 20. Anderson, T. J., Meredith, I. T., Charbonneau, F. és mtsai: Endothelium-dependent coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation*, 1996, 93, 1647-1650. – 21. Ohara, Y., Peterson, T. E., Sayegh, H. S. és mtsai: Dietary correction of hypercholesterolemia in the rabbit normalizes endothelial superoxide anion production. *Circulation*, 1995, 92, 898-903. – 22. Anderson, T. J., Meredith, I. T.,

Yeung, A. C. és mtsai: The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 488-493. – 23. Simons, L. A., Sullivan, D., Simons, J. és mtsai: Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 1998, 137, 197-203. – 24. Hernandez-Perera, O., Perez-Sala, D., Navarro-Antolin, J. és mtsai: Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 2711-2709. – 25. Sanchez-Quesada, J. L., Ojal-Entraigas, C., Franco, M. és mtsai: Effect of simvastatin treatment on the electro-negative low-density lipoprotein present in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, 1999, 84, 655-659. – 26. Dupuis, J., Tardif, J. C., Cernacek, P. és mtsai: Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*, 1999, 99, 3227-3233. – 27. Viridis, A., Ghiadoni, L., Lucarini, R. és mtsai: Presence of cardiovascular structural changes in essential hypertensive patients with coronary microvascular disease and effects of long-term treatment. *Am. J. Hypertens.*, 1996, 9, 361-369.

(Fábián Emília dr., Budapest, Török u. 6. 1023
e-mail: dr.fabian.emilia@ihklinika.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Ácsády 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



Mintaszerű szívritmus



Pitvarfibrilláció megszüntetésére és szinuszritmus fenntartásra:

- kardioverzióra (egyszeri 600mg per os, vagy 2 mg/ttkg iv. bolusban)
- szinuszritmus fenntartásra, illetve paroxizmusok megszüntetésére (2x300 mg per os)

Rytmonorm®

az eredet

Hatékony és biztonságos



Abbott Laboratories (Magyarország Kft.)
1139 Budapest, Teve u. 1/a-c.,
Tel.: 465 2100, Fax: 465 2199

Pitvarfibrilláció a kórházi ellátásban

Tomcsányi János dr. és Somló Miklós dr.

Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológia, Budapest (osztályvezető főorvos: Tomcsányi János dr.)

Bevezetés: A pitvarfibrilláció incidenciája az átlagpopulációban jól ismert, a korral 65 év felett jelentősen nő. Nem ismert azonban, hogy milyen szerepe van a pitvarfibrillációnak a hospitalizációban, milyen ezen esetekben a pitvarfibrilláció etiológiája, kezelési gyakorlata. **Célkitűzés:** Annak vizsgálata, hogy egy területi feladatot ellátó kardiológiai-belgyógyászati osztályon milyen a pitvarfibrilláció különböző formáinak aránya, etiológiai megoszlása, valamint az egyes antiarrhythmiaszerek megoszlása. **Módszer:** A Budai Irgalmasrendi kórház kardiológiai osztályának 10 hónapos időintervallumra eső bentfekvő betegeinek retrospektív adatfeldolgozása. **Eredmények:** A felvett betegek 13%-ának volt pitvarfibrillációja. A betegek átlagos életkora 71 év. Az esetek 40%-a akut felvétel volt. Tünetek a felvételnél: palpítatio (25%), dyspnoe (28%), decompensatio (19%), angina (10%), praesyncope/vertigo (5%), tünetmentes (13%). Etiológiát tekintve a hypertonia szerepelt leggyakrabban (64%), de csak az esetek felében szerepelt bal kamrai hypertrophia. A sinusütem fenntartására a betegek 25%-a béta-receptor-blokkoló, 15%-a propafenon, 25%-a propafenon és béta-receptor-blokkoló együttes adásában részesült, míg a III. típusú antiarrhythmiaszerekből 17% sotalol és 13% amiodaron szerepel. **Következtetések:** a pitvarfibrilláció jelentős számban szerepel a kórházi felvételeknél és igen magas az akut felvétel ezek közül. A tüneteket tekintve csak kis számban jelentkezik palpítatio panasz, leginkább az alapbetegség okozza a tüneteket és az akut felvétel szükségességét. A kezelésben a digoxin kisebb jelentőségű, és a béta-receptor-blokkolók alkalmazása kerül egyre inkább előtérbe.

Kulcsszavak: pitvarfibrilláció, hospitalizáció, antiarrhythmiaszerek terápia

Presentation of patients admitted with atrial fibrillation in a regional hospital. *Introduction:* It is well known that the incidence of atrial fibrillation increased with age over 65 years. However the role and incidence of atrial fibrillation in the admission in the regional hospital was not investigated. *The aim of the study* was to investigate the incidence, the commonest presenting features, associated cardiac conditions and the different types of atrial fibrillation which were admitted to our regional hospital during the last 10 month. *Results:* The incidence of atrial fibrillation was 13% (mean age: 71 years). The presenting features were dyspnea (28%), palpitation (25%), heart failure (19%), angina (10%), syncope/vertigo (5%), symptomsfree (13%). The most frequently associated cardiac condition was hypertension (64%). The patients were treated with the following antiarrhythmic drugs: beta-adrenergic blocker: 25%, propafenon (15%), propafenon and beta-adrenergic blocker (25%), sotalol (17%), amiodarone (13%), others (5%). *Conclusion:* Nowadays atrial fibrillation is still a remarkable percentage of hospital admission. The most frequent clinical features were not the signs of arrhythmia but the signs of heart failure and ischaemic heart disease. In the treatment of atrial fibrillation the use of digoxin and class IA type antiarrhythmic agents were remarkably decreased and the use of class III, IC and beta-adrenergic blockers increased.

Key words: atrial fibrillation, hospital admission, antiarrhythmic drugs, symptoms

Jól ismert, hogy a pitvarfibrilláció incidenciája a kor előrehaladtával egyre nő, 10 évente megkétszereződik (3). Részben a ritmuszavar gyakori előfordulása, részben morbiditásban és mortalitásban játszott jelentős szerepe miatt jelenti a legnagyobb problémát az összes ritmuszavar közül.

A kezelés nehézségeit a következők adják: nincsen hosszú távon kellően effektív antiarrhythmiaszerek, idős korban illetve magas rizikójú egyéneknél a pitvarfibrilláció kapcsán megnövekszik a stroke veszélye, ugyanakkor az anticoagulans terápia fokozott vérzésveszélyt jelent. Számos hazai publikáció jelent meg az utóbbi években az egyes antiarrhythmiaszerek hatékonyságával kapcsolatban (4, 6–8)

illetve a pitvarfibrilláció okozta stroke-veszélyről és ennek kivédési lehetőségeiről (5). A pitvarfibrillációnak a területi ellátást végző belgyógyász-kardiológiai osztályon való előfordulási gyakoriságáról, akut felvételi gyakoriságáról, megjelenési típusairól, illetve kezelési formáiról meglehetősen keveset tudunk. Szükségesnek látszik ezért annak a felmérése, hogy a pitvarfibrilláció mekkora szerepet játszik az akut és a nem akut kórházi kezelés szempontjából.

Éppen ezért az újonnan indult, területi ellátást végző kardiológiai osztály azon időszakára került vizsgálat alá, amikor még nem volt az osztályon hemodinamikai laboratórium, ami a betegellátást az ischaemiás szívbetegség irányába vitte volna el.

Módszer

A Budai Irgalmasrendi Kórház kardiológiai osztályára felvételre került azon betegek adatai kerültek feldolgozásra, akik a 2001. 01. 15 – 2001. 11. 15-ig terjedő tízhónapos időszakban az osztályon feküdtek, és zárójelentési diagnózisukban pitvarfibrilláció szerepelt. A feldolgozás kiterjedt a felvételi akut vagy nem akut voltára, a felvételi panaszokra, a pitvarfibrilláció etiológiájára, illetve terápiájára. A pitvarfibrilláció formájának meghatározása a közös európai-amerikai ajánlás alapján (1) a következő volt: újonnan felismert (recent onset), paroxysmalis (ha spontán szűnő attackok vannak), perzisztens (ha cardioversióval szüntethető a pitvarfibrilláció), illetve permanens (ha cardioversióval nem volt sinusrhythmusba convertálható, illetve, ha a fennállás ideje vagy az alapbetegség miatt conversio nem is jön szóba). Mivel minden esetben történt echokardiográfia, a bal kamrai hypertrophia előfordulása is feldolgozásra került a hypertoniás, pitvarfibrilláló betegeknél. Az etiológiánál szívelégtelenség szerepelt, ha a bal kamrai ejekciós frakció csökkent volt, ischaemiás szívbetegség szerepelt AMI, korábbi infarctus, illetve coronarographiával igazolt szignifikáns koszorúér-betegség esetén, de a repolarizációs zavarokból önmagukban nem következtettünk ischaemiás szívbetegségre. Hyperthyreosist akkor jelöltük meg oknak, ha manifest hyperthyreosis volt (alacsony TSH, magas T3-4). Hormonvizsgálat nem történt minden esetben, hanem csak akkor, ha a kezelőorvos úgy ítélte meg, hogy nincsen egyértelmű oka a pitvarfibrillációnak. A lone fibrilláció csak a 60 év alatti ismeretlen eredetű pitvarfibrillációra vonatkozott. A gyógyszeres kezelésnél a zárójelentésben javasolt terápiaként szereplő gyógyszerek kerültek feldolgozásra.

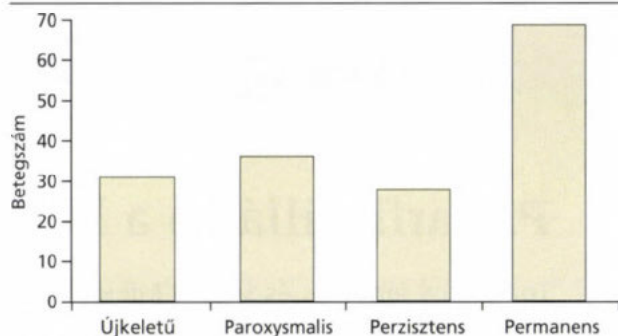
Eredmények

A vizsgált 10 hónap alatt 1472 betegfelvételtől 164 betegnél 181 esetben történt kórházi felvétel pitvarfibrilláció diagnózissal (12,3%). A 164 beteg átlagos életkora 71,1 év volt. A férfi/nő arány 0,9-nek adódott.

Akut felvétel pitvarfibrilláció miatt 71 esetben történt, ami a pitvarfibrillációs esetek 39%-át jelentette. A 71 esetből 28 esetben permanens pitvarfibrilláció mellett jelentkeztek az akut felvételt okozó tünetek. A felvételi tünetek közül a vezető tünet a dyspnoe volt (28%), a ritmuszavar okozta palpítáció ennél kevesebb (25%). Szívelégtelenség (19%), angina (10%), praesyncope/vertigo (5%), illetve tünetmentesség (13%) szerepelt a felvételnél. A tünetmentes esetekben a véletlenül felismert pitvarfibrilláció vizsgálata/konverziója képezte a felvételi indokot.

A pitvarfibrilláció egyes formái a 164 betegnél az 1. ábrán bemutatottak szerint fordultak elő.

Ha a pitvarfibrilláció etiológia szerinti megoszlását nézzük, akkor a leggyakoribb a hypertonia 102 esetben, de ebből csak 51 olyan eset volt, amikor nem volt egyéb kiváltó tényező és bal kamrai hypertrophia is csak 32 esetben volt az echokardiográfián látható, ami a hypertoniás esetek 31% százalékát jelentette. Pangásos szívelégtelenség 31 esetben szere-



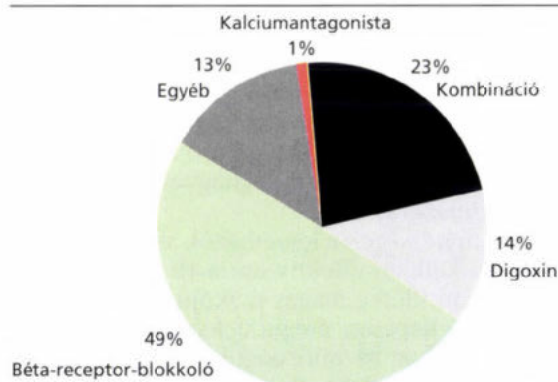
1. ábra: A betegek megoszlása a pitvarfibrilláció típusa szerint

pelt, míg ischaemiás szívbetegség 29 esetben, vitium 16 esetben. Hyperthyreosis 13 esetben szerepelt (8%). Ismeretlen eredetű volt a pitvarfibrilláció 16 esetben. Ebből 6 esetben volt lone-fibrilláció. Az etiológiai okok között emellett szerepeltek kis számban egyebek, úgymint sinuscsomó-betegség, constrictiv pericarditis, cor pulmonale, pericarditis.

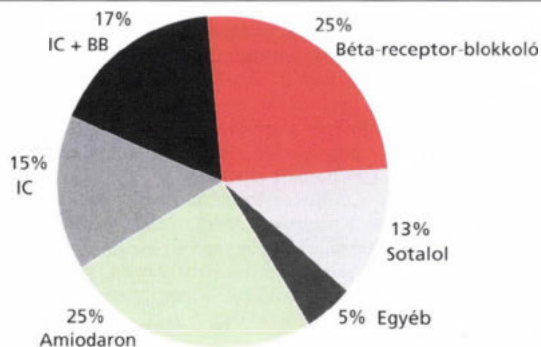
Az agyi vascularis történések egyik leggyakoribb oka a pitvarfibrilláció, ezért érdekes volt, hogy az előrehaladott betegpopulációs kor mellett is csak 12 esetben volt ismert vascularis esemény (ebből 2 vérzés). A betegeknél 47 esetben történt cardioversió kísérlet. Ebből 39 volt sikeres és 8 sikertelen. Cardioversio mellett akkor döntöttünk, amikor annak nem volt kontraindikációja, és remény volt a sinusrhythmus tartós fenntartására. Az összes cardioversióból 28 volt elektromos. Spontán conversiót 39 esetben észleltünk. Kórházon belüli halál 2 esetben történt.

Permanensen fennálló pitvarfibrilláció esetén a szívfrekvencia kontrolljára digoxin, béta-receptor-blokkolók, fenylalkylamin, valamint benzothiazepin típusú kalciumantagonisták, illetve ezek kombinációja a javasolt terápia. A betegek megoszlását az alkalmazott terápia szerint a 2. ábra mutatja. „Egyéb” alatt jeleztük, ha a beteg III. típusú antiarrhythmiaszert, illetve bradyarrhythmia miatt VVI-típusú pacemakert kapott a szívfrekvencia szabályozására.

A sinusütem fenntartására használt antiarrhythmiaszereket a 3. ábra mutatja. Itt azok a betegek szerepelnek, akiknek felvételükkor paroxysmalis, perzisztens és újonnan felismert pitvarfibrillációjuk



2. ábra: Szívfrekvencia-kontrollra alkalmazott terápiák megoszlása



3. ábra: Sinusrhythmus fenntartására alkalmazott gyógyszerek megoszlása

hazamenetelkor pedig sinusrhythmusuk volt. Az „egyéb” alatt azok szerepeltek, akik nem kaptak antiarrhythmias terapiát, illetve 1–1 esetben digoxin vagy verapamil terápiában részesültek.

Megbeszélés

A pitvarfibrilláció előfordulási gyakorisága populációra, illetve életkorra lebontva ismert. Keveset tudunk azonban a kórházi előfordulás gyakoriságáról, illetve a kórházba került pitvarfibrillációs betegek körében alkalmazott kezelési szokásokról, a pitvarfibrilláció fajtáinak megoszlásáról. Éppen ezért történt egy kardiológiai profilú, területi ellátásban részt vevő osztály beteganyagának áttekintése. Ennek során verifikálódott az, hogy a pitvarfibrillációs arhythmia milyen komoly terhet jelent a kórházi betegellátás számára is. A pitvarfibrilláció 12–13%-os előfordulási aránya még nem is annyira meglepő, de az, hogy ezen esetek 40%-a akut felvételnél jelentkezett jelzi az arhythmia kezelésének, megelőzésének fontosságát. Egy eset kivételével, amikor pacemakerterápiát igénylő bradyarrhythmia volt, mindig a tachyarrhythmias forma volt az akut felvétel indoka.

Az etiológiai tényezők közül a hypertonia elsősorban többségben (62%) jelentkezett ezen populációban, de csak az esetek felében volt önálló tényező. Tovább nehezíti a hypertonia etiológiai szerepének meghatározását, hogy a hypertoniás betegek egyharmadánál lehetett echokardiográfiával bal kamrai hypertrophiát igazolni.

Ischaemiás szívbetegséget 18%-ban lehetett igazolni, ami valószínűleg alacsonyabb, mint valójában. Ennek oka, hogy ezen életkorban a néma – patológias Q-hullámmal járó – infarctusok száma 25% felett van, és az igazolásra szolgáló Q-hullámok jelentős hányada már két évvel az infarctus után nem detektálható. Az is ismert, hogy hypertoniásoknál a néma infarctus 6-szor gyakoribb, mint nem hypertoniásoknál. Tehát azon populációban, ahol 62%-ban szerepel hypertonia, nagy számban kell néma infarctusnak is szerepelnie.

Alulbecsültnék gondolható a 8%-os hyperthyreosis is. Ennek oka, hogy a latens hyperthyreosis

nem vettük figyelembe, ami újabb adatok alapján ugyanolyan valószínűséggel (!) okoz pitvarfibrillációt, mint a manifeszt hyperthyreosis (2). Etiológiai problémát jelentett még a 60 év feletti betegek körében az ismeretlen eredetű pitvarfibrillációk nagyobb száma. Ilyen esetekben a sinuscsomó-betegség szerepe nem elhanyagolható, de ha a felületi EKG-ból erre vonatkozó diagnosztikus adatot nem nyertünk, további invazív vizsgálatokat nem végeztünk csak az etiológia tisztázása céljából (illetve permanens pitvarfibrilláció esetén ennek értelme sem lett volna).

A pitvarfibrillációk közül a permanens pitvarfibrilláció képezi a legnagyobb hányadot, de a perzisztens pitvarfibrillációk száma sem elhanyagolható. Továbbra is érvényesül az a tendencia, hogy komoly erőfeszítéseket teszünk a beteg „sinusrhythmusban tartására”. Ezen terápiás stratégia helyessége kérdéses, de – nagy vizsgálatok eredményeinek hiányában – a gyakorlat azt mutatja, hogy a pitvarfibrilláció permanens formába kerülése sem oldja meg a problémákat, és továbbra is magas számban kerülnek kórházi felvételre a krónikus fibrillációban szenvedő betegek.

A gyógyszeres kezelésnél nyilvánvalóan a helyi szokások is jelentősen befolyásolták a kapott adatokat. Ezek közül kiemelést érdemel a digoxin visszaszorulása a pitvarfibrilláció frekvenciakontrolljában. Csak 14%-ban szerepelt önállóan és 23%-ban kombinációban. Ennek oka valószínűleg az, hogy a szívelégtelenség kezelésében kiváló eredménnyel alkalmazható béta-receptor-blokkolók nagy dózisban való alkalmazása mellett a digoxin olyan szívfrekvencia-lassulást eredményezett volna, ami nemkívánatos bradyarrhythmia okoz. Ugyanakkor az ACE-gátlók bevezetésével szívelégtelenségben is nélkülözhetővé vált az esetek jelentős részében a digoxin. Ischaemiás, illetve hypertoniás eredet esetén a béta-receptor-blokkolók alkalmazása nem kérdéses a szívfrekvenciakontrollra. Így érthető a béta-receptor-blokkolók magas aránya (önállóan 48%-ban) az összes permanens pitvarfibrillációs szívfrekvenciakontrolljában. A sinusrhythmus fenntartására alkalmazott szereknél két figyelemre méltó adat is szerepel. Az egyik, hogy az IA típusú szerek gyakorlatilag teljesen kiszorultak a kezelés tárházából, a másik, hogy a béta-receptor-blokkoló szerek igen nagy százalékban szerepelnek. Ennek fő oka az, hogy a paroxysmalis pitvarfibrillációkban adott antiarrhythmias szerek is beválogatásra kerültek.

A jelen tanulmány korlátai a következők: csak tíz hónapos időszakot vizsgált, de az osztály struktúrájának átalakulása – hemodinamikai laboratóriummal való bővülés – miatt a későbbi betegmegoszlás nem tükrözte volna a vizsgálni kívánt helyzetet. Számos budapesti kórházhoz hasonlóan, ebben a kórházban is működik egy másik profilú belgyógyászati, ahol, ha kisebb számban is, de kezelnek pitvarfibrilláció miatt betegeket, és ezen betegek nem kerülnek automatikusan átvételre, ha csak nincs szükségük valamilyen kardiológiai profilú ellátásra.

Az etiológia felderítésénél nem történt coronarographia csak azért, hogy a coronariabetegséget iga-

zolguk. Ezért az ischaemiás eredetű pitvarfibrillációk száma valószínűleg alulbecsült.

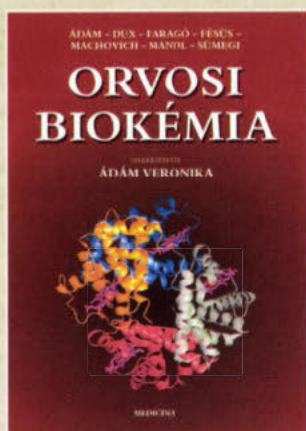
Összefoglalva az mondható, hogy a pitvarfibrilláció egy olyan ritmuszavar, amelynek kezelése a 21. század elején még számos problémát jelent, ennek megfelelően mind az akut, mind a nem akut kórházi betegellátásra jelentős terhet ró. Éppen ezért fontos a ritmuszavar felismerésénél a mielőbbi adekvát vizsgálat (ld. hyperthyreosis magas aránya) és kezelés.

IRODALOM: 1. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Eur. Heart J., 2001, 22, 1852-1923. – 2. Auer, J., Scheibner, P., Mische, T. és mtsai: Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. Am. Heart

J., 2001, 142, 838-842. – 3. Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M. és mtsai: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA, 1994, 271, 840-844. – 4. Csanádi Z.: A pitvarfibrilláció antiarrhythmias kezelésének hazai gyakorlata belgyógyászok és kardiológusok körében végzett felmérés alapján. Cardiologia Hungarica, 1998, 27, 106-112. – 5. Lengyel, M.: Anticoaguláns vagy thromocytá aggregatio gátlás. Cardiologia Hungarica, 1997, 26 (1. Suppl.), 10-13. – 6. Rostás, L.: Cardioversio: acut-electiv, gyógyszeres-elektromos. Cardiologia Hungarica, 1997, 26 (1. Suppl.), 14-18. – 7. Tenczer, J.: A pitvarfibrilláció gyógyszeres és nonfarmakológiai kezelése. Magyar Belorvosi Archivum, 1997, 50, 355-361. – 8. Zámolyi, K., Nagy, Á.: Pitvarfibrilláció: a ritmuszavar, mellyel mindannyian találkozunk. Praxis, 1998, 7, 7-16.

(Tomcsányi János dr., Budapest, Árpád fejedelem u. 7. 1027)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



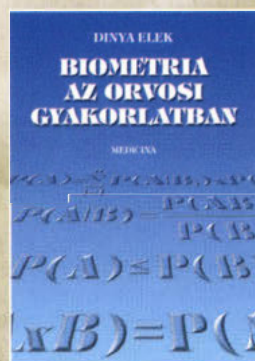
Orvosi biokémia Szerkesztette: Ádám Veronika

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 történeteket, 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

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 házagptóló könyv, amelyet PhD-hallgatóknak, tudományos munkát folytató vagy az azt most kezdő szakembereknek ajánlunk.



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



A fiatal roma nők szűrővizsgálatokon való megjelenése

Gyukits György, Ürmös Andor dr., Csoboth Csilla dr. és Purebl György dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézet, Budapest
(igazgató: Kopp Mária dr.)

A szerzők tanulmányukban a fiatal roma nőknek a különféle szűrővizsgálatokon való részvételét hasonlították össze az azonos korú nem roma nőkével. A vizsgálat alapját a 18 és 24 éves korcsoportba tartozó nők közül kiválasztott 1599 fős országos reprezentatív minta képezte, amelynek 4,3%-a, azaz 69 fő vallotta magát romának. Többszörös különbséget tapasztaltak a roma és nem roma megkérdezettek között a szűrővizsgálatokon (fogászati, nőgyógyászati, tüdő- stb. szűrés) való részvétel tekintetében úgy, hogy minden esetben a romák vannak rosszabb helyzetben, és valamennyi között a tüdőszűrés kérdése tűnik a legaggasztóbbnak, mivel szociális szempontból többszörösen hátrányos helyzetű etnikai csoportról van szó, amely a tbc-s fertőzésnek sokkal inkább ki van téve.

Kulcsszavak: orvosi szociológia, szűrővizsgálat, tbc, roma

Young Gypsy women's attendance of screening. In the study, the authors surveyed young Gypsy women's attendance of screening, as compared to non-Gypsy women of similar age groups. The survey was based on a national representative sample consisting of 1599 persons selected from women belonging to the age group between 18 and 24 years: out of them 4.3%, that is, 69 persons identified themselves as Gipsies. Manifold difference was observed between the Gypsy and non-Gypsy respondents, with respect to their attendance of screening tests (dental, gynaecological, pulmonary screening, etc.): in all cases the Gypsy women had the more unfavourable indices and, the problem of pulmonary screening seems to be the most alarming one, since Gipsies are an ethnic group living under extremely bad social conditions, with an increased risk of being exposed to infections of tuberculosis.

Key words: medical sociology, screening test, tuberculosis, Gypsy

Magyarország és a Európai Unió lakosságának egészségi állapota között szakadékszerű a különbség. A hazai népesség egészségi állapotának illetően alakulásában minden bizonnyal szerepet játszik, hogy a megelőzés területén tett eddigi erőfeszítések nem elégségesek.

A prevenció programok hatékonysága szempontjából elengedhetetlen fontosságú annak ismertetése, hogy az egyes társadalmi csoportok milyen mértékben veszik igénybe azokat. Különösen fontos lenne tudni a romák szűrővizsgálatokon való megjelenési arányát, hiszen egy többszörösen hátrányos helyzetű társadalmi csoportról van szó. Ráadásul a roma lakosság a rendszerváltás egyik legnagyobb vesztese, és így körülményeik szociális szempontból tovább romlottak a kilencvenes években. A legsúlyosabb helyzet a foglalkoztatás területén alakult ki, amelyet jól jellemez, hogy körükben a munkanélküliségi rátát 45%-osra becsülik (4). Katasztrofális szociális helyzetük kedvezőtlen irányban befolyásolja egészségi állapotukat (6), s az egészségügyi ellátásuk terén is számos anomália tapasztalható (2), ezek közül az egyik legfontosabb a prevenció kérdésével kapcsolatos. Egy szociológiai felmérés (3) szerint a meginterjúvoltak ismeretei a tbc-ről rendkívül hiá-

nyosak. Tekintettel a fent vázolt problémákra, tanulmányunkban arra a kérdésre keressük a választ, hogy a fiatal roma nők a teljes népességhez viszonyítva milyen arányban jelennek meg a különböző szűrővizsgálatokon.

Módszerek

E tanulmányban a 18 és 24 év közötti nőkre vonatkozó adatokat a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Magatartástudományi Intézete által 1998-ban végzett országos reprezentatív vizsgálatból nyertük.

A felmérés mintáját a BKE Statisztikai Tanszéke állította össze. A rétegzett mintavételt ún. többlépcsős mintavétellel kombinálták: az első lépcsőben a mintába kerülő településeket, majd a másodikban – a mintába került településeken belül – a lakóhelyet választották ki. Ez után újabb mintavétel következett, amely a nemre, korra, foglalkozásra vonatkozott. A kérdező biztos a kijelölt címen egy személy adatait vette fel.

Az etnikai csoport kategóriába a megkérdezettek önmagukat sorolták be. Ennek megfelelően azokat tekintették romáknak, akik a kérdőív kitöltése során cigánynak vallották magukat.

Az 1599 fős országos reprezentatív minta 11,4%-ában adtak a megkérdezettek igenlő választ arra a kérdésre, hogy valamilyen etnikai csoportba tartozónak vallja-e magát. A minta 4,3%-a, azaz 69 fő sorolta magát a roma kategóriába. Ez az érték azonos nagyságrendű a *Kemény* által végzett országos reprezentativitási felmérés alapján becsült lakosságon belüli 4,5%-os roma aránnyal (4).

Az adatok feldolgozása során kénytelenek voltunk bizonyos változókat összevonni a magukat romának valló nők kis esetszáma miatt. Így például az eredeti kérdőívben a tüdőszűrésen való megjelenést sokkal részletesebben kérdezték (öt éve, egy éve, fél éve stb. volt tüdőszűrésen), ezzel szemben mi csak azt vizsgáljuk, járt-e már tüdőszűrésen a válaszadó.

A roma rész minta kis esetszáma következtében az eredmények kevésbé megbízhatóak, messzemenő következtetések levonására nem alkalmasak. Az adatok közzétételével a probléma súlyosságára való figyelem felkeltése a célunk.

Az elemzés során a 0,05-ös szignifikanciaszintet választottuk.

Eredmények és megbeszélés

Az 1. táblázatban azoknak az aránya látható, akik még életükben soha nem jelentek meg tüdőszűrésen, vérnyomásmérésen, szemészeti, illetve fogászati vizsgálaton, koleszterinszint-mérésen, emlővizsgálaton, illetve nőgyógyászati szűrésen. Szembeszökő a roma, illetve nem roma megkérdezettek válaszai közötti különbség. Az eltérések egyértelmű tendenciája is kirajzolódik: a roma nőknek minden esetben sokkal kedvezőtlenebb mutatói vannak.

1. táblázat: Az egyes szűrővizsgálatokon még soha meg nem jelentek %-os aránya (n = 1599)

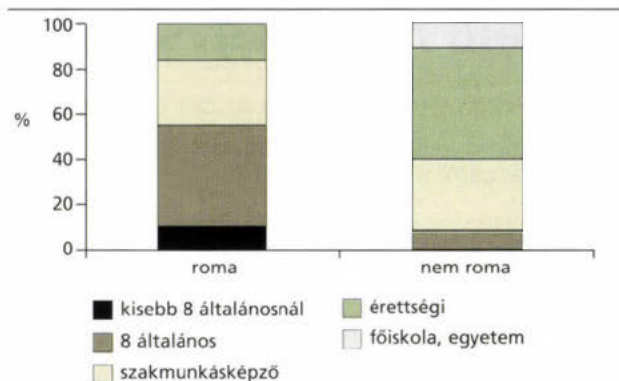
	Roma %	Nem roma %
Tüdőszűrés	3,5	20,5
Vérnyomásmérés	16,3	33,9
Szemészeti szűrővizsgálat	23,4	56,1
Fogászati szűrés	5,9	40,7
Koleszterinszint-mérés	69,1	82,1
Emlővizsgálat	46,6	75,4
Nőgyógyászati szűrés	13,2	39,0

Fel kell hívjuk a figyelmet a tüdőszűrésre, ahol több mint ötszörös a különbség, pedig a romák rossz szociális helyzetük miatt különösen veszélyeztetett csoportot képeznek. De ugyanígy nagyságrendbeli a differencia a fogászat, a szemészet, és a vérnyomásmérés tekintetében. Kisebb arányú eltéréseket tapasztalhatunk a koleszterinszint-, az emlővizsgálat és a nőgyógyászati szűrésen való megjelenésnél, de az eltérés ezekben az esetekben is a χ^2 -próba alapján erősen szignifikáns ($p = 0,001$).

Az eddigi eredmények a szakirodalomban általánosan elfogadott tételt támasztják alá, mely szerint az iskolai végzettség erősen befolyásolhatja az egészségmagatartást. Mi is ilyen eredményre számítottunk, azaz a magasabb iskolai végzettséggel rendelkezők nagyobb arányban vesznek részt a szűrővizsgálaton,

mivel könnyebben felismerik a szűrővizsgálaton való megjelenés elmulasztásában rejlő kockázatot.

A mintában szereplő romák ugyanis az iskolai végzettség mutatója tekintetében sokkal kedvezőtlenebb helyzetben vannak, mint a nem romák (1. ábra), amit jól jellemez, hogy a roma nők több mint 80%-ának nincs érettségije, míg a nem romák esetében ez az arány alig éri el a negyven százalékot.



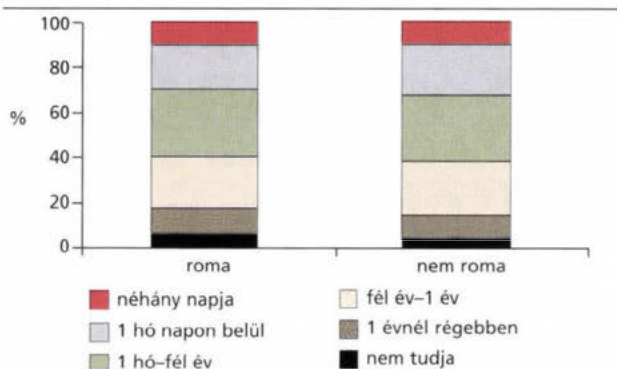
1. ábra: Iskolai végzettségük szerint csoportosítás (n = 1599)

Az iskolai végzettség változó hatását ellenőriztük oly módon, hogy a roma és nem roma rész mintában összehasonlítottuk az alacsony iskolai végzettségűek mutatóit (2. táblázat). Azokat tekintettük alacsony iskolai végzettségűeknek, akik nem végeztek többet nyolc általánosnál. Az eredmény meglepő: a romák és nem romák közötti különbségek megmaradnak az alacsonyabb iskolai végzettségűek körében.

Mivel magyarázhatóak a tapasztaltak? Feltételezhetjük, hogy a romák nem veszik olyan gyakran igénybe az egészségügyi szolgáltatásokat – így a prevenció ellátási formákat sem, melynek hátterében a roma kultúra többségi társadalométól való különbözősége állhat, vagy az is elképzelhető, hogy a romák félnek az egészségügyi ellátás igénybe vételétől, mint általában az állami intézményrendszertől, amely veszélyekkel telinek tűnik a számukra (7). Ezeket a feltevéseket azonban a kutatás eredményei egyáltalán nem támasztják alá. Kérdezték ugyanis az egészségügyi szolgáltatás igénybevételének gyakoriságát is (2. ábra), és nem tapasztalható szignifikáns különbség e tekintetben a roma és nem roma nők válaszaiban. Tehát a megkérdezett fiatal roma nők hasonló arányban vették igénybe a különféle egészségügyi ellátási formákat, ez alól kivételt csak a

2. táblázat: A nyolc általánost vagy ennél kevesebb osztályt végeztek közül azok %-os aránya akik még soha nem jelentek meg az adott szűrővizsgálaton (n = 1599)

	Roma %	Nem roma %
Tüdőszűrés	4,4	22,4
Vérnyomásmérés	16,9	37,0
Szemészeti szűrővizsgálat	30,3	59,6
Fogászati szűrés	8,3	46,9
Koleszterinszint-mérés	69,5	87,0
Emlővizsgálat	5,6	80,8
Nőgyógyászati szűrés	15,5	40,8



2. ábra: A „mikor volt utoljára orvosnál” kérdésre adott válaszok százalékos megoszlása (n = 1599)

szűrővizsgálatok képeznek, és e tendencia megmarad az alacsony iskolai végzettségűek körében is. Fentiek alapján úgy látszik, az iskolai végzettség nem magyarázza a szűrővizsgálatokon való megjelenés esetében a roma és nem roma nők között tapasztalható aránytalanságokat.

A kutatás eredményei alapján nem tudunk válaszolni e jelenségre, de egy hipotézist azért szeretnénk megfogalmazni. Az azonos iskolai végzettség ugyanis jelentős különbséget fedhet el. Hiszen nem mindegy, hogy valaki a néger gettóban vagy egy felső középiskolai, szinte kizárólag fehérek által látogatott középiskolában érettségizik (1), vagy hazai példát említve, ha valaki csak kiegészítő iskolát végez, az a megszerezhető tudás tekintetében nem azonos az átlagos nyolc általánossal. Márpedig a cigány gyermekeknek nagyobb esélye van arra, hogy kiegészítő osztályba kerüljenek (5). A szűrővizsgálatokon való megjelenés esetében a roma és nem roma fiatal nők között tapasztalható különbség háttérben tudásbeli különbség áll, de ezt az iskolai végzettség mutató nem tudja mérni, mivel az iskolarendszeren belül jelentős különbségek vannak az egyes típusok között, és a roma fiatalok számára gyakran csak a gyengébb minőségű oktatást biztosító intézmények érhetők el.

(Meg kell jegyezzük, hogy a magukat romának vallók körében nagyobb azoknak az aránya, akiknek még a nyolc általánosuk sincs meg, de ez a különbség nem olyan nagy, hogy teljesen magyarázná a szűrővizsgálatokon való megjelenés differenciáit, gondoljunk csak a tüdőszűrés ötszörös különbségére.)

Következtetések

A vizsgált népességben a romák prevenciós vizsgálatokon való részvételében szakadékszerű lemaradás tapasztalható. A kutatás eredményeiből ugyan messzemenő következtetéseket levonni nem lehet, de a tapasztaltok így is elgondolkodtatóak. Külön szeretnénk hangsúlyozni a tüdőszűrést, mivel a tbc-nek igen nagy a kockázata a roma népesség körében, elsősorban rossz szociális körülményeik miatt.

A kutatás eredményei alapján láthatóvá válik, hogy szükség lenne a romákat megcélzó speciális prevenciós programokra, illetve az egyes szűrővizsgálatokon való részvételt népszerűsítő kampányra is.

Fontos lenne továbbá a megkezdett kutatások folytatása is, hiszen vannak megválaszolatlan kérdések, melyek közül a legfontosabb: az alacsony iskolai végzettségűek körében miért marad meg a különbség a roma és a nem roma válaszadók között a szűrővizsgálatok igénybevételét illetően. Ha erre a kérdésre tudnánk a választ, akkor hatékonyabb, és ennek következtében sikeresebb prevenciós programokat lehetne kidolgozni.

A kutatást a SE Magatartástudományi Intézet végezte 1998-ban a Bristol-Myers Squibb Foundation „Better Health for Women”, az OTKA T-016486, T.013423 és T.025645, OKTKA.1322/VI/99 támogatásával.

IRODALOM: 1. Colman, J. S.: Társadalmi tőke az emberi tőke termelésében. In Tőkefajták: A társadalmi és kulturális erőforrások szociológiája Szerk.: Lengyel Gy., Szántó Z., Aula Kiadó, Budapest, 1998, 11-43. old. – 2. Gyukits Gy.: A romák egészségügyi ellátásának szociális háttérre. In Cigánynak születni. Aktív Társadalom Alapítvány/Új Mandátum, 2000, 471-491. old. – 3. Gyukits Gy.: TBC: A szegények „gyógyíthatatlan” betegsége. Beszélő, 2001, május 115-120. old. – 4. Havas G., Kemény I.: A magyarországi romákról. Szociológiai Szemle, 1995, 3. szám. – 5. Ladányi J., Csanádi G.: Szelekció az általános iskolában. Magvető Kiadó, Budapest, 1983. – 6. Puporka L., Zádori Zs. (1999): A magyarországi romák egészségi állapota. Világbank-Magyarországi Regionális Képviselői NGO Tanulmányok, 1999. – 7. Stewart, M. S.: Daltestvérek. Szociálpolitikai Értesítő Könyvtára, T-Twins Kiadó, MTA Szociológia Intézet, Max Weber Alapítvány, 1993.

(Gyukits György, Budapest, Nagyvárad tér 4. 1089)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait,

valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos

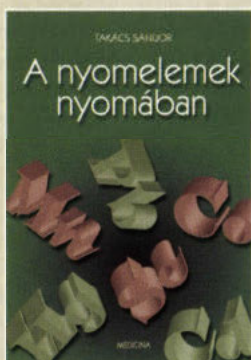
pályázatok, ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig *térítésmentesen* közöljük az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak *térítésmentesen*, 10 sor terjedelmig.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Takács Sándor **A nyomelemek nyomában**

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

Formátum: 168 × 238 mm

Terjedelem: 266 oldal

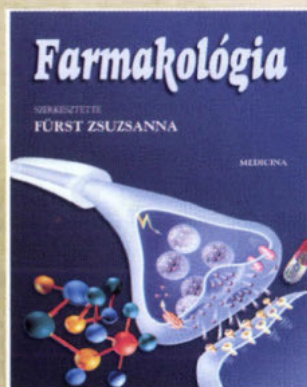
Bolti ár: 1580 Ft

Klinikai mikrobiológiai esetismertetések

Szerkesztette: Nagy Erzsébet

A könyv elsősorban a graduális és a posztgraduális képzést szolgálja. Hazai infektológiai eseteket dolgoz fel a klinikai mikrobiológus szemszögéből. Az esetek klinikai tüneteinek leírása mellett hangsúlyt helyez az oki diagnózishoz vezető laboratóriumi módszerek ismertetésére, a mintavételi, mintabeküldési, feldolgozási metodikákra, a laboratórium választásának szabályaira, a racionális antibiotikumfelhasználásra.

Formátum: 226 × 202 mm Terjedelem: 348 oldal Bolti ár: 4500 Ft



Farmakológia Szerkesztette: Füst 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 gyógyszer-tan 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, gyógyszerészeti) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

Súlyos kombinált immundeficiencia korai felismerése és eredményes kezelése

Mosdósi Bernadett dr.¹, Decsi Tamás dr.¹, Nagy Kálmán dr.², Soltész Gyula dr.¹ és Maródi László dr.³

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika (igazgató: Soltész Gyula dr.)¹
Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Gyermekhematológiai és Csontvelőtranszplantációs Osztály, Miskolc (osztályvezető főorvos: Nagy Kálmán dr.)²
Debreceni Orvostudományi Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék (tanszékvezető: Maródi László dr.)³

A szerzők egy két és fél éves fiúgyermek esetét ismertetik, akinek fiatal csecsemőkori anamnézisében háromhetes kortól ismételten jelentkező bakteriális és gombás infekciók, diarrhoea és gyarapodási zavar szerepelnek. A háromhónapos korban elvégzett vizsgálatok T-B-NK + súlyos kombinált immundeficienciát (SKID) igazoltak. A heteroanamnézis és az immunlaboratóriumi leletek alapján a kórkép az autoszomális recesszív öröklődésű SKID csoportba volt besorolható. A gyermeket öt és fél hónapos korában anyai eredetű, haploidentikus csontvelő-transzplantációval kezelték. A transzplantációt követő két éves időszakban a betegnek kórházi kezelést igénylő infekciója nem volt, szomatomotoros és mentális fejlődése életkorának megfelelő. A transzplantációt követő két év elteltével a jól mérhető celluláris védekezés és a csökkent B-sejt-szám ellenére jelentős saját immunoglobulin-termelés egyértelműen immunrekonstrukcióra utalnak az adaptív immunitás teljes hiányával született gyermekben. Betegük Magyarországon az első idejekorán diagnosztizált és három gyermek-immunológiai centrum szoros együttműködése révén sikeresen kezelt, SKID-ben szenvedő gyermek.

Kulcsszavak: T-B-NK + SKID, családi anamnézis, korai felismerés, csontvelő-transzplantáció

Early recognition and succesful treatment of an infant with a T-B-NK + severe combined immunodeficiency. A male infant of three month presented with recurrent mucosal and fungal infections, diarrhoea and failure to thrive from the age of three weeks. Laboratory test revealed T-B-NK + severe combined immunodeficiency (SCID). Family history and immunolaboratory findings suggested autosomal recessive form of the disease. Haploidentical maternal bone marrow transplantation (BMT) was carried out at five and half months of age. Over the two years after BMT, the patient's somatomotoric and mental development is normal. Cellular immune responses and the substantial immunoglobulin production suggest immunoreconstruction in the child born with complete lack of adaptive immunity. According to the author's knowledge, this is the first T-B-NK + patient in Hungary, whose disease was diagnosed and adequately treated in infancy.

Key words: T-B-NK + SCID, family history, early recognition, bone marrow transplantation

A súlyos kombinált immundefektus (SKID) azon immunológiai betegségek heterogén csoportját jelenti, amelyre a T- és a B-sejtek fejlődésének, ill. funkciójának súlyos zavara jellemző. A kórképeért felelős genetikai rendellenességek mind a celluláris, mind a humorális immunitás súlyos zavarához vezetnek, és hasonló klinikai tünetekkel járnak (1, 9, 18). A kora csecsemőkortól kezdődően visszatérő bakteriális és gombás infekciók, krónikus hasmenés és a fejlődésben való elmaradás mindig felvetik a SKID fennállásának lehetőségét is (1, 9).

Rövidítések: CRP = C-reaktív protein; CMV = cytomegalovírus; EBV = Epstein-Barr-vírus; HAV = hepatitis A-vírus; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; GVHD = graft versus host disease; ADA = adenosin-deamináz; PNP = purinnukleotid foszforiláz

Esetismertetés

Betegünk 3. terhességből, 39. gesztációs hétre, 3370 grammal, meconiumos magzatvíz miatt indított szülésből, per vias naturales született. Az anya 1. terhességből született leánytestvér egészséges, a 2. terhességből született leánygyermek azonban disszeminált BCG-infekció, enterovírus-meningitis következtében 6 hónapos korban meghalt. A szülők egészségesek. A családban atópiás vagy autoimmun betegség nem fordult elő.

Perinatalis adaptációja zavartalan volt, BCG-oltását a terhelő családi anamnézis ellenére megkapta. Háromhetes korától felső légúti infekciók, soor oris miatt többször kezelték. Kéthónapos korában magas láz kapcsán jelentkező görcs, dyspnoe miatt vettük fel a PTE Gyermekklinikára. A liquorból és a vérből koaguláz negatív *Staphylococcus* tenyésztett ki. A beteg célzott antibiotikum kezelésre tünet-

mentessé vált, 8 napos klinikai kezelését követően otthonába távozott. Immunológiai vizsgálatait egy fertőzősmentes időpontra terveztük. Háromhónapos korában vettük fel ismét klinikánkra elhúzódó subfebrilitás, perzisztáló soor oris, krónikus hasmenés miatt. Felvételekor dystrophiás, bőre sápadt, kiterjedt cutan mycosist, perioralis cyanosist észleltünk. A garat vérbő volt, a tüdő felett bronchialis zörejeket hallottunk, gázos belek, puffadt has volt megfigyelhető. A máj széle a jobb bordaívét 3 cm-rel meghaladta.

Felvételi vérképe anaemiát igazolt (hgb: 83 g/l, htk: 25%). A fehérvérsejtszám 5600/μl volt, csökkent abszolút lymphocytaszámot (448/μl), T- (90/μl) és B-sejt-számot (63/μl) észleltünk. Infekciós paraméterei (vérsejtsüllyedés: 52 mm/óra; CRP: 104 mg/dl) emelkedett értéket mutattak, szérumimmunglobulin-értékei (IgG: 1,7 g/l; IgA: 0,08g/l; IgM: 0,10 g/l) csökkentek. Elektrolit és vesefunkciós értékei normálisak, májfunkciós értékei (GOT: 67 U/l, GPT: 42 U/l, γGT: 435 U/l) mérsékelten emelkedettek voltak.

A torokváladékból *Streptococcus pyogenes*, vizeletéből *Escherichia coli* (10⁴/ml) és *Candida krusei* tenyésztett ki. Varicella IgG, CMV IgG, EBV IgG pozitívítás mellett (valószínűleg anyai immunglobulinok), HAV, HBV, HCV, HIV, *Toxoplasma* szerológiai eredményei negatívak voltak.

A mellkas-röntgenvizsgálat kiterjedt perihilaris, peribronchialis rajzolatot mutatott, thymusárnyék nem ábrázolódott. Hasi ultrahangvizsgálat során kistökű bal oldali pyelectasia, az echokardiográfia során hypertrophiás bal kamra ábrázolódott.

A családi anamnézis, a kórlefolyás és a laboratóriumi vizsgálatok alapján immundeficiencia lehetősége merült fel. Az elvégzett immunológiai markervizsgálatok eredményeit az 1. táblázat mutatja. Fitohemagglutinin kezelésre a lymphocyták blastos transzformációja nem következett be, mitosist nem észleltünk. A vizelet- és szérumhúgysav, valamint a vörösvérsejt adenosin-dezamináz és purinnukleozid-foszforiláz enzimek koncentrációja normális értéket mutatott. A vizsgálatok T-, B-, NK+ SKID fennállását igazolták.

1. táblázat: A beteg immunológiai markervizsgálatainak eredménye

Sejttípus	A lymphocyták százalékos aránya	
	beteg	kontroll laboratóriumi értékek
T-sejt		
CD3+	1,0	51,0–69,0
CD4+	0,8	34,0–42,0
CD8+	0,1	22,0–38,0
B-sejt		
CD19+	0,5	5–15
CD21+	1,0	5–15
NK-sejt		
CD56+	80	5–10

Célzott antibiotikum, antimycoticum kezelés hatására fertőzése átmenetileg megszűnt. Öt és fél hónapos korban kondicionálás nélkül anyai, haploidentikus csontvelő-transzplantáció történt.

A 8. poszttranszplantációs napon a T-sejt-immunitás visszatérését észleltük, a kezdetben magas NK-sejtszám csökkenése mellett. A 12. poszttranszplantációs napon II. fokozatú GVHD jelentkezett, mely kezdeti 10 mg/ttkg, majd csökkenő dózisban alkalmazott, 11 napos methylprednisolon terápiára megszűnt. A 14. poszttranszplantációs napon a CD3 antigén pozitív sejtek száma elérte a normális értéket, a T-sejt-immunitás visszatérésevel a gombás és bakteriális kontamináció jelentősen csökkent, majd megszűnt. Másfél hónappal a transzplantációt követően a

hónaljban BCG-s lymphadenitis alakult ki, a vállon a BCG oltási heg megduzzadt. A hónalji nyirokcsomó eltávolítását, s lokálisan alkalmazott Rimactin kezelést követően újabb BCG-s reaktiváció nem alakult ki.

A transzplantációt követően tartósan antibiotikum, antimycoticum, antivirális, és 9 hónapon át cyclosporin terápiát alkalmaztunk. A beteg 3 hetente immunglobulin infúziót kapott (400 mg/ttkg). A 23. poszttranszplantációs hónapban normális T-sejt-számot és csökkent B-sejt-számot észleltünk megindult immunglobulin-termelés mellett (2. táblázat).

2. táblázat: A beteg immunológiai markervizsgálatainak eredménye a csontvelő-transzplantáció idején, ill. 9 és 23 hónap múlva

Sejttípus	A lymphocyták százalékos aránya			kontroll laboratóriumi értékek
	beteg	9. hónap	23. hónap	
T-sejt				
CD3+	1,0	33	50	51,0–69,0
CD4+	0,8	38	37	34,0–42,0
CD8+	0,1	22	22,0–38,0	
B-sejt				
CD19+	0,5	1	2	5–15
NK-sejt				
CD56+	80	58	34	5–10

BMT = csontvelő-transzplantáció

A jelenleg 2,5 éves gyermek szomatomotoros és mentális fejlődése életkorának megfelelő. Immunglobulin-szubsztitúciót (400 mg/kg IVIG) jelenleg 8 hetente kap. A transzplantációt követően súlyos infekciója nem volt, időszakosan jelentkező felső légúti infekciók, bacteruria miatt több alkalommal antibiotikum kezelést kapott.

Megbeszélés

Tanulmányunkban egy ritka, kezelés nélkül letális kimenetelű betegségben szenvedő csecsemő kórtörténetét ismertetjük.

A SKID azon betegségek heterogén csoportja, amelyeket a celluláris és a humorális immunitás súlyos deficienciája jellemez. Betegünk klinikai tünete, a kórképi triász (visszatérő bakteriális és gombás infekciók, diarrhoea, gyarapodási zavar) az irodalmi adatokhoz hasonlóan már az első hónapokban jelentkeztek (1, 5, 8–10, 18). Immundefektus lehetősége mellett szólt a beteg családi anamnézise is. A 2. gyermekként született leánytestvér kéthónapos korától kezdődően több alkalommal szorult kórházi kezelésre lázas állapot, gastrointestinalis infekció, BCG-lymphadenitis miatt, majd megfelelő terapia nélkül 6 hónapos korban disszeminált BCG-infekció, enterovirusmeningitis következtében meghalt.

A fenti családi anamnézis ellenére betegünk élő kórokozót tartalmazó vakinációban részesült, BCG-s reaktivációt okozva a transzplantációt követően. Amennyiben a családi anamnézis alapján immundeficiencia lehetősége merül fel, élő vírust vagy bakté-

riumot tartalmazó vakcinák adásától védetség kialakulása nem várható. Ugyanakkor az oltás következményeként fatális kimenetelű szövődmények keletkezhetnek, ezért immundeficiencia kizárása előtt alkalmazásuk kontraindikált. Betegünk fizikális vizsgálati leletei (dystrophiás küllem, kiterjedt gombás bőr- és nyálkahártyafertőzések, az idült gyulladás ellenére hiányzó vagy csak nagyon kis méretű nyirokcsomók, a tonsillák hiánya) immundeficiencia fennállására utalnak.

A diagnózis megállapításában a funkcionális immunológiai tesztek és lymphocytamarker-vizsgálatok mellett enzimmeghatározások (ADA, PNP) segítettek (1, 5, 8–10, 16, 18). A perifériás vérben a lymphocyták száma betegünkben igen alacsony volt. Vannak azonban olyan SKID esetek is, amelyekben a lymphocytaszám normális, de a lymphocyták funkciója károsodott (3, 10, 18). Újszülöttekben észlelt $3 \times 10^9/l$ alatti lymphocytáértéknél immundeficiencia irányában kivizsgálás indokolt. Az immunológiai vizsgálatok közül SKID-ben a késői típusú túlérzékenységi, kontakt szenzitizálási és *in vitro* próbák (lymphoproliferatív tesztek) negatívak. Az antitestek vérszintje általában alacsony. A kórkép háttérében álló genetikai elváltozások sokrétűségét szemlél-teti a 3. táblázat (1, 3, 5, 7, 8, 10, 14, 15).

3. táblázat: Genetikai eltérések SKID-ben

Kórkép	Lokalizáció	Gén
XSKID	Xq13	Common γ chain
ADA-hiány	0q12-13	Adenosin deamináz
PNP-hiány	14q1	Purin nucleozidáz
RAG-hiány,	11p13	RAG1 és RAG2
T-sejt-receptor-hiány	11q23	CD3 γ /CD3 ϵ
ZAP 70-hiány	2q12	ZAP-70
JAK3-hiány	19p13	JAK3
IL-7-hiány	5p13	IL-7 receptor α
II. osztályú MHC-hiány	16p13	CIITA
Omenn-szindróma	19p12	RFX-B
	1q21	RFX5
	13q13	RFXAP

SKID = súlyos kombinált immundeficiencia; ADA = adenosin-deamináz; PNP = purinnukleozid-foszforiláz; RAG = rekombinázaktiváló gén; ZAP 70 = zeta-asszociált protein 70; JAK 3 = Janus-kináz 3

A kórkép differenciáldiagnosztikájában a szerzett immundefektusok, anyagcsere-betegségek, nem immunológiai hátterű gyarapodási zavarok említendők.

A SKID-ben szenvedő csecsemők többsége jó effektussal kezelhető csontvelő-transzplantációval, ami Magyarországon is rendelkezésre áll. Hisztokompatibilis (HLA-A, B, C, DR lokuszok egyezése) donor esetén teljes immunológiai rekonstrukció érhető el (2, 5, 6, 13, 17, 18). Hisztokompatibilis donor azonban az esetek csupán 20%-ában áll rendelkezésre. SKID-ben haploidentikus csontvelő-transzplantációtól is jó terápiás effektus várható. A haploidentikus csontvelő-transzplantációkor fellépő GVH-

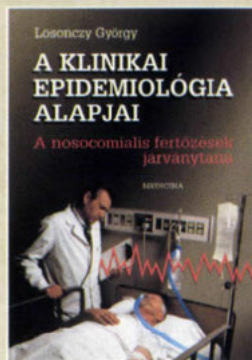
reakció elkerülhető, ha a szülői csontvelőt a transzplantációt megelőzően T-sejt-mentesítjük.

Közleményünkkel arra kívánjuk felhívni a figyelmet, hogy a súlyfejlődésben elmaradt csecsemőknél egyidejűleg fennálló infekciók és perzisztáló hasmenés esetén mindig gondolni kell immundeficiencia lehetőségére is. Az ilyen betegekben vértranszfúzió kapcsán fatális kimenetelű GVH-reakció léphet fel, mivel a beadott immunkompetens sejtek a beteg sejtjeit idegenként ismerik fel. Ezért immundeficiencia gyanújakor csak mosott, irradiált vért használhatunk transzfúzió céljára. A gyermekek élő kórokozót tartalmazó vakcinával nem olthatóak, és izolálni kell őket a Sabin-vakcinációban részesült családtagtól is. A diagnózis idejekorán történő felállítás a gondozás (fertőzések megelőzése, védőoltások ellenjavallatainak mérlegelése, transzfúziók kockázatának felismerése) mellett a genetikai tanácsadás szempontjából is jelentős, hiszen ilyen esetekben lehetőség van praenatalis diagnosztikára is.

IRODALOM: 1. Buckley, R. H., Schiff, R. I., Schiff, S. E. és mtsai: Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred and eight infants. *J Pediatr* 1997, 130: 378-387. – 2. Buckley, R. H., Schiff, S. E., Schiff, R. I. és mtsai: Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 508-516. – 3. Calzavara, N. A., Johnston, J. A.: Interleukin-2 signaling and inherited immunodeficiency. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999, 65, 287-293. – 4. Cavazzana-Calvo, M., Hachez-Bey, S., Basile, G. S. és mtsai: Gene therapy of human combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*, 2000, 288, 669-672. – 5. Conley, M. E.: X-linked immunodeficiencies. *Curr. Opin. Genet.*, 1994, 4, 401-406. – 6. Fischer, A., Landais, P., Friedrich, W. és mtsai: European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet*, 1990, 336, 850-854. – 7. Fungmann, S. D., Müller, S., Friedrich, W. és mtsai: Mutations in the gene for the common gamma chain in X-linked severe combined immunodeficiency. *Hum. Genet.*, 1998, 103, 730-731. – 8. Gaspar, H. B., Gilmour, K. C., Jones, A. M.: Severe combined immunodeficiency- molecular pathogenesis and diagnosis. *Arch. Dis. Child.* 2001, 84, 169-173. – 9. Hague, R. A., Rasan, S., Morgan, G. és mtsai: Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 1994, 70, 260-263. – 10. Hershfield, M. S.: Adenosine deaminase deficiency: clinical expression, molecular basis and therapy. *Semin. Hematol.*, 1998, 35, 291-298. – 11. Knutsen, A. P., Wall, D. A.: Kinetics of T-cell development of umbilical cord blood transplantation in severe immunodeficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999, 103, 823-832. – 12. Knutsen, A. P., Wall, D. A.: Umbilical cord blood transplantation in severe T-cell immunodeficiency disorders: two-year experience. *J. Clin. Immunol.*, 2000, 6, 466-476. – 13. Oettinger, M. A., Schatz, D. G., Gorka, C. és mtsai: RAG-1 and RAG-2 adjacent genes that synergistically activate V(D)J recombination. *Science*, 1990, 248, 1517-1523. – 14. Porta, F., Friedrich, W.: Bone marrow transplantation in congenital immunodeficiency disease. *Bone Marrow Transplant.*, 1998, 21 (Suppl. 2) S21-S23. – 15. Schumacher, R. F., Mella, P., Badolato, R. és mtsai: Complete genomic organisation of the human JAK3 gene and mutation analysis in severe combined immunodeficiency by single-strand conformation polymorphism. *Hum. Genet.*, 2000, 106, 73-79. – 16. Schwarz, K., Gauss, G. H., Ludwig, L. és mtsai: RAG mutations in Human B Cell Negative SCID. *Science*, 1996, 274, 97-99. – 17. Socie, G., Stone, J. V., Wingard, J. R. és mtsai: Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 14-21. – 18. WHO Scientific Group: Primary immunodeficiency disease: report of a WHO scientific group. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 99, 1-24.

(Mosdósi Bernadett dr., Pécs, József A. u. 7. 7623
e-mail: bernadett.mosdosi@aok.pte.hu)

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 presztízsveszteség). 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.

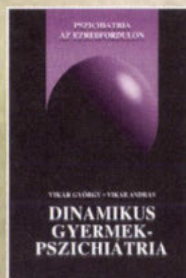
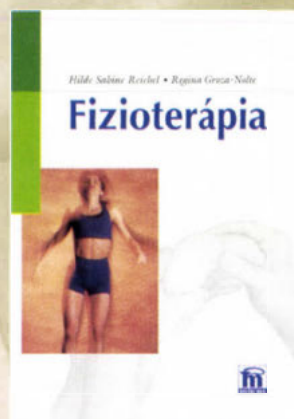
Formátum: 168 × 238 mm
Terjedelem: 1028 oldal
Bolti ár: 5200 Ft

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 észlelt rendszerezésére, a korszerű mérési eljárásokra, valamint a Janda-féle izomerő-vizsgálat leírására. Minden fejezet végén kérdések, feladatok találhatóak, 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



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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

A jolsvai orvosszázad sorsa

A nyilasuralom első napján, 1944. október 16-án Pusztavámon a helyi sváb lakosság felbujtására-feljelentésére egy német SS-alakulat kivégezte az ún. jolsvai orvosszázadot, 216 embert. Mivel erről tudomásunk szerint még nem emlékezett meg az Orvosi Hetilap, úgy gondoljuk, hogy aktuális már csak annak okán is, mert egyikünk (A. I.) egyetlen még élő tagja ennek a századnak.

A biztonság kedvéért kérésünkre megjelent az Orvosi Hetilapban és a Gyógyszerészetben egy felhívás, miszerint kérjük azok jelentkezését, akik ebből az alakulatból még élnek. Sajnos senki sem jelentkezett. (Megjegyezzük, hogy sajnos nem is nagyon volt várható a régi bajtársak jelentkezése, mert egyikünk (A. I.) annak idején első éves medikusként a század legfiatalabb tagja volt. Ma már maga is „öreg”, a „végzett” diplomások pedig nála lényegesen idősebbek voltak.)

A „diplomás század tragédiájáról” olvashattunk már néhány tanulmányt, de újabb adatok is merültek fel, ezért úgy tűnik, érdemes a témát újra átgondolni. (2, 4, 6, 10, 15, 16)

Az orvosokat érintő antiszemitizmus

Magyarországon az antiszemitizmus, a kirekesztés nem 1944-ben, a német megszállással, hanem sokkal korábban kezdődött. Az Osztrák-Magyar Monarchiában a többi európai országhoz viszonyítva aránylag sok zsidó telepedett le, mert itt kisebb mértékű volt a diszkrimináció, mint Európa sok más országában (11). A Monarchiában, így természetesen Magyarországon sem voltak az 1867-es egyenjogúsági törvény előtt egyenjogúak, így főleg olyan foglalkozást űzhettek és űztek, amelyet mások nem kedveltek. Ilyen foglalkozás volt az orvoslás is. Nem véletlen tehát, hogy már a XIX. század végén az orvosok fele zsidó volt (1, 5, 13)

Általános jelenség, hogy a gazdasági helyzet romlásakor megindul a bűnbakkeresés és a bűnbak többnyire a zsidó. Így történt ez az I. világháború után, amikor többek között megszületett az ún. numerus clausus törvény. Ennek értelmében az egyetemi hallgatóknak csak a 20%-a lehetett zsidó (12). Ezért sokan külföldön tanultak (Bécs, Prága, Berlin, Pádva stb.), és végzés után egyeseknek sikerült honosíttatni diplomájukat. Addig is díjtalan gyakorlonként dolgoztak azokban a kórházakban, ahová az ingyen munkaerőt egyáltalán beengedték.

Később az antiszemitizmus erősödött, sorban jelentek meg az ún. zsidótörvények, amelyek végrehajtása fokozatosan szorította ki az érintetteket csaknem mindenünnen. A numerus clausus „mértéke” később 6%-ra csökkent.

A munkaszolgálat

Az 1848–1849-es szabadságharcból és az I. világháborúból a magyar zsidók intenzíven kivették a részüket (3). Még az 1938–1940-es években a tartalékosok is teljesítettek katonai szolgálatot. A II. világháború idején viszont az újabb zsidótörvények nem adtak fegyvert a zsidók kezébe, megfosztották őket a rangjuktól is, és ún. munkaszolgálatra (musz) kötelezték őket. A muszosok eleinte egyenruhában dolgoztak, majd saját civil ruhájukban teljesítettek szolgálatot. Csak katonasapkát kaptak és rabokként fegyveres katonák (keret) őrizték őket (5).

Ha pedig a keresztény katonák a frontra mentek, a zsidó muszosok sem maradhattak itthon. A fronton pedig többnyire az aknaszedés – vagy hasonló veszélyes munka – volt a feladatuk. E foglalatosságok nagy mortalitással jártak, és ezt még fokozta a keretnek az a gyakorlati eligazítása, hogy akkor mehetnek haza, ha „elfogytak” a muszosaik.

Közben született néhány speciális rendelkezés is, így pl. az, hogy egyes diplomásokat (orvos, gyógyszerész, állatorvos, mérnök) csak saját képzettségüknek megfelelő munkakörben lehet dolgoztatni.

1944

Amikor hazánkat megszállták a németek, szinte naponta jelentek meg a különböző zsidóellenes intézkedések (5).

Egyik ilyen volt a gettók kialakítása, mégpedig először az ún. visszacsatolt területeken, majd vidéken, végül Budapesten. A következő lépcső pedig a deportálás, amelynek célállomása zömmel az auschwitz megsemmisítő láger volt.

Szinte érthetetlen szervezetlenségre utal, hogy míg a gettósítás és deportálás a Belügyminisztérium felügyelete alatt történt (rendőrség, csendőrség), a Hadügyminisztérium járta a maga útját, azaz behívta azokat munkaszolgálatra, akik bár a gettókban laktak, de a behívandó korosztályhoz tartoztak. Vég-

ső soron tehát mintegy „egymás ellen” tevékenykedtek, és így változott a muszos mortalitás valóságossága, mert jobb volt az esélye az életbenmaradásra a muszosnak, mint az auschwitzi deportáltaknak.

A muszosok a honvédség keretein belül az egyik fegyvernemnek minősültek. Így pl. egy hadtestparancsnokságon belül volt egy „fő-muszos” tisztt, mint egy „főtüzér”, vagy „főhuszár” stb. is.

Vitéz Horváth Kálmán magyar királyi százados

A miskolci hadtestparancsnokságon a muszosok főnöke egy Horváth nevű százados volt (1. ábra), aki a feladatát igen humanusan látta el. Már a háború elején is fellépett azért, hogy a frontra került muszosok se maradjanak tovább ott, mint a katonák. A nyilas uralom idején pedig bizonyára jobban értesült a gettóba tömörítettek további sorsáról, mint maguk az érdekeltek.



1. ábra: Vitéz Horváth Kálmán m. kir. százados korabeli arcképe

Horváth százados felkereste a hadtest területén lévő gettókat és „besorozta” muszosnak mindazokat a férfiakat, akik „szerinte” hadköteles korúak voltak (rájuk lehetett fogni, hogy már 20 év fölöttiek, ill. még nem idősebbek 50 évesnél), függetlenül attól, hogy sánták, bénák-e vagy még 15, ill. már 70 évesek.

Horváth századosnak nem volt szüksége a sorozáshoz orvosra sem, a mértéket a saját humanuma szabta meg. E besorozottakat Jolsvára (ma Szlovákia) vitte, ahol a hadtestnek az egyik muszos bevonulási központja volt.

Jolsván – ebben a kis hegyi faluban – volt ugyan egy laktanya, de ott még zsúfoltan sem fértek volna el a muszosok, ezért egy részüket a faluban helyezték el, zömmel a lakások melletti csűrökben. Ezek a szalmaszalmák tárolására épültek, tetejük volt és legfeljebb a széles oldal felől volt fából készült faluk. Ez a nyári időben megfelelő szálláshelyül szolgált.

Bizonyára nem a véletlen műve – hanem Horváth százados hatása – volt, hogy a keret tisztikara – és így a legénység is – humanus volt, nem történtek kegyetlenkedések. Olyan laza volt az őrizet, hogy gyakorlatilag szabadon lehetett az utcán közlekedni, és aki akart átszökhetett a beszercebányai partizánokhoz.

Jolsván megítélésünk szerint összegyűlt vagy 4-5000 muszos, akik között voltak diplomások is. Érvényesítették a már említett rendelkezést, tehát külön századba gyűjtötték a jelzett diplomásokat, akiknek zöme orvos volt. Ezért nevezték el ezt az alakulatot orvosszázadnak.

Az orvosszázad

Jolsván a szakácsokon és hasonló szükséges beosztottakon kívül lényegileg senki sem dolgozott. Időnként azonban, ha valahol az országban igényeltek munkásokat, egy-egy század – a keret őrizetében – elment.

A parancsnokság pedig az érvényes rendelkezések értelmében elkülönítette az orvosokat (kb. 120–140 fő), a gyógyszerészeket (30–40 fő), az állatorvosokat (6 fő) és a mérnököket (30–40 fő) az említett orvosszázadban. Oda tartozott egyikünkön (A. I.) kívül még 2 egyetemi hallgató. Ha pedig egy munkásszázad eltávozott Jolsváról, vitt magával – többnyire önkéntes jelentkezés alapján – egy orvost és néha más diplomást is. Többnyire az egy faluba, városba valókból állt ki a menetszázad és az odavaló orvosment velük.

Minden muszos században volt egy ún. törzs: orvos, szakács, raktáros, kocsis és parancsnok (aki közvetítette a keret felé) a muszosok közül.

Speciális jolsvai szituáció volt a „borjas” pár. Éppen a Horváth százados féle mozgalom miatt több esetben fordult elő, hogy apa és fia, vagy testvérek, néha nagypapa és unokája együtt „soroztatott” be, vagy találkozott ott össze és együtt maradtak.

Az orvosszázadnak Weisz dr. volt a parancsnoka, aki korábban civilben Jolsván volt orvos, és így feltehetően ez játszott szerepet abban, hogy a keretparancsnok őt bízta meg az orvosszázad parancsnoki tisztségével.

Az orvosszázadot az ún. fürdőépület éttermében és még két csűrben szállásolták el. A fürdőbe kerültek az idősebbek, akik még zömmel első háborús tisztok voltak, míg zsidó voltuk miatt meg nem fosztották őket rangjukról.

A bevonultak csak korlátozott mennyiségű holmit és pénzt vihettek magukkal, és az aránylagos nyugalmat csak néha zavarta meg a parancsnokságtól független csendőrség ún. „hipis” rendezésével. Ez abból állt, hogy mindenkit kirendeltek a labdarúgó pályára, ott ki kellett pakolni mindent a hátizsákjából és le kellett vetkőzni. A csendőrök aztán elkobozták – rövid úton, jegyzőkönyv nélkül – mindazt, amit ők feleslegesnek tartottak, de főleg pénz és ékszerek után kutattak.

Az orvosok szinte mindannyian magukkal hozták az orvosi táskájukat a legszükségesebbnek tartott műszerekkel. Volt, aki egy kétkerekű kocsira felpakolta az egész rendelőjét a röntgenfelszereléssel együtt.

Meglepetésként hatott, amikor egy napon azt a parancsot közvetítette Weisz dr. (valaha tart. százados), hogy az egész század menjen el a légó vízmedencéhez, és ott szivattyúzza ki a poshadt vizet. Csak egyetlen szivattyú volt, így nem dolgozhatott egyszerre mindenki, csak páran fértek hozzá a berendezéshez. A munkát a fiatalabbak vállalták. Ezt egy szinte érthetetlen epizód követte. A század idősebb tagjai, főleg a volt tiszték, önértéskedtek, nem veték figyelembe az adott szituációt, és a nem szakmai munka miatt felháborodtak. A „parancsnok” Weisz doktornak a szemére vetették, hogy nem védte meg a beosztottak érdekét, nem protestált a fizikai munkára való kirendelés ellen. Ez pedig valahogy a valódi parancsnokságnak is a fülébe jutott, és retorzióként az egyetemi hallgatókat kitették az orvosszázadból, mondván: Ők még nem diplomások, nem jár nekik a kedvezmény. Természetesen a borjas viszonyt is megszakították, de csak ebben a században.

Itt engedtessek meg egy rövid szubjektív megjegyzés. Már volt szó arról, hogy egyikünk hallgatóként került e századba, tehát egyes dolgokról személyes élményei vannak. De nemcsak hallgató volt, hanem borjú is. Ő ugyanis mint sorkatonai szolgálatos SAS behívóval került Jolsvára. Orvos édesapját pedig Horváth százados hozta pár héttel később, aki ott megtalálta a fiát. A továbbiakban végig együtt voltak. Amikor retorzióként kidobták a hallgatókat az orvosszázadból, mindketten egy véletlenül akkor induló menetszázadhoz kerültek. E sajátos bosszúnak köszönhetően mindketten életben maradtak. Így a század további sorsát csak az életben maradt volt századtársak elbeszéléseiből, valamint dokumentumokból ismeri.

Pusztavám

Idővel a front közeledett Jolsvához, így ezt a falut is kiürítették. Az orvosszázad a véletlen során Pusztavámra, egy kis Fejér megyei sváb faluba került. Itt is aránylag békében éltek annak ellenére, hogy sváb volt a lakosság, de már nem álltak a jolsvai parancsnokság és Horváth százados védelme alatt.

A Horthy-proklamáció napján (1944. okt. 15.) megint kissé meggondolatlan volt a század: azt hitték, hogy valóban vége a háborúnak, már boldog szabad emberek újra, megszűnt az üldöztetés. Ezért hosszan tartó örömujjongásban törtek ki, énekeltek, szavaltak stb. Sajnos korai volt az öröm: megkezdődött a hírhedt Szálasi-uralom, ami még véresebb zsidóüldözéssel járt együtt. A muszosok hangos örömujjongása a helyi sváb lakosság egy részét felingerelte, akik értesítették a közelben tartózkodó SS-alakulatot, hogy a zsidók lázadnak. Másnap reggel az SS-ek körülvették a századot, haditörvényszéki ülést tartottak és mindenkit halálra ítélték. Az ítéletet a falu határában végre is hajtották, de előbb megásatták saját sírjukat.

Meg kell említeni, miszerint egyesek már 15-én féltek és arra kérték a saját keretparancsnokot, hogy vigye el őket máshová, de ezt a parancsnok nem tartotta indokoltnak. Ezért vagy harmincan megszöktek, és így életben maradtak.

Végző soron Horváth százados nemcsak segíteni akart, hanem segített is, pár ezer ember az ő kezdeményezése következtében maradt életben. Tettét egyáltalában nem kevesbíti az, hogy az orvosszázadot kivégezték.

Epikrizis

Ezzel be is fejeződött az orvosszázad története, mégis van folytatás, mégpedig két vonalon.

Az egyik az, hogy a pusztavámi tömegsír exhumálták és Budapesten a Kozma utcai zsidó temetőben helyezték őket örök nyugalomba (2. ábra). A sírkövön a Pusztavám jelzés áll, és a sírt kis kőtáblák veszik körül, amiken a felismert mártírok neve olvasható. Nem sikerült azonban mindenkit agnoszkálni, mert egyesek fejét annyi találat érte, hogy felismerhetetlenné vált az arcuk.



2. ábra: A Kozma utcai temető sírköve a tömegsírparcellában „Pusztavám” felírással (A) és részlet azokból a kis táblákból, amik a tömegsír körülveszik és ezeken szerepelnek, az annak idején agnoszkáltak nevei (B)

E visszaemlékezés elkészítése érdekében felkerestük Pusztavámot, ahol a művelődési ház falán egy emléktábla jelzi a történeteket (3. ábra), és a polgármester elmondása szerint 2001-ben a helyi iskolában a holokausztról való megemlékezés kereteiben szó esett az orvosszárad sorsáról is.



3. ábra: Pusztavámon a Petőfi u. 3. sz. alatti ház falán lévő emléktábla képe

A másik vonal Horváth századoshoz vezet, mégpedig ismét egy szubjektív kitérővel.

Egyikünk, aki az orvosszárad tagja volt egy ideig (A. I.), a véletlen során az egyetem elvégzése után Miskolcra került, és egy ideig körzeti orvos volt. Körzetében sok ún. deklaszált egyén – volt katonatiszt stb. – lakott, és megkérdezte őket, hogy ismertek-e egy Horváth nevű századost. Azt is megemlítette, hogy nem a bosszú miatt, hanem hálája kifejezése okán keresi, de senki sem emlékezett rá, vagy legalábbis nem mert rá emlékezni.

A rendszerváltozás, 1989 után az egyik este a televízió híradójában volt hallható: „végre megtaláltuk Horváth századost”. Így sikerült őt végre megkeresnie és megköszönnie édesapja megmentését.

Az történt ugyanis, hogy két általa megmentett volt muszos – nem orvosszárad tag – dr. Lebovits Imre műegyetemi docens (akkor 15 éves gyermek) és ma Izraelben élő Shemar Shaga elkezdett nyomozni. Ez azért is volt nehéz, mert még a keresztnévét sem ismerte senki. Átnézték a honvédség névsorát és kikeresték az összes Horváth nevű századost. Nehezen kiderült, miszerint a háború után áttették a rendőrségre, onnan pedig később, mint vívőt és Horthysta tisztet kitették. Azóta különböző munkával kereste kenyerét. Ezek után sikerült elérni, hogy rehabilitálták, előbb alezredessé, majd ezredessé, végül dandártábornokká nevezték ki (7, 8). Izraelben a Yad Vasem Intézetől megkapta a Világ Népeinek Igazai kitüntetését. Az emlékkertben pedig fát ültetett (4. ábra). Az Izraelben élő, általa megmentett volt muszosok kézzől kézre adták és Magyarországon élők is gyakran felkeresték. Sajnos múlik az idő, így nem csoda, hogy ő is elköltözött (8).



A)



B)

4. ábra: A Yad Vasem kitüntetés oklevele (A) és Horváth százados Izraelben az általa megmentettekkel (B)

Talán nem lenne túlzás, ha „valaki”, vagy valamilyen szervezet, netán az Orvosi Kamara az érdekelt kamarákkal összefogva magára vállalná a kivégzett kollégákra való megemlékezést, legalább a kivégzés évfordulóján tisztelegne a század sírjánál és az oly sok ember megmentését vállaló Horváth százados hantjánál, mert bár előléptették számunkra „százados” marad (9).

IRODALOM: 1. Dobrossy I.: Dokumentumok a zsidóság üldöztetésének történetéhez. Budapest, 1994. – 2. Gáborjáni K.: In memoriam a Pusztavámon 1944. október 16-án kivégzett mártírok emlékére. Gyógyszerészet, 1994, 38, 845. – 3. Hegedűs M. (szerk.): Magyar Hadviselt Zsidók Aranyalbuma. Hungaria, Budapest, 1940. – 4. In memoriam. A Magyar Auschwitz Alapítvány Holocaust Dokumentációs Központ anyaga. – 5. Karsai L.: Holocaustuszt. Pannónia Kiadó, Budapest, 2001. – 6. Kertész F.: A diplomás század tragédiája. Ellenállók és antifasiszták Lapja, 1990. szept. – 7. Lebovits I.: Horváth százados munkaszolgálatosai. Ellenállók és antifasiszták Lapja, 1994. március. – 8. Lebovits I.: Az üldözöttek ezredese. Népszabadság, 1996. aug. 2. – 9. Lebovits I.: Gyászjelentés. Ellenállók és antifasiszták Lapja, 1999. dec. – 10. M. D.: Évfordulóra. Gyógyszerészet, 1946, 1, 30. – 11. McCagg, W. O.: Zsidóság a Habsburg Birodalomban Cserépfalvi Kiadó, Budapest, 1992. – 12. Nagy N. P.: A numerus clausus születése. Népszabadság, 2000. 09. 26. – 13. Orbánné Szegő Á.: A Heves megyei zsidóság története. Menora kiadás, Tiszafüred, 2001. – 14. Petrovits I.: Pusztavári polgármester szóbeli közlése. – 15. Vihar B. (szerk.): Sárga könyv. Hecaluc Kiadó, Budapest, évszám nélkül 22. jegyzőkönyv 140. old. – 16. Zsadányi O.: Kiskunhalas-Pusztavám. Új Élet, 1947, IV. 17.

Aszódi Imre dr., Dobrossy István dr.

Maugham doktor szépirodalmi világképe

Az öt kontinensre kiterjedt angol nyelvterület egyik legolvasottabb és legnézettebb színpadi szerzője William Somerset Maugham eredeti foglalkozását tekintve orvos. Hosszú élete folyamán csak rövid ideig művelte hivatását, a külföldi orvosírók közül Csehov után mégis ő él leginkább a köztudatban. A szintén szakmabéli magyar Puder Sándor állapította meg róla: „A természettudósnak minden előítéletől mentes, magasabb összefüggéseket kereső áttekintése, az egzakt kutató száraz tárgyilagossága adja meg írásainak azt a különös, fanyar életízt (például Az ördög sarkantyúja című Van Gogh életrajza), az operáló kés szenvtelen precizitását, amely feltárja a legüszkösebb sebeket” (11). A jellemzés találó, de nem van Gogh, hanem Gauguin fiktív életrajzáról van szó. Az is tény viszont, hogy a szinte minden kultúrnyelvre lefordított műveiben nem feltűnő az orvosszereplők magas számaránya, sőt önéletrajzi ihletésű regényében (6) az egyetemi évek színhelyét áttette a bölcsészkarra. Aligha gondolta volna, hogy a medicinális kirándulást mennyire tudja majd a szépirodalomban kamatoztatni, és törekeny testének több évtizedes karbantartása sem függetleníthető orvosi ismereteitől. Népszerűsége nálunk töretlen, egy-egy színházi felújítása garantáltan teltházat ígér, mint például az *Imádok férjhez menni* a felejthetetlen Váradi Hédi alakításával, amelyhez Nádas Gábor komponálta az azóta örökzölddé vált „Kicsit szomorkás a hangulatom máma” című fülbemászó dalt.

William Somerset Maugham (1. ábra) 1874. január 25-én látta meg a napvilágot Párizsban, ahol apja ügyvéd és az angol követség jogi tanácsosa volt. A fény városában brit állampolgárnak születni megfelelő anyagi háttérrel, gondtalan jövőt ígért. Mégis Dickens tollára való nehéz sors várt rá: nyolcéves korában gyermekszülés után elhunyt imádott édesanyja, rá két évre az édesapja. Nem csak árván, de szegényen is maradt, így került haza Angliába az

anglikán lelkész, gyermektelen atyai nagybátyjához, majd egy vidéki orvos feleségének magániskolájába. A beszédhibával küszködő gátlásos kisfiú nehezen alkalmazkodott új környezetéhez, kivált kollégistaként a híres canterburyi székesegyházhoz tartozó King's School ódon falai között. A magány hamar olvasásra szoktatta, társai előtt műveltségével igyekezett ellensúlyozni gyenge testalkatából eredő hátrányait.

A betűk hajlamosítanak az ábrándozásra, a képzeletbeli utazásra, amely később valóságos szenvedélyévé vált. Egy brit fiatalembernek persze ez könnyen ment. Az első állomás, hosszabb tanulmányút székhelye Heidelberg, nagybátyjának német felesége révén. Itt ebben a kevésbé zárt világban ismerkedett meg Ibsen élveboncoló műveivel, aki akkor még a splendid isolation Angliájában irodalmi nemkívánatos személy volt, valamint manifesztálódott az addig rejtett homoszexualitásra, amelyről szólni „az ő életútjával kapcsolatban nem szenzációhajhászás” (1). Nem kavart botrányokat, mint nagy író származású író társa: Oscar Wilde. Másfél esztendő múltán tért vissza a whitstable-i paplakba, már érettségivel a tarsolyában. A nagybácsi természetesen lelkesztődnek szánta a vallástól közben eltávolodó fiút, s mivel azt nem akarta, jött a pályaválasztási dilemma. Jobb megoldás híján „orvostanhallgató lettem, mert képtelen voltam bejelenteni gyámomnak, hogy író akarok lenni”, vallotta később. Így iratkozott 1892 őszén a londoni St. Thomas Hospital orvosképző fakultására. Ez az intézet egyben évszázadok óta a külvárosi szegénynegyedek karitatív kórháza. A orvosokat korán mély vízbe dobják, kitűnő lehetőség a gyakorlat elsajátítására, éjjel-nappal vajúdókhoz járt, ekkor született első megjelent irodalmi műve, a *Lambethi Liza*. Dickens-i nyomorregény, a viktoriánus kor fényének komor árnyéka. Nevét hamar megjegyezték és jegyezték, s miután 1897-ben befejezte orvosi tanulmányait, már csakis író és világuutazó akart lenni. Rövidesen bejárta a kedvelt mediterrán tájakat, mint száz évvel korábban Byron és Shelley, vagy regényes hasonmása: Philip. Különösen Hispániáért rajongott. Egymás után jelentek meg művei, szerkesztett, s olyan hírességekkel került szoros kapcsolatba, mint Thomas Hardy és Oscar Wilde. Első darabja az *Egy becsületes férfi* 1898-as keltezésű, de csak 1903-ban mutatták be a londoni Imperial Színházban. Mértéktartás a humor húzódik meg mögötte, hogy a William keresztnevet a Hamlet szerzőjére való tekintettel soha nem használta. G. B. Shaw és Oscar Wilde árnyékában pár évet még böjtölni kellett a sikerért. Egyelőre kárpótolta az impresszionista festők barátsága, köztük a hozzá hasonlóan író eredetű Gerald Kelly-é, aki 30 képet festett róla. A többiekől elképesztő gyűjteményre tett szert. Szívesen tartózkodott Párizsban (kb. Ady Endrével egy időben), ő hazájára nem a keleti elmaradottság, hanem a konzervatív ízlés és a búr háború miatt nézett kritikusan.

Egy-egy darabját, hála a világnyelvnek, bőségesen megfizették az amerikaiak, de ismertsége az ellen-



1. ábra: Maugham időskori képe

kező irányba is terjedt, a *Jack Straw*, azaz *Jack*, a *senki* című színművét 1909-ben már a pesti Magyar Színház is sikerrel mutatta be. Ezzel egy időben és attól függetlenül a West End állandó szerzője lett. Első amerikai útja 1910-re esett, a Broadway és Maugham egymás búvókörébe kerültek. Anyagi gondja többé nem volt, többször átkelt luxushajóval az Óceánon, majd Capri szigetére ment pihenni és alkotni. Amikor az első világháború kitört, éppen nyomdába készült egyik legjobb regénye, a már említett *Örök szolgaság*. Bár írhez illően bírálta Britanniát, baj esetén katonai szolgálatra jelentkezett. A sorozóbizottság által magasnak ítélt kora (éppen 40 éves) és alacsony termete miatt csak Churchill admirális ajánló levelével lett katona, küldték át Franciaországba, ahol egy Ford mentőkocsi sofőrje, orvosa és tolmács lett egyszemélyben. Részt vett a belgiumi Ypres melletti véres ütközetekben, de érdekes módon háborús naplót nem vezetett. Az időhiány rá nem elég magyarázat. Már előtte bensőséges viszonyt folytatott egy férjes asszonnyal (biszexuális volt), majd 1915-ben megszületett közös leányuk, aki első megjelent írására való tekintettel a Liza keresztnévet kapta. Az apai érzések mellett Amerikából Theodore Dreiser méltatása jelentett nagy örömet, ugyanakkor hazájától szokatlan feladatot kapott. Megbízták, hogy a semleges Svájcban mint igazán betegeskedő, ír származása miatt kritikus magatartású, tehát gyanú fölé álló alkotó, végezzen hírszerző munkát. Alkati nyugalma, széles körű személyes ismeretsége, többnyelvűsége erre nagyon alkalmasnak mutatkozott. Egyetlen gyenge pontja volt a homoszexualitás, férfi partnerét ezért a tengerentúlra száműzték.

Ez irányú ténykedésének irodalmi terméke: *Aszenden*, a hírszerző csak 1928-ban jelenhetett meg, magyarra Bán Miklósné fordította. A háború utolsó előtti évében információgyűjtést már nem végezve a régi férfi baráttal hosszabb távol-keleti útra hajózott. Amerikai kiadója tanácsára Hawaii-szigetét szintén felkeresték, majd Tahiti romantikus világában Gauguin lábnyomát keresve rábukkant egy csodálatos, eddig ismeretlen festményére, amelyet azonnal megvásárolt a bennszülöttektől. A környezet hatására fogant meg a nagy francia különc festő életrajzi regénye: *Az ördög sarkantyúja* (7). Angol alteregója Strickland, a londoni tőzsdeügynök és művészseni, aki szintén az egzotikus szigeten keres a civilizáció elől menedéket. Még 1917-ben visszatért San Franciscoba, hogy leányának anyjával kapcsolatát törvényesítse.

Az ilyen „házasságok (nem) az égben kötnek.” A már világhírű író 1917 végén újabb kalandra vállalkozott, újra hírszerzői megbízatással most Oroszországba küldték, hogy a forradalmi zűrzavar hazáját a háború feltétlen folytatására bírja. Az Egyesült Királyságnak ez állt érdekében, így a harcból kiválni készülő bolsevikokkal már csak „hivatalból” sem rokonszenvezhetett. Szívesebben vállalta volna ezúttal a tőle megszokott szemlélődést, hiszen Tolsztoj és Dosztojevszkij kedvéért oroszul is tanult. A transz-sibériai vasúton keletről érkezett Pétervárra, ahol az ún. célszemélyeken kívül találkozott Kropotkin leányával és Masaryk cseh elnökjelölttel. Láta szín-

házban egyik komédiáját (útja ezért sem volt gyanús), remekül jellemezte a tipikusan orosz „nyicsevo” mentalitást, de nem lett a nagy októberi ... sokakat megtévesztő tudósítója. Kerenszkij kormányzó az író közvetítésével a határos Norvégián keresztül akart angol fegyverszállítmányhoz jutni, ám a felgyorsult események ezt már nem tették lehetővé. Újabb, ezúttal romániai kiküldetését visszatérő tuberkulotikus panasza akadályozták meg. A háború utolsó évét egy svájci tudószanatóriumban töltötte, itt nyert végleges formát *Az ördög sarkantyúja* és a *Cézár felesége* című regénye. Alig kapott erőre, a megszokott férfi barát, G. Haxton társaságában négyhónapos kínai körutazásra vállalkozott, amelynek eredményei az *Egy kínai paravánon* cikkgyűjtemény, a *Szueztől keletre* Pekingben játszódó darab és a *Színes fátyol* című regény. Egzotikus remeklése az *Eső* című elbeszélése, a jeles biográfus, Budai Katalin a világ-irodalom tíz legjobb novellája közé sorolja (1). Teátrumi változatát a Magyar Színház 1925-ben mutatta be, a Nyugatban Karinthy Frigyes írt róla (5). A kanyarójárványban összezsúfolódott emberi tragédiák tablója. A semmittevésben kitarulkoznak a szívek, egymás mellett a pap és a prostituált, a hit és hitelenség, valamint a vergődésüket fölényesen szemlélő doktor. A nagy humorista előbb amerikai, majd óvatosságból általánosabban értelmezhető angolszász szerzőt említ, „aki nem tudni, magától jutott-e ideig, vagy a divatos freudizmus kényelmes bányalíftjén szállt alá, amikor a lelkek geológiai rétegeztségében analízist igyekszik végezni. Egy józan angolszásztól – úgy mond – már ez is méltányolandó ritkaság.”

A *Ne váljunk el!* című vígszínházi vígjátékot a szintén orvos végzettségű Földi Mihály méltatta (3).

A *levél* című drámáját 1927-ben vitték színpadra. Gyarmaton játszódó történet ez is, revolverlövésekkel kezdődő krimi. Egy valódi lady hat golyóval szítává lövi hűtlen szerelmest, majd angol hidegvérrel önvédelemre hivatkozik. Csak az ügyvédjének gyanús, hogy miért kellett ehhez feltétlenül célzás. A bizonyító bűnjelése levelet egy kínai kereskedő ajánlja fel szép összegért, amely találkára való hívást rejt. A jog őre megszerzi, de a hatóságnak nem szolgáltatja ki. Konfliktusok feleség és férj között, képmutató bűnbánattal és kétes megbocsátással. Schöppflin Aladár szerint „csak annyira csiklandozza meg a közönség idegeit, amennyire okvetlenül muszáj, hogy a nézőtér érdeklődését a színpadra szögezze” (12).

Nincs tér a gazdag életművön tételeken végigmenni, csak jelezzük, mennyire népszerű volt nálunk a két világháború között is. Csak a Lord Rothmeré multa felül.

A *Színes fátyol*, mint említettük, a kínai úton született. A megcsalt férj kettős öngyilkossági szándékkal vízi kolerasújtotta városba nejt, aki a francia apácák között hősies helytállással érdemli meg a kiengesztelést, de a bakteriológus férj végül a járvány áldozata lett (10). A siker csúcán lévő Garbo főszereplésével film is készült belőle. A *Sör és perec*, bukaresti kiadásban a *Sör és tea, vagy a család szégyene* (9) Thomas Hardy nagy angol író regényes életrajza.

A harmincas években került nálunk bemutatásra még a *Szent láng*, *A kenyérkereső*, *Az asszony és az ördög*

W. SOMERSET MAUGHAM

(REGÉNY ÉS SHORT-STORY)

ÍRTA:
EPPINGER DÓRA



KIRÁLYI MAGYAR EGYETEMI NYOMDA, MŰZEUM-KORÚT 6. SZÁM.
BUDAPEST 1930.

2. ábra: Eppinger Dóra Maugham-monográfiája

(4), mindig teltházzal. Az író magánéletében örült, hogy Liza leánya férjhez ment, de bántotta az „élet-társ Gerald” egyre súlyosbodó alkoholizmusa, mat-rózkocsmái botrányai. Pihenni ezúttal Budapestre jött, bizonyára szerepet játszott benne Eppinger Dóra 1930. évi kitűnő monográfiája (2. ábra). Sok angol nyelvű lábjegyzettel ellátva a lényeg megértéséhez szótár sem kellett. A *Színház* (9) mind a celluloidsza-lagon, mind a pódiumon standard darab. Külföldi-eknek alkalmas az angol szövegolvasás gyakorlására.

A második világháború kitörése a francia Riviérán érte. Kertjében ágyúkat állítottak fel, ajánlatosnak látta áthajózni a Csatornán. Mire Londonba ért, el-kezdődött a bombázás, így a 66 éves írókirály ismét hadiszolgálatra jelentkezett. Nagyon megtalálták a

neki való feladatot, átküldték az USA-ba az amerikai nép felvilágosítására. Biztonságba került, Cukor György meghívta Hollywoodba, szemtanúja lehetett a dr. Jekyll és Mr. Hyde hátborzongató forgatásának, Spencer Tracy remeklésének. Stevenson írásait na-gyon szerette. Dél-Karolinában birtokot vásárolt, az írók közül elsősorban Aldous Huxley volt a barátja.

A világháború befejezésekor 70 éves, elkezdte ír-ni a nagyregényeket értékelő utolsó tanulmányait.

Állítólag megelégedett azzal, hogy a kritika a má-sodvonal legjobbjának tartja. A közönséget, kiadó-kat és olvasóit nem befolyásolta ez a szigorú szen-tencia. Hűvös angol eleganciával fogadta és zavarta-lanul dolgozott tovább. Alkotásban, belső magatar-tásban és a kifelé mutatott viselkedésben kitűnő pszichológusnak bizonyult.

Erzsébet anyakirályné kezéből megkapta a Com-panion of Honour kitüntetést, amire ugyancsak büszke volt.

Kedvenc szerzőjének tartotta többek között a No-bel-díjas García Márquez és a nagy leleplező George Orwell, Márai viszont fenntartásait hangoztatta.

Hosszú élete Franciaországban kezdődött és ott is fejeződött be a nizzai angol kórházban, 1965. de-cember 15-én. Urnája a canterburyi King's School könyvtárának falmélyedésében látható. Törékeny testében 92 évet élt ez az exorvos. Könyvtári kataló-gusok tanúsítják, hogy olvasottsága kortól és divat-tól független.

IRODALOM: 1. *Budai, K.*: Maugham és világa. Európa, Buda-pest, 1986, 31. old. – 2. *Eppinger, D.*: W. Somerset Maugham, Kir. Egyet. Ny., Budapest, 1930. – 3. *Földi, M.*: Ne váljunk el! W. So-merset Maugham vígjátéka a Vígszínházban. Nyugat, 1928, II, 845-847. – 4. *Galambos, F.*: Nyugat repertórium. MTA., Budapest, 1959, 264. old. – 5. *Karinthy, F.*: Eső. Somerset Maugham vígjáté-ka a Vígszínházban. Nyugat, 1925, III, 184-185. – 6. *Maugham, W. S.*: Örök szolgaság. Európa, Budapest, 1969. – 7. *Maugham, W. S.*: Az ördög sarkantyúja. Európa, Budapest, 1980. – 8. *Maugham, W. S.*: Sör és tea vagy a család szégyene. Irod. Bukarest, 1967. – 9. *Maugham, W. S.*: Theatre. Penguin, Middlesex, 1967. – 10. *Maugham, W. S.*: Színes látýol. Téka, Budapest, 1989. – 11. *Puder, S.*: Szépirodalom és orvostudomány. Novák és Társa, Budapest, 1933, 73-74. old. – 12. *Schöpfung, A.*: A levél Somerset Maugham drámája a Vígszínházban. Nyugat, 1927, II, 643-644.

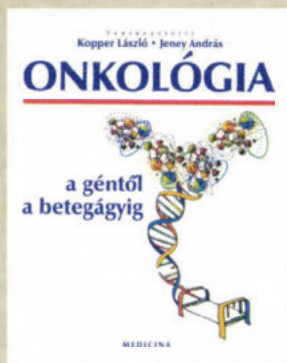
Szállási Árpád dr.

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

Telefon: 06 (20) 934-9449

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

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

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

Diabetes mellitus Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

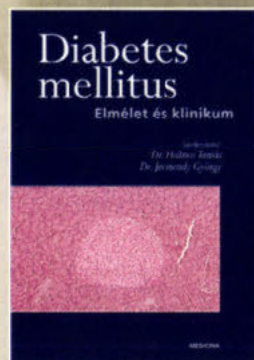
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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

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

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

Kovács Andor dr. (1912–2002)



1. ábra: Kovács Andor dr. arcképe

Az Orvosi Hetilapban ismételtlen foglalkoztam azon kollégákkal, akikkel sorsom 1956 után a váci börtönkórházában hozott össze mint rabtársakkal. Az utóbbi években sajnos ez már többnyire nekrológ formájában történt. Most ismét ennek a szomorú kötelességemnek teszek eleget, amikor megemlékezem egykori kedves rabtársamról, atyai barátomról és tanítómról, dr. Kovács Andorról.

1912-ben született Budapesten. Később szülei Pécsbányatelepre költöztek. Onnan gyalogolt naponta 12 kilométert a pécsi Pius Gimnáziumba. Orvosegyetemi tanulmányait Pécsen végezte. Díjtalan gyakornok lett a pécsi belgyógyászati klinikán. 1937-től a mohácsi kórházban alorvos. Itt vette feleségül letele párját, aki mellette jóban, rosszban holtig keményen kitartott. Egy ideig Máramaroszigeten a kórház tüdőosztályát és tüdőgondozóját vezette, majd a háború alatt a hegyi tűzéreknél szolgált a Kárpátokban. A fronton kapott sárgasága miatt visszakerült Pécsre. A háború után a siklósi kórház belgyógyászati osztályának vezető főorvosa lett. Ebben a beosztásban érte 1956-ban a forradalom. Mint köztisztviselő álló személyt választották meg a siklósi polgárok a helyi nemzeti bizottság tagjává. Ebben a funkciójában igyekezett tisztességgel eljárni, aminek meg is lett az eredménye. Bár Siklóson különösebb atrocitás nem történt, a kádári megtorlás nem kímélte. Elég otromba provokáció után letartóztatták, és 14 évi börtönre ítélték.

Jómagam akkor ismertem meg személyesen, amikor a börtön infernóiból 1959 elején a váci rabkór-

házba kerültem szigorló orvos koromban 15 éves ítélettel. Szabadulásomig tőle és többi raborvostársamtól rengeteget tanultam, nemcsak orvoslást, hanem etikát és emberséget is. Már rabkórházi létem első napjaiban megkaptam az első leckét. Bandi bácsi utasítására meg kellett vizsgálnom sclerosis multiplexnek elkönyvelt két rabot, és a vizsgálat eredményét el kellett mondanom Bandi bácsinak – szigorúan négyszemközt. Mikor beszámoltam arról, hogy egyikük „olyan furcsa” eset, csak annyit mondott: „Ezért küldtelek be, erről soha senkinek ne beszélj.” Az illető a sclerosis multiplex betanított tüneteit produkálta, így menekült a rá váró kötélről.

Korábban a budapesti gyűjtőfogházban rabtársra kényszerítettségét akarták végeztetni vele. Ezt megtagadta. Inkább vállalta, hogy orvosi státusából eltávolítsák és megfenyítsék.

Becenéve szűkebb körben Baba volt. Sclerosis multiplexet utánzó betegünk ugyanis a „Bandi bácsi” megszólítást kötelességszerűen így kezdte: baba-ba... A lehetőségek keretein belül mindent megtett, hogy rabtársainkon segítsen. A gyógyszerellátás jó volt. Ennek és Bandi bácsinak köszönhető, hogy a rabkórház belgyógyászati osztályán még tömeges, súlyos influenzajárvány alatt sem fordult elő haláleset. Az emeletes ágyakkal zsúfolt termekben egész nap a betegek között járkált, én követtem, feljegyeztem utasításait, és tettük, amit tenni kellett.

A gyógyíthatatlan betegekhez Bandi bácsi nem kis kockázatot vállalva a „nagy házból” rab papot csempészett be, aki ellátta a haldoklót utolsó vigaszával.

A rabkórház külön udvarára szabadidőnkben az őrség engedélyével az előírások betartásával kimehettünk sétálni. Ezt ő nagyon szerette. Ilyenkor kettesben róttuk a köröket és beszélgettünk. Fő témája az volt, hogy mi lesz apa nélkül felnövő kislíával, Kolossal. Honnan sejtette volna, hogy az a kislíú majd végigéneklie a világ nagy operaházait?

1963-ban az ENSZ-amnesztiájával szabadult. Pécsen találkozottunk, ahol családjával együtt már vártam. Ott tudott elhelyezkedni először mint helyettesítő körzeti orvos, majd saját körzetet kapott. Emellett a Xavér utcai idősek otthonának orvosa lett, és sok szeretettel mesélt az ő „kis öregjeiről”. Ebből a szeretetből kapott talán vissza valamit, mikor élete utolsó hónapjaiban maga is gyógyításra szorult.

Mikor anyagi helyzete rendeződött, kérvényezte, hogy jogosítványt és útlevelet kaphasson. Behívták a rendőrségre, ahol „X őrnagy elvtárs” fogadta. Közölték vele, hogy a jogosítványnak és útlevélnek semmi akadálya. Viszont ennek fejében figyelje egykori felettesét, a belgyógyászati klinika profesz-

szorát, és időnként adjon róla információkat. Bandi bácsi megköszönte az ajánlatot, és közölte, hogy inkább lemond a jogosítványról és az útlevelelről. „Ha meggondolná, jöjjön vissza” – mondták. Nem gondolta meg.

Mikor édesapja, majd édesanyja élete végéhez közeledett, otthon maga ápolta, gondozta, gyógyította őket végtelen türelemmel. Régi siklói betegei és egykori rászoruló rabtársai is megtalálták, sokat segített nekik. Kis magánrendelőt is fenntartott. 72 évesen ment nyugdíjba, magánbetegeit azonban 80 éves koráig ellátta. 1994-ben feleségével Budapestre költözött, ahol fia biztosította számukra a nyugodt öregség optimális feltételeit. Változtak az idők: együtt vettük át az egészségügyi minisztériumban és a parlamentben a magyar köztársasági arany ér-

demkeresztet és a köztársasági elnök arany emlékérmét.

Ez volt talán élete utolsó, tiszta tudattal átélt nagy öröme. Utolsó éveinek fokozódó emlékezetzavara már jelezte a könyörtelen Alzheimer-kórt, ami végül nagyon keserves másfél-két éven keresztül halálához vezetett. Fia, felesége, majd kollégái és ápolói minden szerető gondoskodása kevésnek bizonyult. Hamvait a család az ő kívánságára a Dunába szóratta. Temetésén megjelentek a régi rabtársak még élő képviselői. Volt, aki a temetésre Svájcból repült haza, hogy lerója kegyeletét annak porainál, aki rab-sorsa szenvedéseit annakidején annyi szeretettel enyhítette.

Lacszay András dr.

Alkoholológia

Mérsékelt alkohol: hasznos vagy káros az egészségre? Singer, M. V., Teyssen, S. (II. Med. Klinik, Theodor-Kutzer-Ufer 1, 68167-Mannheim, Németország): Dt. Ärztebl., 2002, 99, 1103-1016.

A német gyakorló orvosok hetilapja alkoholizmus sorozatának ez a 11. megjelent, átfogó írása. Jelen szerzők már 2001-ben közölt írása az alkohol (A) okozta szervi károsodásokat tárgyalta (foetalis A-szindróma is).

A (nyugati) piacgazdaság jellemezte gazdasági rendszerekben az alkoholfogyasztás és az általános halálozás közötti viszony görbéje úgynevezett J-formát mutat, ami azt jelenti, hogy absztinensek és erős ivók (vulgo: iszákosok) mortalitása magasabb, mint a mérsékelt alkoholfogyasztóké, magyarul: akik mértékkel isznak. Ennek magyarázata abban nevezhető meg, hogy a mérsékelt A-fogyasztás – amin napi 10-től 30 g fogyasztása értetik – kedvező, protektív hatásának látszik az ischaemiás szív- és agyi történések területén. Mindazonáltal, a mérsékelt A-fogyasztás is bizonyos betegségek kialakulásának fokozott betegség-kockázatával jár együtt. Szinte valamennyi eddigi metatanulmány rámutatott arra, hogy a mérsékelt A-fogyasztás is a gyomor-bél csatorna megbetegedésének kétszeres rizikójával jár (neoplasma és/vagy krónikus gyulladás). De mivel a népesség egészségi állapotát nem egyedül a mortalitási mutatók tükrözik, hanem a morbiditási adatok is, így mindkét mutatónak az A-fogyasztással való viszonyát szükséges tanulmányozni.

Ez lenne a rezümé. De mivel nem a medicina ritka kórképeiről, vagy tünettanáról van itt szó, érdemes részletesebben beleolvasni.

Leszögezendő lenne, hogy az A nem gyógyszer; s róla egyértelműen pozitívan nyilatkozni még akkor sem lehetséges, ha mindennapunk kísérője. Hatása kétélű: egyrészt megkönnyíti a szociális kapcsolatokat, másrészt pedig messzire ható szociális és egészségügyi következményekkel jár(hat). Eddigélég leginkább valamennyi nemkívánatos és káros kö-

vetkezményért az egyént szokás felelőssé tenni.

A sarkalatos kérdés így hangzik: mennyi a *mérce* és mennyi a sok?

A *moderált*, tehát mérsékelt A-fogyasztás megnevezése a latin *moderate*-ből származik, tehát: visszatartás, ellenőrzés, elnyomás; s jelenen még azon A-mennyiséget, amely mellett a morbiditás és mortalitási ráta a legkisebb. Ezt a mennyiséget különböző országokban és kultúrkörökben meglehetősen eltérően, 2,7 – 182 g A/pro die adják meg, tehát a napi 2 l boron is túl, amit pedig biztosan egészségkárosító hatásúnak lehet ítélni. NSZK-ban manapság az egészségre nem káros A-mennyiséget férfiaknál 40 g, nők esetében pedig 20 g A/die tekintik; 20 g A megfelel 0,5 l sörnek vagy 0,2 l bornak vagy 0,06 l töménynek (standard A-tartalom mellett).

Kevés megbízható tudományos vizsgálattal rendelkezünk manapság, ezek közül legtöbb az A és a cardiovascularis rendszer kapcsolatára vonatkozik. Eddigi vizsgálatok eredményei szerint a csekély és moderált mennyiségű napi A protektív hatású az ischaemiás történésekre, ... ha nincs más rizikótényező, mint például ritmuszavar, hypertonia vagy anyagcserezavar. Mindazonáltal nem lenne helyénvaló, sem bölcs az összlakosság ilyen morbiditásának csökkentésére A-t ajánlani. Minden jel szerint a szív- és érrendszeren kívül más szervekre az A-nak nincs protektív hatása, inkább káros.

Az A karcinogén. Ha eddig ennek küszöbéül 80 g A/die-t adtak meg, manapság a mérsékelt fogyasztásnál kétszeres rizikóval számolnak. A dohányzás potenciálja e rizikót, márpedig a kettő általában együtt szokott járni.

Az A és teresség kérdése igen jól vizsgált, külön tárgyalták már. A hepatotoxikus A-dózt az eddigi napi 40 g helyett ma 24, nőknél 12 g-ban adják meg.

Mindezek után belátható, hogy nemcsak keresztmetszeti, hanem prospektív és longitudinális vizsgálatokra is szükség van, és pedig minél több tényező bevonásával. Nem elegetendő a napi A-fogyasztást egy valamilyen tényező függvényében vizsgálni. Így például az is kifogásolható, hogy nagyon kevés olyan vizsgálat

történt, ahol az elfogyasztott A-t testtömeg-kg-ra átszámították volna. Szerzők egy egész oldalon sorolják, mi mindent kellene számításba venni soron következő tanulmányokban ahhoz, hogy szavahihető és tényekkel alátámasztott következtetéseket lehessen levonni.

A mai, rendelkezésre álló adatok alapján nem lehetséges ajánlással előállni a mérsékelt A-fogyasztás egészségi kihatásaira. Ha pedig az eddigi epidemiológiai vizsgálatok a mérsékelt A-fogyasztásnak 50 éves kor felettiek esetében a szív- és érrendszeri kedvező, protektív hatását látszanak alátámasztani, ill. valószínűsíteni, mégis felelőtlennek lenne a lakosságot napi 0,25 l bor vagy egy üveg sör fogyasztására biztatni-bátorítani, hiszen, a fenti mérsékelt mennyiség mellett nemkívánatos rizikóval kell számolni. Így nem csoda, ha egyesek máris a „megengedett” A-mennyiséget nőknél 10 g, férfiaknál 20 g-ra csökkentették.

Biztosan elmondható tanács: kevesebb A jobb, mint több A; valamint: nincs rizikómentes A-fogyasztás.

[Ref.: »A' Német Nemzet főképpen tisztelti Bacchust« írja Baróti Szabó Dávid Kassán, anno 1794; földim állítása ma is érvényes. De az is igaz, hogy e nemzet jeles kivette részét a főtális alkoholszindróma leírásából, valamint napjainknak e témába vágó további vizsgálódásaiból is.

Mi, magyarok sem télenkedtünk, s le is írtuk gondolatainkat a borról, régebben ugyan, a köv. képpen:

„A bor jeles ital, ha mértékletesen élünk azzal: a' meg-gyengült természet meg-élesíti, a' gyomort erősíti, a' természeti színt öregbíti, az emésztést segíti, a' táplálást minden részekkel közli, a' szívet vidámittya, és az éltető lelket tsuda-képpen újítja.

Régiek a' bort öregek tejének nevezték; most mind-azon-által tapasztal-lyuk, hogy, ha hővebben isznak abból, gyermekeké lesznek.

Semmi olly sok nyomoruságot nem okoz, mint a' mértéktelenül ivott bor. Böltesség a' szárazban lakozik, nem a' mótárokból és tótsákból.» (Így olvasni Horvát József könyvében, Nagyszombatban, anno 1764.)

* „Bacchus alatt a bor értődik” – Baróti saját lábjegyzete

Baróti Szabó pedig erről így ír: „te ha jól-öntessz garatodra; ha kettőt látsz már, 's véled az ház fel-kezd fordulni; sietve (Míg józan eszedre még nem térsz) takarodj szem előll, és rejtekes helyben nyugodgyál. De felette nagyon meg-adandó az árrát: Minthogy egész tested lankadni fog álom után-is.” Tovább pedig: „Főképpen 'a' ki nevendék vagy, borivásra ne szokjál;”

Kedves beszéd, az anyanyelv archaikus, régi elfelejtett szépségében.

Excessus in Baccho et Venere – elegáns leírással illették a 20. sz. első felében orvosok és jogászok azt, akit a köznép „iszákos és kurafi” jelzőkkel illetett, akik gyakran keresték Bacchus és Vénusz közelségét.

„A Bornak ditséreté”-ben írja Baróti Szabó, többek között: „...bús gondot meszse tilalmaz; elvesz hazugságot nyelvről; a szívnek homályait el-szélyeszt; s miként-bé-lát a' tiszta folyókba; Fel-szabadít szemet a' titkok fenekére le-nézni.”

Nos, »a titkok fenekére« (való) le-nézés ügyéből kifolyólagosan, tudvalévoleg, sok-sok művész (író, festő, szobrász, színész etc.), valamint nagyszámu elsőrangú kézműves, ill. mesterember nemcsak nem vette meg az jó bort, hanem ... sajnos sokak pusztulását is okozta.

Itt elsősorban az A felszabadító, feloldó hatása állana első helyen, de, agyi értágító hatása is talán szerephez jutna. Emlékeztet egy Horváth Ödön életrajzi film-ben, amikor egy budapesti kiskocsmában öccsével vörösbort jócskán ivott, mondá: „Tudod, ha egy kicsit iszom, gondolkozni is jobban tudok.” [Pár hónap múlva agyon-ütötte Horváth-ot a Champs-Eliséés-en a vihar által letört nagy (fa)ág.]

Tény azonban, hogy a német nyelvterületen szokásos »Stadtschreiber« (akit a város krónikásaként alkalmaztak már a középkorban), nos ... manapság ingyen lakás és koszt mellett jár neki napi 1 l jobbminőségű bor is. Ez pediglen a cikkben megadott napi „adagnak” többszöröse.

Amiről nem volt szó a cikkben: A és gépkocsivezetés. A világ sok országában színmérték a 0,0‰ véralkoholszint. Nem így NSZK-ban, ahol eddig úgymond „megengedett” volt 0,8‰ véralkoholszinttel gk-t vezetni. E mögött állt, hogy vasárnapi rokon látogatáskor 1 pohár bor miatt ne kelljen ... ott aludni. A 0,0‰-es országokban 0,8‰ alatti véralkoholszint kihágásnak, 0,8‰ feletti büntettnek számít.

Mikor NSZK-ban a megengedett szintnek 0,5‰-re való leszállítását készítették elő, egy sereg statisztikai adattal bizonyították – azoknak, akik nehezebben fogták fel – e lépés helyességét. Egy sarokból erős ellenszél jelentkezett: egyetlen szervezett tiltakozott ellene, hivatalos beadvánnyal, és pedig a vendéglátó-ipariak országos egyesülete. Könnyű belátni, miért!

Van, aki jobban tud gondolkozni, ha egy keveset ivott, mások abból élnek jól,

ha a többiek minél többet isznak. Márpedig ilyen ez a világ.

Mit kellene még elmondani?]

Szőcs Károly dr.

[Rovatvezető: Ne keverjük össze a tudományos vizsgálatokat az irodalommal!]

Incze Ferenc dr.

Andrológia

A szexuális dysfunctio, mint gyógyszer mellékhatás. Wonisch, M., Klein, W. (Medizinische Universitätsklinik, Abteilung für Kardiologie, Graz, Ausztria): Wien. Klin. Wschr., 2000, 112, 22-24.

Férfiben a szexuális diszfunkció a megfelelő erectio el nem érését vagy elégtelen tartósságát jelenti a szexuális kielégüléshez. A szexuális funkció zavarának gyakorisága 40–50 éves kor között 39%, 50–60 év között 46%, 70 év felett 70%-os.

A hímvessző arterioláinak falában a myocyták nyugalmi állapotban kontraháltak, és csak kevés vért engednek a penisbe. Az erectiót normálisan a pszichés izgalom vagy testi stimuláció váltja ki. Normális hormonális állapotban az artériák kitágulnak a corpora cavernosa penisben és a corpus spongiosum urethraeben, ami erectióhoz vezet. Az erectilis szövetek vénás sinusai megtelnek, és a fokozódó nyomásra tágulnak, mialatt a fokozódó nyomás passzívan gátolja az elfolyást a vénákból.

Az artériák dilatációja mindig akkor következik be, amikor az adrenerg transzmitterek által indukált sinusoid tónus antagonizálja a sacralis parasympathicus stimulációt. Ez főleg a neurotransmitter nitrogén-oxid szintézisével és kibocsátásával következik be. A nitrogén-oxid szintézisét gátló szerek vagy a guanozin-monofoszfát blokkolja a relaxációt és a barlangos testek vénás sinusainak telődését. Az erectilis szövetekben egy sor további neuropeptid van, amelyek életani szerepe még ismeretlen, de például a vazopresszív intestinalis peptid injekciója a barlangos testekbe szintén erectiót vált ki.

Kórélettani szempontból erectió zavarhoz vezetnek az endokrin, pszichogén, neurogén tényezők, vagy a barlangos testek zavart telődése, a zavart beáramlás (arteriogén zavar), a zavart vértárolás (venoocclusiv zavar).

Szexuális diszfunkciót idézhetnek elő az endokrin vagy az idegrendszerre ható, allergia-, gombaellenes és

szívszerek. Az antihypertensív és antidepresszív gyógyszerek a leggyakrabban idéznek elő orgazmusképességi zavarokat, a diureticumok pedig erectiozavarhoz vezethetnek. Az ACE-gátlók veszélyeztetik legkevésbé a szexuális funkciót. A pszichiátriai szerek gyakran váltanak ki szexuális zavart. Az antidepresszívumoknak kivétel nélkül a szexuális reakciókat megváltoztató hatásuk van. A fluoxetin és sertalin elvétele ejaculatio praecoxot, a trazodon viszont priapismust idéz elő. Az antipszichotikus szerek kivétel nélkül a potencia-, szexuális funkció zavarát okozzák. Az alkoholabusus, kokain, nikotin, extasy a szexuális funkció beszűkülését váltja ki. Az antihypertensív gyógyszerek szexuális funkciót zavaró hatása a bevitel után néhány óra elteltével következik be. Reggel a betegnek még kifogástalan erectiója van, de a gyógyszer bevétele után később már a partnerrel problémák keletkeznek. Ezért fontos a jó anamnézis, amiből kiderül a gyógyszer mellékhatás. Az erectilis diszfunkció kezelésére hatásos gyógyszer a szájon át szedhető sildenafil (Viagra).

Jakobovits Antal dr.

Anyagcsere-betegségek

Hogyan kell kezelni a hyperurikaemiát és a köszvényes rohamot kompenzált veseelégtelenség esetében? Gröbner, W. (Kreisklinik Balingen, Tübinger Str. 30, 72336 Balingen, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 576.

A Dtsch. Med. Wschr. folyóirat „Fragen aus der Praxis” rovatában a tübingeni egyetem egyik oktatókórházából válaszol egy konkrét kérdésre Gröbner professzor. 83 éves betegnek köszvénye van, e mellett mérsékelt fokú és stabil veseérintettség. Ez utóbbi miatt problémás a köszvény gyógyszeres kezelése, s a kérdező erre vár megoldást.

Gröbner professzor válaszában arra utal, hogy veseelégtelenségben szenvedő betegek húgysavszintje emelkedettebb lehet, sőt olyankor is, ha a beteg tartósan salureticus terápiában részesül.

A mérsékelt tünetmentes hyperurikaemia (Németországban nem SI egységben ez 9–10 mg/dl) kezelésében az első lépés étrendi (purinszegény diéta, nem gyors súlycsökkentés elhízás esetén, kielégítő folyadékbevitel, szigorú alkoholtilalom). Ha ez

zel nem tudják biztosítani, hogy az emelkedett húgysavszint legalább felére csökkenjen, akkor következik a gyógyszeres terápia. A hyperurikaemia önmagában nem vezet a veseműködés romlásához, de a legtöbb-ször egyidejűleg fennálló hypertonia, arteriosclerosis miatt kell nagyobb figyelemmel lenni az alkalmazott allopurinol mennyiségére. 20 ml/perc érték-nél kisebb kreatininclearance ese-tén a szerből 2–3 naponta 100 mg az engedélyezett adag, a kreatininclearance emelkedésével párhuzamosan lehet emelni az allopurinol napi adagját, így például 80 ml/perc érték-nél már 250 mg-ot is lehet naponta adni. Természetesen az allopurinol iránti túlérzékenységre (láz, eosino-philia, dermatitis – extrém esetben Stevens–Johnson-szindróma –, máj-működési zavarok, néha fokozódó veseelégtelenség) is figyelni kell.

Köszvényes roham esetén a ku-mulálódó colchicint, a meglévő vese-érintettséget gyorsan rontható nem szteroid gyulladáscsökkentőket nem szabad adni, hanem szteroidot. A prednisolon indító adagja 40 mg az első napon, ezt naponta 10 mg-mal kell csökkenteni a negyedik napig. Igen súlyos esetben az indító adagot 3–5 napon át fent lehet tartani szigorú kontroll-lal.

Iványi János dr.

koncentrációt, hypalbuminaemiát, immunglobulin-G-szaporulatot, hypo-cholesterinaemiát észleltek.

A malabsorptio okát kutatva a székletben ismételt GI-cystákat találtak. A felső endoszkópia antrum-gatritist, a duodenum-nyálkahártya atrophiját jelezte. Szövet-tani vizsgálattal a boholszerkezet meg-bomlását, a lamina propriában PAS pozitív macrophagokat figyeltek meg. A Treitz-szalag környezetében látott poly-pus enyhe dysplasia jeleit mutató tu-bularis adenoma volt. A boholszerkezet változása és PAS pozitivitás alapján Wk-t állapítottak meg. Ezt tá-masztotta alá a radiológiai, az elekt-ronmikroszkópos és PCR-vizsgálat is. Az első Whipple-bacilus tenyésztés pozitív, a második negatív volt.

A beteg 10 napig metronidazolt, ill. egy évig co-trimoxazolt kapott. A kezelés végéig 20 kg-ot hízott. Az el-lenőrző vizsgálat a vékonybél-nyálkahártya szerkezetének normalizálódását mutatta, a PCR-vizsgálat negatív volt.

A Wk és GI együttes előfordulása-ról kevés adat van. Mindkét betegség okozhatja a vékonybél strukturális és immunológiai eltéréseit. Egyidejű fel-lépésük valószínűleg több, mint koin-cidencia, de ez ideig nem ismert, hogy melyik infekció hajlamosít a másikra.

Holländer Erzsébet dr.

Belgyógyászat

Testsúlycsökkenésben megnyil-vánuló Whipple-kór és Giardia lamblia-fertőzés. Giesbertz, I. A. M. és mtsai (Dept. Int. Med., Diacones-senhuis Eindhoven, Eindhoven, Hol-landia); Eur. J. Int. Med., 2001, 12, 525-528.

Az 1907 óta ismert Whipple-kór (Wk) ritkán jön szóba a testsúlycsök-kenés differenciáldiagnosztikájában. A kórokozó, az intracellularis Trop-heryma whippelii felfedezése előtt a kórismét elektronmikroszkópos és PCR-vizsgálat biztosította. Mind a Wk, mind a Giardia lamblia- (GI-) in-fekció tünete lehet a malabsorptio és fogys.

Az 56 éves dohányos, hypertoniás, cerebrovascularis insultuson átesett, hyperlipidaemiában szenvedő nöbe-teg egy év alatt 14 kg-ot fogyott. Lá-za, hasmenése nem volt. A cachexiás küllemű betegnél enyhén gyorsult süllyedést, microcytás anaemiát, leu-kocytosist és thrombocytosist, csök-kenet szérumvas-, B₁₂- és K-vitamin-

Anaemia krónikus gyulladásos bélbetegségekben: gyakorta alá-becsült probléma. Dejaco, C., Gas-che, C. (Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinik für In-nere Medizin IV Abteilung Gastroen-terologie und Hepatologie, Wien, Ausztria); Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 805-808.

A diagnosztikus és terápiás közle-mény az idült gyulladásos bélbetegsége-ekkel kapcsolatos anaemia diag-nosztikájáról és terápiás lehetősége-iről tájékoztat. Elsősorban Crohn-be-tegségben és colitis ulcerosában for-dul elő vérvesztés következtében má-sodlagos vashiány, ami nem nyer mindig kellő figyelmet.

A krónikus gyulladásos bélbetegségekhez (KGYB) társuló anaemia ál-talában a következő okokra vezethető vissza: 1. Gastrointestinalis vérvesztés vagy ritkábban diétás meg-szorítások okozta vashiány, csökkent vasszélvív-dás következtében. 2. Krónikus gyul-ladási aktivitás következtében meg-változik a vastárolás a vasraktárakban (reticuloendothelialis rendszer), ami-nek következtében csökken a csont-

velőben a haemopoiesishez szükséges vas, emellett zavart a vese erythropoe-tintermelése és ezzel az erythropoe-sis. 3. KGYB-ben ritkán autoimmun haemolyticus anaemia, myelodyspla-siás szindróma, glukóz-6-foszfát-de-hidrogenáz-hiány is előfordul. Klini-kailag fontosabb az azathioprin vagy 6-merkaptopurin közvetlen myelo-suppresszív hatása. Csökkent vagy hi-ányzó tiopurin-metiltranszferáz ese-tében komoly mellékhatással kell szá-molni, ami akár teljes csontvelő-apla-siáig vezethet. 4. Megaloblastos anae-mia, B₁₂-vitamin- vagy folsavhiány-nyal, krónikus ileitis vagy ileocecalis resectio következménye lehet, de ki-válthatja sulfalazin vagy methotrexat.

A klinikai kép jól ismert, jóllehet a lassan keletkező anaemia következté-ben a tünetek egy része a betegek és az orvos előtt rejtve marad. Az oldha-tó transferrinreceptor, a celluláris receptor egyik variánsa a vérben ki-mutatható, és a vasanyagcserében a vashiány becsülésére felhasználható. Annak ellenére, hogy KGYB-ben a ferritintűkór elég gyakran tévesen magas, vashiány esetében akár nor-mális is lehet. Így többek közt KGYB-ben < 55 mg/l ferritin akár 80%-ban vashiánnyal társul.

Az erythropoetin funkciója ismert, rekombináns formáját különböző anaemiákban használják. Újabb ana-lógja a NESP (novel erythropoiesis stimulating protein) hosszabb felezési idővel és nagyobb dózisintervallu-mokkal ebben az évben már rendelkezésre áll.

A vashiányos anaemia diagnoszt-i-kájában végzett vizsgálatok hosszú idő óta lényegében változatlanok. Vashiány következtében a transzferrin-szint emelkedik, telítettsége vi-szont csökken. Gyulladásos aktivitás ellenregulációt indít el normális, ill. csökkent transzferrinnel. Onkológiai betegségek fennállásakor lényegesen javul az életminőség, ha a hemoglo-binszint 11–12 g/dl között van; arra kell törekedni, hogy elérje a 12,0 g/dl-es szintet. Mivel nem csak vashi-ányról, hanem krónikus gyulladásos betegségeket kísérő anaemiáról van szó, hatékony, akár intravénás vas-pótlásra van szükség az alapbetegség kezelésével együtt.

A vas pótlása történhet per os adott különböző készítmények for-májában (vassók, vas-polimaltóz komplex vagy hem-vas polipepti-dek). Okvetlenül figyelembe kell venni a beteg compliance-ét és a nagyfokú szükségletet. Prospektív kontrollált vizsgálatok szerint per os vaspótlás önmagában nem elegendő KGYB-ben, de mérsékelt anaemia esetén van értelme (Hb > 10,5 g/dl).

Jelenleg három intravénás vaskészítményt forgalmaznak. *Vasdextran* iv. beadva a RES-be kerül, és csak a vas intracelluláris felszabadulása után jut a plazmapoolba, hogy a Hb-szintézishez rendelkezésre álljon. Dextrán által indukált anaphylactoid reakciókra figyelni kell.

Újabb parenteralis vaskészítmény a *vas-szacharát*, aminek csökkent stabilitása következtében a szabad vas degradációja és felszívódása gyorsabb. A *vas-glukonát* a parenteralis vaskészítmények közül a leglabilisabb, ezért fennáll a veszélye a transzferinkötődési kapacitás telítettségének, aminek következtében mellékhatások keletkeznek. Az utóbbi években KGYB-gel kapcsolatos anaemiákban a parenteralis vasterápia vas-szacharáttal sikeresnek bizonyult, hiszen alig van mellékhatása, a betegek jól tolerálják. Végeredményben a betegek 65%-ában néhány héten belül összesen 1200–2000 mg beadása után 2 mg/dl-es Hb-szint-növekedést érték el.

A rekombinánt humán *erythropoetin* (RhuEPO) további hatékony terápiája krónikus betegségek anaemiájában, ami KGYB-gel társult anaemiában is sikeresnek bizonyult. Vas-szacharáttal kombinálva nemcsak felnőttekben, hanem gyermekekben is növelte a Hb-szintet. Mindenképpen ajánlott, ha a vas-szacharát eredménytelennek bizonyult; KGYB-ban szenvedők mintegy harmadában fordul elő, akikben a Hb-szint 10,5 g/dl alatt van.

A KGYB-ban szenvedők anaemiája elég gyakori, rontja a kognitív funkciókat, a munkaképességet és közérzetet. Vas-szacharát + RhuEPO kombinációval sikerülhet a normális életminőség helyreállítása.

Bán András dr.

Diabetológia

Idős 2-es típusú diabeteses betegek inzulinra való átállítása: prospektív tanulmány a diabeteses gondozónők, az orvosok és a betegek észrevételeinek figyelembevételével. Taylor, C. és mtsai (Diabetes Centre, A Floor, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Road, Sheffield, South Yorkshire, S10 2JF Anglia): *Pract. Diab. Int.* 2002, 19, 37–39.

Általánosan ismert az a tapasztalat, hogy a korábban csak diétával és/vagy tablettákkal kezelt idős 2-es típusú diabeteses betegek inzulinra való átállítása a betegek vonakodása miatt gyakran nem történik meg

időben. Hónapokba, esetleg évekbe kerül, míg sikerül a beteget meggyőzni arról, hogy az addigi kezelés már eredménytelen, és a kialakult érrendszeri szövődmények progressziójának lassítására, valamint a szénhidrát-anycsere megfelelővé tételére nincs más mód, mint az inzulin adása.

A jelen közlemény szerzői prospektív tanulmányban vizsgálták az egész kérdéskört, mégpedig a beteggel foglalkozó diabeteses gondozónő, a beteg kezelését irányító orvos és a kezelési alany, a beteg szempontjából.

30 idős 2-es típusú diabeteses beteg szerepelt a vizsgálatban, átlagos életkoruk 60 év felett volt, diabetesük a korábbi kezeléssel már nem volt egyensúlyban tartható. Valamennyiük kognitív funkcióiról tesztvizsgálatokkal és kérdőíves módszerrel tájékoztattak, és a betegek mindennapi életével kapcsolatos aktivitásukat is felmérték. A betegek 60%-a nő volt, 10 beteg teljesen egyedül élt. A szénhidrát-anycsere elégtelenségét jelezte a 13%-os HbA_{1c}-szint. A kognitív funkcióra és aktivitásra vonatkozó tesztek többségükben normális értékeket mutattak.

Az inzulinkezeléssel kapcsolatos kérdések kétirányúak voltak. Az elsőbe azok tartoztak, amelyek az *inzulinkezelés szükségességét* támogató tényekre vonatkoztak (betegségi tünetek jelenléte, súlycsökkenés, rossz vércukorkontrollok, gyakori infekciók, lábproblémák).

A válaszok eléggé egyértelműek voltak a betegek, a gondozónővérek és az orvos részéről. Abban azonban eltérés mutatkozott, hogy a betegek 1/4-e nem értett teljesen egyet azzal, hogy a rossz szénhidrát-anycsere miatt már nincs más terápiás mód, csak az inzulin. Ennek szükségességét a gondozónővér és az orvos 87–70%-ban látta bizonyítottnak. A második kérdéskör az *inzulinkezelés céljára* vonatkozott, ebben a beteg jóllétéről, a testsúlycsökkenés megállításáról és a megfelelő vércukorszint biztosításáról volt szó. Itt a megkérdezettek majdnem teljesen egy véleményen voltak, a megfelelő vércukorszint biztosítását azonban csak az orvos látta leginkább szükségesnek, a betegek és a gondozónők csak 20–30%-ban.

A felmérésekből az derül ki, hogy az idős 2-es típusú cukorbeteg inzulinra való átállításkor figyelembe kell venni a betegek szociális lehetőségeit, fizikai és mentális állapotát, mindezeket mérlegelve kell egyidejűleg és szükségszerűen külső segítség igénybevételével az inzulinkezelést megkezdeni.

Iványi János dr.

2-es típusú diabeteses betegek nephropathiája. Remuzzi, G., Schieppati, A. és Ruggenenti, P. (Unit of Nephrology, Ospedali Riuniti di Bergamo, Mario Negri Institute, Via Gavazzeni 11, 24100 Bergamo, Olaszország): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 1145–1151.

A *N. Engl. J. Med.* folyóirat 2002. április 11-i számában új rovatot nyitott, ennek első és a további közleményei is klinikai gyakorlati témákkal foglalkoznak. Az olasz szerzők sorra vették azokat a problémákat, amelyek a 2-es típusú diabeteses betegek nephropathiájával kapcsolatosak. Az adott beteg egy 60 éves férfi, akinek 2 hónapja ismert 2-es típusú diabetesa, az észlelés során már diszkrét nephropathia jelei mutathatók ki (szérumkreatinin-szint 133 mmol/l, emellett mérsékelt proteinuria és 150/90 Hgmm-es vérnyomás). Ezt a beteget tekintve mintául veszik végig a szerzők, hogyan lehetne a nephropathia további progresszióját megakadályozni. A probléma nagy jelentőségű, mert például az USA-ban az utolsó 10 évben (Európában is) a diabeteses nephropathia incidenciája 150%-kal növekedett. Microalbuminuria a betegség kezdetétől számítva 10–15 évvel már 20–40%-ban észlelhető, ugyanilyen arányban jelentkezik a macroalbuminuriába való átmenet is. Mindezek beavatkozás nélkül kénytelenül juttatják a beteget a veseelégtelenség fázisába. Az ekkor alkalmazott dialízis költségeit pár éve már évenként 51 000 dollárra becsülték.

Mindezek alapján szükséges olyan irányelveket betartatni a beteggel, amelyek a nephropathia megjelenését vagy megakadályozzák, vagy a végkifejletet mindenképpen elodázzák. Szabálynak tekinthető az, hogy a 2-es típusú diabetes diagnózisának felállításkor microalbuminuriára való szűrés is kötelező, s ezt évenként kell megismételni. Úgyszintén mindenképpen törekedni kell arra, hogy a beteg vérnyomása 130/80 Hgmm szint alatt legyen. Erre a szerzők összeállítása szerint jelenleg 6 fajta gyógyszer alkalmas, így az ACE-inhibitorok, az angiotenzin II-receptor-antagonisták, a β -receptorblokkolók, újabban az α - és β -receptorblokkolók is, a különböző diuretikumok és a kalciumcsatorna-bénítók közül elsősorban a nondihydropyridin-származékok (diltiazem, verapamil). Ezen gyógyszerek alkalmazása során ügyelni kell mellékhatásaikra is (hyperkalæmia, köhögés, angiooedema, leukopenia, bronchospasmus, bradycardia, posturalis hypotensio, hypokalaemia

és hyperlipidaemia, obstipatio, atrio-ventricularis vezetés megnyúlása).

Mindezek mellett fontos a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyban tartása (7%-nál kevesebb HbA_{1c} -érték), a napi 0,8 g/kg-nál nem több fehérjebevitel és nem utolsósorban az életmódbeli változások betartása (dohányzás elhagyása, testsúly csökkentése, fokozottabb testmozgás, só- és alkoholbevitel korlátozása). Kifejezett nephropathiában elég gyakori a dyslipidaemia is, erre vonatkozóan a statinkezelés eredményességéhez még további vizsgálatokra van szükség.

Az elmondottak azzal egészíthetők ki, hogy az adott beteg sorsának alakulásában a gyakori kontrollvizsgálatok elengedhetetlenek. Újabban egyre sűrűbben emlegetik a *Kumamoto-tanulmányt*, amelyben 2-es típusú és frissen felfedezett diabeteses betegeket Japánban 6 éven át szorososan ellenőriztek. Egyik részük naponta intenzív inzulinkezelésben részesült, a másik része konvencionális terápiában 2 vagy 2-szeri injekcióval naponként. A diabeteses nephropathia (frissen felfedezett vagy progresszív formája) az intenzív módon kezelték között 7,7%-ban, a konvencionálisan kezelték között 28%-ban fordult elő.

Iványi János dr.

Lipohypertrophia fiatal 1-es típusú diabeteseseken. Kordonouri, O., Lauterborn, R., Deiss, D. (Klin. Für Allgemeine Pädiatrie, Otto Heubner Center, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Pl 1, D-13353 Berlin, Németország): Diabetes Care, 2002, 25, 634.

Lipohypertrophia és/vagy lipoatrophia előfordulását inzulinózott diabeteses betegekben azzal is magyarázzák, hogy a betegek az inzulin beadásakor nem élnek a rotáció módszerével, többször ugyanarra a helyre adják be maguknak az inzulint. Ennek a kérdésnek a megközelítésére végeztek a berlini szerzők prospektív jellegű vizsgálatokat 282, zömmel *gyermekkorú betegükön* (az átlagos életkor 12,3 év, a diabetes átlagos tartama 3,7 év volt).

Az injekció helyét tekintve 4 fokozatot különböztettek meg a vizsgálatok során. Az *elsőben* nem találtak eltérést a 3 hónapos vizsgálat során. A *másodikban* a zsírszövet látható hypertrophiáját találták különösebb eltérés nélkül, a *következő* fokozatban a zsírszövet masszív megvastagodását észlelték és az *utolsó* fokozatra a lipoatrophia volt a jellemző. Nagyon körültekintően ellenőrizték a betegek HbA_{1c} -szintjét, a tű hosszúságát, a

fecskendő, pen és pumpa alkalmazását, a napi injekciók számát, továbbá az inzulinkészítményeket. Valamennyi beteg humán inzulint kapott kezdetől fogva. Tájékoztottak a betegek rotációs szokásairól is (ez a különböző testrégiók felhasználását jelentette váltakozó formában).

Az értékelés szerint a *betegeknek közel felében* (47,8%) találtak *lipohypertrophiát*, majdnem ugyanennyiben nem volt kimutatható sem lipohypertrophia, sem lipoatrophia az inzulininjekció helyén. A lipohypertrophia egyéneknél szignifikánsan magasabb HbA_{1c} -szintet észleltek, bár egyik fokozatba is tartoztak. Az inzulinbeadás napi gyakorisága és a diabetes időtartama között is szignifikáns volt az összefüggés azokhoz viszonyítva, akikben az injekció beadási helyén semmiféle eltérést nem találtak. A penna adott inzulin esetén a lipohypertrophia ugyancsak szignifikánsan gyakrabban fordult elő. Nem volt viszont összefüggés az alkalmazott tű nagysága és az injekció különböző beadási helyein kifejlődött lipohypertrophia között.

A szerzők véleménye vizsgálataik alapján az volt, hogy miután napjainkban a megfelelő inzulinkezelés napi többszöri injekció adásából áll, a betegeket folyamatosan oktatni kell arra, hogy inzulinjukat megfelelő technikával adják be és a rotációs módszert minden esetben alkalmazzák.

Iványi János dr.

Megzavart glukóztolerancia előfordulása súlyosan kövér gyermekekben és serdülőkben. Sinha és mtsai (Dept. of Pediatrics, Yale University School of Medicine, 333 Cedar St., P. O. Box 208064 New Haven, CT 06520, USA [Dr. S. Caprio]): N. Engl. J. Med. 2002, 346, 802-810.

A gyermekkorú kövérség járvány az USA-ban. A 2-es típusú cukorbetegség gyakoribb közöttük.

Felnőttkorban a 2-es típusú cukorbetegség kialakulása hosszú ideig tart, és a betegek legtöbbször, ha nem mindegyikének, kezdetben megromlott a glukóztoleranciája mintegy közbülső állapotként, és a 2-es típusú diabetes és a cardiovascularis betegség előrejelzéseiként. Az életmód megfelelő megváltoztatásával késleltetni vagy megelőzni lehet a megszárt glukóztolerancia átalakulását diabéteszre. Ezért igen fontos a glukóztolerancia még idejében való felfedezése felnőttekben. A korai diabetes kimutatására a legérzékenyebb próba az orális glukóztolerancia teszt.

A béta-sejt-funkció rendellenessége a manifest 2-es típusú diabetes természetes velejárója. Ez az inzulin-szinthez képest nagy mennyiségű proinzulin kibocsátásában nyilvánul meg. Az a vélemény, hogy a diszproporcionált hyperinsulinaemia az inzulinelválasztás közelgő hibáját jelzi felnőttben. Minél korábbi a proinzulin/inzulin hányados emelkedése a prediabeteses fázisban, annál valószínűbb, hogy a béta-sejtek rendellenes inzulinelválasztása az alapja a diabetes patogenezisének. Ezért a proinzulin intracelluláris elválasztását vizsgálták, hogy meghatározzák, fennáll-e korai glukóztolerancia kövér gyermekekben és serdülőkben. A béta-sejt-funkció meghatározására az inzulinogén indexet használták, ami a plazmainzulin szint emelkedésének és a plazmaglukózsint emelkedésének hányadosa glukózfogyasztás után 0. és 20. percben mért értékekből számolva. Az alacsony inzulinogén index felnőttekben előre jelzi a diabetes kialakulását.

Megbecsülték az inzulinrezisztenciát homeosztatisztikus modellel (inzulinrezisztencia index). Alacsony inzulinrezisztencia-érték magas inzulinérzékenységet, magas pedig alacsonyat jelent.

A 2-es típusú diabetes patogenezisében gyermekben kiemelkedő a súlyos kövérség szerepe, de nem tudjuk, hogy a megzavart cukortoleranciának is rizikófaktor-e. A szerzők ebből a célból tanulmányozták a glukóztolerancia előfordulását 167 kövér gyermek és serdülő többféle etnikumú csoportjában.

55 (4–10 éves) gyermeket és 112 serdülőt (11–18 éves) vizsgáltak. A BMI-jük 95 percentil feletti volt kor és nem szerint. 58% nonhispan fehér, 23% nonhispan fekete, 19% hispan volt. Fizikális vizsgálatokat is végeztek, beleértve a nemi fejlődés vizsgálatát Tanner szerint. 23 serdülő lánynak volt hirsztizmusa, oligomenorrhoeája, aknéja. Tesztoszteron-szintjük emelkedett volt, ami polycystás ovarium szindrómára utalt. Egyébként jó egészségnak örvendtek, és egyikük sem részesült semmilyen kezelésben.

Mindenki súlytartó diétát kapott, ami legalább 250 g szénhidráttal állt naponta a tanulmány megkezdése előtt 7 napon át. A vizsgálatokat 12 óras éjszakai éhezést követően végezték. Két alampintát vettek plazmaglukóz-, inzulin-, C-peptid-, proinzulin-, lipidmeghatározásra. Majd per os 1,75 g/kg (max. 75 g) cukros italt kaptak, és minden 30 percben 120 percig mintát vettek (glukóz, inzulin, C-peptid).

Éhgyomri proinzulinszint-mérés után kiszámították a proinzulin/inzulin hányadost. Megzavart plazmaglukóz-toleranciának tartották az Amerikai Diabetes Társaság irányvonalai szerint, ha az éhezési plazmaglukózsztint kevesebb, mint 126 mg/dl és a 2 órás 140–200 mg/dl közötti, 2-es típusú diabetesnek, ha az éhezési glukózsztint 126 mg-on felüli vagy több, és a 2 órás 200 mg-nál több.

Elemezték a glukóz-, inzulin-, proinzulin- és C-peptid-szinteket éhezési alapesetben és per os glukóztérhelésre, az inzulinrezisztenciát és az inzulinogén indexet. Az 55 kövér gyermek 25%-ában és a kövér serdülők 21%-ában megzavart cukoranyagcserét találtak, a kövér serdülők 4%-ában (4 fő) pedig néma cukorbetegséget. A megzavart cukoranyagcseréjük között 51% volt nem hispán fehér, 30% nem hispán fekete és 19% hispán. 2 hispán és 2 fekete volt diabeteses. 14 polycystás ovariumú lány glukóztoleranciája normális volt, 6-é megzavart és 2-nek volt diabeteses. A kombinált csoportban (megzavart cukoranyagcseréje és diabetes) 30%-nak a szülei diabetesesek voltak, a normális anyagcseréjűeknél ez az arány 25%. A megzavart cukoranyagcseréjük inkább lányok, és az ő BMI-jük magasabb is volt, mint a normálcsoportban.

Az éhezési lipid- és lipoprotein-profil mindegyik csoportban hasonló volt, ill. az éhezési trigliceridsztint a megzavart anyagcseréjű serdülőknel magasabb volt. Kövér gyermekek és serdülők vizsgálatakor a megzavart cukoranyagcseréje gyakori előfordulását találták etnikai hovatartozásuktól függetlenül. Előzetesen nem ismert diabeteses a serdülők 4%-ában találtak, és mindegyik nem fehér, kisebb-ségi gyerek volt. A megzavart anyagcseréjű gyerekek és serdülők fehérek és kisebbségiek egyaránt voltak. Ugyancsak megzavart anyagcserét találtak a szerzők néhány polycystás ovariumos kövér serdülőben is.

A megzavart anyagcseréhez társuló rizikófaktorok: inzulinrezisztencia, kifejezett hyperinsulinaemia mind éhezés, mind glukóztérhelés után, hyperproinsulinaemia éhezés után. A megzavart orális glukóztolerancia inzulinrezisztenciával társul, mivel a béta-sejt-funkció még viszonylag megtartott. Béta-sejt-elégtelenség a már manifest 2-es típusú cukorbetegségben mutatható ki. Szerintük az inzulinrezisztenciának jelentős lehet a szerepe a normálisból a megzavart anyagcserébe való átmenetben.

A kövérség mértékét nem találták szignifikáns rizikófaktoroknak, lehet, hogy azért, mert betegek többsége

igen kövér volt. A kövérség legvalószínűbb metabolikus szövődményei által idézi elő a glukóztolerancia romlását, különösen az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia révén.

Bár longitudinális vizsgálatokra van szükség, ők azt vallják, hogy a megzavart anyagcsere kezdete kövér gyerekekben és serdülőkben egyértelműen súlyos inzulinrezisztencia kifejlődésével társul, miközben a normális béta-sejt-funkció még fennáll. Manifest diabetes jelenlétében az inzulinszekréció csökken, ahogy az alacsony inzulinszintek mutatják az orális glukóztolerancia teszt során diabeteses serdülőkben.

E keresztmetszeti tanulmány szerint az inzulinrezisztencia a legfontosabb rizikófaktor, amely súlyos gyermekkori kövérségben a megzavart cukoranyagcseréje kifejlődésével kapcsolódik össze.

Rodé Magdolna dr.

Endoszkópia

Vastagbélpolypusok és rák. Irodalmi áttekintés. Bond, J. H. (Gastroenterology Section (111D), VA Medical Center, One Veterans' Drive, Minneapolis, MN 55417, USA, Fax: +1-612-725-2248, e-mail: John.Bond@med.va.gov): Endoscopy, 2001, 33, 46–54.

A szerző igen fontos összefoglaló közleményében az elmúlt egy-két évben a colorectalis rák epidemiológiájával, klinikumával, diagnózisával, prevenciójával, a szűrés és a követés (surveillance) kérdéseivel kapcsolatos új ismereteinket foglalta össze. Fontos az ún. flatc „lapos” adenomák kérdése.

A Japánban már hosszú évek óta fontos praecancerosus elváltozást egyre gyakrabban és jobb hatásokkal ismerjük föl Európában is. Európai tanulmányok alapján az ilyen, különösen a nagyobb méretű elváltozások majdnem 1/3-ában high-grade dysplasiára, illetve invazív carcinomára lehet számítani. Növekedési ütemük a cikkek szerint hasonló a „hagymányos” polypoid adenomákéhoz. Több tanulmány vizsgálta az adenoma-carcinoma szekvencia kialakulásához szükséges időtartamot. Ez jelentősen különbözhet.

A szerző megállapítása szerint az Egyesült Államokban elsősorban jogi problémákat vet fel, amennyiben egy-két évvel az indexkolonoszkópia után colorectalis rákot diagnosztizálnak az ismételt vizsgálatkor. Igen fontos megállapítás, hogy a széklethabi-

tus megváltozása, illetve más specifikus hasi panaszok nem segítenek jelentősen a colorectalis rák diagnózisában, ugyanakkor több tanulmány is megerősítette a székletbeli okkult vér, illetve a makroszkópos vérzés kimutatásának prediktív jelentőségét.

Adenomák kimutatására kolonoszkópia a javasolt vizsgálat, érzékenyebb a kettős kontrasztos irrigoszkópiánál (ez a polypusok mintegy 60%-át nem mutatja ki, az 1 cm-nél nagyobb adenomákét is csak mintegy az esetek felében detektálja). A virtuális kolonoszkópia részben drágasága miatt még mindig inkább a jövő, mint a jelen módszere.

A tanulmányokban igen változatos szenzitivitásról és specificitásról számolnak be a kisebb (0,5–0,9 cm) és nagyobb (> 1 cm) polypusok detektálását illetően, és gyakori a hamisan pozitív eredmény is. Nem utolsósorban több tanulmány megerősítette, hogy gyakorlott, alapos vizsgálók a polypusokat nagyobb pontossággal találják meg.

Több tanulmány célozta meg a dysplasia, illetve a rák kimutatását biopszia nélküli új módszerekkel. A „magnifying chromoendoscopy” és a fluoreszcens spektroszkópia több-kevesebb sikerrel járult hozzá a dysplasia kimutatásához. A napi gyakorlatban a biopszia nem helyettesíthető. A prevenció, részben a primer prevenció fontos kérdése a diéta. A közel-múltban megjelent két nagy elemszámú randomizált vizsgálatban közölt eredmények alapján legalább is rövid távon kétséges az alacsony zsír- és magas rosttartalmú diéta preventív hatása új polypusok kialakulására. A kemoprevenció szempontjából továbbra is vizsgálják az aszpirin és más nem szteroid gyulladásgátlók lehetséges védő szerepét.

[Ref.: Újabb genetikai tanulmányok alapján az aszpirin preventív szerepe szempontjából a host genetikai háttérnek is jelentősége van, a kérdés tehát igen összetett.]

COX-2-gátlókkal a tanulmányok folyamatban vannak. A hereditær nonpolyposis colorectalis carcinoma (HNPCC) esetén nagyon fontos az endoszkópos követés (25 éves kortól kezdve 2 évenként). Ezzel a colorectalis rákincidencia a szűrésen résztvevők között mintegy felére csökkenthető, a colorectalis rákos halálozás radikális csökkenése mellett. A felmérések alapján colitis ulcerosás betegek endoszkópos követése a gyakorlatban nagy számban nem valósul meg. Bal oldali colitis esetén például csak a megkérdozett gastroenterológusok 25%-a végez colorectalis carcinoma surveillance-t.

Nincs egyetértés a szövettani leletek megítélésében sem. A tanulmányok egy részében a szerzők már kiskorú dysplasia esetén is profilaktikus colectomiát javasolnak, míg mások nem. A dysplasiával asszociált laesio, illetve massa (DALM) esetén szintén eltérő a rákrizikó. A rendelkezésre álló adatok alapján a lapos elváltozásokban kimutatott dysplasia kifejezetten fokozott rákrizikót jelent, míg az adenomaszerű laesiók endoszkópos kezelése az esetek többségében biztonságos.

A colorectális rák szűrése nagy gyakorlati jelentőségű kérdés. A nagy tanulmányok eredményei alapján az 50 éves kortól kezdett, jól kivitelezett, székletbeli okkult vér kimutatásán alapuló teszt (FOBT) évenkénti végzése (pozitív esetben kolonoszkópia) a colorectális rák eredetű halálozást 10–15 év követési periódus alatt mintegy harmadával képes csökkenteni. A két évenkénti szűrés bár csekélyebb mértékben, de szintén csökkenti a halálozást (15–20%). Az Amerikai Egyesült Államokban a jelenlegi érvényben lévő ajánlás a magas rákincidenciájú államokban évenkénti FOBT-t és öt évenkénti szigmoidoszkópiát javasol szűrésként 50 éves kortól kezdve. Újra és újra felmerül a kolonoszkópia szűrésként való alkalmazása. A kérdés nem eldöntött, anyagi tényezők is szerepet játszanak. Irodalmi adatok szerint proximális colorectális rákok 50–60%-ában nincsen szigmoidoszkópiával észlelhető eltérés. Egyelőre nem lehet pontosan megmondani, hogy elégséges lehet-e a „once-a-lifetime” kolonoszkópiás szűrés és ha igen mikor kell azt elvégezni. Egyes tanulmányok 65–70 éves kor közé teszik az egyszeri kolonoszkópia optimális időpontját, ekkor a legnagyobb a várható megnyert évek száma.

A nagy sessilis polypusok esetén a választandó terápia a beteg gondos kivizsgálása után végzett transanalis sebészeti resectio. Egyes adatok szerint azonban gondos mérlegelés mellett is az esetek mintegy 15%-ában nyirokcsomó- vagy érinvázio lehet jelen. Az endoszkopos ún. „piecemeal” (darabolásos) eltávolítás után egyes szerzők a jobb eradikációs biztonság elérése érdekében argonplazma koagulációt javasolnak. Évek óta egyre visszafogottabb a polypectomia utáni kolonoszkópos követés javaslata. Nincs teljesen egységes gyakorlat. A jelenlegi gyakorlat és részben az ajánlások szerint a legtöbb polypectomián átesett beteg részben a polypusok számától és méretétől is függően a kolonoszkópia után egy-három évvel ismételt kolonoszkópián vesz részt.

Újabb tanulmányok eredményei alapján a szükséges kolonoszkópiák száma csökkenthető. Egy vagy két, 1 cm-nél kisebb adenoma esetén az ismételt vizsgálatra akár a javasolt három éven túl is sor kerülhet.

Lakatos Péter László dr.

Érbetegségek

Retinalis arteriolaszűkület és a koszorúér-betegség rizikója férfiakban és nőkben: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) vizsgálat. Wong, T. Y. és mtsai (Dept. of Ophthalmology, National University of Singapore, 10 Kent Ridge Crescent, Szingapúr 119260): JAMA, 2002, 287, 1153-1159.

Nem teljesen ismert, hogy a microvascularis és macrovascularis folyamatok miként járulnak hozzá a koszorúér-betegség rizikójához, de etiológia, megelőzés és terápia szempontjából fontos a magyarázat. A microvascularis koszorúér-betegség magyarázatot jelent a nyilvánvaló coronariaszűkület nélküli myocardialis ischaemia, valamint a myocardialis infarktust követő szívelégtelenség és halálozás létrejöttében. Mivel azon nők esetén, akiknél a mellkasi fájdalom hátterében normális coronariákat találnak, nagyobb a halálozási arány myocardialis infarktust követően és rosszabb a prognózis revascularisatiós műtét után, feltételezhető, hogy nőkben a microvascularis betegség fontos szerepet játszik a myocardialis ischaemia és ISZB kialakulásában. A coronaria mikrocirkuláció vizsgálata csak invazív módon és kísérleti körülmények között lehetséges.

A retinalis arteriolák vizsgálata noninvazív lehetőséget nyújt a szisztémás microvascularis betegség és az ISZB kapcsolatának felderítésére. A magas vérnyomás és más folyamatok következtében ezen arteriolák szűkülnek, a media megvastagodik és scleroticus elváltozásokat mutat. Az Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) vizsgálat célja a retinalis arteriolaszűkület és az ISZB incidenciája közötti összefüggés vizsgálata egészséges, középkorú nőkben és férfiakban. Az ARIC vizsgálatba 1987 és 1989 között 15 792 férfit és nőt (életkoruk 45–64 év) vontak be.

A résztvevőket az első vizsgálatot követően 3 és 6 év múlva kontrollálták. A retina fényképezését standardizált módszer szerint végezték. Sötétben való 5 perces adaptációt kö-

vetően a random kiválasztott szemről autofókuszos kamerával 45°-os retinafényképet készítettek, majd digitalizált fényképen, meghatározott helyeken mérték az arteriola- és venulaátmérőt. Az értékeket arteriola/venula hányadosként (AVR) összegezték. Ugyanakkor értékelték a retinopathia fennállását a típusos elváltozások alapján (microaneurysma, vérzés, exsudatum).

Ischaemiás eseménynek vélelmezték az akut és „silent” szívizominfarktust, a myocardialis revascularisatiót (PTCA, CABG műtét) és a halállal végződő ischaemiás eseményt. Standardizált körülmények között végezték a résztvevőknél a cardialis rizikó felmérését. Random-zéró szfigmomanométerrel 3 alkalommal mérték a vérnyomást, majd az utolsó kettő átlagát számolták. Dohányzást, diabest, alkoholfogyasztást, gyógyszeresedést, hormonpótló kezelést és fizikai aktivitást kérdőívek alapján rögzítették. Definíció szerint hypertóniásnak minősült, akinek a systolés vérnyomása magasabb, mint 140 Hgmm, a diastolés vérnyomása 90 Hgmm vagy magasabb, illetve antihypertensív kezelésben részesült a megelőző 2 hétben. Diabetes mellitusnak vélelmezték, ha az éhomi vércukorszint 7,0 mmol/l, az étkezést követő 11,1 mmol/l feletti, vagy korábban cukorbetegséget diagnosztizáltak, ill. antidiabeticus kezelésben részesült. A fizikai aktivitást 0–5 közötti skálán értékelték. Ezenkívül ultrahangvizsgálat során mérték az a. carotis antimavastagságát, vizsgálták a szérumösszcholeszterin-, HDL-koleszterin, fehérvérsejt-, fibrinogén-, VIII. faktor-, von Willebrand-faktor-szintet és mérték a derék/csupó arányt.

A szerzők ebben a nagy prospektív vizsgálatban azt találták, hogy a retinalis arteriolaszűkület – melyet a digitalizált retinafénykép alapján kvantifikáltak – nőkben az ISZB kialakulásának fokozott rizikójával mutatott szoros összefüggést, míg férfiakban nem. A retinalis arteriolaszűkület a hypertonia és egyéb folyamatok következtében létrejövő microvascularis károsodás korai jele, mely hátterében intima- és mediamegvastagodás, hyalinisatio, valamint sclerosis áll. Hasonló patológiai folyamatok mennek végbe a coronariákban és a retinalis arteriolákban hypertóniás betegekben. A retinalis arteriola változásai hasznos információt nyújthatnak a szisztémás mikrocirkuláció állapotáról, mind egészséges, mind beteg egyénben. Az AVR kvantitatív index, mely összefügg az átlagos vérnyomással és endotheldiszfunkcióval, de nincs kapcsolatban az atherosclerosis mértékével (például carotis intima

vastagság). Ezek alapján úgy tűnik, hogy nőknél az ISZB inkább microvascularis, mintsem macrovascularis folyamat eredménye. Ezen vizsgálat adatai megvilágítják az ISZB patogenezisének különbözőségét férfiakban és nőkben. Nőket vizsgálva az angina pectoris hátterében gyakran normális coronarogramot találunk. A szerzők hipotézise, hogy nőkben hormonális és egyéb folyamatok védelmet nyújtanak az atherosclerosis szemben, ezért inkább a microvascularis folyamatok játszanak vezető szerepet az ISZB kialakulásában. A vizsgálat rámutat arra, hogy mivel nőkben inkább a microvascularis folyamatok állnak előtérben, az ISZB megelőzése és kezelése szempontjából is klinikai következményei lehetnek (coronaria-revascularisatio versus gyógyszeres kezelés).

Dunai Andrea dr.

Képalkotó eljárások

Scrotalis meszesedés: ultrahangos megjelenés és eloszlás, etiológia. Bushby, L. H. és mtsai: Br. J. Radiol., 2002, 75, 283-288.

Az ultrahanggal kimutatott scrotum-meszesedések jelentőségéről 1988-ban Martin és Tubiana cikket írt a Journal of Clinical Ultrasoundban. A herezacskón belül a meszesedés ritka lelet; helye, kiterjedése és eloszlása segítheti a diagnosztikát.

Ez a közlemény illusztrálja a scrotum-meszesedés UH-vizsgálattal észlelhető megjelenési formáit és megkülönbözteti az intra- és extratesticularis kalcifikációt. Az előbbi okozhatják phlebolithok, granulomák vagy ér-meszesedés, vagy előfordulhat tumorokban. Az utóbbi gyakrabban látható, mint a herén belüli meszesedés, általában benignus és rendszerint összefügg a mellékhere előzetes gyulladásával. A herében az echogenitás változásai könnyen láthatók a normális homogén echoszerkezethez képest. A testicularis microlithiasis (TM) ritka állapot, melyre jellemző sok apró, 1–3 mm átmérőjű elszórt echogén góc a testisen belül, akusztikus árnyékolás nélkül, valószínűleg a meszesedések kis mérete miatt. A TM-et demonstrálták a) mint véletlen lelet, b) jó- és rosszindulatú here-daganatokkal társulva.

A közlemény 21 ultrahangképet tartalmaz, például apró vascularis meszesedések a testisben, heretorsio, csírasejtes tumor, malignus teratoma,

egy simplex cysta falában kalcifikáció, tunicameszesedés, tbc-s granulomák a mellékherében. A cikk végén nyolc irodalmi hivatkozás található.

Gáspárdy Géza dr.

Szervetlen szcintillátorok a képalkotó eljárásokban (áttekintés). van Eik, C. W. E.: Phys. Med. Biol., 2002, 47, R85-R106.

Szervetlen szcintillátorokat használnak a röntgen- vagy gamma-sugárzást alkalmazó orvosi diagnosztikus képalkotó eljárások többségében. Ezt az magyarázza, hogy a szervetlen szcintillátorok jó hatásokkal detektálják a kemény sugárzást. A különböző diagnosztikus módszerek jelentősen különböznek, és ezért a sugárdetektorral szemben követelmények is eltérnek. Ezek a követelmények nem minden esetben azonosak a szcintillátorok specifikációival. Ez az egyik oka a szcintillátorok folyamatos kutatásának és fejlesztésének. Az egyéb okok a következő igények: kitűnő képminőségű és rövid képképvizíciós idejű új, digitális diagnosztikai rendszerek és alacsony dózisu, képképvizíciós idejű új, digitális diagnosztikai rendszerek és alacsony dózisu, kitűnő minőségű real-time képalkotó rendszerek az intervencionális radiológia számára. A szerző tárgyalja a különböző diagnosztikus módszereket (rtg, CT, SPECT és PET), a hangsúlyt a pozitronemissziós tomográfiára helyezi, majd áttekinti az alkalmazott szcintillátorok specifikációit és az újabb szcintillátorok kutatásáról is ír.

Táblázatban összefoglalva látható az anorganikus szcintillátorok, például CsI:Na, CsI:Tl, CaWO₄, CdWO₄, NaI:Tl sűrűsége, attenuációs hossza mm-ben 511 keV-nál, higroszkópos-sága, emissziós maximuma stb.

Az egyik ábrán CsI:Tl kristályok pásztázó elektronmikroszkópos képe figyelhető meg.

A szerző következtetései: minden röntgensugarat vagy gamma-sugárzást alkalmazó orvosi képalkotó eljárásnál a sugárdetektor-fejlesztés általában és a szcintillátorfejlesztés különösen a figyelem középpontjában van. Erős érdeklődés van az új, sűrű, nagy rendszámú, nagy fénykibocsátású, szervetlen szcintillációs kristályok bevezetése iránt, különösen PET-ben. A „ceramic” szcintillátorok érdekesek mind a CT, mind a PET számára. A PET-ben a kutatást a Ce³⁺-adalekolt szcintillátorokra fókuszálják; a látható fény régiójában nagy fénykibocsátást várnak. Az időválasz a 25–100 ns tartományban lesz.

A javított energiafeloldás is érdekes lesz. A közlemény végén nyolcvan-négy irodalmi hivatkozás található.

Gáspárdy Géza dr.

A koherens terahertzes frekvenciájú sugárzás bevezetése a képalkotó eljárásban. Fitzgerald, A. J. Phys. Med. Biol., 2002, 47, R67-84.

A terahertzes tartomány 100 GHz-től 100 THz-ig, ill. 3 mm-től 3 mm-ig terjed. Sokáig terahertz gap-ról beszéltek. A THz-sugárzás olcsóbb és praktikusabb forrásainak és detektorainak előjövele vezetett a terahertzes képalkotáshoz. A közlemény bevezet az *in vivo* képalkotásba és tárgyalja az *in vivo* alkalmazások lehetőségét a létező modalitásokkal, például az ultrahanggal összehasonlítva.

A terahertzes elektromágneses sugárzás kvantumai a röntgenfotonoknál jóval kisebb energiájúak, a THz-képalkotás mentes az ionizáló sugárzás veszélyeitől. Korlátozott a penetrációs mélysége, ezért a bőr és a fogak vizsgálatára alkalmas. A terahertzes képalkotás a víztartalom változásaira nagyon szenzitív, emiatt jól vizsgálható a szöveti hidráció. Sok biológiai molekula, például a DNS, a fehérjék vibrációja és rotációja megváltozik THz-frekvenciáknál, ez jellegzetes „ujjlenyomatokat” adhat, amely segíthet a biológiai szövetek differenciálásában és jellemzésében. Esetleg néhány területen nem lesz szükség biopsziára. A cikk végén 82 irodalmi hivatkozás található.

Gáspárdy Géza dr.

Közegészségügy, járványügy

Téli hányások. A Norwalk-szerű vírusinfekciókat alábecsülik. Cowden, J. M. (Scottish Centre for Infection and Environmental Health, Glasgow G3 7LN, Anglia): BMJ, 2002, 324, 249-250.

Az idei téli hányással járó járványok Glasgowban és Skóciában 20 kórházat érintettek, emiatt sok választott idejű és sürgősségi kórházi felvételt halasztottak el. A téli hányások egy részéért Norwalk-szerű vírusok a felelősek.

A Norwalk-szerű vírusok okozta fertőzéseket ritkábban jelentik, mint a Salmonella- és Campylobacter-fertőzéseket, bár valószínűleg ugyan-

olyan fontos szerepet játszanak a gastrointestinalis fertőzésekben, mint egyéb patogének. Caliciviridae – 4 genus – Norwalk-szerű vírusok, első identifikálási helyük alapján alcsoportokra osztották őket (Hawaii, Snow Mountain, Norwalk, Southampton, Taunton, Bristol, Lordsdale).

A Norwalk-szerű vírusoknak csak az ember a gazdája.

Fertőzésforrások: kontaminált élelmiszer és víz fogyasztása, faeco-oralis átvitel, vírushordozók, ha a beteg hány, cseppfertőzéssel is terjedhet.

Angliában 1500-szor több fertőzés van, mint amennyit jelentenek. Ez hatalmas terhet ró a háziorvosokra. Az egész populációban 300-szor több Norwalk-szerű vírusfertőzés van, mint amit a nemzeti monitorozás mutat.

A Norwalk-szerű vírusinfekciók gyakoribbak télen, de egész évben vannak új esetek és járványok. A legtöbb járvány ott jelentkezik, ahol az emberek szoros közelségben élnek (lakóközösség, iskola, kórház, szálloda, laktanya, óceánjáró hajó).

Inkubációs idő: 10–70 h (általában 24–48 h).

Tünetek: hányinger, hányás (gyakran sugárban), hasmenés, hasi görcsök. A hányást és a hasmenést gyakran nem előzik meg figyelmeztető jelek: fejfájás, láz, hidegrázás, izomfájdalmak. Általában 24–48 óra alatt gyógyul, de néha egy hétig is eltart. Nincs specifikus kezelés és nincsenek hosszú távú következmények. Fontos a dehidratáció megelőzése!

A vízzel és élelmiszerrel való terjedés szigorú személyi higiéniai szabályok betartásával megelőzhető. Élelmiszerrel foglalkozók hasmenéses megbetegedés esetén 48 órával a tünetek elmúlása után kezdhetnek csak újra dolgozni.

Kis infekciós dózis: 10–100 vírus már fertőzést okozhat. Nehéz az emberről emberre terjedést megakadályozni: gyakori kézmosás, kontaminált felületek dezinficiálása, bepiszkolódott ruhaneműk kimosása.

Hányás utáni cseppfertőzés: megoldhatatlan probléma (nincs prodroma, a beteget nem lehet a hányás előtt elkülöníteni).

Kórházi fertőzés: a fertőzött kórtermekben dolgozók csak ezekben a kórtermekben tartózkodjanak, hogy a keresztfertőzést elkerüljék.

Kórházi terjedés megakadályozása:
– Szigorú higiéniai szabályok a személyzet, a betegek és a látogatók számára, szigorú kézmosás.

– A fertőzött kórtermekből a betegek és a személyzet nem mehetnek át a nem fertőzött kórtermekbe.

– A fertőzött kórtermekbe nem lehet új beteget felvenni.

– A tüneteket mutató személyzet (az élelmiszerekkel foglalkozók is) nem dolgozhat, míg nem telik el 48 óra a tünetek elmúlása után.

– A hányással és széklettel kontaminált felületek azonnali tisztítása és fertőtlenítése.

– A fertőzött kórtermek alapos és gyakori tisztítása és fertőtlenítése, különösen az újra megnyitása előtt.

– A járvány lefolyását monitorozni kell.

Szeberényi Júlia dr.

Tényeken (bizonyítékokon) alapuló orvoslás

Evidencia alapú cellularis patológia. Fleming K. A. (University of Oxford, Medical School Office, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, OX3 9DU, Anglia): Lancet, 2002, 359, 1149.

A szövettani diagnózist sokan használják arany standardként, viszonyítási alapként, azt feltételezve, hogy csálhatatlan és reprodukálható, holott nem feltétlenül az. Egy holland tanulmányban például a szakértők által malignusnak minősített melanocytás laesiók közül 14%-ot eredetileg benignusnak tartottak az általános patológusok, a malignus laesiók közül 20%-ot pedig benignusnak. Egy másik példa szerint a japán és okcidentális patológusok csak 33%-ban egyeztek meg a gyomorrák diagnózisában. Ez a variabilitás a kórszövettani diagnosztika szubjektivitása mellett talán nem is meglepő, de hogy elfogadható-e, az már nézőpont kérdése. Az evidencián alapuló orvostudomány részeként az evidencián alapuló patológia is követelmény, és ennek keretében biztosítani kell, hogy egy vizsgálat eredményéért felelős lépések (mintavétel, morfológiai vizsgálat, leletezés) reprodukálható és klinikailag releváns kritériumoknak megfelelően történjenek.

A mintavétel alaposága minden bizonnyal befolyásolhatja a diagnózis precizitását, illetve a daganatok nyirokcsomóstatusának meghatározását. A nyelőcső-biopsziák számát 2-ről 8-ra emelve, az azonosított rákok aránya 96%-ról 100%-ra módosulhat. A prostata 5 zónás biopsziája 35%-kal több rákot azonosít, mint a hagyományos 2 zóna biopszia. A vastagbélrákok stádiummeghatározásánál a vizsgált nyirokcsomók száma nagy szórást mutat; ennek egyes tanulmányok szerint van hatása a staging

megbízhatóságára, mások szerint egy határ után már nincs ilyen hatás. Napjainkban mindenképpen szükség lenne a mintavételre vonatkozó, alapvető, megfelelő előzetes vizsgálatokon alapuló információra mind a klinikusok, mind a patológusok részére.

A diagnózisok reprodukálhatóság hiányából adódó változékonysága is lényeges probléma. Csak a klinikailag lényeges és reprodukálható jellemzőkre kellene irányulnia a patológiai vizsgálatoknak, mert a többi részlet idő- és pénzpcséklés vagy zavaró.

A vizsgálatok eredményének kialakításában egy harmadik pont a lelet. Ennek létrehozásához egyre több technikai lehetőség adott, de érdekes módon a leletek optimális információtartalmára és formájára vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre. Egy megfelelő leletnek sem több, sem kevesebb információt nem kell tartalmaznia, mint ami a diagnózis felállításához, a prognózis meghatározásához és a kezeléshez szükséges, illetve lehetővé teszi a bizonytalan vagy ismeretlen tényezők közlését. A szükséges tartalomnak evidenciákon kell alapulnia, és szervenként, betegségként nyilvánvalóan eltérőnek kell lennie. Bár több betegség esetén (például vastagbélrák, emlőrák) rendelkezésre áll a minimális információtartalomra vonatkozó leírás, a leletek nagy része mégsem felel meg ezen követelményeknek.

A pro forma (előre nyomtatott és egyes területein kitöltendő) leletek információtartalma általában nagyobb, de ezek személytelenebb leletek, és nem adnak lehetőséget a bizonyosság szintjének kifejezésére, ami a szöveges leletekben ugyan kifejeződik, de a klinikusok gyakran félreértelmezik. Érdekes előrelépés lehet a diagnosztikus támogató egységek, rendszerek megjelenése, amelyekben a patológusnak számos kérdésre kell felelnie, lehetősége van referenciáképek tanulmányozására, linkek révén megfelelő információ elolvasására, és a végén a rendszer elvezeti a diagnosztát egy diagnosztához.

A szövettani diagnózis nem feltétlenül az az arany standard, amelynek tartják. A fentiekben néhány problematikus terület került bemutatásra, amelyekben viszonylag kis előrelépés tapasztalható. Ez eddig az ezekkel a problémákkal foglalkozók egyéni úton, többnyire egymástól függetlenül végezték tevékenységüket, de lehet, hogy elérkezett az idő, hogy ezeket az erőfeszítéseket az evidencián alapuló patológia égése alatt összehangolják, hogy megteremtsék a 21. századi patológia alapjait.

Cserni Gábor dr.

Earl Grey tea intoxicatio. Finsterer, J. (Neurol. Krankenhaus Rosenhügel, Riedelgasse 5, 1130 Wien, Ausztria): Lancet, 2002, 359, 1484.

A bécsi szerző esetismertetése egy olyan 44 éves férfiről szól, aki szenvedélyes teaivó volt már 25 éve. A napi adag fekete teából 4 liter is volt s éveken át semmiféle panaszt nem okozott a jelentős napi teamennyiség. Mivel utóbb enyhébb gyomorpanaszok már jelentkeztek, a fekete teáról áttért az Earl Grey teára. Egy héttel a váltás után azonban váratlan meglepetés érte. A jobb lábán izomgörcsök jelentkezték, ezek az izomgörcsök a továbbiakban fokozódtak, a bal végtagra is ráterjedtek, paraesthesiákat is érzett, majd a szemében nyomást, zavaros látást. Ekkor kereste fel a neurológust s a szerző kezdte meg a részletes kivizsgálást. A látásélességet csökkentenek találták, a motoros és szenzoros idegvezetést normálisnak mérték azokon a végtagokon is, ahol a görcsök jelentkezték. Tú-electromyographia is történt, ez a jobb tibialis anterioron fasciculatiót mutatott, a motoros architectura azonban ép volt.

A kiegészítő vizsgálatok (szem tonometria és fundus, cerebrális MRI, pajzsmirigy, máj, mellékvese és a veseműködési próbák, elektrolitek) normális eredményeket adtak, és számos motoros neuron megbetegedésre utaló adat is negatív volt. A végleges diagnózis felállítása késett, miközben a számos negatív vizsgálat eredményeként a beteg felvetette, hogy panaszaiért esetleg a teaváltás lenne felelős. 5 hónappal a panaszok fellépésétől számítva ismét áttért a fekete tea fogyasztására, és az izomgörcsök és az egyéb panaszok 1 héten belül teljesen megszűntek. Ez után napi 1 liter Earl Grey fogyasztásával kísérletezett s a panaszok ekkor sem jelentkeztek újból. Így nyilvánvalóvá vált, hogy a nagymennyiségű Earl Grey teában lévő valamelyik hatóanyag lehetett felelős a görcsök fellépéért. Visszatért napi 2 liter fekete tea fogyasztásához s a továbbiakban semmiféle panasz nem jelentkezett, s a neurológiai vizsgálat eredménye is teljesen negatív lett.

Utána nézve a vétkesnek tartott Earl Grey tea alkotórészeinek, kiderült, hogy a benne lévő bergamottolaj bergapten, bergamottin és citropten összetevők közül a bergapten lehetett felelős a panaszokért, mert ez szelektív axolemmális káliumcsatorna-blokkolóként az axomális membrán

hyperexcitabilitása révén izomgörcsökhöz vezethet.

Iványi János dr.

Tüdőgyógyászat

Erythromycin (E) és a krónikus obstruktív légzőszervi betegségben szenvedők (COPD) egyszerű megfázása. Suzuki, T. és mtsai (Department of Geriatric and Respiratory Medicine, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aobaku, Sendai 980-8574, Japán): Chest, 2001, 120, 730-733.

A COPD-s betegek egyszerű megfázása után gyakrabban alakul ki alsó légúti infekció, mint a normál populációban. A megfázás hátterében legtöbbször HRV-, ritkábban RSV-, influenza- és parainfluenza-fertőzés áll. Az irodalomban olvasható, hogy az alacsony dózisú, hosszú időtartamú E. kezelésnek *nem csak antibiotikus* hatása van. Azt azonban nem vizsgálták, hogy alkalmas-e az E. terápia a COPD-s betegek megfázásának, illetve a következményes akut exacerbatio megelőzésére.

A szerzők prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálatban tanulmányozták, hogy 55 E-nak (200–400 mg/nap) és 54 placeboval kezelt COPD-s beteg esetében változik-e a megfázás és a következményes exacerbatio gyakorisága. A vizsgálat eredménye szerint az E-nel kezelt csoportban szignifikánsan kevesebb volt a megfázások és a következményes exacerbatiók, az egy éven belül 1-nél több fellángolás, illetve a kórházi beutalások száma, mint a kontrollcsoportban. Ennek alapján megállapítják, hogy az alacsony dózisú és hosszú időtartamú E. kezelés alkalmas a COPD-s betegek megfázásának, illetve a következményes exacerbatiók megelőzésére.

A megfázások megelőzésére számos kísérlet történt, igen szerény eredménnyel. Állatkísérletben, vírus által indukált pneumonia esetén az E. dózisfüggően javítja a túlélést és a gyulladásos sejtválaszt. Ezt elsősorban *gyulladásellenes* hatásnak tartják és nem antibiotikusnak. Az E. csökkenti a COPD-s betegek bronchialis epithelialis sejteiből történő gyulladásos citokinek kiáramlását. Hasonló hatást más makrolid antibiotikumokkal kapcsolatban is leírtak. Az E. profilaktikus felhasználása ellen szól a világszerte rohamosan terjedő bakteriális rezisztencia.

A szerzők vizsgálati eredményeik alapján úgy vélik, hogy az akut exacerbatióra magas rizikójú, súlyos COPD-s betegek esetében az E. profilaxis komolyan mérlegelendő.

Károlyi Alice dr.

Idiopathias tüdőfibrosis: rossz prognózis lélegeztetett betegek-nél. Homolka, J. (1. Lungenklinik Karls Univeristät – Katerinska 19, 120.00 Prag 2.): Pneumologie, 2002, 56, 161-162.

Az idiopathias tüdőfibrosis (IPF) ismeretlen etiológiájú, súlyos megbetegedés, amely az alveolusokat és a tüdőinterstitiumot érinti. Az ATS és ERS konszenzus szerint IPF definíció alatt *Liebow* és *Katzenstein* után a szokásos interstitialis pneumoniát (UIP) értjük. A betegség prognózisa kedvezőtlen. A megbetegedettek glukokorticoid, immunszuppresszív szerek és citosztatikus terápia ellenére a kórisme felállítását 3–5 éven belül meghalnak. Az eddig alkalmazott kezelésekkel a betegek egyharmadánál sem sikerült az állapot stabilizálását vagy esetleges javulást elérni. További tanulmányokkal megerősítést igényel és reményt keltő a Prednison – gamma-interferon kombinált terápia.

A betegség lefolyása különböző, a szubakut formától a krónikus lefolyásig, de a krónikus formák túlsúlyban vannak. Halálokként légzési elégtelenség, jobb szívfél elégtelenség vagy társuló infekció mutatható ki. A betegség lefolyása során a légzési elégtelenség súlyosbodása következik be, ilyenkor intenzív osztályos felvétellel kényszerül a beteg, ahol asszisztált vagy nem asszisztált lélegeztetésre szorul. Néhány klinikai tapasztalat után a szerzőben az a benyomás alakult ki, hogy a gépi lélegeztetés nem vezet eredményre. Ilyen irányú közlemények eddig hiányoztak a szakirodalomból.

A Chest 2000 júliusi számában három francia városból (Lyon, Clichy, Párizs) jelent meg két tanulmány, amelyek lélegeztetés alkalmazása mellett értékelik az IPF betegek túlélését. A tanulmányok retrospektív analízisek voltak. A lyoni csoport 1989-től 1998-ig 10 év alatt 15 beteg, a clichy-i és a párizsi 1991 és 1999 közötti 9 éves időszakban 23 beteg megfigyeléséről számolt be. Az első közleményben szereplő betegek a klinikai, funkcionális és HRCT kritériumok szerint megfeleltek az UIP feltételeinek, közülük 7 betegnél a kórismét tüdőbiopsziával is megerősítették. A 15 beteg átlagos életkora

64 ± 10 év volt. Az UIP diagnózis felállításától az intenzív osztályos felvételig eltelt idő 1,3-tól 81 hónapig terjedt. 11 beteget az osztályos felvétel előtt oxigénterápiában részesítettek. A teljes tüdőkapacitás (TC) átlaga 54 ± 17%, a CO-diffúziós kapacitás (DLCO) 55 ± 20 volt, valamennyi betegnél kifejezett hypoxaemiával. A lépsejtszerkezet részvétele HRCT-ben a betegeknek 30–70%-ig terjedt. A 15 beteg közül 9 esetben kimutatható volt a rosszabbodás oka: 6 betegnél infekció, 2-nél pneumothorax, 1-nél tervezett műtét miatti narkózis. Bronchoalveolaris lavage- (BAL-) t 6 betegnél végeztek, neutrophil alveolitis (67 ± 37% neutrophilia) leletével. 3 beteget nem asszisztáltan 6,4 ± 4,5 napig, a többi asszisztáltan 14,7 ± 12 napig lélegeztették. 11 beteg még az intenzív osztályon, 2 röviddel az elbocsátás után meghalt. Csupán 1 beteg tudott tartósan hazatávozni, akiben a tervezett operáció miatti teljes narkózis miatt volt állapotromlása.

A második tanulmány két osztály eredményeit értékeli. A 23 beteg életkora 21 évtől 82 éves korig terjedt. Közülük 5 az intenzív osztályra való felvétel időpontjában már tüdőtranszplantációs várakozó listán szerepelt, további 8-nál ennek a lehetőségét felvetették. Valamennyi beteg megfelelt az UIP klinikai kritériumainak, közülük 9-nél ezt tüdőbiopsziával megerősítették. 3 beteg részesült a felvétel előtt tartós, házi oxigénterápiában. A betegség átlagos időtartamát és a mellkasi HRCT-ben az irreverzibilis elváltozások %-os arányát nem tudták meghatározni. A várakozó listán szereplő betegek, vagy azok, akiknél a transzplantáció lehetőségként felmerült, egyértelműen rosszabb légzési paramétereket mutattak (TC 43,5 ± 8% szemben a 70 ± 8%-kal). Valamennyi beteg súlyos diffúziós zavarban szenvedett (DLCO 30 ± 13%), egyértelmű hypoxaemiával. A 23-ból 9-nél az akut rosszabbodás okát ki lehetett mutatni. Öt beteg állapota bakteriális pneumonia, melyből 4 nosocomialis csírákkal fertőződött, 2 bal szívfél elégtelenség, 1 pneumothorax és 1 elvégzett BAL következtében romlott. Valamennyi betegnél asszisztált lélegeztetés történt, amelynek időtartama 1 óra és 16 nap között ingadozott. A lélegeztetést a TC és VC eredményétől tették függővé, és közvetetten a P_{CO_2} értékétől. Az összes lélegeztetett beteg még az intenzív osztályon meghalt, 1 kivételével, akinél 6 órával az intenzív osztályra való felvétel után tüdőtranszplantációt végeztek. A betegeknek az akut állapotromlás közvetlen oka több, mint 50%-ban tisztázatlan ma-

radt. Gyakran a respiratorikus insuficiencia súlyosbodása előtt vírusinfekció tünetei léptek fel, de meggyőző bizonyítékot szolgáltatni erre nem tudtak.

A két tanulmány egyértelműen arra mutat rá, hogy azokban az IPF-betegekben, akik akut légzési elégtelenségben szenvednek, a betegség prognózisa nagyon rossz. 38 betegből 36 halt meg, 1 olyan túlélő volt, akit a teljes narkózis után nem asszisztáltan lélegeztettek és 1, aki asszisztált lélegeztetés után, 6 órával a felvételt követően tüdőtranszplantáción esett át.

Az egyedüli esély a túlélésre a tüdőtranszplantáció, ha azt néhány napon belül a lélegeztetés megkezdése után elvégzik. A lélegeztetett IPF-beteg transzplantációjának egyértelmű feltétele, hogy a beteg a nemzetközileg érvényes kritériumoknak megfelelően időben legyen a várakozólistára felvéve. Abban az esetben, ha a gyors transzplantáció lehetősége nem adott, az akut légzési elégtelenség kezelésére a gépi lélegeztetés csak felesleges teherterhel a beteg és családja számára. Mivel az IPF esetében a tüdőtranszplantáció hosszú ideig behatárolt lehetőség marad, jelenleg elsődleges cél súlyos betegség konzervatív kezelésével elért eredmények javítása.

Prugberger Emil dr.

Képkalkotó eljárás igénybevételel végzett percutan, speciális vastagtű-biopszia (CNB) szerepe a malignus mesothelioma (m. m.) diagnózisában. Adams, R. F. és mtsai (különlenyomat: F. V. Gleeson, Department of Radiology, Churchill Hospital, Oxford Radcliffe Hospitals, Old Road, Headington, Oxford, OX3 7LJ, Anglia): Chest, 2001, 120, 1798-1802.

Az m. m. az esetek többségében azbesztexpozíció után keletkező, hosszú latenciaidő után jelentkező foglalkozási betegség. Az ipari azbeszt felhasználás elemzésének alapján Európában még 20 évig az m. m. esetek számának emelkedése várható. Az m. m. klinikailag általában pleuramegvastagodás és/vagy mellkasi folyadék formájában jelentkezik. A mellkasi folyadék citológiai vizsgálatával, illetve az Abrams- vagy Cope-tűvel végzett vakbiopsziával csak kevés esetben (26–43%) lehet diagnózishoz jutni, valamint a vékonytű-biopszia (FNB) is csak ritkán eredményes. Ezért gyakran torakoszkópiás biopszia elvégzésére kerül sor, amely szenzitív (91–96%), de invazív és drága vizsgálat. A differenciáldiagnó-

zisban hisztokémiai vizsgálatok segíthetnek.

A szerzők a mellhártya-megvastagodás szem ellenőrzése alatt végzett (UH, CT), percután CNB-jének pontosságát vizsgálták retrospektíven, hét éves beteganyagban. A szem ellenőrzése alatt végzett 53 pleura-CNB során 21 m. m.-s (15 esetben CT-, 6-nál UH-vezérelt) beteget találtak, akiknél a későbbiekben egyéb módon nyert anyag szövettani vizsgálata is bizonyította a diagnózist (szenzitivitás 86, specificitás 100%). A CNB 2 esetben nem volt eredményes. Mellékhatást 1 betegnél észleltek (kis mellkasfali haematoma + haemoptoe).

Úgy vélik, hogy pleuramegvastagodásból (> 5 mm) CT, illetve UH igénybevitelével végzett CNB biztonságos és szenzitív módszer az m. m. felfedezésére.

Károlyi Alice dr.

A sarcoidosis revíziója az idő és tapasztalat tükrében. Miller, A. (Saint Vincent Catholic Medical Centers, Brooklyn Queens Region, Suite 3-J, 88-25 153rd St. Jamaica NY 11432, USA): Chest, 2002, 121, 3-5.

A sarcoidosis (sarc.) bizonyítható etiológia nélküli immunpatológiai gyulladásos betegség, mely óriási irodalmi generált. A klinikai és laboratóriumi manifestációkkal kapcsolatosan sok információ van. Abban egyetértés van, hogy tünetileg és/vagy szervpusztító hatásait illetően kezelhető. Bizonyos kérdések azonban továbbra is megválaszolatlanok, és a kép most nem tisztább, mint 25 évvel ezelőtt. Furcsa módon ismét aktualitást váltak az 1975. évi New-Yorkban rendezett sarcoidosis kongresszuson felvetett kérdések:

A szisztémás kortikoszteroidkezelés kiváltására vannak-e elfogadható helyettesítő szerek? Hasznosíthatók-e ezek a betegség korai fázisában, vagy csak akkor, ha a szteroid már hatástalan, vagy mellékhatásai miatt nem lehet alkalmazni, és a visszaesés lehetősége kezelés nélkül fennáll? Mi a terápia optimális dózisa? Ezekre a kérdésekre a gyulladásos és immunfolyamatok feltárásában elért megkérdőjelezhetetlen eredmények sem adnak választ. Három évtizeddel ezelőtt végzett bizonyos megfigyelések még ma is hasznos irányelveknek tekinthetők. A relapsusok arányai különbözők (a legmagasabb 70%) voltak, abban van egyetértés, hogy visszaesés nem fordult elő, amíg a Prednisolon dózisát 10–15 mg/die értékig nem csökkentették.

Több szervet támadó betegség, melynek szervi manifesztációi a megfigyelés első évén belül tetten érhetők. A krónikus sarc. kezdetének időpontját nem lehet pontosan meghatározni. A végző remisszió valószínűsége nagy (I. stádiumban 60–80% spontán, II. stádiumban 50–70% gyakran terápia hatására), főleg ha a betegség akutan kezdődött. Remisszió a III. stádiumban kevésbé valószínű (30%-nál kisebb), és gyakorlatilag nem fordul elő a IV. stádiumban, amikor a képet fibrosis uralja bullákkal, microcystákkal, retractiókkal. Ennek ellenére a hosszú ideje beteg, fibroticus esetek is kezelhetők és terápias próbálkozásra érdemesek. Miközben a tünetek, a radiológiai kép, a vitálkapacitás valószínűleg javul (a betegek 75%-ában), a tüdő CO-diffúziós kapacitásának javulása kevésbé valószínű (33%-nál kisebb), és ha mégis, akkor sokkal később következik be.

A tüdőfunkciókban bekövetkező javulás késlelteti a cor pulmonale kialakulását, amely sarc.-ban a mortalitás egyik fő oka. Egy 1971-ben végzett korábbi vizsgálat sarc.-os betegeknek kimutatta, hogy a fokozott tüdő vascularis resistance, fokozott pulmonalis artériás nyomás és csökkent cardialis index korrelál a CO-diffúziós kapacitás növekedésének veszélyeztetettségével. Újabb technikákkal bizonyították a korrelációt a jobb kamra funkció és a teljes tüdőkapacitás között. A tüdősarc. közönséges formáiból adódó kedvező remissziós adatok ellenére nem elhanyagolható a krónikus betegség mortalitási aránya. Az élettartam rövidül, 60 év betöltése előtt 75%-ban fordul elő halálozás és a radiológiai abnormalitások összefüggnek az élettartammal.

Összegyűlt-e elég tapasztalat ahhoz, hogy megválaszoljuk a legkritikusabb kérdések egyikét: a terápia – rövid idejű előnye ellenére – bármilyen formában befolyásolhatja-e a sarc.-os betegek hosszú távú túlélését. Egy randomizált, prospektív tanulmányban a kórházba felvett betegek a kezelési módszertől függetlenül ilyen vonatkozásban nem mutattak különbséget. A Brit Mellkasi Társaság Sarcoidosis Szekciója 27 II–III. stádiumú beteget – akik 18 hónapi tartós kezelés után stabilizált radiológiai leletekkel rendelkeztek – vetett össze 31 hasonló olyan beteggel, aki a tünetek, vagy funkcionális romlás miatt „szelektív” kezelést kaptak. Azoknál a betegeknek, akik hosszú idejű, tartós kezelést kaptak, a vitálkapacitás 9%-kal, a CO-diffúziós kapacitás 5%-kal volt nagyobb a prognosztizált értékénél. Összehasonlítva a „szelektív”

kezelt csoporttal, ezen betegeknek nem, vagy csak minimális volt a növekedés.

Piathinalho és mtsai a kérdést vizsgálták randomizáltan 60 II–III. stádiumú betegen. Másfél éves szisztémás kezelés után, amelyet inhalációs szteroid adása követett, mind a vitálkapacitás, mind a CO-diffúziós kapacitás szignifikánsan javult a kezelt csoportban. A javulás 220 ml vagy 5% és 0,56 mmol/min/kPa vagy 6%-ot meghaladó volt, szemben a kontrollcsoporttal, ahol nem volt feltűnő változás. Ezek a szerény javulások kísértetiesen hasonlítanak *Colp* és mtsai 1976-os közléséhez, akik 2–13%-ban találták a vitálkapacitás és 4–10%-ban a CO-diffúziós kapacitás növekedését. Azoknál a betegeknek, ahol szerényebb volt a tüdőfunkció, nagyobb javulás mutatkozott. Ennek a tanulmánynak a kontroll betegek az 5 év alatt gyakrabban szorultak kezelésre.

A sarc. terápiájának kontrollált klinikai tanulmányait évtizedeken keresztül végezték, de csak az utóbbi időben ismerték fel a kivitelezésükben rejlő nehézségeket. Problémát jelent a betegpopulációban megjelenő differencia, etnikai különbségek, betegség tartamának meghatározása és nehézséget jelent a protokollban a kezelés tartama, módja és a dózis nagysága. *Colp* és mtsai 1976-ban ezeket a nehézségeket úgy kommentálták: „15 éven keresztül beszélünk egy kontrollált tanulmányról, de nem vettük figyelembe a gyakorlatot... nem éreztük feljogosítva magunkat, hogy normális vagy normálist megközelítő funkciójú beteget hosszú távú szteroidkezelésnek vessünk alá. Azoknál a betegeknek viszont, akik funkcionális szempontból súlyosan veszélyeztetettek voltak, nem tűnt jogosnak a terápia elvonása.” Ezek a megfontolások ma is érvényesek, és *Piathinalho* tanulmánya is ezt bizonyítja. A bázisfunkció normális, vagy a normálhoz közelálló volt, a betegség kezdetének időpontja nem volt bizonyos, úgyhogy a kezelést nem azonnal a betegség indulásakor kezdték. A felmerülő nehézségek ellenére ez az ötéves tanulmány az első, amelyik igazolja, hogy a II. stádiumban lévő sarc.-os betegek kezelése jobb funkcionális állapotot eredményez. Tudományosan alapozza meg a kezelést, amellyel rövid és hosszú távú eredmények érhetők el. Támogatja az a nézetet, hogy az inhalációs szteroidoknak van terápiás hatásuk.

[Ref.: Figyelemre méltó szerkesztőségi közlemény, amely revidálni látszik azt a téves nézetet, hogy a kezelt és nem kezelt sarcoidosisos betegek hosszú távú eredményei nem különböznek egymástól. Ez a

felfogás korábbi nagyobb tanulmányok (Israel és mtsai: *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1973, 107, 609-614.; Zaki és mtsai *Ny State J. Med.*, 1987, 97, 496-499. stb.) tapasztalatai alapján terjedt el a köztudatban. Bizonyos, hogy ezek a közlések nem vették figyelembe azokat a nehézségeket, amelyet jelen cikk részletesebben tár fel. A kérdés nagy számú kontrollcsoportos beteganyag hosszú távú megfigyelésével további részletes analízist érdemel, miután a sarcoidosis krónikus formái többször nagyon alattomos és rosszindulatú lefolyást mutatnak. Ami bizonyos, hogy amíg etiológiai kezelésre nincs mód, perzisztáló tünetek esetén kortikoszteroid szisztémás adása indokolt. A krónikus lefolyású aktív folyamat hosszan tartó kezelést igényel, melyet tapasztalati élményekkel, egyéni művészettel kell beállítani. A referens 360 sarcoidosisos betegből hozzávetőlegesen 7–8%-nál észlelte azt a krónikus lefolyást, amely éveken keresztül tartós szisztémás kéreghormonkezelést igényelt a funkciókárosodás elkerülése céljából. Ezeknél a formáknál az inhalációs szteroidok a funkciókárosodás szempontjából hatástalannak bizonyultak, csupán a szimptomákat enyhítették.]

Prugberger Emil dr.

Véralvadás, thrombosis

Enoxaparinral végzett vénás thromboemboliás profilaxis időtartama rákos daganatok miatt végzett műtétek után (ENOXACAN II tanulmány). Bergqvist, D., Agnelli, G., Cohen, A. T. és mtsai (Dept. of Surgery, University Hospital SE-751 85 Uppsala, Svédország): *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 975-980.

A kis molekulású heparinok (LMWH) hatásosak a posztoperatív vénás thromboemboliák (VTE) megelőzésére. Nem tisztázott azonban, hogy mennyi a profilaxis optimális időtartama rákos daganatok miatt végzett műtétek után. Általában a gyógyszeres megelőzés a kórházban fekvés idejére terjed ki, noha a VTE-k kialakulásának veszélye nagy műtétek után még néhány hétig fennáll. Eddig 6 randomizált, kettős vak vizsgálat bizonyította, hogy ortopédiai műtéteket követően az LMWH-nal 1 hónapon át végzett profilaxis szignifikánsan hatásosabban csökkenti a mélyvénás thrombosis (MVT) előfordulását, ha összehasonlítjuk a műtétet követően csak 1 héten át végzett profilaxissal.

A rákos daganatok miatt végzett nagy hasi műtétek különösen nagy veszéllyel járnak. Rákban szenvedő

sebészeti betegek körében profilaxis nélkül az MVT frekvenciája 29%. Az ENOXACAN I-es tanulmányban rákos daganatok miatt végzett műtétek után, 10 napos enoxaparin profilaxis mellett, a betegek 15%-ában alakult ki MVT.

Ebben az ENOXACAN II tanulmányban a 4 hétig tartó és az 1 hétig tartó enoxaparin profilaxis hatását hasonlították össze. A randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatot 37 centrumban, dán, svéd, olasz, francia, görög, svájci, angol és izraeli kórházakban végezték. A betegek rákos daganatuk miatt kuratív műtéten estek át, laparotomiás behatolással. Valamennyien naponta 40 mg enoxaparin kaptak, 6–10 napon át. (Az első dózist 10–14 órával a műtét előtt adták.) Ezt követően randomizáltak vagy tovább kapták az enoxaparint, vagy pedig placebo kaptak további 21 napon keresztül. Bilateralis venographiát végeztek a 25. és 31. nap között, vagy még hamarabb, ha VTE tünetei alakultak ki. A betegeket nyomon követték 3 hónapon át.

A követelményeknek 332 beteg felelt meg. Közülük 167 beteg került a placebo és 165 az enoxaparin csoportba. 84%-ban gastrointestinalis, 7,5%-ban nőgyógyászati, 7%-ban urológiai és 1,5%-ban egyéb lokalizációjú tumort operáltak. A műtétek átlagos időtartama 3 óra, 5–13 perc volt.

Eredmények: A VTE-k aránya a kettős vak fázis végén a placebo csoportban 12% (proximalis MVT: 1,8%, tüdőembolia: 0,6%), míg az enoxaparin csoportban 4,8% (proximalis MVT: 0,6%, tüdőembolia: 0%) volt ($p = 0,02$). A relatív kockázatszkkenés 28 nap után 60%-os.

Ez a különbség 3 hónap után is megmaradt. A placebo csoportban az összes VTE-k aránya 13,8% (proximalis MVT: 2,4%, tüdőembolia: 0%) volt ($p = 0,01$). A relatív kockázatszkkenés 3 hónap után is 60%-os.

A műtétet követő 3 hónapon belül 3 beteg halt meg a placebo és 3 az enoxaparin csoportban. Halálokok: sepsis, rák, myocardialis infarctus, valamint 3 tüdőembóliás halál, valamennyi a placebo csoportban.

A vérzéses szövődmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, sem a kettős vak fázisban, sem a 3 hónapos nyomon követés alatt. Thrombocytopeia nem fordult elő.

Az ENOXACAN II tanulmány végeredményben azt bizonyítja, hogy hasi, vagy medencei tumorok miatt operált betegekben az enoxaparinnal végzett kiterjesztett, 4 hetes thromboprofilaxis hatásosabb, mint a rövid, 1 hétig tartó gyógyszeres megelőzés.

[Ref.: A kórházból történt kibocsátás után tovább folytatott thromboprofilaxis egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerül. Ortopédiai beteganyagban már bizonyított a „posthospital”, „postdischarge” profilaxis előnyös hatása. A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság második konszenzus nyilatkozata (Alsópáhok, 2001.) szerint az elektív csípő- és térdprotézis-beültetés és egyéb, immobilizációval járó csontműtét minden betegét nagy kockázatúnak kell tartani és a profilaxist legalább 6 hétig folytatni kell. A legújabb vizsgálatok arra utalnak, hogy nemcsak az ortopédiai betegek, hanem a nagy kockázatú általános sebészeti betegek is, a hospitalizációt követően 30 napos további thromboprofilaxisra szorulnak.]

Sándor Tamás dr.

Gangraena – de nem diabeteses eredetű érrendszeri betegség miatt.

Gandhi, R. A. és mtsai (Campbell I. W. = Victoria Hospital Hayfield Road, Kirkcaldy KY2 5AH, Anglia): Pract. Diab. Int., 2002, 19, 60-62.

Esetismertetés kapcsán utalnak a szerzők arra, hogy a diabeteses beteg végtaggangraenája nem mindig a diabetes érrendszeri szövődménye miatt jön létre.

Egy 52 éves 2-es típusú diabeteses nőbeteg jelentkezett a szerzők intézetében. 5 éve ismert 2-es típusú diabetes, amelyik csupán diétával is jól egyensúlyban volt tartható a legutolsó időköz. Nem voltak microangiopathiás szövődményei, sem diabeteses macroangiopathiára utaló jelei és neuropathia tüneteit sem észlelték. Felvételre 3 hete fájdalommentesen kialakult sárgaság miatt jelentkezett. Obstruktív típusú sárgaságot észleltek, és az elvégzett vizsgálatok azt bizonyították, hogy a betegnek a biliáris tractusban tumora van és ez felelős az elzáródásért. Próbálkozások után sikerült stent behelyezni, és a biliáris passage-t – ha átmenetileg is – helyreállítani. 4 héttel később a beteg bal lábán mélyvénás thrombosis fejlődött ki, melyet intravénás heparinnal, majd warfarinnal kezeltek. Újabb 5 héttel később jobb oldalon is kialakult a mélyvénás thrombosis, a kezelést hasonló módon folytatták. 3 hét múlva a bal lábon rendkívül kifejezett ödémaképződés következett, a végtag sötétkéken elszíneződött, a láb ujjain gangraena alakult ki, az arteria dorsalis pedis lüktetése éppen meg észlelhető volt. Egy héttel később a beteg meghalt.

A boncolás során alapbetegségként a közös epevezetékben kiinduló és szövettanilag megerősített cholangiocarcinomat találtak, a tüdőben em-

bolia nem volt. Mindkét lábon kiterjedt thrombosis találtak, amelyik ráterjedt a vena cava inferior alsó szakaszára is. A kép tehát megfelelt a klinikailag jól ismert phlegmasia coerulea dolensnek. Ebben az esetben a rendkívül kifejezett végtagthrombosis hatására a perifériás keringés maximális romlása következtében alakultak ki a beteg lábujjainak gangraenái.

A klinikai kép és a boncolási lelet birtokában a szerzők megvitatták a beteg utolsó stádiumának történéseit és igazolták azt, hogy a betegben kifejlődött vénás eredetű gangraena a phlegmasia coerulea dolenssel szoros összefüggésben volt. Végül tanulságként a szerzők azt állapítják meg, hogy minden diabeteses gangraenás betegen egyidejűleg gondolni kell arra is, hogy a háttérben esetleg nem arterioscleroticus elváltozások állnak.

Iványi János dr.

Heveny pulmonalis embolectomia – jelenkori megközelítés.

Aklog, L. és mtsai (Goldhaber S. Z. = Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, Boston, MA 02115, USA): Circulation, 2002, 105, 1416-1419.

A heveny tüdőembolia halálozása napjainkban is igen magas, annak ellenére, hogy a diagnosztikus és terápiás lehetőségek lényegesen javultak. Egy nemzetközi összehasonlító regiszter adatai szerint a betegek 17,4%-a hal meg a nyomon követés során 90 napon belül. Ugyanez a regiszter számol be arról is, hogy a thrombolitica terápia során 3%-os a koponyán belüli vérzések aránya (Goldhaber és mtsai: Lancet, 1999, 353, 1386-1389.). Ezen korántsem megnyugtató adatok miatt is határozottak el a bostoni szerzők, hogy 1999–2001 közötti 2 esztendőben elvégzett pulmonalis embolectomiák eredményeit ismertetik. 1999 előtt kórházukban évente csak 1–3 embolectomiát végeztek, a kevés eset és a thrombolysis nem megfelelő eredményei ösztönözték őket arra, hogy válogatott esetekben növeljék az embolectomiák számát. Ehhez összeszokott csapatra volt szükség, amelyik a kórházban éjjelnappal rendelkezésre állott, és olyan helyre, ahová a betegek gyors – helikopteres – beszállításának feltételeit is megteremtették.

2 év alatt 29 beteg (17 férfi, 12 nő) végeztek heveny tüdőembolia miatt embolectomiát. A betegek átlagos életkora 61 év volt (34–86 év között), többségük valamilyen tumoros betegségben szenvedett és ágyhoz

kötött volt. A diagnózis biztosítására a műtét előtt tüdőszcintigráfia vagy mellkasi CT-vizsgálat történt, angiográfiát csak 5 esetben végeztek. Valamennyi betegnek típusos tünetei voltak (dyspnoe, syncope). Az embolectomia javallatát az is képezte, hogy a betegek többsége műtéten frissen átesett beteg volt, jelentős részüknél különböző vérzéseket észleltek – így thrombolysisre nem voltak alkalmasak. A tüdőemboliák többsége a hét utolsó napjaira esett. Igaz, hogy gondosan kiválasztott betegekről volt szó, de a műtét eredmények igen kedvezőek voltak, mert a betegek 89%-a élte túl a beavatkozást és 1 hónap múlva is még élt. Az átlagos nyomon követési idő 10 hónap volt. 3 beteget veszítettek el, az első a műtét után kiújult tüdőembolia okozta befolyásolhatatlan jobb szívfél elégtelenség következtében halt meg, a következő beteg „szimpla” térdarthroscopián esett át és szívmegeállással került az intézetbe, s bár hemodinamikailag állapotát rendezték, a második műtét napon mégis elvesztették. A harmadik beteg egy 84 éves nőbeteg volt, akinek kiterjedt aortadissectiója is kialakult cardiopulmonalis bypass során.

Az igen jónak mondható eredményeket az összeszokott műtét csoport azzal is magyarázza, hogy a műtétet aortaleszorítás és cardioplegia nélkül, működő szív mellett végezték, a jobb kamra elégtelenséget igyekeztek megoldani, továbbá a tüdő artériáit a szem direkt ellenőrzése mellett nyitották meg. Műtétek második felében arra is gondosan ügyeltek, hogy az embolectomiák előtt a vena cava inferiorra minden esetben filtert helyezzenek fel.

Iványi János dr.

WHO tájékoztató

A dohány súlyosan sérti a gyermekek jogait. WHO Press Release, 2001, május 4.

Az Egészségügyi Világszervezet által nyilvánosságra hozott dokumentum szerint a dohány károsítja a gyermekek egészségét és jólétét, és a világ számos részén gyermekmunkát alkalmaz. Az EVSZ szerint az államoknak a Gyermeki Jogok Egyezménye értelmében a törvénykezés és szabályozás minden szükséges eszközzel meg kell védeniük a gyermekeket a dohánytól és biztosítaniuk kell, hogy a gyermekek érdekei előbbrevalók legyenek, mint a dohányipar érdekei.

A dohányzás okozta jelenlegi évi 4 millió idő előtti halottak száma 2030-ra várhatóan 10 millióra fog emelkedni, és a dohány jövőendő áldozatainak többsége ma még gyermek. A fiatalok körében a dohányzás egyre gyakoribb és a dohányipar agresszív módon igyekszik létrehozni a potenciális dohányosok új generációját.

A gyermekek mindenütt ki vannak téve a környezeti dohányfüst károsító hatásának, és ez ellen nem tudnak sem védekezni, sem tiltakozni. A nagy dohánytermelő országokban a dohányipar gyermekmunkát vesz igénybe. Mindezekről védelmet nyújtani a gyermekek számára az országoknak nem csupán kompetenciájuk, hanem egyezményben vállalt köteletségük.

Vadász Imre dr.

A társadalom egészségének védelme a dohányárak újfajta szabályozását követeli meg. WHO Press Release 2001. május 15.

„A dohánytermékek szabályozásának legújabb ismeretei” című monográfia közreadása alkalmából az Egészségügyi Világszervezet a dohánytermékek jelenleg alkalmazott vizsgálati módszereinek felülvizsgálatát követeli. Az EVSZ szerint szükség van arra, hogy a dohányárak vizsgálatát, szabályozását és megjelölését új alapokra helyezzék. A kormányoknak a dohánytermékek jövőbeni szabályozása során a következő szempontokat kell figyelembe venniük: a kátrány- és nikotintartalom mérését új alapokra kell helyezni, szabályozni kell a hozzáadott anyagokat, meg kell tiltani a félrevezető megjelöléseket (könnyű, alacsony kátránytartalom...), hatósabb figyelmeztetéseket kell alkalmazni és közös nemzetközi stratégiát kell kidolgozni a termékek jövőben történő módosítására vonatkozóan.

A cigarettára ki kell terjeszteni a fogyasztóvédelmi rendelkezések hatályát – a jelenlegi szabályozás mára már elavult eredményeken, adatokon alapszik. Egységes és a jelenleginél hatásosabb nemzetközi szabályozás nélkül a dohány okozta halálozás és morbiditás gyorsuló ütemben fog emelkedni. A cigarettára az egyetlen olyan fogyasztási cikk, amelyik az előírt módon fogyasztva gyilkol – mondta Dr. Gro Harlem Brundtland, az EVSZ főigazgatója.

A monográfia a jelenlegi szabályozás számos hibáját sorolja fel, például a gépi szívásvizsgálatok alapján alábecsülik az emberi szervezetet érő ártalom nagyságát, és így hamis biztonságérzetet eredményeznek, ugyanúgy,

mint a „könnyű” és hasonló megjelölések. Egy további probléma az adalékanyagok kérdése, amelyek közül számos carcinogénnek bizonyult. A dohánytermékek szabályozásának elősegítésére az EVSZ tudományos tanácsadó bizottságot hozott létre.

[Ref.: A kérdés átfogó rendezésére hazánkban is szükség van: nem ismeretes, hogy a csomagokon feltüntetett adatokat milyen módszerekkel állapították meg, milyen adalékanyagokat tartalmaznak a hazai cigaretták. Ismeretes, hogy az EU csatlakozás kapcsán a kormány felmentést kért a cigaretták nikotin- és kátránytartalmának szigorú értékei alól (!!!), pedig ennek költségei nem az államot, hanem a gyártókat terhelnék, és az emberek egészségét védené.]

Vadász Imre dr.

Polioeradikáció: A végső 1% a legnagyobb kihívás. WHO Press Release 2001, április 3.

A Globális Polioeradikációs központ jelentése szerint az eradikáció 99%-ban komplett, 2000-ben mindössze 3500 esetet jelentettek világszerte – szemben az 1988-as 350 000 esettel, mely a program kiindulási éve volt.

Az elmúlt évben 550 millió 5 éven aluli gyermeket vakcináltak 82 országban. Indiában 152 milliót 3 nap alatt és Közép- és Nyugat-Afrikában 17 ország 76 millió gyermekét. Bár a WHO igazgatója, dr. Brundtland szerint a polio feletti győzelem látótávolságra van, az utolsó 1%-nyi eset jelenti a legnagyobb kihívást.

Jelenleg a polio 20 országban (Afganisztán, Angola, Banglades, Benin, Közép-Afrikai Közt., Csád, Kongó Egyiptom, Etiópia, Ghana, India, Nepál, Niger, Nigeria, Pakisztán, Sierra Leone, Szomália, és Szudán) kering. A problémát gyakran háborúk, polgárháborúk jelentik, s ezért fontos volt olyan tűzszünet megteremtése, mint amely Kongo-Angola esetén sikerült.

További anyagi segítség is sürgősen szükséges, még hiányzik az USA részéről 400 millió dollár és ennek megszerzésében jelentős lépéseket tett eddig és tervez a jövőben a Rotary klub, hogy a program 2005-re sikerrel járjon.

Természetesen szükséges, hogy a ma poliomentes országok ében ellenőrizzék a poliohelyzetet. Példa az a kis Zöldfoki sziget, mely poliomentes volt és egy angolai behurcolás következtében 2000 augusztusában járvány tört ki – 17 halott és 44 bénult áldozat következményével.

Kétyi Iván dr.

A WHO és a Novartis közös harca a gyógyszerrezisztens malária ellen. WHO Press Release, 2001. május 23.

A WHO és a Novartis svájci gyógyszergyár megállapodott, hogy a fejlődő országok részére a gyógyszerrezisztens malária kezelésére alkalmas, új terápiás lehetőséget biztosítanak. A Novartis közreműködésével előállított új szer hatékony eszköz lesz az évi 300 millió embert megbetegítő és 100 millió halált okozó malária elleni küzdelemben.

Az elmúlt 10 év alatt a maláriaparakiták fokozatosan gyógyszerrezisztenssé váltak a legtöbb, hagyományos antimalaricummal szemben. Ezzel szemben kiderült, hogy a kínai növényi származékok kombinációjával

(arthemeter, lumefantrin) 95% feletti hatást lehet elérni többszörös gyógyszer-rezisztencia esetében is. A Novartis az új Coartem névvel előállított gyógyszert tablettaként 10 centes áron adja a WHO-nak. Egy felnőtt számára a teljes kúra költsége \$2,50 alatt van, a gyermekeké ennél is kevesebb.

A WHO főigazgatója szerint ez a partnerkapcsolat alapvető jelentőségű a „szegények betegsége” elleni harcban, „az anyagi források, a tudás és a technológia szerencsés együttes jelenléte a legszegényebbek érdekében.”

A WHO szakértői csoportot állít fel a maláriaendémias területek igényeinek felérésére és az elosztás megszerzésére. A Coartem különleges csomagolása információt nyújt az írástu-

datlanok számára és a gyermekek kezelésére is.

A XX. sz. végére a malária ismét közegészségügyi krízis lett. A halálzási arány 30 év alatt közel 50%-kal emelkedett. Az „5 év alatti halálozás”-ban, minden erőfeszítés ellenére 20%, az összes megbetegedésben pedig 10% a betegség részvételi aránya. Az endémias területeken a kórházi felvételek 30–50%-a, az ambuláns ellátás több, mint 50%-a malária miatt válik szükségessé.

A Roll Back Malaria Project igazgatójának megállapítása szerint „A malária nagyobb gyilkos a gyermekek között, mint a HIV/AIDS, utóbbival és a tb-vel együtt a gazdasági és társadalmi fejlődés legnagyobb gátja”.

Budai József dr.

BESZÁMOLÓK

A 25. európai cystás fibrosis kongresszus

Genova, 2002. június

Mint sok tengerparti városé, így Genova régi kikötőjének egy része is kongresszusi központként kelt új életre s adott kulturált, légkondicionált helyet a konferenciának, melyen a Roche Hungaria jóvoltából tucatnyi magyar orvos és fizioterapeuta vehetett részt. Talapzatot rengető újdonságok évről évre nincsenek, de a konferenciák hangsúlyja mindig más részletre helyeződve, a témát követő szakember is mindig hall gyakorlati hasznú ötletet, elirányító tapasztalatokat, perspektívát a függő kérdésekben.

Nagy hangsúlyt kapott a fizioterápia, melyen mindenki a fizikai edzés, az inhalációs kezelés és köpet ürítés, a mellkasmobilizálás és légzőizomerősítés ötvözetét érte. Jean Chevailier a belga Zeepreventoriumból és S. Gursli az oslói Ullevaal Univ. Hospital szakemberei vezették egy teljes nap műsorát. „An extra physical activity a day keeps the Physio(therapeuta) away” volt a mottó. A LMR: a szekrénum fellazítása (loosen), megindítása (moove) majd kiürítése (remove) a fizikai tréning előtt, alatt és utána is történhet. A ciklikus testmozgás a váladék fellazítását, az interval a kiürítést szolgálja jobban. Az eljárás mi-

nőségét a GEMS (gentle, efficient, motivating, self-efficient) memo-szó fejezi ki. Satteldüne-ben, Hamburg közelében 6–8 hetes kúrákra veszik fel a súlyos állapotú, és a transzplantáción átesett betegeket. Napi két, 10–40 perces edzésen 50–70%-os pulzussal tréningeznek. Mivel a transzplantáción átesettek egy része rosszul tűri az egyenletes terhelést, a Balke-tesztből kialakított Steep-Ramp-tesztel állapítják meg terhelhetőségüket: nulla wattos 3 perc után 10 mp-enként 25 Wattal növelik a terhelést, amíg a 60-as fordulatszámot tartani képesek. Az így elért maximális terhelés felével edzenek, szükség esetén oxigénpótlással. A szaturáció 92%-ra csökkenését tartják az oxigénpótlás indokának. A norvég hegyekben 1979-től, majd Oslo közelében Sunnaasban létesült „edzőtábor” a CF-esek számára, sok angol résztvevővel. „Örömfutások” a fő eszköz, s résztvevők egyike (Ketil: A race for life) úgy megkedvelte ezt, hogy 14-szer futotta le a maratoni versenyt 5–7 óra alatt, s miután a FEV₁-e 30% alá süllyedt, átültetett kettős tüdővel is. Str. haemolyticus septicæmiában halt meg. Heijerman a rezisztenciatréning (a súly, a gép, a testtömeg-ellenállással szemben végzett, ismételt erő kifejtések) különösen hasznos voltát hirdeti. Az állóképessé-

ségi plusz rezisztenciaedzés plusz étkezés plusz oxigénpótlás a siker útja – szól a konszenzus. Eseteket ismerettek, amelyek igazolják, hogy a helyes légzésmintát legjobban az állóképességi jellegű edzés tanítja meg. Az asztmások egy része is hiperventilál, feltehetően a CO₂ iránti túlérzékenység miatt, s a gyógmód nem az oxigénadás vagy a mozgástól eltiltás, hanem az edzés, amely több hónap alatt rendezi a kisiklott szabályozást. Az oxigéndeszaturáció mellett a kilégzés vézi CO₂ mérése lenne kíváncsi – mint ezt Gyurkovits Kálmán régóta hangsúlyozza. Érdemes megkeresni a régi kapnográfokat, hátha még működnek. A fizioterápia előtt adott hörgőtágító beszívása a hiperreaktív hörgőjű betegeket segítette a legjobban, e nélkül a kislégúti áramlás romlását észlelték a fizioterápiát követően. (Mivel spirométerrel megmérhető, hogy van-e és mekkora adagnak van kedvező hatása, leghelyesebb, ha ennek alapján adunk az inhalálандó keverékbe 0,5–2 ml Berodualt.) A fizikai aktivitás és a köhögés is kiválthat stresszinkontinenciát, amely az átlagos népességhez képest, ahol 1,6–5% gyakorisággal fordul elő, a CF-es nőkben 38%, a férfiakban 6% is lehet, de nehezen vallják be a betegek e jól befolyásolható állapotot.

A köpetürítésben jó együttműködés 40–53%-ban valósul meg a manchesteri Whithenshave kórház 1964-től vezetett adatai szerint (M. Dodd), az edzést 75%-ban végzik el helyesen, a gyógyszerbelégzést 68–75%-ban. A Pulmozyme átlagos beszívási ideje 9,8 perc, a Colistiné 7,1 perc. Utóbbi szert az angol nyelvű országokban igen kiterjedten alkalmazzák,

nálunk egyedi importtal érhető el, holott sokkal olcsóbb, mint például a TOBI (300 mg-os beszívandó tobramycin – most van hazánkban bevezetés alatt). A betegek viselkedési szokásait elemző Lask (London Univ.) szerint normális az, hogy nem minden feladatot végeznek el száz százalékosan a betegek.

A felnőttek mozgatórendszeri problémái az osteoporosis fokától függetlenül is gyakoriak, legtöbbször a low back pain és a hátfájás. Stretching és izomerősítés a legjobban bevált kezelési mód.

Az „evidence-based fizioterápia” bizonyítottan hasznos. Ez nem metaanalízis, nem random és kettős vak, nem „vehemence”, nem „eloquence”, nem „nervousness” és nem „confidence” alapon áll, hanem a megbízható kutatási eredmények és a klinikai gyakorlat ötvöződését jelenti.

Gyulladás vagy infekció az első momentum? Doering, a társaság elnöke foglalta össze a nézeteket. Amikor még nincs baktérium a tüdőben, a septumokban felgyűlnek a neutrophil leukocyták citokinaktiválás következtében, s ez indokot ad arra, hogy IL-10 kezeléssel is próbálkozzanak. A receptorelmélet szerint a csökkent pH nehezíti a *Ps. aeruginosa* sejthez kötődését, így felszaporodnak a bacilusok. Ám egyéb receptorok (MCEC, GMU) is kötik a Ps.-t, pH korrigálása csekély előnyt hozott. A légút lumenébe jutott só blokkolhatja a defenzint – de a betegek légútjainak sótartalma nem számottevően magasabb. A hörgőváladék alacsony oxigéntenzója az alginátképzésnek kedvez. A szabad gyökök szerepe is fontos. Új módszer a kimetszett ornyálkahártya vizsgálata.

A génterápia reményei és buktatói az évi 142 millió dollár erre költött összeg ellenére is megoldatlanok, öt év múlva várható az eredmény. Ex vivo stem sejtek, az izomban már sikeres elektroporációval sejtranszformáció kiváltása az újabb utak. A proteomik, a fehérjék mikroarray módszerrel történő analízise most indult, első célként ötezer fehérje megismerését tűzték ki a HUPO szervezésében.

A 2000-ben született CF-esek várható élettartama 32 év. A fel nem ismert diabetes, a hasnyálmirigy-elégelenség, a cepacia-fertőzés, a fizikai inaktivitás erősen rontó tényező. Az aerob kapacitás korrelál a halálozással.

A gastrooesophagealis reflux a csecsemőkorú betegekben eléggé tü-

netszegény lehet, a fej 30 fokos emelése vagy a bal oldalfekvés csökkenti.

Az aminoglikozid, a béta-laktam és a fluorokinolon típusú antibiotikumokra is ellenálló bacilus esetén beszélünk polirezisztenciáról. A nagy gyakorlatú centrumokban kevesebb a polirezisztens törzs. A ceftulozim, az aztreonem nem indukál béta-laktamáz-termelést. A biofilmbe penetrálást akár 3–4 antibiotikum együttes adásával lehet javítani. Az inhalált antibiotikum hatékonyságát késlelteti a kolonizáció, illetve a légzésfunkció romlását (TOBI, Colistin). Az azythromycin nemcsak a Japánban ismert diffúz panbronchiolitisben hatásos, hanem 4–6 hónapig folyamatosan adva 250–500 mg/nap adagban, javítja a légzésfunkciót is. A 8 év feletti, delta-F508 monozygota, 80% FEV₁ alatti, Pulmozymot nem szívó betegeknél tűnik a leghatásosabbnak.

Az asztmás komponens miatt a CF-esek 10–30%-a a szív szteroidot. A másnaponként 1 mg/kg prednizolont tartják még kedvezőnek, de hatásos a 10 mg montelukast vagy 2 × 20 mg zafirlukast is.

A CFTR vonatkozású egyéb kórképek: a bronchiectasia, a primer krónikus pancreatitis és cholangitis, az azoospermia eseteiben gyakoribbak az átlagnál a genotípus abnormalitásai, különösen a 1540G AG és GG-nél, a verejtékben a klorid kissé magasabb. A májfunkciós laboratóriumi értékek gyakran eltérnek a normálistól, de klinikailag nem gyakori a májbetegsége. A következményes hypersplenía a transzplantációt 90%-ban indikálja. A májátültetést jól viselik a betegek, nem romlik a légzésfunkciójuk.

A csecsemőkorban bármely légúti infekció a légzésfunkció romlásával jár, de ezt követően a tüdőfejlődés meredeksége ugyanolyan mint a normálké. A hörgőmosadékban 5 éves kor alatt is gyakran jelenik meg Ps. az ilyen infekciók napjaiban.

A vakcináció hamar ígér haladást. Az immunbivalens *Ps. flagella* antigén és a monovalens 5142 antigén is jó immunválaszt ébreszt, az 1997 óta 23 centrumban folyó vizsgálat ez év nyarán fejeződik be (Immuno AG). A Barna Biotech az O-poliszacharida antigént konjugálta, az ezzel oltottak Ps.-kolonizációja később következik be. Svédországban a tyúktörzs IgY antigént izolálták. Ez védi a csibét mindennemű fertőzés ellen azzal,

hogy a kórokozók hámmoz tapadását gátolja. Gargarizálni kell vele naponta.

A tüdőtranszplantációról szóló szekcióban megtudhattuk, hogy 1997 óta működik a Benelux államok, Spanyolország, Németország és Ausztria között 18 centrum együttműködése. Az évi transzplantációk száma emelkedik, a leggyakrabban a 16–59 évesek kerülnek műtetre. A mortalitás a várólistán 20%, csökkenőben van. A COPD után a CF a leggyakoribb indikáció. A donorhelyzet Spanyolországban a legkedvezőbb egy lakosra számítva: 32,5/millió lakos. Magyarországon ez az arány 13,7. Az átültetésre alkalmas szervek 80–90%-ban kerülnek felhasználásra. Átlagosan 9,9 hónap a várakozási idő. Elvértve kerül sor a tüdővel egy időben a máj vagy a vese átültetésére. A lakosságra számított transzplantációszám Ausztriában a legmagasabb: 7,1/millió lakos. 2001-ben ötven átültetést végeztek ott. Ausztriában csupán 88,8 nap az átlagos várakozási idő, amely annak köszönhető, hogy nem a sorrendiséget követik, hanem szigorúan figyelembe veszik a klinikai adatokat a sürgősség szempontjából, érvényesítik a lebejáratulást és az élő donor lehetőségét, és a egyedi műtői technikát (ECMO). Így érik el a várólistán a 10% alatti halandóságot. Magyar állampolgárok számára is van lehetőség a műtetre – mondta el Klepetko professzor.

Összefoglalóan ismertették a tüdőtranszplantáció javallatait és ellenjavallatait, a nemzetközi ajánlásokat. A késői szövődményként fellépő bronchiolitis obliterans megelőzését, időben történő felismerését (légzésfunkciók és gyulladás monitorozása, immun-suppresszió, gyógyszeres zérumszintek mérése, CMV-profilaxis, Ps.-ellenes antibiotikum stratégia, GOR-ellenes kezelés) zürichi kolleganő tekintette át.

A párhuzamos három szekció összefoglaló előadásai mellett 367 posztot lehetett tanulmányozni. Négy nagy szponzor gyógyszergyár, hét szponzor gyógyszergyár és 27 kiállító adta az anyagi háttérrel. Az összefoglalásokat az Európai CF Társaság idén induló, a multidiszciplináris logóját hirdető újság, a J. of Cystic Fibrosis 2002 első supplementuma közölte.

Apor Péter dr.
Csiszér Eszter dr.

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

Luis Pasteur

HÍREK

Magyar Belgyógyász Társaság 39. Nagygyűlése

Budapest, 2002. november 21–23.

Helyszín: Semmelweis Egyetem, Budapest Nagyvárad téri Elméleti Tömb Program: 2002. november 21. csütörtök Infektológia (Ludwig Endre)

Onkológia (Mayer Árpád)

2002. november 22. péntek

Akut betegek ellátása (Sonkody Sándor) Monoklonális antitestek a diagnosztikában és terápiában

(Udvardy Miklós, Losonczy Hajna)

NASH (Nem-alkoholos steatohepatitis) (Nemesánszky Elemér, Szalay Ferenc)

A rezidensképzés aktuális kérdései (de Châtel Rudolf)

Esetbemutatók (Csillag József)

2002. november 23. szombat

Korszerű diagnosztika és terápia: Arterioszklerózis (Karádi István), Angiogenesis-antiangiogenesis (Jákó János), Pajzsmirigy betegek izotópkezelése (Konrád András), Neuropathia (Kemp-

ler Péter), Terhességi hipertónia (Farsang Csaba), GERB extrahepatikus szövődményei (Tulassay Zsolt), Krónikus betegségekhez társuló anaemia (Rák Kálmán), Krónikus vesebetegségek progressziója (Nagy Judit) Családorvosi fórum: Elhízás és kezelése (Pados Gyula), Allergia (Nékám Kristóf),

Tejcukor túlérzékenység (Schnabel Robert, Szalay Ferenc)

Délutánonként: Csatlakozó és szabad előadások, poszterek

Szatellita szimpóziumok, Társasági programok

Absztrakt beküldési határidő:

2002. szeptember 20.

Cím: Magyar Belgyógyász Társaság, 1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A Szervezés (regisztráció, kiállítás, szállás stb.): Felabor Hungary Kft., 1450 Budapest 9. Pf. 105.

Telefon/fax: (1)-210-1007

A Szent Margit Kórház felajánlja megvételre, röntgen ernyőszűrő berendezését (típus: TROPHY N300 ST, gyártási év: 1989. 01. 01.), valamint átvilágító berendezését (típus: EDR 750 B, gyártási év: 1985. 04. 19.) UV-4-el.

Érdeklődni lehet: Horváth János
Műszergazdálkodási csoportvezetőnél

Meghívó

A Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház Tudományos Bizottsága ünnepi tudományos ülést rendez a Fül-orr-gégészeti 75 éves és Prof. Dr. Élő János c. egyetemi tanár 15 éves osztályvezetői jubileuma alkalmából.

Üléselnökök:

Dr. Golub Iván

Prof. Dr. Czigner Jenő

Prof. Dr. Répássy Gábor

Időpont:

2002. szeptember 11. (szerda) 14 óra

Helyszín: Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, új Manuális és Diagnosztikus Tömb, Tanácsterem, Budapest XIV., Uzsoki u. 29–41. Megközelíthető a Róna utcai bejárat felől.

Minden érdeklődőt szeretettel várunk.

Az Orvosi Hetilap 2002, 143, 1872. oldalán megjelent OH-QUIZ-re (CXXV. sorozat) helyes megfejtés nem érkezett.

PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK

A Fővárosi Szent István Kórház főigazgatója pályázatot hirdet a Patológiai osztályra, osztályvezető főorvosi állás betöltésére.

Pályázati feltételek:

Kórbonctan-kórszövettani szakorvosi vizsga, 10 év szakmai gyakorlat.

Előny: vezetői gyakorlat

A pályázatok elbírálásánál a bizottság figyelembe veszi a jelölt tudományos tevékenységét, szakmai-közéleti aktivitását, valamint idegen nyelv ismeretét.

A pályázathoz csatolni szükséges: részletes szakmai önéletrajzot, képesítést igazoló okiratok másolatát, alapnyilvántartásról szóló igazolást, kamarai tagsági igazolást, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt, az osztály működésére vonatkozó szervezési-vezetési elképzeléseket, hozzájárulást ahhoz, hogy a pályázatot elbírálók a pályázatot megismerhessék. A pályázatok az intézmény címére (1096 Budapest, IX. Nagyvárad tér 1.) kérjük benyújtani.

A Budapesti Igazságügyi Orvos-szakértői Intézet (Budapest, II. Gyorskocsi u. 25.) pályázatot hirdet általános igazságügyi orvosi szakvizsgálathoz, valamint pszichiátriai szakvizsgálathoz kötött 1–1 szakértői munkakör betöltésére. (A pszichiátriai szakorvosi képesítés megszerzése óta legalább 5 évnek kellett eltelnie.)

Pályázathoz csatolandó:

- pályázati kérelem,
- szakmai önéletrajz,
- diploma,
- működési bizonyítvány,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Bérezés: az igazságügyi alkalmazottak jogviszonyáról szóló törvény szerint, amelynek leglényegesebb eleme, hogy a mindenkori bírói alapszabállyal növekszik.

Pályázati határidő: a megjelenéstől számított 30 napon belül.

A pályázatok elbírálása után az állás betölthető.

A pályázatok Dr. Baraczka Balázs

igazgató címére kérem benyújtani. Az állásról az igazgató tájékoztatást ad akár szóban, akár írásban.

A Ferencvárosi Egészségügyi Szolgálat pályázatot hirdet fül-orr-gégész szakorvos részére.

Munkahely: Budapest, Mester u. 45–49.

Feltételek:

- orvosi diploma
- fül-orr-gégész szakvizsga

Jelentkezési feltételek:

- szakmai önéletrajz
- erkölcsi bizonyítvány
- határidő: a megjelenéstől számított 30 napon belül

Előnyt jelent: audiológus vagy allergológus szakvizsga

Juttatások és információk:

- bérezés: a Kjt., illetve megegyezés szerint
 - az állás azonnal betölthető
- Benyújtás: Dr. Simon Judit általános igazgatóhelyettes

Drégelypalánk Önkormányzata pályázatot hirdet *háziiorvosi* állás betöltésére.

Az állás azonnal betölthető, közalkalmazotti vagy vállalkozási formában. Bérezés megegyezés szerint. Összkomfortos szolgálati lakás biztosított.

A pályázatot **Dombai Gábor** polgármesternek kell benyújtani.

2646 Drégelypalánk, Rákóczi út 1.

Telefon: 35/367-131

A Heves Megyei Önkormányzat Markhot Ferenc Kórház Rendelőintézet pályázatot hirdet 35 ágyas *Onkoterápiás Osztályára osztályvezető főorvosi* állás betöltésére.

A leendő osztályvezető feladata lesz az osztály irányítása mellett onkológiai centrum kialakítása, megszervezése Heves megyében.

Pályázati feltétel:

- orvosi diploma és szakirányú szakképesítés

- 10 éves szakmai gyakorlat

- tudományos tevékenység

- idegen nyelv ismerete

- részletes szakmai önéletrajz

- az osztály vezetésére és a megyei onkológiai centrum kialakítására vonatkozó elképzelések ismertetése

Csatolni kérjük:

- a diploma és szakorvosi bizonyítvány(ok) másolatát

- OONYI, MOK tagsági igazolványt
- tudományos közlemények lenyomatát

- előadások jegyzékét

- szakmai továbbképzésekről szóló igazolások másolatát

- érvényes erkölcsi bizonyítványt

- hozzájárulást ahhoz, hogy az elbírálásban résztvevők a pályázatot megismerhetik

Az állást kiemelt bérezéssel és szolgálati lakás biztosításával hirdetjük.

A meghirdetett álláshellyel, lakáslehetőséggel kapcsolatban részletes információt **Dr. Kőszegi Gábor** orvosigazgatótól lehet kérni a 06-36-410-313 telefonszámon.

Pályázatok benyújtását a kórház főigazgatója **Dr. Kovács József** címére (3301 Eger 1. Pf. 15., Széchenyi út 27.) kérjük.

A Medicatus Kft. (2045 Törökbálint, Kazinczy u. 105.) a *helyi orvosi ügyeleti szolgálatban közreműködő orvosokat* keres.

Pályázati feltételek: a 4/2000. (II.25) Eü.M. rendelet 11. § (4.) bekezdésében foglalt képesítési előírások.

Jelentkezni a képesítést igazoló okmányok, szakmai önéletrajz, egyéb

végzettséget igazoló dokumentumok benyújtásával lehet.

Rezidensek jelentkezését is várjuk.

Bérezés megegyezés szerint.

Jelentkezési határidő: a megjelenéstől számított 15 napon belül.

Pályázatok benyújtása:

*Juhászné Vermes Katalin*hoz (Medicatus Kft., 1396 Budapest Pf. 468.)

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: 06-53/351-761) pályázatot hirdet *Belgyógyászati osztályra 2 fő belgyógyász szakorvos* részére.

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma

- magyar állampolgárság

- MOK tagság igazolása

Közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz

- erkölcsi bizonyítvány

- diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata

Juttatások, egyéb információk:

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon **Dr. Elek Attila** igazgató főorvostól (tel.: 53/351-761).

Az állás azonnal betölthető.

Lakás megbeszélés tárgyát képezi.

Magyarország piacvezető orvostudományi szakfolyóirata – az **Orvostovábbképző Szemle** – pályázatot hirdet 1 fő teljes munkaidejű munkatárs felvételére *szaklapszerkesztő* munkakörbe.

Az állás betöltéséhez szükséges:

- általános orvosi diploma

- orvosi szakfordítói gyakorlat,

- az angol nyelv felsőfokú ismerete,

- számítógépes szövegszerkesztői ismeret (Windows, Word)

- kiváló magyar nyelvi készség (szabatos stílus, megbízható helyesírás)

Előnyt jelent:

- további számítógépes programok ismerete (PowerPoint, Excel)

- németnyelv-tudás

Szakmai önéletrajzát az alábbi címre várjuk:

Medical Tribune Kiadó Kft. 1300 Budapest, Pf. 157, *Szűcs Anita*, HR manager
A jelentkezőknek próbafordítást és szerkesztést kell végezniük.

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: 06-53/351-761) pályázatot hirdet *1 fő belgyógyász szakorvos* részére.

Munkahely: *Belgyógyászati szakrendelés – Járóbeteg szakellátás*

Pályázati feltételek:

- orvosi diploma

- magyar állampolgárság

- MOK tagság igazolása

- a Belgyógyászati osztályon ügyeletben való részvétel

Közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

- szakmai önéletrajz

- erkölcsi bizonyítvány

- diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata

Juttatások, egyéb információk:

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon **Dr. Elek Attila** igazgató főorvostól (tel.: 53/351-761)

Az állás azonnal betölthető.

Lakás megbeszélés tárgyát képezi.

A Károlyi Sándor Kórház Neurorehabilitációs Osztálya jól működő teambe lehetőség szerint mozgásszervi rehabilitációs szakvizsgával rendelkező *neurológust, belgyógyászt vagy reumatológus szakorvost* keres. Érdeklődni *dr. Fáy Veronika* osztályvezető főorvosnál lehet a 06-30-961-80-19 vagy a 369-06-66/1551-es telefonszámon.

Az Országos Sportegészségügyi Intézet (1123 Budapest, Alkotás u. 48.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet *Rehabilitációs és Fizioterápiás Osztályra 1 fő mozgásszervi érdeklődésű szakorvos jelölt* vagy *szakorvos* részére.

Pályázati feltétel:

- orvosi diploma

Előny:

- angol nyelvismeret,

- számítógép-kezelői ismeretek

Csatolandó:

- önéletrajz,

- erkölcsi bizonyítvány,

- MOK tagság igazolása,

- a diploma, a szakvizsgabizonyítvány és a működési regisztráció fénymásolata.

Pályázat beadásának helye: az OSEI főigazgatósága

A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár utca 103.) orvos-igazgatója pályázatot hirdet az intézet *Sebészeti Osztályára 1 fő érsebész szakorvos* részére.

Jelentkezés:

Dr. Krasznai Attila osztályvezető főorvosnál, tel.: 360-0869

**A világon
leggyakrabban
alkalmazott kis
molekulatömegű
heparin.⁽¹⁾**

- Óriási
klinikai
tapasztalat**
- Bizonyított
hatékonyság**
- Egyszerű
adagolás**
- Biztonságos
alkalmazás**

A TÉNYEKEN ALAPULÓ VÁLASZTÁS

**Clexane 40 mg sc.
naponta egyszer
ENOXACAN II. vizsgálat**



(1) IMS Q3 2001

hps
heart protection study

MEGJELENT

- **Hatékonyság**
- **Bizonyíték**
- **Tapasztalat**

A ZOCOR Heart Protection Study-ban tanulmányozott dózis 40 mg volt.



MSD KFT.*
1123 Budapest,
Alkotás u. 50.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8282

A ZOCOR felírása előtt, kérjük, olvassa el
a teljes alkalmazási előírást.

A ZOCOR (simvastatin) a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © 2002 MERCK & CO., Inc., Minden jog fenntartva.
07-2003-ZCR-02-H-12-JA

ZOCOR[®]
(simvastatin, MSD)
ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ

Keresse fel honlapjainkat: <http://www.merck.com> és www.zocor.com

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v a 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 37. szám

2002. szeptember 15.

490 Ft

Myocardialis infarctus utáni szekunder prevenció 2117

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A génterápia lehetőségei a sportsebészetben 2131

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Obstruktív uropathiás gyermekek enzimürítése 2135

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A széklet laktoferrin meghatározás szerepe a hasmenés differenciáldiagnózisában 2141

A hippocampus és az amygdala MRI-volumetriás vizsgálata egészséges egyéneknél 2145

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2153

HÍREK 2165



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



Az egyetlen

TRITACE®

- bizonyított^{1,2}
- törzskönyvezett³
- ajánlott^{4,5,6}

preventív* ACE-gátló
a megnövekedett kardiovaszkuláris
rizikójú betegek számára

*"Cardio- és cerebrovaszkuláris események - myocardialis infarctus, stroke vagy cardiovascularis eredetű halálozás - prevenciójára."
OGYI alkalmazási előírás 15.398/40/2001.

1. N Engl J Med 2000; 342: 145-55

2. Lancet 2000; 355: 253-59

3. OGYI alkalmazási előírás: 15.398/40/2001.

4. Cerebrovasc Dis 2000; 10(suppl 3): 12-21

5. Stroke 2001; 32: 280-299

6. Circulation 2001; 104: 1577-1579

Alkalmazás előtt kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást: OGYI eng.sz.: 15.398/40/2001.

További információért forduljon irodánkhoz: Aventis Pharma Kft.

1036 Budapest, Lajos u. 48-66. • Tel.: (1) 4545 400 • Fax: (1) 4545 401

E-mail: hungary@aventis.com • Web: www.aventis.hu, www.tritace.hu, www.ramipril.hu



ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 37. szám – 2002. szeptember 15.



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSKY 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., Dobozó Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,
Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Oszváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótónyi 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 Gézné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértés László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Siklós Edit
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

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

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



ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 37. szám – 2002. szeptember 15.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 15., 2002. Volume 143. No. 37.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Myocardialis infarctus utáni szekunder prevenció
Czuriga István dr. 2117

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

A génterápia lehetőségei a sportsebészetben
Berkes István dr., Harbula Ildikó dr.,
Kynsburg Ákos dr., Falus András dr. 2131

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Obstruktív uropathiás gyermekek enzimürítése
Schäffer Péter dr., Molnár László dr., Lukász Péter dr.,
Máttyus István dr., Verebély Tibor dr., Szabó Antal dr. 2135

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A széklet laktoferrin-meghatározás szerepe
a hasmenés differenciáldiagnózisában
Fried Katalin dr., Tárkányi Klára dr., Prinz Gyula dr.,
Bán Éva dr. 2141

A hippocampus és az amygdala MRI-volumetriás
vizsgálata egészséges egyéneknél
Horváth Krisztina, Kövér Ferenc dr.,
Kovács Norbert, Kállai János dr., Nagy Ferenc dr. 2145

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2153

HÍREK 2165

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK 2166

Secondary prevention after myocardial infarction
Czuriga, I. 2117

REVIEW ARTICLES

Gene therapy in sports medicine
Berkes, I., Harbula, U., Kynsburg, Á., Falus, A. 2131

CLINICAL STUDIES

Urinary enzyme excretions in childhood
obstructive uropathy
Schäffer, P., Molnár, L., Lukász, P., Máttyus, I.,
Verebély, T., Szabó, A. 2135

ORIGINAL ARTICLES

Role of stool screening test in differential diagnosis
of diarrheal diseases
Fried, K., Tárkányi, K., Prinz, Gy., Bán, É. 2141

MRI volumetric measurement of hippocampus
and amygdala in healthy adults
Horváth, K., Kövér, F., Kovács, N., Kállai, J., Nagy, F. 2145

FROM THE LITERATURE 2153

NEWS 2165

Gopten®

trandolapril

...életet nyer



- Az egyetlen ACE-gátló, amely tartós, napi egyszeri adagolással bizonyítottan növeli a túlélést¹
- Több mint 24 órás hatékony vérnyomáskontroll (még kihagyott dózis mellett is)²
- Kettős elimináció, biztonságos alkalmazás (33% vese, 66% máj)

Abbott
Cardiovascular

Abbott Laboratories (Magyarország Kft.)
1139 Budapest, Teve u. 1/A-C.,
Tel.: 465 2100, Fax: 465 2199

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket 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, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útműtató 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 rajozott ábrák, táblázatok, grafikonok) 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. címlapot; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrákjegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

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

1. A címlapon 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 haladja 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 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 százalékos értékek 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”) írjandó. 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 műtétet 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 közzétehető.

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 etimológikus 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 Szerkesztőség 1245 Budapest 5. Pf.: 1012.

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

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.

Myocardialis infarctus utáni szekunder prevenció

Czuriga István dr.

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Klinika
(igazgató: Édes István dr.)

Az akut myocardialis infarctus ellátása az utóbbi évtizedben jelentős fejlődésen ment át. A gyógyszeres és nem gyógyszeres reperfúziós kezelések fejlődésének köszönhetően javult az infarctust elszenvedett betegek túlélése. Bár a revaszkularizációs technikák csökkentik az infarctus nagyságát és a kórházi mortalitást, az akut szakot túlélő betegek rizikója továbbra is nagy az újabb infarctus előfordulása, a pangásos szívelégtelenség és a hirtelen halál kialakulása szempontjából. A hatékony technikák ellenére továbbra is az életmód-változtatás és a gyógyszeres intervenciók maradtak a szívinfarctus utáni szekunder prevenció legfőbb tényezői. Bár a reinfarctus és a halál másodlagos megelőzésének lehetőségeit évtizedek óta intenzíven vizsgálják, az orvosok által alkalmazott preventív terápia továbbra sem megfelelő. A dolgozat célja, hogy evidenciákra alapuló áttekintést adjon a szekunder prevenciók postinfarctusos klinikai tanulmányokról, abban a reményben, hogy a koszorúérbetegségben szenvedők hatékony kezelése a jövőben javulni fog.

Kulcsszavak: myocardialis infarctus, szekunder prevenció, klinikai vizsgálatok

Secondary prevention after myocardial infarction.

The management of acute myocardial infarction has been revolutionized in the past decade. Advances in pharmacological and mechanical reperfusion therapy have improved the survival of patients who experience myocardial infarction. Although revascularisation techniques have been shown to reduce infarct size and in-hospital mortality, patients recovering from myocardial infarction are still at increased risk for reinfarction, congestive heart failure, and sudden death. Despite impressive technological advances, lifestyle modification and pharmacological interventions remain the key components of secondary prevention after myocardial infarction. Although the concept of secondary prevention of reinfarction and death has been investigated vigorously for several decades, preventive therapy has been seriously underused by physicians. The aim of this paper is to provide a comprehensive, evidence-based overview of secondary prevention postmyocardial infarction on clinical trials, in the hope of improving the utilization of effective therapies in patients with coronary heart disease.

Key words: myocardial infarction, secondary prevention, clinical trials

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study; AFTER = Aspirin/Anticoagulants Following Thrombolysis with Anistreptase (Eminase) in Recurrent Infarction; AIRE = Acute Infarction Ramipril Efficacy; AIREX = AIRE Extension Study; AMI = akut myocardialis infarctus; APRICOT = Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion in Coronary Thrombolysis; APSI = Acebutolol et Prevention Secondaire de l'Infarctus; ASPECT = Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis; AVID = Anti-arrhythmics versus Implantable Defibrillators; BASIS = Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival; BHAT = Beta-Blocker Heart Attack Trial; CABG = coronary artery bypass graft; CAMIAT = Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial; CAPRICORN = Carvedilol Post-infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction; CAPRIE = Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events; CARE = Cholesterol and Recurrent Events; CARS = Coumadin Aspirin Reinfarction Study; CASCADE = Cardiac Arrest in Seattle: Conventional vs Amiodarone Drug Evaluation; CAST I-II = Cardiac Arrhythmia Suppression Trial I-II; CATS = Captopril and Thrombolysis Study; CONSENSUS-II = Cooperative New-Scandinavian Enalapril Survival Study II; CRIS = Calcium antagonist Reinfarction Italian Study; CCS-I = Chinese Cardiac Study; DAVIT-I-II = The Danish Verapamil Infarction Trial I-II; DRS = Diltiazem Reinfarction Study; EMIAT = European Myocardial Infarct Amiodaron Trial; EPSIM = Enquete de Prevention Secondaire de l'Infarctus de Myocarde; ESPRIM = European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine; EUROASPIRE I-II European Action Sec-

ondary Prevention through Intervention to Reduce Events; EUROPA = European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease; GAMIS = The German-Austrian Aspirin Trial; GISSI-3 = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto Miocardio III; HEART = Healing and Early Afterload Reducing Therapy; HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; HPS = Heart Protection Study; INTERCEPT = Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Progress post Thrombolysis; ISA = Intrinsic Sympathomimetic Activity; ISIS-1 = First International Study of Infarct Survival; ISIS-2 = Second International Study of Infarct Survival; ISIS-4 = Fourth International Study of Infarct Survival; LIPID = Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; MADIT = Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial; MDPII = Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial; MIAMI = Metoprolol in Acute Myocardial Infarction; NMS = Norwegian Multicenter Study; PEACE = Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition; PRACTICAL = Placebo-controlled, Randomized, ACE-inhibitor, Comparative Trial In Cardiac infarction and LV function; PTCA = Percutan Transluminale Coronaria Angioplastica; SAVE = Survival and Ventricular Enlargement; SMILE = Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation; SMT = Stockholm Metoprolol Trial; SPRINT-I-II = Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial I-II; SWORD = Survival With Oral D-sotalol; TIMI-2B = Thrombolysis in Myocardial Infarction; TRACE = Trandolapril Cardiac Evaluation; TRENT = Trial of Early Nifedipine in Acute Myocardial Infarction; VA-HIT = Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial; WARIS = Warfarin Reinfarction Study

Az akut kardiológiai ellátás színvonalának jelentős fejlődése következtében a myocardialis infarctus heveny szakának kezelése az utóbbi két évtizedben igen hatékonyra vált. Miután a betegek veszélyeztettségének felmérése a coronariaörzöböl való távozás után megtörténik, az eredménytől függően nemritkán coronarographiára kerül sor, melyet PTCA, stentimplantatio vagy CABG követhet. A lehető legteljesebb revascularisatiót követően a betegek rövid idő után távoznak a kórházból és rehabilitációs programokban vesznek részt. Ez, a korai eredményeit tekintve igen hatékony, de nem kevésbé költséges komplex ellátás azonban csak akkor lehet sikeres, ha egyidejűleg megfelelő, hosszú távú (legtöbbször az élet végéig tartó) szekunder prevenció stratégiát is alkalmazunk, melynek célja az újabb infarctus, valamint a késői szövődmények (például szívéltelenység) elkerülése és a túlélés javítása. A tapasztalat szerint azonban éppen ez utóbbi tevékenység messze elmarad a kívánatostól, és ma még sok beteg nem részesül optimális szekunder prevenció kezelésben. Ezt mutatja az *EUROASPIRE I és II* vizsgálat is, melyet több európai országban végeztek. Az *EUROASPIRE I* vizsgálatban több mint 2500 olyan 70 év alatti beteg állapotát mérték fel, akik 6 hónappal korábban súlyos coronariaszövődményt szenvedtek el. A felmérés eredménye lesújtó volt: a betegek 1/4-e továbbra is dohányzott (vagy visszaszokott a dohányzásra), 3/4-ük összkoleszterinszintje 5,2 mmol/l felett volt, 75%-uknak súlyfeleslege és 25%-uknak kezeletlen hypertóniája volt. Mindössze a betegek 30%-a szedett béta-receptor-blokkolót és 75%-uk aszpirint. Bár a betegek felénél kimutatható volt a coronariabetegség családi halmozódása is, – ennek ellenére nem végezték el az érintett családtagok rizikó státuszának felmérését (27). Az *EUROASPIRE II* vizsgálatban, melyet a közelmúltban fejeztek be, lényeges javulást nem észleltek a rizikófaktorok szempontjából az ismert koszorúérbetegek között, a gyógyszeres kezelésben azonban már némi javulás mutatkozott az *EUROASPIRE I* vizsgálatához képest (86%-uk szedett aszpirint, 63%-uk béta-receptor-blokkolót, 38%-uk ACE-gátlót, 61%-uk lipidszintcsökkentő gyógyszert) (28). Mindazonáltal a felmérések alapján arra a következtetésre lehet jutni, hogy az európai orvosok szekunder prevenció tevékenysége még mindig sok kívánnivalót hagy maga után. A felmérések eredményei azért is meglepőek, mert széles körben ismertek azok a nagy szekunder prevenció klinikai tanulmányokból származó adatok, amelyek egyértelműen igazolták, hogy a rizikófaktorok kiküszöbölése és a megfelelő gyógyszeres kezelési stratégia jelentősen javítja a koszorúérbetegségben szenvedők rövid és hosszú távú prognózisát. Úgy tűnik azonban, hogy ezen ismeretek átvitele a klinikai gyakorlatba csak igen lassan, nagy késéssel történik meg. Ezért az európai kardiológusok egyik fontos feladata és kihívása az elkövetkező években, hogy ezen kedvezőtlen helyzeten javítsanak.

A dolgozat összefoglalja a szívinfarctus utáni szekunder prevenció stratégia jelenlegi alapelveit az utóbbi két évtized nagy klinikai tanulmányainak eredményei alapján.

Rizikófaktorok kiküszöbölése, életmód megváltoztatása

Diéta

Bár a lipidszintcsökkentő diéta szekunder prevenció hasznát bizonyító randomizált klinikai vizsgálat nem áll rendelkezésre, nem kétséges, hogy a diétás lipidszintcsökkentés hasonlóan jótékony hatású, mint a gyógyszeres. Bízthatóak az omega-3-zsírsavakkal végzett tanulmányok. Legalább heti kétszeri hal-fogyasztás az akut myocardialis infarctust követően csökkenti a reinfarctusok számát és a halálozást (15). Egy indiai tanulmány szerint a rostban, omega-3-zsírsavakban, antioxidánsokban és vitaminokban gazdag diéta az egyéves szív eredetű halálozást 42%-kal, az össz mortalitást 45%-kal csökkentette az alacsony zsírtartalmú diétát fogyasztó kontrollcsoporttal szemben (70). Egy másik tanulmányban (Lyon Heart Study) a mediterrán típusú diéta (kevés telített zsír, sok többszörösen telítetlen zsír, zöldség- és gyümölcsfogyasztás) 73%-ban csökkentette a coronariaesemények előfordulását és 70%-ban az össz mortalitást, miközben meglepetésre, a szérumlipidszintek nem változtak (23). Ezen adatok megerősítésére még további vizsgálatok szükségesek, azonban már ma is ajánlott a halban, olajos magvakban, zöldségekben és gyümölcsökben gazdag táplálkozás a postinfarctusos betegek számára.

Dohányzás

A dohányzás elhagyása minden postinfarctusos beteg számára kötelező. A dohányzás koszorúérszűkítést okoz, csökkenti a béta-receptor-blokkolók hatékonyságát AMI után és megduplázza a reinfarctus, valamint a halálozás rizikóját. Dohányzással kapcsolatos randomizált vizsgálat nem végezhető, de a megfigyelésen alapuló vizsgálatok szerint a postinfarctusos betegeknek a reinfarctus és a halálozás felére csökken a dohányzás elhagyása után azokhoz képest, akik tovább folytatják a dohányzást az infarctust követően is (1). A rizikócsökkenés már 6 hónap múlva jelentkezik és 1–3 év után a reinfarctus rizikója azonos a nem dohányzókéval (24). Sajnos a dohányzásról leszokott betegek harmada-fele azonban az infarctus után 6–12 hónap elteltével újra dohányzik.

Fizikai tréning

A fizikai tréningen alapuló rehabilitációs programok jótékony hatásához kétség nem fér, annak ellenére, hogy ez idáig egyetlen randomizált vizsgálat sem mutatta a mortalitás- vagy reinfarctusráta szignifikáns csökkenését. Három metaanalízis adatai azonban azt mutatják, hogy a rehabilitációs tréning szívinfarctus után 20–25%-kal csökkenti a mortalitást (9, 56, 57). Az edzésprogram során javul a betegek funkcionális teljesítőképessége, közérzete és pszichoszociális állapota.

Aszpirin

Az aszpirin a postinfarctusos szekunder prevenció egyik leghatékonyabb és legolcsóbb gyógyszere. Az első 24 órában alkalmazott aszpirin jótékony hatását az ISIS-2 vizsgálat igazolta, melyben az öthetes cardiovascularis mortalitást az aszpirin önmagában 23%-kal, thrombolysissal kombinálva 42%-kal csökkentette a placebocsoporthoz képest (44). A hosszú távú, aszpirinnel kapcsoltatás tanulmányok metaanalízisében (*Antiplatelet Trialists Collaboration*) közel 20 000 beteg adatait felhasználva a vascularis eredetű szignifikáns (13%-os) mortalitás csökkenését, a nem fatális reinfarctus 31%-os és a nem fatális stroke 42%-os csökkenését találták az aszpirinnel kezelt csoportban a placebocsoporthoz képest (6). A vizsgált tanulmányokban az aszpirin dózisa 75–1500 mg/nap volt. A kedvező hatás alacsonyabb dózisoknál (75–325 mg/nap) is jelentkezett, ugyanakkor a mellékhatások előfordulása alacsonyabb volt. Jelenlegi ajánlás szerint az aszpirin adását az infarctus akut szakában javasolt elkezdeni, és legalább 1–2 évig (tolerancia esetén az élet végéig) ajánlott folytatni a kezelést. A javasolt dózis 75–325 mg/nap között van.

Az egyéb thrombocytafunkciót befolyásoló szerek, mint pl. a dipiridamol vagy a szulfonpirazon az aszpirinnél kedvezőbb hatása az eddigi tanulmányokban nem igazolódott és a ticlopidin szerepe sem tisztázott a postinfarctusos szekunder prevencióban. Újabban a *CAPRIE* vizsgálatban a clopidogrellel hasonlították össze az aszpirin hatását 19 185, ischaemiás stroke-on, myocardialis infarctuson átesett és igazolt perifériás érbetegségben szenvedő betegekben. A postinfarctusos betegcsoportban (11 630 beteg) nem volt különbség a két szer között a vascularis eredetű halálozás és a reinfarctus szempontjából, a perifériás értegek csoportjában a clopidogrel hatásosabb volt, mint az aszpirin. A clopidogrel tehát alternatív kezelési lehetőséget jelenthet azon postinfarctusos betegeknek, akik az aszpirint nem tolerálják (18). A thrombocytafunkciót befolyásoló szerek új típusával, a glikoprotein IIb/IIIa receptor-antagonistákkal jelenleg folynak a klinikai vizsgálatok.

Anticoagulans kezelés

Az anticoagulans kezelés postinfarctusos állapotban két szempontból is logikusnak tűnik: 1. megelőzi a coronaria-rethrombosit (ezáltal csökkenti a reinfarctus és cardialis mortalitás rizikóját), 2. csökkenti az egyéb tromboemboliás események számát. Ezen megfontolást alátámasztó klinikai tanulmányokat régóta végeznek, sokáig azonban a vizsgálatokat rosszul tervezték, az eredmények ellentmondóak és hiányosak voltak.

Az első megfelelően tervezett vizsgálat a *Sixty Plus Reinfarction Study* volt, melyben az összmortalitás a kumarinnal kezelt csoportban nem szignifikáns, a reinfarctus szignifikánsan csökkent a placebocsoporthoz képest, ugyanakkor a vérzéses szövődmények száma szignifikánsan magasabb volt a kezelt csoportban (65). Ezt követte két nagy prospektív placebo-kontrollált, randomizált klinikai vizsgálat:

a *WARIS* és az *ASPECT* tanulmány. A *WARIS* tanulmányban 1214 beteg randomizáltan warfarint vagy placebót kapott, az infarctus akut szaka után 27 nappal kezdve a kezelést. Az átlagos 37 hónapos követés után a kezelt csoportban az összmortalitás 24%-kal, a reinfarctus aránya 34%-kal és a stroke előfordulása 55%-kal csökkent. A súlyos vérzések száma warfarin adása mellett az anticoagulans aktivitás magas szintje ellenére is (INR: 2,8–4,8) csak 0,6% volt (71). Az *ASPECT* tanulmányban olyan postinfarctusos betegek vettek részt, akiknél a kórházi távozás után 6 héttel kezdett kumarinkezelést hasonlították össze placebóval. A reinfarctusok száma 53%-kal, a stroke előfordulása 40%-kal, az összmortalitás 10%-kal csökkent a kumarint szedők között a hároméves követés során. A kezelt csoportban 1,5%-os volt a súlyos vérzések előfordulása, míg a kontrollcsoportban 0,2% (INR: 2,8–4,8) (7). Az aszpirint kumarinnal a *GAMIS* és az *EPSIM* tanulmányokban hasonlították össze (13, 81). Sem az összmortalitás, sem a reinfarctus aránya tekintetében nem volt lényeges különbség a két szer között, viszont a kumarin mellékhatásai gyakoribbak voltak.

A korábbi anticoagulans tanulmányokban az orális kezelést hetekkel az infarctus akut szaka után kezdték, és az adatok nagy része a praethrombolyticus időszakban született. Két újabb, thrombolysist követő anticoagulans tanulmányban (*APRICOT*, *AFTER*) az orális kezelés nem mutatott egyértelmű előnyt az aszpirinnel szemben (49, 54). Hét tanulmány metaanalízisében 3457 beteg adatait felhasználva nem találtak különbséget a mortalitásban, a reinfarctus és a stroke előfordulásában a krónikus anticoagulans (INR ≥ 2) és az aszpirin-kezelésben részesülő betegcsoport között, ugyanakkor a vérzéses szövődmények az anticoagulans csoportban 2,4-szer nagyobb számban fordultak elő (5). Kis dózisú aszpirin (160 mg/nap) hatását az alacsony anticoagulans aktivitású fix dózisú kumarin (1 mg/nap) és kis dózisú aszpirin (80 mg/nap) kombinációjához viszonyítva a nemrég befejezett *CARS* tanulmány vizsgálta. A kombinációs kezelés és az aszpirin-monoterápia hatékonysága között nem észleltek különbséget, kivéve az aszpirint szedő csoportban előforduló kevesebb vérzéses szövődményt (22). A két kezelési stratégia összehasonlítására további vizsgálatok vannak folyamatban.

Összefoglalva az eddigi tanulmányok adatait, jelenleg a postinfarctusos betegek hosszú távú antithromboticus kezelésében szövődménymentes infarctus esetén az egyszerűséget, a hatásosságot, a kisebb vérzésveszélyt és nem utolsósorban az alacsonyabb kezelési költséget figyelembe véve az aszpirinkezelés látszik kedvezőbbnek. Az orális anticoagulans kezelés azoknál a postinfarctusos betegeknek jön szóba, akiknél fennáll a thromboembolia veszélye. Ide sorolhatók a következő állapotok: nagy anterior Q-infarctus, súlyos bal kamrai diszfunkció (EF < 35%), szívelégtelenség, bal kamrai thrombus. Ezen rizikófaktorok fennállása esetén az anticoagulans kezelést legalább 3 hónapig folytatni kell az infarctust követően. Ekkor az echokardiográfiás vizsgálat eredményétől függően döntünk a további kezeléstről. Ha a szisztémás embolisatio rizikója megszűnt, akkor az anticoagulans kezelés abbahagyható, és tartós aszpirinkezelés folytatása javasolt (17). Aszpirin adásának kontraindikációja, az anamnézisben szereplő előzetes embolisatio, valamint pitvarfibrilláció fennállása esetén tartós anticoagulans kezelés javasolt (INR 2–3).

Béta-receptor-blokkoló kezelés

Számos randomizált klinikai tanulmány és metaanalízis bizonyította a béta-receptor-blokkolók kedvező hatását a postinfarctusos betegek szekunder prevenciójában. Jó hatásukat számos előnyös tulajdonságukkal magyarázzák: csökkentik a szívizom oxigénfogyasztását a szívfrekvencia, a vérnyomás, a kamrai kontraktilitás és a kamrai fal feszülés csökkentése révén, gátolják a catecholaminok direkt toxikus és indirekt káros hatásait, megemelik a kamrafibrillációs küszöböt és kedvezően befolyásolják a szívizom vérellátásának eloszlását. Mindezek eredményeként béta-receptor-blokkoló kezelés mellett csökken az infarctus kiterjedése és a szívruptura kockázata. A postinfarctusos béta-receptor-blokkoló tanulmányok két csoportra oszthatók attól függően, hogy a kezelést mikor kezdték. Az ún. *korai* béta-receptor-blokkoló tanulmányokban a kezelést az infarctus akut szakában intravénásan indították, majd per os folytatták, míg a *késői*, hosszú távú tanulmányokban a béta-receptor-blokkolók adását az akut szak lezajlása utáni 5–28. napon kezdték és hosszú távon folytatták.

Korai béta-receptor-blokkoló tanulmányok

A több mint 27 000 beteget magában foglaló 27 tanulmány metaanalízise alapján az infarctus korai szakában adott béta-receptor-blokkoló az összmortalitást az első héten 13%-kal, a korai nem fatális reinfarctust pedig 19%-kal csökkenti (94).

A legnagyobb betegszámot magában foglaló vizsgálat az *ISIS-1* tanulmány volt, amelyben 16 027 beteg vett részt. A betegek a mellkasi fájdalom jelentkezését követő 12 órán belül iv. atenololt (5–10 mg) kaptak, majd a kezelést 7 napon át folytatták 100 mg p.o. napi dózisban. A vascularis eredetű halálozás az atenolollal kezelt csoportban 15%-kal csökkent a kontrollcsoporthoz képest a hétnapos kezelés során. Az alcsoport-analízis igazolta, hogy az atenolol haszna az időse és nagy kiterjedésű infarctusban szenvedő betegek között volt a legkifejezettebb. A mortalitáscsökkenés döntően a szívrupturák számának csökkenéséből adódott (43).

A *MIAMI* tanulmányban 5778 beteg vett részt, és a metoprolol adását (15 mg iv.) az akut tünetek jelentkezését követő 24 órán belül kezdték el, majd 15 napig folytatták (200 mg/nap po.). A 15. napos mortalitás 13%-os, nem szignifikáns csökkenést mutatott, a nagy rizikójú csoportban a csökkenés azonban már 29%-osnak bizonyult a metoprolollal kezelték között (85).

A *GMT* tanulmányban 1395 beteg vett részt, akiknél az infarctus első 48 órájában kezdték el a metoprolol adását (15 mg iv., majd napi 2×100 mg po. dózisban). A három hónapos kezelés követően a mortalitás 36%-kal csökkent a placebocsoporthoz képest, és ebben a vizsgálatban is a nagy rizikójú, időse betegek profitáltak legtovább a béta-receptor-blokkoló kezelésből (41).

A *TIMI-2B* vizsgálatban a thrombolysis mellé adott korai (a tünetek jelentkezése után 2 órán belül) és a késői (a 6. napon kezdett) metoprolol hatását hasonlították össze 1434 beteg bevonásával. A mortalitás a két csoportban nem különbözött, azonban a reinfarctus és a visszatérő mellkasi fájdalom aránya kisebb volt 6 nap elteltével annál a csoportnál, amely a thrombolysis mellett azonnali béta-receptor-blokkoló kezelésben részesült (66).

Hosszú távú béta-receptor-blokkoló tanulmányok

Ezekben a tanulmányokban a kezelést az infarctus akut szakát követő 5–28. napon kezdték, majd 1–6 éven át

folytatták. Számos placebokontrollált tanulmányt végeztek, ezek azonban még a thrombolyticus kezelés széles körű elterjedése előtt történtek. Több mint 35 000 beteg adatai alapján az akut szak után kezdett és hosszú távon folytatott béta-receptor-blokkoló kezelés a késői összmortalitást és a reinfarctust 20–25%-kal csökkenti (77, 94).

A legtöbb tapasztalatot timolollal, propranolollal és metoprolollal szereztek. Az *NMS* volt az első tanulmány, amely meggyőzően bizonyította a hosszú távú béta-receptor-blokkoló kezelés kedvező hatását: a mortalitás 39%-kal, a reinfarctus 28%-kal csökkent az átlagosan 17 hónapos követés során (87). A timolol kedvező hatása független volt a kortól, és ugyanolyan mértékű volt a kis és a nagy kockázatú csoportban, bár az abszolút haszon a nagy kockázatú csoportban kifejezettebb volt. A mortalitásra gyakorolt kedvező hatást még 6 év múlva is észlelték azon betegeknél, akik a timololt folyamatosan szedték, ami jelezheti azt, hogy az infarctus utáni béta-receptor-blokkád véglegesen megváltoztatja a prognózist, de azt is, hogy a hosszú távú kezelés folyamatosan kedvező hatással jár (59). A *BHAT* tanulmányban 3837 beteg vett részt, és az átlagosan 2 éven át adott propranolol az összmortalitást 26%-kal csökkentette a placebocsoporthoz képest, nagyrészt a hirtelen halálesetek számának csökkentése következtében. Az alcsoport-analízis azt mutatta, hogy a béta-receptor-blokkoló kezelés legnagyobb haszna a nagy rizikójú csoportban jelentkezett (nagy anterior *AMI*, rosszabb balkamra-funkció) (10).

A leghosszabb követési idejű (36 hónap) tanulmány a 301 beteget magában foglaló *SMT* volt, melyben a metoprolollal kezelt csoportban az összmortalitás 23%-kal, a hirtelen halál 59%-kal, a nem fatális reinfarctus pedig 45%-kal csökkent a placebocsoporthoz képest. A kezelés kedvező hatása az idő előrehaladtával fokozódott, ugyanakkor a kis kiterjedésű infarctust elszenvedett betegek egyébként is jó prognózist a kezelés nem tudta lényegesen javítani, míg az idősebb, nagy infarctus miatt kezelt betegek prognózisa lényegesen javult (58).

Újabb egy 82 randomizált tanulmány adatait feldolgozó metaanalízis igazolta, hogy a hosszú távú béta-receptor-blokkoló kezelés csökkenti a morbiditást és a mortalitást akut myocardialis infarctus után akkor is, ha fibrinolytis történt vagy ACE-gátló-kezelésben részesült a beteg (32).

Az akut myocardialis infarctus mai modern kezelése (thrombolysis, PTCA, aspirin, ACE-gátló, statin) mellett alkalmazott béta-receptor-blokkoló kezelés hatását vizsgálta a közelmúltban befejeződött *CAPRICORN* tanulmány. A vizsgálatban csökkent balkamra-funkciójú ($EF \leq 40\%$) postinfarctusos betegek ($n = 1959$) vettek részt, akik az infarctus akut szakát követő 21. napon belül a standard terápia mellé randomizáltak az alfa-receptor-blokkoló és antioxidáns tulajdonsággal rendelkező nem szelektív béta-receptor-blokkoló carvedilolt (kezdő dózis: $2 \times 3,25$ mg, céldózis: 2×25 mg), vagy placebót kaptak. Az átlagosan 1,3 évig tartó kezelés az összmortalitást 23%-kal ($p = 0,031$) csökkentette a placebocsoporthoz képest. Külön szükséges hangsúlyozni, hogy a carvedilol hatására bekövetkező összmortalitás-csökkenés az ACE-gátló kezelés és a reperfüziós terápia kedvező hatásához adódott hozzá, melyekben a betegek 98, ill. 46%-a részesült (78).

A mai korszerű szekunder prevenciók stratégiával együtt alkalmazott béta-receptor-blokkoló kezelés jelentőségét erősíti meg a *MERIT-HF* tanulmány postinfarctusos alcsoportjának utólagos elemzése is. Eszerint a vizsgálatban résztvevő NYHA II-IV funkcionális stádiumú ($EF < 40\%$) postinfarctusos betegek ($n = 1926$) mortalitása 40%-kal ($p = 0,0004$), a hirtelen halál gyakorisága 50%-kal ($p = 0,0004$) csökkent a nyújtott hatású metoprolol-kezelés mellett a placebohoz képest (42).

1. táblázat: Akut myocardialis infarctus utáni béta-receptor-blokkolóval végzett tanulmányok

Tanulmány	Gyógyszer kezdő/céldózis/24 óra	Betegek száma	Kezelés időtartama	Mortalitáscsökkenés (%)	p
Korai kezelés					
ISIS-1	atenolol 5–10 mg iv./2 x 50 mg	16027	7 nap	15	< 0,04
GMT	metoprolol 15 mg iv./2 x 100 mg	1395	3 hónap	36	< 0,03
MIAMI	metoprolol 15 mg iv./2 x 100 mg	5778	15 nap	13	0,29
TIMI-IIIB	metoprolol 15 mg iv./2 x 100 mg	1434	6 nap	–	NS
Késői kezelés					
NMS	timolol 2 x 10 mg	1884	17 hónap	39	< 0,001
BHAT	propranolol 3 x 60–80 mg	3837	25 hónap	26	< 0,005
APSI	acebutolol 2 x 200 mg	607	12 hónap	48	0,019
CAPRICORN	carvedilol 2 x 6,25 mg/2 x 25 mg	1959	1,3 év	23	0,031

NS = nem szignifikáns

Összefoglalva megállapítható, hogy a postinfarctusos szekunder prevenciók kezelési stratégia egyik alapgyógyszere a béta-receptor-blokkoló. A jelenlegi ajánlások szerint minden betegnek javasolt az adása szívinfarctus után, ha kontraindikáció (súlyosabb bradycardia, vezetési zavar, asthma bronchiale) nem áll fenn. Becslések szerint a betegek kb. 1/4-énél kontraindikált a béta-receptor-blokkoló kezelés. Vannak, akik a kis rizikójú, jó prognózisú betegeknek hosszú távon nem ajánlják a béta-receptor-blokkolókat, mivel a tanulmányokban az igazán pozitív eredmények a nagy rizikójú betegekkel (60 év felettiek, csökkent balkamra-funkció, aritmiák, hypertonia, diabetes mellitus előfordulása) születtek.

A béta-receptor-blokkoló kezelés kapcsán további felmerülő kérdés, hogy melyik szert válasszuk és mennyi ideig adjuk. Az egyértelműen jó eredményt adó korábbi tanulmányok legtöbbször ISA nélküli, lipofil béta-receptor-blokkolókat használtak, melyek közül a propranolol és a timolol nem szelektív, a metoprolol pedig béta-1-szelektív blokkoló. Ugyanakkor egy újabb tanulmányban (APSI) a hidrofil tulajdonságú, parciális agonista hatással rendelkező szelektív béta-1-blokkoló acebutolollal a nagy rizikójú postinfarctusos betegek eddigi legmagasabb össz- és cardiovascularis mortalitáscsökkenését sikerült elérni (48% és 58%)(12). Más, ISA tulajdonságú béta-receptor-blokkolókat alkalmazó tanulmányokban viszont ezek a szerek nem bizonyultak hatásosnak, sőt néhány szempontból még károsak is voltak (8, 29).

Úgy tűnik tehát, hogy a postinfarctusos szekunder prevencióban a béta-receptor-blokkolók előnyös hatásai az egész gyógyszercsoportra jellemzőek, azonban jelenleg mégis legtöbbször a béta-1-szelektív, agonista hatással nem rendelkező szereket részesítik előnyben (metoprolol, atenolol, bisoprolol). A kezelést az infarctus első 12 órájában javasolt elkezdni, és legalább 2–3 évig, vagy ha a beteg jól tolerálja, akár élete végéig folytatni. Kevésbé tisztázott a béta-receptor-blokkolók szerepe a non-Q infarctusok kezelésében, de ellenjavallat hiányában valószínűleg minden esetben alkalmazhatók (3). Az akut myocardialis infarctus után béta-receptor-blokkoló adásával végzett tanulmányok adatait az 1. táblázat foglalja össze.

ACE-gátló kezelés

A myocardialis infarctus akut szakában a renin-angiotenzin rendszer aktivitása fokozott, és ez számos káros következménnyel jár: növekszik a perifériás vascularis rezisztencia, a szívfrekvencia, csökken a coronariaperfúzió és megváltozik az endogén fibrinolyticus aktivitás (26, 52). Mindezen kedvezőtlen változások tovább fokozzák a myocardium ischaemiáját. Az infarctus kialakulását követően röviddel mind a sérült, mind az épen maradt myocardium szerkezete megváltozik, átrendeződik (remodeling), alkalmazkodva a módosult hemodinamikai és vérrelátási körülményekhez. Ha ez a folyamat kóros mértéket ölt, akkor a bal kamra progresszív dilatációja következik be. Erre a sorsra jut becslések szerint az infarctust elszenvedett betegek közel 30%-a.

Számos állatkísérletes és humán vizsgálat bizonyította, hogy az ACE-gátlók képesek csökkenteni a remodeling mértékét és a kamradilatációt infarctus után, és a hosszú távú kezelés mellett javul a bal kamra-funkció. Több nagy klinikai tanulmány egyértelműen igazolta azt is, hogy a postinfarctusos betegek túlélését a tartós ACE-gátló kezelés javítja. Eddig több mint 120 000 postinfarctusos beteg vett részt randomizált, placebokontrollált ACE-gátlóval végzett vizsgálatban. Ezen tanulmányok egyik részét nem szelektált betegcsoportokon végezték (CONSENSUS II., ISIS-4, GISSI-3, CCS I), amelyben a kezelést az akut tünetek utáni 24–36 órán belül kezdték, és néhány héten vagy hónapon át folytatták. A tanulmányok másik csoportjába csak a nagy rizikójú betegeket vonták be (SAVE, AIRE, TRACE) és ezen szelektált betegcsoportban a kezelést késleltetve, az akut tünetek utáni 3–16. napon kezdték, majd hosszabb ideig folytatták.

A nem szelektív korai vizsgálatok közül a CONSENSUS-II tanulmány családást keltett. A vizsgálatba bevont 6090 beteg az infarctus első 24 órájában a standard terápia mellé placebót vagy iv. enalaprilátot (1 mg) kapott, majd a kezelést az enalapril-csoportban per os folytatták (2 x 2,5 mg kezdő dózistól napi 20 mg/nap céldózisig) 6 hónapon át. A tanulmányt idő előtt leállították, mivel a kezelt csoportban nem szignifikáns mortalitásnövekedést észleltek a placebocsoportéhoz képest (10,2% vs. 9,4%). A mortalitáskülönbséget a kezelt csoportban előforduló nagyobb számú szívelégtelenség okozta, míg a hirtelen halál előfordulásában nem volt különbség a két csoport között. Az enalap-

ril-csoportban a korai hypotensív reakció szignifikánsan magasabb volt (különösen a 70 év feletti alcsoportban) a placebo-csoporthoz képest (12% vs. 3%) (72).

A CONSENSUS-II vizsgálat kedvezőtlen eredményeit két nagy placebo-kontrollos megatriál követte, melyben az ACE-gátló kezelést szintén 24 órán belül kezdték el. Az *ISIS-4* vizsgálatban 58 050 beteg vett részt, melyben a captopril (kezdeti dózis 6,25 mg, céldózis 2×50 mg/nap, kezelési időtartam 28 nap) az öthetes mortalitást 7%-kal csökkentette a placebo-csoporthoz képest, és a csökkenés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (45). A *GISSI-3* tanulmányban 19 394 beteg vett részt, és itt az ACE-gátló a lisinopril volt (kezdeti dózis 5 mg/nap, céldózis 10 mg/nap), mely a hat hetes mortalitást szignifikáns mértékben, 11%-kal csökkentette a placebo-csoporthoz képest (37).

Az előzőekhez hasonlóan korai, nem szelektív vizsgálat volt a *CCS-1* tanulmány is, melyben 13 634 beteg vett részt. Itt az infarctus első 36 órájában kezdték az ACE-gátló (captopril) adását, és a kezelést 4 hétig folytatták (kezdeti dózis 6,25 mg, majd 2 órával később 12,5 mg és a céldózis $3 \times 12,5$ mg/nap volt). A 4. heti mortalitás nem szignifikáns csökkenést mutatott a vizsgálatba belépéskor 100 Hgmm feletti systolés vérnyomású captoprillal kezelt betegcsoportban (captoprillal kezelt csoport mortalitása 11,4%, placebo-csoport mortalitása: 12,4%). A belépéskor hypotóniás betegeknél (systolés vérnyomás < 100 Hgmm) ugyanakkor a captopril a mortalitást kissé fokozta (19).

A négy nagy, korai, nem szelektív ACE-gátló tanulmány adatait feldolgozó metaanalízis (*ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group*) szerint a szívinfarctus korai szakában kezdett ACE-gátló-kezelés az 1 hónapos mortalitást 7%-kal csökkenti, ami 1000 betegből 5 életmentést eredményez (ebből 1,9 élet megmentése az 1. napra, 4 élet megmentése az első hétre esik). A legkedvezőbb mortalitáscsökkentő hatást az ACE-gátlók a nagy rizikójú betegcsoportban fejtik ki (anterior AMI, szívelégtelenség, magas szívfrekvencia, hypertonia, diabetes) (2).

A fenti nem szelektív megatriálok mellett több kisebb tanulmány vizsgálta az infarctus akut szakában *korán indított* ACE-gátló hatását *szelektált betegcsoportban* is. Ezek közül a *SMILE* és a *CATS* vizsgálat emelendő ki.

A *SMILE* tanulmány a 24 órán belül elkezdett zofenopril (kezdeti dózis 7,5 mg, céldózis 2×30 mg/nap) hatását vizsgálta 1556 olyan anterior infarctusban szenvedő betegben, ahol thrombolysis nem történt. A hathetes kezelés végén a mortalitás és a súlyos szívelégtelenség, mint kombinált végpont 34%-kal csökkent, az egyéves követés végén pedig a halálozás 29%-os szignifikáns csökkenést mutatott a zofenoprillal kezelt csoportban (4).

A *CATS* tanulmány az infarctus nagyon korai (6 órán belül) szakában adott captopril hatását vizsgálta olyan anterior AMI-ban, ahol thrombolysis is történt. A randomizált placebo-kontrollos vizsgálatban 298 beteg vett részt, a captopril kezdeti dózisa 6,25 mg, a céldózis 3×25 mg/nap volt és a kezelést 3 hónapig folytatták. A captoprillal kezelt csoportban az echokardiográfiás vizsgálatok alapján csökkent a korai balkamra-dilatáció (a legkifejezettebb csökkenés a 3. napon volt és ez folyamatosan megmaradt a 3. hónapig). A szívelégtelenség 34%-kal, a reperfúziós ritmuszavarok száma 20–25%-kal csökkent. A captopril elhagyását követően az ischaemiás események száma megnőtt (50).

A *késleltetve indított* (napokkal vagy hetekkel az AMI kezdete után), hosszú távú, *szelektív ACE-gátló tanulmányok* (amelyekben aszimptomás vagy tünetekkel járó balkamra-diszfunkciós, szívelégtelenségben szenvedő betegek vettek részt) szintén igazolták ezen szerek kedvező hatását a prognózisra.

A *SAVE* tanulmányba 2231 tünet nélküli balkamra-diszfunkciós beteget (EF < 40%) vontak be az infarctus

akut szakát követő 3–16. napon. A vizsgálati gyógyszer a captopril volt, melynek kezdeti dózisa 6,25–12,5 mg, céldózisa 3×50 mg/nap volt. Az átlagos 42 hónapos követés után az összmortalitás 19%-kal, a cardiovascularis mortalitás 21%-kal, a súlyos szívelégtelenség 37%-kal csökkent a captoprillal szedő csoportban (60).

Az *AIRE* vizsgálatba 2006, a szívelégtelenség klinikai vagy radiológiai jeleit mutató postinfarctusos beteget vontak be az akut tünetek után 3–10 nappal. A hosszú hatású ramipril kezdeti dózisa $2 \times 1,25$ –2,5 mg/nap, céldózisa 2×5 mg volt, és a kezelést átlagosan 15 hónapig folytatták. A ramiprillal kezelt csoportban 27%-os mortalitáscsökkenés következett be és 19%-kal csökkent a halálozás, a szívelégtelenség, a szívinfarctus és a stroke összevont végpontja (75). Mivel a betegeket a továbbiakban is követték és kezelték, összesen 5 éven át (*AIREX* tanulmány) a vizsgálatban elért mortalitáscsökkenés tovább javult (36%, $p = 0,002$) (38).

A *TRACE* tanulmányba 1749 olyan postinfarctusos beteg került be a kezdeti tüneteket követő 3–7. napon, akiknek az echokardiográfiával mért falmozgásindexe 1,2 alatt volt. A kezelést trandolaprillal végezték (1–4 mg/nap) 2–4 éven át. A trandolaprillal szedő csoportban szignifikáns csökkenés mutatkozott az összmortalitásban (22%), a hirtelen halál előfordulásában (24%) és a súlyos szívelégtelenség progressziójában (29%) (51). A vizsgálatban részt vevő betegek további kezelése és utánkövetése (min. 6 év) a mortalitás további csökkenését eredményezte (88).

Összefoglalva megállapítható, hogy az ACE-gátló kezelés az akut myocardialis infarctust követően mind a korai, mind pedig a késleltetett alkalmazás során, mind a nagy rizikójú, szelektált betegcsoportokban, mind a betegek széles körénél bizonyítottan javítja az életkilátásokat. Ma a korai nem szelektív stratégiát részesítik előnyben, bár összehasonlítható nagy tanulmány a korai és késleltetett kezeléssel kapcsolatban nem történt (egy kisebb tanulmány – *HEART* – vizsgálta a korán és a késleltetve adott ramipril hatását az echokardiográfiával mért balkamra-funkcióra, ahol a korai stratégia egyértelműen előnyösebb volt) (62).

A jelenlegi ajánlás szerint kontraindikáció (hypotonia, kétoldali arteria renalis szűkület, súlyos vese-funkció-zavar vagy korábbi ACE-gátló mellett jelentkező köhögés, angioneuroticus oedema) hiányában minden szívinfarctust elszenvedett betegnek javasolt ACE-gátlót adni az akut tünetek jelentkezése utáni első 24 órában a klinikai és hemodinamikai állapot stabilizálása és a standard kezelés (thrombolysis, aspirin, nitrát, béta-receptor-blokkoló) megkezdése után. A kezelést kis dózissal kell kezdeni, és az adagot lehetőleg a céldózisig kell feltitralni (pl. captopril 2×50 mg, enalapril 20 mg, lisinopril 10 mg).

Úgy tűnik, hogy az ACE-gátlók kedvező hatása a csoport valamennyi tagjára jellemző, mégis legtöbbször a tartós hatású gyógyszereket javasolják (20). Két ACE-gátlót (captopril vs. enalapril) hasonlítottak össze a *PRACTICAL* tanulmányban, amelyben az enalapril kedvezőbb volt, mint a rövid hatású captopril (31).

Az ACE-gátló kezelést az infarctus akut tüneteit követő 6 héten át javasolt folytatni akkor is, ha a korai vagy kibocsátási echokardiográfia balkamra-diszfunkciót nem mutat. Ellenkező esetben a kezelést hosszú távon kell alkalmazni. Megőrzött balkamra-

2. táblázat: Akut myocardialis infarctus utáni ACE-gátlóval végzett tanulmányok

Tanulmány	Gyógyszer kezdő/céldózis/24 óra	Betegek száma	Kezelés kezdete és időtartama	Mortalitáscsökkenés (%)	p
Korai nem szelektív vizsgálatok					
CONSENSUS II	enalapril 1 mg iv./20 mg po.	6 090	< 24h; 6 hó	növekedés	NS
GISSI-3	lisinopril 5 mg/10 mg	19 394	< 24h; 6 hét	11	0,03
ISIS-4	captopril 6,25 mg/2 x 50 mg	58 000	< 24h; 4 hét	7	0,02
CSS-1	captopril 6,25 mg/3 x 12,5 mg	13 634	< 36h; 4 hét	5	0,3
Korai szelektív vizsgálatok					
SMILE	zofenopril 7,5 mg/2 x 30 mg	1 556	< 24h; 6 hét	25 (29/1év)	0,19
CATS	captopril 6,25 mg/3 x 25 mg	298	< 6 h; 3 hó	–	NS
Késői szelektív vizsgálatok					
SAVE	captopril 12,5 mg/3 x 25 mg	2 231	> 48h; 42 hó	19	0,019
AIRE	ramipril 2,5 mg/2 x 5 mg	2 006	> 48h; 15 hó	27	0,002
TRACE	trandolapril 1 mg/4 mg	1 749	> 48h; 24 hó	22	0,001

NS = nem szignifikáns

funkció melletti hosszú távú ACE-gátló (ramipril) kezelés kedvező hatását igazolták nagy rizikójú, postinfarctusos betegeket is tartalmazó betegcsoportban a *HOPE* tanulmányban (83). Jelenleg két másik nagy tanulmány is vizsgálja az ACE-gátló kezelés preventív hatását a megőrzött balkamra-funkciójú, nagy rizikójú betegek túlélésére: *EUROPA*-perindopril, *PEACE*-trandolapril (34, 61). Az ACE-gátlókkal végzett postinfarctusos tanulmányok adatait a 2. táblázat tartalmazza.

Nitrát-kezelés

A nitrátok fő hatásukat tekintve a preload csökkentése révén redukálják a szívizom oxigénigényét, továbbá a coronariaspasmus oldásával javítják a koszorúérkeringést és ezáltal növelik az oxigénkínálatot (21). Ezen tulajdonságai miatt a nitrátok széles körben alkalmazott gyógyszerei az ischaemiás szívbetegség kezelésének. Akut myocardialis infarctusban intravénásan adva a nitrátok csökkentik az infarctus kiterjedését és javítják a balkamra-funkciót (46, 47).

Kétezer beteget érintő 10 randomizált, kontrollcsoportos tanulmány összegyűjtött adatai alapján az AMI első 24 órájában adott iv. nitrát szignifikánsan (35%-kal) csökkenti az összmortalitás rizikóját az első héten (92).

A tartós nitrátkezelés mortalitásra gyakorolt hatását postinfarctusos betegekben két nagy tanulmány vizsgálta. Az *ISIS-4* vizsgálatban izoszorbid-mononitrátot alkalmaztak (kezdő dózis 30 mg, céldózis 60 mg naponta egyszer) 5 héten át, és a kezelés mindössze 3%-os, nem szignifikáns mortalitáscsökkenést eredményezett a kontrollcsoporthoz képest (45). A *GISSI-3* tanulmányban korai iv. nitroglicerinnel adását követően transdermalis nitroglicerint (tapasz) alkalmaztak (10 mg/nap) hat héten át. A mortalitás nem szignifikáns (6%-os) csökkenést mutatott a nitráttal kezelt csoportban, és alacsonyabb volt a postinfarctusos angina és a cardiogen shock előfordulási aránya is. A lisinoprillel együtt adott nitrát hatása additív bizonyult, mivel a 6. hetes mortalitás ebben a betegcsoportban 17%-kal csökkent (37). A nitrát hatására vonatkozó eredményeket mindkét tanulmányban jelentősen befolyásolta az a tény, hogy a kont-

rollcsoport betegei több mint 50%-ban speciális indikáció (angina, szívelégtelenség, hypertonia) alapján a korai szakban szintén nitrátkezelésben részesültek. A nitrogénoxid-donor molsidominnal történt *ESPRIM* vizsgálatban ugyancsak nem sikerült kedvező mortalitáscsökkentő hatást elérni AMI után (82).

Mindezek alapján a nitrátok a postinfarctusos betegek rutinszerű hosszú távú kezelésére és szekunder prevenciójára nem alkalmasak.

Kalcium-antagonista kezelés

A kalcium-antagonisták kedvező hemodinamikai és antiischaemiás hatásukat (csökkentik a vérnyomást, a szívfrekvenciát, a myocardium kontraktilitását és az oxigénfogyasztást) tekintve reménykeltő gyógyszercsoportot jelentettek az AMI kezelése és szekunder prevenciója szempontjából. A kedvező experimentális adatokkal ellentétben azonban az eddigi klinikai tanulmányok eredményei ellentmondások, nagyrészt negatívak. Jelentős különbségek vannak azonban a dihidropiridinek (nifedipin csoport) és a szívfrekvencia-csökkentő kalciumantagonisták (verapamil, diltiazem) között. Az elmúlt másfél évtizedben a kalciumantagonisták mindhárom prototípusával több nagy placebokontrollált klinikai tanulmányt végeztek.

A rövid hatású nifedipinnel végzett *TRENT* vizsgálatba 4491 beteget vontak be. Az AMI első 24 órájában sublingualis nifedipint alkalmaztak, majd a kezelést orálisan folytatták 40 mg /nap dózisban egy hónapon át. Az egyhónapos mortalitás és a reinfarctus a nifedipint szedő csoportban nem szignifikáns mértékben növekedett a kontrollcsoporthoz képest (90). A *SPRINT-I.* tanulmányban 2276 beteg vett részt, a nifedipin adását (30 mg/nap) az akut tünetek utáni 7–21. napon kezdték el, és az átlagos 10 hónapos kezelést követően a mortalitásban nem észleltek különbséget a kezelt és a kontrollcsoport között (74). A *SPRINT-II.* vizsgálatba kevesebb beteget vontak be (1373), a betegek nagy rizikójú csoportba tartoztak (előző infarctus, anterior lokalizáció), a nifedipin dózisa magasabb volt (60 mg/nap) és a kezelést az első 48 órán belül kezdték el. A vizsgálatot a tervezett idő előtt, 6 hónap után befejezték, mivel a nifedipinnel kezelt csoportban az összmortalitás és a reinfarctus előfordulása nem szignifikáns mértékben megemelkedett (35).

A diltiazem hatását akut myocardialis infarctusban két tanulmány vizsgálta. A *DRS* tanulmányban 576 non-Q infarctusban szenvedő beteg vett részt, akiknél az első 24–72 órában kezdték a diltiazem adását 360 mg/nap dózisban. A betegek 61%-a béta-receptor-blokkolót, 80%-uk nitrátot is kapott. A kezelt csoportban a korai (14 napos) reinfarctus 51%-kal csökkent a placebohoz képest, a mortalitásban azonban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (33). A hosszú távú *MDPIT* tanulmányba 2466 beteget vontak be az akut tünetek jelentkezése után 3–15 nappal és a diltiazem adását (120–240 mg/nap) átlagosan 25 hónapon át folytatták. A kezelt és a kontrollcsoport között a mortalitásban szignifikáns különbség nem volt, az alcsoport-analízis szerint a jó balkamra-funkciójú csoportban a kardiális események száma (kardiális mortalitás és nem fatális reinfarctus) 23%-kal csökkent, a pulmonalis pangással járó betegcsoportban viszont a kardiális eseményráta 41%-kal növekedett a diltiazem kezelés mellett (86). A nemrég befejeződött *INTERCEPT* tanulmányban 874 thromboliticus kezelésben részesülő jó balkamra-funkciójú betegben vizsgálták a diltiazem (napi 300 mg SR, 6 hónapon át) hatását a klinikai kimenetelre. A vizsgálatban mind a diltiazemet szedő, mind a placebo-csoport aszpirinkezelésben is részesült. A fél éves kezelést követően a diltiazem a nem fatális reinfarctust és a terápiarefrakter ischaemiás epizódokat 26%-kal ($p = 0,05$), a cardiovascularis eseményeket (kardiális halálozás, nem fatális reinfarctus, refrakter ischaemia) együttesen 23%-kal ($p = 0,07$), és a szükséges revascularisációs műtétek (PTCA + CABG) számát 42%-kal ($p = 0,03$) csökkentette a placebo-csoportéhoz képest (11).

A verapamil hatását postinfarctusos betegekben két dán és egy olasz tanulmány vizsgálta. A *DAVIT-I.* tanulmányban 1436 beteg vett részt, a verapamilt az első 48 órában kezdték intravénásan (0,1 mg/kg), majd orálisan folytatták 3×120 mg napi dózisban. A 12 hónapos követés után nem volt szignifikáns különbség a mortalitásban és a reinfarctusok előfordulásában a kezelt és a placebo-csoport között. A verapamilt szedő csoportban szignifikánsan növekedett a szívelégtelenség és az atrioventricularis blokk előfordulása, míg a pitvarfibrilláció incidenciája csökkent (80). A *DAVIT-II.* tanulmányba 1775 beteget vontak be, elhagyták az intravénás verapamil adását és az orális kezelést késleltetve, az akut tünetek utáni 7–15. napon kezdték el (360 mg/nap), majd átlagosan 16 hónapon át folytatták. A 18. hónapos mortalitásban nem volt szignifikáns különbség a kezelt és a kontrollcsoport között, a reinfarctust viszont a verapamil szignifikánsan (17%) csökkentette. Az alcsoport-analízis szerint a verapamil a szívelégtelenséggel nem járó, jó balkamra-funkciójú csoportban szignifikánsan csökkentette a mortalitást (36%) és a reinfarctus előfordulását (23%). A szívelégtelenséggel járó alcsoportban viszont a mortalitás és a reinfarctus-ráta nem csökkent a placebohoz képest (93). Az 1073 beteget vizsgáló *CRIS* tanulmány szintén nem talált szignifikáns mortalitáscsökkenést az AMI utáni 7–21. napon kezdett, átlagosan 23,5 hónapig folytatott, napi 360 mg verapamil retard kezelés mellett, ugyanakkor a kezelt csoportban kevesebb angina és reinfarctus fordult elő (64).

Minden típusú kalciumantagonista gyógyszert magába foglaló 24 tanulmány metaanalízisének adatai alapján a kalciumantagonisták akut myocardialis infarctusban nem szignifikáns mértékben (kb. 4 %-ban) növelik a mortalitást (73). Mindezek alapján a jelenlegi ajánlások szerint a kalciumantagonisták nem alkalmasak a szívinfarctus akut fázisának kezelésére. Postinfarctusos szekunder prevencióra a rö-

vid hatású nifedipinek szintén alkalmatlanok, míg a verapamil és a diltiazem megfelelő alternatív gyógyszer lehet azon jó balkamra-funkciójú betegeknek, akik a béta-receptor-blokkolót nem tolerálják. A második generációs, hosszú hatású dihidropiridinek postinfarctusos betegekben kifejtett szekunder prevenció hasznáról eddig nincsenek adatok.

Antiarrhythmias kezelés

Jól ismert tény, hogy akut myocardialis infarctus után gyakrabban fordulnak elő malignus ritmuszavarok, melyek gyakori okai a postinfarctusos hirtelen halálnak. Ebből adódóan logikusnak tűnt az a korábbi gyakorlat, hogy a postinfarctusos betegeknek a szekunder prevenció során a ventricularis arrhythmia kivédésére profilaktikus antiarrhythmias gyógyszert adjunk (40).

Ez az álláspont a 90-es évek elejéig tartotta magát, amikor is a *CAST I* és *II.* tanulmány igazolta, hogy az empirikusan és tartósan adott Ic és Ia csoportba tartozó antiarrhythmias szerek (flecainid, encainid, moricizin) bár csökkentik a kamrai arrhythmia előfordulási gyakoriságát, de növelik a mortalitást (25, 79). Később egy 18 tanulmányt elemző metaanalízis megállapította, hogy az I. osztálybeli szerek szignifikáns mértékben (21%-kal) növelik a mortalitást a postinfarctusos betegek kezelése során (73). Ezért ma rutinszerűen a szívinfarctust követően antiarrhythmias szer – különösen az I. csoportba tartozó – adása nem ajánlott. Ugyancsak nem javasolt az akut szakban lidocain rutinszerű profilaktikus adása sem, mivel több tanulmány metaanalíziséből kiderült, hogy az iv. lidocain a kamrafibrilláció rizikóját csökkenti, de a fatális asystoliák számát és a mortalitást növeli (53). Hasonlóképpen csalódást okozott a 3121 beteg bevonásával végzett, az orális D-sotalol hatását vizsgáló túlélési tanulmány, a *SWORD* is. A vizsgálatot a szer mortalitást növelő hatása miatt leállították (89).

Biztatóbbak voltak az amiodaronnal szerzett tapasztalatok. A *CASCADE* tanulmányban 228 olyan beteg vett részt, aki kórházon kívül sikeresen túlélte kamrafibrillációt, amelyet nem Q-infarctussal hoztak összefüggésbe. Az amiodaron a konvencionális kezeléssel (procainamid, chinidin, flecainid és kombinációjuk) összehasonlítva szignifikánsan (33%) javította a túlélést a hat éves követés során. A túlélés és a tartós kamrai tachycardia előfordulása, mint kombinált végpont szintén szignifikánsan kedvezőbb volt az amiodaronnal kezelt csoportban (36).

A *BASIS* vizsgálatba olyan betegeket vontak be (312 beteg), akiknek szívinfarctusuk után aszimptomás komplex kamrai arrhythmiajuk volt. Az alacsony dózisú amiodaron (1 g/nap 5 napig, majd 200 mg/nap tartósan) az egy éves mortalitást 55%-kal csökkentette a kezeletlen kontrollcsoportéhoz képest (14).

Egy metaanalízis, mely 1557 postinfarctusos beteg adatait dolgozta fel, 23%-os szignifikáns mortalitáscsökkenést talált az amiodaron szedése mellett placebóval összehasonlítva (73).

A reménykeltő adatok után két nagyobb randomizált tanulmányt végeztek amiodaronnal postinfarctusos betegcsoportban. Az *EMIAT* vizsgálatban 1486, balkamra-diszfunkciójú ($EF < 40\%$) beteg vett részt. Az amiodaron (800 mg/nap 14 napig, 400 mg/nap 14 hétig, majd napi 200 mg folyamatosan adva) az átlagos 21 hónapos követés után az ösztromortalitást nem befolyásolta, ugyanakkor az arrhythmia okozta halál az amiodaronnal kezelt csoportban kevesebb volt (48). A *CAMIAT* tanulmányban részt vevő 1202 postinfarctusos betegnél 24 órás Holter-vizsgálattal gyako-

ri vagy visszatérő kamrai arrhythmákat lehetett kimutatni. Az amiodaron (10 mg/kg/nap telítő dózis 2 hétig, majd napi 400 mg folyamatosan) az 1,8 éves átlagos követési idő után az összmortalitást nem befolyásolta szignifikánsan, a kamrafibrilláció és a ritmuszavarok miatti halálózást viszont csökkentette. Mellékhatások miatt az amiodaronnal kezelt csoportban kétszer annyi betegnél (150 beteg) kellett a kezelést felfüggeszteni, mint a placebocsoportban (82 beteg) (16).

Az implantálható cardioverter defibrillátorok (ICD) szerepe a postinfarctusos betegek antiarrhythmias kezelésében jelenleg még nem teljesen tisztázott, bár az eddigi adatok biztatóak. A MADIT tanulmány 196 olyan beteget vizsgált, akik szívinfartusa 3 héten belül zajlott le, és 35% alatti ejekciós frakciójuk valamint nem tartós kamrai tachycardiájuk volt. Az ICD kezelés az átlagos 27 hónapos követés során szignifikánsan csökkentette a mortalitást (15 halál az ICD-csoportban és 39 halál a konvencionálisan kezelt csoportban) (55). Az AVID vizsgálatba 1016 olyan szívinfartust elszenvedett beteget vontak be, akiknek szimp-tómás vagy életveszélyes kamrai arrhythmájuk volt. Az ICD-kezelés a hagyományos kezeléshez (amiodaron vagy sotalol) képest 39%-kal csökkentette az egyéves, 27%-kal a kétéves, 31%-kal a hároméves halálózást ($p > 0,02$) (76).

Összefoglalva az antiarrhythmias kezeléssel kapcsolatos jelenleg elfogadott álláspontot elmondható, hogy postinfarctusos betegek I. osztálybeli antiarrhythmias szert ne, vagy csak nagy megfontolással (részletes elektrofiziológiai vizsgálat után) kapjanak. A szívinfartus utáni hirtelen halál általános prevenciójára jelenleg egyedül a béta-receptor-blokkolók javasoltak. Az egyéb antiarrhythmias gyógyszerek közül az amiodaron vagy a beültethető cardioverter defibrillátorok alkalmazása elhúzódó kamrai tachycardiák vagy kamrafibrilláció esetén indokolt.

Lipidszintcsökkentő kezelés

A primer prevenció tanulmányok egyértelműen bizonyították a szérumlipidszintek és a coronariabetegeks összefüggését (63). A postinfarctusos betegeken végzett korábbi 8 szekunder prevenció lipidszintcsökkentő tanulmány metaanalízise szerint a nem fatális reinfarctus-rátát a lipidszintcsökkentő gyógyszerek szignifikánsan csökkentik, és a mortalitás is csökkenő tendenciát mutat (42).

Az első, mérföldkőnek számító szekunder prevenció, mortalitás végpontú klinikai vizsgálat a 4S tanulmány volt, amely 4444, bizonyítottan ischaemiás szívbetegeksben (angina vagy korábbi szívinfartus) szenvedő beteget vizsgált. A betegek szérumkoleszterin-szintje a lipidszintcsökkentő terápia kezdetekor 5,5–8 mmol/l volt. Az átlagos 5,4 éves kezelés után a simvastatinnal kezelt betegcsoportban az összmortalitás kockázata 30%-kal, a coronaria eredetű mortalitás kockázata 42%-kal, a revascularisációs igény (PTCA vagy CABG) pedig 37%-kal csökkent (69).

Ezt követően két olyan nagyobb szekunder prevenció lipidszintcsökkentő vizsgálat történt pravastatinnal, mely azt volt hivatott eldönteni, hogy az „átlagos” vagy az alacsony koleszterinszintű ischaemiás szívbetegeksben hogyan befolyásolja a lipidszintcsökkentés az életkilátásokat. A CARE vizsgálatban 4159, korábban (3–20 hónappal) szívinfartuson átesett beteg vett részt, összkoleszterin-szintjük 6,2 mmol/l alatti, az LDL-koleszterin-szintjük 3,0–4,5 mmol/l, trigliceridszintjük pedig 4,0 mmol/l alatti volt. A pravastatin vagy placebo mellé a 4,5 mmol/l felet-

ti LDL-koleszterin-szintű betegeknek cholestiramint is adtak. Az ötéves kezelést követően a pravastatinnal kezelt csoportban az összhálózás 9%-kal, a fatális és nem fatális szívinfartus rizikója 24%-kal, a revascularisációs igény 27%-kal, a stroke-incidencia 31%-kal volt alacsonyabb a placebocsoporthoz képest. A tanulmányban a nők és a rosszabb balkamra-funkciójú betegek esetén a pravastatin jelentősebben csökkentette a szívinfartus és stroke kockázatát. A 4S tanulmánnyal ellentétben a CARE vizsgálatban a szívinfartus kockázata összefüggést mutatott a kezdeti LDL-koleszterin-szinttel. A legmagasabb (3,9 mmol/l feletti) LDL-koleszterin-szintű alcsoportban a szívinfartus relatív kockázata 35%-kal, a 3,2–3,9 mmol/l közötti betegcsoportban 26%-kal csökkent, míg a 3,2 mmol/l alatti LDL-érték esetén nem volt különbség a pravastatint és placebo szedő csoport között. Ez az eredmény azt sugallja, hogy az alacsonyabb LDL-értékeknél a lipidszintcsökkentő kezelésnek kevesebb haszna van a coronariabetegeks másodlagos megelőzésében (68).

A kérdés vizsgálatára indították a LIPID tanulmányt, melyben 9014 olyan beteg vett részt, akiknek anamnézisben szívinfartus vagy instabil angina szerepelt. A betegek összkoleszterinszintje 4,0–7,0 mmol/l között volt. Az ötéves kezelést követően a pravastatinnal kezelt csoportban az összmortalitás 23%-kal, a coronariamortalitás 24%-kal, a stroke-incidencia 20%-kal csökkent a placebocsoporthoz képest. Azoknál a betegeknél, akiknél az összkoleszterinszint 6,4 mmol/l alatt volt, a kombinált végpont szignifikánsan csökkent (84).

A fibrátok közül a gemfibrosillal végzett VA-HIT vizsgálatban 2531 alacsony HDL-koleszterin-szintű koszorúér-beteg vett részt, akiknél az átlagosan 5 évig tartó kezelés a nem fatális szívinfartus és a coronariahálózás kombinált végpontját 22%-kal csökkentette a placebocsoporthoz képest ($p = 0,006$) (67).

Fontos adatok születtek az oxfordi kutatók által végzett HPS tanulmányban, amelyben 20 536 nagy rizikójú beteg (koszorúér- vagy egyéb érbetegség, diabetes mellitus) vett részt, akiknek az összkoleszterinszintje 3,5 mmol/l feletti volt. A napi 40 mg simvastatin az összmortalitást szignifikánsan csökkentette a placebocsoporthoz képest (12,9% vs: 14,7%), elsősorban a koszorúér-hálózás erősen szignifikáns csökkentése következtében (5,7%, vs. 6,9%). Az LDL-koleszterin-szint átlagosan 1,5 mmol/l mértékű csökkentésével ebben a nagy rizikójú populációban a szívinfartus és a stroke rizikóját, valamint a revascularisatio szükségességét kb 1/3-dal lehetett csökkenteni (39).

A lipidszintcsökkentő gyógyszeres kezeléssel kapcsolatban a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok alapján azt mondhatjuk, hogy ischaemiás szívbetegeks fennállása esetén agresszív lipidszintcsökkentő kezelés szükséges, az LDL-koleszterin-szint meglehetősen széles tartományában. A jelenleg javasolt terápiás LDL-koleszterin-célérték az ajánlások szerint 2,6 ill. 3 mmol/l (30, 91). A postinfarctusos lipidszintcsökkentő (statin) tanulmányok adatait a 3. táblázat tartalmazza.

Következtetések

A postinfarctusos betegek szekunder prevenciójában alkalmazott gyógyszeres kezelés mai gyakorlata a nagy randomizált klinikai vizsgálatok eredményei

3. táblázat: Akut myocardialis infarctus utáni lipidszintcsökkentővel (statin) végzett tanulmányok

Tanulmány	Gyógyszer dózis	Betegek száma (előző AMI%)	Kezelés időtartama (év)	LDL-koleszterin-szint csökkenése (%)	Összhalálozás csökkenése (%)	Coronariahalálozás csökkenése (%)
4S	simvastatin 20 mg (63%), 40 mg (37%)	4444 (79)	5,4	35	30	42
CARE	pravastatin 40 mg	4159 (100)	5	32	9	20
LIPID	pravastatin 40 mg	9014 (64)	6,1	25	22	24

alapján alakult ki. Ezek szerint az egyes gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatban jelenleg a következők foglalhatók össze.

Aszpirin: minden betegnek javasolt adni, ha nincs kontraindikáció. A kezelést a szívinfarctus akut szakában kell elkezdeni, és legalább egy-két évig, vagy az élet végéig javasolt folytatni. Az ajánlott dózis 75–325 mg/nap.

Anticoagulánsok: szövődménymentes infarctus esetén adásuk nem indokolt. Thromboembolia veszélyének kitett, szelektált betegcsoportban (anterior Q-infarctus, súlyos balkamra-diszfunkció (EF < 35%), szívelégtelenség, bal kamrai thrombus) legalább 3 hónapig, illetve a rizikó további fennállásától függően tartósan folytatni kell a kezelést. Szintén tartós anticoaguláns kezelés javasolt pitvarfibrilláció, előzetes embolisatio és az aszpirin kontraindikációjának fennállása esetén. Az INR-érték 2–3 között legyen.

Béta-receptor-blokkoló: minden betegnek javasolt adni, ha nincs kontraindikáció (súlyosabb, tünetet okozó bradycardia, vezetési zavar, asthma bronchiale), az akut szakban elkezdve, és legalább 2 évig vagy az élet végéig folytatva a kezelést.

ACE-gátló kezelés: minden betegnek javasolt az akut tünetek jelentkezése utáni első 24 órában kezdve, az AMI standard kezelése (thrombolysis, aszpirin, nitrát, béta-receptor-blokkoló) mellett. A kezelést kis dózissal kell kezdeni és az adagot lehetőleg a nagy klinikai tanulmányokban alkalmazott céldózisig kell feltitralni. Jó balkamra-funkció esetén a kezelés javasolt időtartama 6 hét, balkamra-diszfunkció esetén tartós kezelés javasolt.

Nitrátok: Az akut szakban iv. nitroglicerinnel adása javasolt. Tartós nitrátterápia szekunder prevencióra nem alkalmas.

Kalcium-antagonisták: Rövid hatású dihidropiridin (nifedipin) nem ajánlottak. Diltiazem és verapamil jó balkamra-funkció esetén minden olyan postinfarctusos betegnek ajánlott, ahol a béta-receptor-blokkoló kontraindikált.

Antiarrhythmias kezelés: Rutinszerűen antiarrhythmias szer adása a postinfarctusos periódusban nem javasolt. Szükség esetén lehetőleg III. csoportbeli antiarrhythmias szert (amiodaron) adjunk. I. csoportbeli szerek csak nagy megfontolással, megfelelő kivizsgálás után adhatók.

Lipidszintcsökkentő kezelés: minden postinfarctusos betegnek agresszív lipidszintcsökkentő kezelés javasolt már mérsékelt hypercholesterinaemia esetén is, ha a diéta eredménytelen (szérum-LDL-koleszterin-szint > 3,5 mmol/l). A túlélés javítására az eddigi adatok szerint csak a statinok alkalmasak (a legtöbb

kedvező adat a simvastatinnal áll rendelkezésre). A jelenleg javasolt terápiás LDL-koleszterin-célérték 2,6, ill. 3 mmol/l.

IRODALOM: 1. Åberg, A., Bergström, R., Johansson, S. és mtsai: Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br. Heart J.*, 1983, 49, 416-422. – 2. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group: Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction. Systematic overview of individual data from 100.000 patients in randomized trials. *Circulation*, 1998, 97, 2202-2212. – 3. American College of Cardiology, American Heart Association: Guidelines for the management of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 28, 1328-1419. – 4. Amrosioni, E., Borghi, C., Magnani, B. – for the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators: The effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 80-85. – 5. Anand, S. S., Yusuf, S.: Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA*, 1999, 282, 2058-2067. – 6. Antiplatelet Trialists Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*, 1994, 308, 81-106. – 7. ASPECT Research Group (Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis): Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet*, 1994, 343, 499-503. – 8. Australian and Swedish Pindolol Study Group: The effect of pindolol in the two years mortality after complicated myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1983, 4, 367-375. – 9. Berlin, J. A., Colditz, G. A.: A metaanalysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am. J. Epidemiol.*, 1990, 132, 612-628. – 10. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. *JAMA*, 1982, 247, 1707-1714. – 11. Boden, W. E., van Gilst, W. H., Scheldewaert, R. G. és mtsai: Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis. *Lancet*, 2000, 355, 1751-1756. – 12. Boissel, J. P., Leirozovicz, A., Picolet, H. és mtsai: Efficacy of Acebutolol after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 66, 24C-31C. – 13. Breddin, K. Loew, D., Lechner, K. és mtsai: The German-Austrian Aspirin Trial: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. *Circulation*, 1980, 62 (Suppl V), 63-71. – 14. Burkhart, F., Pfisterer, M., Kiowski, W. és mtsai: Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Anti-arrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1990, 16, 1711-1718. – 15. Burr, M. L., Fehily, A. M., Gilbert, J. F. és mtsai: The effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial infarction: diet and reinfarction trial. *Lancet*, 1989, ii, 757-781. – 16. Cairns, J. A., Connolly, S. J., Roberts, R. és mtsai: Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet*, 1997, 349, 675-682. – 17. Cairns, J. A.: Oral anticoagulants or aspirin after myocardial infarction? *Lancet*, 1994, 343, 497-498. – 18. CAPRI Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clo-

pidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (Caprie). *Lancet*, 1996, 348, 1329-1339. – 19. *Chinese Cardiac Study Collaborative Group*: Oral Captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet*, 1995, 345, 686-687. – 20. Cleland, J. G. P.: ACE inhibitors for myocardial infarction: how should they be used. *Eur. Heart J.*, 1995, 16, 153-159. – 21. Conti, C. R.: Nitrate therapy for ischaemic heart disease. *Eur. Heart J.*, 1985, 6 (Suppl A), 3-11. – 22. *Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators*: Randomised double-blind trial of fixed-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet*, 1997, 350, 389-396. – 23. de Lorgeil, M., Salen, P., Martin, J. L. és mtsai: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 1999, 99, 779-785. – 24. Dobson, A. J., Alexander, H. M., Heller, R. F. és mtsai: How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? *J. Clin. Epidemiol.*, 1991, 44, 1247-1253. – 25. Echt, D. S., Liebson, P. R., Mitchell, C. G. és mtsai: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 781-788. – 26. Ertl, G., Kloner, R. A., Alexander, R. W., Braunwald, E.: Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation*, 1982, 65, 40-48. – 27. *EURO-ASPIRE Study Group*: EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principal results. *Eur. Heart J.*, 1997, 18, 1569-1582. – 28. *EURO-ASPIRE II Study Group*: Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 554-572. – 29. *European Infarction Study Group (EIS)*: A secondary prevention study with slow release oxprenolol after myocardial infarction: morbidity and mortality. *Eur. Heart J.*, 1984, 5, 189-202. – 30. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 2486-2497. – 31. Foy, S. B., Crozier, I. G., Turner, J. G. és mtsai: Comparison of enalapril versus captopril of left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the PRACTICAL study). *Am. J. Cardiol.*, 1994, 73, 1180-1186. – 32. Freemantle, N., Cleland, J., Young, P., Mason, J. és mtsai: Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999, 318, 1730-1737. – 33. Gibson, R. és mtsai: Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q wave myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 423-429. – 34. Gomma, A. H., Fox, K. M.: on behalf of the EUROPA Investigators. *Cardiovasc. Drugs. Ther.*, 2001, 15, 169-179. – 35. Gouldbourt, U. és mtsai for the SPRINT Study Group: Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 study. *Arch. Intern. Med.*, 1993, 153, 345-352. – 36. Greene, H. L.: The CASCADE Study: randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle. *Am. J. Cardiol.*, 1993, 72, 70F-74F. – 37. *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico, GISSI-3*: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*, 1994, 343, 1115-1122. – 38. Hall, A. S., Murray, G. D., Ball, S. G. on behalf of AIREX study investigators: Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Lancet*, 1997, 349, 1493-1497. – 39. *Heart Protection Study Collaborative Group*: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 7-22. – 40. Hine, L. K., Laird, N. M., Hewitt, P. és mtsai: Meta-analysis of empirical long-term antiarrhythmic therapy after myocardial infarction. *JAMA*, 1989, 262, 3037. – 41. Hjalmarson, A., Herlitz, H., Malek, I. és mtsai: Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomized trial. *Lancet*, 1981, ii, 823-827. – 41/a.: Hjalmarson, A., Jánosi, A., Ghali, J. K., Czoriga, I., Klibaner, M., Wikstrand, J.: Metoprolol CR/XL in post-myocardial infarction patients with chronic heart failure. Experiences from MERIT-HF. *Eur. J. Heart Failure*, 2002, 1, 6. – 42. Holme, I.: Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomized trials: use of meta analysis. *Br. Heart J.*, 1993, 69, S42-S47. – 43. *ISIS-1 Collaborative*

Group: Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet*, 1986, ii, 57-66. – 44. *ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group*: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither in 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2. *Lancet*, 1988, ii, 349-360. – 45. *ISIS-4 Collaborative Group*: ISIS-4: a randomised trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1995, 345, 669-685. – 46. Jugdutt, B. I., Warnica, J. W.: Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications: effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation*, 1988, 78, 906-919. Erratum, *Circulation*, 1989, 79, 1151. – 47. Jugdutt, B. I.: Prevention of ventricular remodelling post myocardial infarction: timing and duration of therapy. *Can. J. Cardiol.*, 1993, 9, 103-114. – 48. Julian, D. G., Camm, A. J., Frangin, G. és mtsai: Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet*, 1997, 349, 667-674. – 49. Julian, D. G., Chamberlain, D. A., Pocock, S. J. for the AFTER Study Group: A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction. *Br. Med. J.*, 1996, 313, 1429-1431. – 50. Kingma, J. H., van Gilst, W. H., Peels, C. H. és mtsai for the CATS investigators: Acute intervention with captopril during thrombolysis in patients with first anterior myocardial infarction. Results from the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). *Eur. Heart J.*, 1994, 15, 898-907. – 51. Kober, L., Torp-Pedersen, C., Carlsen, J. E. és mtsai for the TRACE Study Group: A clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitortrandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 1670-1976. – 52. Liang, C. S., Gavras, H., Black, J. és mtsai: Renin-angiotensin system inhibition in acute myocardial infarction in dogs. Effects on systemic hemodynamics, myocardial blood flow, segmental myocardial function and infarct size. *Circulation*, 1982, 66, 1249-1255. – 53. MacMahon, S. és mtsai: Effects of prophylactic lidocaine in suspected acute myocardial infarction. An overview of results from the randomized, controlled trials. *JAMA* 1988, 260:1910-1916. – 54. Meijer, A., Verheugt, F. W. A., Werter, C. J. P. J. és mtsai: Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischaemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study: results of the APRICOT Study. *Circulation*, 1993, 87, 1524-1530. – 55. Modd, S. J., Hall, W. J., Cannon, D. S. és mtsai: Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1933-1940. – 56. O'Connor, G. T., Buring, J. E., Yusuf, S. és mtsai: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*, 1989, 80, 234-244. – 57. Oldridge, N. B., Guyatt, G. H., Fisher, M. S. és mtsai: Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA*, 1988, 260, 945-950. – 58. Olsson, G., Rernquist, N., Sjögren, A. és mtsai: Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1985, 5, 1428-1437. – 59. Pedersen, T. R. for Norwegian Multicenter Study Group: Six-year follow-up of the Norwegian multicenter study on timolol after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 1055-1058. – 60. Pfeffer, M. A., Braunwald, E., Moyé, L. A. és mtsai: On behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 669-677. – 61. Pfeffer, M. A., Domanski, M., Rosenberg, Y. és mtsai: Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). *Am. J. Cardiol.*, 1998, 88, 25H-30H. – 62. Pfeffer, M. A., Greaves, S. C., Arnold, M. O. és mtsai for the HEART Trial Investigators: Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The Healing and Early Afterload Reducing Therapy Trial. *Circulation*, 1997, 95, 2643-2651. – 63. *Primary prevention of the atherosclerotic disease: InterSociety Commission for Heart Disease Resources* (abstract). *Circulation*, 1970, 42, 55-95. – 64. Rengo, F., Carbonin, P., Pahor, M. és mtsai: A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS). *Am. J. Cardiol.*, 1996, 77, 365-369. – 65. *Report of Sixty Plus Reinfarction*

Study Research Group: A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet*, 1980, *ii*, 989-994. – 66. *Robert, R., Rogers, W. J., Mielles, H. S. és mtsai for TIMI Investigators*: Immediate versus deferred betablockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*, 1991, *83*, 422-437. – 67. *Rubins, H. B., Robins, S. J., Collins, D. és mtsai*: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial*. *Study Group*. *N. Eng. J. Med.*, 1999, *341*, 410-418. – 68. *Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A. és mtsai*: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N. Engl. J. Med.*, 1996, *335*, 1001-1009. – 69. *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group*: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, *344*, 1383-1389. – 70. *Singh, R. B., Rastogi, S. S., Verma, T. és mtsai*: Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with acute myocardial infarction: results of one year follow-up. *Br. Med. J.*, 1992, *304*, 1015-1019. – 71. *Smith, P., Arnesen, H., Holme, I. és mtsai*: The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1990, *323*, 147-151. – 72. *Swedberg, K., Held, P., Kjeksus, J. és mtsai on behalf of the CONSENSUS II Study Group*: Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction: result of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II. *N. Engl. J. Med.*, 1992, *327*, 678-684. – 73. *Teo, K. K., Yusuf, S., Furberg, C. D.*: Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction: an overview of results from randomized controlled trials. *JAMA*, 1993, *270*, 1589-1595. – 74. *The Israeli Sprint Study Group*: Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT). A randomized intervention trial of Nifedipine in patients with acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1988, *9*, 354-364. – 75. *The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators*: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*, 1993, *342*, 821-828. – 76. *The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators*: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N. Eng. J. Med.*, 1997, *337*, 1576-1583. – 77. *The Beta-Blocker Pooling Research Group*: The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur. Heart J.*, 1988, *9*, 8-16. – 78. *The Capricorn Investigators*: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 2001, *357*, 1385-1390. – 79. *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators*: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on

survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1992, *327*, 227-233. – 80. *The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction*: Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1984, *5*, 516-528. – 81. *The EPSIM Research Group*: A controlled comparison of aspirin and oral anticoagulants in prevention of death after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1982, *307*, 702-709. – 82. *The ESPRIM Trial*: Short-term treatment of acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1988, *i*, 1088-1092. – 83. *The HOPE Investigators*: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.*, 2000, *342*, 145-153. – 84. *The LIPID study (Long-term Intervention with Pravastatin in ischaemic Disease)*: Presented at the Congress of the American College of Cardiology in Atlanta 29.3.1998, 1.4.1998. – 85. *The Miami Trial Research Group*: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. *Eur. Heart J.*, 1985, *6*, 199-226. – 86. *The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group*: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1988, *319*, 385-392. – 87. *The Norwegian Multicenter Study Group*: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 1981, *304*, 801-807. – 88. *Torp-Pedersen, C., Kober, L.*: Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *TRACE Study Group*. *Trandolapril Cardiac Evaluation*. *Lancet*, 1999, *354*, (9172), 9-12. – 89. *Waldo, A. L., Camm, A. J., de Ruyter, H. és mtsai*: Survival with oral d-sotalol in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: rationale, design, and methods (the SWORD trial). *Am. J. Cardiol.*, 1995, *75*, 1023-1027. – 90. *Wilcox, R. G., Hampton, J. R., Banks, D. C. és mtsai*: Trial of Early Nifedipine in Acute Myocardial Infarction: the TRENT study. *BMJ*, 1986, *293*, 1204-1208. – 91. *Wood, D., Backer, D. G., Faergeman, O. és mtsai*: On behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur. Heart J.*, 1998, *19*, 1434-1503. – 92. *Yusuf, S., Collins, R., MacMahon, S. és mtsai*: Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1988, *i*, 1088-1092. – 93. *Yusuf, S., Held, P., Furberg, C. és mtsai*: Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish verapamil trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am. J. Cardiol.*, 1991, *67*, 1295-1297. – 94. *Yusuf, S., Lessen, J., Jha, P. és mtsai*: Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: An update of randomly allocated, controlled trials. *J. Hypertens* 1993, *11* (Suppl 4), S61-S73

(Czuriga István dr., Debrecen, Pf.: 1. 4004
e-mail: iczuriga@jaguar.dote.hu)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig

térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

Rizikócsökkenés*

32%
 $p < 0,05$

37%
 $p < 0,001$

Hospitalizáció¹

Szívelégtelenség²

Szívinfarktus³

Mortalitás⁴

27%
 $p = 0,002$

31%
 $p = 0,001$

Renitec[®]

(enalapril maleát, MSD)

Bizonyított kardioprotektív hatás¹⁻⁶

* Az eredmények a következő betegpopulációkra vonatkoznak: **hospitalizáció**: hipertóniás, balkamra-diszfunkciós betegek (SOLVD vizsgálat alcsoportja, $n=1917$)¹; **szívelégtelenség kialakulása**: balkamra-diszfunkció szívelégtelenség nélkül (SOLVD prevenció ág, $n=4228$)²; **szívinfarktus**: balkamra-diszfunkció hipertóniás anamnézis nélkül (SOLVD alcsoportja, $n=4145$)³; **mortalitás**: súlyos szívelégtelenség (CONSENSUS vizsgálat, $n=253$)⁴. A hospitalizáció 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 KFT.*
1126 Budapest,
Tartsay V. u. 14.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8288

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 cukorbetegség korszerű fogászati gondozásához, ellátásához nélkülözhetetlen ismeretről. A kóros állapotok bemutatásán kívül a megelőzés lehetőségeire is felhívja a figyelmet.

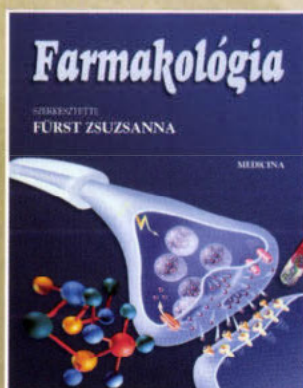
A színes ábrákkal gazdagon illusztrált könyv nemcsak a diabeteses betegeket gondozó fogorvosok számára ajánlható, de a diabetológia iránt érdeklődők és a diabetológus szakorvosok figyelméről is számot tarthat.

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

A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve Szerkesztette: Leővey András

E hiánypótló könyv átfogó képet nyújt mindazon ismeretekről és körképekről, melyek a korszerű endokrinológia, valamint a legfontosabb anyagcsere-betegségek megértéséhez nélkülözhetetlenek. Az elméleti alapokra építkezve tárgyalja a neuroendokrin szerveződést, az életteni és genetikai tényezők szerepét, valamint az in vitro és a képkötő diagnosztika újabb, fontos ismérveit követnek. Ez a felépítése követi 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: Füst 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 gyógyszer-tan az orvosi curriculum preklínikai alapo-zó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, életteni, 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, gyógyszerész) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www.medicina-kiado.hu

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

A génterápia lehetőségei a sportsebészetben

Berkes István dr.¹, Harbula Ildikó dr.¹, Kynsburg Ákos dr.¹ és Falus András dr.²

Országos Sportegészségügyi Intézet, Budapest (főigazgató: Berkes István dr.)¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest (igazgató: Falus András dr.)²

A génterápia alkalmazása a sportorvoslásban kezdeti szakaszánál tart, de jelentős lehetőségeket rejt magában olyan új módszerként, mely segítheti a sport-sérülések klinikai kezelését. Izom-, porc-, meniscus-, in-, szalagsérülések gyógyulásának elindításában és serkentésében lehet szerepe a jövőben. Számos növekedési faktort és citokint azonosítottak, melyek fontos mediátorai a gyógyulási folyamatnak. Ezek a molekulák ígéretesek a sportsérülések kezelésében, de klinikai alkalmazásuk a célsejtekbe juttatás problémája miatt még megoldatlan. A géntranszfer használható eljárás lehet ebből a célból. Ezen a területen a génterápia működése a lokális biológiai hatóanyag-szállító rendszerekhez hasonló. Több tanulmány számol be a markergének synoviumhoz, chondrocytákhoz, meniscus fibrochondrocytákhoz, tenocytákhoz, szalag fibroblastjaihoz szállításának lehetőségéről, mely az eljárás sikere miatt optimizmusra ad okot.

Kulcsszavak: sportsérülések, génterápia, géntranszfer, növekedési faktorok

Gene therapy in sports medicine. The application of gene therapy to sports medicine is in its infancy, but it holds much promise as a novel procedure to improve the clinical management of sports injuries. Gene therapy will be particularly useful in initiating and accelerating the repair of cartilage, meniscus, tendon, and ligament. Several growth factors and other cytokines have been identified as important mediators of a successful healing process. Such molecules have promise as novel agents for the treatment of sports injuries, but there is presently no clinically useful way to deliver them. Gene transfer may be used to serve this purpose. Gene therapy functions as a type of local biological drug delivery system. Recent studies have shown the feasibility of transferring marker genes to synovium, chondrocytes, meniscal fibrochondrocytes, tenocytes and ligamentary fibroblasts, prompting optimism about the eventual success of this approach.

Key words: sports injuries, gene therapy, gene transfer, growth factors

A mozgatószervrendszer szöveteinek gyógyulási kapacitása általában limitált. Bizonyos sérülések, mint például a porckárosodás, az instabilitással járó szalagsérülések, az izomzat egyensúlyát megbontó izomsérülések vagy a részleges meniscuseltávolítás is olyan súlyosan károsítja az ízület integritását, hogy gyakran arthroticus elváltozások alakulnak ki. A szegényes vérellátás, az alacsony sejturnover és a szövetek magas fokú strukturáltsága magyarázza a hosszan tartó gyógyulási folyamatot, a durva, diszfunkciós heg vagy szövethiány kialakulását.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: bFGF = basic fibroblast growth factor (bázikus fibroblastnövekedési faktor); BMPs = bone morphogenetic proteins (csontmorfogenetikus proteín); DMD = Duchenne muscular dystrophy (Duchenne-féle izomdystrophia); EGF = epidermal growth factor (epidermalis növekedési faktor); HVJ = hemagglutinating virus of Japan (japán haemagglutináló vírus); HGF = hepatocyte growth factor (hepatocita növekedési faktor); IGF-1 = insulin-like growth factor (inzulinszerű növekedési faktor); IRAP = interleukin-1 receptor antagonist protein (interleukin-1 receptor antagonist fehérje); MSC = mesenchymal stem cell (mesenchymalis őssejt); PDGF = platelet-derived growth factor (thrombocita eredetű növekedési faktor); RA = rheumatoid arthritis; TGF- β = transforming growth factor β (transzformáló növekedési faktor- β)

A génterápia olyan eljárás, mellyel a funkcionáló gént a humán sejtbe juttatva a genetikai hiba kijavítható, vagy új funkciót hozva létre, terápiás hatás érhető el. Ezeknek az új módszereknek a fejlődésével a sportsebészetben új kezelési lehetőségek válnak elérhetővé (3).

A közlemény célja a génterápia egyes módszereinek ismertetése és a mozgatószervrendszer szöveteinek gyógyulásával kapcsolatos alkalmazási lehetőségeinek bemutatása.

A génterápia a molekuláris medicina új ága, amely minden bizonnyal nagy befolyással lesz az orvostudomány jövőjére (1). A génterápiás eljárásokat elsőként olyan, génszinten is meghatározott betegségek gyógyításában próbálták alkalmazni, mint például a haemophilia és a Duchenne-féle izomdystrophia (DMD). Ez a technológia azonban használható lehet a mozgatószervrendszer szerzett betegségeinek kezelésére is (7, 8, 9).

A génterápiának két formája ismeretes, egyrészt az embrionális, másrészt a szomatikus sejtek génkezelése. Az embrionális sejtek génterápiája technikai komplexitása, illetve etikai okok miatt nagymértékben korlátozott és vitatott. A szomatikus sejtek génkezelése azonban, mely kizárólag a kezelt egyén számára előnyös és nem örökíthető át a következő generációra, nagy érdeklődést keltett a tudományos körökben.

Módszertanilag *ex vivo* (*in vitro*) és *in vivo* technikákat különböztetünk meg. *Ex vivo* génterápián a célsejtek izolálását, *in vitro* genetikai módosítását és a sejtek reimplantációját értjük, az *in vivo* génterápia pedig a vektorok általi géntranszfer. A vektorok nonvirális csoportjában leggyakrabban liposzómát használnak. A virális vektorok hatékonysága jelentősebb, de lehetséges fertőzőképességük miatt használatuk óvatosságot igényel.

Általánosan elfogadott vélemény bizonyos celluláris faktorok, mint például a citokinek és a növekedési faktorok kulcsszerepe a sikeres gyógyulásban. Ezek a faktorok szabályozzák a kemotaxist, az angiogenezist és a mitogenezist, egyúttal beindítják a celluláris differenciációt, mátrixszintézist és a mátrixremodellinget (12).

A géntranszfer fokozni tudja bizonyos sportsérülések (lásd később) után a gyógyulási folyamatot, facilitálva a celluláris faktorok lokális produkcióját a gyógyulási területen. A genetikai hatóanyag célsejtbe juttatása céljából specifikus szállítószisztémákat fejlesztettek ki (2, 4), a vektorok töltik be a celluláris felvételtel a carrier szerepet.

A sportsebészetben komoly problémát jelentenek az izomsérülések, amelyek a leggyakoribb sportsérülések közé tartoznak. Különböző mechanizmussal jönnek létre, a direkt traumától (laceratio, contusio, szakadás) az ischaemiához és neurológiai diszfunkcióhoz kapcsolódó indirekt sérülésekig.

Ezek a sérülések természetesen rendelkeznek bizonyos gyógyulási képességgel, de gyakran csak részleges funkcionális gyógyulás érhető el. A sérült izom általában a vázizmokra jellemző degenerációs és regenerációs folyamaton megy keresztül. Ismeretes azonban, hogy abban az esetben is, amikor az izom a sérülés után megtartotta regenerációs képességét, a gyógyulás hosszú időt vett igénybe és időnként csak részleges izomgyógyulás következett be. Feltehető, hogy az izomsérülések gyógyításában az izomsejt növekedésének és regenerációjának fokozása előnyös lenne.

Az izomsejtek miogenetikus képességének *in vitro* növelésére alkalmas faktorok meghatározása megnyithatja a lehetőséget annak, hogy specifikus növekedési faktorokat a sérült izmokhoz juttatva fokozzuk az izomregenerációt, javítva ezáltal az izomgyógyulást. Vizsgálják a különböző géntranszferrendszereket (direkt és *ex vivo* géntranszfer), melyek az adekvát növekedési faktorok szállítására képesek, és ezáltal javítják az izomregenerációt, felgyorsítják az izomgyógyulást laceratio, contusio és szakadás után (6, 9, 12).

A szalagsérüléseket követő gyógyulás vizsgálatakor az epidermalis növekedési faktort (EGF) azonosították (13), mint lehetséges mitotikus faktort nyúl elülső keresztszalag és mediális oldalszalagjának fibroblastjaira. A transzformáló növekedési faktor- β -val (TGF- β) kapcsolatosan pedig azt találták, hogy a fibroblastokra kifejtett hatás által fokozza a kollagénszintézist. Kimutatták továbbá, hogy a thrombocytából eredő növekedési faktor (PDGF) és a TGF- β (lokálisan alkalmazva elősegíti a patkány medialis oldalszalagjának természetes gyógyulását (5, 13).

Állatkísérletekben LacZ riporter gént használva vizsgálják a géntranszfert az inakhoz és a szalagokhoz (5, 8). Ezekben a kísérletekben direkt és *ex vivo* génszállítási stratégiákat, valamint lokális hordozót és arteriális szállítást tanulmányoztak. A patellaínban 6–8 hetes periódus alatt észleltek génexpressziót adenovírus, retrovírus és japán hemagglutináló vírus (HVJ) vektorként való felhasználása esetén (5, 11).

Azok a különböző növekedési faktorok, melyek befolyásolják a porcmetabolizmust és a chondrociták differenciálódását, eredményesebbé tehetik a gyógyulási folyamatot. Ilyen jellegű képessége van a TGF- β -nak, az inzulinszerű növekedési faktor-1-nek (IGF-1) és a bázikus fibroblastnövekedési faktornak (bFGF), melyek különböző állatfajokban fokozzák a proteoglikán szintézist (11).

Számos csontmorfologenetikus protein (BMPs) szintén stimulálja emberi chondrocyta-kultúrákban a proteoglikánok és a II. típusú kollagén szintézist. Kang és mtsai (1997) nemrégiben publikálták eredményeiket chondrocytákba történt sikeres génátvitelről (10).

A meniscus gyógyulását fokozó növekedési faktorok, mint például a TGF- β , PDGF és hepatocita növekedési faktorról (HGF) kimutatták, hogy *in vitro* stimulálják a meniscussejtek proliferációját. *In vivo* géntranszferrel nyúl meniscusába adenovírust juttatva, a riporter gén (LacZ) expressziója legalább 3 hétig fennmarad (11).

A génterápia már a klinikumban is teret nyert. Emberi rheumatoid arthritis (RA) kezelésében a synoviocyták géntranszferét végezték el (2). Az első humán géntranszfer beavatkozás a Pittsburghi Egyetemen történt. Súlyos RA-ben szenvedő páciensekben a synoviocyták működését próbálták befolyásolni az interleukin-1-receptor-antagonista protein (IRAP) gén bejuttatásával (4).

Összefoglalás és következtetések

A génterápia egy új kezelési eljárás távlatait nyitja meg különféle, potenciális alkalmazási lehetőségekkel az orvostudomány minden területén. A jelenleg még csak kibontakozóban levő tudományág máris számos kísérlet tárgyát képezi. A sportsebészettel kapcsolatos eddigi tanulmányok kizárólag állatkísérletek voltak, és legtöbbször a riporter géneket használták fel, leginkább az *E. coli* LacZ génjét. Jelenleg a génterápia egyik problémája a transzformált sejtek génexpressziójának limitált ideje és a génexpresszió szabályozásával kapcsolatos hiányos ismeretek.

A szalag pótlására használt autológ íngraftban például a génexpresszió 6 héten keresztül figyelhető meg. Ez a módszer még ezzel a limitált idejű génexpresszióval is nagyon ígéretesnek tűnik a sportorvoslás szempontjából. Az akut sérülések kezelésében ez akár előnyt is jelenthet, mert nem szükséges a hosszú távú génexpresszió. A porc, meniscus, ín, szalagok és izmok géntranszferének eddigi eredmé-

neyi bízthatóak a sportsérülések közeli jövőbeli kezelése szempontjából (6).

A távolabbi jövőben lehetőség nyílt a mesenchymalis, esetleg köldökszínórvérből származó őssejtekből történő szövettenyésztés és a géntranszfer-technikák érdekes ötvözésére. A csontvelőből vagy a crista ileiből nyert aspirátumban hozzávetőlegesen minden 40 000. sejt pluripotens mesenchymalis őssejt (angol nyelvű irodalomból vett rövidítéssel MSC, azaz „mesenchymal stem cell”), mely megfelelő körülmények között meghatározott szövetekké differenciálható. A megfelelő beültetési technikák kifejlesztése, és a géntranszfer további fejlődése megengedi bonyolultabb, a gének mellett szabályozó szekvenciákat tartalmazó genetikai információknak a célsejt genomjának megfelelő pontjára történő beültetését. Ezáltal olyan szövettenyésztetek állnak rendelkezésünkre, melyek az eredeti szövettel azonos szerkezeti és funkcionális tulajdonságokkal rendelkeznek, de sérülés esetén annál jobb regenerációs potenciáljuk lehet. Ily módon akár az is elképzelhető, hogy – genotípusa alapján meghatározhatóan – rosszabb gyógyulási hajlamú kötő- és támasztószövetekkel rendelkező sportolók számára szövetbankok tároljanak ilyen előre elkészített szöveteket, melyek sérülés esetén azonnal implantálhatóak lennének (14).

IRODALOM: 1. Anderson W. F.: Human gene therapy. Science, 1992, 256, 808-813. – 2. Bandara, G., Robbins, P. D., Georgescu, H. I. és mtsai: Gene transfer to synovocytes: prospects for Gene treatment of arthritis. DNA and Cell Biology, 1992, 11, 227-231. – 3.

Evans, C. H., Robbins P. D.: Possible orthopaedic applications of gene therapy. J. Bone Joint Surg., 1995, 77A, 1103-1114. – 4. Evans, C. H., Robbins, P. D., Ghivizzani, S. C. és mtsai: Clinical trial to assess the safety, feasibility, and efficacy of transferring a potentially anti-arthritis cytokine gene to human joints with rheumatoid arthritis. Human Gene Therapy, 1996, 7, 1261-1280. – 5. Evans, C. H., Bandara, G., Robbins, P. D. és mtsai: Gene therapy for ligament healing. In The anterior cruciate ligament: Current and Future Concepts. Szerk.: Jackson, D. W. és mtsai. New York, Raven Press Ltd. 1993. – 6. Freddie, H., Fu, M. D., Hans, D. és mtsai: Gene therapy in orthopaedic sports medicine. Gene therapy and tissue engineering in orthopedic and sports medicine. Birkhäuser Boston, 2000, 3-11. – 7. Huard, J., Lochmüller, H., Acsadi, G. és mtsai: Differential short-term transduction efficiency of adult versus newborn mouse tissue by adenoviral recombinants. Experimental and Molecular Pathology, 1995, 62, 131-143. – 8. Huard, J., Akkari, G., Watkins, S. C. és mtsai: Lac Z gene transfer to skeletal muscle using a replication-defective herpes simplex virus type 1 mutant vector. Human Gene Therapy, 1997, 8, 439-452. – 9. Huard, J., Acsadi, G., Jani, A. és mtsai: Gene transfer into skeletal muscles by isogenic myoblasts. Human Gene Therapy, 1994, 5, 949-958. – 10. Kang, R., Marui, T., Ghivizzani, S. C. és mtsai: Ex vivo gene transfer to chondrocytes in full-thickness articular cartilage defects: a feasibility study. Osteoarthritis and Cartilage, 1997, 5, 139-143. – 11. Lamsam, C., Fu, F. H., Robbins, P. D. és mtsai: Gene therapy in sports medicine. Sports. Med., 1998, 25, 73-77. – 12. Menetrey, J., Kasemkijwattana, C., Day, C. S. és mtsai: Growth factors improve muscle healing in vivo. J. Bone Joint Surg., 2000, 82B, 131-137. – 13. Schmidt, C. C., Georgescu, H. I., Kwok, C. K.: Effect of growth factors on the proliferation of fibroblasts from the medial collateral ligament and anterior cruciate ligament. J. Orthop Res., 1995, 13, 184-190. – 14. Schenck, Jr. R. C.: Strategies in contemporary tissue engineering. Report from the American Academy of Orthopaedic Surgeons 68th Annual Meeting. www.medscape.com, 2001 március.

(Berkés István dr., Budapest, Alkotás u. 48. 1123)

ÁRVERÉSI HIRDETMEŒY

A Budapest Főváros XIII. Kerületi Önkormányzat
PÁLYÁZAT ÚTJÁN LICITÁLÁSSAL ÉRTÉKESÍTENI KÍVÁNJA A
Budapest XIII., (Újlipótvárosi) Balzac u. 37. I. emeleti
(volt anyakönyvi hivatal) előszoba + 3 iroda + házasságkötő
terem + közlekedő + 2 db WC-ből álló összesen 160 m²
alapterületű iroda megnevezésű ingatlanát.

Kikéltási ár: 51 200 000 Ft (320 000 Ft/m²) + ÁFA
Negatív licitálásra lehetőség nincs.

Az ingatlan előzetes megtekintésének időpontja:

2002. szeptember 27. (péntek) 9–11 óra között

Pályázatok benyújtásának határideje:

2002. október 1. (kedd) 16 óráig

Árverés időpontja: 2002. október 3-án (csütörtök) de. 10 óra

**Árverés helye: Angyalföldi Vagyonkezelő Rt. Budapest
XIII., Béke u. 65. II. emeleti tanács terem**

Az árverésen azok a pályázók licitálhatnak akik árajánlatukat
minimum a kikéltási áron adják be a fenti határidőig az árverést
lebonyolító Angyalföld-Újlipótváros-Vízafogó Vagyonkezelő

Részvénytársaságnál (Budapest XIII., Béke u. 65.

I. emelet 107.) munkaidőben.

Pályázati dokumentáció kapható az Angyalföldi
Vagyonkezelő Rt. portáján.

Az árveréssel kapcsolatos további információ kapható az
Angyalföldi Vagyonkezelő Rt. Vagyonhasznosítási Osztályán
Asztalos Józsefnél személyesen vagy a 450-3125-ös és
350-3728-as telefonszámokon.

Opel Astra Viva Plusz
légkondicionálással
2 799 000 Ft-tól!*



Az Astra Viva Plusz a kellemes autózás élményét
nyújtja Önnek. Az Astra kategóriateremtő utazási
komfortján túl légkondicionáló, dupla légszák,
és központi zár gondoskodik a bentlők kényelméről.
Astra Viva Plusz már 2 799 000 Ft-tól!



Opel. Jó ötletek – jobb autók.

További részletek márkakereskedésünkben.*Induló ár:
1.2 motor, 3-ajtós modell. Az akció meghosszabbítva
augusztus 31-ig. A képen látható modell felszereltsége eltér
a Viva Plusz modelltől. Fogyasztás (vegyes): 6,2 l/100km,
CO₂: 149 g/km. Két doboz hűtött alkoholfmentes Buckler
sörrel ajándékozzuk meg a 2002. augusztus 1. és szeptember
30. között átadásra kerülő modellek tulajdonosait.

Az Ön Opel-partnere:

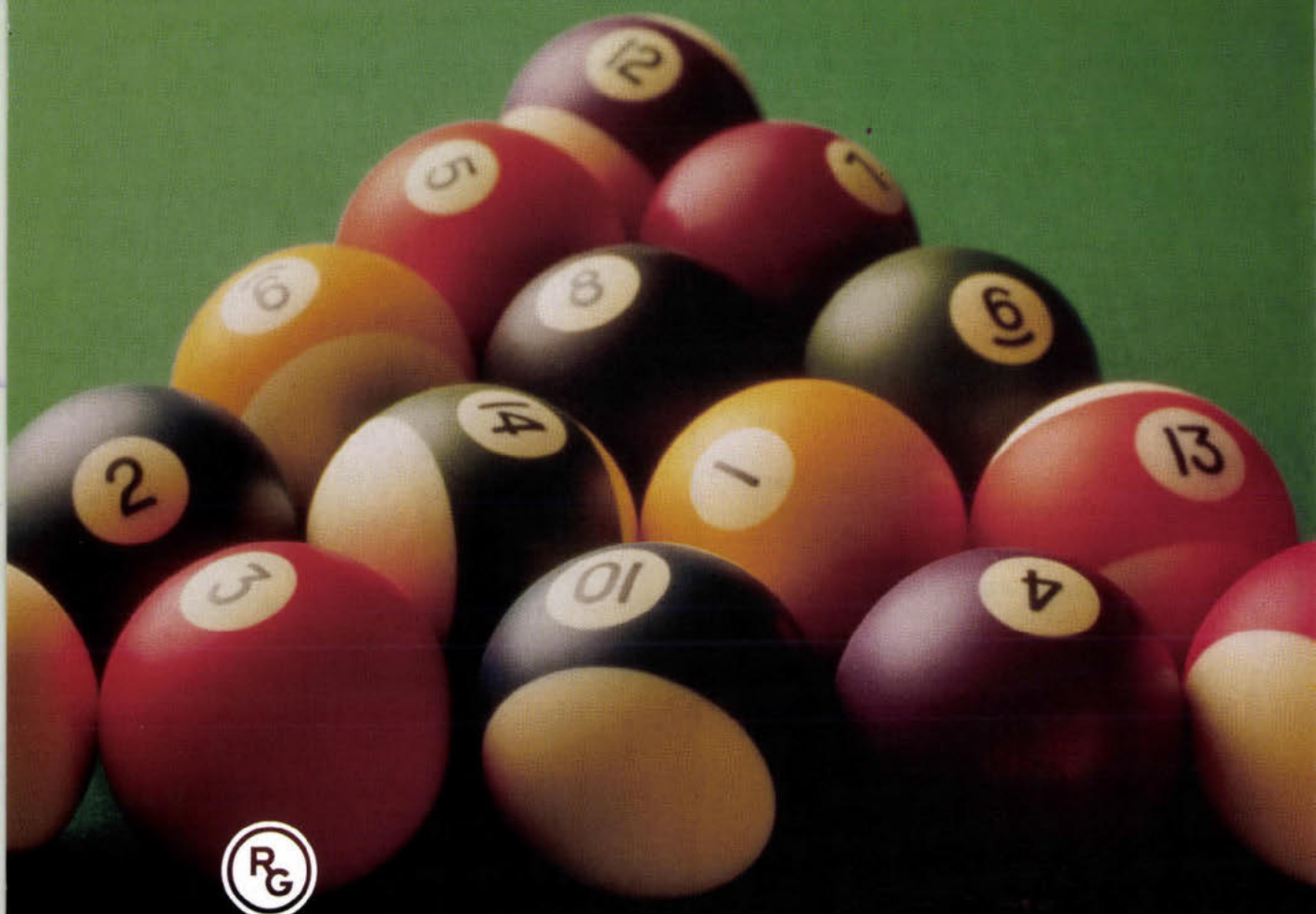
Opel Danubia

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



Aflamin[®]

aceclofenac 100 mg



RICHTER GEDEON RT.



Almirall Prodesfarma

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

További részletes információkat az alkalmazási előírat tartalmaz!

Obstruktív uropathiás gyermekek enzimürítése

Schäffer Péter dr., Molnár László dr., Lukász Péter dr., Mátyus István dr., Verebély Tibor dr. és Szabó Antal dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)

Bevezetés: A veseszövetben és a tubulussejtekben nagy enzimkoncentrációk találhatók. Ennek ellenére a rutin laboratóriumi gyakorlatban diagnosztikai célból ritkán analizálják a vizeletenzimeket. **Célkitűzés:** A szerzők feladatuknak tekintették olyan enzimek ürítésének és diagnosztikai hatékonyságának vizsgálatát, amelyek segítséget adnak a tubularis károsodás megismeréséhez. **Módszer:** A szerzők 34 obstruktív uropathiás és 31 egészséges gyermek vizeletében vizsgálták az alkalikus foszfatáz (ALP), a γ -glutamil-transzferáz (γ -GT), az N-acetil- β -D-glukózaminidáz (NAG) és a leucinaminopeptidáz (LAP) enzimek ürítését fotometriás kinetikus mérésekkel, szintetikus szubsztátok felhasználásával. **Eredmények:** A mérések szerint az egészséges kontrollcsoporthoz képest mind a négy enzim ürítése szignifikánsan emelkedett – átlagosan 2–10-szeres mértékben –, amely tubularis károsodásra utal. A jelen betegcsoportban a diagnosztikai hatékonyság alapján a következő relációt találták: $ALP < LAP < \gamma$ -GT < NAG. **Következtetések:** A vizeletben ürített enzimek a képző eljárások mellett további segítséget adnak az egyedi esetek elbírálásakor, segíthetnek a korrekciós műtét idejének meghatározásában.

Kulcsszavak: obstruktív uropathia, vizeletenzimek, diagnosztikus hatékonyság

Urinary enzyme excretions in childhood obstructive uropathy. *Introduction:* Renal tissue, and tubules are rich in enzymes but enzyme measurement in the urine as diagnostic parameters in renal diseases have not yet been generally accepted as routine procedures. *Aims:* To study urinary enzyme excretion in childhood obstructive uropathy and compares the diagnostic efficiency of them. *Methods:* Excretion of the enzymes alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyltransferase (γ -GT), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and leucine aminopeptidase (LAP) has been investigated in urine of 34 children suffering from obstructive uropathy and in 31 healthy controls by photometric kinetic analysis using syntetic substrates. *Results:* Urinary excretion of both enzymes significantly increase – 2–10 times higher than normal controls – indicates tubular damage. In this study the following relations were found in specificity and in sensitivity: $ALP < LAP < \gamma$ -GT < NAG. *Conclusions:* Elevated urinary enzyme excretion may be helpful in identifying upper tract obstruction, which if left untreated may cause progressive renal deterioration. It has a role in helping to determine the surgical correction or can be safely followed without fear of paranchymal damage.

Key words: obstructive uropathy, urinary enzymes, diagnostic efficiency

A vesebetegségek hagyományos kórismézése laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok alapján történik. Ezek a klinikai gyakorlatban elterjedt diagnosztikai módszerek leginkább a már létrejött vesekárosodás kimutatására alkalmasak. Jelenleg nincs olyan elterjedt, megbízható eljárás, amely a vesekárosodás korai, még reverzibilis stádiumát megbízhatóan jelzi. Elsősorban Carr és munkatársai (1, 2) hívták fel a figyelmet arra, hogy a vizeletben az emelkedett N-acetil- β -D-glukózaminidáz (NAG) enzimürítés segítséget adhat a felső traktusi veseobstrukciók megítélésében. Feladatnak tekintettük a vizeletben ürített enzimek további vizsgálatát, amelyek más oldalról adhatnak támpontot a tubularis károsodás részletesebb megismeréséhez. A vese ugyanis azon szervek egyike, amelynek sejtjeiben nagy enzimkoncentráci-

ók találhatók. A vizeletben a nagy molekulatömegű anyagok (80–300 kDalton) nem az ultrafiltráció eredményeként jelennek meg, hanem elsősorban a vesetubulusból származnak. Az volt a célunk, hogy vizsgáljuk az alkalikus foszfatáz (ALP), a γ -glutamil-transzferáz (γ -GT), az N-acetil- β -D-glukózaminidáz (NAG) és a leucinaminopeptidáz (LAP) enzimek ürítését obstruktív uropathiás gyermekekben. Összefüggést kerestünk az elfolyási akadály megszüntetése előtti és a korai posztoperatív állapotban jelentkező vizeletenzim-ürítések és diagnosztikai hatékonyságuk között.

Betegek és módszerek

A klinikai vizsgálat során 34 gondozott beteg vesicoureteralis stenosis és/vagy vesicoureteralis reflux (13 gyermek), pyeloureteralis stenosis (9 gyermek), kettős üregrendszer

Rövidítések: ALP = alkalikus foszfatáz enzim EC 3.1.3.1; γ -GT = γ -glutamiltranszferáz enzim EC.2.3.2.2; LAP = leucinaminopeptidáz enzim EC 3.4.1.1; NAG = N-acetil- β -D-glukózaminidáz enzim EC 3.2.1.30; VUR = vesicoureteralis reflux

1. táblázat: Betegadatok és eredmények

Beteg	Diagnózis	Izotóp-vizsgálat	ALP/Kr U/mmol	γ-GT/Kr U/mmol	NAG/Kr U/mmol	LAP/Kr U/mmol
1. ♀ 6,5 év	VUR I.d. III., VUR I.s. I. Pyelon dupl. I.u.		1,3 *2,7	2,1 *0,2	0,6 *1,1	0,4 *1,8
2. ♂ 10,5 év	HN. I.d. I. HN. I.s. III.-IV. PU st. I.s.	Bal o. 38%. Jobb o. 72%	0,2 *0,4	0,6 *1,2	0,6 *0,4	0,2 *0,3
3. ♀ 2 hó	HN. I.d. IV, PU st. I.d.		4,4 *3,7	26,2 *8,3	61,7 *32,2	4,4 *0,6
4. ♂ 4 év	VUR I.s. II., VUR I.d. I. Pyelon dupl. I.s.		0,8	2,0	1,5	0,3
5. ♂ 6,5 év	HN. I.s. IV. Hydroureter I.s. III. UV st. I.u.	Bal o. 41%. Jobb o. 59%	0,3 *0,4	0,3 *0,3	0,4 *0,9	0,2 *1,1
6. ♂ 4 hó	HN. I.u. IV. Hydroureter I.u. I. UV st. I.u., PU st. I.s. VUR I.s. III.-IV., VUR I.d. II.-III.	Bal o. 49%. Jobb o. 51%	1,6 *1,5	6,4 *7,5	4,6 *2,4	1,6 *1,5
7. ♂ 1,5 év	VUR I.s. II., VUR I.d. IV. Hydroureter I.s.II.	Bal o. 86%. Jobb o. 14%	2,2	2,2	1,3	0,5
8. ♀ 2 év	VUR I.s. III.-IV., HN I.s. II.-III. Pyelon dupl. I.s.		2,4 *5,7	14,4 *3,8	0,8 *0,9	2,4 *1,9
9. ♂ 1 év	HN. I.d. IV., UV st. I.d.	Bal o. 55% Jobb o. 45%	5,6	11,2	0,8	2,8
10. ♂ 7 hó	VUR I.u. IV.		1,8 *6,5	1,8 *11,4	4 *23,1	1,8 *1,6
11. ♂ 2 hó	HN. I.d. IV., PU st. I.d.	Bal o. 55%. Jobb o. 45%	8,5 *2,7	20,8 *5,5	17,2 *3,8	5,7 *1,4
12. ♂ 3 év	HN. I.s. IV. Hydroureter I.s. II. VUR I.s. III.	Bal o. 35%. Jobb o. 65%	4,2	1	3,5	0,2
13. ♂ 2 hó	HN. I.s. IV., PU st. I.s.	Bal o. 39% Jobb o. 61%	23,0	25,9	5,2	5,7
14. ♂ 1 hó	HN. I.s. IV., PU st. I.s.	Bal o. 30% Jobb o. 70%	2,3	15,9	0,8	4,9
15. ♀ 10 év	VUR I.s. I.		0,5	0,1	0,2	0,1
16. ♀ 17 év	VUR I.s. I., Divert. Ves. urin.	Bal o. 48% Jobb o. 52%	0,2	7	0,1	0,2
17. ♂ 2 év	VUR I.d. II., VUR I.s. IV.	Bal o. 18% Jobb o. 82%	0,7	5,6	0,3	1,0
18. ♂ 1 hó	HN. I.s. IV., PU st. I.s.		4,4 *3,8	39,6 *22,5	4,5 *2,8	25,3 *5,6
19. ♂ 1 év	HN. I.s. IV., PU st. L.s.	Bal o. 10% Jobb o. 90%	0,6	34,0	0,4	0,3
20. ♀ 8,5 év	VUR I.s. I.	Bal o. 58% Jobb o. 42%	2,8	0,1	0,1	0,1
21. ♂ 2,5 hó	HN. I.s. IV, HN I.d. II., Hydroureter I.u., UV st. I.s. Subves. obstr.	Bal o. 16%. Jobb o. 84%	4,5	15,7	1,8	10,1
22. ♂ 2 év	HN. I.s. IV. PU st. I.s. UV st. I.s.		3,7	20,4	0,8	3,3
23. ♀ 11,5 év	Pyelon dupl. I.s., Ureter dupl. I.s. Pyelon dupl. I.d. VUR I.u. II.		1,3	0,2	0,4	0,2
24. ♀ 6 év	VUR I.d. II. VUR I.s. III. Hutch divert. I.u.	Bal o. 43%. Jobb o. 57%	2,8	0,9	0,3	0,9
25. ♀ 3 hó	Ren dupl. I.d., Ureter dupl. I.d. Ureterokele I.d. HN part sup I.d., HN part inf. I.d., PU st. I.d.		4,8	6,0	2,1	7,5
26. ♂ 6 hó	HN. I.s. IV. PU st.	Bal o. 51% Jobb o. 49%	2,6	11,8	0,4	0,8
27. ♂ 1 év	VUR I.u. II.		2,8	5,6	0,5	0,7
28. ♀ 5 év	VUR I.d. II. VUR I.s. I.		0,4	3,6	0,2	0,4
29. ♂ 5 hét	HN. I.d. IV. Hydroureter I.d. IV. UV st. I.d. VUR I.d. IV.	Bal o. 82%. Jobb o. 18%	1,0 *2,0	24,7 *26,5	2,0 *1,5	2,6 *3,5
30. ♀ 4 hó	Ren et ureter dupl. I.d. Ureterokele I.d. HN., Hydroureter part. sup.I.d Funkc. PU st. I.d		4,4	22,6	2,0	5,2
31. ♂ 1 hét	UV st. I.d. HN I.d. IV. Hydroureter I.d. IV.	Bal o. 47.4%. Jobb o. 52.6%	2,5	8,1	1,1	0,9
32. ♂ 4,5 hó	PU.st. I.d.		1,6	4,8	0,6	1,6
33. ♀ 2 év	HN I.d. III. Hydroureter I.d. I. VUR I.d. III-IV.		6,7	8,1	0,1	6,1
34. ♂ 1,5 év	Ren et ureter dupl. I.d. HN I.d., Hydroureter I.d. IV. UV st. I.d. VUR I.d. V.	Bal o. 86%. Jobb o. 14%	7,3 *2,7	3,6 *19,9	0,6 *1,1	1,8 *1,4

♀ = leány; ♂ = fiú, életkor; VUR = vesicoureteralis reflux; HN = hydronephrosis; UV = ureterovesicalis; PU = pyeloureteralis; * műtét utáni vizeletminta átlagosan 5 nappal; ALP = alkalikus foszfatáz; KT = kreatinin; γ-GT = γ-glutamilttranszferáz; NAG = N-acetil-β-D-glukózáminidáz; LAP = leucinaminopeptidáz

(5 gyermek), pyeloureteralis és vesicoureteralis stenosis (2 gyermek), diverticulum (2 gyermek), subvesicalis obstrukció (1 gyermek), pyeloureteralis stenosis, kettős üregrendszer, ureterokele (1 gyermek), kettős üregrendszer, ureterokele (1 gyermek) vizeletmintái kerültek kémiai analízisre. A betegek egy részénél különböző stádiumú vesico-ureteralis refluxot (VUR) is ki lehetett mutatni. A vizsgált gyermekek életkora 5 hét és 17 év között (átlagos életkor 3,4 év) volt. Az anatómiai eltérések kimutatására a hagyományos radiológiai vizsgálatokat használtuk. A vizsgálat időpontjában húgyúti fertőzésre utaló klinikai és laboratóriumi eltérést nem találtunk. A betegek részleteiből adatait az 1. táblázat mutatja. Kontrollként 31 egészséges, hasonló koreloszlású gyermek vizeletmintáit mértük. A laboratóriumi analízisek elvégzéséig a vizeletmintákat -20°C -on tároltuk. Az ALP mérése Bessy, Lowry és Brock módszere alapján történt, a szubsztrát p-nitrofenil-foszfát volt pH 9,8 dietanolamin pufferben. A γ -GT analízise Szász módszere szerint történt, a szubsztrát glicil-glicin és L- γ -glutamil-3-karboxi-4-nitroanilid volt, pH 8,1 TRIS pufferben. A NAG méréséhez Maruhn módszerét használtuk, szubsztrát p-nitrofenil-N-acetil- β -D-glükózamid, pH 4,2 citrát-pufferben. A LAP mérések Nagel módszere alapján történtek, szubsztrát L-leucin-p-nitroanilid, pH 7,5 TRIS pufferben. A kreatininmérés kinetikus Jaffé módszer alapján történt, pikrinsav-nátrium-hidroxid reagenssel. A mérőmódszerek részletes leírása Tietz monográfiájában található (8). Technicon RA-1000 és Hitachi-912 típusú kémiai analizátorokkal végzett fotometriás mérésekből számoltuk a vizeletenzim-aktivitásokat. A használt egység (U) 1 μmol szubsztrát átalakulását jelenti percenként 37°C hőmérsékleten mérve. Az enziműritéseket az aktuális vizeletkreatinin-koncentrációkra (mmol/l) vonatkoztattuk. Mivel a vizeletenzimek ürítésének kvantitatív adatai lognormál megoszlásúak, ezért a statisztikai értékeléshez logaritmus átalakítást használtunk. A szignifikanciaszintek megállapításához egy- és kétmintás Student-féle *t*-próbát alkalmaztunk.

Eredmények

Az obstruktív uropathiás betegek jellemzőit és a mért vizeletenzim-ürítéseket az 1. táblázat mutatja. Az összefoglaló statisztikai értékelés a 2. táblázatban látható. A vizsgált négy enzim vizelettel történő ürítésének mértéke a betegek esetén jelentősen különbözött a kontrollcsoport értékeitől. A legkisebb mértékű növekedés az ALP-nél, a legnagyobb a LAP ese-

2. táblázat: Vizeletenzim-ürítések statisztikai adatai (átlag $\pm$ szórás tartomány) lognormál eloszlás alapján

Enzim- ürítések U/mmol kreatinin	Kontrollok (n = 31)	Betegek (n = 34)	Szignifi- kancia
ALP	1,06 (0,53–2,14)	2,01 (0,67–5,94)	$p < 0,01$
γ -GT	0,52 (0,21–1,26)	4,52 (0,86–23,60)	$p < 0,001$
NAG	0,11 (0,05–0,19)	0,94 (0,23–3,90)	$p < 0,001$
LAP	0,15 (0,08–0,31)	1,61 (0,27–5,02)	$p < 0,001$

ALP = alkalikus foszfatáz; γ -GT = γ -glutamiltanszferáz; NAG = N-acetil- β -D-glükózaminidáz; LAP = leucinamino-peptidáz

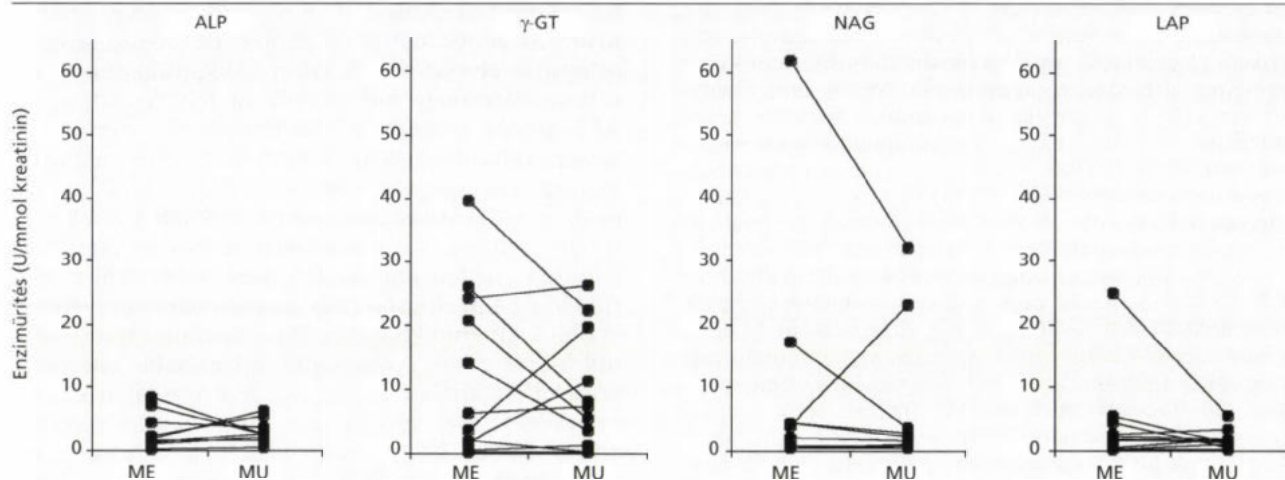
tében figyelhető meg. A jelentősen fokozott enzim-ürítés az adott anatómiai eltéréshez társuló, a veseintegritás elvesztésének korai indikátoraként ismert tubuluskárosodás mértékéről ad felvilágosítást. Az ALP-nél és a NAG-nál pyeloureteralis stenosis és subvesicalis obstrukció előfordulása esetén találtuk a legnagyobb átlagos eltérést a kontrollcsoporthoz képest. A γ -GT-ürítés átlagosan leginkább a pyeloureteralis stenosis és a ureterokele-kettős üregrendszer jelenléte mellett emelkedett meg, subvesicalis obstrukció és a pyeloureteralis stenosis párosult a legnagyobb LAP-emelkedéssel. Diverticulum esetén mértük mind a négy enzimnél a legkisebb eltérést a kontrollcsoporthoz képest. Az ALP-vizsgálatok érzékenysége 55%, specificitása 70%, a γ -GT-mérések érzékenysége 79%, specificitása 92%, a NAG-analízisek érzékenysége 88%, specificitása 92%, a LAP-meghatározások érzékenysége 73%, specificitása 65% volt. Ezek alapján a diagnosztikai hatékonyságnál (érzékenység + specificitás) a következő relációt találtuk: $\text{ALP} < \text{LAP} < \gamma\text{-GT} < \text{NAG}$.

Az 1. ábra 11 beteg műtét előtti és utáni enzim-ürítését mutatja. A posztoperatív szakban (műtétet követő első 5 nap) az ALP esetében jelentős eltérést nem találtunk, a LAP-nál csak egy betegben észleltünk nagyfokú enzimuria-csökkenést. A NAG vizsgálata során két enzimuria-csökkenést és egy emelkedést láttunk, a többi gyermekben jelentős eltérés nem volt kimutatható. A γ -GT-nél a műtétet követően négy alkalommal enzimaktivitás-csökkenést, két esetben enzimaktivitás-emelkedést figyeltünk meg. Hat beteg esetén változás nem volt mérhető.

Megbeszélés

Az uropoeticus rendszerben az elfolyási akadály következtében kialakult jelentősebb vizeletpangás bizonyos idő múlva a vese funkcionális, majd struktúrális károsodásához vezet. A diagnózis alapját a már praenatalisan elkezdődő ultrahangszűrés jelenti, melyet postnatalisan a felfedezett tárgulat fokától függően további radiológiai és laboratóriumi vizsgálatok követnek. A vizeletenzimek vizsgálata a már ismert eljárások mellett segíthet az obstruktív uropathiák felismerésében. Mintegy 30 féle enzimet azonosítottak a vizeletben, ezek közül néhányat alkalmaznak különböző vesebetegségek (fémionok és bizonyos gyógyszerek vesetubulusokat károsító hatása, akut veseelégtelenség, vesetranszplantáció utáni graft-funkció, obstruktív uropathia) diagnosztikájában (3–6). Kiemelendő az alanin-aminopeptidáz, az alkalikus foszfatáz, a γ -glutamiltanszferáz, az N-acetil- β -D-glükózaminidáz, az arilszulfatáz és a lizozim.

Jelen munkákban a vesekárosodás érzékeny indikátorainak tekinthető kefeszegély és lizoszomális eredetű enzimeket vizsgáltuk. Az ALP a kefeszegélyek membránjában lokalizálódik, fiziológias szubsztrátjai igen változatosak, 3'-monofoszfát és 5'-monofoszfát kötések hidrolízisét katalizálja, köztük többféle cukorfoszfátét is. A szénhidrátok és amino-



1. ábra: Vizeletenzim-ürítések műtét előtt és műtét után

ME = műtét előtt; MU = műtét után; ALP = alkalikus foszfatáz, EC 3.1. 3.1; γ -GT = γ -glutamiltanszferáz, EC 2.3.2.2; LAP = leucinaminopeptidáz EC 3.4.1.1; NAG = N-acetil- β -D-glukozaminidáz, EC 3.2.1.30

savak membrántranszportjában van szerepe. Valószínűleg egy sejtmembránba beágyazott multikomplex enzimszisztéma része. Vizsgálatunk szerint az obstruktív uropathiás betegekben átlagosan kétszeres enzimürítés figyelhető meg. A γ -GT glikoproteid enzim, a vese proximális tubulusainak kefeszegélyében és a Henle-kacsban lokalizálódik. Fehérjékből, peptidekből γ -glutamilgyökök átvitelét és/vagy hidrolízisét katalizálja. Az egyik leglazábban kötött sejtmembránfehérje, vesetubulussejtekből viszonylag enyhe behatásokra a vizeletbe kerül. Obstruktív uropathiás betegekben átlagosan nyolcszorosan fokozott enzimürítés volt látható. Felhívjuk a figyelmet arra, hogy az orvosi laboratóriumokban széles körben alkalmazott metodika a szérumszintű γ -GT mérése máj- és epeúti betegségekben. Ez a módszer alkalmazható vizeletminták esetén is a tubularis károsodás megítélésére. A NAG a vese proximális tubulussejtjeinek lizoszomális frakciójában található, a glikoproteid-katabolizmust katalizálja. Az elmúlt két évtizedben a leggyakrabban használt laboratóriumi paraméter a tubularis károsodás megítélésére (4, 9). A vizsgált betegek esetén nyolcszorosan enzimürítést figyeltünk meg. Sajnálatos módon alig akad olyan laboratóriumi reagenskészletet forgalmazó cég, amely NAG-tesztet is gyárt. Ez jelentősen korlátozza széles körű használatát. A LAP proteolitikus enzim, a leucin hidrolízisét katalizálja peptidekről és fehérjékről. Szintetikus szubsztát (L-leucin-p-nitroanilid) használatával valójában a leucin-aril-amidáz aktivitását mérjük. *Sarica és munkatársai* (7) a vese tubularis károsodásában figyelték meg a LAP-aktivitás növekedését felnőtt betegek vizeletében. Az általunk vizsgált betegcsoportban szintén tízszeres LAP-ürítést detektáltunk a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

A fokozott enzimürítés egyik magyarázata az ún. lizoszomotropikus ágensekkel (mannitol, dextrans, röntgen-kontrasztanyagok, aminoglikozidok, sőt szérumszérumfehérjék, pangó vizelet) hozható kapcsolatba (5). Ezek az anyagok az ultrafiltrátumból a proximális tubulusokat határoló epitheliumba jutnak endocitózissal. A sejten belül az endocitotikus vesicula

aktiválja a sejtmembránban lokalizált regeneráló enzimeket (ALP, γ -GT), valamint találkozhat a felesleges sejttananyagcsere-termékek emésztő enzimeket magában foglaló lizoszómával, amelyben a savas pH-nál működő enzimek (arilszulfatáz, NAG, lizozim) aktiválódnak. Az enzimkatalizálta bontás után keletkező reziduális metabolitok, valamint enzimfehérjék egy része a tubulusokba, illetve a vizeletbe kerül. Figyelembe kell venni azt is, hogy tubularis károsodás esetén nagy mennyiségű savanyú anyagcsere-termék (piruvát, laktát, oxálacetát) halmozódik fel a sejtekben. A sejtek belső pufferkapacitása kimerül, végeredményben a pH csökkenni kezd. Az alacsonyabb pH magában is labilizálja a lizoszómákat határoló membránokat, és ehhez adódik a beléjük zárt enzimek fokozatos aktivációja. Végül a lizoszomális enzimek kiszabadulása általában az egész sejt destruktív folyamatához vezet.

A klinikumban jelenleg alkalmazott diagnosztikus vizsgálatok alapján nem mindig tudjuk pontosan eldönteni, hogy obstruktív uropathia esetén mikor van a sebészeti beavatkozás optimális időpontja, illetve mikor lehet biztonságosan konzervatív módon követni a folyamatot. A legtöbb gyermeksebészeti centrumban akkor végeznek műtétet, ha a radiológiai módszerekkel kimutatott obstrukció vesefunkció-károsodással párosul. Újszülöttkorban végzett funkcionális vizsgálatok azonban kevésbé informatívak a még emelkedett vasculáris rezisztenciájú, csökkent kiválasztó funkciójú vese miatt. A vizeletenzimek meghatározása segítséget nyújthat a vesekárosodás korai felismerésében és a műtét idejének helyes megválasztásában. A magas enzimszinttel jellemezhető időtartam a vesekárosodás destruktív fázisát jelenti, mely alatt az obstrukció megszüntetésével van esély a pyelectasia okozta atrophia javulására vagy a teljes regenerálódásra. A későbbiekben jelentkező állapotban már irreverzibilis károsodás jelentkezik.

Vizsgálataink alátámasztották azt a korábbi megfigyelést, hogy az obstruktív uropathiás betegek enzimürítése jelentősen emelkedik. Az orvosi laboratóriu-

mokban könnyen kivitelezhető a vizelet γ -GT-enzim-aktivitásának mérése, ami alkalmas a gyermekkori tubulopathiák diagnosztizálására, segíthet a korrekciós műtét optimális idejének meghatározásában.

IRODALOM: 1. Carr, M. C., Peters, C. A., Retik, A. B. és mtsai: Urinary levels of renal tubular enzyme N-acetyl- β -D-glucosaminidase in relation to grade of vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 1991, 146, 654-657. – 2. Carr, M. C., Peters, C. A., Retik, A. B. és mtsai: Urinary levels of the renal tubular enzyme N-acetyl- β -D-glucosaminidase in unilateral obstructive uropathy. *J. Urol.*, 1994, 151, 442-445. – 3. Jung, K.: Urinary enzymes and low molecular weight proteins as markers of tubular dysfunction. *Kidney Int.*, 1994, Suppl. 47, S29-33. – 4. Miyakita, H., Puri, P.: Urinary levels of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase: a simple mark predicting

tubular damage in higher grades of vesicoureteric reflux. *Eur. Urol.*, 1994, 25, 135-137. – 5. Mattenheimer, H.: Enzymes in renal diseases. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 1977, 7, 422-432. – 6. Rákosy, G., Reusz, G., Sallay, P. és mtsai: Changes of urinary enzyme activity after endoscopic treatment of vesicoureteric reflux. *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 1998, 8, 244-246. – 7. Sarica, K., Suzer, O., Yaman, O. és mtsai: Leucine aminopeptidase enzimuria: quantification of renal tubular damage following extracorporeal shock wave lithotripsy. *Int. Urol. Nephrol.*, 1996, 28, 621-626. – 8. Tietz, N. W.: Fundamentals of clinical chemistry. W. B. Saunders Comp., Philadelphia. 1987. – 9. Williams, M. A., Jones, D., Noe, H. N.: Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase as a screening technique for vesicoureteral reflux. *Urology*, 1994, 43, 528-530.

(Szabó Antal dr., Budapest, Bókay u. 53. 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

Mindent az egészségért



MEFA

A Rehabilitáció, Kompenzáció, Művértágok és
Ortopéd Segédeszközök 11. Nemzetközi Kiállítása



rehaprotex

10. Nemzetközi Orvostechnikai
és Gyógyszerészeti Vásár

2002.11.5-8.
Brno - Csehország

www.bvv.cz/mefa

Magyar Képviselőt
BD-EXPO Kft.
1024 Budapest
Lövőház u. 30.
Tel.: 346-0273
Fax: 346-0274
e-mail: office@bdexpo.hu

BVV



**Veletrhy
Brno**

REMERON (MIRTAZAPIN) AZ ELSŐ KETTŐS HATÁSMECHANIZMUSÚ ANTIDEPRESSZÁNS (NASSA)

Dr.Forrai Zoltán, Dr.Horváth László

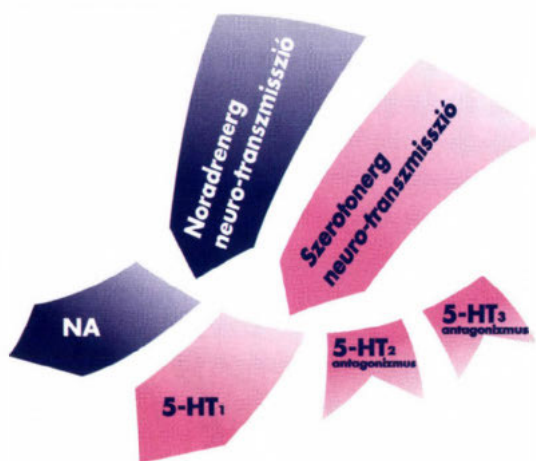
Az antidepresszív terápia kezdetén nagy jelentőséggel bír az orvos és a beteg számára egyaránt, hogy mennyi idő múlva fejt ki hatását a felírt készítmény. A napjainkban leggyakrabban használt gyógyszereknél ez a hatásbeállítás 3 - 4 hétre tehető. A Noradrenerg és Specifikus Serotonérg Antidepresszánsok (NaSSA) első képviselője a mirtazapin, kettős hatásmechanizmusa révén már a terápia első hetétől hatásos. Ez az új generációs szer a gyors hatásbellás mellett, nagyon jó alvászajvit és nem okoz szexuális diszfunkciót, émelygést. Kiváló anxiolitikus hatása miatt nincs szükség nyugtató adására, s így elkerülhető a benzodiazepin-addikció veszélye. Ennek köszönhetően a depressziós beteg életminősége javul és már a gyógyulás ideje alatt teljes értékű életet élhet.

A triciklikus antidepresszánsok visszaszorulásának az oka, hogy hatékonyságuk mellé számos nemkívánt mellékhatás és kardiológiai toxicitás társult. Az új serotonin reuptake inhibitor (SSRI) gyógyszerek ugyan jobban tolerálhatóak és kevésbé toxikusak, ám az ún. serotonérg mellékhatások miatt a betegek 30-68% vált más gyógyszerre vagy hagyja abba a terápiát az a kezelés 1 hónapjában.

NaSSA: a specifikus kettős hatás

A REMERON (mirtazapin) 3. generációs, úgynevezett kettős hatásmechanizmusú antidepresszáns. A kettős hatás lényege, hogy egyidejűleg képes fokozni mind a noradrenalin mind a serotonin felszabadulását. Ez a hatás úgy érhető el, hogy az alapvetően α_2 -adrenoreceptor-blokkoló mirtazapin által megnövelt mennyiségű noradrenalin az α_1 -adrenoreceptoron keresztül közvetlenül stimulálja a serotonérg idegsejtet, melynek hatására a serotonin felszabadulás is azonnal fokozódik. Ez az oka a mirtazapin gyors, már az első héten jelentkező antidepresszív hatásának.

A megnövekedett mennyiségű serotonin az 5-HT₁ receptorokon keresztül csökkenti a depressziós tüneteket. Ugyanakkor az 5-HT₂ és 5-HT₃ receptor stimulálása nem kívánatos, mert ezeken a receptorokon keresztül olyan mellékhatások alakulhatnak ki mint izgatottság, alvászavar, szexuális diszfunkció és émelygés, mint azt gyakran tapasztaljuk az ún. SSRI szerek esetében.



1. ábra

A mirtazapin receptorkötődési sajátosságai (1)

	NA	5-HT ₁	5-HT ₂	5-HT ₃
TCA-k	+	+	+	+
SSRI-k	0	+	+	+
SNRI-k	+	+	+	+
Nefazodon	0	+	-	+
Reboxetin	+	0	0	0
mirtazapin	+	+	-	-

+ = stimulálja 0 = nincs hatás - = gátlás

2. ábra

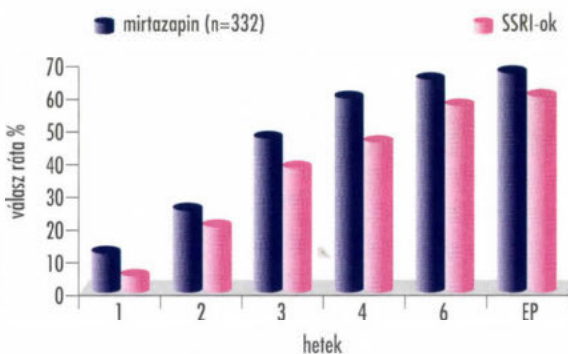
A mirtazapin egyedülálló módon blokkolja mind az 5-HT₂, mind az 5-HT₃ receptorokat, s így a kiváló antidepresszív hatás mellett nem kell számolni a fent említett mellékhatásokkal. (lásd 2. ábra)

A régebbi antidepresszívumok gyakran okoznak mellékhatásként izgatottságot, s így általában az alapgyógyszer mellé anxiolitikumot rendel a szakorvos. A benzodiazepin típusú anxiolitikumok esetében közismert az addikció veszélye, mely hosszútávú alkalmazás esetén a betegek nagy részénél kialakul.

Nyolc vizsgálat meta-analízise kimutatta, hogy a mirtazapin kiváló anxiolitikus hatással rendelkezik, s így nagymértékben csökkenti a benzodiazepin komedikáció szükségességét. (2)

Gyors hangulatjavulás közvetlenül a terápia kezdetén

Az összehasonlító vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a mirtazapinnal kezelt betegeknél a reszponder arány (>50% HAMD pont csökkenés) a terápia első hetében jelentősen meghaladta az SSRI gyógyszerek értékét.



A NaSSA hatásosnak bizonyult a remisszió esetében is. (HAMD-Score < 7 pont illetve MARDS < 12 pont). A vizsgálat harmadik és negyedik hetében is szignifikáns volt a különbség a mirtazapin javára. (4)

Összefoglalva elmondható, hogy a mirtazapin gyors hatáskezdetű és kiváló mellékhatásprofilja révén jelentősen javítja a betegek compliance-ét, ami a sikeres terápia alapfeltétele.

1. Leonard BE. The comparative pharmacology of new antidepressants. J.Clin.Psychiatry 1993; Vol.54: pp.3-15.

2. Fawcett J et al. A meta-analysis of eight randomized, double blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. J.Clin.Psychiatry 1998; Vol.59: pp. 123-127.

3. Pinder R. Mirtazapine and the onset of antidepressant action: Analysis of efficacy parameters. American College of Neuropsychopharmacology 38th Annual meeting, Acapulco, Mexico, 1999: 164

4. Benkert O et al. Mirtazapin Compared with paroxetine in major depression J.Clin.Psychiatry 2000; Vol. 61: pp. 653-663.

A széklet laktoferrin meghatározás szerepe a hasmenés differenciáldiagnózisában

Fried Katalin dr.¹, Tárkányi Klára dr.², Prinz Gyula dr.¹ és Bán Éva dr.²

Fővárosi Szent László Kórház, IV. Fertőző Belgyógyászat, Budapest

(osztályvezető főorvos: Prinz Gyula dr.)¹

Mikrobiológiai Laboratórium (osztályvezető főorvos: Bán Éva dr.)²

Bevezetés: A hasmenéssel járó megbetegedések diagnózisa első lépésben a széklettenyésztésen alapul. Ez drága és időigényes módszer. A székletben kimutatható leukocyták vizsgálata ismert eljárás a gyulladásos és nem gyulladásos típusú hasmenés differenciálására, gyors tesztként a bakteriális hasmenés elkülönítésére. Meghatározza az azonnali terápiás döntést és a további diagnosztikus lépéseket is. A laktoferrin a granulocytákban található, azok szétesése után is kimutatható vastartalmú vegyület. **Célkitűzés:** A néhány éve forgalomba került laktoferrin gyors teszt összehasonlítása a mikroszkópos leukocytaszámlálással, és ezen módszerek diagnosztikus hasznosságának értékelése. **Módszer:** 1999 első fél évében az osztályra hasmenés miatt felvett 50 felnőtt beteget vizsgálták prospektív módon. A székletvizsgálat kiterjedt a leukocytaszámlálásra, a laktoferrin kimutatására, bakteriológiai, parazitológiai vizsgálatra és *Clostridium difficile* toxin meghatározásra. Tartós hasmenés esetén részletes gastroenterológiai vizsgálat történt. Mindezek alapján az eseteket gyulladásos és nem gyulladásos hasmenés kategóriába sorolták, majd ehhez hasonlították a kétféle fehérvérsejt meghatározási módszerrel nyert eredményeket. **Eredmények:** A leukocytaszámlálás és a laktoferrin teszt szenzitivitása 42 és 63%-nak, specificitása egyformán 87%-nak, pozitív prediktív értéke 67 és 75%-nak, negatív prediktív értéke 71 és 79%-nak bizonyult. **Következtetések:** Hasonlóan az irodalmi adatokhoz, a laktoferrin kimutatás minden vizsgált paraméter tekintetében megelőzi a mikroszkópos leukocytaszámlálást, és hasznos a gyulladásos mechanizmusú hasmenés kizárásában.

Kulcsszavak: hasmenés, laktoferrin, leukocytaszámlálás székletben

Role of stool screening tests in differential diagnosis of diarrheal diseases. *Introduction:* Routine stool culture is used to evaluate patients with diarrheal illness. However, the results are often delayed, and the tests are very expensive. Therefore a rapid, simple method for screening would be a helpful adjunct in a diagnostic algorithm. Fecal leukocytes are found in diarrhea patients with diffuse colonic inflammation but missing in non-inflammatory cases, and are most commonly identified in infectious diarrheas of bacterial origin. It supports the use of immediate empiric therapy in very young, elderly and immunocompromised individuals. When negative, it may eliminate the need for stool culture in some cases of diarrhea. Recently, a new latex bead assay has been developed for the detection of lactoferrin, an iron binding glycoprotein found in polymorphonuclear leukocytes. *Aims:* Evaluate the value of fecal leukocytes and lactoferrin in the workup of patients with diarrhea. *Methods:* Fecal samples of 50 consecutive adult patients with acute or chronic diarrhea were tested for fecal leukocytes and lactoferrin. The results were compared with findings from fecal cultures, tests for parasite, *Clostridium difficile* A toxin latex test, data of the gastrointestinal examination and clinical evaluation. The authors defined two groups of the cases: the inflammatory and non-inflammatory diarrheas. *Results:* The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of microscopic leukocyte count and the lactoferrin test were 42 and 63%, 87 and 87%, 67 and 75%, 71 and 79% respectively. *Conclusions:* In agreement with the literature the results of the present study indicate that fecal lactoferrin appears more sensitive than fecal leukocyte smear, and accurately rules out inflammatory diarrhea.

Key words: diarrhea, lactoferrin, stool leukocyte count

A hasmenéssel járó kórképek az egész világon a leggyakoribb megbetegedések közé tartoznak. A fertőző betegségek közül csak a légúti infekciók gyakoribbak. A fejlett országokban élők évente 1–3 hasmenéses epizódon esnek át, míg a fejlődő országokban élőkénél ez a szám 5–18. Ezekben az országokban a halálokok között vezető szerepet tölt be.

A hasmenéses betegségek két nagy csoportba sorolhatók: a gyulladásos és a nem gyulladásos kategóriába (1. táblázat). Gyors elkülönítésük korai terápiás

döntésünk és a további diagnosztikus lépések szempontjából jelentős. A gyulladásos típusú hasmenés során a gastroenterológiai traktus, általában a vastagbél hámja károsodik. Ilyenkor súlyosabb esetben a székletben vér, genny, nyák jelenik meg, enyhébb megbetegedésnél makroszkópos eltérés nincs, de mikroszkóppal fehérvérsejtek mutathatók ki. A gyulladásos jellegű hasmenéseket leggyakrabban invazív, citotoxint termelő baktériumok okozzák. A nem gyulladásos jellegű hasmenést vírusok, parazi-

1. táblázat: A hasmenéssel járó betegségek kialakulásának mechanizmusa

A hasmenés mechanizmusa és etiológiája	
gyulladásos	nem gyulladásos
Heveny <i>Shigella</i> sp. <i>Salmonella</i> sp. <i>Campylobacter</i> sp. <i>E. coli</i> -enterohaemorrh.	<i>Vibrio cholerae</i> <i>E. coli</i> -enterotox. <i>Bacillus cereus</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Aeromonas hydrophila</i>
<i>E. coli</i> -enteroinvazív <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Entamoeba histolytica</i>	Rotavirus Norwalk vírus <i>Giardia lamblia</i> <i>Cryptosporidium</i>
Idült Gyulladásos bélbetegség (M. Crohn, colitis ulcerosa)	Carcinoid szindróma Pancreaselégtelenség Irritabilis bél szindróma
Irradiációs colitis Tumor	Villosus adenoma

ták okozhatják, a bélrendszer szekréciójának fokozásával. Ilyenkor fehérvérsejt nem mutatható ki a székletben. A gyulladásos típusú hasmenés diagnózisa megállapítható a pontos etiológia tisztázásával, hiszen ismert, hogy melyik kórokozó milyen jellegű hasmenést vált ki. Ez azonban lassú, drága és nem elég szenzitív, valamint a nem kezelendő esetekben felesleges is lehet. Ezért merül fel az előszűrés igénye, valamilyen gyors és olcsó módszerrel. Ilyen módszer lehet a fehérvérsejtek kimutatása a székletben.

A székletben fehérvérsejtszám mikroszkópos vizsgálattal történő megállapítása az arany standard, a módszer azonban számos nehézséggel jár. Csak friss széklet alkalmas a vizsgálatra, mert bizonyos kórokozók idővel a sejtek szétesését okozhatják. Kizárólag tartályba félretett minta alkalmas vizsgálatra, vattapálcával nyert anyag minőségileg nem kielégítő. A mikroszkópos értékelés elvégzéséhez szakképzett személyzet szükséges. Az elmúlt években vált egyre ismertebbé a granulocytákban levő laktoferrin kimutatására szolgáló gyorseszteszt. A rövid idő alatt elkészülő, egyszerű eljárás során a hűtőben tárolt, fagyasztott széklet is vizsgálhatóvá válik, eredményét a fehérvérsejtek szétesése sem befolyásolja(8).

A vizsgálat célja

A széklet laktoferrin meghatározás és a mikroszkópos leukocytaszámlálás összehasonlítása, diagnosztikus értékük felmérése.

Betegek és módszer

Az 1999 január elejétől 1999 június végéig tartó 6 hónapos időtartam alatt osztályunkra ismeretlen eredetű hasmenés miatt beutalt 50 beteget vizsgáltunk. A beválasztás

kritériuma volt: legalább 2 napja tartó, napi 3 vagy több alkalommal jelentkező, lágy, nem véres székürítés. Minden esetben tartályba gyűjtött székletet vizsgáltunk. Minden betegnél sor került a széklet bakteriológiai, parazitológiai, laktoferrin vizsgálatára és leukocytaszámlásra.

A mikroszkópos fehérvérsejt-számlálás metilénkékfestés után, 1000-szeres nagyítással történt. A mikroszkópos leukocytaszámlásnál 5-ös és 50-es határértéket is figyelembe vettünk. A laktoferrinvizsgálatot latexagglutinációval végeztük (Leuko-test 1:50-es hígítás, gyártó: Techlab, Blacksburg, USA).

A széklet bakteriológiai vizsgálata: *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* és a Magyarországon rutinszerűen vizsgált enteropatogén (EPEC), enteroinvazív (EIEC) valamint az enterohaemorrhagiás (EHEC) *E. coli* irányában történt. A szokványos mikroszkópos féregpete- és protozoonvizsgálaton kívül *Entamoeba histolytica* és *Giardia lamblia* antigén detektálást is végeztünk. *Cryptosporidium*ot speciálisan festett kenetben kerestünk. *Clostridium difficile* kóroki szerepének igazolására csak jellegzetes anamnesztikus adat birtokában történt vizsgálat, tenyésztés 23 betegnél, toxinkimutatás (Vidas Elisa módszer, A toxin) 27 esetben. Occult gastrointestinalis vérzés (Weber-vizsgálat) 41 betegnél kerestünk.

Gyulladásos típusú hasmenésnek értékeltük az igazoltan invazív kórokozók okozta megbetegedéseket. A mikrobiológiai tesztek negativitása miatt végzett gasztroenterológiai kivizsgálás során felismert gyulladásos bélbetegségben és a vastagbél daganatos betegségében szenvedő betegeket is ide soroltuk.

Nem gyulladásos hasmenés kategóriába soroltuk a nem invazív kórokozók okozta infekciókat. Ide kerültek azok a heveny lefolyású esetek is, amelyeknél kórokozó kimutatásának hiányában virális etiológiát feltételeztünk. Az idült hasmenések köréből azokat soroltuk ebbe a csoportba, ahol a gastrointestinalis kivizsgálás negatív eredménnyel járt. Végül ide kerültek azok az esetek is, melyeknél valamilyen egyéb belségi betegség tüneteként lépett fel hasmenés.

Eredmények

A vizsgálatba bevont 32 nő (64%) és 18 férfi (36%) átlagos életkora 57,8 év (20–92 év) volt. Gyulladásos jellegű hasmenést 19 betegünkönél állapítottunk meg (2. táblázat). Ebben a csoportban a laktoferrin-teszt 12 esetben adott pozitív eredményt. Mikroszkópos leukocytaszámlással 7 betegnél találtunk 50-nél több fehérvérsejtet, a határérték leszállítása is csak eggyel több pozitív esetet eredményezett. A 3. táblázat mutatja a nem gyulladásos kategóriába sorolt 31 beteg vizsgálati eredményeit. A laktoferrin-teszt és a leukocytaszámlálás egyformán 27 betegnél bizonyult negatívnak.

A vizsgálati adatok és a kórlefordítás alapján nyert végleges klinikai diagnózishoz hasonlítottuk a két módszerrel nyert eredményeket. A 4. táblázat tartalmazza a két vizsgálati módszer összehasonlítását a szenzitivitás, a specifitás, a pozitív és a negatív prediktív érték vonatkozásában. Kiszámítottuk az adatokat a két módszer kombinálásával – különböző leukocytaszám határértékekkel. Egyik meghatározásnál a pozitivitás kritériuma mindkét módszer po-

2. táblázat: Gyulladásos típusú hasmenésben szenvedő betegek vizsgálati eredményei

Klinikai diagnózis	Esetszám	Laktoferrinteszt pozitív	Leukocytaszám ≥ 50	Leukocytaszám ≥ 5
<i>Salmonella</i> spp.	3	0	0	0
<i>Campylobacter</i> spp.	2	2	1	1
<i>Clostridium difficile</i>	4	2	2	2
<i>Entamoeba histolytica</i>	1	1	0	0
Gyulladásos bélbetegség (M. Crohn, colitis ulcerosa)	8	7	4	4
Neoplasia	1	0	0	1
Összesen	19	12	7	8

3. táblázat: Nem gyulladásos típusú hasmenésben szenvedő betegek vizsgálati eredményei

Klinikai diagnózis	Esetszám	Laktoferrinteszt pozitív	Leukocytaszám ≥ 50	Leukocytaszám ≥ 5
<i>Giardia lamblia</i>	6	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> toxin	1	0	0	0
Aethylismus	2	0	0	0
Cardialis decompensatio	1	0	0	0
Uraemia	1	0	0	1
Pneumonia	2	0	0	0
Pulmonalis tbc	1	0	0	0
Influenza	1	0	0	0
Idült hasmenés	5	1	0	1
Heveny hasmenés, negatív microbiol.	11	3	2	2
Összesen	31	4	2	4

4. táblázat: A széklet leukocyta és laktoferrin vizsgálat eredményeinek összehasonlítása

Teszt	Szenzitivitás %	Specificitás %	Pozitív prediktív érték %	Negatív prediktív érték %
Laktoferrin	63	87	75	79
Leukocytaszám ≥ 5	42	87	67	71
Leukocytaszám ≥ 50	37	94	78	71
Laktoferrin + leukocytaszám ≥ 5	37	94	78	71
Laktoferrin + leukocytaszám ≥ 50	37	94	78	71
Laktoferrin vagy leukocytaszám ≥ 5	68	81	68	81
Laktoferrin vagy leukocytaszám ≥ 50	63	87	75	79

zítív eredménye volt, a másik esetben már a kombinált módszer egyikének pozitivitását is elégségesnek vettük.

Megbeszélés

A széklet fehérvérsejtszám vizsgálata nem mai keletű, először Willmore és Shearman (18) alkalmazta 1918-ban a dysenteria differenciáldiagnózisában. A hetvenes évek elején Harris (4) találta alkalmasnak ezt a módszert az akut hasmenések bakteriális eredetének igazolására.

A gyulladásos és nem gyulladásos típusú hasmenés gyors differenciálása meghatározza a terápiát. Gyulladásos jellegű hasmenésnél, fokozott rizikójú betegnél az azonnali empirikus antibiotikus kezelés indokolt lehet. Az elkülönítésnek diagnosztikus ténykedésünk szempontjából is jelentősége van, hiszen amennyiben leukocyta mutatható ki a székletben, tenyésztés szükséges a bakteriális eredet igazolására. A széklettenyésztés negativitása esetén az

egyéb, nem infekciós eredetű megbetegedés kizárása indokolt. Amennyiben a gyorsított negatív eredményt ad, ez a lépés feleslegessé válik (2, 16), de virológiai vagy parazitológiai vizsgálat esetleg szóba jöhet.

A WHO ajánlása szerint (12) a kisgyermekes véres hasmenése esetén antibiotikum-kezelés indokolt. A széklet makroszkópos képe alapján azonban nem lehet különbséget tenni a kezelendő *Salmonella*-fertőzés, vagy a hasonlóan véres széklettel járó enterohaemorrhagiás *E. coli*- (EHEC-) infekció között. Ez utóbbi kórkép antibiotikum-kezelése az ilyenkor gyakrabban fellépő haemolyticus uraemiás szindróma miatt ellenjavallt. A széklet laktoferrin vizsgálat lehetőséget nyújthat a differenciálásra (7), mert EHEC fertőzés esetén, valószínűleg a betegség kialakulásának másfajta mechanizmusa miatt, a teszt negatív eredményre várható.

A széklet laktoferrin meghatározás hasznos módszernek tűnik utazók hasmenésében is (15). A módszer az idült hasmenések vizsgálata során is segítséget nyújthat (3, 17). Elkülöníthető a granulocytás gyulladást okozó Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa, a vékonybelet érintő coeliakiától, vagy a lympho-

monocytás gyulladással járó mikroszkópos colitistól (laktoferrin a fehérvérsejtek közül csak a granulocytákban található). Egyes tanulmányok szerint a laktoferrinteszt a gyulladásos bélbetegség aktivitási fokának mérésére is használható (13).

Heveny, infekciós eredetűnek gondolt hasmenésben Choi és mtsai (2) a laktoferrinteszt szenzitivitását 93%-nak, specificitását 83%-nak találták. Más betegcsoportban, *Clostridium difficile* okozta colitisben Yong és mtsai (19) szerint a laktoferrin szenzitivitása 75%-nak, specificitása 46%-nak, pozitív prediktív értéke 16%-nak negatív prediktív értéke 82%-nak adódott. Ugyanebben az anyagban a standard leukocytaszámolás szenzitivitása 40%, specificitása 92%, pozitív prediktív értéke 5%, negatív prediktív értéke 87% volt. Idült hasmenésben, gyulladásos bélbetegségben Fine és mtsai a laktoferrinteszt szenzitivitását 90%-nak, specificitását 98%-nak, pozitív és negatív prediktív értéket 82% ill. 99%-nek találták (3). Kiemelhető ezen adatokból, hogy az új módszer érzékenyebb a mikroszkópos fehérvérsejt-számolásnál, és elsősorban a gyulladásos mechanizmus kizárásában hasznos. A laktoferrinmeghatározás fő hátránya, hogy az anyatejben levő laktoferrin miatt szoptatott csecsemőknél nem használható (6, 10).

Vizsgálatunkban a 19 gyulladásos hasmenés kategóriájába sorolt beteg közül a laktoferrinteszt 12 esetben volt pozitív. Álnegatív eredményt a három *Salmonella*-fertőzésben és a négy *Clostridium difficile*-colitis közül két esetben kaptunk. Kérdéses a laktoferrinnel szintén negatívnak bizonyuló sigmatumoros betegünk klinikai besorolása. Feltétlenül kiemelendő, hogy a módszer, az irodalmi adatokkal egyezően, rendkívül érzékeny a gyulladásos bélbetegségek kimutatásában. A tanulmány során felfedezett 8 betegből 7 esetben pozitív volt. A 31 nem gyulladásos csoportba kerülő betegnél a laktoferrinteszt 4 esetben adott álpozitív eredményt. Lehetséges, hogy ezen eseteknél a gyulladásos etiológiára az endoszkópos és mikrobiológiai vizsgálatok korlátai miatt nem derült fény.

A mikroszkópos leukocytaszámolás határértéke szempontjából a szakirodalom nem képvisel teljesen egységes álláspontot (14). Egyes tanulmányok már egy fehérvérsejtet is kórosnak ítélnék, máshol a határérték 5–10 sejtnél kezdődik. Ötven betegünk vizsgálata során csak 3 esetben találtunk 5 sejtet a székletben, ezekből két eset a nem gyulladásos kategóriába tartozott. Kilenc betegnél a kenetben 50-nél több fehérvérsejt volt látható.

Összefoglalva: megegyezően az irodalmi adatokkal (1, 2, 5, 11) a laktoferrinvizsgálat minden vizsgált paramétert tekintve megelőzi a mikroszkópos leukocytaszámolást az általában leggyakrabban használt ≥ 5 határértéknél. A teszt pozitív és negatív prediktív értéke nem különbözött lényegesen, az esetek háromnegyedében összhangban volt a végső klinikai diagnózissal. A székletben lévő fehérvérsejtek kimu-

tatására a két módszer kombinációja a diagnosztikus pontosságot érdemben nem javítja a laktoferrinteszt önálló alkalmazásához képest.

Vizsgálatunkban a laktoferrinteszt szenzitivitása némileg elmarad a közölt irodalmi adatoktól. Ennek oka a kis esetszám lehet, és az, hogy szemben az idézett közlemények szelektált beteganyagával, vizsgálatunkban egy átlagos hasmenéses betegpopuláció vett részt.

IRODALOM: 1. Chitkara, Y. K., McCasland, K. A., Kenefic, L.: Development and implementation of cost-effective guidelines in the laboratory investigation of diarrhea in community hospital. Arch. Intern. Med., 1996, 156, 1445-1448. – 2. Choi, S. W., Park, C. H., Silva, T. M. és mtsai: To culture or not to culture: fecal lactoferrin screening for inflammatory bacterial diarrhea. J. Clin. Microbiol., 1996, 434, 928-932. – 3. Fine, K. D., Ogunji, F., George, J. és mtsai: Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. Am. J. Gastroenterol., 1998, 93, 1300-1305. – 4. Harris, J. C., Dupont, H. L., Hornick, R. B. és mtsai: Fecal leukocytes in diarrheal illness. Ann. Intern. Med., 1972, 76, 697-703. – 5. Huicho, L., Campos, M., Rivera, J. és mtsai: Fecal screening tests in the approach to acute infectious diarrhea: a scientific overview. Pediatr. Infect. Dis. J., 1996, 15, 486-494. – 6. Huicho, L., Garaycochea, V., Uchima, N. és mtsai: Fecal lactoferrin, fecal leukocytes and occult blood in the diagnostic approach to childhood invasive diarrhea. Pediatr. Infect. Dis. J., 1997, 16, 644-647. – 7. Iida, T., Naka, A., Suthienkul, O. és mtsai: Measurement of fecal lactoferrin for rapid diagnosis of enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection. Clin. Infect. Dis., 1997, 25, 167. – 8. Miller, J. R., Barrett, L. J., Kotloff, K. és mtsai: A rapid test for infectious and inflammatory enteritis. Arch. Intern. Med., 1994, 154, 2660-2664. – 9. Nachamkin, I.: Fecal lactoferrin screening assay for inflammatory bacterial diarrhea. J. Clin. Microbiol., 1996, 34, 2237-2338. – 10. Oberhelman, R. A., Guerrero, S. E., Mercado, D. és mtsai: Observations on the impact of breast-feeding and of intestinal helminthiasis on a rapid agglutination assay for fecal lactoferrin in Nicaraguan children with diarrhea. Pediatr. Infect. Dis. J., 1999, 18, 944-946. – 11. Quiroga, T., Garcia, P., Goycoolea, M. és mtsai: Fecal lactoferrin as a marker of fecal leukocytes. J. Clin. Microbiol., 1994, 32, 2629-2630. – 12. Ruiz-Peláez, J., Mattar, S.: Accuracy of fecal lactoferrin and other stool tests for diagnosis of invasive diarrhea at a Colombian pediatric hospital. Pediatr. Infect. Dis. J., 1999, 18, 342-346. – 13. Saitoh, O., Kojima, K., Sugii, K. és mtsai: Fecal eosinophil granule-derived proteins reflect disease activity in inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol., 1999, 94, 3513-3520. – 14. Savola, K. L., Baron, E. J., Tompkins, L. S. és mtsai: Fecal leukocyte stain has diagnostic value for outpatients but not inpatients. J. Clin. Microbiol., 2001, 39, 266-269. – 15. Scerpella, E. G., Okhuysen, P. C., Mathewson, J. J. és mtsai: Evaluation of a new latex agglutination test for fecal lactoferrin in traveller's diarrhea. J. Travel. Med., 1994, 1, 68-71. – 16. Siletti, R. P., Lee, G., Ailey, E.: Role of screening tests in diagnosis of inflammatory bacterial enteritis and in selection of specimens likely to yield invasive enteric pathogens. J. Clin. Microbiol., 1996, 34, 1161-1165. – 17. Sugii, K., Saitoh, O., Hirata, I. és mtsai: Fecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. Am. J. Gastroenterol., 1996, 91, 927-934. – 18. Willmore, J. G. és mtsai: 1918. On the differential diagnosis of the dysenteries: the value of the cell exudate in the stools of acute amoebic and bacillary dysentery. Lancet, 1918, ii, 200-206. – 19. Yong, W. H., Mattia, A. R., Ferraro, M. J.: Comparison of fecal lactoferrin latex agglutination assay and methylene blue microscopy for detection of fecal leukocytes in *Clostridium difficile*-associated disease. J. Clin. Microbiol., 1994, 32, 1360-1361.

(Fried Katalin dr., Budapest, Gyáli út 5-7. 1097)

„Szeresd azokat, akik keresik az igazságot, de ne higgy azoknak, akik azt hirdetik, hogy megtalálták!”

Bródy

A hippocampus és az amygdala MRI-volumetriás vizsgálata egészséges egyénekben

Horváth Krisztina ¹, Kövér Ferenc dr. ², Kovács Norbert ¹, Kállai János dr. ³ és Nagy Ferenc dr. ¹

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológia Klinika
(intézetvezető: Czopf József dr.) ¹

Pécsi Diagnosztikai Központ (igazgató: Vadon Gábor dr.) ²

Pécsi Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Pszichológia Intézet (intézetvezető: László János dr.) ³

Bevezetés: MRI-volumetriás vizsgálattal objektív, számszerű neuroanatómiai információkat kaphatunk adott agyi struktúrákról, továbbá nyomon követhetjük azokat a térfogatváltozásokat, amelyek bizonyos neurológiai és neuropszichiátriai kórképpel összefüggésben állnak. A medialis temporalis lebeny, különösen a hippocampus és az amygdala térfogatának jelentőségét számos tanulmány igazolta temporalis epilepsziában, memóriazavarokban, schizophreniában és Alzheimer-betegségben. **Célkitűzések:** A normális hippocampus és amygdala térfogatomérésének kidolgozása, hazai értékeinek meghatározása egészségesekben. **Módszer:** A szerzők 40 fiatal nőben (19–26 év) a hippocampus és az amygdala térfogatát határozták meg és részletesen ismertetik a mérés módszerét. A vizsgálatokhoz Siemens 1.0 T készülékkel, FISP 3D szekvenciával készített, T1 súlyozott, 1 mm-es, „gap nélküli”, coronalis síkú MRI-felvételeket használtak. **Eredmények:** A jobb és bal hippocampus térfogatának átlagértékét 2,12 és 2,07 cm³-nek (SD = 0,31 és 0,3) a jobb és bal amygdala térfogatát 1,19 és 1,2 cm³-nek (SD = 0,19 és 0,2) találták. Az aszimmetria értéke a hippocampusnál 3,17%, az amygdalánál 3,48% volt. A hippocampus szubrégióinak azonosítása után meghatározták a fej, test és farok térfogatának és aszimmetriájának normális tartományát is. **Következtetés:** A két vizsgáló közti megbízhatósági mutató értéke (α) 0,97 és 0,77 között mozgott. A kapott értékek más centrumokból közölt eredményekkel egyezők. A hippocampus szubrégióinak vizsgálata lehetőséget ad a károsodás helyének az eddigieknél pontosabb lokalizációjára.

Kulcsszavak: volumetria, hippocampus, amygdala, MRI, kontroll

MRI volumetric measurement of hippocampus and amygdala in healthy adults. *Introduction:* Volumetric analysis of brain magnetic resonance images (MRI) measures structural changes associated with neurological and neuropsychiatric disorders. In recent years several studies have shown the utility of the volumetric measurement of the medial temporal lobe structures, especially the amygdala and the hippocampus in temporal lobe epilepsy, memory disorders, Alzheimer disease and schizophrenia. *Aim:* The purpose of this study was to measure and establish our normal values of the hippocampus and amygdala volumes. *Methods:* All studies were performed using a 1.0 T Siemens unit with FISP 3D sequence. One millimeter, contiguous coronal scans of 40 healthy volunteers aged 19–26 years were obtained. The regions of interest were outlined using a mouse driven cursor. To determine the anatomic boundaries of the hippocampus and the amygdala the authors followed a generally accepted protocol previously described by C. Watson. *Results:* The mean right and left hippocampal volumes were 2,12 cm³ (SD = 0,31) and 2,07 cm³ (SD = 0,3) and the mean right and left amygdaloid volume were 1,19 cm³ (SD = 0,19) and 1,2 cm³ (SD = 0,2) respectively. The mean asymmetry between the right and left hippocampus and amygdala was 3,17% and 3,48%, respectively. The inter-observer reliability range (α) was between 0.97 and 0.77. Subregional analysis of hippocampus was calculated as well. *Conclusions:* Normal volumetric data measured in our study fell in the midrange of the values in the literature. The volumetric analysis of the hippocampal subregions may allow assessment of providing more sensitive determination of the atrophic area, which may be important in epileptic disorders.

Key words: hippocampus, amygdala, volumetry, MRI, normal control

Az MRI-vizsgálat az agy anatómiájának pontos *in vivo* megjelenítésének mai napig legbiztosabb módszere. A neurológiai betegségek patofiziológiai alapjainak megértésében fontos eszköz lehet az agyi struktúrák térfogatváltozásának ismerete (12, 26, 22, 29, 32, 37, 40). Volumetriával legtöbbet tanulmányozott struktúra, a medialis temporalis lebeny morfológiai változása temporalis epilepsziában (6–8, 10, 11, 22–24, 35, 38, 42, 45), Alzheimer-betegségben (16, 21), memóriazavarokban (33, 43), schizophreniában (4, 12, 14, 39) jól megfigyelhető. A hippocampus és az amygdala méretének vizsgálata azonosíthatja is a károsodás helyét, bár az irodalom nem

egységes annak megítélésében, hogy az adott betegség klinikai megjelenése, súlyossága, progressziója milyen kapcsolatban áll a morfológiai érintettség fokával (42, 46, 47).

A volumetriás mérések módszere centrumonként jelentősen különbözik, a mért eredmények ezért meglehetősen nehezen hasonlíthatók össze. A metodikából adódó jelentős szórás kiküszöbölése érdekében általánosan elfogadottá vált Watson 1992-ben javasolt volumetriás protokolljának használata (44). E módszer felhasználásával a rendelkezésünkre álló technikai feltételek mellett laboratóriumunkban 40 egészséges személyben elvégeztük a hippocampus és

az amygdala MRI-volumetriás analízisét, és azzal a céllal közöljük adatainkat, hogy a klinikai gyakorlatban rutin vizsgálóeljárássá váljanak.

Módszer

Vizsgált személyek

Munkánk során 40 egészséges, fiatal nő (átlagos életkor: 21,3 év, 19–26 év) felvételeit értékeltük, akik az előzetes tájékoztatás után írásbeli beleegyezésüket adták a vizsgálathoz. Az anamnézisben ideggyógyászati betegség, koponyatrauma vagy rendszeres gyógyszeresedés nem szerepelt. 39 esetben az MRI-felvétel kóros eltérést nem mutatott, 1 esetben azonban jobb oldali cerebellaris hypoplasziát észleltünk, ezért ezen személy eredményeit a további értékelésből kizártuk. A példaként kiválasztott két – a PTE ÁOK Neurológia Klinikáján temporális epilepszia miatt évek óta gondozott – beteg MRI-volumetriás felvételei az esedékes kontroll képalkotó vizsgálat során készültek. Mindkét beteg antiepileptikus (carbamazepine) kezelés alatt állt, a T2 szekvencián egyikükénél sem volt kóros hippocampuseltérés.

MRI-vizsgálat

Az MRI-felvételek Magnetom Impact Siemens 1,0 Tesla-s berendezéssel készültek (Siemens Medical, Erlangen, Németország). Méréseinkhez coronalis síkú, „gap nélküli” 1 mm-es szeletvastagságú felvételt használtunk, amelyek FISP 3D szekvenciával, 30 ms. relaxációs, 10 msec. echo idővel és $1,05 \times 1,05$ pixelméretezéssel (flip angle=40°, matrix = 160×256) készültek. A képanalízis során az optimális kontraszt-tónus arányt minden betegen egyedileg állítottuk be.

A mérés módszere

Méréseinkhez a Medical Imaging System által kifejlesztett Suse Linux 7.0 operációs rendszer alatt működő programot használtunk (Mass 40 és Mass 41 MRI Analytic Software, Medis, Hollandia). Az MRI-képeket DICOM 8 bites grayscale formátumban vittük fel a számítógépes adatbázisba. Volumetriás méréseink során a hippocampus és amygdala határát manuálisan jelöltük ki: egér vezette kurzor segítségével minden szeleten egyenként körberajzoltuk a vizsgálandó területeket (1. ábra). Összesen hat régiót rajzoltunk körbe az MRI-felvételeken: a hippocampust, az amygdalát és a félteket mindkét oldalán. A software automatikusan integrálással megadta a kijelölt struktúra térfogatát és 3 dimenziós képét. Valamennyi mérést két vizsgáló egymástól függetlenül végezte el.

Volumetriás vizsgálataink során megmértük a jobb és bal hippocampus (JH és BH) és amygdala (JA és BA) abszolút térfogatát, meghatároztuk a hippocampus- és amygdalaindexet, amely az adott struktúrák jobb és bal oldala közti különbséget fejezi ki. Az index értékét a következő képlet alapján számítottuk:

$$HI = \frac{JH - BH}{JH + BH} \times 200$$

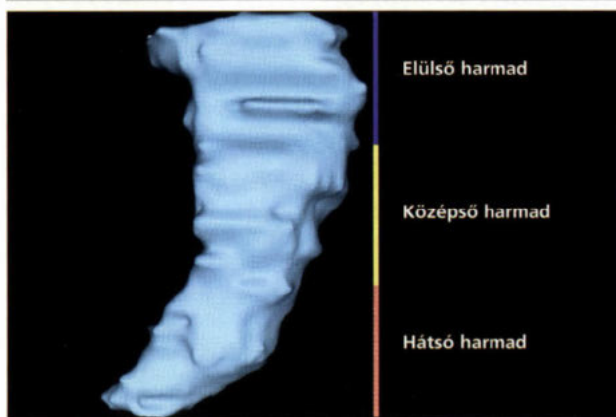
A relatív térfogatot egy arányszám (R) segítségével határoztuk meg. Minden kontrollszemély MRI-felvételén megmértük a jobb és bal félteke egy meghatározott részének térfogatát (hemisphaeriumtérfogat), a foramen inter-

ventriculare Monroi megjelenésétől occipitalis irányban, három egymást követő képen. Az R arányszám számításához az alábbi képletet használtuk:

$$R = \frac{\text{kontrollszemély félteketérfogata}}{\text{átlag félteketérfogat}}$$

$$\text{Relatív térfogat} = \text{abszolút térfogat} \times R$$

A körberajzolt kontúrokból 3 dimenziós képeket készítettünk, melyek elemzésével azonosítottuk a fej, test és a farok helyzetét (1. ábra). Minden betegben kiszámítottuk a hippocampus 3 szubrégiójának abszolút és relatív térfogatát és aszimmetriáját is.



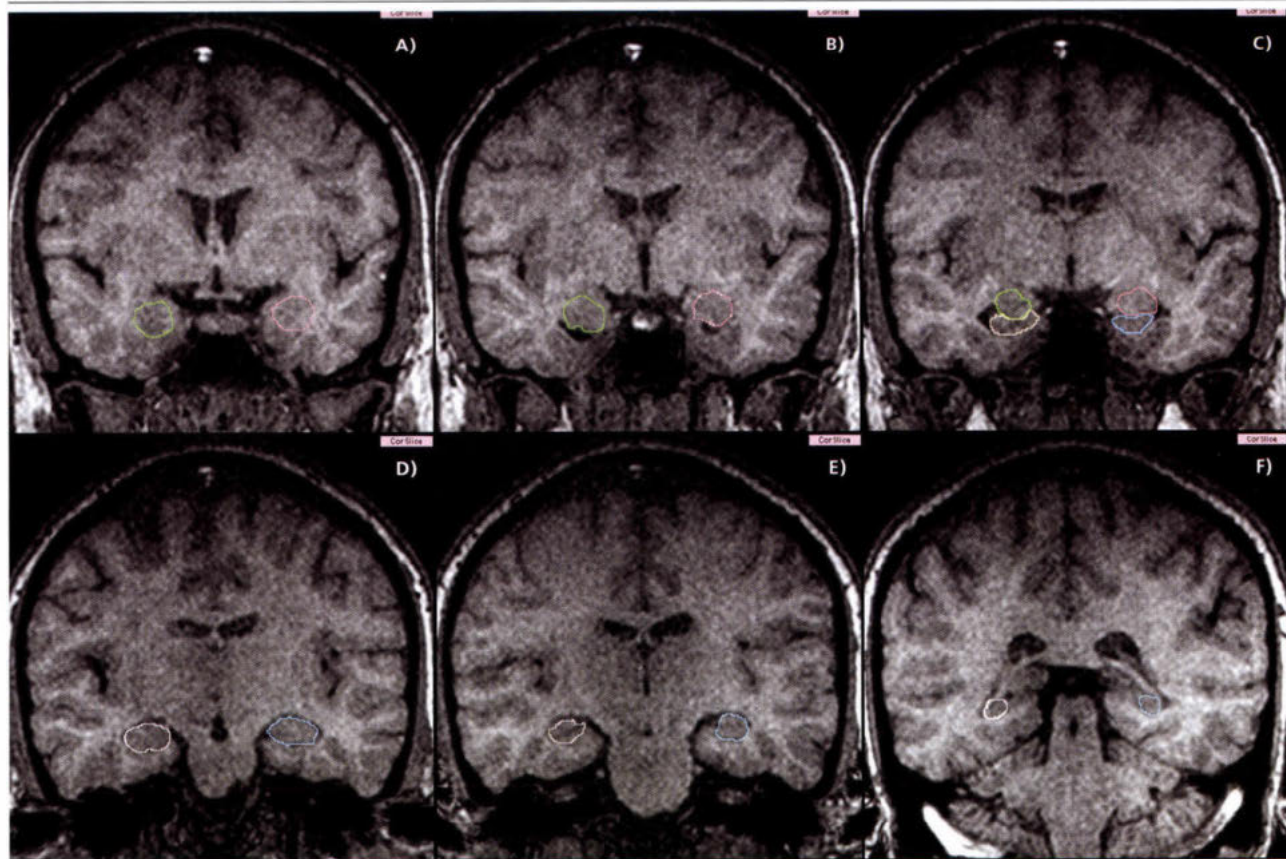
1. ábra: A hippocampus háromdimenziós rekonstrukciós modellje. Kontrollszemély 3D hippocampus felszínét ábrázoló képen az anatómiai ábrákkal történt összevetés alapján az elülső egyharmad a hippocampus fejével, a középső harmad a hippocampus testével, a hátsó harmad a farkával mutatott jó egybeesést.

Képanalízis

Volumetriás mérések pontos anatómiai ismereteket igényelnek. Az anatómiai határok definiálásához Talairach (41), Verlay (15) és Sobotta (36) anatómiai atlaszokat használtunk. A módszer kidolgozásában, a bevezetőben említett, Craig Watson 1992-ben közölt vizsgálati protokollját tekintettük irányadónak (44).

Amygdala volumetria

Az elülső amygdala pólusát azon az MRI-felvételen kezdtük el körberajzolni, ahol a sulcus lateralis Sylvii véget ér és az entorhinalis sulcus elkezdődik. Így zártuk ki a mérésből a claustrumot és az amygdala magcsoportjához közvetve tartozó nucleus endopiriformist. Ha az MRI-képeken az amygdala felső határa nem különült el jelintenzitás-értékében, akkor segédvonalat húztunk az entorhinalis sulcustól lateralisán az insula alsó sulcusának fundusáig, és a vonal alatti területet számítottuk az amygdala állományához. Az amygdala medialis oldalát borító, a felvételeken jól elkülöníthető entorhinalis kéreg területét szintén kizártuk a mérésből (2. A ábra). Az amygdala alsó és laterális határát az itt lévő fehérállomány képezte, ennek intenzitása az MRI-felvételeken eltért, így a közöttük lévő határ könnyen felismerhető volt (2. A ábra). Az amygdala hátsó pólusát határoló struktúrák (hippocampus, putamen, substantia innominata és a claustrum) az amygdala állományához gyakran hasonló jelintenzitást adtak, ezért felső határának pontos kijelöléséhez, ha szükség volt rá, ismét segédvonalat húztunk a fissura lateralis Sylvii és a nervus opticus közé. Az amygdala alsó határát az oldalkamra teteje és a hippocampus felső széle adta, medialis határát az élesen elkülönülő, uncust borító szürkeállomány képezte (2. B, C ábra).



2. ábra: A hippocampus és az amygdala határainak kijelölése FISP 3D szekvenciával készült coronalis MR-felvételeken zöld színnel a jobb, piros színnel a bal amygdalát (A-C), rózsaszínnel a jobb, kék színnel a bal hippocampust (C-F) jelöltük. (A) Anterior amygdala (B) Posterior amygdala (C) Amygdala – hippocampus átmenet (D) Anterior hippocampus (E) Középső hippocampus (F) Posterior hippocampus. Az A és F felvételek közti távolság 38 mm

Hippocampusvolumetria

A hippocampust szorosan körbevevő anatómiai struktúrák az MRI-felvételeken nagyon hasonló jelintenzitást adnak, ezért több régióban itt is segédvonalak kijelölésére szorultunk. A hippocampus proper, a gyrus dentatus és a fimbria hippocampit a hippocampus állományához tartozónak vettük, kizártuk viszont a parahippocampalis kéregállományt, a crus fornicist és a gyrus cingulit.

Azon a felvételen kezdtük el a hippocampus mérését, amelyen az oldalkamra temporális szarva először megjelent (2. C ábra, bal oldal). Ahol a liquor nem rajzolta ki megfelelően a laterális felső hippocampus amygdalával határos falát, ismét segédvonalakat alkalmaztunk. A nervus opticutól az oldalkamra felső kinyúlásáig megrajzolt képzeletbeli egyenes egyértelműen elkülönítette az amygdalát az alatta elhelyezkedő hippocampusfejtől (2. C, D ábra).

A hippocampus középső-hátsó pólusán az előlő pólussal ellentétben a hippocampus állománya eléri az agy medialis felszínét, ezért az uncus hátsó szegmentjének magasságától a medialis elhelyezkedő szürkeállományrészek is a hippocampus állományát alkotják (2. E, F ábra). A hippocampus ezen magasságokban már könnyen identifikálható, mivel a körülvevő liquortól és a fehérállománytól élesen elkülönül. A volumetria során a hippocampust addig a magasságig mértük, ahol a fimbria hippocampi még élesen elvált a crus fornicistól, vagy ha ezt nem láttuk jól, akkor a commissura posterior megjelenéséig folytattuk a hippocampus állományának rajzolását.

Eredmények

Az MRI-volumetriás méréseket végző vizsgálok közötti variancia átlagosan az amygdala- és hippocampusindexekre nézve 1,24 és 0,48%-os volt. A vizsgálok közötti, ún. „interobserver” korreláció, azaz a volumetriát végző személyek egymáshoz viszonyított megbízhatósági mutató értéke (α) 0,9688 és 0,7706 között mozgott. A két vizsgáló mérései között észlelt alacsony variancia lehetővé tette, hogy a továbbiakban a két mérésből nyert adatok átlagával számoljunk. A mérések eredményeit az 1. táblázat tünteti fel.

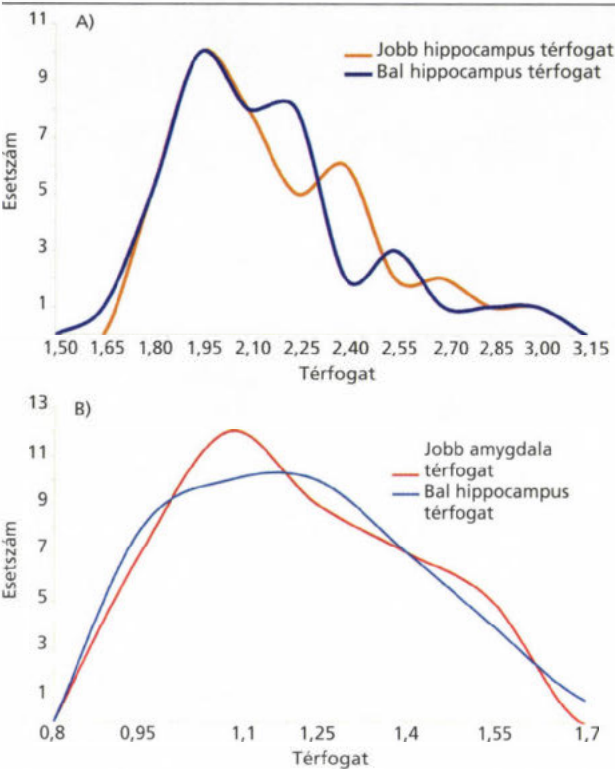
Hippocampustérfogat

39 egészséges személy jobb hippocampusának átlagos térfogatát 2,12 cm³-nek, bal hippocampusát 2,07 cm³-nek találtuk. A hippocampusméretek jelentős individuális szórást mutattak. A legkisebbnek és a legnagyobbak talált térfogatok között az eltérés 76% volt.

A teljes hippocampustérfogatok a gyakoriság függvényében ábrázolva közel normál eloszlást mutattak (3. A ábra).

1. táblázat: A hippocampus és az amygdala abszolút és relatív térfogatai, a két oldal között számított aszimmetriaindex értékei

	Abszolút				Relatív			
	átlag	SD	minimum	maximum	átlag	SD	minimum	maximum
Jobb hippocampus (cm ³)	2,20	0,31	1,68	2,91	2,12	0,36	1,57	3,22
Bal hippocampus (cm ³)	2,07	0,30	1,65	2,91	2,07	0,35	1,52	3,23
Hippocampusindex (%)	3,17	2,2	0	9,78	3,17	2,2	0	9,78
Jobb amygdala (cm ³)	1,19	0,19	0,90	1,55	1,19	0,22	0,85	1,72
Bal amygdala (cm ³)	1,20	0,20	0,89	1,70	1,20	0,24	0,89	1,71
Amygdala-index (%)	3,48	2,87	0	10	3,48	2,87	0	10,00



3. ábra: A hippocampus és az amygdala térfogateloszlása (n = 39) (A) A hippocampus térfogateloszlása. (B) Az amygdala térfogateloszlása

Amygdalatérfogat

Az amygdala átlagos térfogatát jobb oldalon 1,19 cm³-nek, bal oldalon 1,2 cm³-nek találtuk a 39 személy mérése alapján. Az amygdalatérfogatok nagyobb individuális különbségeket mutattak, mint amit azt a hippocampusnál láttunk: a legkisebb és a legnagyobb amygdala közti különbség 91% volt.

Az amygdalatérfogat a gyakoriság függvényében, a hippocampushoz hasonló, normális eloszlást mutatott (3. B ábra).

Aszimmetriaindexek

A jobb és bal oldali hippocampustérfogatok közötti aszimmetria nagyságát kifejező index (HI) átlaga 3,17%, ± 2,5 SD-vel növelt értéke 8,67% volt. Eredményünk alapján az ezt meghaladó aszimmetria nagy valószínűséggel kórosnak tekinthető.

A jobb és bal oldali hippocampusindexek között páros t-próbával elvégzett összehasonlításakor a p értéke 0,3-nak adódott, azaz nem találtunk féloldali,

statisztikailag szignifikánsan nagyobb térfogatú hippocampust.

Az amygdalánál az aszimmetriaindex (AI) átlagosan 3,48%, az index ± 2,5 SD-vel növelt értéke 10,65% volt. T-próbával az amygdala esetében sem találtunk a jobb és bal oldali térfogatok között szignifikáns különbséget (p = 0,31).

Relatív térfogatok

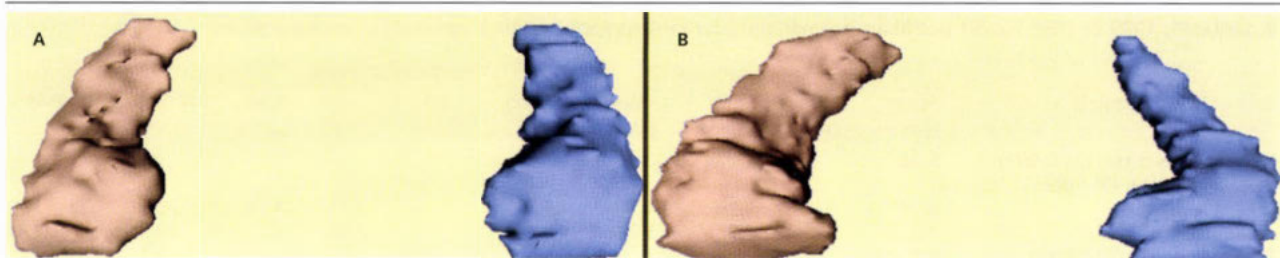
Az egyedi hippocampus- és amygdalatérfogatokat ugyanazon személy féltkei térfogatára vonatkoztatva is kiszámítottuk. Az így kapott, ún. relatív térfogat nem várt módon, kismértékben növelte az individuális szórást, valamint a legkisebb-legnagyobb térfogatok közötti különbségeket, de nem változtatta meg az abszolút mérésekkel talált értékek átlagát.

A hippocampus szubrégiókban mért térfogatok és aszimmetriák eredményei a 2. táblázatban láthatók. A hippocampusról készített háromdimenziós rekonstrukciós képeken azonosítottuk az egyes hippocampalis régiókat (1. ábra). Az elülső egyharmad a hippocampusfejnek, a középső harmad a testnek, a hátsó harmad pedig a hippocampusfaroknak felelt meg. A szubrégiók aszimmetriájának átlaga és annak szórása kismértékben meghaladta az egész hippocampusra vonatkoztatott aszimmetria mértékét (2. táblázat).

A hippocampus szubrégiók volumetriás értékelésének fontosságát egy példával illusztráljuk. Temporális epilepsziában szenvedő betegünknel az MRI-felvételek vizuális értékelése felvetette a bal oldali hippocampusatrophia lehetőségét. A volumetriás analízis a normális érték felső határát kevéssel meghaladó, 15%-os aszimmetriát jelzett. A megfelelő szubrégiók összehasonlítása azonban 26%-os térfogatsökkenést mutatott a bal oldalon a hippocampusfarokban a fokális rohamok EEG-vel igazolt kiin-

2. táblázat: A hippocampus szubrégióinak abszolút térfogata cm³-ben jobb és bal oldalon

Hippocampus-rész		Átlagos térfogat	SD (cm ³)	Minimum (cm ³)	Maximum (cm ³)
Fej	jobb	0,65	0,11	0,48	0,91
	bal	0,62	0,11	0,43	0,87
	index	7,67	6	0	24,14
Test	jobb	0,71	0,1	0,52	0,99
	bal	0,71	0,11	0,55	1,04
	index	4,43	3,35	0	15,93
Farok	jobb	0,76	0,14	0,57	1,12
	bal	0,74	0,13	0,52	1,05
	index	5,81	4,56	0	16,13



4. ábra: A hippocampus háromdimenziós rekonstrukciós képe. Az ábrákon az előlről-felülről nézett hippocampusok a jobb oldalon rózsaszínűek, a bal oldalon kék színűek. **(A)** Egészséges személy hippocampus. A jobb és bal oldal, illetve az egyes szub régiók közötti aszimmetria nem látható. **(B)** Posterior hippocampus atrophia temporalis epilepsziás betegnél. A jobb és bal oldali hippocampus közötti aszimmetria 15%, azonban a posterior régióban 26%-os az aszimmetria, a bal oldali hippocampusfarok a rekonstrukciós képen is jól láthatóan kisebb a jobb oldalnál

dulásának oldalán (4. ábra). Ugyanakkor a hippocampusfejen és a testben észlelt aszimmetria alig haladta meg az átlag $\pm 2,5$ SD-vel képzett normális érték felső határát. Tehát, ahogy esetünk is igazolja, a teljes térfogatra számított aszimmetriaérték nem feltétlenül arányos a szubregióban fennálló aszimmetriával, olyan lehetőség is fennállhat, hogy az egész hippocampusban talált aszimmetria nem haladja meg a fiziológiás mértéket, miközben jelentős regionális atrophia azonosítható (22, 24, 47).

A relatív térfogat számításának szerepét egy másik betegünk példájával szemléltetjük. A temporalis epilepsziás beteg MRI-felvételein a vizuális értékelés, a volumetriás térfogatszámítás és az aszimmetriaindex sem utalt féloldali hippocampusérintettségre. Azonban a beteg epilepsziás rohamainak jellegzetességei, valamint az interictalis felületi EEG-felvételek azt a gyanút keltették, hogy a beteg rosszulleteiért kétoldali, egymástól független temporalis epilepsziás fókusz tehető felelőssé. A relatív (féltekei térfogatra vonatkoztatott) térfogatszámítás a hippocampus méretének szimmetrikus, kétoldali, kóros mértékű (50%-os) csökkenését jelezte, igazolva mindkét hippocampus érintettségét, atrophiját.

A volumetriás mérések hitelesítése

Ismert sugarú, szabályos műanyag gömb térfogatát térfogatszámítással és MRI-volumetriával is meghatároztuk. A két különböző mérésből kapott értékeket összehasonlítottuk, az MRI-volumetriával kapott érték ($9,07 \text{ cm}^3$) 4%-os eltérést mutatott a gömb sugarának mérésével számított értékekhez ($9,52 \text{ cm}^3$) képest. Mérésünk hibájának nagyságrendje arra utal, hogy a mért térfogatok módszerünkkel pontosan meghatározhatók. Mivel azonban a mérés hibája a két oldalon szükségszerűen mindig azonos nagyságú, az aszimmetria megítéléséhez, illetve az interindividuális összehasonlításokhoz a kapott értékek korrekciójára természetesen nincs szükség.

dulási zónája az amygdala, illetve a hippocampus. Ez az egyik magyarázata annak, hogy a hippocampus a kvantitatív volumetriával legtöbbet vizsgált agyi struktúra. Nincs konszenzus abban, hogy temporalis epilepsziában az MRI-felvétel elegendő-e medialis temporális lebeny sclerosis diagnózisának megállapításához. A kvantitatív (volumetriás) MRI által azonosított hippocampális atrophia azonban nagyon szenzitív és specifikus módszer a medialis temporális sclerosis azonosításában. A gyakran feltett kérdést, hogy vajon a hippocampalis sclerosis oka vagy következménye-e a temporalis epilepsziás rohamoknak, várhatóan kvantitatív MRI-vizsgálatok leletei fogják eldönteni (28).

Az elmúlt 12 évben közzétett hippocampus- és amygdalatérfogatok normális értékei eltérnek egymástól (3. táblázat), feltehetően centrumonként eltérő mérési protokoll miatt. Az eltérés további oka az anatómiai határok különböző megítélésében, a technikai feltételek, az ábrázolás és a minta heterogenitásában keresendőek. A módszer diagnosztikus felhasználásához tehát elengedhetetlen, hogy minden centrum saját, a szakirodalmi ajánlásoknak megfelelő, standardizált eljárást dolgozzon ki. Ismereteink szerint munkánk az első, hippocampusra és amygdalára vonatkozó volumetriás vizsgálat Magyarországon. Eredményeink az irodalomban közölt egészséges kontrollokban mért térfogatokkal azonos tartományba esnek. A részletes összehasonlítást a 3. táblázatban mutatjuk be.

Méréseinkhez – az életkorból és nemből adódó individuális szórást elkerülendő – a vizsgálati mintákat fiatal nők köréből választottuk. Ismert, hogy a hippocampus abszolút térfogata csökken az életkor előrehaladtával (10, 17, 27, 30, 31, 34). Nagyszámú életkorfüggő vizsgálat az irodalomban mégsem áll rendelkezésünkre, adataink életkor szerinti korrekciója jelenleg még nem megoldott. Mivel azonban a módszer legnagyobb gyakorlati segítségét amúgy is a fiatalabb epilepsziás betegek preoperatív vizsgálatában adja, adatainkat hippocampalis érintettség megállapítására így is alkalmasnak tartjuk (7, 13). Ismereteink szerint továbbá, a két oldal közötti aszimmetria független az életkortól, szorosabb korrelációt inkább a betegség időtartamával és a rohamok gyakoriságával mutat, ezért az epilepsziás fókusz lateralizációjára korrekció nélkül is alkalmazható (6, 7, 11, 35, 43, 45, 47).

Megbeszélés

A fokális epilepsziák 80%-a temporalis, a temporalis epilepsziák 90%-ában az epilepsziás aktivitás kiin-

3. táblázat: 1989 és 1997 között publikált normál hippocampus térfogat értékek egészséges személyekben

Tanulmányok	Jobb hippocampus				Bal hippocampus				Esetszám	Életkor
	átlag (cm ³)	SD (cm ³)	min (cm ³)	max (cm ³)	átlag (cm ³)	SD (cm ³)	min (cm ³)	max (cm ³)		
Bartzokis és mtsai (2) (1993)	5,68				5,57					
Bhatia és mtsai (3) (1993)										
Férfi	3,77		3,16	4,38	3,78		3,23	4,32	29	22-47
Nő	3,4		3,04	3,76	3,38		2,09	3,77	29	
Breier és mtsai (4) (1992)	3,7				3,8					
Cendes és mtsai (6) (1993)	4,71				4,59					
Chee és mtsai (9) (1997)	2,91	0,23	2,54	3,57	2,83	0,22	2,46	3,36	20	20-38
Cook és mtsai (11) (1992)	3,19		2,60	3,71	3,23		2,68	3,7	10	21-36
Free és mtsai (13) (1995)	2,8		2,24	3,53	2,77		2,24	3,48	32	20-53
Jack és mtsai (20) (1990)	2,8	0,1	2,7	2,9	2,5	0,1	2,4	2,6	52	20-40
Honeycutt és Smith (19) (1995)	2,9	0,35			2,78	0,26			24	22-51
Press és mtsai (33) (1989)	3,02				2,7					
Quigg és mtsai (35) (1997)	3,73	0,53			3,6	0,51			23	24-35
Suddath és mtsai (39) (1990)	1,73				1,76					
Trenerry és mtsai (43) (1993)	2,12				1,96					
Watson és mtsai (44) (1992)	5,26	0,65	4,54	6,11	4,9	0,52	4,24	6,1	11	20-59

A mérés pontosságát tovább próbáltuk növelni azzal, hogy „gap nélküli” 1 mm-es szeletvastagságú felvételeket használtunk. Így azonban a vékony felvételeken jelentősen romlott a jel-zaj viszony, ami nehezítette a vizsgált struktúrák elkülönítését, és gyakran kényszerültünk a fentiekben ismertetett, standard segédvonalak használatára. Laakso és munkatársai szerint (25) a szeletvastagság növelése 5 mm-es határig nem befolyásolja lényegesen a mérés pontosságát, viszont jelentősen javítja a jel-zaj viszonyt, ezért a továbbiakban 3 mm-es szeleteken végzett méréseket tervezünk.

Kevés adat található az irodalomban a hippocampus-szubrégiók vizsgálatáról (22, 24, 47). Temporális epilepszia betegségben a fokális hippocampalis régiók atrophijának klinikai vonatkozásai kevésbé tisztázottak (28). Szubrégió-analízisünk a bemutatott esetünk alapján is e kérdés további klinikai vonatkozásainak tisztázása mellett a rejtett, esetleg egy régióra szorítkozó atrophiat is felderítheti. A szubrégiók térfogatának meghatározása ugyanakkor a mérés hibáját növelte, feltehetően a mért térfogat kisebb mérete miatt, ezért csak valamennyi volumetrias adattal együttesen értékelhető.

Fontosnak tartjuk továbbá a relatív, féltekei térfogatra vonatkozó számításokat is, mivel a kétoldali atrophiaval járó esetek csak e számítással deríthetők ki.

A volumetria egyelőre időigényes, azonban egyre több olyan képelemző program érhető el, melyek a mérés kézzel végzett folyamatát a vizsgáló személytől függetlenül automatikusan elvégzik, ezzel mind a mérések gyorsaságát, mind objektivitását növelik. Ezen programok használatához azonban a kiválasztott struktúrák anatómiai határainak pontos ismeretére továbbiakban is szükségünk lesz (1, 5, 18).

Köszönetnyilvánítás: A vizsgálat kivitelezésében az OTKA TO 26558, valamint a McDonell Cognitive Neuroscience Pew Program (N:68/98) pénzügyi támogatása volt segítségünk.

IRODALOM: 1. Achten, E., Deblaere, K., De Wagter, C. és mtsai: M. Intra- and interobserver variability of MRI-based volume measurements of the hippocampus and amygdala using manual ray-tra-

cing method. *Neuroradiology*, 1998, 40, 558-566. – 2. Bartzokis, G., Mintz, J., Marx, P. és mtsai: Reliability of in vivo volume measures of hippocampus and other brain structures using MRI. *Magn. Reson. Imaging*, 1993, 11, 993-1006. – 3. Bhatia, S., Bookheimer, S. Y., Gaillard, W. D. és mtsai: Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for MR volumetry. Normative data. *Neurology*, 1993, 43, 2006-2010. – 4. Breier, A., Buchanan, R. W., Elkashef, A. és mtsai: Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49, 921-926. – 5. Briellmann, R. S., Syngeniotis, A., Jackson, G. D.: Comparison of hippocampal volumetry at 1.5 Tesla and 3.0 Tesla. *Epilepsia*, 2001, 42, 1021-1024. – 6. Cendes, F., Andermann, E., Gloor, P. és mtsai: MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1993, 43, 719-725. – 7. Cendes, F., Caramanos, Z., Andermann, E. és mtsai: Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann. Neurol.*, 1997, 42, 737-746. – 8. Cendes, F., Leproux, F., Melanson, D. és mtsai: MRI of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *J. Comput Assist. Tomogr.*, 1993, 17, 206-210. – 9. Chee, M. W. L., Shoen, L., Judy, S. P. és mtsai: Hippocampal volumetry with magnetic resonance imaging: A cost-effective validated solution. *Epilepsia*, 1997, 38, 461-465. – 10. Convit, A., de Leon, M. J., Hoptman, M. J. és mtsai: Age-related changes in brain: I. Magnetic resonance imaging measures of temporal lobe volumes in normal subjects. *Psychiatr. Q*, 1995, 66, 343-355. – 11. Cook, M. J., Fish, D. R., Shorvon, S. D. és mtsai: Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain*, 1992, 115, 1001-1015. – 12. Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K. és mtsai: Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2000, 57, 1115-1122. – 13. Free, S. L., Bergin, P. S., Fish, D. R. és mtsai: Methods for normalization of hippocampal volumes measured with MR. *J. Neuroradiol.*, 1995, 16, 637-643. – 14. Fukuzako, H., Yamada, K., Kodama, S. és mtsai: Hippocampal volume asymmetry and age at illness onset in males with schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 1997, 247, 248-251. – 15. Schaltenbradt, P.: Bailey. Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Volume I-III. Stuttgart, 1959. – 16. Geroldi, C., Laakso, M., DeCarli, C. és mtsai: Apolipoprotein E genotype and hippocampal asymmetry in Alzheimer's disease: a volumetric MRI study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000, 68, 93-96. – 17. Giedd, J. N., Vaituzis, A. C., Hamburger, S. D. és mtsai: Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *J. Comp. Neurol.*, 1996, 366, 223-230. – 18. Gosche, K. M., Mortimer, J. A., Smith, C. D. és mtsai: An automated technique for measuring hippocampal volumes from MR imaging studies. *Am. J. Neuroradiol.*, 2001, 22, 1686-1689. – 19. Honeycutt, N. A., Smith, C. D.: Hippocampal volume measurements using magnetic resonance imaging in normal young adults. *J. Neuroimaging*, 1995, 5, 95-100. – 20. Jack, C. R.

Jr., Bentley, M. D., Twomey, C. K. és mtsai: MR imaging-based volume measurements of the hippocampal formation and anterior temporal lobe: validation studies. *Radiology*, 1990, 176, 205-209. – 21. Jack, C. R., Petersen, R. C., O'Brien, P. C. és mtsai: MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1992, 42, 183-188. – 22. Juhász, C., Nagy, F., Watson, C. és mtsai: Glucose and [¹¹C]flumazenil positron emission tomography abnormalities of thalamic nuclei in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 1999, 53, 2037-2045. – 23. Juhász, Cs., Nagy, F., Muzik, O. és mtsai: [¹¹C] Flumazenil PET in patients with epilepsy with dual pathology. *Epilepsia*, 1999, 40, 566-574. – 24. Kim, H. J., Tien, R. D., Felsberg, G. J. és mtsai: MR measurements of the hippocampus for lateralization of temporal lobe epilepsy: value of measurements of the body vs the whole structure. *Am. J. Roentgenol.* 1994, 163, 1453-1457. – 25. Laakso, M. P., Juottonen, K., Partanen, K. és mtsai: MRI volumetry of the hippocampus: the effect of slice thickness on volume formation. *Magn. Res. Imaging.*, 1997, 15, 263-265. – 26. Lemieux, L., Liu, R. S., Duncan, J. S.: Hippocampal and cerebellar volumetry in serially acquired MRI volume scans. *Magn. Reson. Imaging*, 2000, 18, 1027-1033. – 27. Maguire, E., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S. és mtsai: Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2000, 97, 4398-4403. – 28. Mathern, W. G., Babb, T. L., Armstrong, D. L.: Hippocampal Sclerosis. In *Epilepsy*. Szerk.: Engel, J., Pedley, T. A. Lippincott-Raven, 1997. – 29. Ng, S. E. S., Lau, T. N., Hui, F. K. H. és mtsai: MRI of the fornix and mamillary body in temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology*, 1997, 39, 551-555. – 30. Obenaus, A., Yong-Hing, C. J., Tong, K. A. és mtsai: A reliable method for measurement and normalization of pediatric hippocampal volumes. *Pediatr. Res.*, 2001, 50, 124-132. – 31. Pfluger, T., Weil, S., Vollmar, C. és mtsai: Normative volumetric data of the developing hippocampus in children based on magnetic resonance imaging. *Epilepsia*, 1999, 40, 414-423. – 32. Poon, M. A., Stuckey, S., Storey, E.: MRI evidence of cerebellar and hippocampal involvement in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroradiology*, 2001, 43, 746-749. – 33. Press, G. A., Amaral, D. G., Squire, L. R.: Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature*, 1989, 341, 54-57. – 34. Pruessner, J. C., Collins, D. L., Pruessner, M. és mtsai: Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J. Neuroscience*, 2001, 21, 194-200. – 35. Quigg, M., Bert-

ram, E. H., Jackson, T. és mtsai: Volumetric magnetic resonance imaging evidence of bilateral hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38, 588-594. – 36. Putz, R., Sobotta, J.: *Az ember anatómiájának atlasza*. Semmelweis Kiadó, 1994. – 37. Schultz, J. B., Skalej, M., Wedekind, D. és mtsai: Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.*, 1999, 45, 65-74. – 38. Spencer, S., McCarthy, G., Spencer, D.: Diagnosis of medial temporal lobe seizure onset: Relative specificity and sensitivity of quantitative MRI. *Neurology*, 1993, 43, 2117-2124. – 39. Suddath, R. L., Christison, G. W., Torrey, E. F. és mtsai: Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 789-794. – 40. Szabo, A. C., Xiong, J., Lancaster, J. L. és mtsai: Amygdalar and hippocampal volumetry in control participants: Differences regarding handedness. *Am. J. Neuroradiol.*, 2001, 22, 1342-1345. – 41. Talairach, J., Tournoux, P.: *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme, Stuttgart, 1988. – 42. Tien, R. D., Felsberg, G. J., Crain, B.: Normal anatomy of the hippocampus and adjacent temporal lobe: high-resolution fast spin-echo MR images in volunteers correlated with cadaveric histologic sections. *Am. J. Roentgenol.*, 1992, 159, 1309-1313. – 43. Trenerry, M. R., Jack, C. R., Ivnik, R. J. és mtsai: MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology*, 1993, 43, 1800-1805. – 44. Watson, C., Andermann, E., Gloor, P. és mtsai: Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology*, 1992, 42, 1743-1750. – 45. Watson, C., Jack, R. C., Gendes, E.: Volumetric Magnetic Resonance Imaging: Clinical applications and Contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Neurological Review. Arch. Neurol.*, 1997, 54, 1521-1531. – 46. Whalley, H. C., Wardlaw, J. M.: Accuracy and reproducibility of simple cross-sectional linear and area measurements of brain structures and their comparison with volume measurements. *Neuroradiology*, 2001, 43, 263-271. – 47. Woermann, F. G., Barker, G. J., Birnie, K. D. és mtsai: Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1998, 65, 656-664.

(Nagy Ferenc dr., Pécs, Rét u. 2. 7623)

MEDICINA Könyvkiadó Rt.

1054 Budapest, Zoltán utca 8.
Levél cím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012
Telefon: 312-2650 Fax: 312-2450
E-mail: medkiad@axelero.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

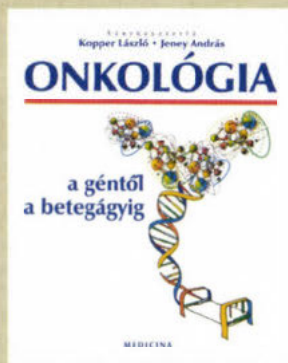
Medicina könyvtárusító pavilon
Kenézy Gyula Kórház
4031 Debrecen, Bartók Béla út 2-26.

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

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

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Onkológia – a géntől a betegágyig

Szerkesztette: Kopper László, Jeney András

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

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

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

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

Diabetes mellitus Elmélet és klinikum

Szerkesztette: Halmos Tamás, Jermendy György

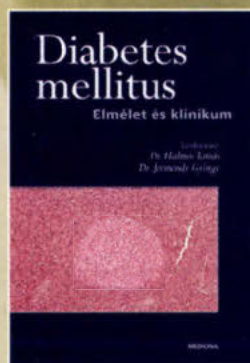
Harmadik, bővített, átdolgozott kiadás

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

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

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

Allergológia

Krónikus urticaria és angiooedema.

Kaplan, A. P. (Medical University of South Carolina, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, 96 Johnathan Lucas St., Suite 812 CSD, P. O. Box 250623, Charleston, SC 29425, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 346, 175-179.

Az összefoglaló közlemény egy krónikus urticariában és angiooedemában szenvedő középkorú nőbeteg tüneteinek rövid ismertetése után a betegség klinikai képével, diagnosztikus lehetőségeivel és kezelésével foglalkozik. Definíciója szerint krónikus urticaria esetén a betegség több, mint 6 hétig tart. Ez az idő elegendő az akut urticaria leggyakoribb okainak, mint a gyógyszerreakciók, táplálkozási vagy kontakt allergiák kizárására. Az urticariához az esetek 40%-ában angiooedema társul, 40%-ban a betegnek kizárólag urticariája van, míg az esetek 20%-ában csak angiooedema jelentkezik.

A differenciáldiagnózis szempontjából legfontosabb az urticaria factitia, amelynél a tünetek lineárisak, de bármilyen alakúak lehetnek. Urticaria factitiában az egyes csalángöbök 30 perctől 2 óráig keresztláthatnak, hasonlóan az egyéb fizikális urticariához (például hideg, kolinerg és nap hatására kialakuló urticaria). Ezzel szemben a krónikus urticariához társuló csalángöbök 4 órától 36 óráig tartanak. A krónikus urticariában szenvedő betegnek is lehet enyhe dermografizmusa, de ez urticaria factitiában sokkal kifejezettebb. A beteg anamnézise és fizikális vizsgálata utalhat valamilyen alapbetegségre, mint kötőszöveti betegség vagy szisztémás vasculitis. Szövettanilag nem necrotizáló felületes vasculopathia jellegzetes krónikus urticariában. Hashimoto-betegség az egyedüli szisztémás kórkép, amelynél egyértelmű és gyakori a krónikus urticariával és angiooedemával való társulás. Graves-betegséggel kevésbé gyakori az együttes előfordulás.

A betegség a betegek jelentős részében autoimmun eredetű, míg 6%-ban idiopathiás. A betegek 35-40%-

ában IgE-receptor elleni IgG-antitestek, míg 5-10%-ában IgE elleni antitestek mutathatók ki. Az elváltozás késői típusú allergiás reakcióhoz hasonlóan főleg CD4 típusú lymphocytákból, nagyszámú monocytából és különböző számú neutrophil és eosinophil leukocytából áll. Nem megerősített az a feltételezés, hogy a krónikus urticaria szorongásos eredetű vagy táplálkozási tényezők elleni allergiás reakció. Az infekciós eredetű egyes adatok támogatják, mások cáfolják, mint például a *Helicobacter pylori* esetén. Mindazonáltal az infekciós eredet valószínűtlen. A rutin laboratóriumi vizsgálatok normálisak. Kötőszöveti betegség gyanúja esetén a vörösvértest-süllyedés, az antinukleáris antitestek vagy más szerológiai tesztek javasoltak, majd a bőrbioptizás vizsgálat elvégzése. A komplementvizsgálatok közül egyedül a C4 vizsgálata indokolt azoknál, akiknek csak angiooedemájuk van urticaria nélkül. Náluk, ha a C4-inhibitor szintje alacsony, a C1-inhibitor vizsgálatát is el kell végezni. A pajzsmirigyfunkciós vizsgálatok elvégzése is szükséges, beleértve az antithyreoglobulin és antimitrosomális antitestek meghatározását is. Táplálkozási allergia vizsgálata rutin vizsgálatként nem indokolt. A bőrbioptizia segítség lehet láz, ízületi fájdalom, igen magas vörösvértest-süllyedés, 36 óráig vagy annál tovább tartó elváltozás, vagy társuló petechia vagy purpura esetén.

A betegség gyógyszeres kezelését táblázatban foglalta össze a szerző, feltüntetve a gyógyszerek nevét, kezdő és maximális adagjait és a mellékhatásokat. A gyógyszerek csoportosítás szerint: H₁-receptor-antagonisták, ezek közül szedáló hatással nem rendelkeznek a fexofenadin (Telfast), a loratidin (Claritin), a cetirizin (Zyrtec). Erős hatású és szedáló hatással rendelkezik a hydroxyzin (Atarax), a diphenhydramin (Daedalon) és a cyproheptadin (Peritol). Enyhe és közepesúlyos urticariában a szokásos adagok hatásosak, de súlyos esetekben emelni kell az adagot. Sajnos az adag emelése nincs arányban a hatás erősödésével. A krónikus urticaria kezelésében a nem szedáló antihisztaminok adása az első választás. Súlyos urticaria, angiooedema vagy mindkettő jelenléte esetén a régebbi antihisztaminok maximális dózisban

adva sokkal hatásosabbak, mint az újabbak. Súlyos arc-, nyelv-, garatduzzanat esetén a diphenhydramin különösen hatásos. A H₁-receptor-antagonisták kombinációjával is eredményesen próbálkoztak. 25 mg hydroxyzin plusz 4 mg cyproheptadin napi négyszeri adása hatásos volt. A H₂-receptor-antagonisták közül a cimetidint (Cimetidin Pharmavit, Histodil), a ranitidint (Ulceran, Zantac) és a famotidint (Quamotel) sorolja fel. H₁ és H₂-receptor-antagonista a dopexin. A bőrben a hisztaminreceptorok 85%-a H₁- és csak 15%-a H₂-szubtípusú. A H₁- és H₂-receptor-antagonisták együttes alkalmazása gátolja a hisztaminindukálta urticariát és blokkolja fellobbbanását. A H₂-receptor-antagonistáknak kevés mellékhatásuk van, ezért kiegészítő kezelésként alkalmazhatók. A leukotriénantagonisták, a zafirlukast (Accolate) és a montelukast (Singulair) hatásosak voltak.

Az adatok nem támasztják alá a hipotézist, hogy járulékos hatásuk van a maximális H₁ és H₂-receptorblokkad elérésében. A leukotriénantagonisták hatását az antihisztaminokkal kombinációban adva kell értékelni. A szimpatomimetikus szerek, mint a terbutalin mellékhatásai miatt nem javasoltak. Számos beteg van, aki az előbbieken felsorolt gyógyszerekre kevésbé reagál. Ezekben az esetekben megfontolandó a kortikoszteroidkezelés. Természetesen szem előtt kell tartani a szer mellékhatásait. Súlyos esetekben fontos szerepük van a kortikoszteroidoknak. Elhúzódoan is adhatók csökkenő, majd alternáló adagban. Megkísérélhető kezelésként említi az immunszuppresszív kezelést. Ezek közül a cyclosporin a leggyakrabban alkalmazott szer. Alacsony dózisban kortikoszteroidspóroló, de nagyobb adagban súlyos mellékhatások lehetségesek.

Szörványos információk vannak a sulfasalazin, a hydroxychloroquin és a dapson hatásosságáról. Plazmafelezési idejét javasoltak az IgE-receptor-elleni antitestek esetén, de ez hosszabb ideig nem alkalmazható. Levothyroxin adását ajánlják pajzsmirigyellenes antitestek esetén, még euthyroid állapotban.

[Ref.: A szerző kiemelten hivatkozik Wanderer és mtsai (szerk.): *The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter*. Ann. Allergy, Asthma, Immu-

nol., 2000, 85, 521-544. című munkájára, melyben a szerzők hangsúlyozzák, hogy a differenciáldiagnózisban tekintetbe kell venni az urticariás vasculitist, a kötőszöveti betegségeket, a szisztémás mastocytosist és az idiopathiás anaphylaxiát.]

Kósnai István dr.

Aneszteziológia

A kognitív funkciók változása extracorporalis keringésben, illetve anélkül végzett aorta-coronaria bypass műtétek során. Van Dijk, D., Jansen, E. W. L., Hijman, R. és mtsai. (Dept. of Anaesthesiology, University Medical Center, POB 85500 (HpN E03-511), 3508 GA Utrecht, Hollandia [dr. Kalkman]): JAMA, 2002, 287, 1405-1412.

A szívkoszorúér-műtétek összefüggése a kognitív funkciók romlásával régóta ismert tény, amelyet az extracorporalis keringésnek (ECC) tulajdonítottak. Az ok lehetett az ECC során keletkezett microemboliák, az aorta kanulálása, lefogása, illetve kirekesztése során leszakadt atheromatous macroemboliák, az előrehaladott kor, az elhúzódó ECC idő. Az utóbbi évek során az ECC nélkül, dobogó szíven végzett (off-pump) műtétek egyre nagyobb száma miatt vizsgálták a szerzők a két eljárás hatását a kognitív funkciókra.

A randomizált, kontrollált vizsgálatot primer szívkoszorúér-műtétek esetében végezték, 142 off-pump és 139 ECC során (átlagos életkor 61 év volt). A betegeket 1 nappal a műtét előtt, majd 3 hónappal és 12 hónappal azt követően 10 neuropszichológiai vizsgálatból álló teszten vettek részt, amely során a motoros működést, a verbális memóriakapacitást, a figyelmet, a memória gyorsaságát és kapacitását, a térlátás kapacitását, a szelektív és hosszan tartó figyelmet és az információfeldolgozás gyorsaságát figyelték.

A kiindulási értéktől való 20%-os eltérést legalább 3 vizsgált teszt esetében tekintették a kognitív funkció csökkenésének. Ezen kívül figyelembe vették az életminőség változását, a stroke előfordulását és az összsmortalitást 3, illetve 12 hónap során.

Az ECC csoportban a betegek 99%-a TIVA narkózisban részesült nagy dózisú opioid használatával, míg az off-pump csoport 54%-ában thoracalis epiduralis anesztéziát kombináltak alacsony dózisú opioid anesztéziával.

A műtétet követő 3 hónapos vizsgálat során a kognitív funkciók csökkenését tapasztalták 21,1%-ban az off-pump csoportnál, és 29,2%-ban az ECC csoportnál. Az off-pump csoportban a kognitív funkció 22,7%-ban csökkent azoknál a betegeknél, akik epiduralis anesztéziában részesültek alacsony dózisú opioid kiegészítéssel, míg 18,9%-ban azoknál, akik nagy dózisú opioid anesztéziában részesültek, ez nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget.

A 12 hónapos vizsgálat során az off-pump csoport 30,8%-ánál, az ECC csoport 33,6%-ánál igazolódott a kognitív funkciók csökkenése, ami nem bizonyult szignifikáns különbségnek. Az életminőségben mindkét csoport jelentős pozitív változásról számolt be, a csoportok között szignifikáns eltérés nem volt. A 3 hónapos vizsgálatig 1 perioperatív stroke volt az off-pump csoportban, kettő (1 perioperatív) az ECC csoportban. Az off-pump csoportban egy beteg halt meg gastrointestinalis vérzés miatt, az ECC csoportban egy beteg perioperatív miokardiális infarktust követően. A 12 hónapos vizsgálatig újabb 1-1 beteg halt meg, az off-pump csoportban májcarcinóma miatt, az ECC csoportban stroke miatt (a betegnek a műtét előtt már volt egy stroke-ja). Szóba jöhetnek egyéb tényezők is, amelyek az ECC-n kívül befolyásolhatják a kognitív funkciókat: az aneszteziológiai technika (bár jelen tanulmányt nem igazolta), a beteg szelekciója (viszonylag fiatal, 61 év átlagos életkorú, kevésbé súlyos koszorúér-betegséggel és kevés kisérbetegséggel választott betegek). Az off-pump technika is okozhat kognitív funkció csökkenést, a szív pozicionálása során előfordulhat magas centrális vénás nyomás alacsony szisztémás vérnyomással, ami csökkent agyi perfúziót okoz.

Konklúzióként a szerzők megállapították, hogy a 3 hónapos vizsgálat során a kognitív funkciók romlása ugyan kisebb számban jelentkezett az off-pump műtétek után, de elmarad az a jótékony hatás, amit az extracorporalis keringés elhagyásától vártak. A 12 hónapos utánkövetés során a két csoport eredményei közti különbség elenyészővé vált.

Jákics József dr.

Családorvostan

Idősek otthonában élők alsó légúti infekció okozta veszélyeztet-

tettségeinek előrejelzése. Mehr, D. R. és mtsai (Center of Family Medicine Science, University of Missouri, Columbia, USA): JAMA, 2001, 286, 2427-2436.

Az alsó légúti infekciók (LRI) (pneumonia, bronchitis és tracheobronchitis) a leggyakoribb kórházba utalási indok, illetve halálok az idősek otthonában élő ápoltak között.

A szerzők cikkükben azt vizsgálták, hogy melyek azok a klinikai jelek, melyek előre jelzik az LRI bekövetkeztét, és melyek azok a jelek, amelyek segítenek eldönteni a további tennivalókat. A terápiás döntés nem közömbös az idő, sokszor több idült betegségben szenvedő ápoltak szempontjából.

A szerzők 36 otthont vizsgáltak. Az LRI diagnózisát pontosan definiálták, ezt a cikkben egy táblázatban mutatják be.

A vizsgálat során kiképzett nővérek regisztrálták a betegek specifikus és aspecifikus tüneteit. Ezt követően az intézet orvosa állította fel a diagnózist. A legtöbb esetben a fizikális vizsgálat mellett mellkas-röntgenfelvétel, vérkép és vérkémiai vizsgálat is történt. E nővérek összesen 4959 gyanús eseményt jeleztek, ezek közül kizárták azokat, amikor egyéb tünet nélkül csak köhögés jelentkezett, valamint azokat, akik 60 évesnél fiatalabbak voltak, az észlelés előtti héten antibiotikumot kaptak alsó légúti infekció miatt, később (több mint 48 óra) észlelték a tüneteket. Végül 724 epizódot vetek be a tanulmányba.

A klinikai vizsgálat menetét és az eredmények regisztrációját standardizálták, ezek magukban foglalták az LRI közvetlen tüneteit, valamint a betegség lefolyását befolyásoló paramétereket is.

Az eredmények értékelésénél a kezdeti tüneteket és a végső diagnózist, valamint az esetek kimenetelét (az otthonban megoldható betegség, kórházi beutalást igénylő betegség, halálos kimenet) hasonlították össze.

A statisztikai feldolgozást követően sikerült felállítani a betegség prognózisát előre jelző adatokat. Ezek az életkor, a nem, a mentális állapot változása, vitális jelek, szérumszén-dioxid, vécukor, pH, szérumszén-dioxid, oxigénszaturáció, pleurális folyadék jelenléte és komorbid állapotok. A fenti kritériumok alapján pontrendszert alakítottak ki, amelynek alapján öt súlyossági csoportot képeztek.

Móczár Csaba dr.

Endoszkópia

Egy orvos általi PEG-behelyezés kivihetősége és biztonságossága.

Rimon, E. (Division of Gastroenterology, Kaplan Medical Center, 76100 Rehovot, Izrael Fax: +972-8-9441474); Endoscopy, 2001, 33, 241-244.

A szerző azt vizsgálja cikkében, hogy a percutan endoszkópos gastrostomia (PEG) behelyezés szokványos két orvost igénylő módszere helyett az egy orvos (és két nővér) által végzett beavatkozás eredményessége, biztonságossága megfelelő-e.

A szerző összesen 339 PEG-behelyezést végzett „önállóan”. A 3 altatott beteget kivéve, helyi érzéstelenítés mellett iv. benzodiazepint alkalmazott praemedikációként. Minden beteg kapott egy adag antibiotikumot (cefonicid) a beavatkozás előtt. Az orvoson kívül egy asszisztens és egy, a beteget figyelő másik nővér volt jelen. A hagyományos áthúzásos módszert alkalmazták. Az orvos vezette le a gyomor megfelelő helyére az endoszkópot, majd a hasi szúrás idejére azt az endoszkópos asszisztensre bízta. A hasfalon át bevezetett trokárt a végig steril jobb kézben tartva, a balba visszakapott endoszkópból időközben kidugott kaccsal meghurkolta. A vezetőfonal bevezetésétől a beavatkozás a hagyományos módon történt. A PEG-behelyezés 95,5%-ban volt sikeres, átlagosan 5,7 (3,8–9,2) perc alatt. Harmincnapos követés alatt 10,3% enyhe szövődmenyt (önextubatio, bőrirritáció, klinikailag nem jelentős haematemesis) észleltek. Súlyos komplikáció (szedatívumra bekövetkező apnoe, peritonitis, súlyos sebfertőzés) 2,4%-ban fordult elő. Harminc napon belül a betegek 19,5%-a halt meg, de csak egy haláleset (0,29%) volt összefüggésbe hozható a PEG-behelyezéssel. Eredményei alapján, melyek nem rosszabbak a hagyományos módszerrel közöltek-nél, a szerző az egyorvosos módszert alkalmazhatónak és biztonságosnak tartja, de csak kivételes „szükség-helyzetekben” és nagyon tapasztalt (legalább 100 korábbi PEG-behelyezést ajánl) gasztroenterológus esetén.

[Ref.: A referálónak is „volt szerencséje” nyári szabadságolási időszakban néhány alkalommal a fent leírt módon két asszisztensnő, illetve egy asszisztens és egy medikus segítségével PEG-behelyezést végezni, de eszébe sem jutott „tudományosan” megközelíteni a személyi feltételek illetén hiányát...]

Gyökerez Tibor dr.

Hasnyálmirigy-pseudocysta szövődmenyeként kialakult biliopancreaticus fistula – 3 ERCP-vel igazolt eset. Carrere, C. és mtsai ([J. Sahel, M. D.] Dept. of Hepatogastroenterology, Sainte Marguerite Hospital, 270 Boulevard Sainte Marguerite, 13274 Marseille, Franciaország Fax: +33-4-91752304, e-mail: jsahel@mail.ap-hm.fr); Endoscopy, 2001, 33, 91-94.

A belső hasnyálmirigy-fistulák speciális és ritka típusa a biliopancreaticus fistula. A közelmúlt irodalmában négy esetet közöltek, ahol a két vezeték közt jött létre az összeköttetés, míg 14 esetben pancreaspseudocysta és az epevezeték közlekedett egymással. A feltételezett patomechanizmus szerint a pancreas érintő necrosis éri el az epevezeték falát.

A szerzők két év alatt észlelt három esetükről számolnak be. Egy esetben egy pancreasteisti pseudocysta, a másik kettőben a Wirsung-vezeték feji része és a közös epevezeték „szakadt össze”, szintén pseudocystán keresztül. A szövődmeny klinikai megjelenése nem specifikus, inkább magának a pseudocystának a tünetei állhatnak az előtérben, az irodalom néhány ízben haemobiliáról is beszámolt.

A szerzők három betegéből egyben (a testi pseudocystás esetben) sikeres endoszkópos kezelést (endoszkópos papillotomia és endoszkópos pancreas sphincterotomia, valamint mindkét vezetékbe helyezett stentek) követően a fistula záródott. A másik két beteg műtetre került. A szerzők biliopancreaticus fistula sikeres endoszkópos kezeléséről csak egy korábbi közleményben találtak leírást.

[Ref.: Az utóbbi két évben egy saját esetre is emlékszem, ahol krónikus hasnyálmirigy-gyulladás szövődmenyeként jött létre a fej területén a biliopancreaticus fistula, mely a cikkben szereplőkhöz hasonló endoszkópos intervenciók hatására gyógyult.]

Gyökerez Tibor dr.

Genetika

lp36 terminális deletio. Shaffer, L. G., Heilstedt, H. A. (Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, USA); Lancet Suppl., 2001, 358, 9.

A mentális retardatio populációs gyakorisága 2–3%, oka gyakran ismeretlen. Az esetek 20%-ában találunk kromoszómaaberrációt a mentális re-

tardatio mögött, ilyen az 1-es kromoszóma rövid kar distalis részének (telomer) terminális deletiója, melynek prevalenciája 1:5000. 1997-ben az lp36 terminális deletio kutatás kiinduló pontja az volt, hogy ezen csoporton belüli betegek fenotípusra igen különbözőek, de a kórtünet-együttesük igen jellemző módon egy csoportba sorolhatóvá teszi őket, így szindrómáról beszélhetünk. Ez a deletio hagyományos citogenetikai módszerrel nem észlelhető egyértelműen, diagnosztikáját a fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) technika tette lehetővé.

Az lp36 deletio megjelenése inkább sporadikusnak (nem öröklött) mondható, ugyanis az érintett gyermekek szüleinek csak 6%-ában lehetett translocációt kimutatni. Az öröklött deletiók 68%-a maternalis eredetű, ugyanakkor figyelemre méltó, hogy a paternalis eredetű deletiók nagyobb méretűek.

A klinikai vizsgálatok során kiderült, hogy az lp36 deletióhoz a mentális retardáción túl egyéb rendellenességek is társulhatnak: késleltetett fejlődés, halláscsökkenés, hypothyreosis, szívbetegségek, ajak- és szápadhasadék. Ezen problémák kezelhetősége attól függ, hogy a tünetek megjelenését követően mikor kezdődik el a terápia. Ezért rendkívüli jelentőségű a gyermek környezetében élők felvilágosítása, hiszen az első tüneteket ők észlelik. A klinikai tünetek többségét az okozza, hogy dózisszenzitív gének a deletio miatt csak egy kópiában vannak jelen. A hiányzó gének száma változó, és innen adódik a fenotípusbeli variabilitás is. Érdekes, hogy a társuló betegségek súlyossága változó, de egyértelműnek látszik, hogy nagyobb méretű deletio súlyosabb mentális retardációval jár. A betegek fenotípusát és genotípusát összehasonlítva keresik a speciális klinikai képet meghatározó géneket, és céljuk egy új terápiás stratégia kifejlesztése, mely nem csak a deletio, hanem ezen régióban létrejött mutációk esetében is hatékony lehet.

H. Lukács Valéria dr.

Homocisztein, metil-tetrahidrofolsav-reduktáz C677T genotípus és coronariabetegség rizikója. Atherogén vizsgálat. Blankenberg, S. és mtsai (II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Innere Abteilung, Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Német-

A szívinfarktuszok és arterioscleroticus betegségek felében klasszikus rizikófaktorok nem észlelhetők. Epidemiológiai és kísérletes adatok viszont felvetik, hogy a homocisztein (H) újabb járulékos kockázati tényezőnek tekinthető. A H-anyagcsere súlyos zavarra homociszteinuriával együtt súlyos érelváltozásokat okoz korai atherothrombosisal. A mérsékelt H-emelkedés elég gyakori, ami genetikai zavarra vezethető vissza. Ebben szerepe van a termolabilis metil-tetrahidrofolsav-reduktáz gén polimorfizmusának (MTHFR), a B₆, B₁₂-vitaminnak, valamint folsavnak, beszűkült vesefunkciónak, életkornak, nemnek és dohányzásnak. Epidemiológiai vizsgálatok szerint bizonyos asszociáció mutatható ki a kissé emelkedett H-tűkőr és primer cardiovascularis rizikó között.

A vizsgálatnak az volt a célja, hogy coronariabetegségben (KB) szenvedők nagyobb populációjában és egészséges kontrollokban megállapítsák a H jelentőségét KB-rizikó szempontjából, ideszerűsítve a táplálkozási faktorközül a B₁₂-vitamint és a folsavat. Ezt az elég gyakori funkcionális génpolimorfizmus (MTHFR/C677T) és a homocisztein-anyagcsere vizsgálatával egészítették ki.

Összesen 981 beteget vizsgáltak, akiket stabil angina pectoris vagy akut coronariaszindróma miatt kezeltek. Az eredményeket 332 egészséges kontrollal hasonlították össze.

Az anamnesztikus adatokat és a vizsgálati leleteket összehasonlítva az derült ki, hogy a betegekben lényegesen gyakoribb volt a dohányzás, diabetes mellitus, hypertonia, pozitív családi anamnézis és kóros lipidstatus (összkoleszterin, LDL-, HDL-koleszterin, trigliceridek); magas volt a H-koncentráció és alacsonyabb a szérum-B₁₂-vitamin- és a folsavtűkőr. Az MTHFR/C677 nem különbözött lényegesen a két csoportban. Az MTHFR/C677T polimorfizmus, jóllehet mérsékelt emelkedett H-tűkőrrel együtt fordult elő, mégsem utalt összefüggésre a coronariabetegség prevalenciával. A B₁₂-vitamin viszont független és lényeges faktornak tekinthető KB-ben.

A vizsgálatoknak az volt az eredménye, hogy H kifejezett és független rizikófaktor a KB prevalenciájában, a B₁₂-vitamin és folsav viszont ezzel fordítva korrelál.

A patofiziológiai körülmények alapján felvetődik a kérdés, hogy a H-nek valóban oki szerepe van-e az atherogenesisben és plakkrupturában,

vagy csupán az alacsony folsav- és B₁₂-vitamin-koncentráció markere. Például Finnországban és az USA egyes populációjában nem találtak összefüggést a H-koncentráció és cardiovascularis események között. Másrészt viszont a „Women Health Study” keretében vizsgáltakban, valamint Norvégiában és Nagy-Britanniában asszociációt találtak a H és a perifériás artériás elzáródások, ill. agyvérzések esetében.

Az MTHFR enzimnek döntő szerepe van a homocisztein-anyagcserében és az MTHFR/C677T gén variáns több szempontból érdemel figyelmet: 1. Az enzim termolabilis formáját hozza létre csökkent enzimatisztikus aktivitással. 2. Elég gyakran fordul elő (a vizsgált populáció 53,5%-a T-allélt hordoz, 10,4% homozigóta volt). 3. Ahogy azt vizsgálatainkban kimutatták, magas H-szinttel jár együtt. Ezek alapján a génmutációt a cardiovascularis betegségek rizikófaktorának tekintik. Viszont azt is figyelembe kell venni, hogy olyan prospektív vizsgálatokban, melyek a génmutáció rizikóját következményes cardiovascularis események szempontjából vizsgálták, nem találtak összefüggést az MTHFR/C677T gén mutációja és a fokozott rizikó között.

H és vascularis betegségek között különböző experimentális vizsgálatokban összefüggést észleltek. A H *in vitro* és *in vivo* toxikus endothelkárosodást vált ki, emellett megváltozik az endothel pro- és antikoaguláns sajátossága a szöveti faktor expresszió és a heparán-szulfát-expresszió gátlása révén.

H és vascularis betegségek kauzális kapcsolatára farmakológiai vizsgálatok utalnak. Igaz, hogy folsav és B-vitaminok a H-tűkört csökkentik, de erre vonatkozó prospektív vizsgálatok még nincsenek, melyek a vascularis rizikót B-vitaminokkal vagy folsavval csökkentették volna. Egyik tanulmányból röviddel ezelőtt az derült ki, hogy a coronariarestenosis ráta a H csökkentésével csökkent. Hogy a problémát tisztázzák, különböző prospektív randomizált vizsgálatokat végeznek.

A H még távolról sem teljesíti az összes kritériumot. Igaz, hogy több vizsgálat szerint független rizikófaktornak tekinthető, akadnak negatív prospektív eredmények is. Az viszont kétségtelen, hogy > 15 mmol/l-es H-tűkőr szignifikáns coronariabetegség-asszociációval jár együtt. Mivel nagyszámú prospektív randomizált vizsgálat eredményeire még várni kell, az MTHFR/C677T genotípus vizsgálata vascularis rizikó megerősítésére jelenleg nem javasolt.

Bán András dr.

Hematológia

Myelodysplasiás szindróma erythropoietin-dependens transzformációja akut monoblastos leukaemiába. Bunworasate, U. és mtsai (Departments of Medicine and Pathology, Leukemia Section, Clinical Cytogenetics Laboratory and Laboratory of Flow Cytometry, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, USA): Blood, 2001, 98, 3492-3494.

A myelodysplasiás szindrómákat (MDS) ineffektív vérképzés jellemzi a csontvelő (BM) heterogén klonális elváltozásai közé tartoznak. Az erythropoietin- (EPO-) terápia a betegeknek mintegy 25%-ában stimulálja az erythropoesist, viszont EPO-val szembeni csökkent szenzitivitás szignáltranszdukciós szinten anaemiát vált ki, ami EPO-val korrigálható. MDS transzformációjának rizikója akut myeloid leukaemiában (AML) a BM-i myeloblastok számával, citogenetikai eltérésekkel és citopeniákkal korrelál. A BM-i blastok megszorodhatnak, igaz, azokban a betegekben kevésbé, akiket granulocyta-macrophag- vagy granulocytakolóniasztimuláló faktorról kezelnek.

Leukaemiás transzformáció EPO-terápia során ritkán fordul elő, elsősorban azokban a betegekben, akikben blastos túlsúly mellett refrakter anaemia észlelhető. AML-t veseelégtelenség végstádiumában is láttak EPO-terápia következtében, jóllehet szerepe nem ismert. A közlemény az MDS EPO-dependens transzformációjának klinikai és laboratóriumi tüneteit foglalja össze.

Egy 66 éves férfit enyhe anaemia miatt kezdték vizsgálni. A BM-morfológia MDS-re volt diagnosztikus, FAB-klasszifikáció alapján refrakter anaemiának felelt meg, gyűrűmagvú sideroblastokkal (RAS).

Két év múlva IIA stádiumú Hodgkin-kórt diagnosztizáltak. Enyhe fokú anaemián kívül a fvs-szám, a kvalitatív vérkép és a thrombocytaszám normálisnak bizonyult. A BM-ben dysplasiás erythroid hyperplasiát találtak, 90%-ban gyűrűmagvú sideroblastokkal és 1,6% myeloblasttal, ami RAS képébe beleillik. Multiparaméteres áramlási citometriával (MFC) olyan B-sejt-klont fedeztek fel, ami CD45, HLADr, CD5, CD19 és λ-könyülánc expressziót mutatott és kezdődő CLL-re volt jellemző. A karyotypus normálisnak bizonyult. A beteg hat sorozatban kemoterápiában részesült – adriamycin, bleomycin, vinblastin és dacarbazin – aminek következtében a Hodgkin-kór klini-

kai és radiológiai jelei visszafejlődtek. Az anaemia három hónap múlva súlyosbodott, ezért transzfúzióra szorult, a fehérvérkép, a thrombocyta-szám változatlanul normális maradt, akárcsak a csontvelő, a RARS normális karyotypussal, valamint a B-sejtklón. Mivel a szérum-EPO-mennyiség 9,6 mNE/ml-nek bizonyult, EPO-terápiát kezdtek, hetenként $3 \times 10\,000$ NE-gel sc.; ennek következtében az anaemiás állapot annyira javult, hogy transzfúziókra már nem volt szükség. Hat héttel az EPO-terápia elkezdése után a hát és a has bőrén számos lilás csomó keletkezett, aminek biopsziája során bőrinfiltráció derült ki lizozimmal festődő monoblastokkal, és myeloperoxidáz, valamint CD15 pozitívnak bizonyult. A hgb-szint újra csökkent, a fvs-szám mérsékelten emelkedett, a kvalitatív vérképben 25%-nyi monocytát találtak, de blastsejteket nem. A BM hypercellularis 45%-nyi monoblast-tal és CD45, HLADR, CD2, CD4, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15 és CD33 expresszióval, ami B-sejtes klón mellett szólt. A karyotypus megint normális, génátrendeződést nem találtak. Dg: akut monoblastos leukaemia; FAB M5a AML. Az EPO-kezelést felfüggesztették, mire a bőrelváltozások megkisebbedtek, majd eltűntek. Három héttel később a BM-vizsgálat az MDS teljes visszafejlődését mutatta blastszaporulat és kóros myeloid sejtek nélkül (MFC-vizsgálat). A B-sejtes klón viszont perzisztált, az anaemia progrediált, majd négy hónap múlva a beteg szívinfarktusból meghalt. Leukaemiás relapsust ekkor sem észleltek.

A laboratóriumi vizsgálatokban részletesen ismerteti az EPO-receptor-expressziót, és *in vitro* választ EPO-ra.

Akut leukaemiás transzformáció váratlanul következett be az MDS RARS altípusában, normális karyotypussal és kizárólag anaemiával. A Hodgkin-kór nem lehetett leukemogen és nem találtak génátrendeződést sem, ami topoisoimeráz II. inhibitor által indukált AML-ra jellemző.

EPO-terápia során keletkező AML félbeszakítása után a leukaemiás elváltozások eltűnése a BM-ből és a bőrből összhangba hozható MDS EPO-dependens AML transzformációjával, amit *in vitro* vizsgálatok is megerősítettek. A myeloid blastok EPO-receptor-expresszióra képesek, hatására szaporodnak. A viszonylag mérsékelt EPO által indukált proliferációt *in vitro* leukocytakondicionált médium vagy kostimuláló citokinek hiányával magyarázzák sejtenyésztésben. Megjegyzendő, hogy a B-sejtes klón *in vivo* valószínűleg kostimuláló faktorokat termel.

Az már ismert, hogy az EPO erythro-leukaemiában klonogén leukaemiás progenitor sejteket képes stimulálni, és fitohemagglutininnal stimulált leukocytakondicionált médiumban egyéb AML-altípusokban fokozza a kolóniák növekedését. *EPO-receptor-expressziót leukaemiás sejteken FAB típusú leukaemiák 60%-ában találtak, és EPO hatására létrejövő in vitro proliferációt a betegek 16%-ában, akiknél nem volt EPO-receptor-expresszió.* Viszont az utóbbiakban a remisszió tartama rövidebb volt azokkal szemben, akikben EPO-receptor jelen volt.

A szerzők szerint ez a közlemény lenne az első, melyben igazolták a MDS EPO-dependens transzformációját. Mivel az EPO-t elég gyakran alkalmazzák az MDS terápiájában, erre az effektusra ügyelni kell, és AML-progresszió esetében azonnal félbe kell szakítani.

Bán András dr.

Nonablátív allogén haemopoieticus transzplantáció, mint indolens lymphomák adoptív immun-terápiája: csökkent toxicitás, akut graft versus host betegség és terápiás mortalitás. Khouri, I. F. és mtsai (Departments of Blood and Marrow Transplantation, Lymphoma, Laboratory Medicine, and Pharmacy, University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA); Blood, 2001, 98, 3595-3599.

A rekurrens kis malignitású lymphoma konvencionális kezelése általában eredménytelen, de autolog őssejt-transzplantációval (SCT) a betegség-mentes élettartam meghosszabbodik (DFS), jöllehet ezt egyes vizsgálatok nem igazolták. Az International Bone Marrow Transplant Registry adatai szerint a DSF hároméves túlélési valószínűsége 49%, relapsus 16%-ban fordul elő. A közölt vizsgálatokban a terápiával kapcsolatos mortalitás 40 éves vagy idősebb betegekben leginkább a kezeléssel kapcsolatos szövődmények következménye volt (relatív rizikó 1,85 vs. 1,0). Az allogén SCT egyik nagy előnye, hogy immun eredetű graft versus malignoma (GVM) effektust közvetít. Emiatt lehetővé vált kisebb toxicitású előkészítő protokoll alkalmazása sikeres transzplantációhoz. Igaz, hogy az alapbetegséget nem képes teljesen eradikálni, de immun graft versus lymphoma effektusával primer terápiának tekinthető.

Négy év alatt 20 beteget kezeltek kis malignitású lymphoma miatt, akiknek az adatait részletes táblázatban tüntetik fel (életkor, nem, alap-

betegség szövettani lelettel igazolva, korábbi terápia és ennek eredménye, lőkésterápia és a betegség stádiuma a transzplantáció időpontjában). Az 51 éves átlagos életkorú betegekben 18 esetben fordult elő follicularis és két-tőben kis lymphocytás lymphoma. A betegek kivétel nélkül előzetes kemo-, ill. sugárkezelésben részesültek (leggyakrabban CHOP, COP, cyclophosphamid, vincristin, prednisolon, doxorubicin, etoposid, bleomycin, valamint fludarabin, mitoxantron, dexamethason, paclitaxel, cyclophosphamid, IL-2, interferon, paclitaxel ifosfamid; gemcitabine cisplatin, Decadron, Rituximab, valamint methotrexat, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin, Solu-Medrol protokoll). A transzplantáció időpontjában 12 beteget találtak komplett (CR), 6-ot parciális remisszióban (PR), két esetben a folyamat progrediált, egy beteg kórképe előzetes autolog transzplantáció után újra jelentkezett.

A transzplantációt CD34⁺ sejtek infúziójával végezték, mégpedig sikeresen, mivel a neutrophil sejtek száma átlagosan 11 nappal a transzplantáció után meghaladta a $0,5 \times 10^9/l$ -t és hasonló eredményt kaptak akkor is, ha a preoperáló protokoll rituximabot tartalmazott. Minden betegben CR következett be, még azokban is, ahol először PR-t és a folyamat átmeneti progresszióját lehetett észlelni. Graft versus host betegség (GVHD) profilaxisára tacrolimus és methotrexat kombinációját alkalmazták. A donorsejteket mindenkiben sikerült kimutatni. Thrombocyta-transzfúzióra két betegnek volt szüksége. Akut II-IV. stádiumú GVHD a betegek 20%-ában fordult elő. Végeredményben a folyamat relapsusa egyetlen esetben sem következett be a 21 hónapos sorozatos kontroll alatt. Az életben maradás aktuális valószínűsége remisszióban két év alatt 84%. Ezek szerint a nonablátív kemoterápia fludarabin/cyclophosphamid kombinációval, majd őssejt-transzplantációval ígéretes terápiának tűnik indolens lymphomában minimális toxikus tünetekkel és myelosuppresszióval. Hozzá tartozik az eredményekhez, hogy javult a betegek fizikai teljesítménye. A mellékhatások közül megemlíti a GVHD mellett a perifériás neuropathiát, ami az immunosuppresszió felfüggesztése után meggyógyult. Hasonlóképpen Nocardia-fertőzés egyetlen esetben fordult elő, később viszont emlőrákot diagnosztizáltak, áttételekkel, melynek következtében a beteg meghalt. Még egy beteget vesztettek el Aspergillus-infekcióban. CMV-antigenaemiát 3 betegben észleltek transzplantáció után, de CMV-fertőzés senkinél

nem következett be. Hasonlóképpen hepatitis-C-infekció 7 hónappal a transzplantáció után reaktiválódott, de ez a beteg is meggyógyult.

A közlemény szerzői és mások is kimutatták, hogy kis malignitású lymphoma tűnik a legérzékenyebbnek GVM hatására. Nagy dózisú kemoterápiát allogén transzplantációval kombinálva a terápiás mortalitás rizikója 30–40%, leginkább 40 évesnél idősebb betegekben. Mindebből azt a következtetést vonhatják le, hogy kis toxicitású nonablatív protokoll lényegesen javítja a prognózist kis malignitású lymphomában. Mérsékelt myelosuppressív effektusa van, sőt egyesek szerint transzplantáció nélkül is hatásos. Rituximab adására azért került sor, mert kiderült, hogy például krónikus lymphoid leukæmiában hatásos, ezenkívül autotranszplantáció előtt is adják *in vivo* autolog sejtek purgálására follicularis és köpenysejtes lymphomában. A között vizsgálatban az összegyűjtött össejtek 33%-a PCR negatívvá vált rituximab kezelés után. A második terápiás fázis után a sejtek 93%-a lymphomamentes lett, összehasonlítva a kontroll 40%-ával, akik csak kemoterápiában részesültek. Mindenképpen kontrollált vizsgálatokra van szükség, hogy a rituximab megfelelő adagját nonmyeloablatív allogén transzplantációban meg lehessen határozni.

A poszttranszplantációs morbiditás és mortalitás legnagyobb szövődménye a GVHD, elsősorban idősokban. Leginkább szövetsérülés, citokinkiáramló váltja ki, és csak ez után a preparatív protokoll toxicitása. Molekuláris remissziót minden PCR-rel ellenőrzött betegben észleltek, de ennek ellenére óvatosan kell az eredményeket értékelni, jóllehet a betegek 60%-a a transzplantáció időpontjában CR-ban volt.

Álláspontjuk szerint nonablatív kondicionáló fludarabin és cyclophosphamid protokoll allogén SCT-vel együtt ígéretes terápiának tűnik indolens lymphomában, de hosszabb idejű megfigyelés és kontrollált vizsgálat szükséges ennek igazolására, nonablatív alternatív stratégiákkal összehasonlítva.

Bán András dr.

Máj- és epeútbetegségek

Nem alkoholos zsírmáj betegség. Angulo, P. (Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic

and Foundation, 200 First St. Sw. Rochester MN 55905, USA): N. Engl. J. Med., 2002, 346, 1221–1231.

A nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) egy egyre gyakrabban észlelt állapot, amely végleges májbetegséghez vezethet. A patológiai kép alig különböztethető meg az alkohol okozta májbetegségtől, de a betegek absztinensek. Ennek az entitásnak az elnevezésére számos javaslat született, többek között zsírmáj hepatitis, nem alkoholos Laennec-betegség, diabeteses hepatitis és az NAFLD. Ez utóbbi vált végül elfogadottá, amely a májkárosodás széles skáláját öleli fel.

Rizikófaktorok. Obesitas, NIDDM, hyperlipidaemia (HL) gyakran társul NAFLD-hez. A közleményekben az NAFLD-ben szenvedő betegek 30–100%-a volt elhízott, a 2-es típusú DM pedig 10–75%-os gyakorisággal fordult elő. A HL gyakorisága 20–92% között változott. Az NAFLD prevalenciája az elhízottak között, akik BMI-je 30 vagy magasabb volt, 4,6%-kal volt magasabb. Az alma típusú elhízás fontos faktornak tűnik az NAFLD kialakulásában, még normális BMI esetében is. A HL esetében a hypertriglyceridaemia jelent fokozottabb rizikót.

Prevalencia. Az NAFLD 10–24%-os gyakorisággal található az átlagos népességben, de ez a szám 57–74%-ra emelkedhet az obes személyek körében. A normális testsúlyú gyerekek között 2,6%-os a gyakoriság, de 22–52%-ban fordul elő elhízott gyerekekben. A vérértékek között észlelt kóros májfunkciós értékek leginkább az NAFLD következményei, és ha egyéb ok kizárható, akkor az SGPT tünetmentes emelkedése 90%-ban magyarázható az NAFLD-vel.

Az NAFLD prevalenciája az USA-ban ismeretlen, de az ismert obesitas és 2-es típusú DM prevalenciákból lehet következtetni az NAFLD gyakoriságára. 2000-ben az USA lakosságából 30 millió obes személynek lehetett steatosisa, ebből 8,6 millióban fejlődhetett ki a steatohepatitis. A lakosság 7,8%-ában fordul elő 2-es típusú DM, s ebből kb. 50% szenvedhet NAFLD-ben. Súlyosan elhízott diabeteses betegek 100%-ában találtak enyhe steatosist, 50%-ukban steatohepatitis és 29%-ukban cirrhotist.

Az NAFLD prevalenciája az USA-ban úgy tűnik meghaladja a HC-vírus fertőzöttség (1,8%) prevalenciáját. Ez azonban alábecsült lehet, mert sok beteg normális súlyú és nem diabeteses, azonkívül növekszik a gyermekkorban felfedezett betegek száma.

Klinikum. A betegek többnyire panasztmentesek, a fizikális lelet leggyakrabban csak a hepatomegalia. Gyer-

mekeknél acanthosis nigricans társulhat a betegséggel. Csökkent trombocitaszám már előrehaladott májbetegséget jelez. Számos cryptogen cirrhotisról feltételezhető, hogy NAFLD-vel kezdődött, amit nem ismertek fel.

Laboratóriumi eltérések. Az SGOT-SGPT enyhe vagy mérsékelt emelkedése a leggyakoribb laboratóriumi lelet NAFLD esetében, ahol a GOT-GPT arány 1 alatt van, de az arány növekszik, ha fibrosis alakul ki. ALP-gamma-GT a normális érték felett van, de nem annyira, mint alkoholos hepatitisben. Albuminszint-csökkenés, megnövekedett PI vagy hyperbilirubinaemia csak a cirrhotikus stádiumban észlelhető. A betegek felében emelkedett ferritinszint található és 6–11%-ukban a transzferrinszaturáció is emelkedett. A Se-Fe-szint viszont általában normális értékeket mutat.

Képalkotó eljárások. UH-vizsgálat során a zsírmájnak megfelelő echodenzitás-fokozódás látható, amíg a CT csökkent denzitású májparenchymát mutat. A steatosis többnyire diffúz, de ritkán előfordul gócos formában is és ilyenkor a képösszetéveszthető malignus folyamattal, amit csak MRI-vizsgálattal lehet tisztázni. Az MRI ezenfelül a máj zsíros infiltrációjának mennyiségi megbecslésére is alkalmas.

Szöveti lelet. Az NAFLD szövettanilag megkülönböztethetetlen az alkohol okozta májkárosodástól. A májbiopszia leletében steatosis, kevert gyulladásos sejtinfiltráció és necrosis, Mallory-testek, valamint fibrosis található. A portális mezők viszonylag szabadok a gyulladásos jelektől, bár gyermekkorban a portális mezők gyulladásának túlsúlya látható. Fibrosis előrehaladott betegségre utal. 673 biopsziás minta feldolgozása során 66%-ban találtak különböző mértékű fibrosist, 25%-ban cirrhotisba átmenő fibrosist és 14%-ban cirrhotist. Az NAFLD szövettanára jellemző a steatosis kombinálódása „mononuclearis” vagy polymorphonuclearis sejtes infiltrációval, a hepatocyták ballonszerű felfúvódása és a foltos necrosis, amíg a Mallory-testek nem mindig láthatók.

Patogenezis. Az NAFLD patogenezisé tisztázatlan. Nehezen érthető, hogy míg egyesekben egyszerű steatosis alakul ki, más esetekben progrediáló steatohepatitis lép fel. A számos elképzelés között szerepel genetikus probléma, az antioxidáns rendszer zavara, a testszíreloszlás differenciálatlansága.

A hepatocyták lipidretenciója, ami főleg trigliceridekből áll, a legfőbb előfeltétele az NAFLD kialakulásának, az inzulinrezisztencia pedig a leginkább reprodukálható faktor.

A megnövekedett intrahepaticus zsírsavszint oxidatív stresszt idéz elő, amely jórészt felelős azért, hogy a steatosis steatohepatitisen keresztül cirrhosisba megy át. A sejten belül lévő mitochondriumok a forrásai a reaktív oxigéngyököknek, amelyek három módon okozhatnak steatohepatitist és fibrosist: lipidperoxidáció, citokin-indukció és FAS ligand indukció.

A fentiek alapján az egyszerű steatosis átalakulását steatohepatitisszé két különböző esemény idézi elő. Először az inzulinrezisztencia a hepatocytákban zsírsav-felhalmozódáshoz vezet, másodsor a mitochondriális reaktív oxigéngyökök lipidperoxidációt, citokinindukciót és FAS ligand indukciót okoznak.

Diagnózis. A végleges dg. felállításához májbiopszia szükséges. Ki kell zárni a rendszeres alkoholfogyasztást és a különböző vírus okozta májkárosodásokat, valamint az autoimmun, a metabolikus és a hereditár betegségeket. A májbiopszia mellett van néhány faktor, amely segíthet a dg. felállításában. A 45 év feletti kor, obesitas vagy NIDDM, a GOT-GTP arány, amely ha 1-nél nagyobb, fibrosisra utal. 25-nél nagyobb BMI, magas GPT és triglicerid úgyszintén májfibrosisra utalnak. Súlyos obes betegek-nél (BMI 36 felett), ahol inzulinrezisztencia, hypertonia betegség, magas SGPT található, a steatohepatitis meglete valószínűsíthető.

A betegség prognózisa a biopszia során talált szövettani károsodás értékétől függ. Egy tanulmányban 257 NAFLD-ben szenvedő beteg közül 54 esetet követtek figyelemmel 3,5–11 éven keresztül sorozatos májbiopsziával. 28%-ban találtak progressziót, 59%-ban nem változott az állapot és 13%-ban javulást észleltek. Ezek alapján az NAFLD jóindulatú betegségeknek tekinthető, és csak kevés esetben kell a cirrhosis kialakulásával számolni. A legkedvezőbb lefolyású esetek azok, ahol a biopsziás mintában csak enyhe steatosis található. Rosszabb a prognózis, ha a szövettan steatohepatitist, előrehaladott fibrosist mutat. Néhány adat arra utal, hogy ha a steatosis egyéb májbetegséggel társul, mint például C-vírus-fertőzéssel, a prognózis rosszabb. A viszonylag gyakori előfordulás ellenére a betegség miatt ritkán kerül sor májátültetésre, azonban az allograftban kiújulhat az NAFLD vagy cryptogen cirrhosis alakulhat ki.

Kezelés. A testsúlycsökkenés javít a steatosis mértékén, de a gyors fogyás májsejtnecrosist, portális fibrosist és cholestasist okozhat. A javasolt testsúlycsökkenés mértéke gyerekeknél hetente 500 g, felnőtteknél heti 1600 g.

Gyógyszeres kezeléstről nincs kialakult álláspont. Néhány kisebb tanulmány foglalkozott a gemfibrozil, az E-vitamin és a metformin hatásával. Ezek mellett az ursodiol, betain szerepelnek még azon szerek között, amelyek javulást eredményezhetnek a májfunkciós értékekben, ill. a szövettani képpen.

Kara József dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Bacillus anthracis-fertőzések. Biederbick, W. és mtsai (Insp. Sanitätsdienstes, Bundesmin. Verteidigung, 53003 Bonn, Postfach 1328, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 809-814.

A *Bacillus anthracis*nak Németországban nincs klinikai jelentősége, az USA-ban azonban 2001 októberében és novemberében 22 eset fordult elő. Ezek egyik fele tüdőanthrax, másik fele bőranthrax volt; az előbbieket közül 5 eset halállal végződött.

A mikroba rövid leírása után a szerzők hangsúlyozzák, hogy az iparosodott országokkal szemben az anthrax problémát jelent Afrikában, Dél-Ázsiában és Dél-Amerikában. Afrikában, a volt Rhodesiában főleg, de más kelet-, délkelet-afrikai országban 1979–1984 között mintegy 10 000 eset fordult elő, bár Európa bizonyos részein (Románia, Bulgária, egyes lengyel területek) ma sem ritkaság.

Az emberi esetek zoonózisok, többségük bőranthrax; ritkán előfordul bélianthrax és spórák inhalálása révén tüdőanthrax is. Az anthrax eradikálásának fő akadálya a spórák extrém rezisztenciája, évtizedekig germinációra képesen megmaradnak a talajban, de tartósan túlélnek a napfényt is – ezért különösen alkalmas biológiai fegyverként. Erre több ország felkészült, de ismert az 1979 áprilisában a szverdlovski katasztrófa, ahol anthraxspórákkal légszennyezést történt, 77–96 ott dolgozóban tüdőanthrax alakult ki és 66–68 esetben ez letális volt. Ismert, hogy a japán Aum Shinrikyo szekta 1993-ban a pathogen anthraxtoxint permetezett ki, és hogy Irak is készített *B. anthracis*szal töltött bombákat és SCUD-rakétákat.

Ezt követően leírják a mikroba plazmid által kódolt patogenitási faktorait – a D-glutaminsav-polimer tokot, a letális és ödémfaktort, a protektív antigént, s ezek szerepét a pathomechanizmusban, majd a három

klinikai forma jellemző tüneteit és a laboratóriumi diagnosztikán alapuló differenciáldiagnózist.

Részletesen foglalkoznak az USA-ban, Angliában és Oroszországban előállított vakcinafajtákkal, ezek alkalmazási módjával, mellékhatásaikkal és a nyújtott védelem hatékonyságával. Kitérnék az antibiotikumokkal (ciprofloxacín, doxycyclin) történő kemoprofilaxis kérdésére, mennyi ideig szükséges ezt folytatni. Miután 2001 októbertől az USA-ban mintegy 10 000 fő részesült kemoprofilaxisban, kellő tapasztalatot gyűjtöttek, például mellékhatások miatt 7%-uknál kellett a profilaxist megszakítani.

Részletesen foglalkoznak a terápiával, pontosabban az expozíciót követő eljárásra vonatkozó javaslatokkal.

[Ref.: A cikk korrekt összefoglalója a témának: Hazai vonatkozásban fontos annak figyelembevétele, hogy az anthraxspórák évtizedekig germinációképesen megmaradhatnak a talajban. Ennek több példájával találkozhattunk az elmúlt évtizedekben. Egy árvíz (egyesek szerint vakondtúrás is) felszínre hozhatja a spórákat. Sok év után 2001-ben két emberi bőranthrax fordult elő hazánkban.]

Kevés szerző említi az igen fontos szverdlovski tapasztalatot, pedig a tüdőanthrax mai terápiája ezen nyugszik. Általános ismeret volt, hogy a szervezetben a mikroba vegetatív alakjában létezik, a külvilágban gyorsan spórásodik. A régen is ritka tüdőanthrax nem tette lehetővé, hogy megtudjuk, mennyi idő alatt alakul át az inhalált spóra vegetatív alakká. Csak a szverdlovski katasztrófa vezetett ahhoz a meglepő felismeréshez, hogy a germináció elnyújtott, 4–6 hétig tartó folyamat, s ezért kell ilyen elnyújtott kemoprofilaxist, ill. terápiát alkalmazni.]

Kétyi Iván dr.

Dengue-láz riói karneváli szórakozás helyett. Hassler, D. és mtsai (Kraichtal, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 723.

A 2002. évi riói karneválra minden eddiginél több Dengue-megbetegedés vetette árnyékát.

A Dengue-láz 1,2 millió esetét 56 országból jelentették be 1998-ban, de a WHO évi 50 millió esetre becsüli tényleges előfordulását. Régóta ismert megbetegedés, mely gyakran okozott jelentős járványokat Ázsiában, Afrikában, Közép- és Dél-Amerikában; Európában az utolsó jelentős járvány 1920-ban történt Görögországban. A II. világháború előtt a megbetegedés nem volt súlyos, gyakran nevezték „trópusi grippének”. A világháború

után azonban nemritkán fellépett a Dengue haemorrhagiás láz, sőt a Dengue shock szindróma is. Ennek magyarázata, hogy míg korábban a vírus 4 szerotípusa közül csak egy volt jelen egy adott régióban, addig a háborús népmozgások, felgyorsult közlekedés miatt egy területen több szerotípus is cirkulálhat.

A Dengue-vírus a flavivirusokhoz tartozik, vektora az *Aedes aegypti*, esetleg az *Aalbobictus*.

A klasszikus Dengue-láz 3–12 napi inkubációs idő után lázzal, fejfájással, majd myalgiaival, csontfájdalmakkal jár, 2–7 nap után a láztalanodást kisebb exanthemák kísérhetik és életre szóló immunitás marad vissza. A súlyos formát először 1953-ban észlelték és írták le a Fülöp-szigeteken, elsősorban gyermekek körében. A szokott kezdet után hirtelen igen magas láz, és nem csak bőr-, de belső szervi vérzések is jelentkeztek. Számos esetben a vérvesztés a Dengue shock szindrómához vezetett. Megfelelő kezelés nélkül ez gyakran letális.

Terápia tekintetében az egyszerű Dengue-láz csak láz- és fájdalomcsillapítást igényel, de a dengue haemorrhagiás láz és a shock szindróma plazma- és alvadási faktorok pótlását teszi szükségessé.

Prevenció jelenleg szűnyogháló és repellensek alkalmazása. A tetravalens vakcina klinikai kipróbálás alatt van.

[Ref.: A haemorrhagiás forma fellépésének immunopathológiai magyarázata van. Az egyes szerotípusok között van keresztreakció, de az ellenanyag (és ez vonatkozik a maternalis immunitásra is) más szerotípust nem neutralizál, sőt ellenkezőleg, elősegíti a célsejtekbe, a macrophagokba történő tömeges bejutásukat.

A vektor *A. aegypti* szorosan a lakóházak közelében szaporodik – eldobott autógumi, ereszcatorna stb. Jellemző rá, hogy a legkisebb mozdulatra abbahagyja a vérszívást, majd újra megkísérli, esetleg más családtagon. Így egyetlen fertőző szűnyog egy egész családot megfertőzhet. Az *A. albopictus* jelentősége, hogy elterjedési területe észak felé kiterjedtebb.]

Kétyi Iván dr.

Nem tipizálható *Haemophilus influenzae* hordozókban és megbetegedésekben. Vitovski, S., Dunkin, K. T., Howard, A. J., Sayers, J. R. (Div. genomic Med., Royal Hallamshire Hosp. Sheffield S10 2RX, Anglia [J. R. Sayers, Ph. D.]): JAMA, 2002, 287, 1699-1705.

A nem tipizálható *Haemophilus influenzae*- (NTHi-) törzsek általában kevésbé virulensek, gyakran hordozzák

őket egészségesek, de ezekben is egyes esetekben lokalizált légúti fertőzéseket (otitis media, sinusitis, conjunctivitis, pneumonia) okoznak. Gyakori, hogy fennálló tüdőbetegségek (krónikus bronchitis, bronchiectasia, cystás fibrosis) exacerbációját váltják ki. Ritkán, de azért okozói lehetnek sepsisnek, endocarditisnek stb.

Az NTHi virulenciafaktorait eddig sikertelenül keresték. Az régóta ismert viszont, hogy a nyálkahártyához fontos védő funkciója van a szekretoros IgA1-nek (sIgA1). Az is tudott volt, hogy az NTHi törzsek termelhetnek IgA1 endoproteázt, mely hasítva a molekula kapocsrégióját, elválasztja az Fab- és az Fc-régiót. Az Fab ugyan kötődik az ágenshez, de ezáltal csak maszkírozza azt a még intakt sIgA1-től.

Mindezek alapján a szerzők IgA-proteáz-aktivitásra és génjének (*iga*) felderítésére 44 klinikai anyagból származó és 19 egészséges hordozóból izolált NTHi törzset vizsgáltak meg. Néhány standard tokos törzs képezett még egy kontrollcsoportot.

Az IgA-proteáz-aktivitást két szubsztátumon ELISA-technikával vizsgálták, és szignifikáns különbséget találtak a kóros folyamatokból, ill. az egészséges hordozókból izolált törzsek proteázszintje között. Az előbbi csoportban átlagban 169 mU értéket mértek, míg az egészséges hordozók izolátumai esetén átlagban 56 mU szintet.

Az *iga* gén vizsgálata PCR-technikával történt négy primért alkalmazva, mely kiterjedt a proteáz, a linker és a béta-core-régióra. Az első megállapítás, hogy szemben például a *H. influenzae* „b” típusal, mely klonális jellegű, az NTHi-törzsek nagyfokú variabilitást mutattak. Ez kevésbé vonatkozott a proteázrégióra (67%-os kimutathatóság) és a béta-core-régióra (86%-os kimutathatóság), mint a linker régióra, mely a 44 klinikai izolátumból 43 törzsnél kimutatható volt, szemben a 19 hordozóból izoláltaknál, amikor csak 4 esetben. Általában is valamennyi NTHi-törzs vonatkozásában csökkent szekvenciahomologitást észleltek.

Mindezt azzal magyarázzák, hogy a *Haemophilus* genus tagjai, hasonlóan a Neisseriákhoz, igen könnyen vesznek fel transzformációs mechanizmussal idegen DNS-t.

Végezetül megállapítják, hogy eredményeik alapján az IgA1-proteáz feltétlenül virulenciafaktoroknak tekinthető. Egyébként a *Neisseria gonorrhoeae*-re vonatkozó újabb adatok szerint az IgA-proteázoknak csak egyik, bár igen fontos funkciója a szekretoros ellenanyag kolonizációt gátló funkciójának kivédése. Megállá-

pították, hogy az IgA-proteáz hasítja a phagocytasejtek phagolysosoma membránját is, sőt egy ún. alfa-peptidje behatol a sejtmagba, zavarokat okozva a phagocytasejt működésében. Ezzel a mikroba túlélését képes biztosítani a phagocytákban. Mindezen felül az IgA-proteáz lokális gyulladást kiváltó citokineket aktivál.

[Ref.: A *Haemophilus influenzae* tipizálása a tokantigén (a-f) meghatározásán nyugszik. A cikkben szereplő NTHi-törzsek nem tokosak. A szerzők zavaróan a hordozók esetén az NTHi-törzseket a „normális szájflórához” sorolják, pontosabban „accidentális flóra” tagok.]

Kétyi Iván dr.

Minőségbiztosítás

Akut szívinfarktus-ellátás minőségének javítása. Az irányelvek gyakorlati alkalmazásának vizsgálata. Mehta, R. H. és mtsai ([Kim A. Eagle, MD.] Division of Cardiology, University of Michigan Hospital, 1500 E Medical Center Dr, Ann Arbor, MI 48109, USA, e-mail: keagle@umich.edu): JAMA, 2002, 287, 1269-1276.

A Medicare jelentése és számos más vizsgálat szerint érdemi javulás nem történt az akut szívinfarktus (AMI) ellátása minőségében annak ellenére, hogy jelentős erőforrásokat használtak fel nemzeti szintű szakmai irányelv fejlesztésére és megismertetésére.

A közlemény az Amerikai Kardiológiai Társaság (ACC) Michigan államban kezdeményezett Szakmai irányelvek gyakorlati alkalmazása (GAP) projekt első eredményeiről ad hírt. A projekt célja a nemzeti irányelv beépítése a mindennapi gyakorlatban és olyan eszközök létrehozása, amelyek a bizonyítékokra alapozott terápia alkalmazását segítik elő.

A cikk részletezi a projektet, a részt vevő kórházak kiválasztását (11 kórházból 735 beteg az alapértékek felvételekor, mérés 914 „kezelt” betegnél), a mintavételt, a kontrollcsoportot (11 kórházból 513, illetve 388 beteg), az adatgyűjtést, az AMI ellátásának minőségindikátorait, illetve azok tervezett javulási szintjét és a projektben kifejlesztett és alkalmazott eszközrendszert. Korai indikátorok: aspirin adása 24 órán belül (elérendő: 95%-ban), béta-receptor-blokkoló 24 órán belül (78%-ban), thrombolysis megkezdése (30 percen belül), PTCA megkezdése (60–120

percen belül); *késői indikátorok*: aszpirinrendelés elbocsátáskor (95%-ban), béta-receptor-blokkoló elbocsátáskor (87%-ban), ACE-inhibitor elbocsátáskor (78%-ban), tanács dohányzás elhagyására (75%-ban). Ezekon kívül folyamatban van az LDL-koleszterin mérése 24 órán belül, illetve koleszterinszint-csökkentő terápia és diétás tanácsadás elbocsátáskor indikátorok fejlesztése.

A projekt eszköztársa 7 komponensből tartalmazott: 1. AMI-specifikus standard rendelés felvételkor; 2. klinikai ellátásleírás (clinical pathway); 3. zsebben hordható irányelv; 4. beteginformációs lap; 5. AMI-specifikus zárójelentés-forma; 6. táblajelölők és 7. kórházi teljesítménytáblák/diagramok. Az adatokat statisztikai szoftverrel (SAS 6.12.) sokoldalúan értékelték.

Eredmények. A projektbe bevont 1649 beteg között demográfiai, illetve klinikai paraméterekben érdemi eltérés nem volt. A GAP bevezetése az aszpirin és a béta-receptor-blokkoló adásában (felvételkor/elbocsátáskor) hozott szignifikáns változást, míg a dohányzás megszakítására vonatkozó tanácsadás, illetve az ST-elevációval járó esetekben a reperfüzió biztosítása csak tendenciájában mutatott javulást, de a változás nem volt szignifikáns.

A minőségindikátorok erőteljesebb, de nem szignifikáns változást mutattak a Medicare és nem Medicare biztosítottak összehasonlításakor az előbbieket és a 75 év felettiek javára (a 75 év alattiakkal szemben, a nők javára a férfiakkal szemben és kiegyenlített helyzetet a fehér és színes bőrű betegek esetében).

A GAP-eszközök használata. A kórlaprevízió adatai alapján átlagban 25%-ban találták bizonyítottnak 3 eszköz (1. fenn: 1., 2., 5.) használatát. A többi (3., 4., 6., 7.) ennél ritkábban fordult elő.

Összességében úgy ítélik, hogy a GAP-kezdményezés korai eredményei bizonyítják annak pozitív hatását a minőségre (javulás). Ez egyben módszert is jelenthet más diagnosztikus esetére kidolgozandó projektekhez. Az ellátókat és a betegeket egyaránt érintő, irányelvekre alapozott projekteszközök kidolgozása és használata a minőségindikátorok jobb megvalósítását eredményezte. A jelen – AMI – projekt esetében ez különösen a korábban gyengébb ellátásban részesülő idős és nők vonatkozásában volt nyilvánvaló.

A közleményt 27 irodalmi hivatkozás zárja.

Simó Gábor dr.

Obezitológia

A kövérség kezelése sibutraminnal az alapellátásban. Pozitív hatások a metabolikus paraméterekre és a vérnyomásra. Scholze, J. Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 606-610.

A legújabb adatok szerint a németek több, mint egyötöde kövér és kb. kétharmada túlsúlyos. Mivel a nem gyógyszeres kezelés a múltban messzemenően kudarcot vallott, post-marketing felügyelet (PMS) keretében felülvizsgálták egy gyógyszeres – sibutramin (S) – súlycsökkentés alkalmazhatóságát, biztonságosságát és hatásosságát táplálkozásból eredő kövérségben, az alapellátás körülményei között, szelektálás nélküli, többféle betegségben is szenvedő németországi beteganyagban.

A PMS-tanulmányok segítenek kevésbé ellenőrzött feltételek között egy gyógyszer alkalmazásának veszélyeit, ill. biztonságos adását kideríteni a mindennapokban. Tudományos értékét sokan kétségbe vonják, ezért a vizsgálatban igyekeztek a szabályokat szigorúan betartani.

A kövérség nemzetközi méretekben endémiás nagyságrendet ért el. Számos egészségi probléma kockázati faktora, mint a hypertonia, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, coronariabetegség, a rosszindulatú daganatok gyakoribbá válása, infertilitás és még sok egyéb. Az eddigi beavatkozások a diétetika, mozgásterápia/sport és viselkedésváltoztatás területén nem hoztak tartós eredményt. Számos publikáció áll rendelkezésre, másfelől kontrollált, szignifikánsan tartós (2 év) hatású gyógyszeres súlycsökkentésről kevés az adat [Ref.: v.ö. az Orvosi Hetilap 2001. 24. számában az 1288-1289. oldalon referált randomizált vizsgálat]. Szerzők: Philip, W., James, T., Astrup, A. és mtsai].

A tanulmányba 6360 beteget vettek be BMI-jük 30-on, ill. 27-en felüli volt, és további rizikófaktorai is voltak. A vizsgálatba kerülés, ill. kizárás a sibutramin engedélyezési feltételeinek és használati utasításának megfelelően történt. A vizsgálat előtt az orvosok a betegek kezébe adták a gyógyszeres kezeléssel szembeni információs anyagot, és a nem gyógyszeres súlycsökkentés (diétás és fizikai aktivitás) lehetőségeinek kihasználására buzdították. Az összes beteg 2/3-ának kísérő betegsége, ill. rizikófaktora volt, 62,4% állt emiatt gyógyszeres kezelés alatt. A betegek napi 10 mg sibutramint kaptak, amit 4 hét múlva

saját elhatározásuk alapján vagy tovább szedtek, vagy befejezték, vagy 15 mg-ra emeltek.

Két- és négyhetes gyógyszeresedés után mérték meg újra a testsúlyt, BMI-t, derék- és csípőkörfogatot, laboratóriumi paramétereket és a vérnyomást, szívfrekvenciát, feljegyezték a nemkívánatos mellékhatásokat és az elviselhetőséget (nagyon jó, jó, rossz).

Ebben a vizsgálatban a testsúly a 12 hetes kezelés alatt 98,4 kg-ról 88,4 kg-ra csökkent, ami BMI-átlagban 3,7 kg/m²-nek felel meg. A derék- és csípőkörfogot is megfelelően csökkent 7–7 cm-rel. A betegek 84%-ának súlya legalább 5%-kal (5%-válaszoló), 45%-nak legkevesebb 10%-kal (10%-respondnerek) és 14%-nak több, mint 15 százalékkal csökkent (15%-os responderek). Hasonló tartományban vannak a hosszú távú klinikai tanulmányok eredményei is. Habár az orvosok a betegeket diétázásra és a fizikai aktivitás fokozására buzdították, nem volt szabályszerű előírás, ezért meglepetést okozott, hogy ilyen körülmények között is viszonylag rövid idő alatt átlagosan 10 kg-ot fogytak.

Szignifikánsan javultak a következő metabolikus paraméterek is: koleszterin, LDL, HDL, triglicerid, vércukor, HbA_{1c}, húgysav. Különösen örömteli, hogy a HDL-koleszterin is enyhén emelkedett ilyen rövid idő alatt, amit mások csak hosszabb kezelés után láttak (STORM-tanulmány), sőt kezdetben csökkenni szokott. A kedvező változások a vérnyomásban, lipidek profiljában és cukoranyagcserében nem a kísérő kezelés hatására történtek, mert az – az észlelt csökkenés és emelkedés különbségeként – nettó 2–6%.

Klinikailag releváns különbséget nők és férfiak között nem figyeltek meg. Különbség a korban volt: a 20–30 évesek a 12 hét alatt átlagosan 11 kg-ot adtak le, míg a 60–70 évesek csak 9-et.

A kövér betegek gyakran egyéb betegségekben is szenvednek, és magas a cardiovascularis veszélyeztetettségük, nem csoda, ha egyharmaduk hypertoniás volt és nem lehetett tartani a 145/90 Hgmm-es kritériumot, ami a vizsgálatba vétel feltétele volt a S leírása szerint. A vérnyomás és a szívfrekvencia a tanulmány folyamán szignifikáns mértékben csökkent. Az eddigi kontrollált tanulmányokkal szemben, amikor a S-responderekben csekély, nem szignifikáns vérnyomás-emelkedést, vagy csak enyhe-csökkenést regisztráltak, a szerzők szignifikáns systolés és diasztolés vérnyomásesést találtak. Míg a normotóniások vérnyomása nem

változott, ill. csekély fokban emelkedett, addig a hypertóniásoknál szignifikáns vérnyomásesést tapasztaltak ($-7,3/4,0$ Hgmm), amely annál kifejezettebb volt, minél magasabb volt a kiindulási érték. Csak 10 beteg szakította meg a kezelést (0,16%) a vérnyomásesés miatt.

A tanulmány azt mutatta, hogy a kiindulási vérnyomásérték és csekélyebb mértékben a súlycsökkenés is befolyással volt a vérnyomásra, míg a kor és a nem befolyása nem volt szignifikáns. A kevés betegnek, akinek nem csökkent a súlya, nem emelkedett a vérnyomása az S szedésével mellett.

Az S-kezelés elviselhetőségét a vizsgálat végén 98,2%-ban jónak, vagy igen jónak ítélték az orvosok. Súlyos mellékhatásokkal nem találkozott. A betegek 10,8%-a idő előtt befejezte anyagi okok, vagy a várt hatás elmaradása miatt a kezelést. 1,8% említett szájszárazságot, obstipációt, alvászavart, nyugtalanságot, ill. fokozott idegességet, tachycardiát vagy szívritmuszavart.

A kedvező hatásokból különösen azok a betegek profitálnak, akiknek már a kiinduláskor is magas volt a kockázatuk. Mielőtt általános érvényű következtetésre jutnánk, ezeket az érdekes megfigyeléseket klinikailag kontrollált tanulmányokkal kell verifikálni.

Rodé Magdolna dr.

Patológia

Aktuális adatok a németországi boncolások gyakoriságához. Brinkmann, B., Du Chesne, A., Venne-mann, B. (Institut f. Rechtsmed., Univ-Klin. Münster, Röntgenstr. 23, 48149 Münster, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 791-795.

Napjainkban a klinikopatológiai jellegű boncolásoknak a klinikai orvoslás minőségbiztosítását kellene jelenteniük. Ez azonban jóformán az egész világon nincs így, mert az utóbbi évtizedekben a boncolások száma nagymértékben csökkent. A csökkenés az USA-ból indult ki, okaként számos – de nem teljesen elfogadható – tényezőt említenek (egyre jobb diagnosztikus feltételekkel biztonságosabb való klinikai diagnózisok, a boncolások intézeteket terhelő és fokozódó költségei, a patológusok egyre csökkenő száma, a családtagok jogai a boncolások mellőzésére stb.). Ezek az érvek azonban csak részben

állják meg a helyüket, a boncolás a mai napig is a végső állomás a klinikus tevékenységének elbírálásában.

A münsteri szerzőcsoport egész Németországra kiterjedően vizsgálta, hogyan alakult az utolsó 5 évben a boncolások aránya, s ebben a klinikopatológiai és a törvényszéki boncolások száma. Több, mint 200 patológiai-anatómiai intézet vezetőjéhez küldtek kérdőívet, s a válaszokból nyertek képet a legutóbbi évek németországi boncolási helyzetéről.

Kiderült, hogy az állam valamennyi tartományában a klinikopatológiai jellegű boncolások jelentősen csökkentek, mégpedig 4,2%-ról 3,1%-ra! Ez a csökkenés azt jelenti, hogy egész Németországban a vizsgált 5 évben 872 000 olyan haláleset fordult elő, amelyek körében a boncolásra kerültek aránya 25%-os csökkenést mutatott 5 év alatt. A törvényszéki jellegű boncolások 16 525-ről 17 208-ra növekedtek, itt a csökkenés – úgy tűnik – megállt.

Németország új szövetségi államai (tartományai) még rosszabb arányokkal szerepelnek, ezekben a csökkenés közel 50%-os (Mecklenburg-Előpomeránia, Thuringia), de a klasszikus és jó boncolási hagyományokkal rendelkező Hamburg és Berlin is hasonló eredményeket mutat. A szerzők saját – elszomorítóan alacsony – boncolási adatait összevetik más európai országokéval. A németországi arányokhoz hasonlóan alacsony a nagybritanniai arány, ez a klinikopatológiai boncolásokat tekintve mindössze 2,1%. A svéd, finn és a dán adatok ennél lényegesen jobbakként, 13,6–16% közöttiek.

A németországi számadatok lehangolóak, a boncolások minőségbiztosítási elemként való használatának még az illúziója sincs meg.

Iványi János dr.

Szervátültetés

A mycetomás betegek tüdőtranszplantációjának prognózisa. Hadjilias, D. és mtsai (különlenyomat: Palmer, S.M. Box 3876, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710 USA): Chest, 2002, 121, 128-134.

A tüdőtranszplantáció (tt) jó lehetőség a végstádiumú tüdőbetegek kezelésére. A transzplantációra való igény egyre nő, míg a donorok száma alacsony. Ezért igen fontos, hogy valóban azok kapjanak új tüdőt, akik esetében az állapot javulása a legva-

lósínűbb. Egyes tüdőbetegségek végstádiumában a pulmonalis üregekben gyakran alakul ki mycetoma. Ennek hátterében szaprofita gombás fertőzés – általában aspergillus (a.) – van. Leggyakoribb tünete a haemoptoe. A sebészi kezelés nehéz, magas a közvetlen műtéti mortalitás és a posztoperatív szövődmények száma. Irodalmi adatok szerint a sarcoidosis miatt végzett tt. prognózisa rosszabb, mint más betegségek esetén, a sarcoidosis recidívája sem ritka. Nem tudni, hogy a sarcoidosisos betegek rossz prognózisát az esetleg fennálló mycetoma magyarázza-e.

A szerzők nyolcéves tt-ös anyagukból 303 szövettani leletet néztek át, és 9 esetben (3%) találtak a készítményben mycetomát. E betegek közül az alapbetegség 6 esetben sarcoidosis, 1-1 alkalommal emphysema, pneumoconiosis és idiopathiás fibrosis volt. Hét betegnél bilaterális, 1-1 esetben egyoldali tt, illetve szív-tüdő transzplantáció történt. A műtét előtt és után 5-5 alkalommal lehetett a-t kimutatni. Antimycoticus kezelést a műtét előtt 6, utána valamennyi beteg kapott. A műtét utáni első hónapban 4, a 17. és 18. hónapban 2 beteg halt meg, 1 betegnél 30 hónap múlva ismét tt-t kellett végezni. A feldolgozás idején 2 beteg élt, a tt után 17, illetve 18 hónappal. Valamennyi, a műtét után 1 hónapnál hosszabb ideig élő beteg tartós antifungális utókezelést (inhalációs és szisztémás amphotericin B, itraconazole) kapott. A 303 patológiai lelet között 7 olyan sarcoidosis miatt tt-n átesett beteget találtak, akiknek nem volt mycetomájuk. E betegek átlagos túlélési ideje 18 hónap (5,8–35,7), illetve az 1 éves túlélés 71,4, a 2 éves 42,9% volt.

A vizsgálat bizonyítja, hogy a tt prognózisa rosszabb azon sarcoidosisos betegek esetében, akiknek egyidejűleg mycetomájuk is volt. E magas rizikójú betegek kilátásait az antifungális kezelés javíthatja.

Jelenleg a mycetoma fennállása nem abszolút kontraindikációja a tt-nak, de általánosan elfogadott, hogy az extenzív megbetegedésben szenvedőket nem szabad megoperálni. A mycetomás és a mycetoma nélküli sarcoidosisos betegek tt-jának prognózisát csak e betegek túlélésének multicentrikus vizsgálatával lehetne pontosan meghatározni. Amíg ilyen vizsgálati adatok nem állnak rendelkezésre, igen nagy körültekintéssel kell a tt-ra alkalmas betegeket kiválasztani, és a mycetomás recipiensüket műtét előtt és után agresszív antifungális kezelésben kell részesíteni.

Károlyi Alice dr.

A coronariastent-beültetés és abciximab, valamint a fibrinolysis és abciximab kezelés szívizommentésre kifejtett hatása akut myocardialis infarctusban. Adnan, K., Julinda, M., Josef, D. és mtsai (Deutsches Herzzentrum, München, Németország): *Lancet*, 2002, 359, 920.

A vizsgálat arra a feltételezésre épült, hogy a thrombocita IIb/IIIa-receptor-blokkolók kombinálása a már elfogadott thrombolyticus szerekkel, illetve stentimplantációval további szívizommentést eredményezhet akut szívizominfarctusban.

162 (12 órán belüli) infarctusban szenvedő beteget randomizáltak abciximabot (IIb/IIIa-receptor-blokkoló) és alteplazet (gyors hatású thrombolyticum), valamint abciximabbal kezelt és koszorúérstent-implantáción áteső csoportokra. A szívizommentést technécium-99 izotópos vizsgálat segítségével határozták meg a vizsgálatba történt bevonáskor, majd az ezt követő második héten. Minden beteg a vizsgált szerekén kívül a szívizominfarctus esetén szokásos aspirin, heparin és stentbeültetés esetén 4 hetes clopidogrel kezelésben részesült. A stentimplantációval kezelt betegek körében szignifikánsan nagyobb ($p = 0,007$) szívizommentést regisztráltak (13,6%, ill. 8,0%), és a hathónapos utánkövetés során észlelt halálozás is kedvezőbbnek (5%, ill. 9%) bizonyult az intervenció kezelésben részesült betegekénél. Bár két további study (TIMI 14, SPEED) is igazolta a fibrinolysis mellett alkalmazott IIb/IIIa-receptor-blokkoló kezelés fokozott hatékonyságát, a korai katéteres érmegnyitás még előnyösebb hatását ez a vizsgálat is alátámasztotta.

Szabó György dr.

A hypertrophiás cardiomyopathia. Egy rendszerezett áttekintés. Maron, B. J. (Minneapolis Heart Institute Foundation, 920 E 28th, Suite 60, Minneapolis, MN 55407, USA): *JAMA*, 2002, 287, 1308-1320.

A hypertrophiás cardiomyopathia (a továbbiakban HCM) komplex és viszonylag gyakori genetikai megbetegedés, amely az elmúlt 40 évben intenzív kutatás tárgya volt. A HCM a rokkantság és halálozás szempontjából minden életkorban lényeges sze-

repet játszik, és a fiatalabb népesség körében előforduló hirtelen halálozások szempontjából a legpusztítóbb betegség. A klinikai megjelenés változékonyságát, a betegség lefolyását és a prognózis heterogenitását a genetikailag meghatározott szívbetegségben a sarcomer fehérjét kódoló gének számos mutációja magyarázza. A szerző jelen összefoglalójában a releváns klinikai eredmények leszűrését és ezek összegzését végzi el a HCM-val kapcsolatos gyorsan szaporodó irodalmi adatok alapján.

A szerző adatforrásai a HCM szempontjából releváns irodalomban a MEDLINE 1966–2000 évek közötti közleményeinek szisztematikus áttekintése, a bibliográfiák elemzése és a kutatókkal való interakciók voltak. A fenti időtartam során megjelent, 968 HCM-val kapcsolatos angol nyelvű közleményt használt fel a szerző a betegség jellemzéséhez. Számos közlemény közülük megfigyeléses és retrospektív vizsgálat volt, de eltérés volt a betegek kiválasztásában, a morbiditási és mortalitási kritériumokban is. Evidenciákat, bizonyított megállapításokat csak a nagy, megtervezett, statisztikailag megfelelő erősséggel bíró, kontrollált vizsgálatokból vont le.

Eredmények. Prevalencia: Az epidemiológiai tanulmányok a HCM fenotípusúak közelítőleg hasonló prevalenciáját mutattak a felnőtt populációban: mintegy 0,2% (1:500). Nem ritka klinikai entitás, és az egyik leggyakoribb genetikai eredetű cardiovascularis betegség. A rutin klinikai esetek jelentős részében a HCM kialakulásáért felelős rejtőzködő mutáns gén valószínűleg felderítetlen marad a mindennapi kardiológiai gyakorlatban.

A nomenklátúra a betegség 1958-ban történt első modern leírás óta sokáig változatos volt a betegség heterogenitása és a vizsgálók kezdeti tapasztaltai miatt. A HCM a preferált elnevezés, mivel leírja a teljes betegség spektrumot (az obstruktív formákat, HOCM-t vagy az IHSS-t), tekintettel arra, hogy a HCM 75%-ban nyugalomban nem mérhető kiáramlási obstrukció.

Genetikája. A HCM a Mendel-szábály szerint autoszomális domináns öröklésmenetet mutat; és 10 érintett gén valamelyikének mutációja révén jön létre, amelyek mindegyike egy cardialis sarcomer fehérje kódolásáért felelős (ezek a kontraktilis, strukturális vagy szabályozó vastag vagy vékony filamentumok komponensei). A három leggyakoribb mutáns gén a béta-miozin nehéz lánc (ezt igazolták elsőnek), a cardialis troponin T és a miozinkötő protein C génjei. Egyéb

ritkább génmutációk: cardialis troponin I, a regulatorikus és esszenciális miozin könnyű lánc, titin, α -tropomiozin, α -aktin és α -miozin nehéz lánc génjei. Az intragenikus heterogenitást mintegy 150féle génmutáció adja, amelyek zöme misszensz mutáció. A mutáns gén kimutatására szolgáló DNS-analízis a HCM diagnózisának definitív módszere, de összetettsége, időigényessége és drágasága miatt a genotípezálásban még csak a kutatók számára hozzáférhető, és nem rutinszerű klinikai diagnosztikus eljárás.

Újabban igazolták, hogy az AMP által aktivált proteinkináz λ -2 regulációs alegységet (PRKAG2) kódoló gén misszensz mutációja a familiáris WPW-szindróma oka, amely vezetési zavarral és bal kamra hypertrophiával jár együtt. Ezt a szindrómát a HCM-től eltérően metabolikus tárolási betegségnek tekintik, és nem a sarcomer fehérjét kódoló gének mutációja eredményének.

Diagnózis. A klinikai diagnózis 2-D echokardiográfiás vizsgálatnál könnyen lehetséges, ha a hypertrophia háttérében egyéb kóroki tényező nem igazolható. Gyanítható a szív felett hallható zörej, pozitív családi anamnézis, új tünetek jelentkezése vagy kóros EKG-eltérések során, a betegek fizikális vizsgálata sok esetben nem segíti a diagnózis rutinszerű felállítását. Családfavizsgálatnál az öröklődésmenetet tekintettel az első fokú családtagok szűrése fontos, főleg, ha váratlan HCM-val összefüggő történés fordul elő a családban. A bal kamrai falvastagság 13–15 mm-től > 30 mm-ig terjedhet. Ha az echokardiográfiás vizsgálat valamilyen okból nem kivitelezhető, az MRI-vizsgálat segít. A 12 elvezetéses EKG-vizsgálat során 75–95%-ban lehet eltéréseket kimutatni. Molekuláris genetikai tanulmányok szerint a balkamra-hypertrophia kialakulása bizonyos életkor felett kezdődik, és a pubertás előtti életkorban nem szokatlan a mutáns gént hordozók körében a balkamra-hypertrophia hiánya, ezért a fiatalok echokardiográfiás szűrésének értéke kérdéses.

A legújabb diagnosztikus kritériumokat az utóbbi időben állapították meg, és ezek főleg a genotípus-fenotípus vizsgálatokon alapulnak, amelyek azonban nem teljes betegség-expressziót mutatnak, főleg balkamra-hypertrophia nélküli felnőtteken, amelyek esetek leggyakrabban a cardialis miozinkötő protein C, vagy a troponin T gén mutáció révén alakulnak ki. A morfológiai konverzió ilyen eltérő időben való megjelenése alapján pubertás után öt évenkénti echokardiográfiás vizsgálat elegendő a beteg-

ség kialakulásának nyomon követésére. Ezzel szemben a betegek egy kisebb része (5–10%) végstádiumban (ún. „burne-out” fázisban) kerül felismerésre, amelyet a bal kamra-falának elvékonyodása, cardiomegalia és systolés bal kamra diszfunkció jellemz, mint amit progresszív szívelégtelenséggel járó dilatativ cardiomyopathiában láthatunk.

Fenotípus és morfológiai jellegzetességek HCM-ben

Balkamra-hypertrophia. HCM-ben a strukturális heterogenitás jelentős, és számos betegben eltérő elváltozások jelentkeznek: egyharmadukban közepes falvastagodás figyelhető meg bizonyos szívizomterületen, így például csak a szívcsúcsban, amely a japán népesség körében a leggyakoribb. A hypertrophia elhelyezkedése leggyakrabban aszimmetrikus, de szimmetrikus forma is előfordul. Fiatalokban előfordulhat balkamra-hypertrophia, amely HCM-re emlékeztet, de ez egyéb betegségekhez (például Noonan-szindróma, mitochondrialis myopathia és metabolikus eltérések) társul, és nem a sarcomer fehérje mutációkkal függ össze.

Celluláris komponensek. Patológiai megfigyelések szerint HCM-ás betegek myocardiuma dezorganizált, hypertrophizált bizarr megjelenésű myocitákból áll, többszörös intracellularis összeköttetésekkel. A cellularis összerendezetlenség a myocardium változó részeit érintheti, átlagosan a myocardium 33%-át, és sokkal kiterjedtebb azon fiatalok körében, akik ebben a betegségben haltak meg. Az intramuralis koszorúerek fala vastag, az intimában és mediában kollagén szaporodik fel és a lumen beszűkül (úm. kísérbetegség jellegzetességei). Dezorganizált cellularis architektúra, myocardiumhegesedés, és kiterjedt interstitialis (mátrix) kollagénszaporodás az arrhythmogenitás egyik oka, amely életveszélyes elektromos instabilitást eredményez, és kamrai tachycardia, illetve kamrafibrilláció révén hirtelen halált okozhat.

Klinikai lefolyás. A HCM egyedi cardialis betegség abból a szempontból, hogy potenciálisan az élet bármelyik időszakában megjelenhet (újszülöttől > 90 életévig egyaránt). Bár a betegség nem kedvező klinikai kimenetele régóta ismert a kardiológusok körében, közülük a hirtelen szívhalál a legjelentősebb, bár az utóbbi időben kiegyensúlyozottabb és kedvezőbb a prognosztika perspektívája. Történelmileg a HCM klinikai jelentőségével kapcsolatban észlelhető eltérő prognosztikai adatok a HCM a szívbeteg populáció körében való viszonylag alacsony prevalenciájával,

extrém heterogenitásával magyarázható, és azzal, hogy a betegség jellegzetességeinek megállapítása lényeges kiválasztási hibák mellett történt. Valóban, az elmúlt 40 évben összegyűlt tudásanyag diszproporcionálisan néhány klinikai központból eredt, ahová kétségtelenül a klinikailag súlyos tünetekkel járó esetek, a magas kockázatúak kerültek speciális ellátás (például műtét) céljából. A régebbi irodalomban ezzel egyezően a HCM komolyabb szövődményei domináltak, míg a klinikailag stabil, tünetmentes és idős betegek száma elenyésző volt. Ennek megfelelően a HCM éves mortalitását 3–6%-osnak találták ezen klinikai centrumok betegek körében, míg az elmúlt 7 évben a kevésbé szelektált és populációs felmérésekben szereplő betegek körében a mortalitás 1% körüli, hasonlóan az átlagos felnőtt amerikai népességhez.

A kiáramlási obstrukció gyakori az idősebbek körében (kb. 40%), ami azt bizonyítja, hogy a subaorticus gradiens hosszú ideig jól tolerálható mindenféle következmény nélkül.

Prognózisprofil és kezelési stratégia. Az egyes HCM-ás betegeket helyesebb speciális alcsoportok szerint vizsgálni. Bizonyos betegek esetében diszkrét, de progrediáló kimenetel figyelhető meg: 1. Hirtelen halál magas rizikója. 2. Szívelégtelenség tünetei, terhelési dyspnoeával, a funkcionális kapacitás csökkenésével, mellkasi fájdalommal, viszonylag megtartott balkamra-funkció mellett. 3. Pitvarfibrilláció következményei, köztük embóliás stroke esetekkel.

Hirtelen halál. Rizikóstratifikáció nehéz az esetek döntő többségében a váratlanul bekövetkező komplikáció tekintetében, amelynek éves halálozási gyakorisága 5% körüli.

Fontos, de összetett probléma az ilyen fokozott kockázatú egyének kiemelése, mivel a hirtelen szívhalál a betegség első megnyilvánulása lehet előzetes tünetek nélkül. Gyermekek és fiatalok körében a leggyakoribb, de minden életkorban előfordulhat, és nehéz meghatározni az erre a szövődményre legfogékonyabb életkori csoportokat. Valóban a HCM a leggyakoribb oka a cardialis eredetű szívhalálnak, különösen ha az fizikai aktivitás, versenyzés közben következik be (kézilabdázás és labdarúgás közben, és gyakran fekete bőrű atléták körében).

A betegek zömében (55%) nem lehet kimutatni fokozott kockázati tényezőt, de a betegek 10–20%-ában fokozott rizikóra utaló adatokat találhatunk; ilyen az abortált szívhalál vagy kamrai tachycardia az anamné-

zisben, pozitív családi anamnézis korai HCM-val kapcsolatos szívhalál szempontjából, syncopeszerű rosszulletek, vagy nem tartós kamrai tachycardia a 24–48 órás Holter-vizsgálat során, terhelésre bekövetkező vérnyomáscsökkenés 50 évnél fiatalabb életkorban és > 30 mm-nél nagyobb falvastagság. Érdekes módon nincs klinikailag meggyőző bizonyíték a hirtelen szívhalál és a bal kamrai kiáramlási obstrukció között. Újabban bizonyos genetikai predispozíció, genotípus-fenotípus korreláció látszik igazolódni hirtelen szívhalálra: így néhány β -miozin nehéz lánc gén mutáció (Arg403Gln és Arg719Gln) és néhány troponin T mutáció esetében, szemben más mutációkkal, így a miozin kötő protein C gén (InsG791) vagy az α -tropomiozin gén (Asp175Asn) mutációival történt összehasonlítás alapján. Invazív stratégiák, mit a programozott kamrai stimulációval végzett elektrofiziológiai vizsgálat szerepe még kellően nem tisztázott. Rizikóstratifikációhoz 60 életév felett gondos anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat mellett 2-D echokardiográfias vizsgálat, Holter-monitorozás és terheléses EKG-vizsgálat szükséges.

Prevenció. HCM-ban szenvedő betegek körében a béta-receptor-blokkolók, verapamil és egyes antiarrhythmiaszerek (chinidin, procainamid, amiodarone) alkalmazása csökkenti a hirtelen szívhalál kockázatát, de profilaktikus alkalmazásuk fiatalok körében, elsősorban a hosszan tartó alkalmazás során észlelhető mellékhatásai miatt meggondolandó.

A nagy kockázatú betegek körében az implantábilis kardioverter defibrillátor (ICD) alkalmazása tűnik a leghatásosabb kezelésmódnak. Egy nagy multicentrikus tanulmány szerint az ICD 3 éves követési periódus során a betegek 25%-ában abortálta a hirtelen szívhalált (potenciálisan letális kamrai tachycardiát), miközben sinusrhythmusba történt a konverzió. Az ICD egyénre szabott indikáció alapján alkalmazható preventív célból.

Pitvarfibrilláció. Ez a ritmuszavar gyakori HCM-ás betegek körében, amely kórházi felvételt tehet szükségessé, munkából való kiesést jelent és kezeléséhez agresszív terápia szükséges. Paroxysmalis pitvarfibrillációs epizód 20–25%-os gyakoriságú, amely az életkorral növekszik, és fellépése a bal pitvar nagyságával mutat összefüggést. A pitvarfibrilláció viszonylag jól tolerálható, de az embóliás stroke kockázata nagy (éves szinten 1%, prevalenciája 6%), és a szívelégtelenség kialakulásának gyakori oka, ha a pitvarfibrilláció az 50. életév felett jelentkezik nyugalmi kiáramlási obst-

rukcióval. Amiodarone mellett krónikus pitvarfibrilláció eseteiben β -receptor-blokkoló és verapamil alkalmazása hatásos frekvenciakontrollra, de szükségessé válhat az AV-csomó ablációja tartós pacemaker implantációjával. Per os antikoaguláns kezelés indokolt rekurrens vagy krónikus pitvarfibrilláció eseteiben.

Szívélgtelenség. A típusos tünetek megjelenése gyakori normális vagy szupernormális balkamrai-kontraktilitás mellett kiáramlási obstrukciótól függetlenül. Előfordulása életkortól független. A NYHA III-IV. funkcionális stádium kialakulása 15–20%-os gyakoriságú nem szelektált populációban. A pangásos tünetek diastolés funkciózavar miatt jönnek létre, amely emelkedett bal pitvari és bal kamrai végdiastolés nyomáshoz vezet, csökkenő verővolumennel és perctérfogattal. Mellkasi fájdalom esetén myocardium-ischaemiára kell gondolni, amely részben a mikrocirkuláció zavarára vezethető vissza. Rizikóstratifikáció szempontjából a myocardiumischaemia meglete kérdéses, részben a minőségileg nem megfelelő nem invazív vizsgálatok miatt.

Gyógyszeres kezelési stratégia. Pangásos tünetek esetében β -receptor-blokkolók és verapamil alkalmazása jön szóba, függetlenül attól, hogy van-e kiáramlási obstrukció vagy sem. A verapamil néhány esetben állapotromlást idézhet elő nagyfokú kiáramlási obstrukció esetében, néhány kutató disopyramid és β -receptor-blokkoló kombinációt alkalmaz.

Műtéti kezelés. Gyógyszerrezisztens esetekben ventricularis septalis myotomia-myectomy (Morrow-eljárás) a standard beavatkozás gyermekek és felnőttek körében, amelynek mortalitása alacsony (<2%). A műtét során a septum proximalis részéből kevés izomtömeget (kb. 5 g) távolítanak el, néhány szívsebész mitralis műbillentyű beültetést is végez. A műtét után a súlyos tünetek megszűnése arra utal, hogy a jelentős kiáramlási gradiens és az emelkedett bal kamrai systolés nyomás klinikailag nagyon fontos patológiai tényezők.

A sebészeti megoldás alternatívái. Nem kontrollált és megfigyeléses tanulmányok szerint a krónikus kétüregi pacemaker alkalmazás a számos HCM-ás beteg esetében csökkenti a tüneteket

és a kiáramlási obstrukciót is, bár egyéb randomizált crossover vizsgálatok ezt nem erősítették meg. Egy másik alternatíva az alkoholos septalis abláció, amelynek során 1–4 ml abszolút alkoholt katéteren keresztül egy septalis koszorúérbe juttatnak, amely myocardiumelhalást eredményez és csökkenti a septum vastagságát, mozgását és megnöveli a balkamrai kiáramlási traktust. A beavatkozás mortalitása a myotomia-myectomy mortalitáshoz hasonló, szövődménye lehet a teljes AV-blokk kialakulása, amely állandó pacemaker beültetését tehet szükségessé, coronariadissectio vagy nagy elülső fali myocardiuminfarctus alakulhat ki. A beavatkozás késői hatását és eredményességének megítélését befolyásolja az a tény is, hogy a betegek utánkötése eddig csupán 3–5 év, szemben a myotomia-myectomy 40 éves nyomon követésével.

Szívátültetés. A HCM nonobstruktív formáiban, a gyógyszerrezisztens esetekben és a betegség végstádiumában a szívtranszplantáció elvégzése is szóba jön.

Orosz István dr.

HÍREK

Örömmel értesítjük az érdekelteket (addiktológia területén dolgozó szakorvosok, rezidensek, pszichológusok, szociális munkások, illetve a szenvedélybetegségek tárgykörre iránt érdeklődők), hogy 2002. október 17–19. között Balatonfüreden (Hotel Füred, 8230 Balatonfüred, Széchenyi u. 20.) megrendezésre kerül a Magyar Addiktológiai Társaság (MAT) IV. Országos Kongresszusa. A kongresszus elnöke dr. Sineger Eleonóra (a MAT elnöke, az Országos Alkohológiai Intézet mb. igazgatója), a szervezés és lefolyás ideje alatt mb. operatív titkár dr. Kerekes Medárd Ferenc pszichiáter-addiktológus.

(Országos Alkohológiai Intézet, 1015 Budapest, Batthyány u. 49./b, tel./fax: 1/212-0209, E-mail: sinegere@addict.iif.hu, kerekesm@addict.iif.hu). Hivatalos nyelv: magyar és angol (szinkrontol-mácsolás biztosításával).

A kongresszus fő témái a következők: 1. Az alkohol-és drogbetegség korai kezelésbe vételének hatékony projektjei. 2. A Népegészségügyi Program addiktológiai vonatkozásai. 3. Addiktológiai prevenció, különös tekintettel az ifjúság megszólítására. 4. A női alkoholizmus és drogfogyasztás jellemzői és változásai. 5. Rehabilitációs programok az addiktológiában. 6. Az addiktológiai betegségek farmakológiai és klinikai vonatkozásai. Bár az előadás- és poszter-összefoglalók leadási határideje már lejárt, minden, a téma iránt érdeklődő hallgatót szívesen látunk. Részvételi díjak a következők: MAT-tagoknak 8000 Ft, nem MAT-tagoknak 9000 Ft, kísérőknek 7000 Ft, egyetemistáknak és nyugdíjasoknak 6000 Ft, a napijegy ára pedig 5000 Ft. Részvételi díj és szállásköltség a Jelentkezési lap előírásai alapján fizetendő.

Jelentkezési lap igényelhető a szervezőtitkárságtól, amelynek címe: CONTOURS Kft. / Burján Judit, 1123 Budapest, Alkotás u. 47., Tel: (06-1) 212-2239, 212-2240, Fax: (06-1) 356-6712, E-mail: jburjan.contours@euroweb.hu

Nőgyógyászati vizsgálóasztal, műszerszekrény, műszerszta eladó Budapesten. Telefon vagy SMS: (06-30) 377-8344

Felhívás

A Magyar-Amerikai TÉT Alap támogatásával a **Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Magatartástudományi Intézete Nemzetközi Konferenciát** szervez „Dohányzás elleni tevékenység a fogászati praxisban” címmel, neves amerikai és magyar szakemberek előadásában. A téma fontosságát a Kormány Népegészségügyi Programja is alátámasztja, amelyben a dohányzásról történő leszoktatás sikerességéhez a minimális intervenció alkalmazását tartja kívánatosnak.

A konferencia helyszíne: 1148 Budapest, XIV. kerület, SAP Csarnok Ifjúsági u. 1–3. Időpontja: 2002. október 24–25.

A konferencián való részvételért 12 kreditpontot kapnak az általános orvosok és a fogorvosok egyaránt.

Részletes program és jelentkezési lap a www.dental.hu-ról letölthető vagy a (06-20) 927-6925-ös telefonszámon kérhető.

ÁNTSZ engedéllyel rendelkező 3 db természetgyógyász rendelő bérleti joga átadó. Telefon: (06-30) 240-7987

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Intézete Fehérgyarmat városi tisztifőorvosi** feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint:

Pályázati feltételek:

- egyetemi szintű általános orvosi diploma és szakorvosi képesítés,
- legalább 5 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent:

- közegészségügy-járványtan szakvizsga,
- közigazgatási szakvizsga,
- idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz és szakmai program,
- erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),
- végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
- nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2002. október 01.

Elbírálás: 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Humánpolitikai Főosztályára (1097 Budapest, Gyáli út 2–6.) kérjük megküldeni.

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Hajdú-Bihar Megyei Intézete Hajdúnánás városi tisztifőorvosi** feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint:

Pályázati feltételek:

- egyetemi szintű általános orvosi diploma és szakorvosi képesítés,
- legalább 5 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent:

- közegészségügy-járványtan szakvizsga,
- közigazgatási szakvizsga,
- idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz és szakmai program,
- erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),
- végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
- nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2002. október 01.

Elbírálás: 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi

Hivatal Humánpolitikai Főosztályára (1097 Budapest, Gyáli út 2–6.) kérjük megküldeni.

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Győr-Moson-Sopron Megyei Intézete Kapuvár városi tisztifőorvosi** feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint:

Pályázati feltételek:

- egyetemi szintű általános orvosi diploma és szakorvosi képesítés,
- legalább 5 éves szakmai gyakorlat

Előnyt jelent:

- közegészségügy-járványtan szakvizsga,
- közigazgatási szakvizsga,
- idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz és szakmai program,
- erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),
- végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
- nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2002. október 01.

Elbírálás: 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Humánpolitikai Főosztályára (1097 Budapest, Gyáli út 2–6.) kérjük megküldeni.

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Intézete Kiskúszallás városi tisztifőorvosi** feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint:

Pályázati feltételek:

- egyetemi szintű általános orvosi diploma és szakorvosi képesítés,
- legalább 5 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent:

- közegészségügy-járványtan szakvizsga,
- közigazgatási szakvizsga,
- idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz és szakmai program,
- erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),
- végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
- nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2002. október 01.

Elbírálás: 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Humánpolitikai Főosztályára (1097 Budapest, Gyáli út 2–6.) kérjük megküldeni.

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Győr-Moson-Sopron Megyei Intézete Mosonmagyaróvár városi tisztifőorvosi** feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint:

Pályázati feltételek:

- egyetemi szintű általános orvosi diploma és szakorvosi képesítés,
- legalább 5 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent:

- közegészségügy-járványtan szakvizsga,
- közigazgatási szakvizsga,
- idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz és szakmai program,
- erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),
- végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
- nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2002. október 01.

Elbírálás: 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Humánpolitikai Főosztályára (1097 Budapest, Gyáli út 2–6.) kérjük megküldeni.

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Hajdú-Bihar Megyei Intézete Püspökladány városi tisztifőorvosi** feladatkörének ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint:

Pályázati feltételek:

- egyetemi szintű általános orvosi diploma és szakorvosi képesítés,
- legalább 5 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent:

- közegészségügy-járványtan szakvizsga,
- közigazgatási szakvizsga,
- idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

- szakmai önéletrajz és szakmai program,
- erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),

– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2002. október 01.

Elbírálás: 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Humánpolitikai Főosztályára (1097 Budapest, Gyáli út 2–6.) kérjük megküldeni.

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Nógrád Megyei Intézete Salgótarján városi tisztifőorvosi feladatkörének** ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint:

Pályázati feltételek:

– egyetemi szintű általános orvosi diploma és szakorvosi képesítés,
– legalább 5 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent:

– közegészségügy-járványtan szakvizsga,
– közigazgatási szakvizsga,
– idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

– szakmai önéletrajz és szakmai program,

– erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2002. október 01.

Elbírálás: 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Humánpolitikai Főosztályára (1097 Budapest, Gyáli út 2–6.) kérjük megküldeni.

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Intézete Törökszentmiklós városi tisztifőorvosi feladatkörének** ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint:

Pályázati feltételek:

– egyetemi szintű általános orvosi diploma és szakorvosi képesítés,
– legalább 5 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent:

– közegészségügy-járványtan szakvizsga,
– közigazgatási szakvizsga,
– idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

– szakmai önéletrajz és szakmai program,

– erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2002. október 01.

Elbírálás: 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Humánpolitikai Főosztályára (1097 Budapest, Gyáli út 2–6.) kérjük megküldeni.

Az Országos Tisztifőorvosi Hivatal pályázatot hirdet az **ÁNTSZ Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Intézete Törökszentmiklós városi tisztifőorvosi feladatkörének** ellátására köztisztviselői kinevezéssel és határozatlan idejű vezetői megbízással az alábbiak szerint:

Pályázati feltételek:

– egyetemi szintű általános orvosi diploma és szakorvosi képesítés,
– legalább 5 éves szakmai gyakorlat.

Előnyt jelent:

– közegészségügy-járványtan szakvizsga,
– közigazgatási szakvizsga,
– idegen nyelv ismerete.

A pályázathoz csatolandó:

– szakmai önéletrajz és szakmai program,

– erkölcsi bizonyítvány (ha a pályázó erkölcsi bizonyítványhoz kötött munkakörben dolgozik, az erről szóló igazolás),
– végzettséget, képzettséget, nyelvismeretet igazoló okiratok másolata,
– nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagot az eljárásban résztvevők megismerhetik.

Pályázati határidő: 2002. október 01.

Elbírálás: 30 napon belül.

A pályázatot az országos tisztifőorvosnak címezve az Országos Tisztifőorvosi Hivatal Humánpolitikai Főosztályára (1097 Budapest, Gyáli út 2–6.) kérjük megküldeni.

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: 06-53/351-761) pályázatot hirdet *Belgyógyászati Osztályra 2 fő belgyógyász szakorvos részére.*

Pályázati feltételek:

– orvosi diploma,
– magyar állampolgárság,
– MOK tagság igazolása,

Közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon dr. Elek Attila igazgató főosztól (tel.: 53/351-761).

Az állás azonnal betölthető.

Lakás megbeszélés tárgyát képezi.

Nagykőrös Városi Kórház-Rendelőintézet igazgató főorvosa (2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. Tel./fax: 06-53/351-761) pályázatot hirdet *1 fő belgyógyász szakorvos részére.*

Munkahely: *Belgyógyászati szakrendelés – Járóbeteg szakellátás*

Pályázati feltételek:

– orvosi diploma,
– magyar állampolgárság,
– MOK tagság igazolása,
– a Belgyógyászati Osztályon ügyeletben való részvétel.

Közvetlen szakképesítés előtt állók is jelentkezhetnek.

Csatolandó:

– szakmai önéletrajz,
– erkölcsi bizonyítvány,
– diploma és szakvizsgabizonyítvány fénymásolata.

Juttatások, egyéb információk:

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető az igazgatói titkárságon dr. Elek Attila igazgató főosztól (tel.: 53/351-761).

Az állás azonnal betölthető.

Lakás megbeszélés tárgyát képezi.

A Városi Kórház Keszthely pályázatot hirdet *sebész szakorvos vagy szakvizsga előtt álló kolléga* részére. Bérézés, lakás megfigyelés szerint.

Érdeklődni: dr. Benedek György osztályvezető főorvosnál.

Tel.: (06-83) 311-060/1200

A Városi Önkormányzat Rendelőintézet (3400 Mezőkövesd, Mátyás király u. 75.) orvos-igazgatója pályázatot hirdet a rendelőintézetben *1 fő csecsemő- és gyermekgyógyász szakorvosi állásra, főfoglalkozásban.*

Az állás betöltéséhez Magyarországon szerzett diploma, szakorvosi képesítés, 5 éves szakmai gyakorlat, önéletrajz és erkölcsi bizonyítvány szükséges.

Az állás azonnal betölthető. Bérézés a Kjt. illetve megállapodás szerint. Lakást az Önkormányzat személyes megbeszélés alapján biztosít, Miskolcra vagy Egerből történő kijárással is megoldható.

Az állásra a pályázatot dr. Zelei Borbála orvos-igazgató részére (3400 Mezőkövesd, Mátyás király u. 75.) kell benyújtani.

Szeged Megyei Jogú Város Ifjúsági Szakorvosi Ellátás (6722 Szeged, Boldogasszony sgt. 15.) igazgató főorvosa pályázatot hirdet a *Gyermekegészségi Szakrendelésen, valamint a Gyermek Fül-orr-gége Szakrendelésen, szakorvosi állás betöltésére.* Illetmény a Kjt. alapján, megfigyelés szerint.

Érdeklődni lehet: dr. Héger Károly igazgató főorvosnál. Tel: (06-62) 420-071 telefonszámon

A Fővárosi Önkormányzat Szent István Kórház főigazgatója pályázatot hirdet *Patológiai Osztályára, szakorvosi állás betöltésére.* Többéves gyakorlattal rendelkező segédorvos is pályázhat. A pályázatot az alábbi címre kérjük benyújtani: 1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.

ELŐZETES

AZ ORVOSI HETILAP KÖVETKEZŐ SZÁMAINAK TARTALMÁBÓL

Cerebrovascularis megbetegedések patofiziológiája: agyi PET-vizsgálatok

Borbély Katalin dr.

Az interferon- α terápia pszichiátriai következményei

Kovács Attila dr., Szomor Árpád dr., Ábrahám Ildikó dr., Nagy Ferenc dr., Losonczy Hajna dr.

Paclitaxel kezelés sikeres újraindítása (reindukciója) hiperszenzitív reakció ellátását követően

Lehoczy Ottó dr., Bagaméri Andrea dr., Pulay Tamás dr.

Megnyújtott intervallumú szülés többes terhességben – esetismertetés és irodalmi áttekintés

Nagy Sándor dr., Dúcz René dr.

A kis születési súly és egyes felnőttkori betegségek kapcsolata. A hipotézis, az azt alátámasztó adatok és a kétségek

Szathmári Miklós dr., Vásárhelyi Barna dr., Tulassay Tivadar dr.

A máj rosszindulatú daganatainak kezelése rádiófrekvenciás tumorablatióval (RFA)

Péter Mózes dr., Tóth Judit dr., Péter Mózes jr. dr., Sápy Péter dr., András Csilla dr.

A késői típusú túlérzékenység vizsgálata atópiás egyéneknél

Csoma Zsanett dr., Kemény Lajos dr., Boda Krisztina dr., Dobozy Attila dr.

Terhesgondozás harmadik trimeszterbeli alacsony kockázatú terhességekben – európai felmérés

Juhász A. Gábor dr., Aranyosi János dr., Zatik János dr., Major Tamás dr.

Éhomi vagy terhelés utáni vércukorértékre alapozzuk a glukózintolerancia felismerését a metabolikus szindróma szűrésekor?

Jermendy György dr., Hidvégi Tibor dr., Hetyési Katalin dr., Bíró Lajos dr.

Visszatekintés a védőoltások évtizedeire

Budai József dr.

A diurnális vérnyomás-ingadozás és cardiovascularis következményei

Kékes Ede dr.

A bulimia nőgyógyászati vonatkozásai

Resch Mária dr., Szendei György dr., Haász Péter dr.

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

Tóth Tímea dr., Susan Kupka dr., Nikolaus Blin dr., Markus Pfister dr., Sziklai István dr.

A SPECT-vizsgálatok jelentősége a cerebrovascularis betegségek diagnosztikájában

Borbély Katalin dr.

Prezentációs jelek és tünetek Gaucher-kórban

Erdős Melinda dr., Tóth Judit dr., Maródi László dr.

Új típusú műbillentyű Magyarországon: kétéves tapasztalat a pericarbon varrórakert nélküli (stentless) műbillentyűvel

Nagy Zsolt dr., Bódi Annamária dr., Vaszily Miklós dr., Szeráfin Tamás dr., Galajda Zoltán dr., Len András dr., Péterffy Árpád dr.

Az epipharynxrák lokális kiújulásának ismételt sugárkezelése

Lengyel Erzsébet dr., Baricza Károly dr., Somogyi András dr., Olajos Judit dr., Pápai Zsuzsanna dr., Gődény Mária dr., Németh György dr., Ésik Olga dr.

Vasovagalis syncope talaján kialakuló átmeneti pitvar-kamrai Wenckebach-blokk

Makai Attila dr., Sággy László dr., Rudas László., Szepes Attila dr., Vincze Dóra., Fazekas Tamás dr.

Heveny coronaria szindróma elkülönítő diagnosztikája

Kárpáti Pál dr.

Új lehetőség a krónikus myeloid leukaemia kezelésében: specifikus tirozinkináz-inhibitor (STI571)

Molnár Lenke dr., Losonczy Hajna dr.

Orvosok halállal és haldoklással kapcsolatos attitűdjei

Hegedűs Katalin dr., Pilling János dr., Kolosai Nedda, Bognár Tamás dr., Békés Vera dr.

A kilégzett nitrogén-monoxid koncentrációjának változása a tüdő akut ischaemia-reperfúziós károsodásaiban

Kövesi Tamás dr., Royston David dr., Yacoub Magdi dr., Róth Erzsébet dr., Marczin Nándor dr.



DILATREND[®]

Több, mint β -blokkoló

Tények:

Hipertónia

- Diasztolés vérnyomáskontroll a betegek 85,7%-ánál ⁽¹⁾
- Célvérnyomás elérése a betegek 75%-ánál ⁽¹⁾
- Kedvező hatás társbetegségekben ⁽²⁾:
 - Diabetes mellitus
 - Perifériás érszűkület
 - Veseműködés zavara
 - Diszlipidémia

Iszkémiás szívbetegség

- AMI után a reinfarktuszok száma: 41 % ↓ ⁽³⁾
- AMI után összmortalitás: 23 % ↓ ⁽³⁾

Krónikus szívelégtelenség

- Összmortalitás NYHA II-III: 65 % ↓ ⁽⁴⁾
- Összmortalitás NYHA III-IV: 35 % ↓ ⁽⁵⁾

1. Smekens, 1993.

2. L. Rydén, Springer, 2001.

3. HJ. Dargie, Lancet, 2001. (CAPRICORN Study)

4. M. Packer, NEJM, 1996. (US Carvedilol Study)

5. M. Packer, NEJM, 2001. (COPERNICUS Study)

Dilatrend[®] 12,5 mg és 25 mg tabletta

Javallat: Esszenciális hipertónia. Stabil angina pectoris tartós kezelése. Krónikus szívelégtelenség (diuretikummal, digoxinnal, ACE-gátlóval történő kezelés kiegészítésére).

Adagolás: Esszenciális hipertónia. Kezdő dózis: az első 2 napon 1 x 12,5 mg/nap. Később 1 x 25 mg/nap.

Maximum: legkevesebb 2 hét múlva 2 x 25 mg/napra emelhető. Egyszeri adagként maximum 25 mg ajánlott.

Stabil angina pectoris. Kezdő dózis: 2 x 12,5 mg/nap. Fenntartó dózis: 2 x 25 mg/nap.

Maximum: legkorábban 2 hét után 2 x 50 mg/nap.

Krónikus szívelégtelenség. Individuális. Dózisbeállítás, valamint a dózistitráció kardiológus szakorvos által, intézeti háttér és szoros kontroll mellett történjék. Javasolt kezdő dózis: 2 x 3,125 mg/nap.

2 hetente duplázva az adagot a titrálást 2 x 25 mg/nap-ig folytathatjuk.

Idősebb betegek esetén: Esszenciális hipertónia. Kezdő dózis: 1 x 12,5 mg/nap. A dózis minimum 2 hetes intervallumban fokozatosan a maximális dózissra emelhető. **Stabil angina pectoris.** *Maximum:* 2 x 25 mg/nap. Alkalmazás előtt kérjük olvassa el a teljes alkalmazási előíratot!

12,5 mg OGYI eng. száma: OGYI-T 6084/01, 25 mg OGYI eng. száma: OGYI-T 4965/01.

További információval készséggel áll rendelkezésre:
Roche Magyarország Kft. H-2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel.: (+36) 23 446-800 Fax: (+36) 23 446-860
www.roche.hu info@roche.hu

Roche

heart protection study

MEGJELEN

- **Hatékonyság**
- **Bizonyíték**
- **Tapasztalat**

A ZOCOR Heart Protection Study-ban tanulmányozott dózisa 40 mg volt.



MSD KFT.*
1123 Budapest,
Alkotás u. 50.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8282

A ZOCOR felírása előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.

A ZOCOR (simvastatin) a MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye

*A MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata

Copyright © 2002 MERCK & CO., INC., Minden jog fenntartva.

07-2003-ZCR-02-H-12-JA

ZOCOR[®]
(simvastatin, MSD)
ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ

Keresse fel honlapjainkat: <http://www.merck.com> és www.zocor.com

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 38. szám

2002. szeptember 22.

490 Ft

Cerebrovascularis megbetegedések patofiziológiája: agyi PET-vizsgálatok 2173

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az interferon- α -terápia pszichiátriai következményei2183

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Paclitaxel-kezelés sikeres újraindítása (reindukciója)
hiperszenzitív reakció ellátását követően 2189

A SZÜLÉSZET AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Megnyújtott intervallumú szülés többes terhességben – esetismertetés
és irodalmi áttekintés 2193

HORUS

Rudolph Virchow (1821–1902) a polihisztor 2199

100 éve született Babics Antal professzor 2202

Balás Guidó, a tragikusan elhunyt szemészfőorvos 2204

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2207

HÍREK 2215



**A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**

Herceptin®

Trastuzumab

anti-HER^e monoclonal antibody



Célzott kezelés emlőrákban Életet ad¹



A túlélés növelésére HER2 pozitív emlőrákban¹.

Figyelmébe ajánljuk a mellékelt rövid alkalmazási előíratot. Kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási előíratot a gyógyszer alkalmazása előtt, mely a Roche (Magyarország) Kft.-től beszerezhető!

Cím: 2040 Budaörs, Edison utca 1., tel.: 23-446-800

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

¹, N Engl J Med 2001; 344:783-92.

A Herceptin rövidített alkalmazási előírata.

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, telítési dózis 4mg/testsúlykilogram 90 perc alatt, ezután hetente 2 mg/ tskg 30 perc alatt, iv infúzióban adva. Nem adható mint intravénás bolus. A betegeket meg kell figyelni, az első infúzió után 6 óra hosszat, a további infúziók után 2 óra hosszat, hogy fellép-e láz, hidegrázás, vagy más, az infúzióval kapcsolatos tünet. Az infúzió megszakításával ezek a tünetek csökkennek. A tünetek csökkenése után az infúzió tovább folytatható. A Herceptin addig adandó, amíg a betegség nem progrediál.

Ellenjavallatok: a trastuzumab vagy a készítmény más összetevőire 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 paclitaxel önmagában kapó betegekhez viszonyítva. Súlyos máj- és vesekárosodás ritka. Szívelégtelenség (NYHA osztály II-IV).

Figyelmeztetés: a Herceptin kezelést csak olyan orvos kezheti 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, akiknél előrehaladott rosszindulatú folyamatuk vagy kísérőbetegségük komplikációjaként nyugalmi dyspnoe észlelnek, a fatális kimenetű infúziós reakció veszélye nagyobb. Súlyos szívelégtelenség (NYHA osztály IV.) is előfordult, mely néhány esetben halállal végződött. A Herceptin-nel kezelni szándékozott betegeket, különösen az előzőleg anthracyclinnel és cyclophosphamiddal (AC) kezelt betegeket a kezelés megkezdése előtt kardiálisan értékelni kell, anamnézist kell felvenni, fizikális vizsgálatot, elektrokardiogramot, echokardiogramot és/vagy MUGA-scan-t kell végezni. Gondos előny-hátrány elemzést kell végezni, mielőtt a Herceptin terápia megkezdése mellett döntenek. A szív működését 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 üvegcsé.

Kiadhatóság: vényre kiadható, fekvőbeteg-gyógyintézetnél háttérrel rendelkező szakambulancián alkalmazható gyógyszer.

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

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

ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 38. szám – 2002. szeptember 22.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,
Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sótornyai 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 Gézné dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértess László dr.

Rovatgondozó munkatársak • Column care coworkers

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levél cím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

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

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



ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 38. szám – 2002. szeptember 22.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 22., 2002. Volume 143. No. 38.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Cerebrovascularis megbetegedések patofiziológiája:
agyi PET-vizsgálatok
Borbély Katalin dr. 2173

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK

Az interferon- α -terápia pszichiátriai következményei
Kovács Attila dr., Szomor Árpád dr., Ábrahám Ildikó dr.,
Nagy Ferenc dr., Losonczy Hajna dr. 2183

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Paclitaxel-kezelés sikeres újraindítása (reindukciója)
hiperszenzitív reakció ellátását követően
Lehoczky Ottó dr., Bagaméri Andrea dr., Pulay Tamás dr. 2189

A SZÜLÉSZET AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Megnyújtott intervallumú szülés többes terhességben
– esetismertetés és irodalmi áttekintés
Nagy Sándor dr., Dúcz René dr. 2193

HORUS

Rudolph Virchow (1821–1902) a polihistor
Józsa László dr. 2199

100 éve született Babics Antal professzor
Romics Imre dr. 2202

Balás Guidó, a tragikusan elhunyt szemészfőorvos
Ferenczy Miklós dr. 2204

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2207

HÍREK 2215

PÁLYÁZATI HIRDETME NYEK 2216

Pathophysiology of cerebrovascular diseases:
PET imaging
Borbély, K. 2173

REVIEW ARTICLES

Psychiatric disorders and interferon- α therapy
Kovács, A., Szomor, Á., Ábrahám, I., Nagy, F.,
Losonczy, H. 2183

CLINICAL STUDIES

Reinduction of paclitaxel therapy following
a successfully treated hypersensitive reaction
Lehoczky, O., Bagaméri, A., Pulay, T. 2189

ACTUAL QUESTIONS OF OBSTETRICS

Delayed interval delivery in multiple pregnancies
– case report and review of the literature
Nagy, S., Dúcz, R. 2193

HORUS

Rudolf Virchow the polihistor (1821–1902)
Józsa, L. 2199

Professor Antal Babics was born 100 years ago
Romics, I. 2202

Guido Balás, who tragically passed away
Ferenczy, M. 2204

FROM THE LITERATURE 2207

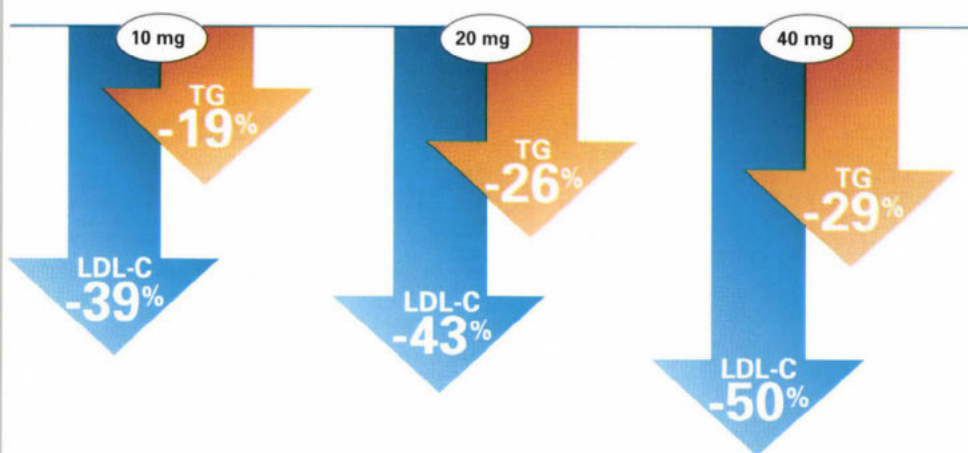
NEWS 2215



SORTIS[®]

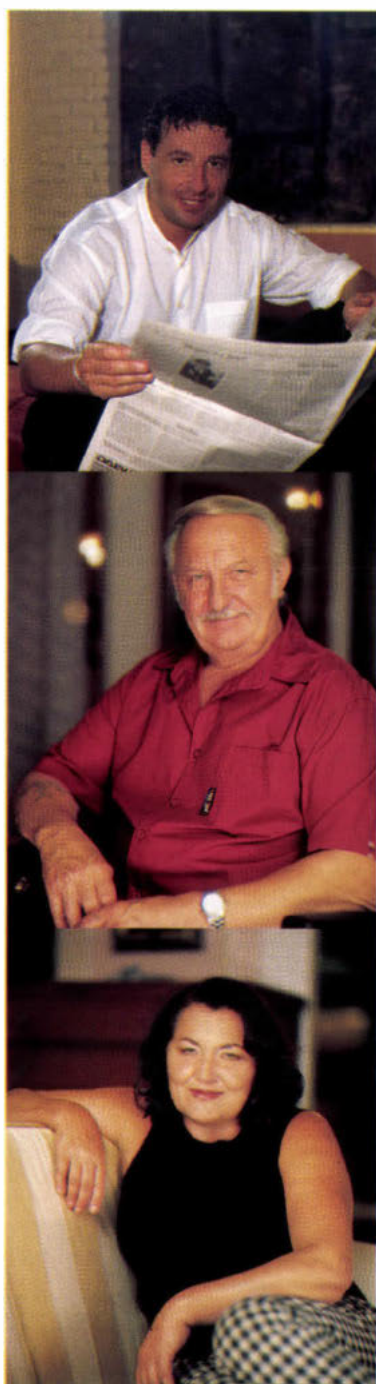
atorvastatin calcium
tablets

A teljes dózistartományban
erélyes hatás a lipid paraméterekre²



Már a Sortis[®] 10 mg-os kezdődózisával
hypercholesterinaemiás betegek 83%-a elérte
az NCEP ATP III LDL-koleszterin célértéket¹

A VILÁG LEGGYAKRABBAN HASZNÁLT
LIPIDSZINT CSÖKKENTŐ KÉSZÍTMÉNYE³



1. Data on file. Pfizer Inc., New York, NY.

2. Pooled results (mean) from 2 multicenter, placebo-controlled, dose-response studies in patients with hypercholesterolemia.

Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new

HMG-CoA reductase inhibitor.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:678-682.

Schrott H, Fereshetian AG, Knopp RH, et al. A multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study of atorvastatin. J Cardiovasc Pharmacol

Therapeut 1998;3:119-124.

3. IMS National Prescription Audit; May 2001.



ATC: C10A A05

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

Sortis 10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETTEL

10 mg, ill. 20 mg, ill. 40 mg atorvasztatinum (atorvasztatin-kalcium formájában) filmtablettákként.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A diéta kiegészítésével az emelkedett összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, apolipoprotein-B és trigliceridszint csökkentésére, primer hypercholesterinaemiában, beleértve a familiális hypercholesterinaemiát (heterozigóta forma) és kevert hyperlipidaemiában (megfelel a Fredrickson szerinti Ila és IIb típusnak), ha a diéta és egyéb, nem gyógyszeres beavatkozások nem hoznak eredményt. A Sortis továbbá homozigóta familiális hypercholesterinaemiában betegek összkoleszterin- és LDL-koleszterinszint csökkentésének kezelésére egyéb lipidszökkentő eljárások (pl. LDL-apheresis) kiegészítéseként, vagy ezen eljárások hiányában javasolt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Atorvasztatin alkalmazása előtt a betegek a szokásos lipidszökkentő diétát kell előírni, és azt az atorvasztatin kezelése 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 reakciója alapján kell módosítani. Az adagolást 4 hetes vagy nagyobb időközönként indokolt a klinikai képek megfelelően módosítani. A maximális napi adag: 1-szer 80 mg. A gyógyszerzáró bármely napokban, étkezéstől függetlenül be lehet venni.

Primer hypercholesterinaemia és kevert hyperlipidaemia: 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 lipidstátuszra (1998): Igazolt koronáriabetegekben, vagy más atherosclerosis okozta betegségekben és szívbetegséggel szempontjából magas rizikójú iszkémiás egyének esetén az ajánlott LDL-C <3 mmol/l (115 mg/dl) és az összkoleszterin <5 mmol/l (190 mg/dl).

Heterozigóta familiális hypercholesterinaemia: Egy klinikai vizsgálat 64 betegre közl 46 esetében ismert volt az LDL-receptor státusza. Ennél a 46 betegnél az LDL-koleszterin szintjének átlagos csökkenése hozzávetőlegesen 21 % volt. A Sortis dózist napi 80 mg-ig emelték. A homozigóta familiális hypercholesterinaemiában betegeknek a Sortis adagolása napi 10-80 mg-os értékek között állítható be, mely egyéb lipidszökkentő eljárás (pl. LDL-apheresis) kiegészítésére, vagy annak hiányában alkalmazható.

Beszűkült vesefunkciójú betegek kezelése: A vesebetegségnek nincs hatása sem a Sortis plazmakoncentrációra, 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 észlelhető.

Gyermekek kezelése: Gyermekek kezelése csak szorvórisz felügyelet mellett lehetséges, erre vonatkozó tapasztalatok csak súlyos anyagcsereavarban, pl. homozigóta familiális hypercholesterinaemiában szenvedő kismamá (4-17 éves) betegnyagról állnak rendelkezésre. A javasolt kezdő adag ezen betegek esetében naponta egyszer 10 mg, mely a beteg túlsúlyosságától és a kezeléssel 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 túlzékonny betegeknek, aktív májbetegség esetén, vagy ha a szérumsztranszaminázok 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 figyelemre méltó és az alkalmazással kapcsolatos óvatossági intézkedések

Májra gyakorolt hatás: A kezelés megkezdése előtt és alatt is szabályos időközönként el kell végezni a májfunkciós próbat. Azokon a betegekben, akiknél májenzimaktivitás ugró bármilyen jelek vagy tünetek jelentkeznek, haladéktalanul el kell végezni a májfunkciós próbat. 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, ajánlott 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 jelentették szövődménymentes myalgia, izomgörcsöket. Meg kell szüntetni az atorvasztatin-kezelést, ha a kreatinfoszokináz (CPK) aktivitás jelentősen emelkedik, vagy ha myopathiát lehet kismérni, ill. feltételezni. Myopathia utaló jelek tünetei esetén ellenőrizni kell a CPK-aktivitást. Ha az húzomazabb időn át, jelentősen emelkedett marad (CPK nagyobb, mint a normálérték felső határának tízszeres), javasolt az adag csökkentése vagy az atorvasztatin-kezelés abbahagyása (ld. még 4.5. Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók).

4.5 Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók

Az atorvasztatin és ciklosporin, fibrátok, makrolid antibiotikumok, azol-típusú antimotikumok vagy nikotinsavszármazékok (niacin) együttes adása a myopathia kifejlődésének kockázatát növeli, melyhez ritka esetekben rhabdomyolysis, ill. - a myoglobulinuria következményeként - veseelégtelenség csatlakozik. Az atorvasztatin a cytochrom P450 3A 4-gal metabolizálja. A más HMG-CoA-reduktáz gátlókkal nyrt tapasztalatok alapján a Sortist a cytochrom P450 3A 4 gátlókkal (pl. ciklosporin, makrolid antibiotikumok, pl. eritromicin és azol-típusú antimotikumok, pl. itraconazol) 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 köcsönhatások, de a szűk terápiás indexre figyelemmel kell lenni, pl. III. csoportú antiaritmikus szerek (amiodaron) esetén.

Klinikai vizsgálatok során, melyekben a Sortist vérnyomás-, ill. vérucsként-csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazták, jelentős klinikai interakciók nem észleltek.

Eritromicin: egészséges személyekben a Sortis és naponta 4-szer 500 mg eritromicin-, a cytochrom P 450 3A 4 sem inhibitor - együttes alkalmazása az atorvasztatin plazmaszintjének növekedését eredményezte. Digoxin: Digoxin és a Sortis többszörös dózisban történő egyidejű bevétele a digoxin plazmakoncentrációját a steady-state folyamán kb. 20 %-kal növelte. Ezért azokat a betegeket, akik digoxint szednek, megfelelő megfigyelés alatt kell tartani.

Orális fogamzásgátlók: Orális fogamzásgátlók atorvasztatinnal történő együttes adása a noretiszteron és etinil-ösztradiol szintjének emelkedéséhez vezetett. Ezt a koncentrációnövekedést az orális fogamzásgátló adagjának megváltoztatásánál 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 bevitelkor.

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 prothrombin idő kismértékű csökkenését eredményezte, ami 15 nap alatt normalizálódott. Ennek ellenére azokat a betegeket, akik orális antikoaguláns 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 figyelt meg köcsönhatásokat.

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 biztonságossá volt terhesség és szoptatás idején eddig nem bizonyították.

Allatkísérletek eredményei arra utalnak, hogy a HMG-CoA-reduktáz gátlók az embrió és a foetus fejlődését befolyásolhatják. Vemhes patkányok atorvasztatin-kezelésekor 80 mg/kg/nap adagolásnál az utódok fejlődésének késleltetését és a születést követően csökkent túléletet figyelt meg. Patkányok anyatejében a plazmához hasonló atorvasztatin és aktív metabolit koncentrációkat mértek. Nem ismert, hogy a hatóanyag vagy metabolitai 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. Mellékhatások többnyire enyhék és átmeneti jellegűek. Klinikai vizsgálatok során a Sortisnak tulajdonított mellékhatások miatt a betegek kevésbé mint 2 % -a hagyta abba a kezelést. Ellenőrzött klinikai vizsgálatok során a Sortis terápiájának tulajdonított leggyakoribb mellékhatások (1 %, vagy több mint 1 %) székrekedés, puffadás, emésztési zavarok, hasfájás, fejfájás, émelygés, myalgia, asthenia, hasmenés és álmosság.

Mint más HMG-CoA-reduktáz gátlók esetében, a Sortissal kezelt betegekben is a szérumsztranszaminázok 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-szorosára) a Sortisszal kezelt betegek 0,8 %-ában mértek. Ezen enzimelemelkedés dörzstől függő mértékben jelentkezett, és minden esetben átmenetnek bizonyultak. A szérum kreatinfoszokináz (CPK) szintjének emelkedését (a normális

tartományt felüli értékek 3-szorosát meghaladó mértékben) a klinikai vizsgálatok során a Sortis kapó betegek 2,5 %-ában észlelték. A normális felső határát több mint 10-szeresen meghaladó értéket a Sortissal kezelt betegek 0,4 %-ában észlelték. Ezen betegek 0,1 % -a szolgált be egyidejű izomfájdalmakról, az izomzat érzékenységerőli vagy gyengeségről. Az alábbi ritkán előforduló mellékhatásokról számoltak be: Nem valamennyi tekinthető szükségesről az atorvasztatin kezelés közvetlen következményének: myositis, myopathia, rhabdomyolysis, paraesthesia, perifériás neuropathia, pancreatitis, hepatitis, cholestatikus icterus, anorexia, hányás, alopecia, pruritus, bőrtörés, impotencia, hyperglykaemia és hypoglykaemia, mellkasi fájdalom, szédülés, thrombocytopenia és allergias reakciók, pl. angioneurotikus oedema.

4.9 Tuladagolás

Az atorvasztatin túladdagolásának speciális kezelése nincs. Ha túladdagolás fordul elő, a beteget tünetileg kell kezelni. Ha szükséges, támogató beavatkozásokat kell végezni. Rendszeresen el kell végezni a májfunkciós próbat, és ellenőrizni kell a szérum CPK értékeket. A hatóanyag nagy arányban kötődik a plazmafehérjéhez, ezért a haemodialízistől nem várható az atorvasztatin-clearance signifikanis gyorsítása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinamias tulajdonságok

ATC: C10AA05

Az atorvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív, kompetitív gátlója. Ez az enzim katalizálja a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A átalakulását sebességét megalvánál, ami ide érve a koleszterint is, a szterolok előanyagá. A májban a trigliceridek és a koleszterin beépülnek a VLDL-be és a szövetekhez történő továbbzállítás céljából a plazmába kerülnek. Az alacsony sűrűségű lipoproteinek (LDL) a VLDL-ből keletkeznek és túlnyomórészt a nagyfajlatú 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 sejtfehérje LDL-receptorok számát, ami gyorsítja az LDL felvételt és leépítést. Az atorvasztatin csökkenti az LDL-produkciót és az LDL-rezervek számát. Az atorvasztatin az LDL-receptoraktivitást megerősíti és tartós növekedést hozza létre, a keringő LDL részecskék minőségének kedvező változásával egybekötve. A Sortis homozigóta familiális hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben az LDL-koleszterinszint csökkenését hozza létre. A betegek ezen csoportja általában nem reagál a lipidszökkentő gyógyszerekre. Egy dózis-hatástanulmányban kimutatták, hogy a Sortis csökkenti az összkoleszterin szintet (30-46 %), az LDL-koleszterin szintet (41-61 %) az apolipoprotein B-1 (34-50 %) és a trigliceridszintet (14-33 %), és egyidejűleg változó mértékben emeli a HDL-koleszterin szintet és az apolipoprotein A1-szintet a plazmában. Ezek az eredmények azonos mértékben vonatkoznak a heterozigóta familiális hypercholesterinaemiában, a hypercholesterinaemia nem familiális formájában és a kevert hyperlipidaemiában - beleértve a nem inzulinfüggő diabetes mellitust is - szenvedő betegeket. Az összkoleszterin-, LDL-koleszterin és apolipoprotein B szintek csökkenése a cardiovascularis események számának és halálának csökkenését eredményezik. Az atorvasztatinnal végzett morbiditási és mortalitási vizsgálatok még nem fejeződtek be.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felzívódás: Az atorvasztatin, per os bevételel 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 szisztémában hasznosuló HMG-CoA-reduktáz gátló aktivitás kb. 30 %. A csekély szisztémás hasznosulás a gastrointestinalis mucosában lezajló presztiszés clearance- és/vagy a májban lezajló first-pass anyagcsereével magyarázható.

Eloszlás: Az atorvasztatin látszólagos eloszlási térfogata kb. 381 l. A szer >98 %-ban kötődik a plazmafehérjéhez. Metabolizmus: Az atorvasztatin a citokróm P450 3A 4 -oró- és parahidroxilált származékokká és különböző 8-oxidációs termékeké metabolizálja. In vitro a HMG-CoA-reduktáz az orto- és a parahidroxilált származékok és az atorvasztatin azonos mértékben gátlókat. A HMG-CoA-reduktáz arányúloklóring gátlóaktivitása 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 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 biológiai aktív metabolitok is hozzájárulnak a gátló hatásához.

Farmakokinetikai jellemzők különleges betegcsoportokban Idősek: Az atorvasztatin és aktív metabolitainak plazmakoncentrációja magasabb egészséges idősebb egyéneknek, 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 metabolitainak plazmakoncentrációja nőknél különbözik (általában 20 %-kal magasabb a Cmax, és 10 %-kal alacsonyabb az AUC) a férfiakéval. Mivel a lipidszökkentő hatás mértékében nincs különbség férfiak és nők között, ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentősége.

Veseelégtelenség: A vesebetegség nem befolyásolja az atorvasztatinnak és aktív metabolitainak plazmakoncentrációját és a lipidekre gyakorolt hatását.

Májelégtelenség: Krónikus alkoholos májbetegségben (Childs-Pugh B) az atorvasztatin plazmakoncentrációja lényegesen emelkedett (Cmax kb. 16-szorosára és az AUC kb. 11-szeresére).

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

Az atorvasztatin patkányokban nem volt karcinogén. A maximális alkalmazott adag 63-szorosára volt a maximális humán dózisnak (napi 80 mg)-mg/ttk alapján, és 8-16-szor magasabb a teljes gátló aktivitás alapján meghatározott AUC (0-24) értékek alapul véve. Két évig tartó, egeren végzett vizsgálat során állomatkban nőtt a hepatocellularis adenomák, nőstény állatokban a hepatocellularis carcinomák incidenciája abban a csoportban, melyet a maximális dózissal kezelték, és a tkig-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. Nagy in vitro vizsgálat során -metabolikus aktivitással vagy anti-, és egy in vivo vizsgálatban az atorvasztatin nem mutatott mutagen vagy clastogen hatást. Allatkísérletekben 175 ill. 225 mg/tkg/nap adagolásnál az atorvasztatin nem volt hatással a him ill. ill. nőstény állatok fertilitására, illetve nem mutatott teratogen hatást.

6. GYÓGYSZERESZETI ADATOK

6.1 Segédanyagok jegyzéke

Segédanyagok: poliszorbát 80, magnézium-sztearát, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz monohidrát, kalcium-karbonát, mikrokristályos cellulóz, Szmetikon emulzió, „Opadry White YS-1-7040” (hipromelóz, makrogol 8000, titán-dioxid, talkum), „Candelilla viasz”.

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismertek.

6.3 Lejáratí idő

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Eltartás: szobahőmérsékleten, 20-25 °C között.

6.5 Csomagolás

30 db, 50 db, ill. 100 db (10 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „10” másik oldalán „PD155” jelzéssel ellátott filmtabletta.

30 db, 50 db, ill. 100 db (20 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „20” másik oldalán „PD156” jelzéssel ellátott filmtabletta.

30 db, 50 db, ill. 100 db (40 mg-os), fehér, ovális, filmbevonatú tabletta, egyik oldalán „40” másik oldalán „PD157” jelzéssel ellátott filmtabletta.

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek.

6.7 Megjegyzés +

Kiadhatóság: Csak vényre kiadható gyógyszer (II. csoport)

7. A FORGALOMBAHOZATÁLI ENGEDÉLY JOGSÚLTJA

Pfizer Kft., Budapest

OGYI-T: 6542/01-03 (10 mg filmtabletta)

OGYI-T: 6543/01-03 (20 mg filmtabletta)

OGYI-T: 6544/01-03 (40 mg filmtabletta)

Alkalmazási előírás OGYI-eng. száma: 15.152/41/2001

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

Cerebrovascularis megbetegedések patofiziológiája: agyi PET–vizsgálatok

Borbély Katalin dr.

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

Az agyi ischaemia és stroke hátterében zajló mechanizmusok megértéséhez ismernünk kell a véráramlás, oxigén- és glukózmétabolizmus viszonyát, de csakhogy más életteni és kórelétti folyamatokat, a deficit helyének függvényében, valamint a szövetkárosodás időbeli változását és az ischaemia etiológiáját. A PET (pozitronemissziós tomográfia) bizonyítottan képes *in vivo* patofiziológiai és biokémiai információt nyújtani, ezáltal segít megismerni és megérteni a perfúziózavar következtében létrejövő kóros biokémiai folyamatokat. A PET a cerebrovascularis megbetegedésekben informál a véráramlás és vértérfogat, oxigén- és glukózfelhasználás, illetve a szöveti extrakció időbeli változásáról, továbbá hasznos információt nyújt a neurotranszmisszióról, mivel a megfelelő receptorligandok alkalmazásával az agy különböző receptorrendszerei is kvantitatív módon mérhetők.

Kulcsszavak: PET, SPECT, cerebrovascularis megbetegedés

Pathophysiology of cerebrovascular diseases: PET – imaging. To understand the underlying mechanisms that occur during cerebral ischaemia and stroke one needs to assess the relationship between blood flow, oxygen and glucose metabolism, and other physiological processes as a function of the site of deficit, the time course of the tissue damage, and the etiology of the ischaemia. PET has already demonstrated its ability to provide *in vivo* biochemical and pathophysiological information. PET can provide the necessary understanding of the abnormal cellular biochemical processes that occur in response to perfusion insufficiencies in humans. The application of PET to cerebrovascular disease has provided information on temporal course of blood flow and volume, oxygen, and glucose utilization, as well as the respective extraction fractions for these substrates. Additionally, PET provides useful information on neurotransmission, by using receptor ligands one can measure the different receptor systems in the brain.

Key words: PET, SPECT, cerebrovascular disease

A PET (pozitronemissziós tomográfia) az izotóppal nyomjelzett vegyületek térbeli eloszlásának leképezésén alapuló képalkotó módszer. A szervezetbe juttatott izotóp pozitronsugárzással bomlik, a pozitron a szövetekben jelen lévő elektronokkal találkozáskor megsemmisül (annihiláció), melynek során két egymástól 180°-os szögben távolodó gamma-foton keletkezik. A PET-kamera ezt érzékeli, így a bomlás helye, illetve megfelelő matematikai eljárásokkal, az izotóp térbeli eloszlása meghatározható. Az alkalmazható izotópok (^{15}O , ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N) a szervezetben nagy mennyiségben található elemek izotópjai, segítségükkel a szervezet biokémiai folyamatai *in vivo* nyomjelezhetők. Ilyen módon mérhető többek közt az oxigén- és glukózfelhasználás (regional cerebral oxygen metabolism, rCO_2M illetve regional cerebral glucose metabolism, rGLM), regionális oxigénextrakció (regional oxygen extraction fraction, rOEF), vértérfogat (regional cerebral blood volume, rCBV) és véráramlás (regional cerebral blood flow, rCBF) is. Ez egyedülálló lehetőséget nyújt a cerebrovascularis megbetegedések patobiokémiájának és patofiziológiájának *in vivo* tanulmányozására.

A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

Rövidítések: ^{18}F -FDG = ^{18}F -fluoro-dezoxiglukóz; ^{68}Ga -EDTA = ^{68}Ga -etilén-diamin-tetraacetát; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA = $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -di-etilén-triamin-pentaacetát; $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO = $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametilén-propilén-amin-oxim; AD = Alzheimer-dementia; AVM = arteriovenosus malformatio; CVM = cerebrovascularis megbetegedés; EC/IC = extracranialis/intracranialis; MID = multiinfarctus dementia; MRS = MR-spektroszkópia; PET = pozitronemissziós tomográfia; rCBF = regionális agyi véráramlás; rCBV = regionális agyi vértérfogat; rGLM = regionális agyi glukózmétabolizmus; rCO_2M = regionális agyi oxigénmetabolizmus; rOEF = regionális oxigénextrakciós frakció; SLE = szisztémás lupus erythematosus; SPECT = single foton emissziós komputertomográfia; TIA = transziens ischaemiás attack

Agyi véráramlás és vértérfogat

A PET rCBF mérésekhez különböző trészerek alkalmazhatók, többek közt ^{15}O -víz (40), ^{11}C -szén-dioxid, ^{18}F -metán és ^{13}N -ammónia. Bár az említett trészerek mindegyikével végezhető kvantitatív mérések, minden egyes ligandnak megvannak az előnyei és hátrányai (7).

A CBV-t ^{11}C vagy ^{15}O izotóppal jelzett szén-monoxiddal mérik, amely inhalációt követően a hemoglobinhoz kötődik a vörösvérsejtekben. A CBF/CBV arány használható a lokális perfúziós nyomás indexeként a következő összefüggésnek megfelelően: $\text{CBF} = \text{perfúziós nyomás}/\text{CBV}$. Tehát: $\text{perfúziós nyomás} = \text{CBF}/\text{CBV}$. A reciprok CBV/CBF arány az átlagos tranzitidő. Normális viszonyok között a CBF/CBV arány kb. 10,0. Csökkenés akkor következik be, ha az áramlás alacsony ($\downarrow\text{CBF}$), amely kompenzáló vasodilatációhoz vezet ($\uparrow\text{CBV}$); minél alacsonyabb a véráramlás, annál hosszabb ideig tartózkodik a trézer az adott régióban.

PET-vizsgálatok

Oxigén métabolizmus

Az rCBF ismerete önmagában nem elegendő a szövetek életképességének megítélésében. Az oxigénfelhasználás mérése a legmegbízhatóbb mutató, a vizsgálatot ^{15}O inhalációs módszerrel végzik. Az 1,3 ml/100 g/min körüli oxi-

génmetabolizmus-küszöbérték elkülöníti az irreverzibilis károsodást az életképes agyszövetől. Az agyi véráramlás mérése a viabilitás meghatározásában fontos, különösen értékes az oxigénmetabolikus eredményekkel kombinálva. A normális perfúziójú szövetek 40–50% körüli oxigént vonnak ki az agyszövethez juttatott vérből. Amikor a vérellátás csökken, a CBF-csökkenés megelőzi a szöveti metabolikus értékek csökkenését. Ezek az elváltozások jellegzetesek a korai „mismatch” (rCGIM térkép) (41) vagy „misery perfusion” (rCO₂M térkép) (3) jelenségekre, amelyek a bioenergetikus trészerek fokozott kivonását jelentik. Az OEF akár 85%-ra is emelkedhet.

Glukózmétabolizmus

A glukóz az agyi energiafelhasználás fő forrása, carriermediált transzporttal jut át a vér-agy gáton. Az agyban a glukóz extrakciós frakciója alacsonyabb (kb. 10%), mint az oxigéné (40–50%). Az rCGIM meghatározása PET módszerrel, ¹⁸F-FDG felhasználásával történik. Akut ischaemiás stroke-ban az érintett szövetben többnyire csökken az rCGIM (30, 41), és a metabolizmuscsökkenés kiterjedése és kifejezettsége párhuzamot mutat a klinikai képpel.

A ¹⁸F-FDG vizsgálatok szenzitivitása cerebrovasculáris megbetegedésekben magas. Fokális ischaemiás laesiók detektálásában a CT-, MRI- és PET- vizsgálatok összehasonlítása során (30), a PET és az MRI magasabb szenzitivitást mutatott a CT-nél. A PET- vizsgálatok glukózfelhasználás csökkenést (hypometabolizmust) mutattak a fokális neurológiai tünetet okozó ischaemiás infarctusok mindegyikében és a TIA-esetek zömében. Az rCGIM-csökkenéseket mutató területek lokalizációja megfelelt a klinikailag észlelhető neurológiai deficiteknek. A ¹⁸F-FDG vizsgálatok magas szenzitivitásának bizonyultak a corticalis és subcorticalis laesiók detektálásában. A kis kiterjedésű corticalis laesiók kimutatása lényegesen egyszerűbb volt ¹⁸F-FDG-vel, mint MRI/CT-vel. A fehérállományi infarctusok detektálásának szenzitivitása PET-tel alacsonyabb, mivel a fehérállomány glukózfelhasználása normális állapotban is alacsony.

Egyéb PET-mérési területek

A szöveti pH mérése ¹¹CO₂-vel vagy ¹¹C-dimetil-oxazolidin-dion trészerral azt mutatta, hogy a regionális pH csökken az akut ischaemiás régióban (59), viszont az alkalikus szintig emelkedik stroke-ot követően néhány nappal (10). Az alkalózist postischaemiás luxusperfúzióval hozták összefüggésbe, amelynek során a szövetek savas szén-dioxid-kimosódása fokozódik (66).

⁶⁸Ga-etilén-diamin-tetraacetát (⁶⁸Ga-EDTA) és ^{99m}Tc-di-etilén-triamin-pentaacetát (^{99m}Tc-DTPA) segítségével a vér-agy gát károsodása kvantitatív módon mérhető. Az infarctusok többsége ezekkel a trészerekkel jól ábrázolódik (18).

A jelzett aminosavak és azok analógjai az ischaemia következményeként kialakult vér-agy gát károsodás és proteínmetabolizmus-elváltozások mérésére jól használhatók. Kísérleti vizsgálatok arra utalnak, hogy a postischaemiás károsodott proteinszintézis befolyásolja a sejtek túlélését (52). Az ischaemiás stroke jellemzésére a ¹⁸F-ral jelzett nitroimidazolak (például ¹⁸F-fluoromizonidazol) is alkalmazhatók, jól körülhatárolják a hypoxiás szövetet. A ¹¹C-nimodipin az ischaemiás és penumbra zónában szelektíven kötődik az aktivált Ca²⁺ csatornákon található neuroreceptorokhoz (29).

Perfúzió és metabolikus rezerv

Normális esetben a perfúziós nyomás csökkenése miatt létrejövő ischaemiát kompenzációs mechanizmusok előzik meg. Nyomáscsökkenést követően az elzáródott artéria

ellátási területében regionális vasodilatatio lép fel, amely az rCBV fokozódását eredményezi. A CBF/CBV arányt figyelembe véve meg lehet különböztetni a normális és unilateralisan elzáródott carotis artériát, a carotisocclusiót ellenoldali stenosisal és a bilaterális carotisocclusiót (24). A legalacsonyabb CBF/CBV arányt azokban a betegekben mérték, akiknél thrombosis kialakulása nélkül csökkent a véráramlás; ezekre a régiókra a csökkent perfúziós nyomás és vasodilatatio egyaránt jellemző.

Maximális vasodilatatiót követően, bármilyen mértékű perfúziós nyomáscsökkenés a CBF/CBV hányados arányos csökkenését idézi elő. Amikor ez bekövetkezik, az ischaemiás régióban az rOEF-értékek a normális 40–50%-ról akár 85%-ra emelkedhetnek, feltehetően az oxigenizált vér hosszabb stagnálásának következményeként.

Arteria carotis occlusióval a betegek 10–15%-ában kifejezett rOEF-fokozódást mértek. Ebbe a csoportba tartoztak a betegek a legsúlyosabb atheroscleroticus laesiókkal és a legkifejezettebb ischaemiás tünetekkel (24). A szignifikánsan alacsony rCBF-, a fokozott rCBV- és rOEF- értékek együttes megjelenését, „misery perfusion” szindrómának nevezik (6), és ez az állapot mintegy figyelmeztető jele a stroke kialakulásának (a „stroke előszobája”).

Agyi ischaemia vizsgálat PET-tel

Korai ischaemiás stroke

Ischaemiás történésben az érintett agyi régiók életkilátásait a kompenzáló homeosztatikus mechanizmusokban rejlő tartalékok határozzák meg (1, 4, 20, 28, 41, 43, 55). Akut stroke miatt vizsgált betegek eredményei alapján (27, 32, 64) hipotézis állítható fel azon faktorok figyelembevételével, amelyek az ischaemiás szövet infarctusossá alakulását befolyásolják. „Misery perfusion” esetén (6) a megtartott idegsejt-metabolizmus (rCO₂M és rCGIM) ellenére, csökkent az rCBF (41). Az érintett agyi régió ilyen esetben veszélyeztetett állapotban van és a beteg teljes felépülése vagy az ischaemiás terület necroticussá válása egyaránt előfordulhat.

Valószínű az infarctus bekövetkezése, ha a CBF 12 ml/100 g/min alá esik, vagy az oxigénmetabolikus szint 1,5 ml/100 g/min alá csökken. Az infarctus zóna centrumában 12 ml/100 g/min CBF értékek mérhetők, míg ez az érték a határzóna felé fokozatosan növekszik. A 18 ml/100 g/min feletti rCBF-értékeknél irreverzibilis károsodás kialakulása nem valószínű.

Akut ischaemiát követően az érintett területben megfigyelhető paradox módon fokozott rCBF, amely jelenség luxusperfúzió néven ismert (42). A fokozott perfúzió megjelenése fokozott CO₂M nélkül szokatlan és valószínűleg a periinfarctusos areák reaktív hyperaemiájára utal. A viszonylag emelkedett CBF súlyosan csökkent CO₂M- és CGIM- értékekkel gyakran tapasztalható 10–40 nappal akut stroke-ot követően. Ez a jelenség az irreverzibilisen károsodott neuronok alacsony energiafelhasználását tükrözi az adott régióban, amelyek a későbbiekben necrotizálhatnak (6, 28, 64).

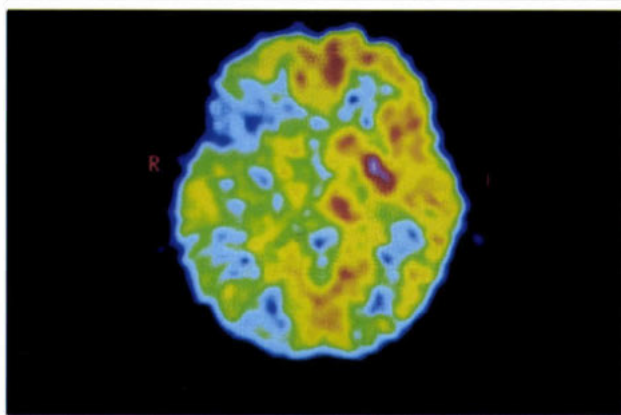
Az infarctusmagban a CBF kifejezett fokozódása, amely a későbbiekben csökken, a CBF és a metabo-

lizmus közti szoros kapcsolat megszakadását jelzi, következményes idegsejtpusztulással és maradandó neurológiai károsodással. Hyperperfusio az infarctusmagban vagy az infarctus környéki részein egyaránt jelentkezhet, de nincs összefüggésben sem a szöveti életképességgel, sem a metabolikus aktivitással (35).

Előfordulhat, hogy kismértékű hyperaemia mellett súlyos neurológiai maradványtünetek fejlődnek ki. Ez következhet az elzáródott ér korai reperfúziójából, vagy hypertensio okozta ún. „break-through jelenségből”. Hypertoniában krónikusan emelkedett a perfúziós nyomás, amely a hyperaemiát előidéző autoregulációs mechanizmus „alulszabályozásához” (down-regulation) vezet.

Akut ischaemiában az érintett régió glukózfelhasználása rendszerint csökken (41). Az infarctusos zóna többnyire inhomogén és csökkent glukózfelhasználású területként ábrázolódik. Az rCGIM általában kisebb mértékben csökken, mint a CO_2M (64), még akkor is, ha a CBF fokozódik és az OEF csökken. Csak ritkán (az akut és szubakut infarctusok kb. 10%-ában) mérhető, az infarctus egyes területeiben, a normális szürkeállományi értéket (40 $\mu\text{mol}/100\text{ g/min}$) meghaladó rCGIM. A háttérben valószínűleg nem oxidatív glikolízis áll, amely a laktát intracelluláris felhalmozódásához, magas koncentrációjához vezet, ami proton-MR-spektroszkópiával (MRS) jól megjeleníthető (8, 12, 17). A laktatacidosis további agykárosodáshoz vezet. A pH-nak a savas értékek felé történő eltolódása jól demonstrálható ^{31}P MRS-sel (44) és PET-mérésekkel (66).

Több munkacsoport igazolta, hogy akut történe-
sekben a PET-vizsgálatok eredményei jól korrelálnak a neurológiai deficittel és a betegség kimenetelével (41, 53, 60). A krónikus, stabil infarctusos régiók csökkent glukóz- és oxigénmetabolizmussal, valamint ennek megfelelően csökkent rCBF-fel ábrázolódnak. A terület vérellátása és metabolikus igénye egyensúlyban van, bár mindkettő alacsony szintű. A komplett stroke gyakran diaschisissal (metabolikus depresszió a deafferentált régiókban) társul (1. ábra)



1. ábra: ^{18}F -FDG PET transzverzális metszetkép. Jobb oldali arteria cerebri media területi stroke következményeként, jobb oldalon a törzsdúcokban és frontálisan jelentős hypometabolizmus, illetve részleges metabolikus defektus, ettől dorsal felé temporálisan kiterjedt hypometabolizmus

(19). Az ipsilateralis diaschisist a cortico-subcorticalis pályákat, míg a keresztezett cerebellaris diaschisist a cortico-ponto-dento-cerebellaris pályákat teszik felelőssé.

Az ischaemiás stroke patofiziológiai lefolyásának PET-vizsgálata alapul szolgál a terápiás beavatkozásokhoz azáltal, hogy a defektusok csoportosítása kapcsán homogén csoportok, illetve alcsoportok kialakítását teszi lehetővé. „Misery perfusion”-t mutató szövetekben, ahol az rCBF és CO_2M még mindig a kritikus küszöbérték felett van (45%-a a normális CBF-nek, 65%-a a normális CO_2M -nek), megvan a lehetőség a teljes gyógyulásra necrosis nélkül (6).

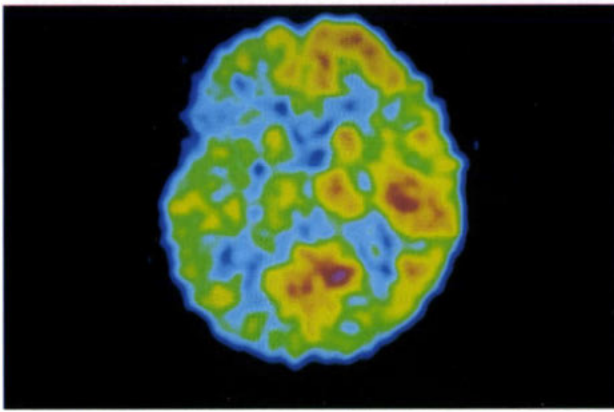
A necroticus areát körülvevő ischaemiás penumbrát csökkent CO_2M - (75%-a a normálisnak), csökkent CBF- (50%-a a normálisnak) és maximális OEF-értékek jellemzik (klinikailag átmeneti funkciózavar, CT/MRI strukturális elváltozás nélkül).

A stroke lefolyásában a magas regionális OEF-értékeknek alacsony CO_2M - és CBF-értékekkel való társulása az életképes ischaemiás szövetnek infarctussá történő átalakulására utal.

Nimodipin adása gátolja a CO_2M csökkenését. Hasonló eredményeket tapasztaltak sebési beavatkozást követően is (6, 24). Korai postischaemiás perfúziós és metabolikus elváltozásokat vizsgáltak strokeot követően átlagosan 23 óra, majd átlagosan 15,6 nap elteltével (32). Az első vizsgálatosorozatban kimutatták az infarctusmagot, amelyet a CO_2M - küszöbérték, illetve az az alatti területként definiáltak. Akut szakban a véráramlás és metabolizmus szignifikánsan csökkent (CO_2M ~55%, OEF ~26%, CBF ~42%, rCGIM ~29%), összehasonlítva az ellenoldali homolog régiókkal. A periinfarctusos szövetben a CO_2M 17%-kal csökkent az első vizsgálat alkalmával, de később változatlan áramlásértékek mellett progresszíven romlott (26%-os csökkenés). Amikor a periinfarctusos areát, mint az életképes szövetet a fokozott OEF- (kb. 25%-kal magasabb az ellenoldalinál) értékek alapján választották ki (korai felvételeken), a CBF szignifikánsan csökkent (kb. 24%) volt. A későbbiekben, a CBF javulása ellenére a CO_2M , OEF-, CGIM- értékek romlottak. Az életképes periinfarctusos szövetek az ischaemia hatásos kezelése esetén potenciálisan menthetők lennének, de a jelenlegi terápiás stratégiák nem mindig óvják meg őket a necrosis kialakulásától.

Tranziens ischaemiás attack

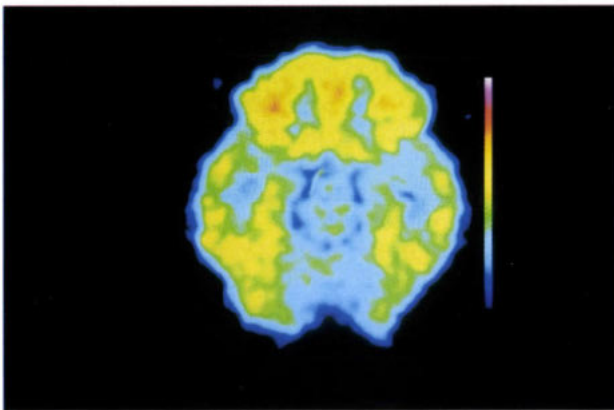
A tranziens ischaemiás attack (TIA) rövid időtartamú reverzibilis neurológiai deficit, fokális perfúziós elváltozással, amely gyakran a szív arterioscleroticus nagyereiből származó microemboliának a következménye. Poststenoticus területekben cardialis elégtelenség miatt kialakult rCBF- csökkenés is előidézhethet TIA-t. A TIA betegek kb. 50%-a a neurológiai tünetek oldódását követően negatív CT/MRI eredmények ellenére kóros PET-, SPECT- mintázatot mutat. TIA anamnézissel, normális klinikai és CT-leletekkel a betegek CBF-értékei magasabbak voltak, mint 22 ml/100 g/min (54). Arteria cerebri media területi TIA-kban jelentős fokális CBF- és CGIM- szint-csök-



2. ábra: ^{18}F -FDG PET transzverzális metszetkép. TIA-t követően a jobb oldali arteria cerebri media disztribúciós területében egyenetlen hypometabolismus

kenést regisztráltak a klinikai képnek megfelelően a cerebriális cortexben és basalis ganglionokban (2. ábra) (30).

Tranziens globális amnesia klinikai tünetei miatt vizsgált betegekben, amelynek hátterében az arteria basilaris területi reverzibilis keringészavar állt, rCBF- és rCGIM- eltéréseket mértek (3. ábra) mindkét temporomedialis régióban (33), mindkét thalamusban és a megfelelő corticalis régiókban (25).



3. ábra: ^{18}F -FDG PET transzverzális metszetképek. Jelentős mértékű hátsó scala területi hypometabolismus

Az arteria carotis interna súlyos fokú stenosisa, de akár teljes elzáródása csak enyhe vagy mérsékelt agyi perfúziós nyomáscsökkenést idéz elő, ha a szisztémás artériás nyomás normális marad. A kompenzáló perifériás vasodilatatio fokozza a CBV-t, a CBF/CBV arány 5,5-re (normális értéke 10,0) is csökkenhet, mielőtt az OEF fokozódna, a beteg potenciális veszélyeztetettségére utalva (24, 54). A CBF/CBV arány és OEF közötti összefüggés változó, és a CBF/CBV arány önmagában nem jellemzi teljes mértékben a hemodinamikai károsodás mértékét (37). A fokozott OEF-fel (misery perfusion) kísért hemodinamikai károsodások olykor sikeresen kezelhetők extracranialis-intracranialis (EC/IC) bypass sebészettel (6, 24). Powers és mtsai operált (EC/IC bypass) és gyógyszerrel kezelt betegek PET-eredm-

nyét hasonlították össze. Méréseik alapján a sebészeti beavatkozás nem javította a CO_2M -szintet. A műtėti csoportból, a követés első évében több beteg stroke-ot szenvedett. TIA-ban és szignifikáns arteria carotis megbetegedésben a „misery perfusion” jelenség ritka (54).

Terheléses vizsgálatok

Az acetazolamid gátolja a karboanhidráz enzimet, amelynek eredményeként a kilégzés végén mért szén-dioxidnyomás csökken és az artériás PCO_2 megnő. Emellett az agyszövet pH-ja is csökken a szénsav felgyülemzése miatt, ami további vasodilatatiohoz vezet.

Vorstrup és mtsai (63) egészséges idősebb egyénekben átlagosan 31%-os rCBF fokozódást regisztráltak acetazolamid adását követően. Jól funkcionáló EC/IC bypass műtéten átesett betegek zömében a regionális vasodilatációs kapacitás javult. A legjobb eredményeket azokban a betegekben tapasztalták, akik a műtétet megelőzően acetazolamid adását követően jelentős mértékű rCBF-csökkenést mutattak. Az utóbbi időben, számos szerző hasonló eredményekről számolt be.

Súlyos fokú (80–99%) arteria carotis interna stenosis és occlusio miatt vizsgált betegekben acetazolamid adását követően átlagosan 23%-os vérátáramlás fokozódást mértek az érintett oldalon, és átlagosan 27%-osat a nem érintett hemisphaeriumban (2). Egészséges egyénekben az acetazolamiddal végzett vizsgálatok 45%-os CBF-fokozódást mutattak (58). Carotis interna stenosis és occlusio miatt vizsgált betegekben az acetazolamid átlagosan 31%-kal fokozta a CBF-értékeket. Kanno és mtsai (39) negatív korrelációt mutattak ki az OEF és a vascularis reaktivitás között. A vasodilatációs válasz hiányát maximális vasodilatatóként értelmezték, amelyhez 0,53 OEF-érték társult.

Távolabbi területekben mutatkozó elváltozások, távoli effektusok

Már a kezdeti PET-vizsgálatok (41) igazolták ischaemiás laesiókban a morfológiai eltérések kiterjedését meghaladó csökkent metabolikus és rCBF-mintázatot, valamint a károsodott területektől távolabb eső régiók funkcionális eltéréseit, amelyeket a későbbiekben SPECT-vizsgálatokkal is alátámasztottak. A leggyakrabban észlelt jelenség az ellenoldali cerebellaris CBF-csökkenés (keresztezett cerebellaris diaschisis) (19, 56). A jelenség hátterében deafferentáció áll.

Bár számos jól ismert neuropszichológiai szindróma összefüggésbe hozható a komplex funkcionális hálózat inaktivációjával, a deaktivációs keresztezett cerebellaris diaschisis klinikai jelentősége nem tisztázott. Reverzibilis ischaemiás történések is társulhatnak transziens keresztezett cerebellaris diaschisis-sel (19).

Szintén távoli effektus az ipsilaterális corticalis és basalis ganglion rCGIM és rCBF csökkenés (53). A jelenség mechanizmusában a deafferentáció mellett, szelektív ischaemiás „neuronal loss” és elégtelen vérellátás is szerepet játszhat (51).

Hasonló deafferentációval járó hatások nem ischaemiás laesiókban, például agydaganatok, traumák intracerebrális haematomák esetén is tapasztalhatók, de ezek inkább a lokalizációval, mintsem a primer laesiók eredetével vannak összefüggésben.

A corticalis és subcorticalis laesiók közül elsősorban a parietális és frontális infarctusok járnak szignifikáns CBF-

és metabolizmuscsökkenéssel az ipsilateralis basalis ganglionban és az ellenoldali cerebellumban (46). A basalis ganglion infarctusokat ipsilateralis és ellenoldali cerebellaris deafferentáció egyaránt kísérheti. PET-vizsgálatokban a thalamus-infarctusok főként diffúz ipsilateralis corticalis elváltozásokkal társultak (5), cerebellaris deafferentációt akkor regisztráltak, ha a capsula interna is érintett volt. A thalamus medialis magvait érintő infarctusok kiterjedtebb corticalis metabolikus csökkenéshez vezettek, és a tünetek kevésbé voltak lokalizálhatók, mint az anterior, ventrolateralis és posterior magvak sérülése esetén (60). Az agytörzsi és cerebellaris infarctusok ritkábban társulnak a nagyagyféltekék szignifikáns, aszimmetrikus deafferentációjával.

Az agyi infarctusokat bármely lokalizációban, a fokális és aszimmetriás távoli effektusok mellett, az agyi glükóz metabolizmus globális csökkenése is kíséri (53). Ezek a globális hatások általában párhuzamban állnak az akut történésen átesett betegek klinikumával: gyógyulást mutató betegekben az rCGM fokozódik, a nem javuló, illetve rosszabbodó állapotú betegekben tovább csökken. Egyes esetekben corticalis sérülésekkel társuló ataxiás hemiparesis és más ataxiás szindrómák észlelhetők szekunder folyamatként.

A klinikai kép, kórlefolyás gyakran a távoli hatások következménye és kevésbé a lokális elváltozásoké. A metabolikus elváltozások súlyossága mutathat fordított összefüggést a későbbi funkcionális felépüléssel. Különböző afáziás szindrómák analízise során azt találták, hogy a Broca- és Wernicke-afáziák zömmel temporális metabolikus elváltozásokkal társultak (48). Ennek megfelelően bal hemisphaerialis corticalis és subcorticalis infarctusok miatt vizsgált betegekben azt találták, hogy a beszédmegértési zavar foka a bal temporoparietális régióval mutatott szoros összefüggést, függetlenül az infarctus lokalizációjától. A basalis ganglion és frontális lebeny metabolikus szintje nem mutatott szoros összefüggést a legtöbb beszédfunkcióval, kivéve a verbális funkciót (48).

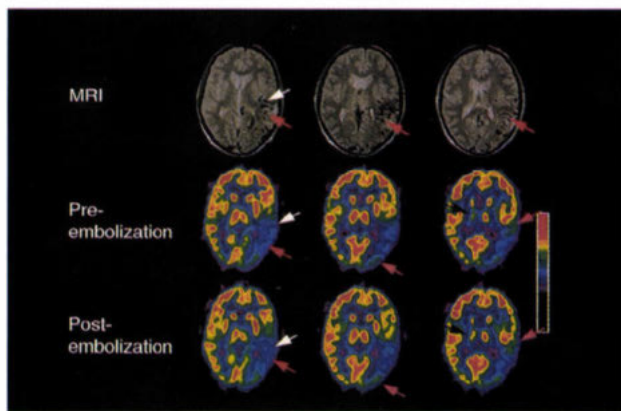
Funkcionális felépülés előrejelzése

Az agyi ischaemiás infarctus utáni funkcionális felépülés függ: 1. a laesio helyétől és kiterjedésétől, 2. a megmaradt neuronok állapotától az infarctusmagban és környéki részén, 3. a funkcionális idegpályák kompenzációs mechanizmusától.

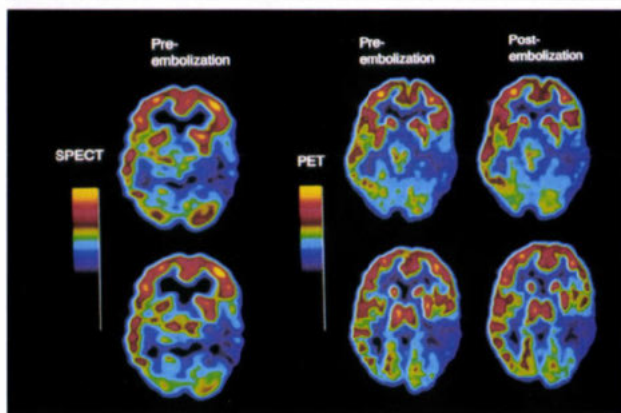
A funkcionális és biokémiai képalkotás legfontosabb feladatai közé tartozik a sérült területeknek az agy különböző régiói közti kölcsönhatásokra gyakorolt hatásának felmérése, valamint a sérült idegpályákat újraszervező mechanizmusoknak és a prognózissal való összefüggésüknek a kimutatása. A stroke betegek PET-vizsgálata összefüggést mutat a korai metabolikus elváltozások kiterjedése és súlyossága, valamint a betegség kimenetele között. A normális PET-kép, vagy enyhe metabolikus károsodás jobb prognózissal, de akár teljes értékű funkcionális gyógyulásra utal. A közepes vagy súlyos fokú metabolikus elváltozás rossz prognózist jelez, a betegek maradandó neurológiai deficitet szenvednek, vagy a károsodás csak minimális mértékben javul. A legrosszabb klinikai kimenetelt a legsúlyosabb PET-el-

változások jelentik. A PET-képek alapján adott prognózis megbízható.

Borbély és mtsai arteriovenosus malformatiós betegek prae- és postembolizációs PET-vizsgálataiban a lokális elváltozások és a távoli hatások közti kölcsönhatásokat tanulmányozták ezen betegek optimális terápiás tervezésében és követésében, továbbá a prognózissal való összefüggésük kimutatásában (4. ábra A és B) (9).



4. ábra A: MR (felső sor), praeembolisációs (középső sor) és postembolisációs ^{18}F -FDG PET transzverzális metszetképek (alsó sor). Bal oldali temporális AVM területében metabolikus defektus, környezetében hypometabolizmus, amelynek kiterjedése embolisációt követően kismértékben fokozódik



4. ábra B: Prae- és postembolisációs $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT és ^{18}F -FDG PET transzverzális metszetképek. Bal oldali temporális AVM. A glükózmétabolizmus és perfúziózavar kiterjedése embolisációt követően fokozódik

Chollet és mtsai (15) stroke betegekben a funkcionális pályák újraszerveződését vizsgálták a motoros funkciók gyógyulása alatt. Akut történést követően, motoros aktiválási feladatok teljesítése szignifikáns CBF-fokozódást eredményezett az ellenoldali és ipsilateralis primer szenzomotoros cortexben és mindkét cerebellaris hemisphaeriumban. A mozgási feladatok során különböző funkcionális összeköttetéseket figyeltek meg a thalamicus magvak és specifikus corticalis és cerebellaris régiók között. Az eredmények arra utalnak, hogy az ipsilateralis motoros pályák szerepet játszhatnak a motoros funkciók felépülésében stroke-ot követően.

A beszédfunkciók javulása aktivációs vizsgálatokkal felbecsülhető a stroke akut stádiumában és meghatározható az rCGIM prediktív értéke (34). Post-stroke állapotban nemcsak a funkcionális deaktiváció, de a „neuronal loss” (51) is befolyásolhatja a periinfarctusos area metabolikus és perfúziós elváltozásait. Szegényes gyógyulással járó afáziás betegekben a kiterjedt periinfarctusos area szignifikánsan alacsonyabb metabolizmust mutatott, mint jó gyógyulással. Jól javuló betegeknél aktiválási válaszreakciót detektáltak az infarctusos területben, a kontralaterális tükkörregióban, a Broca-areában és az ipsilaterális hemisphaeriumban, megjelenítve a specifikus feladatban részt vevő területeket, illetve pályákat.

A kezelés hatásának monitorozása

Az ischaemiás károsodásban részt vevő komplex mechanizmusok ismerete képezi a stroke betegek vezetésének racionális alapját. Az ischaemiás történés dinamikus jellege időablakokat biztosít, amely alatt az élettani és biokémiai folyamatok mérésére alapozott különböző stratégiák alkalmazhatók az áramlás javítására, a sejtek toleranciájának fokozására az ischémiával szemben és a másodlagos mechanizmusok megelőzésére, vagy legalábbis csökkentésére. A rehabilitáció hatékonyabb lehet, ha nemcsak a betegség akut szakában, de később is monitorozzuk az élettani, biokémiai, neurofiziológiai és klinikai paramétereket. Mivel PET-leképezéssel mérhetők mindazon fiziológiai tényezők, amelyeknek szerepe van az ischaemia patogenezisében, a módszer hasznos a gyógyszerhatások mérésében. Számos tanulmány foglalkozik a PET- és SPECT-vizsgálatok jelentőségével stroke betegeknél.

EC/IC bypass műtétet megelőzően mért fokozott CBV/CBF arány esetén a betegek nem javultak a műtétet követően, annak ellenére, hogy a véráramlás javult és a vasodilatatio csökkent a revascularizált régiókban (54). A sebészeti beavatkozás klinikai hatását vizsgáló multicentrikus vizsgálat eredményei megegyeztek a PET-vizsgálatokon alapuló előrejelzésekkel.

A placebóval kontrollált, nimodipinnel (Ca^{2+} -csatorna-blokkoló) végzett kettős vak multicentrikus vizsgálatok eredményei szerint akut stroke betegeknél szignifikánsan csökkent a mortalitás és javult a neurológiai kimenetel a nimodipinnel kezelt csoportban (21). A nimodipin ischaemiás stroke-ban kifejtett hatását vizsgálták *Hakim és mtsai* (29) is. CBF, CBV, CO_2M és OEF kontroll mérésekkel azt találták, hogy a nimodipin gátolta az oxigénmetabolizmus csökkenését és fokozta a CBF-et az ischaemiás zónában. A penumbra zónában (CBF = 12–18 ml/100 g/min) az oxigénmetabolizmus szintén javult, de a csoportok közötti különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

Heiss és mtsai (31) a stroke betegeknél mért rCGIM-változásokat (történést követő első 3 hétben) összehasonlították a betegség klinikai lefolyásával (első 6 hónap). A nimodipinnel kezelt csoportban az infarctus környéki szövetekben a metabolizmus szignifikánsan javult, összehasonlítva a kontrollcsoporttal és a kezelt betegek későbbi mindennapi aktivitása Barthel-index alapján szignifikánsan magasabb volt.

A PET-vizsgálatok az új gyógyszerek kipróbálásában és a klinikumba történő bevezetésében fontos

szerepet játszanak. Megbízhatóbb a betegcsoportok homogenizálása PET-vizsgálatokkal, mintsem kizárólag a klinikai vizsgálatokra és pszichológiai tesztekre alapozva.

Krónikus cerebrovascularis megbetegedés és vascularis dementia

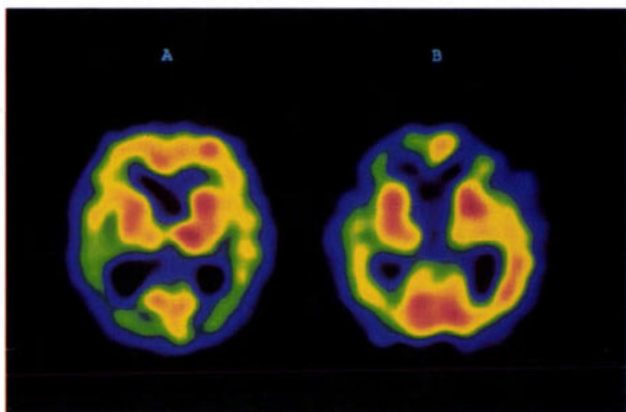
Ebbe a csoportba tartoznak azok a betegek, akiknél multiplex nagy- illetve kisérelzáródások, subcorticalis infarctusok, lacunaris infarctusok, Binswanger-kór (fehérallóományi ischaemiás kisérmegbetegedés) és kevert corticalis és subcorticalis infarctusok vannak jelen. A PET- és SPECT- képeken látható mintázat hasonló, multiplex és többnyire ék alakú deficittek formájában corticalis infarctusok detektálhatók.

A kezdeti véráramlás és oxigénmetabolikus PET-vizsgálatok vascularis dementiaiban nem mutattak fokozott OEF-et, amely krónikus ischaemiára utalna (20). Multiinfarctusos dementia (MID) miatt vizsgált betegeknél submaximálisan emelkedett OEF értékű fókuszokat detektáltak (23). Ezekben a betegeknél a fokozott OEF és rCBV/rCBF arányok ismerete befolyásolhatja a terápiás döntést. Krónikus vascularis betegség talaján kialakult dementia legtöbb esetben multiplex mikroszkopikus, vagy nagy infarctusok következménye, és nem a hosszan tartó neuronális ischaemiát előidéző krónikus „misery perfusion” állapottal magyarázható (11). Vascularis dementiaiban a multiplex fokális infarctusok gyakran érintenek neurológiailag néma agyi területeket, és memóriacsökkenés akkor lép fel, ha az agyszövetnek egy kritikus (kb. 100 cm^3) térfogata károsodott (62). A dementiát okozhatják továbbá multiplex kis kiterjedésű laesiók a fehérallóományban (leukoaraiosis az MRI-n) (26). Ritkán, de kritikus lokalizációjú, viszonylag kis infarctusok (unilaterálisan a thalamus nucleus anteriorban, vagy bilaterálisan a medialis thalamusban), vagy nagy infarctusok (különösen az arteria cerebri anterior ellátási területében) okozhatnak súlyos fokú amnéziát, amely általában lokalizálható neurológiai tünetekkel és deficitekkel társul. Az Alzheimer-dementia (AD) és MID elkülönítése pusztán a klinikai tünetek és pontrendszer alapján többnyire nehézkes (26). Egyszerűbb a diagnózis, amikor a CT vagy MRI ischaemiás laesiókat mutat. Problémát vet fel, hogy AD betegeknél is megfigyeltek fehérallóományi laesiókat. MID betegeknél a fokális agyi véráramlás és metabolikus elváltozások jól korrelálnak a funkcionális deficitekkel és jól elkülöníthetők az AD-ben típusos, bilaterális temporoparietális és a betegség későbbi stádiumában fellépő frontális elváltozásoktól (35).

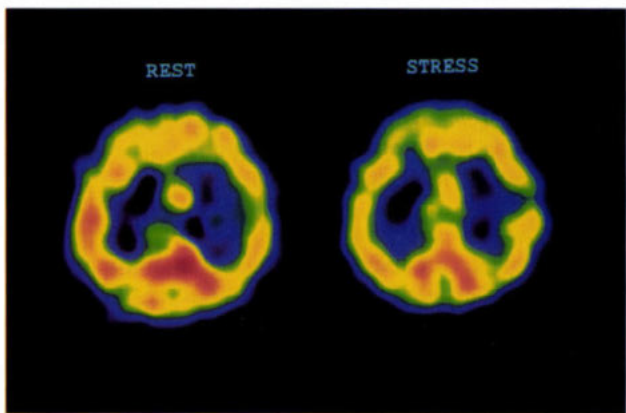
T2 súlyozott MRI-vel magas szenzitivitással detektálhatók a fehérallóományi ischaemiás laesiók, amelyek típusosan a cortex alatt helyezkednek el, a közvetlenül fölöttük lévő corticalis areák regionális véráramlását és metabolizmusát deafferenciáció és disconnectálás útján csökkentik, és párhuzamban állnak a károsodott corticalis funkciókkal.

A mélyebb struktúrák kifejezett és kiterjedt leukoaraiosisa, a Binswanger-kórhoz hasonlóan diffúz hemisphaerialis CBF-csökkenést okoz (35). A memória-

zavarnak a deafferenciációtól való függését tükrözi a hypometabolismust mutató szürkeállományi régiók összterfogata és a dementia súlyossága közötti szignifikáns kapcsolat (50). Dementia klinikai jeleit akkor észlelték, amikor az érintett agyállomány térfogata meghaladta a 76 cm³-t, de hasonló megfigyelésről mások is beszámoltak (62). Az AD-ben tapasztalható elváltozásokkal ellentétben, MID-ben a subcorticalis struktúrákban is megfigyelhető metabolikus károsodás. Lacunaris infarctus és Binswanger-kór esetén a radionuklid képalkotó eljárások szenzitivitása elmarad a strukturális képalkotó eljárásoktól (CT és MRI), amelyek arany standardnak számítanak a fehérállományi megbetegedések multiplex fókuszainak megjelenítésében, kisebb corticalis és subcorticalis infarctusok kimutatásában. A morfológiai képalkotó eljárások viszont elmaradnak a MID és AD elkülönítésében (13, 45). A SPECT- és PET-eljárások, azon felül, hogy a különböző mintázatok alapján elkülönítik a MID és AD betegségeket (5. ábra A és B), párhuzamban állnak a betegség mértékével és a neuropszichiátriai tesztek eredményével (45).



5. ábra A: Nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT metszetképek. Bal oldali képen (A) AD-ra jellemző kétoldali temporális kifejezett perfúziócsökkenés. Jobb oldali képen (B) frontotemporalis demenciára jellemző jobb oldali túlsúlyú frontotemporalis perfúziócsökkenés

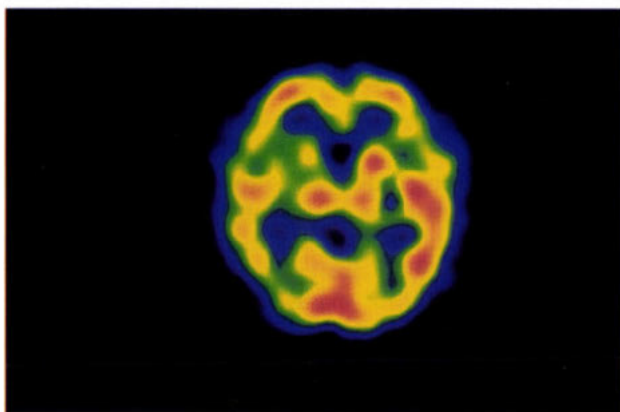


5. ábra B: Nyugalmi (rest) és terheléses (stress) agyi vérátáramlás SPECT metszetképek. MID, bal oldali túlsúlyú göcsös perfúziócsökkenések és corticalis mínuszra utaló területek (rest); csökkent cerebrovaszkuláris rezervkapacitással (stress)

MID betegekben az agyi perfúziós térképek olyan elváltozásokat mutatnak, amelyek összefüggésben vannak az elzárt erek disztribúciós területében regisztrált deficitekkel, míg AD-ben perfúziócsökkenés a temporalis és parietalis posterior cortexben látható bilaterálisan, de nem mindig szimmetrikusan. Frontotemporalis dementiával a betegek agyi véráramlás-vizsgálatai karakterisztikus perfúziócsökkenést a frontális lebenyekben mutatnak bilaterálisan és többnyire szimmetrikusan, egy vagy mindkét temporalis lebeny érintettségével (5. ábra A).

Subarachnoidealis vérzés

A cerebrovaszkuláris történések kb. 10%-át a subarachnoidealis vérzések teszik ki. A halálhoz vezető szövődmények a ruptura és a vasospasmus. Az általánosan elfogadott beavatkozás a korai műtét, illetve embolisatio, amely az angiográfiával igazolt aneurysma ellátására irányul. A betegek kb. 50%-ánál vasospasmus igazolható a subarachnoidealis vérzést követő 4–12 napban (6. ábra).



6. ábra: Nyugalmi agyi vérátáramlás SPECT metszetkép. Subarachnoidealis vérzést követő vasospasmus következményeként, jobb oldali arteria cerebri media táji mérsékelt fokú, egyenetlen perfúziócsökkenés és bal oldali frontális perfúziócsökkenés

Subarachnoidealis vérzésben a betegek 20–30%-ában a vasospasmus következtében kialakult agyi ischaemia hosszú ideig fennálló neurológiai deficitet okoz. A mortalitás ebben a csoportban meglehetősen magas (25–35%), és a betegek további 25%-ában tartós neurológiai deficit alakul ki. Subarachnoidealis vérzésben a betegek klinikai felépülése függ a tudatzavar mértékétől, amely kialakulhat koponyűri nyomásfokozódás következtében is (36). Állatkísérletekből ismert, hogy mesterséges subarachnoidealis vérzést követően a CBF 50–80%-kal csökken, a vérzést követő 2–5. napon a CBF többnyire visszatér a normális értékekhez (38).

A vizsgálatok zömében az oxigénmetabolizmus csökken az akut fázisban. Carpenter és mtsai (14) retrospektív tanulmányában 25%-os csökkenést tapasztaltak a globális CO₂M-ben. Az OEF és a CBV/CBF arány változatlan volt. A vasospasmus ideje alatt az OEF szignifikánsan emelkedett az érintett ér disztribúciós területeiben. Súlyos fokú vasospasmus-

sos betegekben azon (ellátási) területekben, ahol angiográfiával vasospasmus nem volt igazolható, az OEF szignifikánsan fokozódott (vasospasmusra utal) az agy távoli régióiban is. A vasospasmus fokozódásával a CBV/CBF arány fokozódást mutatott, a CO_2M változatlan maradt. *Martin és mtsai* (46) hasonló eredményeket tapasztaltak, a csökkent véráramlás korrelált a tudatzavarral. Tiszta tudatú betegekben luxusperfúziót mértek, az oxigénfelhasználás csökkent volt. Egy héttel később a CBF és az rCO_2M ismét párhuzamot mutatott. A CBF és rCO_2M ilyen jellegű időbeli változása tükrözhet postischae-miás agyi laktacidosist. Egyes betegek állapotának szegényes klinikai kimenetelét az agyi véráramlás korai depressziójával, 30 ml/100 g/min alatti érték alá csökkenésével magyarázzák.

A tanulmányok zömében a CBF kezdetben a normális tartományban van (22, 49). A vasoconstrictiós fázisban a CBF egy bizonyos mértékig csökken, és a CBV kezd fokozódni a stabil oxigénmetabolikus ráta és fokozott OEF-nek megfelelően. Kongruens eredmények vannak a csökkent CO_2M -et illetően, amely párhuzamban van a kísérletes eredményekkel. Késői vasospasmusban a CO_2M szignifikánsan csökken.

Intracerebrális vérzés

Az akut stroke esetek kb. 20%-át intracerebrális vérzés okozza, amelynek legfőbb oka a hypertonia, amely az intracerebrális erek rupturájához vezethet. Az arterioscleroticus microangiopathia mellett, amely hypertóniás betegekben gyakran észlelhető, olyan érbetegségek mint a moya-moya-betegség vagy szisztémás lupus erythematosus (SLE) szintén az érfalak gyengeségéhez vezethetnek. A rupturált aneurysmák, AVM-ek, microangiómák vagy koponyatraumák szintén okozhatnak intracerebrális vérzést. Ritkábban, de kialakulhat intracerebrális vérzés intracerebrális tumorok kapcsán és előidézhethet valamelyik cerebrális sinus thrombosisa is. A spontán intracerebrális haemorrhagiák egyharmada a basális ganglionokat, és az esetek kétharmadában valamelyik cerebrális hemisphaeriumot érinti. Az összes intracerebrális vérzés közül a cerebellaris haemorrhagiák 10%-ot tesznek ki.

Klinikai szempontból a betegek neurológiai tüneteinek rendeződése jól körülírt intracerebrális vérzést követően általában kedvezőbb, mint hasonló ischaemiás eredetű történések esetén. Nagyobb térfoglalást okozó vérzések, amelyek a kamrarendszerbe törnek, kedvezőtlenebb kimenetelűek, gyakran műtéti beavatkozásra is szükség van. Funkcionális képalkotó eljárásokkal különbségek mutathatók ki az intracerebrális vérzések és ischaemiás stroke-ok közt az akut-szubakut fázisban mért agyi metabolikus depresszió mértékében. A laesio okozta deafferentáció és egyéb távolhatások is jól vizsgálhatók, párhuzamban állnak a klinikummal.

Intracerebrális haematomás betegekben az érintett agyi régiókban szignifikánsan alacsonyabb az rCGM összehasonlítva az infarctusos szövetrel (30). A laesiótól távolabbi agyi régiókra kifejtett hatás mindkét betegcsoportban megfigyelhető. Az atípu-

sos lokalizációban (cortex vagy fehérállomány) elhelyezkedő haematomák vagy ischaemiás laesiók hasonlóan alacsony glukózmotabolizmust mutatnak a thalamusban és/vagy a basális ganglionokban az ellenoldalhoz viszonyítva. Nagy kiterjedésű laesiók esetén a keresztezett cerebellaris diaschisis jelensége gyakori.

Dal-Bianco (16) betegkövetési vizsgálataiban az intracerebrális vérzések esetében az ismételt FDG-mérések a glukózmotabolikus szint szignifikáns fokozódását mutatták a korábban haemorrhagiás régiókban, de az ischaemiás területekben nem tapasztaltak semmilyen rCGM-javulást. Szignifikáns interhemisphaerialis rCGM-különbséget csak az ischaemiás stroke csoportban tapasztaltak. Intracerebrális haematomás esetek 75%-ában a keresztezett cerebellaris diaschisis reverzibilis volt.

Az agyi ischaemia gyakrabban vezet idegsejtpusztuláshoz, amely tartós és súlyosabb neurológiai deficitet okoz, ellentétben az intracerebrális haematoma által okozott laesiókkal.

A neurológiai tünetegyüttest intracerebrális haematoma esetén nagymértékben az idegrostok kompressziója okozza, amely a funkcionális pályák deaktivációjához vezet, de a szöveti necrosis kevésbé kifejezett, mint ischaemiás állapotban. A haematoma felszívódásával a határoló perifokális agyszövetben a nyomás csökken, mely az idegfunkciók részleges vagy akár teljes regenerációját eredményezheti.

Metter és mtsai (47) bal oldali putamenvérzésekben a beszédre gyakorolt hatást tanulmányozták. A putamen középső részén elhelyezkedő vérzésekben globális glukózmotabolizmus-csökkenést mértek az azonos oldalon, a posterior putamen-insula-temporalis régiókban lévő haematomák metabolikus depresszióval társultak az azonos oldali temporoparietális cortexben és thalamusban. Kis kiterjedésű thalamicus vérzéssel csak enyhe metabolikus aszimmetriát mértek az inferior frontális, parietális és temporalis régiókban. Beszédezavar klinikumával távoli metabolikus elváltozásokat találtak a temporalis régió posterior-középső szakaszán, amellyel a perisztáló afáziát magyarázták.

^{133}Xe SPECT-vizsgálatokat végeztek a CBF mérésére putamenhaematomás betegek CT-vel vezérelt stereotaxiás beavatkozásainak követésében (61). Azokban a betegekben, akik a történést követően 20 napon belül műtéten estek át, a klinikai javulás posztoperatív CBF-fokozódással társult mindkét hemisphaeriumban, míg azok a betegek, akiknél a műtét a történést követően több mint 30 nap elteltével történt, nem javultak.

Rousseaux és Steinling (57) ^{133}Xe SPECT vizsgálatokat végeztek cerebellaris haemorrhagiában a történést követően átlagosan 26,5 nap elteltével. A betegek 83%-ában csökkent véráramlást detektáltak az ellenoldali frontális régióban és ritkábban az agy dorsalis részeiben. A betegek 42%-ában thalamicus CBF-csökkenést mértek, további 17%-ban csökkenés mutatkozott a nucleus lentiformisban is. Ipsilaterális CBF-csökkenést csak az elülső-frontális régióban mértek. Eredményeikből arra következtettek, hogy a corticalis metabolizmus csökkenésében ret-

rográd mechanizmus játszik szerepet, a pályáknak a cerebellaris magvakban történő megszakadásának következményeként. Az alkalmazott terápia hatássosságának objektív megítélésében, a CVM-ben a fiziológiai és biokémiai jellemzés fontos.

Összegzés

A receptorvizsgálatok új korszakot nyitottak a farmakológiában. Az ischaemiás sejtkárosodásban részt vevő alapvető membrántulajdonságok és biokémiai mechanizmusok a terápiát megelőzően és követően monitorizálhatók PET-tel.

A PET informál az rCBF, rCOM, rOEF, rCGIM, neurotranszmisszió állapotáról, segíti a klinikai tünetegyüttes mechanizmusának tisztázását, utal a betegek prognózisára, segíti a betegek terápiájának megválasztását, továbbá az új terápiás módszerek bevezetéséhez biokémiai alapon homogenizálja a választott betegcsoportot.

IRODALOM: 1. Ackerman, R. H., Correia, J. A., Alpert, N. M. és mtsai: PET studies of stroke. In: Positron Emission Tomography. Szerk.: Reivich, M., Alavi, A. Alan R Liss Kiadó New York, 1985, 249-262. old. – 2. Asenbaum, S., Reinprecht, A., Brucke, T. és mtsai: A study of acetazolamide-induced changes in cerebral blood flow using ^{99m}Tc HMPAO SPECT in patients with cerebrovascular disease. *Neuroradiology*, 1995, 37, 13-19. – 3. Baron, J.C., Rouge-mont, D., Soussaline, F. és mtsai: Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1984, 4, 140-149. – 4. Baron, J. C.: Positron tomography in cerebral ischemia. A review. *Neuroradiology*, 1985, 27, 509-516. – 5. Baron, J. C., D'Antona, R., Pantano, P. és mtsai: Effects of thalamic stroke on energy metabolism of the cerebral cortex. A positron tomography study in man. *Brain*, 1986, 109, 1243-1259. – 6. Baron, J. C.: Ischemic stroke studied by ^{15}O -labeled compounds: misery perfusion and luxury perfusion. In: Clinical Efficacy of Positron Emission Tomography. Szerk.: Heiss, W.D., Pawlik, G., Herholz, K. és mtsai. Martin Nijhoff, Dordrecht, Netherlands, 1987, 15-23. old. – 7. Baron, J. C., Frackowiak, R. S., Herholz, K. és mtsai: Use of PET methods for measurement of cerebral energy metabolism and hemodynamics in cerebrovascular disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1989, 9, 723-742. – 8. Berkelbach van der Sprenkel, J. W., Luyten, P. R., van Rijen, P. C. és mtsai: Cerebral lactate detected by regional proton magnetic resonance spectroscopy in a patient with cerebral infarction. *Stroke*, 1988, 19, 1556-1560. – 9. 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}F -Fluoro-Deoxyglucose Positron Emission Tomography. *Int. J. Neuroradiol.*, 1997, 3, 218-223. – 10. Brooks, D. J., Lammertsma, A. A., Beaney, P. R. és mtsai: Measurement of regional cerebral pH in human subjects using continuous inhalation of $^{13}\text{CO}_2$ and positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1984, 4, 458-465. – 11. Brown, W. D., Frackowiak, R.S.: Cerebral blood flow and metabolism studies in multi-infarct dementia. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1991, 5, 131-143. – 12. Bruhn, H., Frahm, J., Gyngell, M. L. és mtsai: Cerebral metabolism in man after acute stroke: new observations using localized proton NMR spectroscopy. *Magn. Reson. Med.*, 1989, 9, 126-131. – 13. Butler, R.E., Costa, D.C., Greco, A. és mtsai: Differentiation between Alzheimer's disease and multi-infarct dementia: SPECT vs MR imaging. *Int. J. Geriatric Psychiatry*, 1995, 10, 121-128. – 14. Carpenter, D.A., Grubb, R. L. Jr., Tempel, L.W. és mtsai: Cerebral oxygen metabolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1991, 11, 837-844. – 15. Chollet, F., DiPiero, V., Wise, R. J. és mtsai: The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann. Neurol.*, 1991, 29, 63-71. – 16. Dal-Bianco, P.: Klinischer Verlauf und zerebraler Glucosestoffwechsel beim Schlaganfall. *Facultas Univ. Verlag Wien*, 1986. – 17. Duijn,

J. H., Matson, G. B., Maudsley, A. A. és mtsai: Human brain infarction: proton MR spectroscopy. *Radiology*, 1992, 183, 711-718. – 18. Ericson, K., Bergstrom, M., Eriksson, L. és mtsai: Positron emission tomography with ^{68}Ga -EDTA compared with transmission computed tomography in the evaluation of brain infarcts. *Acta Radiol. Diagn.*, 1981, 22, 385-398. – 19. Feeney, D. M., Baron, J. C.: Diasthesis. *Stroke*, 1986, 17, 817-830. – 20. Frackowiak, R. S.: Pathophysiology of human cerebral ischemia: studies with positron tomography and ^{15}O oxygen. In: *Brain Imaging and Brain Function*. Szerk.: Sokoloff, L. Raven Press, New York, 1985, 139-161. old. – 21. Gelmers, H. J., Gorter, K., de Weerd, C. J. és mtsai: A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 318, 203-207. – 22. Geraud, G., Tremoulet, M., Guell, A. és mtsai: The prognostic value of noninvasive CBF measurement in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1984, 15, 301-305. – 23. Gibbs, J. M., Frackowiak, R. S., Legg, N. J.: Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in dementia due to vascular disease. *Gerontology*, 1986, 32(Suppl 1), 84-88. – 24. Gibbs, J. M., Wise, R. J., Thomas, D. J. és mtsai: Cerebral haemodynamic changes after extracranial-intracranial bypass surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1987, 50, 140-150. – 25. Goldenberg, G., Podreka, I., Pfaffelmeyer, N. és mtsai: Thalamic ischemia in transient global amnesia: a SPECT study. *Neurology*, 1991, 41, 1748-1752. – 26. Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E. és mtsai: Cerebral blood flow in dementia. *Arch. Neurol.*, 1975, 32, 632-637. – 27. Hakim, A. M., Evans, A.C., Berger, L. és mtsai: The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1989, 9, 523-534. – 28. Hakim, A.M.: Hemodynamic and metabolic studies in stroke. *Semin. Neurol.*, 1989, 9, 286-292. – 29. Hakim, A. M., Hogan, M. J.: In vivo binding of nimodipine in the brain: I. The effect of focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1991, 11, 762-770. – 30. Heiss, W. D., Herholz, K., Bocher-Schwarz, H. G. és mtsai: PET, CT, and MR imaging in cerebrovascular disease. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1986, 10, 903-911. – 31. Heiss, W. D., Holthoff, V., Pawlik, G. és mtsai: Effect of nimodipine on regional cerebral glucose metabolism in patients with acute ischemic stroke as measured by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1990, 10, 127-132. – 32. Heiss, W. D., Huber, M., Fink, G. és mtsai: Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1992, 12, 193-203. – 33. Heiss, W. D., Pawlik, G., Holthoff, V. és mtsai: PET correlates of normal and impaired memory functions. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.*, 1992, 4, 1-27. – 34. Heiss, W. D., Kessler, J., Karbe, H. és mtsai: Cerebral glucose metabolism as a predictor of recovery from aphasia in ischemic stroke. *Arch. Neurol.*, 1993, 50, 958-964. – 35. Herholz, K., Heiss, W. D.: Use of PET to evaluate acute stroke and other cerebrovascular disorders. In: *Radiopharmaceuticals and Brain Pathology Studied with PET and SPECT*. Szerk.: Diksic, M., Reba, R.C. CRC Press, Boca Raton, Fla., 1991, 217-239. old. – 36. Hunt, W. E., Hess, R. M.: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg.*, 1968, 28, 14-20. – 37. Itoh, M., Hatazawa, J., Pozzilli, C. és mtsai: Haemodynamics and oxygen metabolism in patients after reversible ischaemic attack or minor ischaemic stroke assessed with positron emission tomography. *Neuroradiology*, 1987, 29, 416-421. – 38. Jackowski, A., Crockard, A., Burnstock, G. és mtsai: The time course of intracranial pathophysiological changes following experimental subarachnoid haemorrhage in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1990, 10, 835-849. – 39. Kanno, I., Uemura, K., Higano, S. és mtsai: Oxygen extraction fraction at maximally vasodilated tissue in the ischemic brain estimated from the regional CO_2 responsiveness measured by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1988, 8, 227-235. – 40. Kanno, I., Iida, H., Miura, S. és mtsai: Optimal scan time of oxygen- ^{15}O -labeled water injection method for measurement of cerebral blood flow. *J. Nucl. Med.*, 1991, 32, 1931-1934. – 41. Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Kowell, A.P. és mtsai: Effects of stroke on local cerebral metabolism and perfusion: mapping by emission computed tomography of ^{18}F FDG and $^{13}\text{NH}_3$. *Ann. Neurol.*, 1980, 8, 47-60. – 42. Lassen, N.A.: The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet*, 1966, 2, 1113-1115. – 43. Lenzi, G. L., Frackowiak, R. S., Jones, T.: Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1982, 2, 321-335. – 44. Levine, S. R., Welch, K. M., Helpert, J.A. és mtsai: Prolonged deterioration of ischemic brain energy metabolism and acidosis associated with

hyperglycemia: human cerebral infarction studied by serial ^{31}P NMR spectroscopy. *Ann. Neurol.*, 1988, 23, 416-418. – 45. Markus, H.S., Lees, A. J., Lennox, G. és mtsai: Patterns of regional cerebral blood flow in corticobasal degeneration studied using HMPAO SPECT; comparison with Parkinson's disease and normal controls. *Mov. Disord.*, 1995, 10, 179-187. – 46. Martin, W. R., Baker, R. P., Grubb, R. L. és mtsai: Cerebral blood volume, blood flow, and oxygen metabolism in cerebral ischaemia and subarachnoid haemorrhage: an in-vivo study using positron emission tomography. *Acta Neurochir.*, 1984, 70, 3-9. – 47. Metter, E. J., Jackson, C., Kempler, D. és mtsai: Left hemisphere intracerebral hemorrhages studied by (F-18)-fluorodeoxyglucose PET. *Neurology*, 1986, 36, 1155-1162. – 48. Metter, E. J., Kempler, D., Jackson, C. és mtsai: Cerebral glucose metabolism in Wernicke's, Broca's, and conduction aphasia. *Arch. Neurol.*, 1989, 46, 27-34. – 49. Mickey, B., Vorstrup, S., Voldby, B. és mtsai: Serial measurement of regional cerebral blood flow in patients with SAH using ^{133}Xe inhalation and emission computerized tomography. *J. Neurosurg.*, 1984, 60, 916-922. – 50. Mielke, R., Herholz, K., Grond, K. és mtsai: Severity of vascular dementia is related to volume of metabolically impaired tissue. *Arch. Neurol.*, 1992, 49, 909-913. – 51. Mies, G., Auer, L. M., Ebhardt, G. és mtsai: Flow and neuronal density in tissue surrounding chronic infarction. *Stroke*, 1983, 14, 22-27. – 52. Mies, G., Ishimaru, S., Xie, Y. és mtsai: Ischemic thresholds of cerebral protein synthesis and energy state following middle cerebral artery occlusion in rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1991, 11, 753-761. – 53. Pawlik, G., Heiss, W. D., Wienhard, K. és mtsai: Brain glucose metabolism and blood flow in ischemic stroke. In: *Clinical Efficacy of Positron Emission Tomography*. Szerk.: Heiss, W. D., Pawlik, G., Herholz, K. és mtsai. Martin Nijhoff, Dordrecht, Netherlands, 1987, 37-53. old. – 54. Powers, W. J., Grubb, R. L. Jr., Raichle, M. E.: Clinical results of extracranial-intracranial bypass surgery in patients with hemodynamic cerebrovascular disease. *J. Neurosurg.*, 1989, 70, 61-67. – 55. Powers, W. J.: Cerebral hemodynamics in is-

chemic cerebrovascular disease. *Ann. Neurol.*, 1991, 29, 231-240. – 56. Reivich, M.: Crossed cerebellar diaschisis. *Am. J. Neuroradiol.*, 1992, 13, 62-64. – 57. Rousseaux, M., Steinling, M.: Crossed hemispheric diaschisis in unilateral cerebellar lesions. *Stroke*, 1992, 23, 511-514. – 58. Sabatini, U., Celsis, P., Viallard, G. és mtsai: Quantitative assessment of cerebral blood volume by single-photon emission computed tomography. *Stroke*, 1991, 22, 324-330. – 59. Senda, M., Alpert, N. M., Mackay, B. C. és mtsai: Evaluation of the ^{11}CO , positron emission tomographic method for measuring brain pH. II. Quantitative pH mapping in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1989, 9, 859-873. – 60. Szekely, B., Herholz, K., Pawlik, G. és mtsai: Widespread functional effects of discrete thalamic infarction. *Arch. Neurol.*, 1991, 48, 178-182. – 61. Tanizaki, Y.: Improvement of cerebral blood flow following stereotactic surgery in patients with putaminal haemorrhage. *Acta Neurochir. (Wien)*, 1988, 90, 103-110. – 62. Tomlinson, B. E., Blessed, G., Roth, M.: Observations on the brains of demented old people. *J. Neurol. Sci.*, 1970, 11, 205-242. – 63. Vorstrup, S., Brun, B., Lassen, N. A.: Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery. *Stroke*, 1986, 17, 1291-1298. – 64. Wise, R. J., Bernardi, S., Frackowiak, R. S. és mtsai: Serial observations on the pathophysiology of acute stroke. The transition from ischaemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. *Brain*, 1983, 106, 197-222. – 65. Wise, R. J., Rhodes, C. G., Gibbs, J. M. és mtsai: Disturbance of oxidative metabolism of glucose in recent human cerebral infarcts. *Ann. Neurol.*, 1983, 14, 627-637. – 66. Yamamoto, Y. L., Hakim, A. M., Diksic, M. és mtsai: Focal flow disturbances in acute strokes: effects on regional metabolism and tissue pH. In *Functional Mapping of the Brain in Vascular Disorders*. Szerk.: Heiss, W. D. Springer, Berlin, 1985, 85-105. old.

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



Az EGIS Gyógyszergyár Rt. Közép-Európa egyik vezető gyógyszerkutató, termelő- és értékesítő vállalata, klinikai farmakológiai és fejlesztési osztályára

KUTATÓORVOS

munkatársat keres.

Feladatok:

- termékfejlesztési témajavaslatok orvosi szakmai részének elkészítése,
- az EGIS készítmények magyar nyelvű alkalmazási előírásainak és betegájékoztatóinak elkészítése, folyamatos karbantartása,
- regisztrációs tevékenységhez szükséges „Clinical Expert Report”-ok elkészítése vagy elkészíttetése,
- orvosszakmai kérdésekben szakértői vélemény adása.

Elvárások:

- orvosi végzettség,
- neurológiai vagy pszichiátriai szakvizsga,
- felhasználói szintű számítógépes ismeretek,
- középfokú angolnyelv-tudás.

A sikeres pályázónak versenyképes jövedelmet, az elméleti orvostudomány és gyógyszer-tani ismeretek bővítési lehetőségét, szakmai továbbképzést, a klinikai farmakológia elsajátítását, barátságos, nyugodt munkahelyi légkört kínálunk.

Jelentkezni szakmai önéletrajz megküldésével, az alábbi címen lehet:

EGIS Gyógyszergyár Rt.,
személyzeti és oktatási osztály,
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.,
fax: 06-1/260-7433, e-mail: hr2@egis.hu

A Pluss,

HIV pozitívokat

és AIDS betegeket segélyező

alapítvány azonnali,

HIV/AIDS betegségekkel,

megelőzéssel kapcsolatos

szakmai felvilágosítással

és tanácsadással szolgál

kórházak, klinikák,

rendelőintézetek

és orvosi rendelők részére

Telefon: 06 (20) 934-9449

Az interferon- α -terápia pszichiátriai következményei

Kovács Attila dr.¹, Szomor Árpád dr.², Ábrahám Ildikó dr.¹, Nagy Ferenc dr.³ és Losonczy Hajna dr.²

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Orvosi Pszichológiai Klinika (igazgató: Trixler Mátyás dr.)¹

I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)²

Neurológiai Klinika (igazgató: Czopf József dr.)³

Bevezetés: A különböző kórképekben alkalmazott interferon- α -terápia mellékhatásai között gyakoriak a pszichopatológiai tünetek, elsősorban a depressziós zavarok. Az interferon- α -terápiában részesülő betegek számának növekedésével a pszichiátriai mellékhatások gyakorlati jelentősége is nagyobb. **Célkitűzés:** A közlemény feladata az interferon- α központi idegrendszeri hatásainak áttekintése, az interferon- α -kezelés következményeként kialakuló pszichiátriai mellékhatások patogenezisére vonatkozó eleméletek, a kezelési lehetőségek bemutatása. **Módszer:** A szerzők áttekintik az interferon- α központi idegrendszerben kifejtett hatásairól összegyűlt – a pszichés zavarokkal összefüggésbe hozható – irodalmi adatokat. Három eset bemutatásával illusztrálják az interferon- α okozta mentális zavarok felismerésének, kezelésének nehézségeit, azok interdiszciplináris vonatkozásait. **Eredmények:** A szerzők megállapítják, hogy a pszichiátriai zavarok, elsősorban a depressziók, az interferon- α -terápia gyakori, kellemtelen következményei. Ezek a kezelés kényszerű felfüggesztéséhez, súlyosabb esetben a beteg pszichiátriai gyógykezeléséhez, akár öngyilkossági kísérlethez is vezethetnek. **Következtetések:** Az interferonkezelésben részesülő beteg felkészítése, a kezelőorvos és a pszichiáter együttműködése lehetővé teszi az idegrendszeri tünetek korai felismerését, a megfelelő terápiás beavatkozások megtervezését.

Psychiatric disorders and interferon- α therapy. Introduction: Psychopathologic conditions commonly complicate the treatment with the interferon- α . The most important among them is depression, which can induce suicidal attempt. The outcome of mental side effects of interferon- α necessitate the discontinuation of therapy and, in more severe cases, psychiatric treatment. **Aim and method:** A brief literature review presents the biology of interferon- α with emphasis on the central nervous system effects which are probably closely related to mental side effects. Three case reports demonstrate the interdisciplinary nature of interferon induced psychiatric conditions. **Results:** The appearance of neuropsychiatric side effects of interferon- α are frequent, the consequences of which can prove dramatic: involvement of the vital prognosis, psychiatric morbidity, especially depressions, and suicidal risk. **Conclusion:** The close collaboration of clinical practitioners and psychiatrists, from the pre-therapeutic evaluation to the follow up care is required.

Kulcsszavak: interferon- α , mentális zavar, depresszió

Key words: interferon- α , mental disorders, depression

Az interferonok alkalmazása egyre több kórkép kezelésében bizonyul hatékonynak. Antivirális, anti-proliferatív, immunmoduláló hatásai miatt az interferon- α (IFN- α) több terápiás protokoll szerves részévé vált. Elsősorban malignus hematológiai kórképekben (krónikus myeloid leukaemia, hajás sejtes leukaemia, valamint más myeloproliferatív betegségek, kis malignitású lymphomák, myeloma), malignus melanomában, veserákban, illetve krónikus vírusinfekciókban (hepatitis C- és B- fertőzés) alkal-

mazzák. Az elmúlt években az IFN- α -terápiában részesülő páciensek száma világszerte, így Magyarországon is jelentősen növekedett. A szélesedő indikációs területen, növekvő betegszám mellett alkalmazott IFN- α mellékhatásai között nagyobb figyelmet kapnak a neuropszichiátriai tünetek. Klinikai fontosságukat az adja, hogy a betegek jelentős hányadában számítani kell jelentkezésükre, és e nemkívánatos hatások az IFN- α -terápia felfüggesztésének leggyakoribb okai. Közleményünk célja, hogy röviden, az irodalmi adatok összefoglalásával ismertessük az IFN- α -kezelés pszichiátriai szövődményeit, ezek klinikai jellegzetességeit, neurobiológiai hátterét.

Rövidítések: IFN- α = interferon- α , SSRI = szelektív szerotonin-reuptake gátló

Az interferon- α -kezelés neuropszichiátriai mellékhatásai

Az IFN- α -terápia megkezdése után néhány órával szinte minden betegben influenzaszerű tünetek – rossz közérzet, étvágytalanság, tachycardia, láz, fejfájás, illetve ízületi és izomfájdalmak – jelentkeznek. A korai mellékhatásokra jellemző, hogy a kezelés folytatása esetén hamarosan – 1–2 héten belül – megszűnnek. Intenzitásuk, a beteg számára okozott diszkomfort paracetamol adásával jelentősen csökkenthető.

A kezelés későbbi fázisában jelentkező mellékhatások között a neuropszichiátriai tünetek klinikai jelentősége kiemelkedő. Ez annak ellenére kijelenthető, hogy jelenleg főleg kazuisztikus beszámolók, vagy kis esetszámú vizsgálatok alapján van tudomásunk e mellékhatások természetéről, és előfordulásuk gyakoriságát csak becsülni lehet. Az IFN- α indikációs területi szerinti pontos megoszlásuk sem ismert. A retrospektív vizsgálatok, melyek nagy esetszámok adatait dolgozták fel, érthetően csak a súlyosabb tünetek, szindrómák jelentkezését említik. Az idegrendszeri mellékhatások jellemzője, hogy csak az IFN- α dózisának csökkentése, vagy a kezelés felfüggesztése esetén enyhülnek. Neurológiai tünetek az esetek kb. harmadában fordulnak elő, paraesthesiák, afázia, ataxia, extrapyramidalis tünetek, ritkán konvulziók formájában (5). A pszichopatológiai komplikációk között a kognitív tünetek (koncentráció-, emlékezetzavar) és a hangulati-érzelmi élet eltérései (ingerlékenység, depresszió, szorongás, szuicídium) a legfontosabbak. Az IFN- α -kezelés ritka neuropszichiátriai szövődményeként psychosis, konfúzió, delírium is kialakulhat (6). Annak ellenére, hogy ezek a mellékhatások kifejezetten gyakoriak, a kevésbé feltűnő tünetekkel járó mentális zavarok felismerése nehéz. Ebben a pszichiátriai zavarok diagnosztizálásának általános nehézségei mellett szerepet játszhat az is, hogy e tünetek sokszor nehezen különíthetők el az IFN- α általános, fizikális mellékhatásaitól (például étvágytalanság, gyengeség, alvászavar). Az IFN- α okozta pszichopatológiai állapotok és a súlyos alapbetegség által kiváltott lelki reakciók differenciálása szintén nehézséget okozhat.

Az IFN- α pszichiátriai mellékhatásai közül – gyakoriságuk miatt – kiemelt figyelmet érdemelnek a depressziós zavarok. A depresszió kialakulására az IFN- α minden indikációs területén számítani kell, HCV-infekcióban, veserákban, malignus melanómában és malignus hematológiai betegségek esetén egyaránt leírták (5, 6, 16, 18). A depresszió legtragikusabb következménye a szuicídium, amit az IFN- α -kezelésben részesülő betegekben is leírtak (7). Jogosan merül fel, hogy ezek a krónikus, sok szenvedéssel, nagyrészt rossz prognózissal járó betegségek önmagukban is (pszichológiai és/vagy biológiai mechanizmusok eredményeképpen) hangulatzavarral járnak, vagyis a depressziót nem az IFN- α -kezelés okozza. Leukaemia és HCV-fertőzés miatt kezelt betegeket vizsgálva egyaránt megállapították, hogy az

IFN- α -terápiában részesült páciensek között a depressziós szövődmények gyakoribbak, mint az IFN- α -t nem kapott betegekben (8, 18).

A pszichiátriai mellékhatások neurokémiai, neurofiziológiai háttere

Az IFN- α -terápia okozta neuropszichiátriai tünetek kialakulását magyarázó biológiai mechanizmusok kellően még nem ismertek. Összetett folyamatok eredőiről van szó, amiben az IFN- α neurotransmisszióra, a neuroendokrin rendszerekre kifejtett hatásai mellett más citokineken keresztül áttételesen további neurokémiai, neuroendokrin, immunmoduláló és viselkedési változások játszanak szerepet (3, 9).

Az IFN- α az opiátrendszeren keresztül centrális dopaminagonista hatással rendelkezik, emellett növeli a noradrenalin és adrenalin szintet is (3). A tartósan megemelkedett monoaminszintek következményes down-regulációt és csökkent receptorérzékenységet okoznak. Az IFN- α hatására az agy szerotonerg struktúráinak működésében is változások következnek be. Az IFN- α -kezelésben részesülő betegek 50%-ában csökkent szérumtriptofánszintet mutattak ki. Ennek egyik oka az IFN- α -nak az indolamin – 2,3 – dioxigenáz enzimre kifejtett indukáló hatása lehet, ami eredményeként a triptofán átalakulása a szerotonin helyett a kynurenin irányába módosul (3). Az IFN- α által provokált konvulziók hátterében a konvulziogén kinureninsav szerepe jelentős lehet. Az IFN- α befolyásolja továbbá a szerotonerg neurotransmisszióban meghatározó szerepet betöltő szerotonintranszporter mRNS szintézisét is (15). Az antidepresszívumok fontos csoportja a szerotonintranszporterrel fejt ki hatását. Az irodalmi adatok (10, 16) mellett saját tapasztalataink is jelzik, hogy az SSRI csoportba tartozó hangulatjavítók hatékonyak az IFN- α okozta depressziók kezelésében.

Feltételezhetően – a fentiek alapján teoretikusan is megalapozható okokból – az IFN- α pszichiátriai mellékhatásainak gyakoribb és súlyosabb jelentkezésével kell találkozunk primer pszichiátriai betegségben szenvedő egyénekben, valamint az IFN- α -hoz hasonló hatásmechanizmusú pszichotrop szer (gyógyszer/drog) egyidejű alkalmazása esetén. Az opiátdependencia szubsztitúciós kezelésére adott metadon és az IFN- α egyidejű alkalmazása HCV-infekcióban szenvedő betegben psychosist váltott ki (21). Tanulmányozást igényel, hogy a korábban depresszió miatt kezelt betegekben az IFN- α által okozott hangulatzavar fokozott rizikóval jelentkezik-e. Szintén felmerül, hogy az idősek – a korral járó neurofiziológiai, neurotransmitter elváltozások miatt – hajlamosak az IFN- α pszichiátriai mellékhatásaira. Az említett esetekben az IFN- α kezelés alatt fokozott óvatosság indokolt.

Az IFN- α -kezelés abbahagyása után is a pszichiátriai kórképek kialakulásának fokozott kockázatával kell számolni. Az IFN- α -terápia hirtelen felfüggesz-

tése – pszichiátriai előzmény nélkül – gyorsan kibontakozó mániás epizódot okozhat (1). E jelenség a tartós gátlás alól felszabaduló monoamin – elsősorban a dopaminerg – rendszerekben kialakuló rebo- und hiperaktivitással magyarázható (1). Az IFN- α által a noradrenerg és szerotonerg rendszerekben okozott változások miatt a terápia felfüggesztésekor depresszió és impulzív viselkedés (pédául szuicídium) jelentkezhet. Emiatt nem csak az IFN- α -terápia ideje alatt, hanem annak felfüggesztése után is szükséges a beteg pszichés állapotának ellenőrzése.

Az IFN- α neuroendokrin hatásai közül a hypothalamus-hypophysis-mellékvese rendszer (HPA-rendszer) és a pajzsmirigy működésének modifikálása tűnik a legfontosabbnak. Az IFN- α direkt és indirekt módon a HPA-rendszer („stressztengely”) hiperaktivitását váltja ki (22). Az IFN- α szerkezetét és antigenitását tekintve hasonlít az ACTH-hoz. Ez magyarázhatja, hogy a plazmacortisol szint az IFN- α beadása után azonnal emelkedik (3). Az indirekt hatás a szekunder citokineken keresztül valósul meg (1. később). A HPA-rendszer krónikus hiperaktivitása és a major depresszió súlyossága közötti kapcsolat jól ismert (4, 17). Az IFN- α a betegek 2,5–20%-ában pajzsmirigy-működési zavart is okoz, ami hypo- és hyperthyreosis formájában egyaránt jelentkezhet (6, 11). A pajzsmirigybetegségek és a hangulatzavarok összefüggése szintén ismert. Beszámoltak IFN- α -kezelés által okozott autoimmun thyreoiditiról is, amihez delírium szindróma is társult (12).

Az IFN- α a szekunder citokinek (IL-1, IL-2, IL-6 és a TNF- α) indukálásával is módosítja az idegrendszeri működéseket (3, 5, 9). Az IL-1, a vér-agy gátat károsítva, fokozza az IFN- α bejutását a központi idegrendszerbe. Az IL-1 és a TNF- α lázat, alvászavart, étvágytalanságot, fogyást okoznak, valamint neurodegeneratív és neuroendokrin hatásai ismertek (13). A szekunder citokinek, a vér-agy gátat kikerülve direkt módon, valamint perifériás viscerális neuronok stimulációjával, köztes mechanizmusokon keresztül aktiválják a neuroendokrin rendszert (9, 13). A másodlagos citokinek depressziót okozó hatásában a HPA-rendszer („stressztengely”) aktivációja, a corticotropinreleasing faktort (CRF) tartalmazó neuronok (hypothalamus, paraventricularis nucleus) stimulációja játszhat szerepet (9). Mindezzel szinkronban, az endogén depresszióban szenvedő betegekben magasabb IL-6 szintet találtak (9, 13). A depressziók mellett más pszichiátriai betegségek (schizophrenia, Alzheimer-dementia) és a citokinek kapcsolatáról is egyre több adat áll rendelkezésre (9, 19).

Az IFN- α egyes agyi struktúrákban markáns metabolikus változásokat okoz. Egy vizsgálatban HCV-infekció miatt alacsony dózisu IFN- α terápiaiban részesülő betegek mindegyikében, bilaterálisan a praefrontalis cortexben hypometabolizmust mutattak ki. Ugyanakkor a putamenben és a bal occipitalis régióban hypermetabolizációt észleltek (8). Tekintettel arra, hogy az IFN- α -terápia alatt vizsgált betegek több mint 50%-ában depressziós tünetek jelentkeztek, felmerült, hogy a praefrontalis régió hypofunkciója és a depressziós tünetek között szoros kapcsolat van (8).

Esetismertetés

1. eset: A 49 éves, pszichiátriai kezelés alatt korábban nem állt férfi krónikus myeloid leukaemia (CML) miatt 3 éven keresztül heti 15 millió NE IFN- α -terápiában részesült, s hematológiai betegsége tartós remisszióban volt. Pszichiátriai észlelésére hónapok óta fennálló, fokozatosan súlyosbodó lehangoltság, szorongás, feledékenység, étvágytalanság, öngyilkossági fantáziák miatt került sor. A pszichopatológiai kép a DSM-IV szerinti súlyos *major depressziós epizódnak* (a BNO-10 szerint *súlyos depressziós epizód*) felelt meg. A beteg elmondta, hogy a leukaemia felismerése után kétségbe esett, sokat gondolt a halálra, az öngyilkosságra. Lassan megbékélt helyzetével, amiben meghatározó szerepet játszott, hogy vérképe az alapbetegség javulását jelezte. A CML diagnosztizálása után rokkantnyugdíjas lett. Egyre több időt töltött hobbijával, a vadászattal. Pszichiátriai észlelése előtt 2 hónappal vette észre, hogy látása, tájékozódása romlik. Autót vezetni, vadászni nem tudott. Emiatt hangulata tovább romlott, még lehangoltabbá vált. Vizsgálatkor belsérvi körjelet nem, azonban az idegrendszer részéről bal oldali homonym hemianopiát, illetve balra I. fokú horizontális nystagmust találtunk. Agyi MR, vizuális kiváltott válasz és akusztikus kiváltott válasz vizsgálatok disszeminált fehérállományi laesiókat jeleztek, míg a liquorvizsgálat intrathecalis immunaktivitást mutatott. A súlyos depressziós epizód és a demyelinisációs folyamat kiváltó okát az IFN- α -terápiában láttuk, emiatt annak azonnali leállítása mellett döntöttünk. A beteg 20 mg/die citalopram (az 1–3. napon infúzióban, utána per os), valamint alprazolam medikációban részesítettük. A depressziós szindróma súlyossága néhány hét alatt enyhülni kezdett, majd 6 hét alatt teljesen megszűnt. A demyelinisáció okozta látászavar, vizuális agnózia hónapokkal később, lassan javult. Fél évvel később készült kontroll agyi MR-vizsgálat a demyelinisációs göcök jelenlétét és a folyamat diszkrét progresszióját mutatta. Ezzel szemben a funkcionális deficitiek szinte teljes megszűnését tapasztaltuk. A beteg ismét autót vezet, vadászik. Az egyéves kontroll során pszichiátriai szempontból panaszmentesnek találtuk, hematológiai betegsége továbbra is remisszióban van.

2. eset: Az 50 éves nőbeteg HCV-hepatitis és B-sejtes lymphoma miatt kapott IFN- α -kezelést. 24 éves korában – szülés után – vért kapott, valószínűleg ekkor fertőződött HCV-sal. Hepatitisét 1978-ban diagnosztizálták, 1998-ban vírusserológia igazolta HCV-fertőzését. Akkor 6 hónapon keresztül heti 3×3 –5 MU IFN- α -terápiában részesült. 1999-ben *diffúz nagysejtes (B) lymphomát* diagnosztizáltak, emiatt kemoterápiát (6 ciklus ProMACE-CytaBOM) kapott. 2001 elején 1 hónapig heti 3×3 MU IFN- α -t kapott, amit korai mellékhatások (szédülés, dysphoria, gyengeség) miatt kényszerűségről leállítottak. Három hónap szünet után, Ribavirinnel kombinálva, ugyanabban a dózisban, ismét alkalmazni kezdték az IFN- α -t. Két hónap múlva fokozatosan hangulati nyomottság, szorongás, elalvási zavar, nyelési nehezítettség alakult ki. Ekkor került sor a pszichiátriai vizsgálatra. A depressziós állapot kevésbé súlyos volta, az öngyilkossági veszély hiánya lehetővé tették az IFN- α -terápia folytatását, amit mindkét alapbetegség szempontjából kulcsfontosságúnak tartottunk. Fluoxetin hatóanyagú antidepresszívum és alprazolam beállítása után a pszichopatológiai tünetek enyhültek.

3. eset. A 37 éves nőbetegben négy éve diagnosztizálták a krónikus myeloid leukaemiát (300 000 G/l fehérvérsejtszám). Citoredukciós kezelés (hidroxiurea) után IFN- α

(heti 9–15 MU) terápiában részesült. Az alacsony interferondózis ellenére a fehérvérsejtszám 2–5 ezer között stabilizálódott. Az optimális, magasabb dózis elérésére „szubjektív” tünetek miatt nem sikerült. A 3 és fél évig tartó, alacsony dózisu IFN- α -medikáció mellett fokozatosan erősödő depressziós tünetek alakultak ki. Pszichiátriai vizsgálatára agitáció és szuicid intenciók jelentkezése miatt került sor. Emiatt az IFN- α -kezelés felfüggesztése szükségessé vált, antidepresszívum beállításától a beteg azonban elzárkózott. Hangulatzavara fokozatosan rendeződött, hematológiai betegsége, gyógyszerváltást követően továbbra is remisszióban van.

Az interferon- α okozta pszichiátriai tünetek kezelési lehetőségei

Meghatározó jelentőségű, hogy a kezelőorvos, és rajta keresztül a páciens is el tudja különíteni az IFN- α által kiváltott testi és lelki tüneteket azokról, amiket az alapbetegség, illetve szövődményei okoztak. Emiatt még a kezelés megkezdése előtt szükséges a betegek tájékoztatása, ami során külön hangsúlyt kell helyezni a lehetséges mellékhatásokra, különösen a depressziós tünetekre. A hangulati nyomottság a beteg szenvedése mellett a kezeléssel való együttműködésére is kihat. A depresszió legsúlyosabb szövődménye az öngyilkosság, ami nemcsak direkt, violens formában, hanem passzív módon, például a kezelés visszautasításában is kifejeződhet. Az IFN- α okozta mentális zavarok kezelésében a dózisredukció, a diszkontinuáció mellett tünetjavító (célzott) pszichofarmakológiai beavatkozások válhatnak szükségessé. Az edukáció és az orvos-beteg kapcsolatban rejlő kuratív lehetőségek, szükség esetén pszichoterápiás kezelés a biológiai terápiákkal azonos fontosságú. A támogató orvos-beteg kapcsolat, az empátias betegvezetés önmagában is csökkentheti a depressziós tünetek súlyosságát, ugyanakkor ebben az atmoszférában a páciensek könnyebben, és főleg korábban beszélnek lelki panaszaiokról, szégyellt gondolataikról (például öngyilkossági késztetések). Így a pszichiátriai intervenciók hatékonysága növelhető.

A farmakoterápiás lehetőségek közül a kevés mellékhatást és gyógyszer-interakciót okozó antidepresszívumok a legfontosabbak. A kialakult depressziós állapot kezelésében hatékonyak a hangulatjavító szerek, segítségükkel elkerülhetővé válhat az IFN-terápia felfüggesztése (2. eset). A megelőző célzattal alkalmazott SSRI típusú antidepresszívumok kivédik az IFN- α depressziós szövődményeit, amint azt több, kontrollált vizsgálatban is kimutatták (10, 16). Az opioidantagonista naltrexon IFN- α mellékhatásokra kifejtett kedvező effektusairól is beszámoltak. Egy vizsgálat során a naltrexonnal kezelt betegekben az IFN- α által okozott neuropszichiátriai tünetek jelentősen mérséklődtek vagy teljesen megszűntek. Elsősorban a kognitív tünetekben észleltek javulást, de a szomatikus mellékhatások is enyhültek (23).

Megbeszélés

Az IFN- α -terápia egyre szélesebb körű alkalmazása, a növekvő betegszám eredményeként mind több tapasztalat gyűlik össze a kezelés pszichiátriai szövődményeiről. Ezek a mellékhatások vitális fontosságúak: 1. befolyásolják az IFN- α -kezelés folytatását, 2. a súlyos pszichopatológiai tünetek veszélyeztető állapotot jelenthetnek, (például öngyilkosság, kezelés visszautasítása).

A pszichiátriai kezelés célja nemcsak a lelki tünetek enyhítése, hanem – lehetőség szerint – az IFN- α -terápia folytatásának biztosítása. Az IFN- α -kezelés fenntartása az alapbetegség szempontjából vitális fontosságú lehet a páciens számára, ugyanakkor az IFN- α adásának megszakítása további mentális morbiditást okozhat (1, 5).

Az IFN- α mellékhatásai közül a depressziók kiemelt jelentőségűek. Gyakoriságuk ellenére az esetek többségében nem kerülnek felismerésre. A depresszió diagnosztizálásának általános nehézségei mellett a krónikus, sokszor malignus betegségben szenvedő páciensek lélektani reakcióitól való elkülönítés is problémát jelenthet. Az IFN- α okozta depresszió típusos klinikai tünetekkel jár, és legsúlyosabb szövődménye a szuicidium (7). Más kórokú depressziókhoz hasonlóan antidepresszívumokkal hatékonyan kezelhető.

Mindezek miatt az IFN- α -terápiában részesülő páciensek ellátásában a pszichiáter szerepe fontossá válhat. Szükséges lenne, hogy a beteget kezelő klinikus és a pszichiáter konzultatív kapcsolata az IFN- α -terápia megkezdése előtti időszaktól a kezelési fázis végéig működjön. Ugyanakkor a pszichopatológiai, különösen a depressziós szövődmények felismerése és kezelése a betegek edukációja, aktív részvétele nélkül nem lehet sikeres.

Végezetül fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy az IFN- α terápiás alkalmazása során fellépő idegrendszeri (mellék-) hatások tanulmányozásával a pszichiátria, mint diszciplína is gazdagodik, mivel ezek az eredmények a pszichiátriai kórképek neurobiológiai hátterének további megismeréséhez nyújtanak információkat.

IRODALOM: 1. Carpinello, B., Orru, M. G., Baíta, A., és mtsai: Mania induced by withdrawal of treatment with interferon alfa. Arch. Gen. Psychiatry, 1998, 55, 88. – 2. Cassidy, E. M., O-Keane, V.: Depression and interferon-alfa therapy. Br. J. Psychiatry, 2000, 176, 494. – 3. Dieperink, E., Willenbring, M., Ho, S. B.: Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. Am. J. Psychiatry, 2000, 157, 867-876. – 4. Dinan, T. G.: Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model. Br. J. Psychiatry, 1994, 164, 365-371. – 5. Dushetko, G.: Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. Hepatology, 1997, 26, 1125-1215. – 6. Fattovich, G., Giustana, G., Favaro, S. és mtsai: A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. J. Hepatol., 1996, 24, 38-47. – 7. Janssen, H. L., Brouwer, J. T., van der Mast, R. C. és mtsai: Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. J. Hepatol., 1994, 21, 241-243. – 8. Juengling, F. D., Ebert, D., Gut, O. és mtsai: Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon-alpha treatment. Psychopharmacology, 2000, 152, 383-389. – 9. Kronfol, Z., Remick, D. G.: Cyto-

kines and the brain: Implications for clinical psychiatry. Am. J. Psychiatry, 2000, 157, 683-694. – 10. Levenson, J., Fallon, H. J.: Fluoxetine treatment of depression caused by interferon-alpha. Am. J. Gastroenterol, 1993, 88, 760-761. – 11. Lisker-Melman, M., Di Bisceglie, A. M., Usala, S. J. és mtsai: Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. Gastroenterology, 1992, 102, 2155-2160. – 12. Masashi, N., Shiro, S., Kazuko, M. és mtsai: Delirium with autoimmune thyroiditis induced by interferon alpha. Am. J. Psychiatry, 2000, 157, 1705-1707. – 13. Miller, A.: Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. Psychiatr. Clin. North. Am. 1998, 21, 443-463. – 14. Miyaoka, H., Otsubo, T., Kamajima, K. és mtsai: Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. Am. J. Psychiatry, 1999, 156, 1120. – 15. Morikawa, O., Sakai, N., Obara, H. és mtsai: Effects of interferon- α , interferon- α and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. Eur. J. Pharmacol. 1998, 349, 317-324. – 16. Musselman, D. L., Lawson, D. H., Gumnick, J. F. és mtsai: Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. N. Engl. J. Med. 2001, 29, 961-966. – 17. Nemeroff, C. B., Krishnan, K. R., Re-

ed, D. és mtsai: Adrenal gland enlargement in major depression: a computer tomographic study. Arch. Gen. Psychiatry. 1992, 49, 384-387. – 18. Pavol, M. A., Meyers, C. A., Rexer, J. L. és mtsai: Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alpha therapy for leukemia. Neurology, 1995, 45, 947-950. – 19. Preble, O. T., Torrey, E. F.: Serum interferon in patients with psychosis. Am. J. Psychiatry, 1985, 142, 1184-86. – 20. Renault, P. F., Hoofnagle, J. H., Park, H. és mtsai: Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy. Arch. Intern. Med., 1987, 147, 1577-1580. – 21. Schafer, M., Boetsch, T., Laakmann, G.: Psychosis in a methadone-substituted patient during interferon-alpha treatment of hepatitis C. Addiction, 2000, 95, 1101-1104. – 22. Shimizu, H., Ohtani, K., Sato, N. és mtsai: Increase in serum interleukine-6, plasma ACTH and serum cortisol levels after systemic interferon- α administration. Endocrine Journal, 1995, 42, 551-556. – 23. Valentine, A. D., Meyers, C. A., Talpaz, M.: Treatment of neurotoxic side effects of interferon- α with naltrexone. Cancer Invest. 1995, 13, 561-566.

(Kovács Attila dr., Pécs, Rét utca 2. 7623)

„Az átmenet a tapasztalattól annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, türelmetlenség, elhamarkodottság, előítélet, merevség és önelégültség.”

Goethe

Kreiskrankenhäuser Sonneberg und Neuhaus GmbH

Fachärzte/ärztinnen

- Anästhesie - Innere Medizin/Diabetologie
- Innere Medizin - Gynäkologie/Geburtshilfe

Die Krankenhäuser der Regelversorgung mit 381 Betten liegen landschaftlich sehr reizvoll im südlichen Thüringen, direkt an der bayrischen Landesgrenze und nur ca. 70 km von der tschechischen Grenze entfernt. Mehr Informationen finden Sie unter www.kkh-son.de. Für die technisch und personell gut ausgestatteten Häuser werden erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte gesucht, die Interesse an einer vielseitigen, entwicklungsfähigen und gut dotierten Position haben. Es besteht die Möglichkeit, auch die deutsche Facharztanerkennung zu erlangen.

Gefragt sind flexible und belastbare Ärztinnen und Ärzte, die zumindest über gute Grundkenntnisse der deutschen Sprache verfügen und Interesse haben, diese zu verbessern. Bei der Wohnraumbeschaffung und Erledigung aller notwendigen Formalitäten ist man Ihnen gern behilflich.

Interessenten können einen ersten vertraulichen Kontakt mit Herrn Gerd Freiwerth unter der Telefonnummer 030/88 01 99 - 15 oder mailto: gerd.freiwerth@kienbaum.de

Kontakt aufnehmen. Gern können Sie auch gleich Ihre Bewerbungsunterlagen unter Angabe der Kennziffer **0814 019** an Herrn Gerd Freiwerth, **Kienbaum Berlin GmbH, - Executive Consultants-, Grolmanstr. 36, 10623 Berlin, Bundesrepublik Deutschland** senden. Äußerste Diskretion und vertrauliche Behandlung werden zugesichert.

www.kienbaum.com

Kienbaum^K
Executive Consultants

Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Österreich, Polen, Schweiz, Tschechien, Ungarn, Brasilien, Singapur, Südafrika



amoxicillin + klavulánsav

1000 mg filmtabletta 14x

625 mg filmtabletta 14x

légúti fertőzésekben

empirikusan

2 x 1 tabl./die



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

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

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.



Paclitaxel-kezelés sikeres újraindítása (reindukciója) hiperszenzitív reakció ellátását követően

Lehoczky Ottó dr., Bagaméri Andrea dr. és Pulay Tamás dr.

Országos Onkológiai Intézet, Nőgyógyászati Onkológiai Osztálya, Budapest
(osztályvezető főorvos: Pulay Tamás dr.)

Bevezetés: A hám eredetű petefészekrákok kezelésében a paclitaxelt tartalmazó kemoterápia az első vonalban javasolt adjuváns kemoterápia. A kezelés leg súlyosabb mellékhatása a hiperszenzitív reakció. Ez beavatkozást igénylő hypotóniát, dyspnoét, légzési elégtelenséget és kiterjedt bőrkiütést jelent. Fellepte akár syncopét is okozó cardiotoxicitással is társulhat, ezért kialakulását követően sokan felhagynak az egyébként reménykeltő kemoterápiával. **Célkitűzés:** Hiperszenzitív reakció megszüntetését követően ismételt premedikáció után a szerzők a paclitaxel-kezelés sikeres újraindításáról számolnak be. **Módszer:** A szerzők szteroid és hisztamin antagonisták alkalmazását követően a panaszmentessé vált betegben az eredeti paclitaxel mennyiség 1/20-nyi mennyiségének lassú beadásával újraindították a kezelést. **Eredmények:** Az újraindítást követően ismételt hiperszenzitivitás nem alakult ki, a kezelés szövődménymentesen elvégezhető volt. **Következtetés:** A hiperszenzitív reakció fellepte után nem kell feltétlenül az egyébként hatékony paclitaxel-kezelésről lemondani: a tünetek ellátását követően a panaszmentessé vált betegben a szerzők által is kipróbált módszerrel érdemes a kezelés újraindítását megpróbálni.

Kulcsszavak: paclitaxel, hiperszenzitív reakció, reindukció, petefészekrák

Reinduction of paclitaxel therapy following a successfully treated hypersensitive reaction. *Introduction:* Paclitaxel containing chemotherapy is considered to be the first-line adjuvant treatment of epithelial ovarian cancers. Hypersensitive reaction is its most serious side effect including hypotension, respiratory distress, extensive urticaria or an intense cardiotoxicity. Due to these signs several physicians abandon of the otherwise hopeful chemotherapy. *Aim:* Having ceased the hypersensitive reaction one could successfully reinduct paclitaxel therapy after a repeated premedication course. *Method:* A slow paclitaxel infusion rate with a 1/20 dose of the original concentration was administered for reinduction therapy when the patient became symptomfree after treatment with steroid and antihistamines. *Result:* Paclitaxel treatment was uneventfully instituted after reinduction as hypersensitivity has not been developed again. *Conclusion:* According to the authors in case of hypersensitive reaction you need not abandon the otherwise effective paclitaxel treatment: it is worthy to institute the reinduction therapy.

Key words: paclitaxel, ovarian cancer, reinduction, hypersensitive reaction

A hám eredetű petefészekrákos betegek kezelésében 1996 óta a paclitaxelt (PTXL) és platina analógot tartalmazó kombináció az első vonalban javasolt adjuváns kemoterápia (2, 9, 12). A PTXL-kezelés leg súlyosabb mellékhatása a hiperszenzitív reakció (HSR), amely beavatkozást igénylő hypotóniát, dyspnoét, légzési elégtelenséget, nagyfokú bőrkiütést jelent, és akár syncopét is okozó cardiotoxicitással is társulhat (15, 17). A HSR miatt a betegek sokszor intenzív osztályra kerülnek, az ijesztő tünetek megszüntetését követően a PTXL-kezeléstől elállnak, így a már előkészített, igen drága kemoterá-

peutikumok is veszendőbe mennek. A 90-es évek közepétől jelentek meg az első olyan közlemények, amelyek arról tudósítottak, hogy szteroiddal, H_1 - és H_2 -receptor-gátlóval, alkalmanként vasopressorral, bronchodilatátorral és oxigénbelélegeztetéssel a PTXL-infúzió által kiváltott HSR sikeresen megszüntethető, majd ezt követően az eredményes reindukciós kezelés is elvégezhető.

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Magyarországon 2001-ig csak 9 nőgyógyászati onkológiai központban finanszírozta a petefészekrák kezelésére a PTXL-kezelést. 2002-től további központokban tervezik e betegségek ún. külön keretes PTXL-kezelését, tehát még több helyen várható e reakció esetleges fellepte. Jelen dolgozatban a HSR kivédését követő első sikeres reindukciós PTXL-kezelésről számolunk be.

Rövidítések: AUC = görbe alatti terület (area under curve); CRB = carboplatin; G = a daganat érettségi foka (grade); H_1 és H_2 = H_1 és H_2 típusú hisztaminreceptor; HSR = hiperszenzitív reakció; PTXL = paclitaxel

A 42 éves beteg más intézményben végzett műtétet követően, III/c, G2 stádiumú petefészekrák miatt, paclitaxel (PTXL) és carboplatin (CRB) tartalmú kombinált adjuváns kemoterápia céljából került 2001 decemberében az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályára felvételre. Az irodalmi ajánlásokkal megegyezően PTXL-t 175 mg/m², a CRB-t pedig AUC 5 dózisban terveztük adagolni. Az AUC (area under curve, görbe alatti terület, mg/ml × min) a kinetikai vizsgálatok során használt fogalom, amely a vizsgált anyag koncentrációjának az idő függvényében történő változását jelzi. Kiszámításához a legegyszerűbben az ún. Calvert-formulát használják: carboplatin dózisa (mg) = AUC × (GFR + 25). A GFR megbecslésére egy – a beteg nemét, korát, súlyát, magasságát és szérumkreatinin-szintjét figyelembe vevő – programot használtunk (Paraplatin Dose Calculator, Cancer Technologies, Tucson, Arizona, 1992), ahol a dózisemelés vizsgálatok alapján javasolt AUC 5 értéket alkalmaztuk (6).

A kemoterápiát megelőzően a beteg az irodalomban ajánlott premedikációt kapta: a kezelés előtt 12 és 6 órával 2 × 100 mg methylprednisolon (Medrol, Pharmacia & Upjohn) tablettát, majd fél órával a kezelés előtt intravénásan 300 mg ranitidint (Zantac, GlaxoSmithKline), 2 mg clemastint (Tavegil, Egis) és 50 mg prednisolont (Di-Adreson F Aquosum, Organon).

A premedikációt követően alacsony (20 csepp/perc) cseppszámmal megindítottuk a PTXL (Taxol, Bristol-Myers Squibb Co.) tartalmú infúziót. Az infúzió a tervezett 175 mg/m² dózisnak megfelelően 0,55 mg/ml PTXL-t tartalmazott. A beteg 2 mg PTXL bejuttatása után hirtelen rosszul lett, majd mintegy 20 másodpercre eszméletét veszítette. A PTXL-infúziót azonnal felfüggesztettük. Miközben a beteg eszméletét mellkasi fájdalom és fulladásérzés közepette spontán visszanyerte, testszerte urticariászerű, apró piros bőrelváltozások jelentek meg. A HSR megszüntetésére azonnal 200 mg prednisolont és 2 mg clemastint adtunk intravénásan, valamint oxigénbelélegeztetést alkalmaztunk. A PTXL tartalmú infúzió helyére 500 ml fiziológiás sóoldatot kötöttünk be. Kb. 3 perc elteltével a fájdalom és fulladásérzés teljesen megszűnt, az EKG, a vérnyomás- és a pulzusértékek eltérést nem mutattak. További egy órán át tartó eseménytelen időszak után, a reindukciós kezelés mellett döntöttünk. Bár a Taxol alkalmazási előírataiban (16) a HSR ellátását követően nem javasolt a kezelés folytatása, az irodalomban már több szerző (8, 10, 14) is beszámolt a sikeres reindukciós kezeléssel. Miután mai tudásunk szerint a paclitaxel-kezelés jelenleg a petefészekrákok leghatékonyabb formája, ezért a fentieket a beteggel megbeszéltük, és írásos beleegyezése után újakezdtük a kezelést.

Megismételtük a kezdeti premedikációt: 300 mg ranitidint, 2 mg clemastint és 50 mg prednisolont adtunk intravénásan. Időközben az eredeti 500 ml (és PTXL-t tartalmazó) oldatból 50 ml-t átfecskendeztünk 450 ml fiziológiás sóoldatba, így az eredetihez képest tizedannyi PTXL-t tartalmazó oldatot nyertünk. Ez utóbbi infúzióval nagyon lassú, 10 csepp/min sebességgel (azaz 0,0275 mg/ml/min PTXL dózissal) megkezdjük az ismételt kezelést. Miután a későbbiekben sem jelentkezett semmiféle káros reakció, 10 percnként fokoztuk az infúzió sebességét (20, 40 illetve 60 csepp/min), azaz a PTXL-t 0,0275 – 0,05 – 0,165 mg/ml dózisokban adtuk. Miután a hígított PTXL infúzió a folyamatos monitorozás közben eseménytelenül lefolyt, visszakötöttük a betegbe az eredeti koncentrációjú oldatot, eleinte 20, majd 40, illetve 60 csepp/min sebességgel. A teljes PTXL-adag bevitelét követően a kiszámított adagú CRB kezelést is sikerült reakciómentesen befejezni.

Sem az újraindítás során, sem az azt követő napon a betegben káros reakció nem jelentkezett, az urticariák eltűntek és a beteg panaszmentesen otthonába távozott. Az eredeti kezelési terv szerint a beteg a 21. nap elteltével megkapta a második ciklus PTXL + CRB kezelést is. Tekintettel az előzetes HSR-re illetve reindukciós kezelésre a PTXL-t ekkor is két részletben adtuk. Az első 500 ml fiziológiás sóoldat a számított PTXL mennyiség egy tizedét tartalmazta. Az infúzió eseménytelen beadását követően a beteg ugyancsak szövődménymentesen megkapta a maradék 9/10 PTXL-t tartalmazó második 500 ml fiziológiás sóoldatot is.

Megbeszélés

Az Országos Onkológiai Intézet Nőgyógyászati Osztályán 1996 óta alkalmazzuk a petefészekrákos betegek gyógyítására a PTXL és CRB kombinációt. Az elmúlt 5 év alatt 148 közül négy betegben alakult ki HSR (2,7%). Három betegben a riasztó tünetek (légszomj, mellkasi fájdalom, a nyelv megduzzadása és elszürkülése, kiütések) megszüntetését követően, a beteg kérésével megegyezően más kemoterápiára kényszerültünk. Jelen dolgozatban a negyedik HSR megszüntetéséről és az azt követő, első sikeres reindukciós kezelésről számolunk be.

A PTXL tartalmú kemoterápia az 1990-es évektől vált a petefészekrákok első vonalban választandó adjuváns kezelésévé (12). Eredményeképpen nőtt a betegek progressziómentes ideje és túlélése is (9). A PTXL-kezelés mellékhatásaként leginkább neutropenia, alopecia, szenzoros neuropathia és főként az alsó végtagokat érintő izomfájdalom jelentkezik (3, 4, 14, 17). A kezelés legsúlyosabb mellékhatásának az akár 5%-ban is megfigyelt hyperszenzitív reakció (HSR) bizonyult (4, 7, 17).

A PTXL beadását néha egy többnyire 1–2 percen belül jelentkező, I. típusú allergiás (hyperszenzitív) reakció, ún. IgE-mediált allergia követi (8, 15, 17). Ilyenkor a hízósejtekből származó mediátorok generalizált felszabadulása szisztémás anaphylaxiát idéz elő, hypotóniával, hörgőgörcsrel, gyomor-bélgörcsrel, angiooedemával (1).

A megfigyelések során kiderült, hogy az allergiás reakciók okozója többnyire a segédanyag (polioxi-etilezett ricinusolaj, Cremofor EL) (17). A kifejlesztett premedikációval (kortikoszteroid, H₁- és H₂-hisztaminreceptor-antagonisták alkalmazásával) a HSR előfordulási gyakorisága nagymértékben csökkent. Esetleges fellépése esetén azonban az ijesztő és súlyos tünetek (mellkasi fájdalom, légzési nehézség, angiooedema, vérnyomásesés, egész testen kialakult urticaria) miatt azok kivédését követően többnyire sem a beteg, sem a kezelőorvos, sem a gyógyszer előállítója nem vállalta a további kezelés kockázatát.

A PTXL klinikai hatékonyságáról szerzett jó tapasztalatok miatt felvetődött annak az igénye, hogy az esetlegesen fellépett HSR ellátását követően újra megpróbálják a PTXL-kezelést. Weiss és mtsai 1990-ben, 7 betegben fellépett HSR megszüntetését követő sikeres reindukcióról tudósítottak (17). Hasonló eredményes kezeléstről számoltak be Peereboom és mtsai is 1993-ban. A HSR öt betegben az első, három betegben pedig a második PTXL kezelés alkalmával jelentkezett, többnyire a kezelés első 10 perce alatt. Szteroid és antihisztamin adását követően friss PTXL-oldatot készítettek, és ennek alkalmazásával sikeres reindukciót végeztek (11).

Laskin és mtsai egy sikertelen reindukciós kísérletről is beszámoltak. A 34 éves betegben a reindukció a HSR megszüntét követő 3. nap elteltével végezték, az eredeti dózis 25%-ával. A reindukció elkezdése után percekben belül a HSR megismétlődött, és ezért a további kezeléstől elálltak. Emlékeztettek arra, hogy a PTXL alkalmazási előírataiban a készítmény előállítója (Bristol-Myers Squibb Co.) súlyos fokú hiperszenzitivitás fellépte esetén nem ajánlotta a kezelés ismételt megpróbálását. Úgy vélik, a reindukciós kezelés csak akkor jöhet szóba, ha a beteg számára már nincs más lehetőség (5). Rowinsky és mtsai szerint a gyártó által javasolt óvintézkedések, illetve a kezelés mellőzésének javaslata a szer korai vizsgálati tapasztalatain alapul. Saját tapasztalatuk alapján a HSR ellátását követően az eredeti dózis 1/10-ével – a Laskin alkalmazta 1/4-del szemben – sikeres lehet a reindukció (14). A Cleveland Clinic Cancer Centerben szerzett tapasztalatokra hivatkozva Markman és mtsai is a reindukció elvégzését javasolják. Véleményük szerint az eredeti PTXL-koncentráció 1/30-ával célszerű a reindukciós kezelést elkezdni, s csak e hígabb infúzió 30 perces eseménytelen alkalmazása után javasolják az eredeti koncentrációjú PTXL-oldat beadását (8).

Olson és mtsai 7 PTXL-kezelés során figyeltek meg HSR-t, amely 2,4–19,2 mg PTXL beadását követően lépett fel. A PTXL-infúzió adását azonnal megszüntették és szteroidot, valamint H_1 és H_2 receptor antagonistát adtak a betegeknek, akik közül egyik intubációra is szorult. Öt betegben 2–5 órával, egy betegben pedig 24 órával a HSR megszüntetését követően, 1–2 mg/óra sebességgel kezdték el a reindukciós kezelést, majd miután kóros reakciót nem észleltek, az infúzió sebességét fokozatosan emelték, és végül valamennyi betegben a kezelést 24 óra alatt sikeresen elvégezték. Egy betegük az első HSR ellátásakor intubálásra szorult és intenzív osztályra került. Állapotának rendezése után megpróbálkoztak a reindukcióval, ám ismételt HSR lépett fel, és a beteg elzárkózott a további próbálkozástól (10). Olson és mtsai további költség-haszon számításokat is végeztek. Adataik szerint egy átlagos kb. 250 mg PTXL tartalmú kezelés ára 1200 \$, amelyhez további, a kezelő intézettől függő 600–1000 \$ hotelszámla is járul. Tovább emeli a költségeket az is, ha a reindukciót több mint 1 nap elteltével, új PTXL-oldattal végzik. Az összeg nagysága is azt igazolja, hogy célszerű és gazdaságos a reindukciós kezelést a HSR megszüntetését követően minél előbb elkezdni.

Nem mindegyik betegben elegendő a sikeres reindukcióhoz a HSR szteroiddal és antihisztaminnal

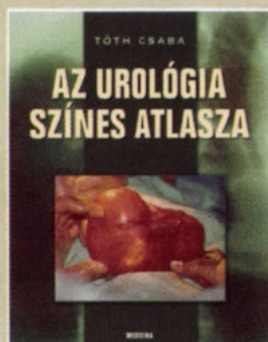
végzett megszüntetése. Markman és mtsai 489 beteg közül 44-ben figyeltek meg HSR-t (9%). A szokásos szteroid és antihisztamin alkalmazása után a betegek többségében (39/44) 30 perccel az allergiás reakció megszüntét követően a PTXL-kezelést sikeresen elvégezték. Öt betegben azonban ismételt HSR alakult ki. Ennek megszüntetését követően, a többi szerzővel ellentétben, Markmanék nem zárkóztak el a további PTXL-kezeléstől, hanem az általuk „deszenzitizálásnak” nevezett eljárást végezték. Ez azt jelentette, hogy a betegek 20 mg dexametasont kaptak, tablettá formájában 36 és 12 órával az újolag megkísérelt PTXL-kezelés előtt, majd 30 perccel a kezelés előtt 20 mg dexametasont, 50 mg diphenhydramint és 20 mg famotidint, intravénásan. Ezután kis sebességgel, 100 ml fiziológiás sóoldatban oldott 2 mg PTXL-t kaptak a betegek. Miután kóros reakció nem jelentkezett, újabb 30 perc alatt további, 10 mg PTXL-t tartalmazó 100 ml fiziológiás sóoldatot infundáltak a betegekbe. Változatlan panaszmentesség alapján a teljes PTXL-dózist tartalmazó 500 ml fiziológiás sóoldatot is sikeresen beadták. Eredményeik alapján az derül ki, hogy még a reindukció eredménytelensége esetén sem szükséges a PTXL-kezelésről teljesen lemondani, hiszen a deszenzitizálás még lehetővé teheti a kezelés elvégzését (8).

IRODALOM: 1. Adelman, D. C., Terr, A.: Allergiás és immunológiai betegségek. In: Korszerű orvosi diagnosztika és terápia. Szerk.: McPhee, T. M., Papadakis, M. A. Melania, Budapest, 1996, 711-717. old. – 2. Berek, J. S.; Bertelsen, K., du Bois, A. és mtsai: Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. Ann. Oncol., 1999, 10 (Suppl. 1.), 87-92. – 3. Bolis, G., Parazzini, F., Scarfone, G. és mtsai: Paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel as second-line therapy for platinum-refractory and -resistant ovarian cancer. Gynecol. Oncol., 1999, 72, 60-64. – 4. DuBois, A., Lück, H. J., Meier, W. és mtsai: Carboplatin plus paclitaxel as first-line chemotherapy in previously untreated advanced ovarian cancer. Semin. Oncol., 1997, 24 (Suppl. 1.), S11-S28. – 5. Laskin, M. S., Lucchesi, K. J., Morgan, M.: Paclitaxel rechallenge failure after a major hypersensitivity reaction. Letter. J. Clin. Oncol., 1993, 11, 2456. – 6. Lehoczky O., Bagaméri A., Udvary J. és mtsai: Kiújult petefészekrákban második vonalú kemoterápiaként alkalmazott paclitaxel kezelés értékelése. Orv. Hetil., 2001, 142, 2299-2301. – 7. Markman, M., Kennedy, A., Webster K. és mtsai: Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of gynecologic malignancies: the Cleveland Clinic experience. Semin. Oncol., 1997, 24 (Suppl. 15), 15-29. – 8. Markman, M., Kennedy, A., Webster, K. és mtsai: Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: Experience of the Gynecologic Oncology Program of the Cleveland Clinic Cancer Center. J. Clin. Oncol., 2000, 18, 102-105. – 9. McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F. és mtsai: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III. and stage IV. ovarian cancer. N. Engl. J. Med., 1996, 334, 1-6. – 10. Olson, J. K., Sood, A. K., Sorosky, J. I. és mtsai: Taxol hypersensitivity: rapid retreatment is safe and cost effective. Gynecol. Oncol., 1998, 68, 25-28. – 11. Peereboom, D. M., Donehower, R. C., Eisenhauer, E. A. és mtsai: Successful re-treatment with Taxol after major hypersensitivity reactions. J. Clin. Oncol., 1993, 11, 885-890. – 12. Piccart, M. J., du Bois, A., Gore, M. E. és mtsai: A new standard of care for treatment of ovarian cancer. Eur. J. Cancer, 2000, 36, 10-12. – 13. Rowinsky, E. K., Cazenave, L. A., Donehower, R. C.: Taxol: a novel investigational antimicrotubule agent. J. Natl. Cancer Inst., 1990, 82, 1247-1259. – 14. Rowinsky, E. K., Donehower, R. C., Peereboom D. M.: Letter. J. Clin. Oncol., 1993, 11, 2456. – 15. Rowinsky, E. K., Donehower, R. C.: Paclitaxel (Taxol). N. Eng. J. Med., 1995, 332, 1004-1014. – 16. Taxol injekció alkalmazási előírát, OGYI-eng.szám: 3334/41/97. – 17. Weiss, R. B., Donehower, R. C., Wiernik, P. H. és mtsai: Hypersensitivity reactions from Taxol. J. Clin. Oncol., 1990, 8, 1263-1268.

(Lehoczky Ottó dr., Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. 1122
e-mail: lehoczky@oncol.hu)

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Tóth Csaba:
Az urológia színes atlasza

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

Formátum: 202 x 226 mm

Terjedelem: 104 oldal

Bolti ár: 2700 Ft

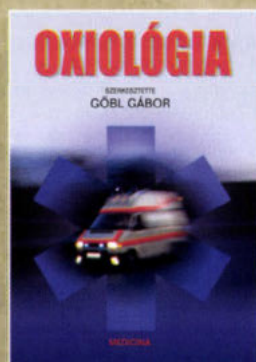
Andreoli, Bennett, Carpenter, Plum
Cecil: A belgyógyászat lényege
A magyar kiadást szerkesztette: Fehér János

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

A „Cecil Essentials of Medicine” tankönyvet a W. B. Saunders Company első ízben 1986-ban adta ki. Az orvostanhallgatóknak szánt, a patinás „Cecil Textbook of Medicine” ismeretanyagán nyugvó, világhírű szakemberek által írt könyv 1997-ben már negyedik kiadásban jelent meg.

Szerkezeti és stílári szempontból minden fejezet egyforma. A fejezetek elején a szerzők áttekintik a biológiai és patofizikai eredményeket; a diagnosztikai és a terápiás tudnivalókat algoritmusokba foglalták. A könyvet elsősorban orvostanhallgatóknak, családorvosi és belgyógyászati szakvizsgára készülő orvosoknak ajánljuk, de minden praktizáló orvos haszonnal forgathatja, ha szeretné felfrissíteni ismereteit vagy megoldandó diagnosztikai-terápiás problémája van.

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



Oxiológia
Szerkesztette: Góbl Gábor

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

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

Megnyújtott intervallumú szülés többes terhességben – esetismertetés és irodalmi áttekintés

Nagy Sándor dr. és Dúcz René dr.

Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Győr
(osztályvezető főorvos: Gardó Sándor dr.)

Bevezetés: A többes terhességek számának emelkedésével nő az anyai és a magzati szövödmények aránya is. Az idő előtti burokrepedés és a következményes koraszülés elsősorban a 24–28. hét között született, rendkívül éretlen, igen kis súlyú koraszülötteknél magas perinatalis morbiditással és mortalitással jár. **Célkitűzés:** A szerzők egy kettős ikerterhes nő esetét ismertetik, akinél az A magzat 17. héten bekövetkezett elvetélését követően, megtartó kezelés után a B magzat a 29. terhességi héten életképes koraszülöttként jött a világra. **Módszer:** Az esetismertetést követő irodalmi áttekintés alapján a szerzők összefoglalják a többes terhességekben a szülés mesterséges késleltetésének lehetőségeit és kezelési elveit. **Eredmények:** Megállapítják, hogy a tocolysis, az antibiotikum- és a szteroidprofilaxis ésszerű alkalmazásával a méhen belül maradt magzat vagy magzatok életkilátásai javíthatók. **Következtetés:** Válogatott esetekben az A magzat világrajövetele után a B, illetve a többi magzat megszületésének mesterséges késleltetése eredményes lehet. Erre megfelelő szakmai feltételekkel rendelkező intézetekben, a házaspár egyetértésével lehet vállalkozni.

Kulcsszavak: többes terhesség, késleltetett intervallumú szülés, tocolysis, antepartum szteroidprofilaxis, antibiotikum-profilaxis

Delayed interval delivery in multiple pregnancies – case report and review of the literature. *Introduction:* The incidence of multiple pregnancies is increasing with concomitant increased risk in maternal and fetal complications. Premature rupture of membranes and consecutive premature delivery, especially that of immature babies with very low birth weight is accompanied by a high rate of perinatal morbidity and mortality. *Objectives:* This is a case report of a mother with twin pregnancy, who aborted the first fetus at 17 weeks and successfully delivered the second one at 29 weeks of gestation with an interval of 84 days following conservative treatment. *Methods:* Review of the literature reports the possibilities of the management of delayed interval delivery. *Results:* The authors conclude that by the use of tocolysis, antepartum steroid-, and antibiotic prophylaxis the life-expectancy of the retained fetus can be improved. *Conclusion:* After the birth of the first fetus delayed delivery in multiple pregnancies can be successful in selected cases. They advocate it only in well prepared perinatal centers for physically and psychologically balanced patients, who are well informed about the risks and benefits of this trial.

Key words: multiple pregnancies, delayed interval delivery, tocolysis, antepartum steroid prophylaxis, antibiotic prophylaxis

Az elmúlt évtizedek során az ikerterhességek aránya jelentősen megnövekedett. Ez elsősorban az ovulatioindukciós kezelések, az asszisztált reprodukciós technikák széleskörű elterjedésével és a magasabb szülői életkorban történő gyermekvállalással magyarázható.

Többes terhességekben mind az anyai, mind a magzati szövödmények száma magasabb, ezek leggyakrabban az idő előtti burokrepedés és a következményes koraszülés miatt alakulnak ki. Az irodalomban több szerző számolt be arról, hogy az A magzat világrajövetelét követően a méhen belül maradt magzat vagy magzatok megszületését mesterségesen késleltették (1. táblázat). Az ilyen esetekben a kezelés nem egységes elvek szerint történik. Különösen nehéz kérdés, hogy az A magzatnak 24. terhességi hét előtt lezajlott vetélése után érdemes-e, s ha igen, ak-

kor milyen módon lehet megkísérelni a másik vagy a többi magzat méhen belül tartását.

Közleményünkben egy kettős ikerterhes esetét ismertetjük, akinél az A magzat 17. héten bekövetkezett elvetélését követően a B magzatnál a 29. héten életképes koraszülöttest eredményező szülés zajlott le.

1. táblázat: Késleltetett szüléssel befejeződött többes terhességek kimenetele (összesített irodalmi adatok)

Iker- terhesség	Terhességek száma	Magzatok száma	Életben maradt újszülöttek száma
Kettős	71	142	71
Hármas	19	57	27
Négyes	2	8	7
Ötös	1	5	–
Összesen	93	214	105

A másodszor terhes, másodszor szülő, előzetesen császármetszéssel átesett nő spontán fogant ikerterhességének 17. hetében, idő előtti burokrepedés miatt került felvételre osztályunkra. Az elvégzett ultrahangvizsgálat az A magzat intrauterin elhalását igazolta. Az elválasztó burok vastagsága és a lepény magzati felszínéről való kiindulásának képe alapján (λ -jel) ultrahangvizsgálattal monoplacentaris, dichorialis, diamnialis ikerterhességet állapítottunk meg. A terhes láztalan volt, a laboratóriumi vizsgálatok (fvs: 9000 G/l, CRP: 7 mg/l) az infekciót kizárták. Oxytocinos vetélésindukciót követően életjelenséget nem mutató 280 g súlyú fiú magzat jött a világra. Ezt követően a fájástevékenység az oxytocinos infúzió ellenére renyhült, majd teljesen megszűnt, ezért felajánlottuk a vetélésindukció folytatásának felfüggesztését, amit a terhes részletes felvilágosítást követően elfogadott. Vértést, lepényleválásra utaló jelet nem észleltünk. A köldökzsinórt magasan a belső méhszáj szintjében lekötöttük, a hüvelyt Braunolos oldattal átöblítettük, majd várakozó álláspontra helyezkedtünk.

Az infekció kizárása után napi 6×10 mg ritodrinum chloratum (Pre-par) adásával tocolyist, majd 1,5 g/nap ampicillin-sulbactammal (Unasyn) antibioticum-profilaxist végeztünk 5 napon át. A következő hetekben egy rövid ideig tartó, pecsételő vérzés jelentkezett renyhe contractiók kíséretében, ami az alkalmazott magnéziumszulfát (500 ml Salina infúzióban 4 g $MgSO_4/2$ óra) és Pre-par kezelés hatására megszűnt. A kialakult secunder anaemiát 4 E vvt-massza transzfúziójával rendeztük. Folyamatos fehérvérsejtszám-ellenőrzést, hőmérőzést végeztünk, a vetélést követő 12 hét során intrauterin infekcióra utaló jelet nem észleltünk. A sorozatos ultrahangvizsgálatok a B magzat megfelelő növekedését igazolták, a magzatvíz mennyisége minden alkalommal átlagos volt.

A 29. terhességi héten idő előtti burokrepedés történt, amelynek során meconiumos magzatvíz ürült, majd contractiók kezdődtek. A magzati CTG-monitorozás során egy variabilis deceleratio jelentkezett. Tekintettel az előzményben szereplő császármetszésre és a fenyegető intrauterin asphyxia jeleire császármetszést végeztünk. Az élő, 1250 g súlyú fiú magzat jó általános állapotban született (Apgar: 5/7), légzés- vagy keringéstámogatásra nem szorult. Szomatikus és neurológiai fejlődése a koraszülött utógondozás adatai szerint zavartalan, 18 hónap elteltével jelenleg is egészséges.

Többes terhességben bekövetkező idő előtti burokrepedés után az esetek többségében spontán fájástevékenység indul, amelynek hatására a két vagy több magzat közel azonos időben világra jön. Előfordulhat, hogy az A magzat megszületését követően a méhtevékenység leáll. Az általános szakmai gyakorlat ilyen esetekben a fertőzés veszélye miatt a szülés/vetélés befejezése, különösen azokban az esetekben, amelyekben az A magzat megszületése a 24. terhességi hét előtt történik.

Többes terhességben előfordulhat, hogy a két magzat megszületése között napok, vagy hetek telnek el. Az első ilyen jellegű közlés Carsontól (7) 1880-ból származik, akinek esetében a két magzat megszületése között 44 nap telt el. Az irodalmat áttekintve összesen 93 hasonló közlést találtunk, ezek közül 71 kettős, 19 hármas, 2 négyes, és 1 ötös ikerterhesség volt (1. táblázat). A magzatok megszületése között eltelt időtartam 3–131 nap, átlagosan 39,3 nap volt. Öt esetben az ikrek két külön uterusfélben (uterus didelphys) fejlődtek, míg a többi esetben egy méhürben alakult ki az ikerterhesség. 1980-ig 9 közlés látott napvilágot szüléskésleltetésről spontán fogant kettős, illetve hármas ikerterhességben (2. táblázat). A 80-as évektől az asszisztált reprodukciós technikák alkalmazásával a többes terhességek száma ugrásszerűen megnőtt, ezáltal megszorodtak a késleltetéssel kapcsolatos közlemények is (3. és 4. táblázat). A szerzők többsége csupán a sikerekről számolt be, néhányan azonban a sikertelen próbálkozásokat is ismertették (5. táblázat).

A kezelésre alkalmas terhesek kiválasztási kritériumait Kalchbrenner és mtsai (14) 1994-ben egy klinikai tanulmányban foglalták össze:

1. olyan többes terhesség, amelyben az első magzat a 18–28. terhességi hét között született meg,
2. elválasztó burok látható az első és a többi magzat vagy magzatok között,
3. a méhen belül maradt petezsák vagy petezsákok épek, a burok nem repedt meg,
4. nincs magzati distressz, nincs lepényleválásra, intraamniális infekcióra utaló jel, a szülésbefejezés anyai vagy magzati javallata nem áll fenn.

2. táblázat: Késleltetett szülés kettős ikerterhességekben 1980 előtt

Szerző	Magzatok száma	Késleltetés időtartama (nap)	Terhesség kora (A/B) (hét)	Magzatok sorsa	Tocolysis	Cerclage	Antibiotikum	Szteroid
Carson (1880)	kettő	44	?	H/E	–	–	–	–
Jahneiss (1922)	kettő	10	?	E/E	–	–	–	–
Williams (1953)	kettő	56	32/40	E/E	–	–	+	–
Dorgan (1956)	kettő	21	31/34	E/E	–	–	+	–
Abrams (1957)	kettő	35	23/28	H/E	–	–	+	–
Drucker (1960)	kettő	65	17/26?	H/E	–	–	+	–
Eicher (1970)	kettő	72	25/35	H/E	–	–	+	–
Eichert (1971)	kettő	11	35/36 + 4 nap	E/E	–	–	+	+
Thomsen (1978)	kettő	24	27/31	H/E	+	+	+	+

dőlt betű: uterus didelphys
H = halott; E = élő

3. táblázat: Késleltetett szülés kettős ikerterhességekben 1980 után

Szerző	Magzatok száma	Késleltetés időtartama (nap)	Terhesség kora (A/B/C) (hét)	Magzatok sorsa	Tocolysis	Cerclage	Anti-biotikum	Szteroid
Granitzka (1981)								
1. eset	kettő	25	27/31	H/E	+	+	+	—
2. eset	kettő	26	32/36	IUH/E	+	+	+	—
Conrad (1982)	kettő	14	30/32	H/E	+	+	+	+
Woolfson (1983)	kettő	54	25/32	H/E	—	—	+	?
Sakala (1987)	kettő	23	20/23	H/E	+	—	+	—
Feichtinger (1989)	kettő	84	21/33	H/E	+	+	+	+
Jensen (1991)	kettő	98	23/37	H/E	+	—	+	—
Long (1991)								
1. eset	kettő	21	23 + 4/26 + 5 nap	H/E	+	—	+	—
2. eset	kettő	7	24 + 1/25 + 1 nap	H/E	+	—	+	—
3. eset	kettő	15	29 + 5/32	H/E	+	—	—	+
4. eset	kettő	15	25–6/28	H/E	—	—	+	—
Boehm (1992)								
1. eset	kettő	27	23 – 5/27 + 5 nap	H/E	+	+	+	—
2. eset	kettő	16	24/26	H/E	+	+	+	—
3. eset	kettő	61	22–9/32	H/E	+	+	+	+
Wittmann (1992)								
1. eset	kettő	51	18/26	H/E	+	+	—	—
2. eset	kettő	97	20/33	H/E	+	—	+	—
3. eset	kettő	41	24/31	H/E	+	—	+	+
4. eset	kettő	143	19/39	H/E	+	+	+	—
Arias (1994)								
1. eset	kettő	28	23/27	H/E	+	+	+	—
2. eset	kettő	42	18/24	H/E	+	+	+	—
3. eset	kettő	119	18/35	H/E	+	+	+	—
4. eset	kettő	114	22/38	H/E	+	+	+	—
5. eset	kettő	5	24/24 + 5 nap	E/E	+	+	+	—
Paine (1994)								
1. eset	kettő	12	28 + 6/30 + 4 nap	E/E	+	+	+	+
2. eset	kettő	17	26/28 + 3 nap	H/E	+	+	+	—
deJong (1995)	kettő	73	26/28 + 3 nap	H/E	+	—	+	+
Kurzel (1995)	kettő	35	20 + 6/25 + 6 nap	H/E	+	+	+	—
Minakami (1995)								
1. eset	kettő	17	24/26 + 3 nap	H/E	+	+	+	—
2. eset	kettő	35	26/31	E/E	+	+	+	—
Abboud (1997)	kettő	67	17 + 4/27 + 2 nap	H/E	+	+	+	—
Beinder (1997)	kettő	71	24 + 4/34 + 5 nap	E/E	+	+	+	—
Kalchbrenner (1998)								
1. eset	kettő	28	23 + 1/27 + 1 nap	H/E	+	+	+	+
2. eset	kettő	7	24 + 4/25 + 4 nap	E/E	+	+	+	+
3. eset	kettő	6	24 + 4/25 + 1 nap	E/E	+	+	+	+
4. eset	kettő	85	24 + 5/37 + 6 nap	E/E	+	+	+	+
5. eset	kettő	42	24/30	E/E	+	+	+	+
Porreco (1998)								
1. eset	kettő	12	19 + 3/21 + 1 nap	?	+	+	+	—
2. eset	kettő	50	19 + 3/26 + 4 nap	?	+	+	+	—
3. eset	kettő	49	24/31	?	+	+	+	—
4. eset	kettő	61	24 + 1/32 + 6 nap	?	+	+	+	—
5. eset	kettő	7	27 + 6/28 + 6 nap	?	+	+	+	—
6. eset	kettő	76	23/33 + 6 nap	?	+	+	+	—
Watson (1998)	kettő	88	23 + 6/36 nap	E/E	+	—	+	—
Bollen (2000)	kettő	35	22 + 1/27 + 1 nap	H/E	+	—	+	+
Song (2000)								
1. eset 2. eset	kettő	42	27 + 6/33 + 6 nap	H/E	+	—	+	+
	kettő	58	24 + 6/33 + 1 nap	H/E	+	—	+	—
Platt (2001)	kettő	50	17 + 6/25 nap	H/E	—	+	+	+

H = halott; E = élő; IUH = intrauterin elhalt

Esetünkben a vetélés a 17. héten zajlott, az elvetélt magzat elhalása a méhen belül következett be. Több szerző is beszámolt olyan sikeresen késleltetett szülésről, amelyet a 18. hétnél korábban lezajlott vetélés előzött meg (1, 3, 10, 17).

A terhesség pontos nagyságának, a magzatok számának megállapítása, valamint a placentatio, a chorionicitás és a magzatok állapotának megítélése cél-

jából részletes ultrahangvizsgálatot kell végezni. Az első magzat megszületése után, amennyiben a méhen belül maradt magzat, vagy magzatok burka ép, infekció, lepenyleválás vagy magzati distressz állapota nem áll fenn, a megtartó kezelés szoros observatio mellett megkísérélhető. Ehhez természetesen a szülők részletes felvilágosítása és beleegyezési nyilatkozata szükséges.

4. táblázat: Késleltetett szülés többes ikerterhességekben

Szerző	Magzatok száma	Késleltetés időtartama (nap)	Terhesség kora (A/B/C) (hét)	Magzatok sorsa	Tocolysis	Cerclage	Anti-biotikum	Szteroid
Ulmoller (1922)	három	4	?	E/E/IUH	-	-	-	-
Mashiach (1981)	három	72	27/27/37	H/H/E	+	-	-	-
Banchi (1984)	három	131	16/35/35	H/E/E	+	+	-	+
Simpson (1984)	három	99	23/37/37	H/H/E	+	+	+	-
Sakala (1987)	három	74	17/27/27	H/E/E	+	-	-	-
Tacchi (1987)	három	63	19/28/28	H/E/E	+	+	+	-
Cardwell (1988)	három	5/16	23 + 6/24 + 3/26 + 1 nap	H/H/E	+	+	+	-
Schaal (1989)	három	23	23/26/26	H/H/E	+	+	+	-
van Heusden (1990)	három	49	20/27	H/E/E	+	+	+	-
Poeschmann (1992)	három	9	24 + 5/26/26	H/E/E	+	-	+	+
Chavkin (1994)	három	84	19 - 31	H/E/E	-	-	-	-
Ziegler (1996)	három	46	24 + 4/31 + 1 nap	H/E/E	+	-	+	+
Kalchbrenner (1998)								
1. eset	három	62	18 + 6/26 + 7 nap	H/E/E	+	+	+	+
2. eset	három	3	19/19 + 3 nap	H/H/H	+	+	+	+
Mataliotakis (1998)	három	56	24/32/32	H/E/E	-	-	+	+
Porraco (1998)								
1. eset	három	21	27 + 4/30 + 4 nap	?	+	+	+	-
2. eset	három	3	26 + 5/27 + 1 nap	?	+	+	+	-
3. eset	három	26	21/24 + 5 nap	?	+	+	+	-
Platt (1999)	három	5	21 + 1/21 + 6 nap	H/H/H	-	-	+	-
							?	?
Olatunbosun (1995)	négy	8/9	26 + 5/27 + 6/28	E/E/E/E	+	-	+	+
Rosa (1995)	öt	1/14	19/19/21/21	H/H/H/H/H	-	-	-	-

dölt betű: uterus didelphys

H = halott; E = élő; IUH = intrauterin elhalt

5. táblázat: Sikertelen szüléskésleltetés

Szerző	Magzatok száma	Késleltetés időtartama (nap)	Terhesség kora (A/B/C) (hét)	Magzatok sorsa	Tocolysis	Cerclage	Anti-biotikum	Szteroid
Omsjo (1984)	kettő	35	22/27	H/H	-	-	+	-
Brion (1986)	kettő	66	17/26	H/H	+	-	+	-
Billion (1991)	kettő	11	21/22 - 3	H/H	+	+	+	-
DeJong (1992)	kettő	25	22 + 3 nap/26	H/H	+	-	+	-
Poeschmann (1992)								
1. eset	kettő	5	24/24 + 5 nap	H/H	+	-	+	-
2. eset	kettő	19	21 + 2 nap/25	H/H	-	+	-	-
Arias (1994)								
1. eset	kettő	7	21/22	H/H	+	+	+	-
2. eset	kettő	7	21/22	H/H	+	+	+	-
3. eset	kettő	3	19/19 + 3 nap	H/H	?	?	?	?
Abboud (1997)	kettő	7	19/20 + 3 nap	H/H	+	-	+	-
Platt (1999)	kettő	5	21/21 + 6 nap	H/H	-	-	+	-
Poeschmann (1992)								
1. eset	kettő	5	24/24 + 5 nap	H/H	+	-	+	-
2. eset	kettő	19	22 + 2 nap/25	H/H	-	+	+	-

H = halott

A várakozási és megfigyelési időszak alatt több kezelési lehetőség áll rendelkezésünkre: ágynyugalom, tocolysis, antibiotikum- és szteroidprofilaxis, valamint cerclage kombinált alkalmazásával érhető el eredmény. Jelenleg nincs egységes álláspont azzal kapcsolatban, hogy a szülés késleltetése melyik módszer alkalmazásával eredményesebb, és hogy hogyan javítja hatékonyan a később születendő magzat esélyeit.

A terhes intézeti felvétele szükséges, ez lehetővé teszi a gravida szoros felügyeletét, az ágynyugalom biztosítja a kivizsgálás és a kezelés optimális feltételeit.

A profilaktikus és terápiás tocolysis alkalmazását illetően megoszlanak a vélemények. Abboud (1) irodalmi áttekintése szerint profilaktikus tocolysist 25

terhesből 23-ban (92%) kezdtek el, míg Wittman (24) anyagában 17-ből 9 esetben az első magzat megszületése után a fájástevékenység megszűnt és így nem volt szükség tocolysisre. Tocolysis céljára a legtöbb esetben elegendő a magnézium-szulfát, azonban több intézetben béta-mimeticumot (ritodrin), Ca²⁺-csatorna-blokkolót és nem szteroid gyulladásgátlót alkalmaztak. Az esetek többségében csak akkor indították a kezelést, ha az első magzat megszületését követő 24 óra múlva ismételt contractiók jelentkeztek.

A felszálló infekció megelőzése érdekében a köldökzsinórt magasan, a belső méhszáj szintjében javasolják lekötöni. A hüvelyt fertőtlenítő oldattal tanácsos átöblíteni. Két szerző antisepticus hüvelykúpot

használt erre a célra (11, 20). Az antibiotikumok profilaktikus alkalmazása mellett több érv szól, mivel a burokrepedés hátterében baktériumendotoxinok által kiváltott prosztaglandinfel szabadulás és burokdestructio is állhat, és nagy a hüvely felől a bakteriális invasio veszélye is (2, 15). Az A magzat megszületése után a másik vagy a többi magzat továbbviselése magában hordozza a chorioamnionitis kialakulásának lehetőségét. Ennek időben való kimutatására rendszeres hőmérőzés, fehérvérsejtszám- és CRP-vizsgálat végzendő. Indokolt a cervixváladék bakteriológiai vizsgálata, így az esetleges infekció kialakulása esetén célzott antibiotikum kezelés végezhető. Az intraamniális infekció kizárása érdekében egyesek amniocentesist javasolnak bakteriológiai tenyésztés céljából (6). A hüvelyi vizsgálat az aszcendáló infekció kockázatát növeli, ezért attól célszerű tartózkodni (24). Az ultrahangvizsgálat kielégítő információt szolgáltat a cervix hosszáról és tágasságáról, amennyiben ez nem elegendő, steril tűkörrel történő feltárás segíthet.

A corticosteroidok antenatalis adásának a tüdőkérésére kifejtett jótékony hatása általánosan bizonyított (8), de nem igazolt ez a hatás a 24. terhességi hét előtt, illetve nem egyértelmű többes terhességekben. A szerzők többsége a 24. terhességi hét után a szteroidprofilaxis alkalmazása mellett foglalt állást. Infekció fennállása esetén a szteroid adása kerülendő.

A cerclage alkalmazásával kapcsolatban szintén nem egységesek a vélemények. Néhány szerző azért javasolja, mert szerintük a méhszáj zárása megóvná az ép burkot a hüvelyi baktériumoktól, emellett a beteg mobilizálhatóvá válik (2, 4). *Jenkins és mtsai* (13) összesen 41 esetet ismertetnek, közülük 20 esetben végeztek méhszájzárást, 21-ben nem. A két csoport között nem volt szignifikáns eltérés az eredményes késleltetés időtartamát illetően. *Wittmann* (24) összehasonlításában az átlagos késleltetési idő abban a csoportban, ahol cerclage-t helyeztek fel 68,3 nap volt, míg cerclage nélkül ez az idő 53,9 napnak bizonyult. A két csoport között tehát nem volt értékelhető különbség. Egyes vélemények szerint maga a műtét is fokozhatja az aszcendáló infekció, valamint a burokrepedés kialakulásának kockázatát. *Cardwell* (6) szerint 7 esetből csak egyben alakult ki cerclage után chorioamnionitis. Már fennálló infekció esetén azonban a műtét elvégzése mindenképp ellenjavallt (5, 10, 19).

A véralvadási faktorok vizsgálatára akkor lehet szükség, ha a halott magzat eltávozása előtt hosszabb ideig méhen belül maradt (22): a protrombinidő, aktivált parciális tromboplastinidő, trombocytaszám, kvantitatív FDP- és fibrinogénszint-meghatározás fontos információt adhat az anya és a másik (illetve a többi) magzat veszélyeztetettségét illetően. A halott magzattól és a placentából felszívódó thromboplasticus anyagok felhasználódásos coagulopathiát indukálhatnak.

A szülés befejezési módját illetően az irodalom adatai azt mutatják, hogy a késleltetett szülés a legtöbb esetben vaginalis úton zajlott le, császármetszést csak akkor kellett végezni, ha a magzat méhen belüli állapota, elhelyezkedése, lepenyleválás, vérzés

vagy más anyai veszélyállapot (praeclampsia, láz) azt szükségessé tette.

Az első szülés után az esetek többségében a *placenta* változatlan állapotban a méhen belül maradt, míg másik részük elmeszesedett, thrombotizálódott, illetve autolysist követően a méhürből távozott (19).

A *neonatologyai ellátás* javulása, a lélegeztetés korszerűsödése, a felületaktív anyag felfedezése a kissúlyú koraszülöttek életben maradási esélyeit jelentősen növelte. Az adatokat elemezve látható, hogy 93 elsőszülött közül csak 17 maradt életben, míg a később világra jött másodszülött ikerűjszülöttek száma 214 volt, közülük 105-öt sikerült megmenteni. *Porreco* (18) tanulmányából is kitűnik, hogy a 24. hét előtt született A magzatokat nem sikerült életben tartani, a 24–28. terhességi héten születetteknek már az 50%-a életben maradt. Az A magzatok perinatalis mortalitása összesen 70% volt, míg a B magzatoké 18%-ra csökkent. *Wittman* (24) 21 terhességet elemezve 84%-os túlélésről számolt be a késleltetve született második magzatok esetében. *Kalchbrenner és mtsai* (14) összehasonlították az életben maradt A és B magzatokban kialakult súlyos neonatalis szövődmények előfordulási gyakoriságát: a necrotizáló enterocolitis, perzisztáló ductus arteriosus Botalli, a koraszülöttek retinopathiája és az intraventricularis bevérzés sokkal gyakrabban fordult elő az A magzatok között. Elemzésükből az is kiderül, hogy szignifikáns eltérés van a két csoport között a születési súly, a terhességi kor, az ápolási napok száma, a lélegeztetés időtartama és a újszülötteken elvégzett műtétek száma tekintetében.

A rendellenes, kettőzött méhben (uterus didelphys) kialakult ikerterhesség esetén az idő előtti burokrepedés és a következményes koraszülés más mechanizmus szerint zajlik, mint normális anatómiájú méh esetén. Ennek megfelelően mind a szülés vezetése, mind a másik magzat megmentése érdekében végzett megtartó kezelés más elveket feltételez. A méh tónusa növekedhet, abban is rendszeres fájások alakulhatnak ki. Az egyik uterusban kialakult fájástevékenység hatására az érintett magzat távozik a méhből, ezzel párhuzamosan a másik méh tónusa növekedhet, rendszeres fájások alakulhatnak ki. Előfordul azonban, hogy contractiók kialakulása elmarad. Az ismertetett öt esetben az első magzat hüvelyi úton született meg, ezt követően a lepeny is spontán távozott (7, 9, 12, 16, 23). Amennyiben ez nem következik be, és vérzés lép fel, a lepeny el kell távolítani.

Osszefoglalás és következtetések

Az anya kórházi megfigyelése és ápolása indokolt. A szülés késleltetése csakis megfelelő feltételekkel rendelkező intézetekben kísérelhető meg. Az intézeti megfigyelés a kezelés egész tartamára indokolt.

– Fájástevékenység kialakulása esetén tocolyticus terápia szükséges.

– A köldökzsinór ellátását és hüvelyi dezinficiálást követően antibiotikum-profilaxis végzendő. Int-

rauterin infekció esetén a tenyésztés alapján meghatározott érzékenységeknek megfelelően széles spektrumú antibiotikumot kell választani. Amennyiben az antibiotikum terápia eredménytelen, a terhességet be kell fejezni.

– A *szteroid* tüdőérésre kifejtett pozitív hatása miatt kedvező lehet, ezért adása még a 28. terhességi hét előtt is szóba jöhet.

– *Méhszájzáró műtét*, különösen annak válogatás nélküli végzése nem javasolt, előnyös hatása nem bizonyított. Alkalmazása nem hosszabítja meg a méhen belül eltöltött időt.

A tanulmányok eredményeit elemezve megállapítható, hogy válogatott esetekben az A magzat világrajövele után a B, illetve többi magzatok születésének mesterséges késleltetése megkísérrelhető és eredményes lehet. A tocolysis, az antibiotikum- és szteroid-profilaxis, valamint a cerclage alkalmazásával kapcsolatban multicentrikus vizsgálatok nem születtek, de a rendelkezésünkre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy a kezelési lehetőségek széleskörű kombinációjával a méhen belül maradt magzat vagy magzatok életkilátásai javíthatók.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki Papp Zoltán professzor úrnak, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika igazgatójának a közlemény elkészítésében nyújtott szakmai segítségért.

IRODALOM: Abboud, P., Gallais, A., Janky, E.: Intentional delayed delivery in twin pregnancy. Two additional cases and literature review. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1997, 75, 139-143. – 2. Arias, F.: Delayed delivery of multifetal pregnancies with premature rupture of membranes in the second trimester. Am. J. Obstet. Gynecol., 1994, 170, 1233-1237. – 3. Banchi, M. T.: Triplet pregnancy with second trimester abortion and delivery of twins at 35 weeks' gestation. Obstet. Gynecol., 1984, 64, 728-730. – 4. Boehm, F. H., Lombardi, S. J., Rosemond, R. L.: Immediate cerclage following delivery of one nonviable twin. A report of three cases. J. Reprod. Med., 1992, 37, 986-988. – 5. Brion, L., Alexander, S., Cle-

rox, A.: Fetal ureaplasma infection in second twin born 60 days after delivery of first, in a patient with recurrent spontaneous abortions: A case report. J. Perinat. Med., 1986, 14, 201-204. – 6. Cardwell, M. S., Caple, P., Baker, C. L.: Triplet pregnancy with delivery on three separate days. Obstet. Gynecol., 1988, 71, 448-449. – 7. Carson, J. C. L.: Twins born with an interval of fourty-four days. BMJ, 1880, 1, 242. – 8. Crowley, P.: Promoting pulmonary maturity. In Effective care in pregnancy and childbirth. Szerk.: Chalmers, I., Enkin, M., Keirse, M.J.N.C. Vol.1., Oxford University Press, New York, 1989, 746-764. old. – 9. Dorgan, L.T., Clarke, P.E.: Uterus didelphys with double pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1956, 72, 663-666. – 10. Drucker, P., Finkel, J., Savel, L. E.: Sixty-five days interval between the birth of twins: A case report. Am. J. Obstet. Gynecol., 1960, 80, 761-763. – 11. Feichtinger, W., Breitenacker, G., Fröhlich, H.: Prolongation of pregnancy and survival of twin B after loss of twin A at 21 weeks' gestation. Am. J. Obstet. Gynecol., 1989, 161, 891-893. – 12. Jahnke, R.: Ein Fall von längerer Geburtspause bei Zwillingsgeburt. Zentralbl. Gynäkol., 1922, 30, 1246. – 13. Jenkins, C. B., Ghidini, A., Eglinton, G. S.: Delayed delivery of the second twin: watchful waiting or rescue cerclage? Contemp. Obstet. Gynecol., 1997, 42, 138-147. – 14. Kalchbrenner, M. A., Weisenborn, E. J., Chyu, J. K. és mtsai: Delayed delivery of multiple gestations: Maternal and neonatal outcomes. Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 179, 1145-1149. – 15. Long, M. G., Gibb, D. M. F., Kempley, S. és mtsai: Retention of the second twin: a viable option? Case report. Br. J. Obstet. Gynecol., 1991, 98, 1295-1299. – 16. Mashlach, S., Ben-Rafael, Z., Dor, J. és mtsai: Triplet pregnancy in uterus didelphys with delivery interval of 72 days. Obstet. Gynecol., 1981, 58, 519-521. – 17. Platt, J. S.: Delayed interval delivery military style. Mil. Med., 2001, 166, 278-280. – 18. Porreco, R. P., Sabin, E. D., Heyborne, K. D. és mtsai: Delayed-interval delivery in multifetal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 178, 20-23. – 19. Sakala, E. P., Branson, B.: Prolonged delivery-abortion interval in twin and triplet pregnancies. J. Reprod. Med., 1987, 32, 79-81. – 20. Simpson, C. W., Olatunsun, O. A., Baldwin, V. J.: Delayed interval delivery in triplet pregnancy: report of a single case and review of the literature. Obstet. Gynecol., 1984, 64 (S), 8-11. – 22. Skelly, H., Marivate, M., Norman, R.: Consumptive coagulopathy following fetal death in triplet pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, 142, 595-597. – 23. Williams, B., Cummings, G.: An unusual case of twins: Case report. J. Obstet. Gynecol. Br. Emp., 1953, 60, 319-321. – 24. Wittmann, B. K., Farquharson, D., Wong, G. P. és mtsai: Delayed delivery of second twin: report of four cases and review of the literature. Obstet. Gynecol., 1992, 79, 260-263.

(Nagy Sándor dr., Győr, Pf. 92. 9002)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Török László

A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, diagnosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem pótolhatók.

Hangsúlyt kap az a szemlélet, hogy az a klinikus jár helyes úton, ill. szolgálja legjobban betegei érdekeit, aki ötvözni tudja a bőrtünetekben rejlő nem invazív diagnosztikus lehetőségeket a legújabb eszközös vizsgálatokkal.

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



Rudolph Virchow (1821–1902), a polihisztor*

A modern orvostudománynak nincsen egyetlen olyan területe, amelyben ne támaszkodnának Virchow megállapításaira (1). Nemcsak a humán és állatorvosi makropatológia, kórszövettan, hisztokémia (6, 15, 22, 23), de a fiziológia (3, 10, 14), genetika és molekuláris patológia (35), kardiológia (25), reumatológia (26), onkológia (5, 35) sem képzelhető el időtálló megállapításai és felfedezései nélkül. Kevésbé ismert, hogy az orvostudomány területén kívül, más tudományágakban is maradandót alkotott (2, 9, 11, 12, 13, 15, 19, 20, 21). Életében is elismerték, a megbecsülés jeleként számos megtiszteltetés érte. Európa számos egyeteméhez hasonlóan, a pesti egyetem sem késlekedett az elismeréssel, 1866-ban díszdoktorrá avatta (15). Halálát követően sem szűnt meg a személye felé áradó tisztelet, New York-ban Virchow Társaság működik (13), közleményeit újból publikálják (26). A német posta halálának ötvenedik évfordulóján emlékbélyeggel tiszteltgett a tudós, a szervező, a politikus emlékének (10).

Megalapította 1861-ben a Német Liberális Haladó Pártot, egy évvel később ennek képviselőjeként jutott be a porosz parlamentbe, majd 1880–1893 között a Reichstag tagja lett (1, 19). A liberális gondolkodású Virchow elkeseredett ellenfele volt Bismarcknak, aki egyik összecsapásukat követően párbajra hívta a tudóst (21). A berlini Vízművek nem felelte el, hogy az 1880–1893 között a Reichstag-képviselő Virchow indította el az egységes, modern vízvezeték-építést és csatornázást a német fővárosban.

Virchow a pomerániai Schivelbein városkában, 1821. október 13-án született. A köslini gimnáziumban 1839-ben érettségizett, és ugyanabban az évben a berlini Katonaorvosi Akadémián folytatta tanulmányait. Tanárai közül Johannes Müller az anatómia és Johann L. Schönlein a klinikai orvostudomány professzora gyakorolt rá legnagyobb hatást. A szem reumatikus bántalmairól (*De rheumate praesertium corneae*) szóló doktori értekezését 1843-ban védte meg. A Charitéban „századsebész” beosztást kapott, ám nem annyira a sebészetben, mint Froriep mellett a prosztectúrán tevékenykedett. Egy esztendő múltán magántanárrá és főorvossá nevezték ki. 1844-ben megalapította (és haláláig szerkesztette) az „Archivot”, a világ első és több mint másfél évszázada élő patológiai folyóiratát. Az Archiv feladataként jelölte meg, hogy helyet biztosítson a kutatások három alapformája (1. klinikai megfigyelések, beleértve a kémiai és fizikai vizsgálatokat, 2. állatkísérletek, 3. mikroszkópos vizsgálatokon alapuló pa-

tológia) eredményeinek. Aktív részt vállalt az 1848-as berlini forradalomban, annak leverése után egy időre felfüggesztették állásából. A következő esztendőben meghívták a würzburgi egyetem kórbontani tanszékére. A Würzburgban töltött hét esztendő életének talán legtermékenyebb időszaka, ott dolgozta ki a sejt-kórtan alapjait és jelentette meg 1856-ban „Die Cellularpathologie in ihre Begründung auf physiologischer und pathologischer Gewebelehre” (A sejt-kórtan mint az élet és kórtani szövettan megalapozása) című korszakalkotó művét (34).

Listaszerűen is nehéz felsorolni Virchow más alapvető megállapításait. 1846-ban leírta és máig élő névvel jelölte meg a leukaemiát, elkülönítve azt a septicus leukocytosistól, 1853-ban pedig differenciálta a lienalis (myeloid) és lymphaticus fehérvérűséget. 1847-ben felismerte a visszérgyulladás szerepét a thrombosis és embolia patogenezisében. Rokitsky kríziselmélete szerint a kóros nedvkeveredés okozza a betegségeket. 1846-ban kezdte támadni az ókorból származó nedvkórtan kései teóriáját, mikroszkópos vizsgálatokkal tisztázta a fehérvérsejtek szerepét, az ödéma jelentőségét a gyulladás kialakulásában. Virchow meggyőző érvei hatására maga Rokitsky is elismerte tévedését, visszavonta elméletét. Felismerte a szifilisz lefolyásának három stádiumát (1858), a septicus endocarditis okozta emboliák eredetét és természetét. Foglalkozott az agyvérzés, az emollitio cerebri kialakulásának mechanizmusával, a meningitisek kórtanával, a gerincvelői tumorokkal, felismerte a platybsiát és annak következményeit. A Rokitskyétől eltérő, újfajta, számos előnnyel járó boncolási technikát vezetett be. Felfedezte és elnevezte az amyloidot, kimutatására kémiai reakciót, a jód-kénsav próbát dolgozta ki, és ezzel lerakta az évszázaddal később meginduló szövetvegytan alapjait. Ismertette az arthritis deformans makroszkópos és mikroszkópos képét (1861), az ochronosist (1869), a tüdő és légúti mycosisok különböző formáit (1856), a vérszegénységhez társuló szív- és aorta elváltozásokat (1872), a spina bifida oculatát (1875).

A sejtpusztulásnak két formáját, a necrosist és necrobiosist különítette el (1858). Ez utóbbit a múlt század végén ismét leírták, immáron apoptosist (programozott sejthalál) néven (8). Az 1863–1867 között megjelent háromkötetes Kóros daganatok című könyvében a rákot kötőszöveti eredetűnek mondja, ám nem akadályozta meg, hogy Waldeyer 1872-ben éppen az Archiv hasábjain korrigálja tévedését, tegye közzé a rák hám eredetéről szóló megállapításait. Elsőként vetette fel a terápia patológiáját, 1896-ban számolt be arról, hogy az akkori szo-

* Megemlékezés halálának centenáriumán.

kás szerint az elmebetegek kezelésére használt, fejtetőre felvitt borkősavas kenőcs (Ung. tartari stibii, u. n. Autenrieth-kenőcs) a koponyacsontok necrosisát és következményes csontburjánzást indukál.

Tucatnyi elváltozás, szabály, jelenség őrizi nevét (bár némely esetben elfeledkeztek Virchow prioritásáról, és időközben az újrafelfedező más szerzők nevét kapták). A *Virchow-testeket* ma inkább Hassal-testeknek ismerjük, *Virchow-betegség* helyett leontiasis facieit, craniostenosist mondunk, a *Virchow-oedema* újabb neve Nonne-Milroy-kór, a *Virchow-féle endarteriitisről* kiderült, hogy az az arteriosclerosis obliterans, a *Virchow-granulatiót* (ependyma- és rostos gliasejtekből álló granulatio az agykamrák falában paralysis progressiva esetén) a kései szifilisz szövődmények hiánya miatt feledtük el, a *Virchow-kristályokat* (sárga vagy narancsszínű, tű alakú hematoidin kristályok a székletben) ma már nem keresik a székletben, mert más módon mutatják ki az okkult bélvérzést. Ám most is *Virchow-mirigynek* nevezik a gyomorrák adta nyirokcsomó-metastasiszt a kulcscsonti árokban, *Virchow-sejtként* írják le a lepromatosus leprában megfigyelhető macrophagokat, *Virchow-Robin-űrök* (spatium perivascularis) a liquorfelszívódás legfontosabb anatómiai szubsztrátumai, az amerikai gyermekorvos által 1960-ban ismét megfigyelt madárfejú törpeség *Virchow-Seckel-kór* néven vonult be a szindromatológiába. Napjainkban kevesebbszer nevezik *Virchow-szabálynak* azt a (már alig észlelhető) jelenséget, hogy amely szervben ritkák az elsődleges daganatok, abban gyakoriak az áttétek és vice versa. Az antropológusok *Virchow-vonalként* emlegetik a nasiont és a lambda varratot összekötő egyenest, s ha nem is nevezik nevén, valamennyi biológiával foglalkozó kutató és gyakorló szakember elismeri a *Virchow-féle axiómát*, az „*omnis cellula e cellula*”.

Az 1856-ban megjelent „Cellularpathologie” – nemcsak a korabeli, hanem a mai orvostudomány egyik tartóoszlopa – világszerte ismertté tette a fiatal patológust. Meghívták a berlini egyetem újonnan létesített Pathoanatomia, Általános Pathologia és Terápia tanszékének élére, amelyet élete végéig vezetett. (Nyolcvanegy éves korában elesett, combnyaktörést szenvedett és 1902. szeptember 5-én elhunyt.) Az élettudományokat modern alapokra helyező művében kimondja, hogy az élet önálló egysége a sejt, a sejten kívül nincsen élet, ergo ősnemzés, az 1850-es években divatos és népszerű blastema nem létezik, sejt csak sejtől származhat. „*Ahol sejt keletkezik, ... ott már előbb sejtnek kellett lennie, csakúgy, ahogyan állat csak állattól, növény csak növénytől származhat, ... a sejt nem keletkezikhet bárminemű sejt nélküli anyagból*”. A betegségek színhelyeül is a sejtet tekinti: „*Végül is minden betegség a kisebb-nagyobb mennyiségű vitális elemek (= sejtek) aktív és passzív zavaraira vezethető vissza. A vitális elemek teljesítőképesége molekuláris összetételüktől, tehát tartalmuk fizikai és kémiai minőségétől függ*”. A sejtkórban nem mond ellent sem a modern daganatkeletkezési elképzeléseknek, sem az organellum- (mitochondriopathiák, lysosomarendellenességek stb.) és molekuláris patológiának. A Cellularpathologie-t figyelmesen tanulmányozva, az olvasónak az a gondolata támad, mintha Virchow szándékosan hagyott

volna nyitott területeket, amelyekbe a következő évszázadok újabb ismeretei beilleszthetők.

Életében sokan vitatták megállapításait, gyakran késhegyig menő polémiák résztvevője, ám sohasem vonták kétségbe haladó szellemét, emberi és tudósi nagyságát. Az ideológiához bizonyítékot kreálni kívánó vezető szovjet biológusok Liszenko és Lepešinszkaja vezetésével indítottak hamisított kísérleteken alapuló támadást, elsősorban a virchow-i axióma, az „*omnis cellula e cellula*” ellen. A szovjet körboncnokok moszkvai értekezletén 1950-ben a sejtpatológiát áltudományos, antievolucionista, reakciós tannak deklarálták. Nyilatkozatukat az NDK-ban megjelenő Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie 1951. évi 87. kötete részletesen ismertette. Néhány évvel később visszavonták ugyan a moszkvai állásfoglalást, később beismerték Lepešinszkaja hamisításait, azok szelleme azonban szinte napjainkig kísért. Hazánkban kevés figyelmet keltett a kiváló tudóst lejárítani szándékozó „Haeckel és Virchow. A materializmus és az idealizmus harca a biológiában és orvostudományban” című kiadvány (7), ám egyetemi patológia-tankönyveink mindmáig messze jelentősége alatt emlékeznek meg (ha ugyan egyáltalán megemlítik) Virchowról. A „patológia papájának” művei, elsősorban a Cellularpathologie reneszánszusát élik, újabb német és angol kiadásai látnak napvilágot, a vezető szaklapokban pedig folyamatosan jelennek meg Virchow munkásságát értékelő és továbbfejlesztő tanulmányok (5, 6, 8, 22, 23, 25, 35).

A gümőkóros teheneik szervein kezdte, később az emberi tbc-re (és más sajtosodással járó folyamatokra) is kiterjesztette a caseatio vizsgálatát, végül megállapította, hogy az emberi és állati kórfolyamatok között nincsen elvi különbség. Takonykóros lovak szerveinek mikroszkópos elemzésével írta le az embert is megbetegítő malleust, és sorolta a specifikus gyulladások közé. A trichinellával fertőzött disznóhúst tette felelőssé az emberi borsókakórért. Sürgetésére vezették be 1865-ben Berlinben (és azóta világszerte végzik) a disznóhús trichinella vizsgálatát. Az állatgyógyászatban végzett munkássága elismeréseként 1875-ben a Birodalmi Állategészségügyi Bizottság tagjának választották. Virchow az állatorvostudomány fejlődését is új irányba terelte, alapította meg Karasszon (személyes közlés 2002).

Orvosi munkássága nem korlátozódott a patológia területére. 1848-ban Észak-Szilézia tifuszendemiás területeire küldik, beszámolójában leszögezte, „*A nyomorúság és a járványok ellen csak a forradalom segít*”, teljes és korlátlan demokráciát követel. Würzburgi professzorsága idején publikálta. „Die Noth im Spessart” (Nyomorúság Spessartban) című orvos földrajzi és orvos szociológiai tanulmányát amelynek érdemes egyetlen, ma is helytálló mondatát idézni: „*Műveltség, jólét és szabadság egy nép tartós egészségének kizárólagos biztosítékai*”. Orvostörténeti munkáiban Glisson és Bichat érdemeit méltatta, a lepra történiáját foglalta össze. Az 1856-ban napvilágot látott „Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin”-ben (27) az emberi megismerés, a gyermeklélektan kérdéseit boncolgatta.

Az 1840-es évek végén kezdett el a koponya fejlődésével és fejlődési rendellenességeivel foglalkozni, s ezekről a megfigyeléseiről terjedelmes monográfiában számolt be (28). Munkája elsősorban az antropológusok körében keltett nagy visszhangot, eredményeire mint „Virchow-törvényre” hivatkoztak pár év elteltével. A gyermekcipőben járó embertant segítette azzal is, hogy megszerkesztette az első koponyakörzöt, majd az 1882-es frankfurti Nemzetközi Antropológiai Kongresszuson elfogadtatta a standard mérésekhez máig használt koponyabeállítási helyzetet, a „frankfurti síkot”. Antropológiai munkásságából kiemelkedőek a koponyaalkatra, aszimmetriájára vonatkozó megfigyelései. A koponyatorzítás Virchowot is foglalkoztatta, és megállapításait 1892-ben újabb könyvben foglalta össze (31). A torzításnak négy fő típusát különítette el – s bár akadt aki tizenhat alakot vélt felismerni –, kisebb módosításokkal ma is az általa meghatározott négyféle módszert és formát tartja helyesnek a kutatók többsége. Az embertan és etnográfia határterületére térve, kutatta a tetoválást, az európai őskor kannibalizmusát, a kremáció utáni csontmaradványokat, az óceániai koponyamaszkokat és a koponyaserlegek készítésének lehetőségét (29, 30). Élete alkonyán a kínai nők deformált (elkötött) lábának csontelváltozásait elemezte (17) röntgenképek alapján (amint maga is megemlíti, előben sohasem látott ilyen önröntő rendellenességet).

Az 1860-as évektől nemcsak a paleoantropológiai vizsgálatokba kapcsolódott be, hanem az ásatag csontokon található kóros eltéréseket is leírta. Németországi leleten a fibula és talus exostosisát, perui ősiandian koponyán a hallójárat osteomáját, patagóniai koponya szimmetrikus osteoporosisát (mai nevén osteoporosis hyperostotica), rossz helyzetben gyógyult felkarcsonttörést, rachitist, arthritis deformanst diagnosztizált (9). Régészeti csontleleteken elsőként ismerte fel a hydrocephalust, a leprát és a szifilisz. Több mint három évtizeden át szinte egy személyben volt a világ őskörtanásza, valamennyi földrészről neki küldték véleményezésre a szokatlan, megmagyarázhatatlan csontleleteket. Mellőzve ezek felsorolását, csak egyetlen hazánkfiát, Szombathy Jánost említem meg, aki Új-Zélandról egy miori mandibulát juttatott el Berlinbe, és Virchow az incisorok duplikációját állapította meg azon.

Nemcsak emberi, hanem állati csontokat is vizsgált (24), több közleményében ismertette a barlangi medve és barlangi oroszlán betegségeit, cariest, osteomyelitist, és a medvecsontokon talált spondylitis deformanst, amit Höhlengicht-nek (barlangi kösvény) nevezett (33).

A francia földön előkerült lékelt koponyákról előbb Pruniéres, majd nyomában a sebész-antropológus Broca is azt állították, hogy amulettnyerés céljából készült a kerek, vagy ovális trepanáció. Virchow szakszerűen véleményezte, sebészi beavatkozás eredményének tekintette a prehisztorikus leleteket, s végül sikerült elismertetnie a világ antropológusaival, hogy valódi, gyógyító célú beavatkozás volt a koponyalékelés, nemcsak a kőkorban, hanem az azon a szinten élő természeti népek körében is (29).

A régész-művészettörténész Palokowskyval együtt a dél-amerikai mochica agyagszobrocskákon ábrázolt kóros elváltozásokat elemezte, és ezzel új, a művészi alkotások paleopatológiai értékelésével foglalkozó, és ma már széles körben alkalmazott tudományt teremtettek meg (18). Meleg barátság fűzte Schliemannhoz, akivel közösen ásattak 1870–1878 között Trójában. A feltárt kincseket (4, 14) együtt értékelték és publikálták, később rávette barátját, hogy korábbi szándékával szemben, a felbecsülhetetlen értékű leleteket ne Pétervárnak, hanem Berlinnek adományozza. Virchow harcolta ki a berlini Néprajzi Múzeum megalapítását 1888-ban.

Munkásságának több magyar vonatkozása is van. Nemcsak a közismert microcephal gyermek (Dobos Jancsika) vizsgálata, hanem kevésbé tudott régészeti kapcsolatok is. Wosinszky Mór apátplébános 1882-ben kezdte meg a Lengyel község (Tolna megye) határában talált őskori telep ásatását. Az egyik gyermekkoponyán trepanációt vélt felismerni, s miután Török Aurél (a budapesti Egyetem antropológus professzora) elutasította ezt a lehetőséget, Wosinszky Virchowhoz fordult. Pár évvel később Virchow meg is látogatta a plébánost, és négy teljes, valamint tíz töredékes koponyát vizsgált (2). A Lengyelben tett megfigyeléseiről húsz oldalas cikkben számolt be 1890-ben (32). A tolnai községben kötött barátságot és folytatott évekig tartó levelezést gróf Apponyi Sándorral.

Virchow a recens patológiában kiváló kórszövet-tanász, ezért is feltűnő, hogy sem ásatag csontokon, sem múmiaszöveteken nem végzett mikroszkópos megfigyeléseket. Természetes, néha tévedett is. Dubois jávai ősember leletét óriásra nőtt gibbonnak tartotta. A Pithecanthropus erectus combcsontján talált exostosisról úgy vélekedett, hogy az mozgásképtelenséget eredményezett. Tévedését akkor korrigálta, amikor Schwalbe a strassburgi anatómiai intézetben egy táncosnő hasonló csontkinövésait találta, s a tanár özvegye szerint az elhunyt nem is tudott elváltozásáról, az nem akadályozta mozgásában és hivatását haláláig gyakorolta. Az első neandervölgyi leletet nem jégkori ősembernek, hanem „köszvényes aggyastyánnak” vélte. Apja tévedését fia, Hans Virchow őslénykutató korrigálta 1916-ban.

A Charité híres Patológiai Múzeumát – amely a maga nemében egyedülálló a világon –, Virchow építtette. Az 1899-ben elkészült múzeumban külön részleget nyitott meg az antropológiai és paleopatológiai gyűjteménynek (16).

Virchow nemcsak a „patológia pápája” – amint egybehangzóan nevezik magyar és amerikai méltatója (15, 23) –, hanem egy sor más tudományban, az anatómiában, paleopatológiában, állatorvostanban, fejlődésben, őslénytanban, néprajzban, régészetben, művészettörténetben stb. is maradandót alkotott. A magyar orvostársadalom – az 1950-es, 1960-as években történt lejárattási kísérletek ellenére –, tiszteli és becsüli, bár nem kellően ismeri a legnagyobb patológust. Úgy vélem, hogy halálának centenáriumán fel kell elevenítenünk – legalább nagy vonalaiban – kórbonctani és patológián kívüli szerteágazó munkásságát.

IRODALOM: 1. *Ackerknecht, E. H.*: Rudolf Virchow. Arzt, Politiker, Anthropologe. Stuttgart, Ferdinand Enke, 1957. – 2. *Bartucz, L.*: Palaeopathologia III. A praeistorikus trepanáció és orvostörténeti vonatkozású sírleletek. Medicina, Budapest, 1966. – 3. *Birtalan, Gy.*: Fontos virchow állásfoglalások az Archivban. Orv. Hetil., 137, 2982-2984. – 4. *Ceram, C. W.*: A régészet regénye. Gondolat, Budapest, 1975. – 5. *David, H.*: Rudolf Virchow and moderne aspects of tumor pathology. Path. Res. Pract., 1988, 183, 356-364. – 6. *David, H.*: Das Konzept der „Organellopathien“ Bestandteil einer moderner Zellulärpathologie. Zentralbl. allg. Pathol. 1990, 136, 15-32. – 7. *Farkas, L.*: Haeckel és Virchow. A materializmus és az idealizmus harca a biológiában és orvostudományban. Medicina, Budapest, 1961. – 8. *Gerschenson, L. E., Geske, F. J.*: Virchow and apoptosis. Am. J. Pathol., 2001, 158, 1543-1546. – 9. *Grimm, H.*: Rudolf Virchow, a famous pathologist not interested in paleopathology? J. Paleopathol., 1990, 3, 119-126. – 10. *Haas, L. F.*: Rudolph, Ludwig, Carl Virchow (1821-1902). J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1996, 61, 578. – 11. *Huzella, T.*: Általános biológia. Az orvostudomány alapjai az élettudományban. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest, 1938. – 12. *Hoepke, H.*: Jacob Henle und Rudolph Virchow. Med. Monatschr., 1975, 29, 310-316. – 13. *Jacobson, H. G.*: Second introduction of the Rudolph Virchow lecturer. Proc. R. Virchow Med. Soc. City N. Y. (1966) 25, 88-92. – 14. *James, T.*: Rudolph Virchow and Heinrich Schliemann. An essay on the friendship of two great men. S. Afr. Med. J., 1979, 56, 111-114. – 15. *Karasszon, D.*: A concise history of veterinary medicine. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1988. – 16. *Krietsch, P.*: Zur Geschichte des Pathologischen Museums der Charité, Berlin. Zentralbl. allg. Pathol., 1986, 131, 145-152. – 17. *Levy, H. S.*: Chinese footbinding. The history of a curious erotic custom. Neville Spelman LTD, London, 1966. – 18. *Polakowsky, G.*: Virchow, R.: Discussion über präkolumbischen Aussatz und verstümmelte Thonfiguren. Verh. Berl. Ges. Anthropol. Ethnol. Ur-

geschichte, 1897, 72, 612-654. – 19. Real Lexikon der Medizin und ihre Grenzgebiete. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1977. – 20. *Regöly-Mérei, Gy.*: Palaeopathologia II. Az ősemberi és későbbi emberi maradványok rendszeres körbonctana. Medicina, Budapest, 1962. – 21. *Schott, H.*: A medicina krónikája. Officina Nova, Budapest, 1995. – 22. *Shapiro, S. I.*: The pope of pathology: Rudolph Virchow, Eye, Ear, Nose, Throat, 1973, 52, 456-461. – 23. *Sipe, J. D., Cohen, A. S.*: Review: History of amyloid fibril. J. Struct. Biol., 2000, 130, 88-98. – 24. *Tasnádi-Kubacska, A.*: Palaeopathologia I. Az ősszállatok pathológiája. Medicina, Budapest, 1960. – 25. *Ventura, H. O.*: Profiles in cardiology. Rudolph Virchow and cellular pathology. Clin. Cardiology, 2000, 23, 550-552. – 26. *Virchow, R. L.*: Rudolph Virchow on ochronosis. 1866. Arthritis & Rheum., 1966, 9, 66-71. – 27. *Virchow, R.*: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. August Hirschfeld Verl., Berlin, 1856. – 28. *Virchow, R.*: Untersuchung über den Entwicklung des Schädesgrundes im gesunden und krankhaften Zustanden und über denselben auf Schädelform, Gesichtsbildung un Gehirn. August Hirschwald Verl., Berlin, 1857. – 29. *Virchow, R.*: Über träpanierte Schädel von Gebiechenstein. Verh. Berl. Ges. Anthropol. Ethnol. Urgeschichte, 1878, 53, 4-69. – 30. *Virchow, R.*: Europäischen Tätovierung. Ztschr. Ethnologie, 1887, 20, 328-331. – 31. *Virchow, R.*: Crania ethnica americana. August Hirschwald Verl., Berlin, 1892. – 32. *Virchow, R.*: Excursion nach Lengyel. Verh. Berl. Ges. Anthropol. Ethnol. Urgeschichte, 1890, 65, 97-118. – 33. *Virchow, R.*: Knochen von Höhlenbären mit krankhafter Veränderungen. Ztschr. Ethnol, 1895, 27, 706-731. – 34. *Virchow, R.*: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. August Hirschwald Verl., Berlin, 1856. – 35. *Wagner, R. P.*: Rudolph Virchow and the genetic basis of somatic ecology. Genetics, 1999, 151, 917-920.

Józsa László dr.

100 éve született Babics Antal professzor



1. ábra: Babics Antal dr.

Babics Antal 1902. augusztus 4-én született Veszprém megyében Lovászpatonán, a falusi pékmester nyolcadik gyermekeként. A győri Bencés Gimnáziumban jeles eredménnyel érettségizett. Már középiskolás korában elhatározta, hogy mindenféleképpen orvos lesz. Ideálja a falusi körzeti orvos volt.

Egyetemre történő felvétele után családi segítséggel a Ráday utcai Szent Imre Kollégiumban lakott. Amikor megszerezte általános orvosi diplomáját, testvérbátyja segítségével, aki Kaposvárott volt katolikus pap, externistaként a kaposvári kórházba került. Rövid ideig a honvédségnél is dolgozott civil orvosként.

Mint fiatal orvos, eszményképet keresett, és ez az eszményképesítés irányította figyelmét Illyés Géza professzorra, akinek urológiai előadásait medikusként hallgatta. Azon töprengett, hogyan dolgozhatna mellette. 1929 áprilisában Budapestre utazott egy kedves ismerőse ajánló névjegyével, bekopogott Illyés Géza professzor Pajor Szanatóriumában lévő magánrendelőjébe. Átnyújtotta ismerőse névjegyét, és Illyés professzor arra a kérdésre mi a közelebbi célja, Babics Antal azt válaszolta: tanulni szeretne. Október 1-jén Illyés professzor felvette externistáinak a Rókus Kórházba.

1929-ben a Szent Imre Kollégiumba került kollégiumi orvosnak, és innen járt be az Urológiai Klinikára, majd 1930 őszén díjtalan gyakornoki kinevezést kapott. 1935-ben díjas tanársegéd lett az Urológiai Klinikán. 1936 szeptemberétől egyéves ösztöndíjat kapott Berlinbe a Kollégium Hungaricumába, ahonnan 1937 végén érkezett haza. 1938 januárjában lett a klinika adjunktusa. 1940-ben, 38 évesen magántanári címet kapott. Illyés professzor 1941-ben ment nyugdíjba. 1943 novemberéig Babics Antal lett a klinika megbízott vezetője. 1943-ban, bár Illyés Babics professzort szeretete volna utódjául a klinika igazgató-professzori állására, azonban Minder Gyula nyert kinevezést. Minder professzor 1944 augusztusában elhagyta az országot.

1943 februárjában Babics Antalt tartalékos századosként helyezték a 10. Helyőrségi Kórház Urológiai Osztályára, mint osztályvezetőt. Délelőtt a katonakórházban dolgozott, délután a Fásor Szanatóriumban rendelt, illetve operált. Minder professzor kinevezésekor elhagyta az Urológiai Klinikát, és Ádám professzor Sebészeti Klinikáján kapott egy fizetés nélküli klinikusi állást.

Babics professzort 1946. február 6-ával nevezték ki a budapesti Urológiai Klinika igazgató tanárává. A háború okozta sérülések a klinika munkáját átmenetileg akadályozták. Először tehát az újjáépítés szorgalmas munkája következett. 1946 április közepén már 52 ágygal működött a klinika. 1948-ban a Budapesti Egyetemen az urológia kötelező tantárggyá vált.

Babics professzor a Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Osztályának közel 10 évig volt orvostitkára. Számos hazai és külföldi tudományos társaságnak, valamint szakmai folyóirat szerkesztőbizottságának volt tagja. Tankönyvei két évtizeden keresztül szolgálták a orvosok urológiai oktatását. A tankönyvek mellett 9 monográfiát, számos könyvfejezetet, valamint több mint 200 tudományos közleményt írt. Kétszer volt dékán, kétszer aktív, majd örökös tiszteletbeli elnöke az Orvos-Egészségügyi Dolgozók Szakszervezetének. Tagja volt a TMB-nek, az Országos Közegészségügyi Tanácsnak, két ciklusban országgyűlési képviselő is volt. Azt megelőzően elnöke a Kútvölgyi úti Állami Kórháznak, társelnöke az Autóklubnak, elnöke az Urológiai Társaságnak. Mindezt klinikai munkájával együtt óriási munkabírással látta el.

Legmegnyerőbb emberi tulajdonságai közé tartozott a mestere, Illyés professzor iránti őszinte és mély szeretet, tisztelet és ragaszkodás 1951-ben bekövetkezett haláláig.

Babics professzor akadémikussága és Kossuth-díja ellenére szinte bombaként robbant a szovjet mintára rendezett orvosper, amelynek a Kútvölgyi úti Kórház vezetői: Babics professzor elnök, Lenhoff Antal igazgató esett majdnem áldozatul. Szerencsájükre mielőtt fizikailag is áldozattá váltak volna, a történelem úgy hozta, hogy meghalt Sztálin, és azzal megszűnt az orvosper is. Bár a Kútvölgyi úti Kórházban viselt posztjukról azonnali hatállyal történt felmentésüket nem vonták vissza, üldöztetésük abbamaradt. Még idejében, mert hónapokon át idegtépő volt, ahogy Babics professzor, aki A bűnös orvosok a Kútvölgyi úti Kórházban című újsághír egyik szereplője volt, állandó ellenőrzés alatt állt. Persze mindezt „titkos módon” senki sem közölte vele. Babics professzor igyekezett fegyelmezetten és nyugodtan elviselni a jelenléte, soha nem tudta, hogy mi fog történni. A váratlan deus ex machina, a Szovjetunióbeli események ugyan bizonyára sok mindentől megóvták őket, de az elviselt sok stressz után Babics professzort és Lenhoff doktort is szívinfarktus miatt kezelték.

Miközben a klinika hármas feladatának elismerően magas színvonalon tett eleget, sok nagydoktor, kandidátus került ki a Babics-iskola neveltjei közül. Tanítványai közül 4 tanszékvezetői egyetemi tanár, 5 címzetes egyetemi tanár lett. Ezen kívül sok jól képzett tanítványa az ország különböző részein felelősségteljes poszton tevékenykedett osztályvezető főorvosi minőségben.

Babics professzor 1974. július 1-jén nyugdíjba vonult, szinte haláláig bejárta a klinikára. 1992. január 17-én hunyt el.

Az Illyés–Babics professzorok teremtménye urológiai iskolára jellemző a funkcionális szemlélet, az alaptudományok alkalmazására való törekvés, a kísérletező hajlam, kitekintés a világba. Ezekon kívül tanítványaiként a betegek szeretetét, lelkiismeretes, odaadó klinikai munkát, az ifjúsággal való szeretetteljes törődést kaptuk örökségül Babics professzortól.

Régi tanítványok és késői utódok büszkéik vagyunk megtett útjára és születésének 100. évfordulóján szívből emlékezünk rá.

Romics Imre dr.

Kérjük tekintse meg a *Medicina Könyvkiadó Honlapját!*

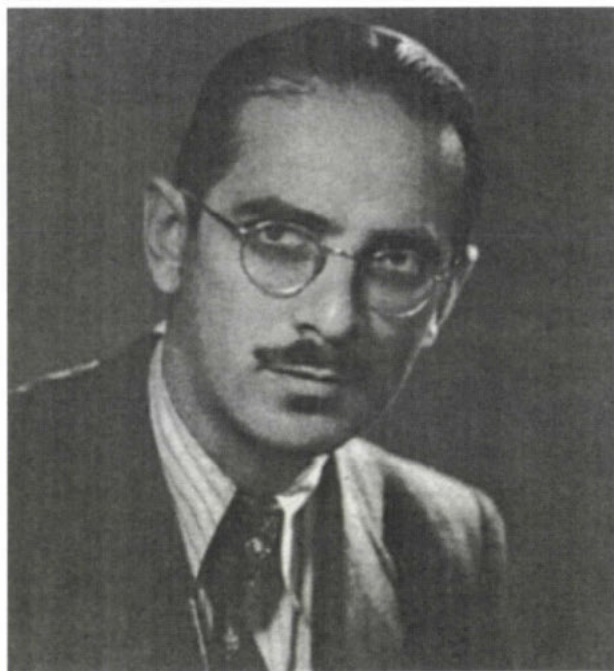
Információt kap a már forgalomban lévő könyvekről, megismerheti újdonságainkat és megtudhatja 2002–2003-ra mi várható.

Látogassa folyamatosan a

www.medicina-kiado.hu

oldalunkat.

Balás Guidó, a tragikusan elhunyt szemészfőorvos



1. ábra: Balás Guidó dr.

1944. május 20-án tragikus baleset következtében Miskolcon elhunyt Balás Guidó dr. szemész szakorvos (1. ábra), az egri Szent Vince Kórház osztályvezető főorvosa. Mindössze ennyi olvasható a kiadott gyászjelentésben, azonban ennél többet tudunk életéről, az egykori tragédiáról.

Opécskán született 1905. május 31-én, Arad megyében. Az élet nagyon sok csapást mért rá. Végigszenvette a román megszállás keserűségeit, s mint az aradi magyar gimnázium diákjának, tízszeres akadályok leküzdésével kellett iskoláit elvégeznie. Mint menekült magyar orvos ez a menzák szegényes kenyerét, és nézett az akkor még oly kilátástalan jövő elé, de ezek a körülmények sem akadályozták meg abban, hogy tudását tökéletesítse.

Orvosi tanulmányait a budapesti királyi magyar Pázmány Péter Tudomány Egyetemen jeles eredménnyel fejezte be 1930-ban, majd ugyanazon egyetem I. sz. Szemklinikáján 1930. szeptember 1-től díjtalan gyakornokként dolgozott.

Tanítómestere, a híres Grósz Emil professzor szerint: „Lelkiismeretes és pontos munkát végzett Balás dr., aki a szembetegek vizsgálásában és gyógykezelésében jelentős jártasságot szerzett. A szem histológiájával nagy szorgalommal, figyelemre méltó inventíóval foglalkozott. Több külföldi folyóiratban is megjelentek tudományos dolgozatai.”

Megélhetési nehézségek miatt Grósz Emil professzor ajánló levelével távozásra kényszerült Budapestről még 1930-ban. Ezután került az egri Szent

Vince Kórház rendelőintézetébe, majd osztályára, ahol osztályvezető főorvosi minőségben dolgozott 1944-ben bekövetkezett haláláig.

Balás Guidó lelkes ember volt. Minden munkáját pontosan igyekezett megvalósítani. Az akkori kórház légtalmát is ezzel a lelkesedéssel, időt és fáradságot nem kímélő lelkiismeretességgel szervezte meg. Szemészeti osztályán idős-fiatal naponta várta, hogy tudásával legnagyobb kincsüket, a látásukat adja vissza.

Munkájáról a Szent Vince Kórház igazgatója, főtitisztelendő Keller Lajos így nyilatkozott: „A szembetegek megvizsgálásában, gyógykezelésében nagy jártasságát bizonyította, szemműtétjeinél elért igen jó eredményeivel, valamint önálló tudományos kutató munkásságával kiváló képessége igazolódott be. Betegei elismerését és előljárói teljes megelégedését érdemelte ki.” Az előbbieket igazolja, hogy „Ő Főméltósága Esterházy Pál Herceg Titkári Hivatala” Balás Guidó dr. tudományos kutatásainak támogatásához Ő Főméltósága évi 1500 pengő segélyt ajánlott fel, ami nem kis összegnek számított 1939-ben. Ez az elismerés sem tette elbizakodottá, hanem továbbra is a legnagyobb szerénységgel és komolysággal folytatta kutatásait. A Magyar Szemész Társaság jellegzetes alakja volt. Minden ülésen pontosan megjelent, hogy részt vehessen a tudományos vitákban, értesüljön a legújabb eredményekről. Megjelent tudományos munkái közül – a közbejött második világháború miatt – csak egy maradt meg a családi levéltárban. Elismert tudományos dolgozatában a „Körtani-optikai Tanulmányok” főcímet alatt „Adatok a szemrendszer hiányos működésének-csökkenése szempontjából” című témával foglalkozott (2. ábra). Ő Főméltósága Esterházy Pál herceg támogatásával adta ki dolgozatát, amelyben alaposan elemezte a munkaképesség-csökkenést százalékokban kifejezve a látótérkiesés nagysága szerint, mozgási zavaroknál és egyes állapotoknál. Ugyancsak a százalékban megállapított munkaképesség-csökkenést vizsgálta életkorok és foglalkozások szerint.

Nagyon szerette a könyveket, szabad idejében sokat olvasott. Többezres könyvtárral rendelkezett, amely az enyészet martaléka lett a háború alatt. Minden könyvét sorszámmal és dátummal látta el. A három megmaradt könyv közül Hellmuth Unger: Koch Róbert nagy életregénye című könyv a 4759. számot kapta, amelyet a beírás szerint 1944. január 24-én vásárolt. Minden könyvében a családi bélyegző, ex-libris és a véleményét tükröző kis összefoglalás volt olvasható. Halála előtt karpaszományos katonaeorvosként teljesített szolgálatot. Mások gondjait magáévá téve segített bajtársain, civileken. Életeket mentett a miskolci pályaudvaron, amikor egy átrobogó szerelvény elütötte. Mindössze 39 évet élt. Balás Guidó dr. rövid élete folyamán kiváló orvos és

kítűnő egyéniség volt. Ajánlatos lenne nevét emléktáblával megörökíteni az egri Markhot Ferenc Megyei Kórház Főhomlokzatán. Egykori betegek és kollégái szeretettel és tisztelettel emlegették, és e sorok írója is adózni kíván emlékének.

Néhány adatot csatolunk.

Dr. Győrffy István szemész tanár a jelentős hazai szemorvosok adattárát jelentette meg, Balás Guidóról közölve:

„Ópécskán született. Egyetemi tanulmányait Budapesten végezte. 1927-ben szerzett diplomát 1927–1931 között a Mária utcai Grósz-klinikán dolgozott 1931–1939 között a Szent István-Kórházban volt segéd-, majd alorvos, Licskó mellett. 1939–1944 között Egerben, a Szent Vince-apácák kórházának volt a szemész főorvosa. A tudományos problémák iránt érdeklődő, de egyúttal jó gyakorlati érzékkel rendelkező szemészünk volt. Már a 30-as években foglalkoztatta a szemüvegreceptek korszerűsítése és egységesítése, valamint a látáscsökkenés mértéke a munkaképesség-csökkenés szempontjából. Színlátástannal is foglalkozott. Egyik figyelemre méltó dolgozatának címe: Quantumphysiologiai színlátáselmélet. Mintegy 15 dolgozata jelent meg. Vasúti bal eset áldozataként halt meg.”

Megkerestük dr. Varga Gabriella osztályvezető főorvosnőt a Heves megyei Markhot Ferenc Kórházból. Édesapja, dr. Varga Béla hosszú időn át, több mint 30 évig vezette a Szemészeti Osztályt. Elődjéről, dr. Balás Guidóról 1984. december 13-án ünnepi kórház történeti ülésen előadást tartott „Emlékezések az elmúlt 40 évről” címmel. Varga Gabriella osztályvezető főorvosnő rendelkezésünkre bocsátotta a vonatkozó szövegrészt – e helyen is köszönjük. Íme:

„1944 május végén az egyetlen szemészt Egerből, dr. Balás Guidó szemész főorvost katonai szolgálatra hívták be. Ellátatlan maradt volna az akkori Országos Társadalombiztosítási Intézetben a szemészeti szakrendelés, a Szent Vince Kórházban a szemészet, az egri Honvéd Csapatkórházban mintegy 40 szemésérült, szembeteg katona. Indokolt volt tehát, hogy Balás Guidó főorvost mentesítsék. Ő ennek elintézésére megfelelő igazolással azonnal Miskolcra utazott. Az illetékesek megértvén a helyzetet, valóban fel is mentették. Indult vissza Egerbe. A miskolci vasútállomáson nagy volt a tömeg, katonák, civilek. Befutott a szerelvény, egy ember a tömegben elesett, és azt az embert, Balás Guidó szemész főorvost a vonat halálra gázolta. Tragédia. Közvetlen elődömet végső fokon a háború ölte meg, vette el Egertől – hiába mentették föl.” A borzalmas esemény vázolója után a következőket tette hozzá Varga Béla osztályvezető főorvos: „A város nem maradhatott szemorvos nél-

KÓRTANI-OPTIKAI TANULMÁNYOK

*

Irtai:

Dr. BALÁS GUIDÓ
az egri Szent Vince kórház
szemész főorvosa

I.

Adatok a szemrendszer hiányos működésének
százalekszerű értékeléséhez
a munka- és keresőképességeknek szemponyjából.

Ötömfélszáz Esterházy Pál herceg támogatásával.

2. ábra: Balás Guidó dr. egyik művének címlapja

kül. A Szent Vince Kórház úgy döntött, hogy engem kérnek fel – ha úgymond napokon belül el tudom vállalni, akkor megbíznak a szemészeti osztály vezetésével. Nekem Budapesten a Szent Rókus Kórházban (ma Semmelweis Kórház) szemészetén, főnkörm Licskó Andor tanár volt, aki a szemészeti műtétet adta elő. (Balás Guidó főorvos is Licskó Andortól került Egerbe annak idején. Megemlíthjük, hogy az említett kórház neve napjainkban ismét Szent Rókus Kórház.)

Végül a legutóbbi időkből. 2002. február 25-én tartották a 9. Geroophthalmologiai Fórumot, amelyen Vértes László dr. előadást tartott Grósz István szemész tanár pályájáról. Történelmi panorámaképet is vázolt, méltatva – többek között – Balás Guidó dr. életművét.

IRODALOM: Ferenczy, M.: In memoriám. Dr. Balás Guidó szemész főorvos (1905–1944). Kiadvány, Dunaalmás – Győrffy, I.: A XX. században működött jelentősebb magyarországi szemorvosok életrajzi adattára. Budapest, 1987, 18. old. – Varga, G.: Levélbeli közlés. Eger, 2002. február 13. – Vértes, L.: Dr. Grósz István szemész tanár életpályájáról. Előadás, a Magyar Gerontológiai Társaság, a Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai szekciójának és a Budapest Fővárosi Szent Margit Kórház I. számú Szakorvosi Rendelőintézete 9. Geroophthalmologiai Fóruma, Budapest, 2002. február 25.

Ferenczy Miklós 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 figyelmét és nevet adtam neki.”

Alexander Fleming

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 cukorbetegség 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.

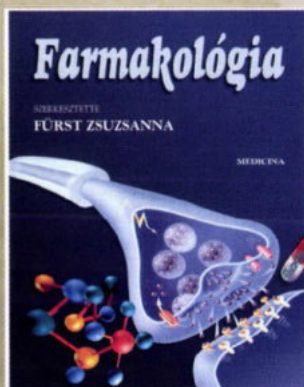
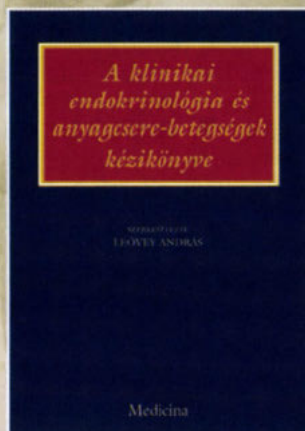
Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 100 oldal Bolti ár: 1980 Ft

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 követte 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: Füst 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 gyógyszer-tan az orvosi curriculum preklinikai alapozó tárgyai közül az egyik legátfogóbb, a leginkább interdiszciplináris jellegű. Megfelelő kémiai, biokémiai, élettani, patológiai, valamint alapvető klinikai ismeretek szükségesek a gyógyszerek hatásmechanizmusának megértéséhez. Ennek a komplex tantárgynak folyamatosan lépést kell tartania a társtudományok rendkívül gyors fejlődésével, integrálnia és rendszereznie kell az új molekuláris, celluláris szintű ismeretanyagot, hogy az orvosi (fogorvosi, gyógyszerészi) diploma értéke megmaradjon, a kompetenciaszint folyamatosan növekedjen. Ehhez nyújt segítséget a könyv.

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



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

Anyagcsere-betegségek

Hyperglykaemia: a kórházba került és nem diabetesesnek diagnosztizált betegek mortalitásának független jelzője. Umpierrez, G. E. és mtsai (Univ. of Tennessee Health Sci. Center, 951 Court Ave., Room 335M, Memphis, Tennessee 38163, USA); J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87, 978-982.

A kórházba került heveny myocardialis infarctusos és heveny stroke-ban megbetegedettek mortalitása és a felvételük során észlelt plazmaglukóz-koncentráció közötti összefüggés egy-ere ismertebb.

Az atlantai és memphisi szerzőcsoport saját beteganyagán vizsgálta meg, hogy a betegek felvételekor észlelt hyperglykaemia milyen összefüggést mutat a kritikusan súlyos állapotú betegek mortalitásával. Fél év alatt oktatókórházukba (Georgia Baptista Medical Center) 2030 felnőtt beteget vettek fel, akiket úgy csoportosítottak, hogy felvételkor normális volt-e a vércukorszintjük, a hyperglykaemiával bekerült betegek között mennyi volt az ismert diabeteses és egy olyan csoportot is képeztek, amelybe azok a betegek tartoztak, akiknek előzményében diabetes nem szerepelt, de felvételkor ugyancsak hyperglykaemiások voltak. Normoglykaemiásnak bizonyult a betegek többsége (1168 beteg – 62%), ismert diabeteses volt 495 betegnek (26%) és diabeteses előzmény nélküli hyperglykaemiás beteg 223 (12%) volt.

A betegek sorsára a felvételi vércukorszint viselkedése meghatározónak bizonyult. Így a leghosszabb ideig fekvtek az intézetben az újonnan felfedezett hyperglykaemiások (9 nap a többi 4,5–5,5 napjával szemben). Mortalitásuk 16%-os volt a valódi diabetesesek 3 és a normoglykaemiások 1,7%-ával szemben. Az élve maradtakat tekintve is esendőbbek voltak az újonnan felfedezett hyperglykaemiások, őket kisebb arányban tudták hazabocsátani, inkább átmenetileg betegothonokba kerültek.

A mortalitási adatokat aszerint is megvizsgálták, hogy a betegek felvételük után intenzív osztályra kerültek-e, vagy sem. Az intenzív osztályon

kezelték mortalitása 31%-os volt, az ugyanitt fekvő ismert diabetesesek és normoglykaemiás betegek mortalitási aránya 11, illetve 10% volt. A nem intenzív osztályon fekvők mortalitásában – ha nem milyen nagy arányban is – hasonlóak voltak a mortalitási arányok: 10%-kal szemben 1,7 és 0,8%.

Bár a közlemény nem részletezi a betegek felvételi diagnózisait, az elhalt betegek klinikai adataiból azonban az derül ki, hogy a felvételkor hyperglykaemiás betegek között a másik 2 csoporthoz viszonyítva feltűnően nagy számban fordultak elő infekciós betegségek és neurológiai események. Mindenesetre az új hyperglykaemiások halálózása 18,3-szer volt nagyobb az ismert diabetesesek 2,7-szeres halálózását tekintve (a normoglykaemiásokhoz viszonyítva).

A szerzők adatai meggyőzőek abban a tekintetben, hogy a kórházi felvételre kerülő és felvételkor észlelt magasabb vércukorszintű súlyos betegek sorsának alakulását illetően szoros az összefüggés a felvételi vércukorszinttel. Ez utóbbi „stressz” hyperglykaemiának is nevezik, az összefüggésre biztos magyarázat nincs, de az bizonyított, hogy a hyperglykaemia önmagában is toxikus cellularis milieut tud teremteni, az intra- és extracellularis dehidrátiót fokozza, ennek következtében elektroliteltérések alakulnak ki és a betegek immunfunkciója is romlik. Újabban egyre inkább hangoztatják, hogy a felvételkor észlelt hyperglykaemiára a betegség lefolyása során jobban oda kell figyelni, adott esetben akár állandó inzulininfúzióval kell rendezni az emelkedett vércukorszintet. A szerzők intézetében ez az elgondolás még nem volt egyértelmű, a betegeknek több, mint 2/3-a sem diabeteses diétában, sem antidiabetikus terápiában nem részesült.

Iványi János dr.

Endokrinológia

Graves-betegség okozta hyperthyreosis gyógykezelése nagyadagú ¹³¹I-dal. Alexander, E. K. és Larsen, P. R. (Thyroid Division, Dept. of Med., Brigham and Women's Hosp., Boston, Massachusetts 02115,

MA, USA); J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87, 1073-1077.

Az USA-ban a klasszikus Graves-(Basedow-) betegség okozta hyperthyreosis gyógykezelésére sokkal nagyobb arányban használják a radioaktív jódkészítést, mint Európában. Ennek az a célja, hogy lehetőleg egyszeri ¹³¹I bevitelével úgy visszaszorítsák a pajzsmirigy-túlműködést, hogy lehetőleg kis adagú gyógyszerrel is jól befolyásolható hypothyreosis idézzenek elő. Ehhez azonban megfelelő ¹³¹I-dózist kell találni. A szerzők az optimális radioaktív jódbevitel mennyiségét úgy számították ki, hogy előzetesen 150 µCi ¹³¹I-ot adtak a betegnek, és a beviendő ¹³¹I adagjának kiszámítására a következő képletet alkalmazták: ¹³¹I adagja = (8 mCi × 1000)/ a 24 órás felhasználás %-a. Ezzel a módszerrel kezelték 7 év alatt (1993–1999) 261 hyperthyreosisos betegüket, akik állapotát a ¹³¹I-kezelés után 1 évvel határozták meg.

A 261 beteg (219 nő és 42 férfi) átlagosan 14,6 mCi (540 MBq) ¹³¹I adagot kapott egyszeri kezelésre. A betegekből 207-en a radioaktív jódbevitel előtt gyógyszeres antihyreoid kezelésben részesültek, többségük propylthiouracilt kapott. A gyógyszeres terápiát 5 nappal a radioaktív jódbevitel előtt abbahagyták.

Az 1 év múlva történő vizsgálat során azt figyelték, hány betegben alakult ki hypothyreosis és/vagy euthyreosis, illetve hány beteg maradt továbbra is hyperthyreosisos. A 261 betegből 225-nek (88%) bizonyult a kezelése eredményesnek, 36 beteg (14%) maradt hyperthyreosisos és szorult újabb kezelésre. E két (reagáló és nem reagáló) csoportot összehasonlítva jelentős különbségeket vettek észre. Így az elsőre radioaktív jóddal eredménytelenül kezelt életkora (34 év), pajzsmirigyének nagysága (73 g), szérum-T₄-értéke (19 µg/dl), a 24 órás ¹³¹I-felvétel %-os értéke (66) szignifikánsan magasabb volt, mint az eredményesen kezelté. Az elégségesnek tartott ¹³¹I adagja ugyanitt szignifikánsan kevesebb volt (141 µCi/g vs. 178 µCi/g), s a hyperthyreotikusnak maradt betegek valamennyien részesültek előzetes antihyreoid kezelésben. Még egy szignifikáns különbség volt, nevezetesen ophthalmopathia az eredménytelenül kezelt csoportjában lényegesen több volt (58 vs. 17).

Az eredmények alapján a szerzők úgy vélik, hogy az általuk meghatározott képlettel meglehetősen pontosan kiszámítható az a radioaktív jódmennyiség, amellyel a hyperthyreotikus betegeket eredményesen lehet befolyásolni. Mindenesetre a fentebb már említett kivételek arra utalnak, hogy mindezek alapján a perzisztálóknak bizonyuló esetekben már eleve magasabb adagú jódbevitelt kell alkalmazni.

Iványi János dr.

Mellékpajzsmirigy-sebészet: a realitástól elkülönült remény. Perrier, N. D. és mtsai (Dept. of General Surg., Wake Forest Univ., Med. Center Blvd., Winston-Salem, N. Carolina 27157, USA): J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, 87, 1024-1029.

A közlemény összeállításakor az első szerző gyakorló ösztöndíjas volt a kaliforniai egyetem San Francisco-i Mount Zion Medical Centerben, ahol a mellékpajzsmirigy sebészetével intenzíven foglalkoznak.

A közlemény elsődleges célja annak bemutatása volt, hogy minél kisebb műtéti sebesséssel történjék a lehető legbiztonságosabban a mellékpajzsmirigy eltávolítása. Bő fél éves beteganyagban (1998–1999) 71 beteg adatait dolgozták fel. Ezen idő alatt a lehető pontos lokalizáció meghatározására azonos vizsgálatokat végeztek a műtét előtt, ezek értékeiről számolnak be a jelen munkában a szerzők. A képalakító módszerek közül a preoperatív sestamibi szcintigráfiát és a γ -kamerás vizsgálatot használták. Mindkettőben 15–18 mCi ^{99}Tc -ot használtak leképezésre. A sestamibi szcintigráfiát 2 órával az injekció beadása után végezték a műtét reggelén, vagy előtte 1 héttel, a γ -kamerás vizsgálatot közvetlenül a műtét előtt 2 órával kezdték. Intraoperatív parathormon-assay segítségével a parathormon értéket határozták meg a mellékpajzsmirigy(ek) eltávolítása előtt és utána 10 perccel. Ha a kiindulási értékhez viszonyítva 50%-osnál kisebb volt a hormonszint csökkenése, a szem ellenőrzése mellett a még megmaradt mellékpajzsmirigyeket is gondosan átvizsgálták.

A sestamibi szcintigráfia összesen 8 esetben nem történt meg a 71 betegből. Korrektil kimutatta 47 esetben a kóros mellékpajzsmirigyeket (köztük az egyetlen carcinómát elváltozást biztosan), nem fedte fel a kóros mirigyeleváltozást fele-fele arányban az elsődleges adenoma és a multiplex endocrinopathiás esetekben, tehát az összes eset 1/4-ében. A fals negatív esetek

(5) az elsődleges adenoma csoportból kerültek ki. Összesítve a sestamibi szcintigráfia pontossága szenzitivitása legmagasabb (80%-os) az elsődleges adenomák kimutatásában, 100%-os az egyetlen carcinoma esetében és a legkevesebb (37,5%-os) a többszörös endocrinopathiás esetekben volt. A γ -kamerás vizsgálatokhoz nagy reményeket fűztek, de a későbbi értékelésben ezek eredményeit nem vették tekintetbe, mert az alkalmazás miatt a műtét ideje jelentősen elhúzódott.

Az intraoperatív parathormon-meghatározás 78%-ban volt pontos az elsődleges mellékpajzsmirigy-betegség (adenoma) diagnosztizálásában, ugyanígy 100%-ban volt bizonyító erejű az egyetlen carcinoma esetében, míg a multiplex endocrinopathiával járó pajzsmirigy-betegségben csak 45%-ban. A 2 módszert (sestamibi szcintigráfia és intraoperatív parathormon-meghatározás) látták a szerzők a legmegfelelőbbnek műtéti technikájuk javítására. Így 40 adenoma esetből csak 3-ban nem tudták megadni a pontos lokalizációt, a multiplex endocrinopathiával járó esetekben viszont 5-ből 5-ben kellett az eredetileg tervezett műtéti beavatkozást kétoldalira kiterjeszteni.

A szerzők vizsgálataik alapján tehát arra a következtetésre jutottak, hogy az említett 2 módszerrel sikerült 93%-os biztonsággal a legkisebb sebészi beavatkozást biztosítani betegek számára.

Iványi János dr.

A petefészek életciklusa: a jelenkori nézet. Suk Suh, C. és mtsai (Erickson G. F.: University of California, San Diego School of Medicine, 9500 Gilman Drive, CMME 2058 La Jolla, CA 92093-0674, USA): Rev. Endocrinol. Metab. Disorders, 2002, 3, 5-12.

A petefészek ciklusa a primordialis germinális sejt képződésével kezdődik, ami petesejtté lesz, megtermékenyül, új szervezetté lesz, amelyben a petefészek ciklusa folyamatosan fejlődik ki a következő generációban.

A petefészek életciklusának 4 nagyobb fejlődési fázisa van:

1. Az embryogenesis. A petefészek életciklusának első fázisa a gonád sejtjeinek determinációjával kezdődik. A sejtek egy csoportja, a primordialis csírasejtek már a fejlődés során nagyon korán erednek. A primordialis germinális és szomatikus sejtek petefészekbe integrálódnak, amely oocytákat és az elsőrendű tüszőket integrálódo granulosasejteket tartalmaz. Emlősökben a primordialis ger-

minalis sejtek a kialakuló gonádba vándorolnak. A migrációs fázisban az elsőrendű csírasejtek mitózissal osztódnak és a számuk növekszik. A genitális redő meghatározása a petefészek-fejlődés kritikus lépcsőfoka, mivel a leendő petefészek szomatikus sejtjei létesülnek, beleértve a granulosa- és thecasejteket. Szövettanilag jellemző a coelomás hám és a primer mesenchyma megvastagodása. A két X-kromoszóma a petesejtképződésben aktív. A két funkcionális X-kromoszóma klinikai jelentőségét mutatja az a tény, hogy az XO petefészekben nincs petesejt, ennél fogva az ilyen nők meddők.

2. A folliculogenesis fázisában oogenesis, granulosa- és thecagenesis következik be. Primordialis tüszők keletkeznek, nőnek és fejlődnek az ovulatio előtti fázisba vagy az atresia-ba. Központi kérdés a petefészek életciklusában a domináns antralis folliculus kiválasztódása.

3. Ovulatio. Az oocyta érett petesejtté alakul át, ami a petevezetőbe kerülve a megtermékenyülésre vár.

4. Luteogenesis. Peteérés után a tüsző fala a petesejt hiányában endokrin szerkezetbe, a sárgatestbe differenciálódik. Ezt a folyamatot nevezzük luteogenesisnek. Nagy mennyiségű progeszteron választódik el.

A haladás folyamán remélhetőleg lehetővé válik a petefészek életciklusában keletkező sokfajta kóros eltérés megértése.

Jakobovits Antal dr.

Diabetológia

Átvihető-e az 1-es típusú diabetes allograft csontvelővel? Beard, M. E. és mtsai (Willis J. = Lipid and Diabetes Research Group, Hagley Building, Christchurch Hospital, Christchurch, Új-Zéland): Diabetes Care, 2002, 25, 799-800.

Lampeter E. F. és mtsai 2 közleményben is utalnak arra a Lancetben, hogy testvérektől származó csontvelő-átültetéssel a recipiensbe átvihető az 1-es típusú diabetes (Lancet, 1993, 341, 1243-1244. és 1998, 351, 568-569.). Ennek a megállapításnak rendkívül nagy jelentősége van, mert ritka esetben a csontvelő-átültetésre szoruló HLA-azonos testvére diabeteses lehet, s így annak betegsége átvihető az átültetéssel.

Az ausztráliai szerzők 21 éve figyelnek egy eredetileg hatéves kislányt, akinek aplasticus anaemiája miatt

1979-ben csontvelő-átültetésre volt szüksége az előzetes eredménytelen terápiák után. A csontvelőt 3 évvel idősebb fiútestvérétől kapta, akinek 1-es típusú diabetesét 7 évvel korábban diagnosztizálták. Enyhébb heveny graft versus host megbetegedés követte az átültetést, amely később idült formába ment át, és elsősorban szájnálkahártya-tünetekben nyilvánult meg. A csontvelőt kapott leánynak ezért 7 éven át napi 10 mg prednison és ugyanettől az időtől fogva 6 éven át napi 100 mg azathioprint adtak. Ezután e szerekre nem volt tovább szükség, és a csontvelő-átültetés sikeresnek bizonyult, olyannyira, hogy felnőtt korában 2 egészséges gyermeket is szült. Mindezek ellenére az évek során gondosan vizsgálták abban az irányban, hogy diabetes kialakulásával kell-e számolni. Szigetsejtelles antitestek vizsgálata 1994-ben enyhén pozitív volt, ismételtelen azonban csak a GAD-antitestek voltak pozitívak, a cukorterhelés eredménye teljesen normális volt a legutolsó időkben is. A csontvelőt adó testvér a transzplantáció idejében negatív volt egészen a legutóbbi időkig a szigetsejtes és egyéb antitesteket tekintve.

Úgy tűnik tehát, hogy a több, mint 20 évvel korábban diabeteses testvérétől kapott csontvelő átültetése után az eredetileg aplasticus anaemiában szenvedő beteg teljesen rendbejött, és 2 évtized után sem alakult ki nála 1-es típusú diabetes mellitus. Mindenesetre a szerzők a további ellenőrzéseket fontosnak tartják.

Iványi János dr.

1-es típusú diabeteses betegekben kialakuló proliferatív retinopathia kockázati tényezői. Dorchy, H., Claes, C., Verougstraete, C. (Clin. de Diabéto., Hôp. Univ. des Enfants Reine Fabiola, Ave. JJ Crocq 15, B-1020 Bruxelles, Belgium); Diabetes Care, 2002, 25, 798-799.

A belgiumi szerzők visszautalnak a DCCT tanulmány azon megállapításaira melyek szerint az egyes típusú diabeteses betegek retinopathiás szövdményeinek kialakulásában több kockázati tényező szerepeltethető, így a betegek diabetesének tartama, az anyagcserekontroll, továbbá a betegek testsúlyának alakulása.

161, 1-es típusú diabeteses sorsát kezdték vizsgálni tartós megfigyeléssel 1991-ben a brüsszeli szerzők, különös tekintettel a retina eltéréseire. Közülük 69-nek alakult ki korai retinopathiája, ezek sorsát figyelték egyelőre 9 éven át.

A 69 betegből 32-t vettek korán kezelésbe. Ezeknek a betegeknek átlagos életkora 33 év volt, diabetesük tartama pedig 26 év. A retinopathia további alakulását fluoreszcín angiográfiával ellenőrizték. Azt találták, hogy proliferatív retinopathia 6 betegben (3 férfi és 3 nő) alakult ki (19%). Ennek a 6 betegnek a szénhidrát-anyagcseréje már a korábbi években sem volt megfelelő, szignifikánsan emelkedett volt a koleszterinszintjük, és egyéb szövdményük is szignifikánsan gyakrabban alakult ki, mint a többiekben. Ezen betegek testtömegindexét is szignifikánsan magasabbnak találták, mint azokét, akiknél a retinopathia nem progrediált (27 vs. 22 kg/m²).

Így a szerzők egyetértének Zangh L. és mtsai közlésével, akik a DCCT tanulmányban szereplők progrediáló retinopathiáját nem csak a rossz szénhidrátanyagcsere-kontrollal, hanem a magasabb testtömegindexszel is összefüggésbe hozzák (Zangh L.: Diabetes Care, 2001, 24, 1275-1279.).

Iványi János dr.

Diagnosztikai kérdések

Az inzulinszekréció különbségei megkönnyítik az insulinoma és a hypoglykaemia factitia differenciáldiagnózist. Meier, J. J. és mtsai (Nauck M. = Diab. Zentrum, Kirchberg 21, 37431 Bad Lauterberg, Németország); Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 375-378.

Egy pszichiátriai osztályon dolgozó 33 éves kétégyermekes nővér kórese-tének részletes ismertetése során a szerzők vázolják azokat a nehézségeket, melyek a nővér ismeretlen eredetű hypoglykaemiájának kiderítésében felmerültek. A nővér – immár beteg – néhány hónap óta szenvedett visszatérő hypoglykaemiás epizódok miatt, melyek két alkalommal collapsushoz is vezettek. A saját maga által mért legalacsonyabb vércukorszint 1,55 mmol/l volt. Említésre méltó adat volt még az elmúlt 1 évben a 15 kg-os súlygyarapodás (BMI 30,9 kg/m²). Két alkalommal került sor a kivizsgáláskor éhezéssel vércukor-meghatározásra, a tesztet eszméletlenség miatt a 26. órában meg kellett szakítani (vércukor 1,44 mmol/l, inzulin-koncentráció 9,2 mU/l). Az ekkor meghatározott inzulin/glukóz a normálnál (kevesebb, mint 0,5) jóval magasabb értéket (6,1 mU/l per mg/dl) mutatott. A hyperinsulinaemiás-

hypoglykaemiás „clamp” teszt során a C-peptid-szuppresszió minimális volt, egy biztosan insulinomás és kontrollként felhasznált beteg C-peptid-szintje ugyanilyen körülmények között többszörösére emelkedett.

Ezek után meghatározták a beteg sulfonilurea- (glibenclamid-) szintjét is, és meglepetésre ez többszöri meghatározás során elérte a 855 µg/ml-es értéket is (terápiás körülmények között a szint 100–300 µg/ml között szokott lenni). Faggatóra vonták a beteget, de sulfonilureakészítmény rendszeres szedését mindvégig tagadta. Mindenesetre a továbbiakban hypoglykaemiás attackok nem jelentkeztek.

Adott esetben sulfonilureával kezelteknél nincs olyan mérvű inzulin- vagy C-peptid-szint „robbanás” (burst), mint insulinomás betegeknek. Így ez a szerzők által megfigyelt jelenség (Nauck M. és mtsai: Eur. J. Clin. Invest., 1990, 20, 15-28.) és a beteg szérumának sulfonilureaszintje bizonyító erejű a hypoglykaemia differenciálásában.

Iványi János dr.

Katasztrófamedicina

Bioterrorista támadás fenyegetés az USA élelmiszerellátása ellen; a CDC szerepe. Sobel, J., Khan, A. S., Swerdlow, D. L. (Foodborne and Diarrheal Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, MS-A38, 1600 Clifton Road, Atlanta GA 30333, USA; E-mail: jsobel@cdc.gov); Lancet, 2002, 359, 874-880.

A biológiai anyagokkal történő támadások elleni felkészülés általában a levegőben terjedő és a légzőrendszert megtámadó mikroorganizmusokra vagy kémiai anyagokra koncentrál. Ezeket az eljárásokat fejlesztették ki ugyanis a biológiai hadviselési programokban, hogy a lehető legrövidebb idő alatt maximális számú harctéri áldozat legyen. Az élelmiszer-ellátás elleni bioterrorista támadás nem szerepelt a katonai arsenálban. A terroristák céljai azonban mások: a polgári lakosság megtámadása és a pánikkeltés.

Táplálék szándékos szennyezése kórokozókval már előfordult az USA-ban, például 1984-ben egy vallási szekta 751 embert fertőzött meg Salmonellával. A szándékos szennyezés hatása hasonló lehet a véletlen toxikoinfekcióéhoz. Ilyen esetben a következők minimumra csökkentése a szennyezett élelmiszer azonnali eltávolításával, kielégítő ellenőrzéssel, a megbetegedések haladéktalan vízs-

gálatával, laboratóriumi kapacitás biztosításával, a károsultak, az egészségügyi hatóságok és a média közötti megfelelő kapcsolattartással biztosítható. Szükségessé válhat egészségügyi személyzetnek a helyszínre küldése. Az időfaktor alapvető! Minél rövidebb az időhöz a megbetegedések kezdete, illetve a szennyezett élelmiszer eltávolítása és az egyéb szükséges eljárások között, annál kevesebb lesz a beteg. Az élelmiszerek megfertőzése, vagy akár csak az ezzel való fenyegetés hatalmas kiadásokat okozhat. Az USA Betegségellenőrző és Megelőző Központja (CDC) tervet dolgozott ki a bioterrorizmus és a számba jöhető biológiai támadó anyagok ellen.

A legveszélyesebbnek azok a patogének minősülnek, amelyek könnyen széleszterhek, nagyszámú megbetegedést és halálozást okoznak, valamint különleges népegészségügyi beavatkozást igényelnek. Ebbe a csoportba tartozhat élelmiszer útján fertőzőként a *Clostridium botulinum* neurotoxin, amelynek LD₅₀-értéke 0,001 mg/kg. A mérgezetek 95%-a szorult kórházi ellátásra és 60%-a lélegeztetésre, a kezelték letalitása 5%; kiterjedt támadás tehát meghaladhatja az egészségügy lehetőségeit. Irak beismerte, hogy az Öböl-háborúban 11 200 l készítményt helyezett scud rakétákba. Egy terroristacsoport az 1970-es években botulinumtoxint készült a chicagói vízellátó rendszerbe juttatni. E toxin terápiás célokra kereskedelmi forgalomba is kerül.

A listán szintén szereplő *B. anthracis* élelmiszerben ritka, de a fejlődő országokban az állatorvosi ellenőrzés hiánya és bizonyos étkezési szokások folytán előfordul, az alacsony letalitású oropharyngealis vagy az akut hasi szindróma-szerű intestinalis anthraxot okozhatja. A megbetegedés ritka volta arra utal, hogy a fertőző adag magas, és a főzés hatásosan csökkenti a patogenitást. Szándékos szennyezés nem ismert.

A következő csoportba tartoznak azok a mikroorganizmusok, amelyeket könnyű széleszteni, közepes súlyosságú megbetegedést és viszonylag kevés halálozást okoznak, de speciális diagnosztikai és ellenőrző kapacitás szükséges a leküzdésükre, az egyidejűleg nagyszámú eset túlterhelheti az egészségügyet. *Salmonellák* egyszerű laboratóriumi felszereltséggel is könnyen tenyésztethetők, jól fennmaradnak a környezetben. A *S. typhi* kivételével 10³ organizmus mennyiségben 0,4%-os halálozású gastroenterális megbetegedést hoznak létre. A *S. typhi* 10⁵ mennyiségben 1–3 heti inkubáció után a kezelték között 1%, a kezeletlenek között 10% halálozása

típusú okoz; a relapsus 10%, a bélruptura 1%; a betegek 3%-a hosszú ideig tünetmentes hordozó marad. 1970-ben egy WHO-jelentésben írták le, hogy fel lehet használni biotámadásra közösségi vízellátó berendezések ellen. A *Sh. dysenteriae* fertőző dózisa alacsony, 10–100 organizmus, kezelés nélkül súlyos szövődményekkel járó megbetegedést és 20%-os halálozást okoz. Az *E. coli* csekély, kb. 50 organizmusnyi mennyiségben már fertőz, ezért könnyen átvihető, halálozás 1%. A fejlődő országokban elterjedt *Vibrio cholerae* 10⁸-nyi organizmus dehidratáló diarreát idéz elő; kezeléssel a halálozás 1, kezeletlen esetekben 50%-os; nagyszámú beteg ellehetetlenítheti az egészségügyet. E kórokozónak mind a tenyésztete, mind a tisztított toxinja kereskedelmi forgalomban van. Ezeken felül élelmiszerek útján terjedő különböző vírus és parazita kórokozók, például hepatitis A és *Cryptosporidium* jöhetnek még számításba.

Fertőzés előfordulása esetén vizsgálандó az élelmiszer eredete, a szennyezés helye; az előállító, a szállító, a feldolgozó, az eladó telepe. Ezeknek, valamint az epidemiológiai vizsgálatoknak az összevetése alapvető a szennyezett élelmiszer azonosításához és a szennyeződés módjának a felderítéséhez. Mindezekhez a legszorosabb együttműködés szükséges az epidemiológus, a mikrobiológus és az élelmiszerbiztonságiak között. Bioterrorizmus gyanúja esetén az FBI veszi át az irányítást.

A bioterrorizmus nem csupán akkor ismerhető fel, ha nyílt fenyegetés kíséri, hanem a járvány epidemiológiai vizsgálatával is. A fenyegetést nyomonkövető hatóságoknak kell kivizsgálniuk. Rejtett támadás esetén a vizsgálat úgy indul, mint élelmiszer útján terjedő bármely fertőzésnél. Lényeges, hogy a szándékosságra mielőbb fény derüljön, mert mozgásba kell hozni a terrorelhárító szervezetet. A megfelelő válasz az élelmiszer eredetű fertőzésekre az általában rendelkezésre álló népegészségügyi teljesítőképességtől függ, vagyis alapvető fontosságú a népegészségügy megfelelő infrastruktúrája és felkészültsége a véletlen epidémiák felfedezésére és leküzdésére; az állandó ellenőrzés, a fejlett laboratóriumi diagnosztikai kapacitás, a kellő számú, jól képzett személyi állomány. Elengedhetetlen a felkészülés a katasztrófaszolgálatok által támasztott igények kielégítésére, az orvosi erőforrások biztosítása.

Az élelmiszer útján terjedő fertőző betegségek felderítése a klinikusok és a népegészségügyi szakemberek ez irányú felkészültségétől függ. Ha egy

földrajzi területen adott betegség halmozottan jelentkezik, a tömeges fertőzés meglehetősen könnyen megállapítható. Ha a kevésbé szennyezett élelmiszerek okozta néhány megbetegedés földrajzilag szétszórva jelentkezik, a járvány kitörése akkor mondható ki, ha a jelentések több területéről összecengenek. Az USA-ban ezért elektronikus rendszert létesítettek az élelmiszerfertőzéseknek a CDC-hez történő bejelentésére.

A CDC intenzíven nyomon követi a botulizmus eseteket. Ha egy klinikus ilyen diagnosztizál, a CDC 24 órás szolgálatot adó epidemiológusai konzultációt nyújtanak, a mintát megvizsgálják, antitoxint adnak; egyetlen esetet is mint népegészségügyi vészhelyzetet kezelnek.

A helyi népegészségügyi hatóságok azonnali vizsgálatot folytatnak az esetleges többi beteg és a szennyezett élelmiszer felderítésére. Egy másik népegészségügyi hálózat DNS-minta meghatározására molekuláris tipizálást végez; ennek eredményét elektronikus úton eljuttatják a hálózat más laboratóriumaiba és az országos adatbázisba. Azonos, közös eredetre utaló minták arra hívják fel a figyelmet, hogy az elszórt esetek egyazon fertőzés részei. A kapcsolat bizonyítására a gyanús élelmiszerből származó baktériumok tipizálási eredményeit összevetik a betegekből származókéval. A *Salmonella*-izolátumokat minden állami népegészségügyi laboratóriumban szerotipizálják, és az eredményeket a CDC elektronikus analízáló és jelentő hálózatába juttatják. A rendszer összehasonlíja a heti adatokat a régióra vonatkozó történetekkel; az adott szerotípusszám növekedését jelentik a területi epidemiológusnak.

A CDC és az FDA élelmiszer eredetű betegség programja aktív ellenőrzést végez további tíz baktérium- és parazita-fertőzés esetében is. Az adatgyűjtés lehetővé teszi a felügyelt betegségek szaporodásának gyors megállapítását. Kulcsszerepe van a megfelelő diagnosztikus tesztek beszerzésének, ezt nem befolyásolhatják anyagi megfontolások.

A klinikusoknak ismerniük kell a lehetséges kórokozókat, a kimutatási és a konzultációs lehetőségeket. A CDC bioterrorizmus elleni tervében szereplő, élelmiszer útján támadó legtöbb patogén kimutatható az állami népegészségügyi laboratóriumok rutin kultúráiban. A CDC létrehozta a bioterrorizmus ellen a Nemzeti Laboratóriumi Válasz Hálózatot, amelyben kereskedelmi, állatgyógyászati és népegészségügyi laborok vesznek részt. Ez a hálózat egységesített leírás-

sokat szolgáltat a diagnózisról és a reagensokról, kezdeti gyors diagnózist készít, eljuttatja a vizsgálandó mintát a megfelelő specializált laboratóriumba.

Szándékos mérgezés epidemiológiai bizonyítékai lehetnek a szokatlan kapcsolatok a megbetegedettek és a kitörési idő, illetve hely között, vagy a patogének és a fertőzött élelmiszerek felfedése. Az epidemiológiai sajátosságok elégtelenek lehetnek a bioterrorizmus bizonyítására, de a forrás feltárásával védhetik a társadalmat. A népegészségügyi válasz két összetevője a kórokozó és az élelmiszer azonosítása, továbbá az orvosi kezelés; esetleg kielégítő számú felszerelés és személyzetet kell sürgősen a helyszínre juttatni.

A CDC kétéves Epidemiológiai Intelligence Service tanfolyama kiképzést ad a felderítő járványtanban és a bioterrorra adandó válaszban. A CDC ezen túlmenően is segítséget nyújt: szakértőket küld, megfelelő mennyiségű gyógyszert és kellő számú személyzetet tart állandó készenlétben.

Az egész művelet logisztikáját az országos katasztrófaelhárító egészségügyi rendszer tartalmazza, elsőrendű fontosságúak a korai epidemiológiai felderítési adatok.

Botulizmusmérgezésben életmentő a lélegeztetés megszervezése, egyszerűbb lehet a betegek szállítása a lélegeztetőkhöz, mint fordítva. Alapvető követelmény a különböző közreműködők közötti gyors kommunikáció biztosítása. Az országos szinten dolgozóknak részletes listák szükségesek az adott helyszínen igénybe vehető kapcsolatokról, ezekkel a CDC rendelkezik. Állandó összekötők dolgoznak a CDC-nél az FDA-tól és a Mezőgazdasági Minisztériumtól, és CDC összekötők az említett intézményeknél, így a kapcsolattartás biztosított. Védett internet-összeköttetés áll fenn az országos és a helyi szervek között.

A média érdeklődését szakértelmekkel kell kielégíteni, mivel igen fontos a hiteles, de nem rémületet keltő információ; ebben a CDC sajtófelelősei segítenek. A CDC irányelveket dolgozott ki különféle eshetőségekre, gyakorlatokat tart tömegkatasztrófa-szimulációval, olyan nem szokásos partnerek részvételével is, akiknek ilyen esetekben szerep juthat. A katasztrófális következmények elkerüléséhez állandó elővigyázatosság, erős népegészségügyi szervezethez szükséges, valamint felkészülés a legkülönbözőbb betegségekre adandó válaszra.

Dési Illés dr.

Képkalkotó eljárások

A natív röntgen-, UH-, és spirál-CT-vizsgálatok szerepe ureterkövesség gyanúja esetén. Catalano, O. és mtsai (Dept. of Radiology, S. Maria delle Grazie Hospital, Pozzuoli, Olaszország): *AJR*, 2002, 178, 379-387.

Az ureterkövességre utaló akut tüneteknél az elmúlt évtizedben, főként Észak-Amerikában, a natív spirál-CT-vizsgálat felváltotta az urográfiát. Ezzel szemben az európai gyakorlatban még mindig a natív röntgenfelvétel és az UH-vizsgálat az első módszer.

A szerzők az amerikai és az európai módszert hasonlították össze az ureterkövesség diagnosztikai pontossága szempontjából. A vizsgálatokat 3 protokoll alapján végezték. A) natív röntgenfelvétel, UH-vizsgálat, natív spirál-CT-vizsgálat (181 beteg). B) natív spirál-CT-vizsgálat. C) natív röntgenfelvétel, UH-vizsgálat, spirál-CT csak szükség esetén. Ez utóbbi két csoportba 48-48 beteg tartozott. Az A protokoll esetén a natív röntgen- és UH-vizsgálatokat összehasonlították a CT-vizsgálatok eredményeivel. A CT 49%, a másik két képkalkotó módszer 83% pontosságnak bizonyult. A B protokoll szerinti csoportban 3 eredmény álnegatív volt, de álpozitív eredményt nem észleltek. A C protokoll szerinti vizsgálatoknál 1 álpozitív és 6 álnegatív eredményt találtak. Ez utóbbiak közül a CT-vizsgálat 4 esetben igazolta a diagnózist, de a terápiát nem befolyásolta.

Összességében a CT mindenképpen eredményesebb módszer, de annak hiányában a natív röntgen- és UH-vizsgálatok határfoka is jónak vélelmezhető.

Puskás Tamás dr.

Obезitológia

A szöveti faktor gén expressziójának szabályozása elhízásban. Samad, F., Pandey, M. és Loskutoff, D. J. (Department of Vascular Biology, Scripps Research Institute, La Jolla, USA): *Blood*, 2001, 98, 3353-3358.

Az elhízás és a vele kapcsolatos nem inzulindependens diabetes mellitus (NIDDM) egyike a leggyakoribb egészségügyi problémáknak az iparosított országokban, thrombosis növekvő előfordulási gyakoriságával és akcelerált arteriosclerossissal. Sok klinikai vizsgálat szerint az alvadási és a

fibrinolitikus rendszer szabályozása ebben az állapotban zavart.

Egyes vizsgálatok szerint a szöveti faktor (TF) által mediált véralvadás és/vagy VII. faktor (VIIIF) aktivitás vagy antigén szint elhízott NIDDM betegekben emelkedett. A TF az alvadási kaskád egyik lényeges celluláris gerjesztője, és a VIIIF aktiválásában sejtfelszíni receptornak tekinthető. A véralvadási kaskád aktiválása TF aberráns expressziójával több klinikai körképben thrombosit okoz: Gram-negatív sepsis és atherosclerosis, felnőttkori respirációs distressz, SLE, Crohn-betegség, rheumatoid arthritis és különböző carcinomák. TF-expresszió humán arterioscleroticus plakkokon észlelhető és jelentős szerepe van thromboticus szövődményekben a plakk ruptúrájában. Ennek alapján valószínűnek tűnik, hogy a TF elhízott állapotban és NIDDM-ben előmozdítja a fokozott alvadási készséget, ami hozzájárul a cardiovascularis szövődmények keletkezéséhez. Újabb vizsgálatok szerint a plazmában TF-aktivitást észleltek, aminek eredete és biológiai fontossága még nem teljesen tisztázott. Az már előbb is ismert volt, hogy a plazminogénaktivátor inhibitor-1 (PAI-1) és TF gén expressziója genetikailag elhízott (ob/ob) egerek zsírszövetében emelkedett. Az állatok képtelenek leptintermelésre, aminek következménye korai elhízás, inzulinrezisztencia és hyperinsulinaemia.

A vizsgálatoknak az volt a célja, hogy kiderítsék az ob/ob, valamint elhízott db/db egerekben (leptinreceptor-hiánnyal), hogy a TF más szervek szöveteiben is magas-e? Kérdés, hogy ezt a hatást valóban inzulin közvetíti-e? Az eredmények szerint a TF-mRNS lényegesen emelkedett volt ob/ob és db/db egerek agyveléjében, tüdejében, veséjében, májában és szívizomzatában. Kiderült, hogy az inzulinnak nincs szerepe néhány szerv szövetében a TF gén expressziójában. Legelőször sovány és elhízott egerekben a TF-mRNS expresszióját vizsgálták különböző szervekben. Azt korábban is tudták, hogy ob/ob egerek zsírszövetében fokozott és felvetődött a kérdés, hogy hasonlóan magas-e egyéb szövetekben? Háromhónapos egerekben teljes RNS-ben TF-mRNS-vizsgálatot végeztek kvantitatív reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakcióval (RT-PCR). Kiderült, hogy a TF-mRNS ob/ob egerek minden szervének szövetében magas volt, sovány párjaikkal összehasonlítva. Mindezt színes ábrákon demonstrálják, bemutatva eloszlását a szövetek sejteiben sovány és elhízott (ob/ob) állatokban. Kiderült, hogy a TF-

mRNS többszörösen megszorodott az agyvelőben és a tüdőben, a szívizomzatban, a vesékben és a májban. Másik genetikai modell vizsgálata azonos eredményekkel járt, ami arra utal, hogy magas TF-mRNS nem egyedülálló ob/ob egerekben.

TF-mRNS-t találtak például mindkét – sovány és elhízott – egér bronchusepithel-sejtjeiben a tüdőben és gyenge, de sejtspecifikus TF-mRNS-szignált a szív myocytáiban; elhízott állatokban ez itt is kifejezettebb volt, akár csacs aorta adventitisis sejtjeiben és más artériákban. Megalapozott, hogy TF-expresszió az adventitia fibroblastjaiban is kimutató normális és kóros körülmények között. Így például TF-mRNS-expresszió található az erek adventitisis fibroblastjaiban nem csak normális, hanem kóros körülmények között is. Többen is megerősítették a TF-mRNS- és antigénexpressziót a vascularis adventitia fibroblastjaiban. Igaz viszont, hogy ezek a sejtek nem festődnek simaizom-specifikus a-aktinnal és F480 macropagmarkerrel. Megjegyzendő, hogy nem találtak TF-expressziót a nagyerek endothel-sejtjeiben egyetlen szövetben sem, akár sovány, akár elhízott állatokban. A májban a hepatocytákban nem volt TF-expresszió sem sovány, sem elhízott egerekben, viszont a máj Kupfer-sejtjeiben kimutatható volt.

Inzulinrezisztens ob/ob és db/db egerekben a hyperinsulinaemia kompenzáló jellegű. Előző vizsgálatokban már megállapították, hogy inzulín intraperitoneális beadásával sovány vagy elhízott egerekben növekszik a PAI-1-expresszió a plazmában és a zsírszövetben, ezért felvetődik, hogy emelkedett inzulinszint TF gén expressziót vált ki. Ennek igazolására exogén inzulín hatását vizsgálták a TF gén expressziójára sovány egerekben. A különböző szerveket 3, 6 és 24 óra elteltével távolították el 10 E inzulín intraperitoneális beadása után, majd teljes RNS-t analizáltak TF-mRNS-re kvantitatív RT-PCR-val. Kiderült, hogy az inzulín TF-mRNS-indukciót váltott ki a vesékben, a tüdőben, az agyvelőben és a zsírszövetben. Viszont nem volt ilyen effektusa a szívizomban és háromszorosára csökkent a májban. In situ hibridizációval sem sikerült specifikus celluláris TF-mRNS-jeleket kimutatni inzulinnal kezelt sovány egerek veséjében, tüdejében vagy agyvelőjében. Mindezt összefoglalva az eredmények összhangban vannak azzal a feltevessel, hogy elhízással kapcsolatos hyperinsulinaemia legalábbis részben felelős a TF-mRNS lokális megszorodásáért elhízott egerek néhány szervének szöveteiben.

Elhízottakban a VIIF a plazmában emelkedett és kevés adat van arról, hogy receptora és az alvadási kaskád primer gerjesztője ugyancsak megszorodott-e? Mivel hyperinsulinaemia elhízással együtt elég gyakran fordul elő, független rizikófaktornak tekinthető cardiovascularis betegségekben; ezért került sor az inzulín hatásának vizsgálatára a plazma TF-aktivitására és TF gén expressziójára a szövetekben, amit a közleményben részletesen ismertettek. In situ hibridizáció során kiderült, hogy TF-expresszió a legtöbb szerv extravascularis sejtjeiben fokozott.

Ez a folyamat egérkísérletekben fokozott szintézis következményének tűnik. Sok vizsgálat derítette ki a TF-dependens alvadás extravascularis aktiválását. Ez alapján feltételezhető, hogy a TF-expresszió fokozódása elhízott egerek extravascularis sejtjeiben lokális hypercoagulációt eredményez ezekben a szervekben, lokális fibrinkcsapódással együtt. Az inzulín a lipoprotein-anyagcserét is szabályozza, ezenkívül az endothelin és a PAI-1 szintézisét is stimulálja; mindkettő atherogen molekulának tekinthető.

Amint arra inzulinnal végzett vizsgálatok utalnak, intraperitoneális beadása után a TF-mRNS expressziója fokozódott a vesében, tüdőben, agyvelőben és a zsírszövetben. TF-indukció például a vesében postthromboticus milió létrehozásával diabeteses nephropathia és glomerulosclerosis kialakulásához vezet, melyek elég gyakoriak elhízott és NIDDM betegekben. Ezek szerint hyperinsulinaemiás betegek szöveti faktor inhibitor (TFPI) kapacitása csökkent az endothelsejtekben heparin hatására; azaz hyperinsulinaemia nem csak fokozott TF-expresszióval képes postthromboticus állapot előidézésére, hanem a TFPI-release gátlásával is.

Megfigyeléseik szerint az elhízás önmagában is képes volt fokozott TF-expresszióra, aminek procoagulans állapot a következménye. A tapasztaltak szerint felvetődik az a lehetőség, hogy fokozott alvadékonyság és csökkent fibrinolysis fokozza a cardiovascularis rizikót ezekben az állapotokban, többek közt elhízásban és NIDDM-ban.

Bán András dr.

A prevenció kérdései

Colorectalis rákszűrés céljából végzett egyetlen flexibilis szigmoidoszkópos vizsgálat: multicentrikus, randomizált vizsgálat

kezdeti eredményei az Egyesült Királyságban. Atkin, W. S. UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators (Cancer Research UK, Colorectal Cancer Unit. St. Mark's Hospital, Northwick Park, Harrow, Ha1 3UJ, Anglia); Lancet, 2002, 359, 1291.

A colorectalis rák világszerte jelentős morbiditási és mortalitási tényező, a betegséggel kapcsolatos kiadások is jelentősek [például az Egyesült Királyságban (UK) évente több, mint 300 millió font]. Az USA-val szemben, ahol a kolonoszkópiát részesítik előnyben, az UK-ban a flexibilis szigmoidoszkópiát megfelelőbbnek tartják a szűrésre, mivel biztonságosabb, olcsóbb, gyorsabban elvégezhető, nem annyira kellemetlen, a vizsgálati alanyok számára elfogadhatóbb módszer. Az igen nagy körülményekkel kivitelezett, nagy esetszámot feldolgozó tanulmányban a résztvevők azt a hipotézist vizsgálták, hogy egyetlen, kb. 60 éves életkorban felajánlott flexibilis szigmoidoszkópos szűrővizsgálat csökkenti-e a colorectalis rák incidenciáját és mortalitását.

A vizsgálatba 354 262, 55–64 éves férfit és nőt vontak be, akiknek postai úton kérdőívet küldtek arról érdeklődve, hogy hajlandók lennének-e részt venni egy flexibilis szigmoidoszkóppal végzett szűrővizsgálatban. A megkérdezettek 55%-a válaszolt igennel a vizsgálatban való részvételt firtató kérdésre, közülük 57 254 egyént vontak be a szűrővizsgálatba (113 178 egyén került a kontrollcsoportba). A szigmoidoszkópos vizsgálaton megjelentek aránya 71%-os volt (40 674 egyénnél történt meg a vizsgálat). Az endoszkópos vizsgálat során észlelt polypusokat eltávolították, kolonoszkópiát akkor ajánlottak és végeztek, ha nagy kockázatú polypus(ok)ra derült fény a szigmoidoszkópia alkalmával (három vagy több adenoma, 1 cm-es, vagy nagyobb polypus, villosos vagy tubulovillosus adenoma, súlyos dysplasia vagy malignitás, 20 vagy több hyperplastikus polypus a rectum feletti bélszakaszban).

Összesen 2131 (5,3%) egyénnél észleltek ilyen elváltozást, közülük 2051-nél történt meg a vizsgálat. Distalisan elhelyezkedő adenomát a vizsgált személyek 12,1%-ában, distalis carcinomát 0,3%-ukban észleltek. [Összehasonlításként a szerzők megemlítik, hogy mások által végzett, occult vérzés kimutatásán alapuló szűrővizsgálat során az adenomakimutató arány 0,8%-nak, a carcinomakimutató arány 0,2%-nak bizonyult (ez utóbbi módszerrel elsősorban az 1 cm-nél nagyobb adenomák detektál-

hatók, míg szigmoidoszkópiával a korábbi/kisebb elváltozások is felfedezhetőek). A kolonoszkópiára utalt betegek 18,8%-ánál mutattak ki proximális adenomát és 0,4%-ban proximálisan elhelyezkedő carcinomát. A talált rákok 62%-a Dukes A-stádiumú volt, ezek egy része endoszkóposan eltávolíthatónak bizonyult. (Összehasonlításként megemlíti a közleményben, hogy occult vér kimutatásán alapuló szűrővizsgálatok során 40–46% közötti volt a Dukes A-stádiumú elváltozások aránya, tehát az endoszkópos módszerrel nagyobb arányban fedezhetők fel korábbi elváltozások.) A szigmoidoszkópiák során egy, a kolonoszkópiák során négy perforatio lépett fel (ugyanakkor csak a szigmoidoszkópiák során több mint 19 000 polypust távolítottak el).

A vizsgált személyeknek kiküldött kérdőíveken ismételtlen érdeklődtek a vizsgálat által okozott kellemetlenséget és pszichés stresszt illetően is, a résztvevők döntő többsége könnyen elviselhetőnek ítélte a vizsgálatot.

Mindezek alapján a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a szigmoidoszkópos szűrés a betegek nagy része számára elfogadható, az egészségügyi szolgálat által megvalósítható és biztonságos módszer. Az ily módon kimutatható carcinomák száma viszonylag magas. A vizsgált egyének és a kontrollcsoport egészségi mutatóinak elemzésével a későbbiekben értékes adatok nyerhetők a módszer colorectalis daganatos morbiditásra és mortalitásra gyakorolt hatásáról.

Fábián György dr.

A koszorúér-betegség másodlagos prevenciója. Az EuroASPIRE I és II tanulmány eredményei Münster területén. Heidrich, J., Liese, A. D., Kalic, M. és Mitsai (Institute für Epidemiologie und Sozialmedizin Universitätsklinikum Münster, Domagkstraße 3, 48149 Münster, Németország, Dept. of Epidemiology and Biostatistics, University of South Carolina, Columbia, USA): Dtsch. Med. Wochenschr., 2002, 127, 667–672.

A koszorúér-betegség kockázati tényezőinek csökkentése – akár életmódbeli változtatás, akár gyógyszeres kezelés révén – a betegség kialakulását és progresszióját képes megakadályozni. Az augsburgi MONICA tanulmányban három rizikófaktor (dohányzás, hypertonia és hypercholesterinaemia) a népesség körében kialakult infarctusok 65%-áért volt felelős. Népegészségügyi szempontból a lakosság tömegeit illetően elviekben

a primer prevenció vezethet eredményre. A már kialakult koszorúér-betegségben a fejlett egészségügyi lehetőségek révén a betegek túlélési esélyei és életminősége jelentősen javítható. A halmozott kockázati tényezők fennállásakor az ismételt ischaemiás történések prognózisa lényegesen rosszabb, amelyen a másodlagos megelőzés lehetőségei javítani képesek.

Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) más európai szakmai társaságokkal együtt ajánlásokat dolgozott ki a koszorúér-betegség szekunder prevenciójára. Az ESC a következő célokat tűzte ki az életmódra és kockázati tényezőkre: a dohányzás teljes elhagyása, egészségesebb táplálkozás, a fizikai aktivitás/sporttevékenység növelése, a BMI < 25 kg/m² legyen, < 140/90 Hgmm célvérnyomásértékek elérése, < 5,0 mmol/l összkoleszterinszint. A gyógyszeres kezelés tekintetében megfelelő és adekvát thrombocytagátló kezelés, béta-receptor-blokkoló alkalmazása, ACE-gátló szerek használata, lipidszintcsökkentők és antikoagulánsok használata.

Az EuroASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) egy európai, multicentrikus vizsgálat, amely a koszorúér-betegség másodlagos prevencióját vizsgálta 1995/1996 (EuroASPIRE I) és 1999/2000 közötti időperiódusban (EuroASPIRE II) 3569, illetve 5556 koszorúérbeteg körében kilenc európai országban standardizált formában az életmód, kockázati tényezők és a gyógyszeres kezelés alakulása szempontjából. Mindkét vizsgálatban a német részvételt Münster közigazgatási területe képezte. Az első vizsgálat eredményeit a szerzők már publikálták, jelen közleményben azt vizsgálták, hogy az EuroASPIRE II során a szekunder prevenció eredményei 1996–2000 között a német populációban milyen mértékben javultak.

A betegek vizsgálati protokollja azonos volt minden centrumban. 70 év alatti férfiak és nők kórházi felvételeit elemezték, amelyek során a koszorúér-betegségre utaló első CABG-műtétet, első PTCA-t (CABG nélkül), első vagy recidív myocardiuminfarctust és az első vagy recidív akut ischaemiás szindrómát vették figyelembe, előzetes hat hónapon belüli időszakban.

Az EuroASPIRE vizsgálatban a Münsteri Egyetemi Klinikára vagy a Szt. Franciskus Kórházba felvett betegek vettek részt. Az I. vizsgálatba 524, a II. vizsgálatba 684 főt vontak be. A vizsgálatok során az orvosi dokumentációk, interjúk és betegvizsgálatok segítségével elemezték a cardiovascularis kockázati tényezőket, a betegek életmódját és a gyógyszeres kezelést.

Vizsgálták a testsúlyt, testmagasságot és a vérnyomásértékeket. Laboratóriumi vizsgálat során a vércukor-, összkoleszterin- és HDL-koleszterin- és trigliceridértékeket határozták meg. Aktív dohányosoknál a kilégzett levegő CO-tartamát is mérték, amelyet 10 ppm felett tekintettek kórosnak, emelkedett vérnyomásértéknek a 140/90 Hgmm feletti értéket vették.

Eredmények: A demográfiai jellemzők közel hasonlóak voltak a két vizsgálati periódusban, de a diagnosztikus csoportokban a beavatkozások és ellátást igénylő esetek aránya kisebb volt a II. vizsgálatban az I. vizsgálat-hoz képest (402 beteg; 66,8% versus 392 beteg; 81,7%).

Mindkét vizsgálat során a rizikófaktorok prevalenciája magas volt. Az interjú idején a mindkét vizsgálatban részt vevők 60%-ában két vagy több kockázati tényezőt tudtak igazolni. Az EuroASPIRE I. és II. összehasonlítása alapján 20%-kal csökkent a hypercholesterinaemia prevalenciája (80,2%-ról 60,3%-ra), de emelkedett az obesitas (22,7%-ról 30,6%-ra) és a hypertonia (57,9%-ról 61,2%-ra) gyakorisága. Emelkedett a HDL-koleszterin-szint (16,7%-ról 22,8%-ra); a diabetes mellitus előfordulása csaknem változatlan maradt (13,5% versus 13,8%). ACE-gátlók (31,4%, versus 44,8%), béta-receptor-blokkolók (43,6% versus 67,9%) és lipidszintcsökkentő szerek (különösen a statinok: 31,9% versus 65,7%) használata gyakoribb volt az EuroASPIRE II. vizsgálatban az EuroASPIRE I. vizsgálat-hoz képest.

Következtetésük, hogy a koszorúér-betegség másodlagos megelőzése a Németországot reprezentáló Münsterben az egyéb európai vizsgált országokhoz hasonlóan nem optimális, és nem javult lényegesen 1996 és 2000 között. Meglepő, hogy számos tudományos bizonyítékokon alapuló elv ismerete ellenére a klinikai gyakorlat sok esetben nem megfelelően alakult. Az EuroASPIRE vizsgálat konzekvenciája, hogy meg kell vizsgálni az elmélet és az egészségügyi ellátás elvei közötti diszkrépancia okait. Ezek között jelentős szerepet játszik a viselkedési, életmódbeli jellemzők megváltoztatásának szükségessége a prevenció tevékenység során. Ezzel kapcsolatban az orvosi képzésben az egészségnevelésnek fontos szerepet kell kapnia. Időhiány miatt a klinikai gyakorlatban sok esetben csupán az akut elváltozások orvoslására van lehetőség, a prevenció prioritása a mindennapi orvosi tevékenység során elsikkad. Az orvosi dokumentációkban a kockázati tényezők explorálása is sok esetben hiányos. A mindennapi gyakorlatban javasolt a

koszorúér-betegség „szekunder prevenció ABC”-jének figyelemmel kísérése, és minden beteg számára ún. ellenőrzési listát kellene kifejleszteni, amely a következőket tartalmazza: A = „antiplatelet” kezelés (thrombocytaaggregáció-gátlók), B = béta-receptor-blokkoló, C = koleszterin- (cholesterin-) szint-csökkentő gyógyszerek, D = diéta és/vagy dohányzás, E = fizikai aktivitás (edzés) (exercise) és ACE = ACE-gátlók alkalmazása kontraindikációk hiányában.

Az EuroASPIRE tanulmány résztvevői az eredményeket „az orvosi hivatás kollektív kudarcának” értékelték, amelynek több oka is lehet. Tartós és folyamatos másodlagos prevenció eredményessége az orvosok és betegek részéről csak folyamatos tudatossággal és viselkedés/életmód-változtatás révén valósulhat meg. Új, interdiszciplináris struktúra és koncepció kialakítását sürgetik abból a célból, hogy a betegek szükségtelen bajai és a korai halálozás megelőzhető legyen.

[Ref.: A preventív kardiológia eredményessége szempontjából elemzett vizsgálatok közül az EuroASPIRE I. 1995–1996 között jelentős kockázatsökkentést mutatott kilenc országban (Cseh Köztársaság, Finnország, Franciaország, Németország, Magyarország, Olaszország, Hollandia, Szlovénia, Spanyolország) az igazolt koszorúér-betegségben szenvedők körében. Az EuroASPIRE II. vizsgálat (ugyanazon országokban) célja az volt, hogy megvizsgálja, hogy 1999–2000 között a cardiovascularis betegségek prevenciója milyen mértékben javult az életmód, kockázati tényezők és a Joint European Societies ajánlotta preventív célú gyógyszeres kezelés tekintetében (Lancet, 2002, 357, 995–1001).

3569 és 3379 beteg interjúja alapján a két vizsgálat során összességében a következő eltérése kimutakoztak: a dohányzási szokások lényegében változatlanok maradtak a két felmérés között: 19,4% versus 20,8%. Az obesitas előfordulása növekedett, 25,3% versus 32,8%. A hipertónia (> 140/90 Hgmm) gyakorisága változatlan volt: 55,4% versus 53,9%, az összkoleszterinszint jelentősen csökkent: 86,2% versus 58,8%. Aspirin vagy egyéb thrombocytagátló alkalmazását gyakoribbnak találták a második felmérésben, mint az elsőben (83,9%-kal), de emelkedett a béta-receptor-blokkolók, ACE-gátlók és a lipidcsökkentő gyógyszerek használata is.

A vérnyomáscsökkentés nem megfelelő foka, a koleszterin-célérték elérésének elmaradása (< 5,0 mmol/l), az életmódbeli változtatlanságok Európában az orvosi gyakorlat közös hibáját tárták fel, amelyen mindenképpen javítani kell, hogy a kockázati tényezők és az ISZB okozta betegségek gyakorisága és a halálozás csökkenjen.]

Orosz István dr.

WHO-tájékoztató

A lepra jelenti a legnagyobb kihívást a még endémiás országok számára. Press Release, 2001. május 16.

A WHO és partnerei legnagyobb célkitűzése a súlyos népegészségügyi problémát okozó lepra teljes felszámolása az elkövetkező 10 évben.

1991-re a WHO tagállamai 90%-os eredményt értek el a lepra megbetegedések számának csökkentésében. Ma a lepra gyógyítható, ha időben diagnosztizálják.

Nemzetközi összefogásra van szükség a teljes eliminációjához. Jelenleg a legnagyobb endémiás ország India. A WHO, a Nippon Alapítvány, az Ilep, a Novartis, Danida (dán szervezet) és a Világbank támogatja a programot. Emelni kell 1999-hez viszonyítva a lepra elleni küzdelem hatásfokát is, főleg a 6 leginkább érintett országban. Ezek: Brazília, India, Madagaszkár, Myanmar, Mozambik és Nepál.

Jelenleg India a Világbank és más szövetséges partnerek segítségével maximalizálja lehetőségeit. A világ lepraeseteinek többsége Indiában van.

Nagy problémát okoz a lepraeliminációs program végrehajtásában az információ eljuttatása a közösségekből régóta száműzött beteghez, a korai diagnózis felállítása és a gyógyszerkombinációs kezelés elérhetősége. Speciális feladat a lepraszolgálatok integrálása az általános egészségügyi szolgálatokkal.

A kombinációs terápia 3 gyógyszer tartalmaz, amit 6 vagy 12 hónapig kell szedni a betegnek, a kórkép súlyossága szerint.

A Novartis a WHO által 2005 végéig 2,5–2,8 millió páciens részére tervezte a gyógyszerkombinációs kezelés biztosítását.

A modern tudomány már feltérképezte a M. leprae génállományát. Ez új távlatokat nyitott a lepradiagnosztikai tesztek kifejlesztésére. A nemzetközi összefogás minden hatásos eszközt megragad e súlyos betegség felszámolására.

Sike Teodóra dr.

A telhetetlen teremtmény. Kirk, K. WHO-Press Release

Hatásos vakcina hiányában az antimalaricumokkal szemben kialakuló rezisztencia gyakorisága szükségessé teszi a betegség kezelésének új megközelítését. A telhetetlen étvágyú parazita a vörösvértestbe hatolását követően 2–3 napon belül 20–30 utódot hoz létre, egy erőteljes anyagcserefolyamat kíséretében. Ennek biztosítására a táplálék import-export mértékének meg kell haladnia a legtöbb humán sejtét.

Ismeretes, hogy a molekulák importja, exportja a sejtmembrán transzportproteinjeinek révén megy végbe. Ezek a sejtek felületén helyezkednek el, a sejtmembránba beágyazódva.

A szerző hangsúlyozza, hogy a legújabb tudományos kutatási eredmények és saját nézete szerint a membrántranszport-mechanizmus és a membránproteinek pontos ismerete rendkívül fontos a gyógyszer-rezisztencia megelőzése céljából.

A megfelelő antimalaricum megakadályozza a membrántranszportot, ami a parazita kiéhezéséhez, pusztulásához, vagy ionegyensúlyának felbomlásához vezet. Vagyis a citotoxikus drog a táplálékmolekulák helyét elfoglalva a transzportproteinek segítségével jut el a parazitához.

A transzportút vonal részleteinek jellemzése ma már lehetséges a parazita vörösvértestből való eltávolításának technikájával és a molekula-, ioneltávozás mértékének becslésével.

A szerző értelmezése szerint új génmanipulációs technikák kifejlesztése szükséges, hogy a maláriaparazita individuális membránprotein-termelése megismerhető legyen az antimaláriás kemoterápia tökéletesítéséhez.

Sike Teodóra dr.

„Az optimista egyáltalán nem az, aki soha nem szenvedett, hanem az, aki átélte és legyőzte a kétségbeesést.”

Szkrjabin

HÍREK

Az Experimentális és Klinikai Kutatások Nemzetközi Orvosi Egyesülete, a Májkutató Alapítvány és a Danubius Thermal & Sport Hotel Bük rendezi meg Bükfürdőn 2003. február 14. és 15. között a **Hepatológia 2003** konferenciát.

2003. február 14.

8.00 Regisztrálás

9.00 Megnyitó: *Fehér János*, a konferencia elnöke

I. Szekció

9.10–11.00

Elnök: *Tulassay Zsolt*,

Lengyel Gabriella

Berencsi György és mtsai:

Hepatitisvírusok diagnosztikai problémái és molekuláris epidemiológiája (20 perc)

Schaff Zsuzsa:

Diffúz májbetegségek patológiája (20 perc)

Fehér Erzsébet:

Neuropeptid idegrostok a májban (20 perc)

Blázovics Anna:

Oxidatív stressz és májbetegség (20 perc)

Gervain Judit:

Hepatitisvírusok géndiagnosztikája (20 perc)

11.00–11.15 *Kávészünet*

II. Szekció

11.15–13.00

Elnök: *Nemesánszky Elemér*,

Engloner László

Jakab Zsuzsa:

Képző eljárások májbetegségben (20 perc)

Szalay Ferenc:

Primer biliaris cirrhosis, primer sclerotizáló cholangitis (20 perc)

Pár Alajos:

Autoimmun hepatitis (20 perc)

Lengyel Gabriella:

Terhességi cholestasis (20 perc)

Rácz István:

A korszerű endoszkópia a májbetegségek diagnosztikájában (20 perc)

13.00–14.30 *Ebéd*

III. Szekció

14.30–16.00

Elnök: *Pár Alajos*,

Szalay Ferenc

Fehér János:

Alkohol okozta májbetegségek (20 perc)

Nemesánszky Elemér:

Nem-alkoholos steatohepatitis (20 perc)

Horváth Gábor:

Vastárolási betegség (20 perc)

Abonyi Margit:

Réztárolási betegség (20 perc)

16.00–16.30 *Kávészünet*

IV. Szekció

16.30–18.00

Elnök: *Fehér János*,

Gervain Judit

Telegdy László:

Krónikus B hepatitis kezelése (20 perc)

Rókusz László:

Krónikus C hepatitis kezelése (20 perc)

Hagymási Krisztina:

Antioxidánsok a májvédelemben (20 perc)

Dalmi Lajos:

A vírushepatitisek prophylaxisa (20 perc)

19.00 *Fogadás*

2003. február 15.

V. Szekció

9.00–10.30

Elnök: *Jakab Ferenc*,

Oláh Attila

Szalay László:

Hepatikus encephalopathia korszerű kezelése (20 perc)

Pécsi Gyula:

Oesophagus varixok korszerű kezelése (20 perc)

Perner Ferenc:

Májtranszplantáció aktuális kérdései (20 perc)

10.30–11.00 *Kávészünet*

VI. Szekció

11.00–13.00

Elnök: *Perner Ferenc*,

Schaff Zsuzsa

Jakab Ferenc:

A hepatocellularis carcinoma sebészeti terápiája (20 perc)

Engloner László:

A lokális kemoterápia indokoltága májrákokban (20 perc)

Oláh Attila:

Metasztatikus májdaganatok (20 perc)

13.00 *A konferencia zárása*

13.00–15.00 *Ebéd*

Tudományos információ:

Fehér János dr., Semmelweis Egyetem, II. Belklinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Tel/fax: 317-4548

E-mail: feher@bel2.sote.hu

Tudományos titkárság:

Bárkovits Sarolta, Semmelweis Egyetem, II. Belklinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Tel: 266-0926/5537,

Fax: 317-4548

E-mail: saci@bel2.sote.hu

Mobil: 06-20-429-2245

Jelentkezés és szállásfoglalás:

Schäfer Lászlóné,

1096 Budapest, Haller u. 32–40.

Tel/fax: 215-8039 vagy

(06-30) 984-6954

A konferencián a résztvevők száma korlátozott, maximum 200 fő. Jelentkezési határidő:

2002. november 30.

A konferencián való részvételhez kérésre megküldjük a hivatalos dokumentumokat.

Az Uzsoki utcai Kórház Sebészeti- és Érsebészeti Osztálya

„Korszerű szolgáltatások a sebészeti-érsebészeti gyakorlatban az EU elvárások tükrében” címmel tudományos ülést rendez.

Időpont: 2002. október 9. (szerda) 14 óra

Helyszín: Uzsoki utcai Kórház, 1145 Budapest Uzsoki u. 29. C (új) épület, földszinti előadóterem.

Üléseelnök: *dr. Golub Iván*

dr. Varga József

Előadások:

1. *Dr. Jakab Ferenc:*

Bevezetés. A sebészeti-érsebészeti hatékonyság az EU elvárásaiban (5')

2. *Dr. Baranyi L., dr. Konda S., dr. Baranyai Zs., dr. Jakab F.:*

Laparoscopos sebészeti tevékenységünk (7')

3. *Dr. Jakab F., dr. Láng I., dr. Kőszegi Gy., dr. Papp H., dr. Baranyai Zs.:*

A hepatocellularis carcinoma és a májjáttétek sebészeti eltávolítása – hosszú távú eredmények (7')

4. *Dr. Fauszt J., dr. Konda S., dr. Kádár E., dr. Bognár J., dr. Egyed Zs., dr. Jakab F.:*

Preventív carotis sebészet (7')
 5. Dr. Kádár E., dr. Konda S., dr. Fauszt J., dr. Bognár J., dr. Jakab F.:
 Érsebészeti határterületek (7')
 6. Dr. Bognár J., dr. Kádár E., dr. Konda S., dr. Fauszt J., dr. Jakab F.:
 Infekcióregiszter az érsebészetben (5')
 7. Dr. Cuhorka A., dr. Baranyai Zs., dr. Kádár E., dr. Örmény O., dr. Pócsa K., dr. Jakab F.:
 Sentinel nyirokcsomó, RGS és RIGS (7')

8. dr. Szentpétery F., dr. Kőszegi Gy., dr. Baranyai Zs., dr. Jakab F.:
 Rectumcarcinomás műtött betegek 10 éves nyomonkövetésének, gondozásának konzekvenciái (7')
 9. Dr. Faludi S., dr. Cuhorka A., dr. Jobaházi J., dr. Láng I., dr. Jakab F.:
 Plasztika helye az onkológiai sebészetben (7')
 10. Dr. Nagy P., dr. Kőszegi Gy., dr. Jakab F.:
 Informatikai rendszerek a korsze-

rű sebészetért. A telemedicina csírái kórházunkban (7')
 Köszönetnyilvánítás
 A tudományos ülés fő szponzora: Pharmacia Kft.

Nőgyógyászati vizsgálóasztal, műszerszekrény, műszerasztal eladó Budapesten.
 Telefon vagy SMS:
 (06-30) 377-8344

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Sümeg Városi Kórház és Rendelőintézet (8330 Sümeg, Kompanik Zs. u. 6., tel: (06-87) 352-444) orvos-igazgatója pályázatot hirdet *Pszichiátriai Osztályra* 3 orvosi állás betöltésére. Pszichiátriai gyakorlattal rendelkezők, illetve pályakezdők is pályázhatnak. Bérezés: magasan kiemelt, meg egyezés szerint. Az állások azonnal betölthetők. Lakás biztosított. Orvos házaspárok előnyben.

A Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház főigazgatója pályázatot hirdet *belgyógyászati* (gasztroenterológiai és geriátriai profilú) *rehabilitációs osztályaira*

1. *szakorvosi* állás betöltésére
 Pályázati feltételek:
 – belgyógyász szakorvosi vizsga,
 – fenti szakirányok terén szerzett jártasság
 2. *általános orvosi* állás betöltésére
 pályakezdő orvos, nyugdíjas részére is, határozott idejű szerződéssel.
 Illetmény megegyezés szerint, szolgálati elhelyezés megbeszélés tárgyát képezi.
 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 Karolina Kórház-Rendelőintézet [9200 Mosonmagyaróvár

Régi vámház tér 2-4. tel: (06-96) 578-660] igazgatója pályázatot hirdet az alábbi állások betöltésére:
 – *aneszteziológus szakorvos*
 – *baleseti sebész szakorvos*
 – *sebész szakorvos*
 – *röntgen szakorvos*
 – *foglalkozás-egészségügyi szakorvos*
 – *onkológus szakorvos*
 – *intézeti pszichológus*

Pályázati feltétel:
 szakirányú végzettség

Csatolandó:
 – diploma másolata
 – szakvizsga bizonyítvány másolata
 – részletes önéletrajz

Bérezés: Kjt. és megegyezés szerint.
 Az állások azonnal betölthetők.

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

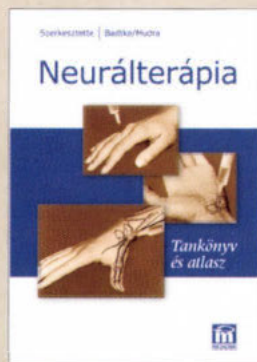
szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait

15 sor terjedelmig
 térítésmentesen közöljük
 az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelmig.

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

ajánlata



Neurálterápia

Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálterápia iránti érdeklődése az utóbbi évtizedekben megnőtt, nem utolsósorban azért, mert a funkcionális szemlélet térhódítása, célszerű alkalmazása a medicinában bizonyos jelenségek új alapokon nyugvó magyarázatát tette lehetővé. A hagyományos kezelés mellett a reflexterápiás és természetes gyógymódokat maguk a betegek is egyre inkább ésszerű alternatívának tartják. Lehetőségei – mint minden más orvosi gyakorlatéi – csak akkor használhatók ki teljesen, ha a vele járó terápiás tevékenység elméletileg és gyakorlatilag egyaránt jól megalapozott.

A szerzők az orvostudomány különböző szakterületein évek óta aktív és sikeres neurálterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálterápiában már jártas kollégák ismereteinek elmélyítését. A szöveg megértését számos illusztráció segíti.

Az alternatív gyógymódok iránt érdeklődőknek, a módszert tanuló, illetve már alkalmazó orvosoknak egyaránt ajánljuk a könyvet.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 200 oldal Bolti ár: 3800 Ft

Lencz László

A hagyományos kínai orvoslás

A nem konvencionális orvoslás izgalmas, átfogó rendszere a 4000 éves múltra visszatekintő hagyományos kínai orvoslás. Ez a hiánypótló munka összefoglaló, rendszerező módon dolgozza fel a kínai orvoslás teljes körét, amely – a legismertebb akupunktúra mellett – a dietetikát, a mozgásterápiát és a fitoterápiát is magába foglalja. A téma tudományos áttekintése mellett a könyv értékét növelik a lebilincselően megírt, idézetekkel gazdagított történeti áttekintés és a szerző személyes gondolatai.

Ajánlott a nem konvencionális orvoslásban jártas, vagy azt éppen most elsajátítani kívánó szakembereknek, a hagyományos kínai orvoslás vizsgára készülőknek, a téma iránt érdeklődő orvosoknak és orvostanhallgatóknak, valamint bátran ajándékozható – közérthető stílusa miatt – a laikus olvasónak is.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 4900 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiado@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

MEGJELEN

heart protection study

- **Hatékonyság**
- **Bizonyíték**
- **Tapasztalat**

A ZOCOR Heart Protection Study-ban tanulmányozott dózisa 40 mg volt.



MSD KFT.*
1123 Budapest,
Alkotás u. 50.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8282

A ZOCOR-felírása előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.

A ZOCOR (simvastatin) a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye

*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata

Copyright © 2002 MERCK & CO., Inc., Minden jog fenntartva.

07-2003-ZCR-02-H-12-JA

ZOCOR
simvastatin, MSD
ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ

Keresse fel honlapjainkat: <http://www.merck.com> és www.zocor.com

ORVOSI HETILAP

A l a p í t v á n y 1 8 5 7 - b e n

143. évfolyam, 39. szám

2002. szeptember 29.

490 Ft

A kis születési súly és egyes felnőttkori betegségek kapcsolata.

A hipotézis, az azt alátámasztó adatok és a kétségek 2221

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A máj rosszindulatú daganatainak kezelése rádiófrekvenciás tumorablatióval (RFA) 2229

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A késői típusú túlérzékenység vizsgálata atópiás egyéneknél 2235

A MINDENNAPI GYAKORLAT

Terhesgondozás harmadik trimeszterbeli alacsony kockázatú terhességeknél
– európai felmérés 2241

KLINIKAI-EPIDEMIOLOGIAI TANULMÁNYOK

Éhomi vagy terhelés utáni vércukorértékre alapozzuk a glukózintolerancia
felismerését a metabolikus szindróma szűrésekor? 2247

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK 2253

HÍREK 2262



**A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA**

COVEREX[®] 4mg

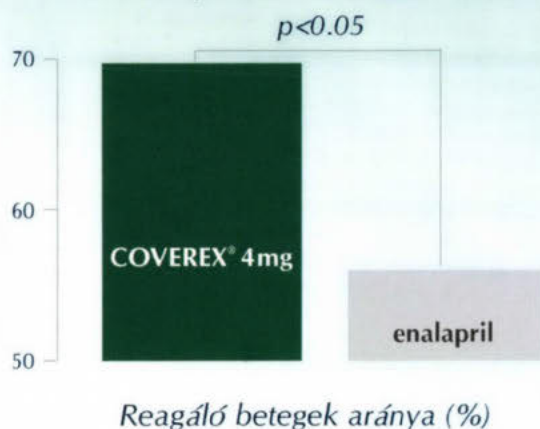
PERINDOPRIL

Mindig naponta egyszer

▶ Hatékony vérnyomáscsökkentő:

- Biztos 24 órás vérnyomáskontroll¹

- Az enalaprilét felülmúló hatás



▶ Visszafordítja a kardiovaszkuláris remodellinget:

- A Coverex[®] javítja a nagy artériák rugalmasságát^{3,4}
- A Coverex[®] mérsékli a vaszkuláris remodellinget a rezisztencia ereken, állatkísérletben⁵
- A Coverex[®] mérsékli a periarteriális fibrózist és javítja a koronáriumfunkciót⁶

A COVEREX[®] 4mg

PERINDOPRIL

Mindig naponta egyszer

optimális kardiovaszkuláris védelmet biztosít



1. Morgan T., Anderson A. *Hypertension* 1993, 21, 568 2. Yoshinaga K., Saruta T., Abe S. et al. *Rinsho Iyaku* 1997, 13, 4259
3. Asmar R., Tapouchian J., Pannier B. et al. *J. Hypertension* 2001, 19, 813 4. Kool M.J. et al. *J. Hypertension* 1995, 13, 839
5. Chillon J.-M., Baumbach G.L.: *Hypertension* 1999, 33, 856 6. Schwartzkopff B. et al.: *Hypertension* 2000, 36, 220



ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 39. szám – 2002. szeptember 29.



A MARKUSOVSZKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította • Established by
MARKUSOVSZKY LAJOS (1857)

Főszerkesztő • Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes • Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság • Editorial Board

Boda Domokos dr., Brooser Gábor dr., Dobozy Attila dr., Eckhardt Sándor dr., Falus András dr.,
Forgács Iván dr., Hankiss János dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr.,
Kopper László dr., Lampé László dr., Nász István dr., Oláh Éva dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,
Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr., Schaff Zsuzsa dr., Sóttonyi 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 Géza dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.,
Tolnay Edina dr. és Vértess László dr.

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

Nemzetközi Tanácsadó Testület • International Advisory Board

Elnök • President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

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

Kiadja a Medicina Könyvkiadó Rt.,
1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Rt. igazgatója
Szerkesztőség: 1054 Budapest, V., Zoltán utca 8.
Levélcím: 1245 Budapest 5., Pf.: 1012
Telefon: (361) 354 1890, (361) 354 1170 Telefax: (361) 269 0100
E-mail: orvosi.hetilap@axelero.hu
Honlap: www.medicina-kiado.hu
A laptervet készítette: Varsányi György
Tördelőszerkesztő: Fenyő Zsuzsanna
Nyomdai előkészítés: Trajan Könyvesműhely
Nyomás és kötés: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 2002
Felelős nyomdavezetők: Nagy Iván és Nemere Zsolt ügyvezetők

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

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



ORVOSI HETILAP

143. évfolyam 39. szám – 2002. szeptember 29.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

HUNGARIAN MEDICAL JOURNAL

September 29., 2002. Volume 143. No. 39.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A kis születési súly és egyes felnőttkori betegségek kapcsolata. A hipotézis, az azt alátámasztó adatok és a kétségek

Szathmári Miklós dr., Vásárhelyi Barna dr.,
Tulassay Tivadar dr.

2221

KLINIKAI TANULMÁNYOK

A máj rosszindulatú daganatainak kezelése
rádiófrekvenciás tumorablációval (RFA)

Péter Mózes dr., Tóth Judit dr., Péter Mózes jr. dr.,
Sápy Péter dr., András Csilla dr.

2229

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A késői típusú túlérzékenység vizsgálata
atópiás egyéneknél

Csoma Zsanett dr., Kemény Lajos dr.,
Boda Krisztina dr., Dobozy Attila dr.

2235

A MINDENNAPI GYAKORLAT

Terhesgondozás harmadik trimeszterbeli alacsony
kockázatú terhességekben – európai felmérés

Juhász A. Gábor dr., Aranyosi János dr., Zatik János dr.,
Major Tamás dr.

2241

KLINIKAI-EPIDEMIOLÓGIAI TANULMÁNYOK

Éhomi vagy terhelés utáni vércukorértékre alapozzuk
a glukózintolerancia felismerését a metabolikus
szindróma szűrésekor?

Jermendy György dr., Hidvégi Tibor dr.,
Hetyési Katalin dr., Bíró Lajos dr.

2247

FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

2253

GYÓGYSZERHÍRADÓ

2261

HÍREK

2262

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

2262

Low birth weight and adult diseases.

The hypothesis, the facts and the doubts
Szathmári, M., Vásárhelyi, B., Tulassay, T.

2221

CLINICAL STUDIES

Treatment of liver malignant tumours
with radio-frequency (RF) thermal ablation

Péter, M., Tóth, J., Péter, M. jr., Sápy, P., András, Cs.

2229

ORIGINAL ARTICLES

Investigation of the delayed type hypersensitivity
reaction in atopic patients

Csoma, Zs., Kemény, L., Boda, K., Dobozy, A.

2235

PROBLEMS OF EVERYDAY PRACTICE

Management of third trimester low-risk pregnancies

Juhász A., G., Aranyosi, J., Zatik, J., Major, T.

2241

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Fasting or post-challenge blood glucose values
should be used for classification of glucose intolerance
in screening for metabolic syndrome?

Jermendy, Gy., Hidvégi, T., Hetyési, K., Bíró, L.

2247

FROM THE LITERATURE

2253

DRUG NEWS

2261

NEWS

2262

Xeloda[®]

capecitabine

Hatás a célpontban

**Tumoraktivált orális fluoropirimidin
a kolorektális karcinóma elsővonalbeli kezelésére**

Xeloda 150 mg és 500 mg filmtabletta
rövidített alkalmazási előírás:

Összetétel: 150 mg, illetve 500 mg capecitabinum filmtablettaként. **Javallat:** metasztatikus kolorektális rák elsővonalbeli monoterápiája. **Ellenjavallatok:** Fluoropirimidin terápiára adott súlyos és váratlan reakció az anamnézisben. Ismert érzékenység capecitabinra, fluorouracilra vagy a tabletták bármely összetevőjére. Ismert dihidropirimidin-dehidrogenáz hiány. **Óvintézkedés:** Értékelés és szoptatás. Súlyos máj- és vesekárosodás. Súlyos leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia. Sorivudinnal illetve más antimetabolit analógjaival pl. brivudinnal történő kezelés. **Adagolás:** 1250 mg/m² naponta kétszer 14 napig, ezt 7 napos szünet követi. **Ellékhatások:** Gyakrabban palmaris-plantaris erythrodysesthesia (kéz-láb szindróma), hasmenés, émelygés, hányás, stomatitis; néha alopecia, gyengeség, hasi fájdalom; ritkán fotoszenzitivitás, zavartság, szívelégtelenség (ld. Alkalmazási előírás). **Ögyszerkölsönhatás:** Kumarin származékot szedő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a véralvadási paramétereket; ivudin és analógjai nem adhatók capecitabinnal együtt; a folinsavnak nincs jelentős hatása a capecitabin farmakokinetikájára. **Ártása:** Max. 30 °C. OGYI-T: 8195/01 **szletesen ld. Alkalmazási előírás!**



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

ÚTMUTATÓ AZ ORVOSI HETILAP SZERZŐI SZÁMÁRA

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket 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, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőségéi illeti. Az útműtató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségéi 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 rajozott ábrák, táblázatok, grafikonok) külön fileként kérjük elküldeni. A fotók reprodukálásához eredeti papírképet vagy diát kérünk, esetleg elektronikus hordozón a már digitálisan feldolgozott képet (*.tif, *.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. címlapot; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrák; 9. ábrák, külön mellékletként.

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

1. A címlapon 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 haladja 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 esetszámmal az értékek törtként való megadását és a százalék-érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell meg szerkeszteni.

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 műtétrel 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 ábrák 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 etimológikus 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 Szerkesztőség 1245 Budapest 5. Pk.: 1012.

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

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 kis születési súly és egyes felnőttkori betegségek kapcsolata.

A hipotézis, az azt alátámasztó adatok és a kétségek

Szathmári Miklós dr.¹, Vásárhelyi Barna dr.² és Tulassay Tivadar dr.²

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest, I. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)¹

I. sz. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)²

Az elmúlt tizenöt évben több mint száz epidemiológiai vizsgálatban találtak kapcsolatot a kis születési súly és a felnőttkori cardiovascularis morbiditás és mortalitás előfordulási gyakoriságának fokozódása között. A kapcsolatot, legalábbis részben a születési súly és a felnőttkori hypertonia, 2. típusú diabetes mellitus, dyslipidaemia előfordulása közötti fordított összefüggés magyarázza. A humán és állatkísérletes vizsgálatok számos olyan kórélettani folyamatot azonosítottak, melyeknek oki szerepe lehet a kis születési súlyúak e betegségek iránti fokozott hajlamának kialakulásában. Az adatok azt látszanak igazolni, hogy a méhen belüli károsodás mellett a hirtelen megszakadt intrauterin fejlődés és a korai postnatalis növekedés üteme is szerepet játszhat a hosszú távú következmények kialakulásában. A szerzők munkájukban összefoglalják az epidemiológiai és kísérletes adatokból levonható következtetéseket. Emellett a csontanyagcseré és a születési súly összefüggésével kapcsolatos adatokat is ismertetik. Felhívják a figyelmet azokra a kétségekre is, amelyek felvetődhetnek a születési súly és a betegségek felnőttkori előfordulási gyakorisága közötti kapcsolat értékelésekor, és egyben hátráltatják a népegészségügyi szempontból jelentős hatású következtetések levonását.

Kulcsszavak: születési súly, cardiovascularis morbiditás, csontanyagcseré

Low birth weight and adult diseases. The hypothesis, the facts and the doubts. During the past 15 years more than hundred studies confirmed the association between low birth weight and the cardiovascular morbidity and mortality. The association is explained, at least partly, by the fact, that low birth weight is inversely related to type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia in adulthood. Several pathophysiological mechanism are implicated in the higher susceptibility of individuals born with low birth weight. Data suggest that in addition to the intrauterine retardation the sudden break of fetal development and the accelerated pace of early postnatal growth might also play a role in the pathogenesis of these chronic diseases. The authors summarize their conclusions based on the available results of epidemiological and experimental studies. They also introduce the data suggesting an association between altered bone metabolism and low birth weight. Finally, the authors present those data, that cast doubts on the reliability of associations between low birth weight and adulthood chronic diseases.

Key words: birthweight, cardiovascular morbidity, bone metabolism

A gazdaságilag fejlett országokban az újszülöttek kb. 4–8%-a, a fejlődő országokban kb. 15%-a kis születési súlyú (< 2500 g). A kis születési súly intrauterin retardáció (SGA; small for gestational age), vagy valódi koraszülöttség (AGA; appropriate for gestational age) következménye. A perinatalis intenzív ellátás ugrásszerű fejlődése következményeként a kis születési súlyúak nagy része, sőt a nagyon kis születési súlyúak (< 1500 g) jelentős hányada is nyilvánvaló krónikus szövődmények nélkül túléli a veszélyes perinatalis periódust, és többségükben tünet- és panaszmentesen éri el a felnőttkort. Kísérletes adatok alapján azonban már évtizedekkel ezelőtt felvetődött, hogy a magzati fejlődés elmaradásának, vagy korai megszakadásának hosszú távú következményei lehetnek.

Rövidítések: SGA (small for gestational age) = a gesztációs korhoz képest kisebb, intrauterin retardált; AGA (appropriate for gestational age) = a gesztációs kornak megfelelő méretű, valódi koraszülött; BMI = testtömeg index; DHEA = dehidroepiandrosteron; IGF = inzulinszerű növekedési faktor; IGFBP = inzulinszerű növekedési faktor kötőfehérje; SHBG = nemihormonkötő fehérje

Az elhúzódo alutápláltság a növekedés lassulásához vezet, ami kisebb energiafelhasználást, alacsonyabb metabolikus rátát eredményezve javítja a rövid távú túlélési esélyeket. Ellentétben azonban a felnőttkori, átmeneti hatású adaptációs folyamatokkal, a korai fejlődés során szükségessé váló adaptáció tartós strukturális és funkcionális változásokhoz vezet. Ezek a változások később, elsősorban akkor, ha egyéb kedvezőtlen környezeti tényezőkkel társulnak, fokozott hajlamot jelenthetnek egyes felnőttkori krónikus betegségek kialakulására. Ez a felnőttkori betegségek magzati eredetének hipotézise, melyet első leírója alapján Barker-hipotézisként említ az irodalom.

A felnőttkori ischaemiás szívbetegség okozta mortalitás és a születési súly kapcsolata

A magzati fejlődés és a felnőttkori coronariabetegség okozta halálozás közötti összefüggés lehetsége elő-

ször Nagy-Britannia különböző régióinak jelentősen eltérő cardiovascularis halálozási aránya kapcsán vetődött fel. Az ischaemiás szívbetegség okozta halálozás az 1980-as években ugyanazon régiókban volt a legnagyobb, ahol az 1900-as évek elején a legnagyobb neonatalis mortalitás volt. A gyanított összefüggést igazolták az adatok, a 2500 g alatti születési súlyúak coronariabetegség okozta halálozási aránya kétszerese volt a 4000 g feletti születési súlyú egyénekének (1).

Az eredményekkel kapcsolatban azonban kétségek merültek fel. Egyrészt, nagy volt a nem követhető egyének aránya, másrészt, a születési súly az egyéb testméretek és a gesztációs idő figyelmen kívül hagyásával pontatlan jellemzése a méhen belüli károsodásnak.

Nem utolsósorban az anyai tápláltságot, a magzati fejlődést, az újszülött növekedését és az adott egyén későbbi egészségi állapotát egyformán befolyásoló szociális és gazdasági körülmények, valamint a környezeti faktorok jelentősen befolyásolhatják az eredményeket.

A 90-es évek közepén és második felében több, nagy esetszámú, követéses vizsgálatot végeztek, amelyek már ezeket a tényezőket is figyelembe vették az összefüggések értékelésekor. E tanulmányok adatai is egyöntetűen azt mutatták, hogy a coronariabetegség felnőttkori kockázata kb. felére csökken a legkisebb születési súlyúaktól a legnagyobb születési súlyúakig, tehát a fordított összefüggés az egész születési súly tartományra vonatkozik (7, 30). Emellett kimutatták, hogy a testhosszukhoz képest kis születési súlyú újszülöttekre különösen jellemző a fokozott felnőttkori cardiovascularis kockázat. Egy férfiakban végzett követéses vizsgálat azt is kimutatta, hogy a hétéves korban, majd ezt követően bármely életkorban mért testtömegindex (BMI) ugyancsak közvetlen kapcsolatban van a felnőttkori coronariabetegség okozta halálozással (13). Ez az eredmény azt jelezte, hogy a kis születési súly mellett a korai gyermekkorú ún. felzárkoztató növekedésnek is jelentős szerepe lehet a késői felnőttkori nagyobb cardiovascularis kockázat kialakulásában. A felzárkoztató növekedés lényege, hogy az SGA és AGA gyermekek többségének növekedése gyorsult, ennek következtében antropometriai paramétereik hároméves korra eléri az időre, normális súllyal születettek értékeit (36). A korai postnatalis felzárkoztató növekedés meghatározó szerepe egyben magyarázatot adhat arra is, hogy több vizsgálat, így saját adataink szerint is, miért nincs lényeges különbség az SGA és AGA csoportok között az idült felnőttkori betegségek iránti hajlam szempontjából.

A coronariabetegség és születési súly összefüggése hátterében a legvalószínűbb magyarázatnak a születési súly és a coronariabetegség két legfontosabb rizikófaktor, a hypertonia és a 2. típusú diabetes közötti kapcsolat látszik, bár ezek figyelembe vétele alig gyengítette a születési súly és a coronariabetegség közötti összefüggést, ami jelzi, hogy egyéb tényezőknek is fontos szerepe lehet.

A vérnyomás és a születési súly kapcsolata

Huxley és mtsai 80 vizsgálatot összegző metaanalízise szerint egyértelműen megállapítható, hogy fordított összefüggés van a születési súly és a systolés vérnyomás között (22). Az összefüggés az adolescens korúakban a legkevésbé következetes, majd az életkor előrehaladtával egyre szorosabbá válik. A születési súly 1 kg-os különbsége, figyelembe véve az aktuális BMI-t, 3,5 Hgmm különbséget okoz a systolés vérnyomásban. Ha figyelembe vesszük, hogy a systolés vérnyomás átlagosan 10 Hgmm-rel történő csökkentése a magasvérnyomás-betegséghez kapcsolódó halálozás 30%-os csökkenését eredményezi, akkor a 3,5 Hgmm-es különbség klinikailag jelentős. A születési súly mellett a felzárkoztató növekedés és a felnőttkori BMI bizonyult a magas vérnyomás másik két fő meghatározójának; a legnagyobb vérnyomásértékek a kis születési súlyú, de felnőtt korban túlsúlyos egyéneknél mérhetők. A kis születési súly és a vérnyomás közötti összefüggés egyes vizsgálatok szerint inkább igazolható az SGA, mint az AGA egyéneknél (2, 29), mások azonban, így magunk is mindkét populációban emelkedett systolés és diastolés vérnyomást és nagyobb pulzusszámot találtunk (24, 46). A testarányok vizsgálata során az is kiderült, hogy a felnőttkori hypertonia is elsősorban az újszülöttkori soványsággal mutat összefüggést.

Több vizsgálat a születési súly és vérnyomás összefüggése mellett a placenta mérete és a systolés vérnyomás között is lineáris összefüggést igazolt (2, 37). A jelenség hátterében adaptív mechanizmus valószínűsíthető. A gesztáció alatt kompenzatórikusan megnagyobbodott placenta több tápanyagot tud biztosítani a magzatnak.

A születési súly és a vérnyomás közötti negatív összefüggés hátterében az örökletes tényezők szerepére utal az anya terhesség alatt és után mért vérnyomása és gyermeke vérnyomása közötti pozitív (28), illetve a születési súly és az anya terhesség alatt mért vérnyomása közötti negatív összefüggés (8). Az anya hiányos táplálkozása ugyancsak kapcsolatban lehet az utódok magasabb vérnyomásával. Fordított összefüggést írtak le az anyák terhesség alatti szénhidrát- és fehérjefelvétele és gyermekeik negyvenéves korban mért vérnyomása között (6). E két tényező – az öröklött hajlam, illetve az anya terhesség alatti alultápláltsága – szerepének eldöntésében jelentős segítséget nyújthatnak az ikervizsgálatok. Az ikerpárokon belüli elemzés azonban azt mutatta, hogy az egy- és kétpetűjű ikrek születési súlya közti eltérés, egymástól alig különböző, kilogrammonként 5 Hgmm-es vérnyomáskülönbséget eredményezett, nagyobb, mint amekkorát a nem ikerpárok vizsgálata során találtak. Az eredményt úgy értelmezték, hogy a genetikai tényezők és az anyai faktorok, beleértve a tápanyagfelvételt, önmagukban, közvetlenül nem felelősek a születési súly és a vérnyomás közötti kapcsolatért. Az elsődleges eltérést a foeto-

placentaris egység működésének zavarában látják, melynek elindítója lehet az anyai alultápláltság (12).

Kórélettani folyamatok, melyeknek szerepe lehet a kis születési súly és a hypertonia betegség közötti összefüggésben

Glukokortikoid-dependens jelenség

A placentaris 11-hidroxi-szteroid-dehidrogenáz (11-HSD) szabályozza az anyai glukokortikoidok placenta keresztül történő átjutását a magzatba. A placentaris 11-HSD-aktivitás pozitívan korrelál a születési súllyal, ugyanakkor fordított kapcsolatban van a placenta súlyával (4). Eszerint a kis születési súly következményesen nagy placéntával társulva azért vezet hypertoniához, mert a magzat a terhesség késői szakaszában nagyobb anyai glukokortikoidszintnek van kitéve. Több vizsgálat szerint az utódok hypertoniája postnatalisan is glukokortikoid-dependens jelenség. Phillips és mtsai középkorú és idősebb (41), magunk fiatal kis születési súlyú férfiakban és nőkben (48) igazoltuk a kontrollokhoz képest nagyobb bazális kortizolszintet. Ezekben a vizsgálatokban a plazmakortizolszint összefüggést mutatott a systolés vérnyomással. Bár kérdéses, hogy a bazális kortizolszint megfelelően jelzi-e a kortizolképzést, az eredmény releváns voltát támasztja alá a kis születési súlyúak más vizsgálatban leírt nagyobb napi szabad kortizol ürítése, valamint a nagyobb bazális kortizolszint mellett a kis dózisú ACTH-stimulációra adott emelkedett kortizolválasza (31). Állatkísérletes adatok szerint nem csak a nagyobb glukokortikoidszint, hanem a fokozott glukokortikoidérzékenység és/vagy nagyobb glukokortikoidreceptor-sűrűség is szerepet játszhat a hypertonia kialakulásában.

Androgén-dependens jelenség

A kis születési súlyú lányok jelentős hányadában fokozott az adrenalis androgének képzése (23). Saját vizsgálataink szerint fiatal felnőtt, kis születési súlyú nőkben is kimutatható az eltérés (48). Mivel az intrauterin retardált, de átlagosan 2500 g feletti születési súlyú fiatal nőkben nem volt igazolható a nagyobb adrenalis androgénképzés (25), a kis születési súly önmagában is meghatározó tényezőnek tűnik a nagyobb adrenalis androgénképzésben. Vizsgálatainkban a hypercortisolismus → nagyobb inzulinválasz a per os glukóztérhelés során → hyperandrogenismus endokrin következménysor összefüggést tételeztük fel a kis születési súlyú fiatal nőkben. Mivel pedig nőkben a fokozott androgénprodukciónak, legyen az akár ovarialis, akár mellékvese eredetű, a vérnyomás emelkedésével járhat, a kis születési súlyú nők tartósan emelkedett adrenalis androgénképzése szerepet játszhat a hypertonia kialakulásában. Ennek megfelelően nőkben pozitív kapcsolatot találtunk a

szérum-dehidroepiandroszteron (DHEA) és a systolés vérnyomás, illetve a pulzusszám között (48), ugyanez azonban férfiakban nem volt igazolható.

Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAS)

A korai adatok szerint az SGA újszülöttekben a tubulusok csökkent aldoszteronválasz-készsége miatt kialakuló negatív nátriumegyensúly következtében a renin-angiotenzin-aldoszteron produkció fokozott, maximumát az élet 3–4. hetében éri el. Ezt követően a renin és az aldoszteron szintje fokozatosan csökken és a sóvesztés is megszűnik (45). A kis születési súlyú felnőttekben a kontrollokhoz képest inkább kisebb reninszint mérhető. Újabb állatkísérletes adatok azt igazolták, hogy a vemhesség alatti dexamethason, vagy 11-HSD-gátló kezelés, illetve a fehérjeszegény diéta a leszármazottakban emelkedett angiotenzin II-1- (AT1) és glukokortikoidreceptor-expresszióhoz és hypertoniához vezet. Ezek szerint a kis születési súlyúakban a hypertoniája kialakulásában szerepe lehet a fokozott renalis AT1-receptor-expresszióknak, ami legalább részben glukokortikoid-dependens.

A vese szerkezeti és funkcionális eltérései

A 30. gesztációs hét előtt születettek glomerularis filtrációs rátája a korai postnatalis időszakban kevesebb, mint 10 ml/perc/m². Bár újszülöttkorban ez elegendő a kiválasztási funkciók és a homeostasis fenntartásához, az adaptációs lehetőségek nyilvánvalóan korlátozottak. Döntően extrarenalis okok felboríthatják az intrarenalis vasodilatatív-vasoconstrictor erők egyensúlyát, ami a glomerularis filtrációs ráta további csökkenéséhez, akut veseelégtelenséghez vezethet. A neonatalis ellátás fejlődése az akut veseelégtelenség megelőzésében, kezelésében és prognózisában jelentős eredményeket hozott, így nem meglepő, hogy gyermekkorban és fiatal felnőttkorban vizsgálva, a kis születési súlyú egyénekben általában normális veseműködést írtak le. Idősebb korcsoportokban azonban több vizsgálatban igazolható volt a kis születési súly glomerularis funkcióra gyakorolt kedvezőtlen hatása. Pima indiánok (38) és ausztráliai bennszülöttek (21) – mindkét populációban kiemelkedően magas a végstádiumú veseelégtelenség előfordulása – vizsgálatokkor fokozott renalis albuminürítést találtak a kis születési súlyú felnőttekben, függetlenül a 2. típusú diabetes és hypertonia jelenlététől. Újabban, egy afroamerikai és fehér bőrű populációt egyaránt magában foglaló amerikai vizsgálatban is egyértelmű rizikótényezőnek bizonyult a kis születési súly a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása szempontjából (27). A kis születési súly nem csak közvetve, a 2. típusú diabetes és a hypertonia veseeszközvényein keresztül, hanem közvetlenül is összefügg a vesekárosodás kialakulásával. A nephrogenesis a 36. terhességi hétig tart. A kis születési súly, legyen az akár SGA, akár AGA következménye, kisebb nephronszámmal és kisebb vesemérettel társul (5). Az ún. „oligonephron teória” szerint a kisebb nephronszám kompenzatorikus

nephronhyperperfúziót és hypertrophiát okoz, ami hajlamosító tényező a glomerulosclerosis kialakulására. Ez pedig a nephron pusztulásához és hypertóniához vezet.

Az érszerkezet és -funkció károsodása

Kis születési súlyú gyermekekben a retina micro-vascularis eltérése igazolható (7). Ez része lehet egy olyan általános, a magzati fejlődéssel összefüggő érfejlődési eltérésnek, melynek szerepe lehet a kis születési súlyúak fokozott magasvérnyomás-kockázatában. Mások a törzs és végtagi artériáknak a károsodott elasztinszintézis miatti csökkent compliance-ét írták le a kis születési súlyúakban (34). Az elasztin a magzati fejlődés, illetve a korai gyermekkor során, a véráramlás mértékétől függő mennyiségben rakódik le az érfalban. Szuboptimális intrauterin környezetben az agy vérellátásának biztosítása a törzs és végtagok rovására történik, ennek következtében az aorta és a végtagi erek elasztin-tartalma, így compliance-e csökken, a vascularis rezisztencia nő, melynek hypertonia és bal kamra hypertrophia a következménye. Ez utóbbi pedig a cardiovascularis morbiditás és mortalitás független kockázati tényezője. Újabb adatok szerint kis születési súlyú gyerekekben az acetil-kolin-kiváltotta endothelfüggő vasodilatatio kisebb, mint a normális születési súlyú, azonos életkorú kontrollokban (33). Ugyanebben a vizsgálatban fordított összefüggés igazolódott a carotismerevség (stiffness) és a születési súly között. Ezek az adatok azt látszanak igazolni, hogy kis születési súlyúakban az artériák rugalmasságának csökkenése mellett már praepubertásban kimutatható az endothelfunkció károsodása is. Ezek az eltérések korai jelzői a hypertonia és az atherosclerosis kialakulásának.

A 2. típusú diabetes mellitus és a születési súly kapcsolata

Az 1990-es évek elején végzett vizsgálat igazolta először, hogy a kis születési súly a késői felnőttkorban a 2. típusú diabetes nagyobb arányú előfordulásával társul (19). Később mind európai, mind amerikai vizsgálatok megerősítették ezt az összefüggést, majd az eddig végzett legnagyobb tanulmány (43), már figyelembe véve és igazolva a gyermekkor szociális-gazdasági körülmények és a felnőttkori életvezetési faktorok befolyásának csekély voltát, kimutatta, hogy a legkisebb születési súlytól a legnagyobb születési súlyig a 2. típusú diabetes mellitus előfordulása megfelelődik a felnőtt nők között. A vizsgálatba csak azokat vonták be, akiknek anyja nem volt gesztációs diabeteses, ezért az is kiderült, hogy ha az anyának nem volt gesztációs diabeteses, akkor a nagy születési súly nem jelent fokozott kockázatot a gyermekben a diabetes későbbi kialakulása szempontjából. A kis születési súly és a felnőttkori fokozott diabeteshajlam közötti összefüggés magyarázatára több hipotézis ismert.

A „takarékos genotípus” elmélet

A magzati életben elszenvedett alultápláltság a különböző szervek és szövetek méretének csökkenéséhez, funkciójának károsodásához vezet. Kevesebb a pancreas béta-sejt, azoknak sérülhet vascularisatioja, esetleg beidegzése is. Elsősorban az aminosavak szabályozzák a béta-sejtek növekedését és az inzulin termelését, mely utóbbi a magzati növekedés fő szabályozója. Az eltérések feltételezett sorrendje tehát a következő: csökkent aminosav-hozzáférhetőség → kisebb béta-sejt-tömeg → kisebb inzulinszekréció → csökkent magzati növekedés. Az alultáplált magzat – takarékos módon – kevesebb béta-sejttel rendelkezik, kisebb az inzulintermelése, ami a hiányos tápláltság alatt elegendő. Ha azonban postnatalisan több inzulinra van szükség – születés utáni jobb táplálkozási viszonyok, elhízás stb. –, akkor már nem elegendő a praenatalisan kialakult kevés béta-sejt által termelt kevesebb inzulin és diabetes alakul ki.

A „magzati önmentés” elmélete

Több vizsgálat, így saját vizsgálatunk is azt mutatta, hogy a kis születési súlyú SGA praepubertásos gyerekek és az SGA és AGA fiatal felnőttek per os glukóztoleranciára adott inzulinválasza nagyobb, mint a normális születési súlyúaké (25, 48). Ez ellene szól a béta-sejt-hypoplasia hipotézisének. Ezen elmélet szerint a magzati alultápláltság következményeként szelektív inzulinrezisztencia fejlődik ki, ami lehetővé teszi a tápanyag redistribúcióját az esszenciálisan fontos szervek, így az agy számára. A vázizomzat csökkent inzulinérzékenysége stimulálja a béta-sejteket nagyobb inzulinprodukcióra a normoglykaemia fenntartása érdekében.

A „felzárkóztató növekedés” elmélet

Ezen elmélet szerint a kis születési súlyúakban a szénhidrát-anyagcsere zavarának kialakulása szempontjából a döntő időszak a korai postnatalis életkor, amikor a kis születési súlyú újszülöttek többségében az ún. felzárkóztató növekedés jelensége tapasztalható. A jelenség hátterében az inzulinszerű növekedési faktor (IGF-) I és II, valamint ezek különböző típusú kötőfehérjéinek (IGFBP) változó koncentrációja állhat. Az intrauterin retardált újszülöttek köldökzsinórvérében az IGF I és IGFBP-3 koncentrációja kicsi, ugyanakkor az IGFBP-1 és IGFBP-2 koncentráció emelkedett (18). Ennek oka az lehet, hogy a magzati alultápláltság miatt az IGF-rendszer működése csökken a hypoglykaemia elkerülése és az életfontos funkciók – agyműködés – fenntartása érdekében. A születést követően, megfelelő táplálás mellett a postnatalis élet első három hónapjában az inzulinszerű növekedési faktor képzése fokozódik, és ez a növekedés nagyobb, mint az a testsúly és testmagasság értékekből várható volna. Hétéves korban azokban a kis születési súlyú gyerekekben mérhető a legnagyobb IGF-I-koncentráció, akiknek a testsúlya és testmagassága meghaladja az átlagot (14). A születéskor kicsi, majd a születés után hirtelen meg-

növekedett hormonkoncentrációk miatt a hypoglykaemia kivédése céljából, védekező mechanizmusaként inzulinrezisztencia fejlődik ki.

Egyes vizsgálatok szerint az IGF-I-koncentráció és systolés vérnyomás között is pozitív összefüggés van (14), de nem ismert, hogy ez inkább az aktuális testméretek által közvetített kapcsolat, vagy közvetlen biológiai összefüggés az IGF-I és a vérnyomás között. Ez utóbbi mellett szólhat azonban az IGF-I sejtkultúrában igazolt, vascularis simaizomsejtekre kifejtett mitogén hatása.

Saját vizsgálatunkban, kis születési súlyú fiatal felnőttekben a per os glukóztérhelést követően csak nőkben találtunk nagyobb inzulinválaszt, ami összefüggést mutatott a szérumkortizolszinttel. A kortizol és inzulin közötti összefüggés nemek szerinti különbözőségét mások is leírták (44). A nemek közötti eltérést a kis születési súlyú férfiak nagyobb nemi hormon-kötő fehérje (SHBG) szintjével magyaráztuk. Az SHBG az inzulinérzékenység markere. A kis születési súlyú férfiak nagyobb SHBG-szintje az inzulinérzékenységet növelő tényező, ami védhet a hypercortisolaemia inzulinszenzitivitást csökkentő hatásával szemben.

A születési súly és a testsúly kapcsolata

Bár korai vizsgálatok felvetették a kis születési súly és a felnőttkori obesitas közötti összefüggés lehetőségét, a nagyobb populáción végzett vizsgálatok szerint pozitív kapcsolat van a születési súly és a felnőttkori BMI között (49). A genetikai és környezeti hatások fontossága mellett szól azonban az adolescens és felnőttkori testtömeg és a szülői – elsősorban anyai – testtömeg közötti szoros kapcsolat (42).

A kis születési súlyú egyének leptinképzésével kapcsolatban a vizsgálati eredmények ellentmondóak. A köldökzsínórvér leptinszintje, illetve a születéskor mért leptinszint összefüggést mutat a születési súllyal, igazolva, hogy a leptinnak, származzon az akár a placentából, akár a magzati zsírszövetből, szerepe van a magzati fejlődésben, növekedésben (39). A születés utáni első napokban a leptinszint jelentősen csökken, majd növekedni kezd az első életév végéig. Ebben a periódusban a kis születési súlyúak leptinszintje nagyobb, mint a normális születési súlyú egyéneké. A leptinszint és a testtömeg változása között a kis születési súlyúakban, szemben a kontrollokkal, nincs összefüggés, ami azt a lehetőséget támogatja, hogy a túlsúlyos felnőttekhez hasonlóan a kis születési súlyú egyénekben is leptinrezisztencia alakul ki. Tartós leptinrezisztencia fennállása mellett szól, hogy a kis születési súlyú felnőttekben az aktuális BMI-vel és életkorral korrigált leptinszintet nagyobbak találták, mint a normális születési súlyú egyénekben (32).

A cardiovascularis morbiditás és mortalitás szempontjából elsősorban fontos centrális zsírlerakódás mértéke és a születési súly között fordított összefüggés

igazolható, és a felzárkoztató növekedés is a centrális irányú zsírlerakódást fokozza (40). A törzsre lokalizálódó zsírlerakódásban szerepe lehet a mindkét nemből igazolható relatív hypercortisolizmusnak és nőkben a hyperandrogenizmusnak is. A hypophysis-mellékvesekéreg tengely aktiválódása a vizcerális zsírtömeg növekedéséhez vezet, mert a glukokortikoidok a lipoprotein-lipáz enzim aktivitását jobban növelik a visceralis, mint a szubkután zsírszövetben. Ezt a hatást tovább fokozza a visceralis zsírszövet nagyobb glukokortikoidreceptor-sűrűsége. Másrészt mind prae- mind pedig postmenopausás nőkben a szérumandrogénszint pozitívan korrelál a törzsre lokalizálódó zsírtömeggel, és előre jelzi a centrális obesitas 10–15 évvel későbbi kifejlődését (50).

A lipidszintek és születési súly kapcsolata

Egy vizsgálat szerint a születéskor mért haskőrfogat fordított összefüggésben van az 50 éves korban mért szérumösszcholesterin- és LDL-koleszterin-szintekkel (3). Az 50 éves korban mért szérumösszcholesterin-szint különbsége a legkisebb, 30 cm alatti és legnagyobb, 33 cm-nél nagyobb haskőrfogattal született egyének között 0,6–0,7 mmol/l. Hasonló eltérés volt igazolható a plazmafibrinogén-szint esetében. Mivel mind a koleszterin, mind a fibrinogén metabolizmusa a májban zajlik, az eredmények egyik lehetséges magyarázata az, hogy a születéskor mért kisebb haskőrfogat a vér redisztribúciója következtében károsodott májfejlődés következménye. Bár van olyan vizsgálat, amely nem tudta megerősíteni a születési súly és a lipidek közötti kapcsolatot, legalábbis gyermekkorban, a 70 éves egyénekben leírt fordított összefüggés a születési súly és a carotis, valamint a perifériás ereket érintő atherosclerosis súlyossága között azt a lehetőséget támogatja, hogy a magzati fejlődés károsodásának hosszú távon kedvezőtlen hatása lehet a lipidprofilra, és így elősegítheti az atherosclerosis kialakulását (35).

A csontsűrűség, csontanyagcsere és a születési súly kapcsolata

Az antropometriai adatok követéses vizsgálatai azt mutatják, hogy a kis születési súlyú és általában kisebb testhosszal is születő egyének átlagos végső testmagassága – bár egy részük valamivel alacsonyabb marad a normális születési súlyúakhoz képest – az egészséges referenciatartományon belül van (26). A csontdenzitásmérések hasonló jelenséget írtak le. Míg születéskor a kis születési súlyúak csontdenzitása csak kb. 50%-a a normális születési súlyúak értékének, addig azok fiatal felnőttkorban már lényegében megegyeznek a normális születési súlyúak értékeivel (20). A Cooper és mtsai által végzett vizsgál-

lat adatai azonban kimutatták, hogy összefüggés van az egyéves korban mért testsúly és a késői felnőttkorban mért lumbalis csigolya és combnyak csontsűrűség értékek között (9). Legújabbban egy 65–70 éves egyénekben végzett vizsgálat kimutatta, hogy a csípőtáji törések kockázati tényezője a tesmagasság gyermekkorú növekedési üteme; az alsó kvartilisbe eső növekedési ütem 1,9-szeres kockázatot jelent a felső kvartilisbe eső növekedési ütemhez képest (10). Ezek az adatok amellet szölhatnak, hogy talán inkább a korai postnatalis fejlődésnek – ebben az esetben az akcelerált növekedés elmaradásának –, mintsem az intrauterin retardációnak lehet szerepe a csontdenzitás és a törési kockázat felnőttkori alakulásában.

A csonttörési kockázat összefüggésben van a csontforgalommal. A csontforgalmi paraméterek és a születési súly közötti kapcsolatról csak kevés és ellentmondó adat áll rendelkezésre. Késői felnőttkorban vizsgálva nem találtak összefüggést a születési súly és a csontforgalom biokémiai paraméterei között (9). Ezzel ellentétben más vizsgálatok 8–12 éves korban a kis születési súlyúakban nagyobb oszteokalcinszintet írtak le (16). Saját vizsgálatunkban a kis születési súlyú fiatal felnőttekben a normális csontdenzitásértékek mellett a fiziológiás tartományon belül nagyobb szérumkalciumszintet, csökkent kalciumexkreciót és fokozott csontturnovert találtunk (47).

A fokozott csontforgalom oka nem ismert. A kis születési súlyúak hossz-, illetve csontnövekedésének elmaradása nem magyarázza az eltéréseket, mivel egybehangozóan a korábbi vizsgálatok eredményeivel sem az antropometriai paraméterekben, sem a csontdenzitásokban nem találtunk eltérést a születési súly szerint. A születési súly és a biokémiai paraméterek közötti összefüggések, valamint az, hogy az SGA és AGA csoport között nincs különbség egyik paraméter vonatkozásában sem, azt valószínűsítik, hogy perinatalis, illetve korai postnatalis körülmények határozzák meg ezeket az eltéréseket.

Számos korábbi vizsgálat igazolta a kis születési súlyú egyének hypothalamus-hypophysis-növekedési hormon (hGH) és hypothalamus-hypophysis-mellékvesekéreg endokrin tengelyeinek kóros működését. Egy vizsgálatban összefüggést találtak a bazális kortizolszint és a csontsűrűségértékek, valamint a csonttömeg vesztésének üteme között idős férfiakban (11). Magunk ilyen összefüggést nem tudtunk igazolni. A kis születési súlyú egyének gyorsult csontforgalmának más endokrin oka is lehet. A növekedési hormon (hGH) gyermekkorban jelentős szerepet játszik a csontmodellings és felnőttkorban a csontremodelling folyamatában is. Korábbi adatok szerint az intrauterin retardált gyermekek hGH-profilja kóros, a nagy bazális szekréció mellett jellemzőek az alacsony hGH-csúcsok. Valószínű, hogy a kóros hGH-profil mellett csökken a növekedési hormon csontanabolikus hatása, illetve felnőttkorban az aktivációs frekvencia növelésével, tehát a csontforgalom gyorsításával csökkentheti a csontok ásványianyag-tartalmát (15).

A mellékvese-szteroidok, elsősorban a DHEA, valamint a DHEA-szulfát és a csontanyagcsere közötti kapcsolat is lehetséges. Saját vizsgálataink szerint is

a mellékvese-androgéneknek, elsősorban a DHEA-szulfátnak hatása van a csontanyagcsere, azonban a kis születési súly és a fokozott csontforgalom közötti kapcsolat ettől függetlenül is igazolható. Követétes vizsgálatok adhatnak felvilágosítást arról, hogy a fiatal felnőttkorban talált gyorsult csontforgalom az osteoporosis kialakulásának nagyobb kockázatát jelenti-e a késői felnőttkorban.

Egyéb szervrendszerek működésével kapcsolatban is felmerült az intrauterin károsodás hosszú távú kedvezőtlen hatásának lehetősége. Az immunrendszerrel illetően elsősorban a thymus méretével és funkciójával kapcsolatban – melynek jelentős szerepe van a felnőttkori T-sejt-regenerációban is – mutatták ki, hogy kedvezőtlen intrauterin körülmények között károsodhat. Más vizsgálatok az atópiás hajlamot hozták összefüggésbe a magzati fejlődéssel, nevezetesen az intrauterin retardáltakban a magzati Th2-válasz születés utáni perzisztálásával, ennek következtében, illetve ezzel egy időben a Th1-immunválasz csökkent kapacitásával, ami az atópiás betegségek induktív fázisát képezheti.

Több vizsgálat veti fel a tumoros betegségek magzati fejlődéssel való kapcsolatát. Az eddig ismertetett betegségekkel ellentétben, ebben az esetben a nagy születési súly látszik hajlamosító tényezőnek, elsősorban az emlőrák praemenopausalis előfordulási gyakorisága szempontjából. Más tumorokkal – gyermekkorú leukaemia, non-Hodgkin-lymphoma, hereditagánat – kapcsolatban is felmerült az összefüggés lehetősége.

A magzati fejlődés és a felnőttkori neurológiai és pszichiátriai eltérések kapcsolatának részletezése meghaladja e közlemény kereteit.

Következtetések

Az elmúlt évtizedben nagy esetszámú epidemiológiai vizsgálatok sora látszik szinte egyöntetűen alátámasztani az összefüggést a kis születési súly és a felnőttkori ischaemiás szívbetegség okozta morbiditás és mortalitás, valamint ennek rizikófaktorai, így a hypertonia, 2. típusú diabetes mellitus, dyslipidaemia között. Ennek ellenére a népegészségügyi szempontból nagy jelentőségű következtetések és intézkedések levonása eddig nem történt meg.

A felnőttkori betegségek és a méhen belüli fejlődés közötti kapcsolat kérdésköre számos kétséget vet fel. Biztos, hogy a születési súly, mint az intrauterin károsodás jelzője nem a legmegfelelőbb paraméter. Számos, jelentősen eltérő jellegű és időtartamú károsító tényező vezethet azonos mértékben csökkent születési súlyhoz. Emellett az SGA és AGA csoportok a következmények, vagy azok mértéke tekintetében jelentősen eltérőek lehetnek. A gesztációs idő és a testsúly-percentilisek alapján történő besorolások bizonytalanok, különösen akkor, ha sok évtizeddel ezelőtti születési adatokról van szó. Saját és mások vizsgálata szerint ugyan nincs jelentős különbség a különböző eredetű kis születési súly és a

fiatal felnőttkorban tapasztalt eltérések tekintetében, sőt, egyes adatok szerint az intrauterin retardáció 2500 g feletti születési súllyal nem jelent kockázati tényezőt például a fokozott androgénprodukciónak szempontjából, de ez a kérdés is további vizsgálatokat igényel. Mindezekkel szoros összefüggésben az akcelerált növekedés szerepének vizsgálata már nem kerülhető meg az összefüggések értékelésekor.

Komoly kételyeket vet fel az epidemiológiai vizsgálatok adatainak statisztikai értékelése is. Bár kétségtelen, hogy az utóbbi években a zavaró faktorok és interakciók kiküszöbölésére kifinomult statisztikai módszereket, bonyolult regressziós modelleket alkalmaztak, de az ún. „független hatás” kijelentés legtöbbször vitatható. A következő példa talán alkalmas ennek megvilágítására. Jól ismert, hogy szoros összefüggés van az obesitas és a cardiovascularis morbiditás, valamint ennek ismert rizikófaktorai, a hypertonia, a 2. típusú diabetes és a dyslipidaemia fennállása között. Éppen ezért, amikor a születési súly és e betegségek kapcsolatát vizsgáljuk, figyelembe kell venni az aktuális BMI-t. Azt is tudjuk azonban, hogy a születési súly és a felnőttkori BMI között közvetlen kapcsolat áll fenn, a nagy születési súly, a nagyobb felnőttkori testtömegem keresztül kockázati tényező a cardiovascularis morbiditás és azok kockázati tényezői szempontjából is. Ha azonban a születési súly és e betegségek kapcsolatát az aktuális BMI-vel korrigáljuk, akkor a nagy születési súly kockázati tényező voltát áthárítjuk a felnőttkori BMI-re a statisztikai értékelésben, és a kis születési súly, mint rizikófaktor jelenik meg, kvázi önálló tényezőként. Ezek szerint az aktuális BMI-vel történő korrekció nélkül fennálló összefüggés a kis születési súly és a cardiovascularis betegségek között hitelesebben támogatja a kapcsolat lehetőségét, mint a korrigált összefüggés.

Mégis, sokan másokkal egyetértésben a szerzők véleménye is az, hogy a kis születési súly és számos betegség nagyobb felnőttkori prevalenciája közötti összefüggés valós. Állatkísérletes és hisztopatológiai vizsgálatok sora támasztja alá a humán epidemiológiai adatokat. Ez pedig azt jelenti, hogy a kis születési súlynak hosszú távú következményei lehetnek az egyén egészségét illetően, különösen akkor, ha ahhoz egyéb genetikai vagy környezeti faktorok társulnak.

IRODALOM: 1. Barker, D. J., Winter, P. D., Osmond, C. és mtsai: Weight in infancy and death from ischaemic disease. *Lancet*, 1989, II, 577-580. – 2. Barker, D. J., Bull, A. R., Osmond, C. és mtsai: Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br. Med. J.*, 1990, 301, 259-262. – 3. Barker, D. J., Martyn, C. N., Osmond, C. és mtsai: Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *Br. Med. J.*, 1993, 307, 1524-1527. – 4. Benediktsson, R., Lindsay, R., Noble, J. és mtsai: Glucocorticoid exposure in utero: a new model for adult hypertension. *Lancet*, 1993, 341, 339-341. – 5. Brenner, B. M., Chertow, G. M.: Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1993, 2, 691-695. – 6. Campbell, D. M., Hall, M. H., Barker, D. J. és mtsai: Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 103, 273-280. – 7. Chapman, N., Mohamudally, A., Cerutti, A. és mtsai: Retinal vascular network architecture in low birth-weight men. *J. Hypertens.*, 1997, 15, 1449-1453. – 8. Churchill, D., Perry, I. J., Beevers, D. G.: Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet*, 1997, 349, 7-10. – 9. Cooper, C., Fall, C.,

Egger, P. és mtsai: Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 717-721. – 10. Cooper, C., Eriksson, J. G., Forsen, T. és mtsai: Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporosis Int.*, 2001, 12, 623-629. – 11. Dennison, E., Hindmarsh, P., Fall, C. és mtsai: Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 3058-3063. – 12. Dwyer, T., Blizzard, L., Morley, R. és mtsai: Within pair association between birth weight and blood pressure at age 8 in twins from a cohort study. *Br. Med. J.*, 1999, 319, 1325-1329. – 13. Eriksson, J. G., Forsen, T., Tuomilehto, J. és mtsai: Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: a longitudinal study. *Br. Med. J.*, 1999, 318, 427-431. – 14. Fall, C. H., Pandit, A. N., Law, C. M. és mtsai: Size at birth and plasma insulin-like growth factor-I concentrations. *Arch. Dis. Child.*, 1995, 73, 287-293. – 15. Fall, C., Hindmarsh, P., Dennison, E. és mtsai: Programming of growth hormone secretion and bone mineral density in elderly men: a hypothesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 135-139. – 16. Fewtrell, M. S., Prentice, A., Jones, S. C. és mtsai: Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J. Bone Miner. Res.*, 1999, 14, 810-820. – 17. Frankel, S., Elwood, P., Sweetnam, P. és mtsai: Birth weight, body mass index in middle age and incident coronary heart disease. *Lancet*, 1996, 348, 1478-1480. – 18. Giudice, L. C., de Zegher, F., Gargosky, S. E. és mtsai: Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 1548-1555. – 19. Hales, C. N., Barker, D. J., Clark, P. M. és mtsai: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br. Med. J.*, 1991, 303, 1019-1022. – 20. Hamed, H. M., Purdie, D. W., Ramsden, C. S. és mtsai: Influence of birth weight on adult bone mineral density. *Osteoporosis Int.*, 1993, 3, 1-2. – 21. Hoy, W. E., Rees, M., Kile, E. és mtsai: A new dimension to the Barker hypothesis: low birth-weight and susceptibility to renal disease. *Kidney Int.*, 1999, 56, 1072-1077. – 22. Huxley, R. R., Shiell, A. W., Law, C. M.: The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systemic review of the literature. *J. Hypertens.*, 2000, 18, 815-831. – 23. Ibanez, L., Potau, N., Marcos, M. V. és mtsai: Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 4739-4741. – 24. Irving, R. J., Belton, N. R., Elton, R. A. és mtsai: Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet*, 2000, 355, 2135-2136. – 25. Jaquet, D., Leger, J., Chevenne, D. és mtsai: Intrauterine growth retardation predisposes to insulin resistance but not hyperandrogenism in young adult. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 3945-3949. – 26. Karlberg, J., Albertsson-Wikland, K.: Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr. Res.*, 1995, 38, 733-739. – 27. Lackland, D. T., Egan, B. M., Fan, Z. J. és mtsai: Low birth weight contributes to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 1472-1476. – 28. Law, C., Barker, D. J., Bull, A. R. és mtsai: Maternal and fetal influences on blood pressure. *Arch. Dis. Child.*, 1991, 66, 1291-1295. – 29. Leon, D. A., Kouplilova, I., Lithell, H. O. és mtsai: Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *Br. Med. J.*, 1996, 312, 401-406. – 30. Leon, D. A., Lithell, H. O., Vagero, D. és mtsai: Reduced fetal growth rate and increased risk of ischemic heart disease mortality in 15 thousand Swedish men and women born 1915-1929. *Br. Med. J.*, 1998, 317, 241-245. – 31. Leviitt, N. S., Lambert, E. V., Woods, D. és mtsai: Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, 85, 4611-4618. – 32. Lissner, L., Karlsson, C., Lindroos, A. K. és mtsai: Birth weight, adulthood BMI, and subsequent weight gain in relation to leptin levels in Swedish women. *Obes. Res.*, 1999, 7, 150-154. – 33. Martin, H., Hu, J., Gennser, G. és mtsai: Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birth weight. *Circulation*, 2000, 102, 2739-2744. – 34. Martyn, C. N., Greenwald, S. E.: Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet*, 1997, 350, 953-955. – 35. Martyn, C. N., Gale, C. R., Jespersen, S. és mtsai: Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet*, 1998, 352, 173-178. – 36. Monset-Couchard, M., de Bethmann, O.:

Catch-up growth in 166 small-for-gestational age premature infants weighting less than 1,000 g at birth. *Biol. Neonat.*, 2000, 78, 161-167. – 37. Moore, V. M., Miller, A. G., Boulton, T. J. és mtsai: Placental weight, birth measurements, and blood pressure at age 8 years. *Arch. Dis. Child.*, 1996, 74, 538-541. – 38. Nelson, R. G., Morgestern, H., Bennett, P. H.: Birth weight and renal disease in Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Epidemiol.*, 1998, 148, 650-656. – 39. Ng, P. C., Lam, C. W., Lee, C. H. és mtsai: Leptin and metabolic hormones in preterm newborns. *Arch. Dis. Child.*, 2000, 83, F198-202. – 40. Okosun, I. S., Liao, Y., Rotimi, C. N. és mtsai: Impact of birth weight on ethnic variations in subcutaneous and central adiposity in American children aged 5-11 years. A study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int. J. Obes. Met. Dis.*, 2000, 24, 479-484. – 41. Phillips, D. I., Walker, B. R., Reynolds, R. M. és mtsai: Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension*, 2000, 35, 1301-1306. – 42. Pietiläinen, K. H., Kaprio, J., Rasanen, M. és mtsai: Tracking of body size from birth to late adolescence: contributions of birth length, birth weight, duration of gestation, parents' body size, and twinship. *Am. J. Epidemiol.*, 2001, 154, 21-29. – 43. Rich-Edwards, J. W., Colditz, G. A., Stampfer, M. J. és mtsai: Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130,

278-284. – 44. Stolk, R. P., Lamberts, S. W., de Jong, F. H.: Gender differences in the associations between cortisol and insulin in healthy subjects. *J. Endocrinol.*, 1996, 149, 313-318. – 45. Sulyok, E., Németh, M., Térenyi, I. és mtsai: Postnatal development of renin-angiotensin-aldosterone system, RAS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr. Res.*, 1979, 13, 817-820. – 46. Szathmári, M., Vászárhelyi, B., Reusz, Gy. és mtsai: Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet*, 2000, 356, 939-940. – 47. Szathmári, M., Vászárhelyi, B., Szabó, M. és mtsai: Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. *Calcif. Tissue. Int.*, 2000, 67, 429-433. – 48. Szathmári, M., Vászárhelyi, B., Tulassay, T.: Effect of low birth weight on adrenal steroids and carbohydrate metabolism in early adulthood. *Horm. Res.*, 2001, 155, 172-178. – 49. Yarbrough, D. E., Barrett-Connor, E., Kritz-Silverstein, D. és mtsai: Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*, 1998, 21, 157-159. – 50. Williams, D. P., Boyden, T. W., Pamenter, R. W. és mtsai: Relationship of body fat percentage and fat distribution with dehydroepiandrosterone sulfate in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 80-85.

(Szathmári Miklós dr., Budapest, Korányi S. u. 2/a 1083)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Forbes • Jackson
Klinikai belgyógyászat
Színes atlasz és kézikönyv

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

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

Reumatológia
Szerkesztette: Gömör Béla

Ez ideig egyetemeinken a reumatológiának csak csekély részét oktatták, a belgyógyászat keretei között. Most jelent meg először Magyarországon a reumatológia tárgykörében egyetemi tankönyv. A könyvből megismerhetjük a mozgásszervi betegek alapvető vizsgálatának, a kórelőzmény felvételének és a fizikális vizsgálatnak a módszereit, valamennyi kiegészítő diagnosztikai eljárás helyes alkalmazását és értelmezését. Ajánljuk orvostanhallgatóknak, háziorvosoknak, reumatológiai és ortopédiai szakvizsgára készülőeknek.

Formátum: 200 × 253 mm Terjedelem: 388 oldal Bolti ár: 3900 Ft



A máj rosszindulatú daganatainak kezelése rádiófrekvenciás tumorablatióval (RFA)

Péter Mózes dr.¹, Tóth Judit dr.¹, Péter Mózes jr. dr.¹, Sápy Péter dr.² és András Csilla dr.³

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum Általános Orvostudományi Kar,
Radiológiai Klinika (igazgató: Kollár József dr.)¹
II. Sebészeti Klinika (igazgató: Sápy Péter dr.)²
Onkológiai Tanszék (vezető: Szántó János dr.)³

Bevezetés: A máj primer és szekunder tumorainak kezelésére többféle eljárás áll rendelkezésre. Napjainkban a műtét áll az első helyen. Ha a megfelelő műtét nem végezhető el, és az egyéb feltételek adottak, helyi tumorkezelés alkalmazható. A lokális tumorkezelés egyik módja a rádiófrekvenciás ablatio. A rádiófrekvenciás ablatio a thermoablatio egyik formája. **Célkitűzés:** A nemzetközi irodalomban eddig megjelent eredmények alapján a módszer a májdaganatok gyógyításában eredményes, az indikációs kör vonatkozásában a felfogás nem egységes. A szerzők saját tapasztalatuk alapján kívántak adatokat nyerni az indikáció meghatározásához és tanulmányozni a módszer hatásosságát a májtumorselektió kezelésében. **Beteg/módszer:** A munkacsoport 2000. január 1. és 2002. január 31. között, hazánkban elsőként alkalmazva az eljárást, 40 beteg 86 tumorának kezelését végezték el. A beavatkozáshoz Cosman CC-1 típusú, Radionics (Burlington) gyártmányú generátort, hűtött végű, egyes és 3-as elektródát alkalmaztak. **Eredmények:** Teljes daganatfelhalást 56%-ban értek el. Az elsődleges tumor necrosis eredményei jobbakként a 4 cm átmérő alatti, illetve a nagyobb, de hármass elektródával kezelt daganatok esetében. Hús – közöttük 5 emlőrák miatt kezelt – beteg tumormentes. Tíz betegben a folyamat a kezelés ellenére generalizálódott, 8 beteg vesztette el. Az átlagos megfigyelési idő 1 év. A szerzők eredményei alapján megállapítható, hogy a rádiófrekvenciás tumorablatio a 3,5–4 cm átmérőnél nem nagyobb, 4–5-nél kevesebb tumor esetében alkalmazva a máj daganatos betegségeinek gyógyításában igen hatékony eljárás, mely megfelelő módon nagyobb tumoroknál (4–5 cm) is alkalmazható, minimális szövődémmel jár. **Következtetések:** A módszer bevezetése után a szerzők a rádiófrekvenciás ablatiót más eljárásokkal együtt alkalmazva a májdaganatok kezelésében szélesebb körű hazai alkalmazásra ajánlják.

Kulcsszavak: máj malignus tumora, rádiófrekvenciás (RF) ablatio

Treatment of liver malignant tumours with radio-frequency (RF) thermal ablation. *Introduction:* A lot of different methods exist for the treatment of liver primary and secondary tumours. Nowadays surgery is the method of choice. If operation is not possible and other conditions are available, local tumour ablation is applicable. One of these methods is the radio-frequency (RF) thermal ablation. *Aims:* This method is effective on the base of literature, albeit the indications are not uniform. Authors by the own experience wanted to get dates to define the indication and to study the effectivity of this method in the therapy of liver tumour. *Patients/methods:* Between the 1 January 2000 and 31 January 2002, 86 tumors of 40 patients were treated with RF thermal tumour ablation. This method was applied first in Hungary by our workgroup. RF ablation was performed with generator Cosman CC-1, Radionics, Burlington and cooled-tip single or cluster electrodes. *Results:* Complete response was achieved in 56 percent. Results of primary tumour necrosis was better when the diameter of the tumour was 3,5-4 cm or less or the treatment was achieved by cluster electrode. 20 patients became tumour free (5 have breast cancer). Tumour spread came into existence in the spite of therapy in ten patients, 8 patients died. The average observation time was one year. In conclusion, the results of this study show that RF ablation with a cooled-tip electrode needle is a safe and effective technique for local treatment of hepatic lesions 4 cm or less in diameter and if the number of lesion less than 4-5. *Conclusions:* Authors suggest to use widely the RF technique with other methods in the treatment of hepatic tumours.

Key words: liver malignant tumour, RF therapy

Rövidítések: CAC = cholangiocarcinoma; CRYO (ABLATIO) = fagyasztásos ablatio; FUS = fókuszált ultrahang; HAI = hepaticus artériás infúzió; HCA = hepatocellularis adenoma; HCC = hepatocellularis carcinoma; LITT = lézer által indukált intersticiális thermoterápia; PEI = percutan ethanolinjekció; RFA = rádiófrekvenciás ablatio; TACE = transarterialis chemoembolisatio

A tumoros megbetegedések 25–50%-ában a májban áttétek képződnek. Ennek eredményeként egyre gyakrabban találkozunk májtumorokkal, melyek döntő többsége metastasis. Hazánkban az áttéteknél sokkal kevesebb a májban a hepatocellularis carcinoma (HCC), cholangiocarcinoma (CAC) vagy más primer májdaganat.

A máj rosszindulatú daganatainak elsődleges kezelése a daganat vagy daganatok sebészi úton történő eltávolítása. A műtéti eljárás minden esetben indokolt, amikor kílátás van valamennyi góc eltávolítására, a beavatkozás után kielégítő mennyiségű és funkciójú májjálmány marad vissza és a műtettel járó rizikó vállalható. Sebészi eljárásra kevés beteg alkalmas (colorectalis metastasis 5–20%-a, HCC 30%-a) (13). A műtetre nem alkalmas eseteket a mindkét lebenyt érintő, a kedvezőtlenül elhelyezkedő tumorok, a már műtöttek recidívái és a különböző okok – például extrahepaticus metastasis jelenléte, rossz általános állapot, más betegségek – miatt nem operálható betegek csoportja képezi. A HCC gyakran előrehaladott májsugorodás talaján alakul ki, ami szintén akadály lehet az operációnak.

A műtéti szövődmények aránya magas. A műtéti mortalitást 1,3–5%-ban adják meg.

A sebészi terápia korlátai, valamint a kemoterápia alacsony hatékonysága tették indokoltá további terápiás eljárások keresését. Az utóbbi években kidolgozott és elterjedő intervenciós radiológiai módszerek a műtétről kevesebb veszéllyel, kisebb invazivitással járnak, míg hatékonyságuk a sebészi beavatkozásokhoz hasonló. Ezen terápiás módszerek közvetlen hatásokkal érik el a daganatsejtek pusztulását, ezért lokális tumorabláció néven foglalhatjuk őket csoportba.

A lokális abláció célját szolgáló módszerek hathatnak kémiai úton – így a percutan etanolinjekció (PEI), vagy a percutan endotumoralis kemoterápia – vagy kifejezhetik hatásukat fizikai úton, mint a rádiófrekvenciás elektromágneses energiát (RF), a fagyasztást (CRYO), fókuszált ultrahangot (FUS), nagy energiájú lézert, mikrohullámot alkalmazó tumorablációs módszerek.

Betegek és módszer

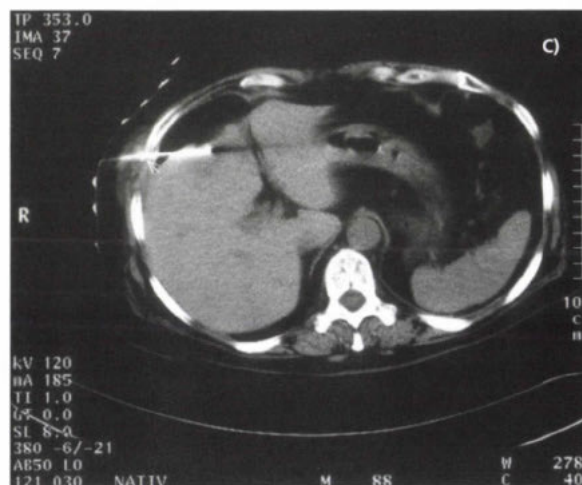
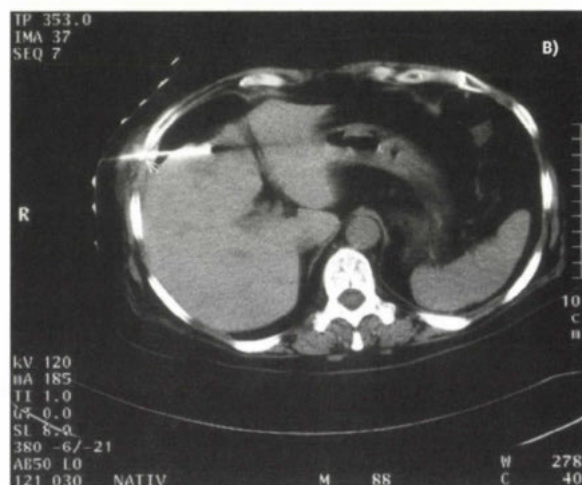
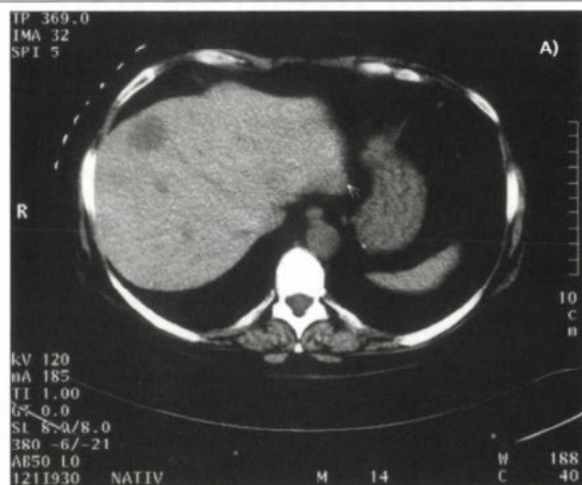
A DEOEC Radiológiai Klinikáján 2000. február 1. és 2002. január 31. között 40 beteg (19 nő, 21 férfi) 86 daganatának roncsolását végeztük el 94 rádiófrekvenciás ablációval (RFA). Nyolc tumort 2 alkalommal kezeltünk az első kezelés után visszamaradt daganatszövet miatt.

A betegek életkora átlagosan 60,3 (42–82) év volt. Hat betegben primer májtumor tette szükségessé a kezelést. A primer hepatoma 5 esetben HCC, egyben CAC volt. Négy HCC előrehaladott cirrhosis talaján alakult ki. A primer tumorok csoportjában a kezelt gócok száma 9, ami három multiplex előfordulás miatt adódott. Egy primer tumor mérete volt 4 cm-nél kisebb, 7 góc 4–5 cm között és 1 5 cm-nél nagyobb átmérőjű primer tumort kezeltünk.

A kezelés oka 34 beteg esetében áttétes folyamat volt. Tíz betegben már a primer tumor műtete idejében észleltek metastasist, ezek egy részét eltávolították. A többiek-nél az áttétek az elsődleges tumor sebészi kezelését követően, átlagosan 22 hónap múlva kerültek kimutatásra. A legrövidebb tumormentes periódus 3 hónap volt, míg az elsődleges daganat eltávolítása után 11 év és 7 hónap múltával jelentkező metastasist is kezeltünk.

Hét beteget már korábban májtumor miatt operáltak, kezelésük reziduális tumor, lokális recidíva vagy újabb metastasis megjelenése miatt vált szükségessé. A rádiófrekvenciás tu-

mor roncsolás előtt 2 beteg PEI, 14 transarterialis chemoembolisatio (TACE), ill 11 szisztémás kemoterápia kezelésben részesült, az általunk kezelt metastasis ezen kezelések idején, vagy azt követően alakult ki. Egy beteg volt cryo- és egy ún. termoterápia után. Négy betegnél a tumor nagy mérete miatt, ischaemia létrehozása céljából, közvetlenül az RF-kezelés előtt chemoembolisatiót alkalmaztunk (1. A, B, C ábra).



1. ábra: A) 3–4 cm átmérőjű metastasis a 8. segmentumban, B) RF-kezelés közben. Az elektróda vége centrálisan a tumorban helyezkedik el, C) Kezelés után készült CE CT. A tumor helyén necrosis mutatható ki

Hetvenhét áttét rádiófrekvenciás ablatiójára került sor. A rádiófrekvenciás kezelés idejében 33 metastasis mérete 4 cm, vagy annál kisebb volt, 35 4–5 cm közötti és kilenc 5 cm-nél nagyobb májmetastasiszt kezeltünk (1. táblázat). Két betegnél tudunk extrahepaticus metastasisról nyirokcsomóban, illetve izomban.

1. táblázat: A kezelt tumorok mérete

	Tumorátmérő			Összesen
	< 4 cm	4–5 cm	> 5 cm	
Primer tumor	1	7	1	9
Metastasis	33	35	9	77
Tumorszám	34	42	10	86
%-os arány	40	49	11	100

A primer tumor 18 betegben colorectalis carcinoma, 6 betegben emlőrák, 2 betegben cervix-, valamint pajzsmirigy-, gyomor-, oesophagus-, pancreas-, epeút-, vese-, tüdő-, ill mandibula-regióban elhelyezkedő lágyrészdaganat volt.

Az RFA-t Cosman típusú, Radionics (Burlington) gyártmányú generátorral végeztük. A tumorba hűtött végű, 17 gauge (4,5 F) vastagságú elektródát vezettünk percutan eljárással. 63 esetben egyes elektródával, 31 alkalommal összekapcsolt 3-as elektródával végeztük el az ablatiót. A beavatkozást CT-vel (Somatom Plus 4/Siemens) vezéreltük. Az elektróda bevezetésének helyén dezinficiálást és lokális érzéstelenítést (2 %-os Lidocain) alkalmaztunk. A betegek fájdalmát, melegségérzését vagy más panaszát iv. analgészával (Fentanyl, Dormicum) csökkentettük, ill szüntettük meg. 6 esetben kezelés közben az elérendő nagyobb hatásvolumen érdekében változtattunk az elektróda helyzetén.

Egy kezelés során 47 alkalommal 1 daganat roncsolása történt meg. 16 betegben 2 daganatot kezeltünk és 5 kezelés alkalmával három tumor ablatióját végeztük el „egy ülésben”.

A kezelési idő tumoronként egyes elektródával átlagosan 30 (14–70) percet, clusterrel – azaz hármas elektródával – átlagosan 38 (15–60) percet tett ki. Az alkalmazott egyes elektróda aktív felületét képező, szigetetlen vége 3 cm, a hármas elektródáé 2,5 cm hosszúságú. Egyes elektródánál átlagosan 70,4 (50–100) wattot alkalmaztunk. Hármas elektródával 60–120 watt közötti, átlagosan 97,5 watt energiájú RF-kezelésre került sor.

A lokális tumorroncsolás az esetek többségében kombinált kezelés részét képezte. Az RF-kezelést 18 betegnél TACE, 3 betegnél szisztémás kemoterápiával is kombináltuk. Két beteg kapott regionális hyperthermiával kiegészített szisztémás kemoterápiát. Négy beteg az RF-kezelést követően műtetre került.

Az RF-kezelés idején betegeink számára 1–2 napos kórházi elhelyezést biztosítottunk, amit elsősorban lakhelyük tett szükségessé. Néhány esetben ambulanter került sor a kezelésre.

RF-kezelés után először 1 hónappal, a későbbiekben 3 hónaponként végzünk kontrollvizsgálatot, ami klinikai és laboratóriumi vizsgálatból, valamint kontrasztos CT- (CE

CT) vizsgálatból áll. CT-felvételek a hasi régióban 10 mm-es rétegvastagsággal, spirál üzemmódban, 120–180 ml kontrasztanyagot alkalmazva (3 ml/sec) készülnek. MR-vizsgálatot (Shimadzu SMT-100 X) 9 esetben, elsősorban a korai postablatiós stádiumban végeztünk. MR-vizsgálattal különítettük el a necrosis szélén megjelenő granulációs szövetet a reziduális tumortól. A necrosist burokszerűen körülvevő granulációs zóna 4–6 hét múlva eltűnik, az élő és necrotizált szövet határa éles lesz.

A kezelés további teendőit rutinszerűen a CE CT-vizsgálat eredménye alapján határoztuk meg. Ez a módszer hazánkban jobban hozzáférhető, s alkalmas a kezelés irányítására. A megítélés alapját a kezelés előtti és a követés során készült CE CT-felvételek összehasonlítása képezi.

Eredmények

A beavatkozás eredményességét többféleképpen értékelhetjük. Az egyik szempont a helyi ablatiós effektus mértéke. 48 tumor (56%) teljes necrosist észleltük a kezelést követő valamennyi kontroll alkalmával. Tizenhat tumor állapotát a betegek távoli lakóhelye miatt nem tudtuk követni. 14 neoplasma esetében (16%) az első CE CT-kontroll eredménye nem mutatott residuumot, de későbbi vizsgálatok felvételein lokális recidívát találtunk. Nyolc, eredetileg 4–5 cm-nél nagyobb tumor első CT-vizsgálata szerint a necrotizált állomány széli részén daganatszövet maradt vissza, ezért a kezelést megismételtük. Ezen daganatok eredetileg átlagosan 6 cm átmérőjűek voltak (2. táblázat).

2. táblázat: A rádiófrekvenciás ablatio lokális eredménye

	Necrosis	Residuum	Recidivált	Nem követtük
Tumorszám	48	8	14	16
%-os arány	56	9	16	19

Az eredmények mérésének másik módja, ha értékeljük a betegség további lefolyását, a túlélési időt, az életminőséget. Nyolc kezelt betegünk haláláról tudunk, közülük ketten májsugorodás következtében hunytak el. Két beteg progressziót követően került ki a kontrolláltak köréből, valószínűsítve halálukat velük együtt 8 kezelt beteget veszítettünk a tumoros folyamat miatt. A folyamat 10 betegben generalizálódott, ezért lokális kezelésüket abba kellett hagyni, ill. a terápiát szisztémás kemoterápiával folytattuk. Jelenleg 16 beteg kezelése van folyamatban, közülük 14 tumormentes. Hat tumormentes stádiumban lévő beteg gondozását lakóhelyéhez közeli radiológiai osztályon látják el. A tumormentes betegeink száma ezzel 20 (50%). Az átlagos megfigyelési idő 1 év (3. táblázat).

3. táblázat: A rádiófrekvenciás ablatio és egyéb kezelések eredménye

	Kezeljük		Más int.		Generalizálódott	Meghalt tu. miatt	Meghalt más betegség miatt	Összesen
	össz.	tu.-mentes	össz.	tu.-mentes				
Betegszám	16	14	6	6	10	6	2	40
%-os arány	40	35	15	15	25	15	5	100

A legjobb eredmény a 6 főből álló emlőrákos csoportban volt elérhető. Közülük egy betegről nem tudunk, ötven tumormentesen állnak ellenőrzésünk alatt. Az emlőrákos betegeink átlagos megfigyelési ideje 10,2 hónap. Hosszabb túlélési adatok értékelésére a kezelések óta eltelt idő nem ad lehetőséget

Melléktünetek, szövődmények. A kezelés alatt 14 betegünk hányingert jelzett, hatan számoltak be forróságérzetről vagy fájdalomról a kezelés helyének megfelelően, mások nem éreztek kellemetlenséget. A panaszok gyógyszeresen megszüntethetők voltak. Postablatiós szindróma (láz, gyengeség, rossz közérzet) 10 betegünkön jelentkezett, általában 2–3 napig tartott, egy esetben 6 napon át volt megfigyelhető. Súlyos melléktünet vagy szövődmény nem fordult elő.

Megbeszélés

A májdaganatok előfordulása részben a metastatizáló primer tumorok növekvő száma miatt, részben a fokozódó alkoholfogyasztás, valamint a gyakoribb hepatitisvírus-fertőzés, a májsugorodás és az ennek a talaján kialakult hepatocellularis carcinoma számának növekedése miatt gyakoribb.

A májtumороk kimutatásának első eszköze az ultrahangvizsgálat, ami szenzitív, de alacsony specificitású eljárás (12). A statusfelmérés alapját a májról készített CE CT képezi. A vizsgálat a májon belüli tumorok pontos kimutatása mellett az extrahepaticus manifesztációk felderítésére, illetve az elsődleges daganat részletes diagnosztikájára is kiterjed. Esetleges tüdőát-tét kimutatása céljából mellkas-CT-vizsgálat elvégzése indokolt, ami 11%-ban mutat pozitívitást negatív mellkas-röntgenvizsgálat után (15). Ismeretlen szöveti felépítésű tumor esetén, műtét vagy ablatív kezelés előtt biopszia végzése feltétlenül indokolt. A resecabilitas megítélése vonatkozásában kontrasztos hasi MR-vizsgálatot (CE MRI), illetve MR-angiográfiát (MRA) kell végezni. Az MRI-vizsgálat általában egy T1 és T2 túlsúlyú natív, valamint kontrasztanyag adását követő két T1 túlsúlyú sorozatból áll, melyek közül az egyik zsír szuppresszióval készül (19). Az MR-vizsgálat differenciáldiagnosztikai teljesítménye nőtt a RES-ben raktározódó (Endorem, Ferridex, Resovit, Sinerem), ill a hepatocyták által kiválasztott (Multi-Hance, Teslascan, Eovist) kontrasztanyagok bevezetésével. Újabban felvetik a laparoszkópia jelentőségét az extrahepaticus terjedés megítélésében. E módszer segítségével vizsgálhatók a ligamentum hepatoduodenale nyirokcsomói, egyéb hasi érintettség, amelyek a sebészeti eljárás kontraindikációját képezik.

A májdaganat kezelésének eszközei. Műtét, mely lehet resectio, ablatio vagy transplantatio.

A daganat eltávolítása a szervezetből a legjobb túlélési esélyekkel jár. A resectio hátránya az ép májszövet részleges eltávolítása. A túlélési kilátásokat a sikeres műtét után az esetleg még nem kimutatott áttétek, a keringő tumorsejtek, a májregeneráció faktorai és más tényezők határozzák meg. A túlélést az elsődleges daganat típusa és szervi lokalizá-

cioja is befolyásolja. A colorectalis metastasis resectioja utáni átlagos túlélés 27–46 hónap, az 5 éves túlélés 25–38% (3). Az eperendszer tumorának metastasisánál 5 hónap, gyomorénál 4–18, exocrin pancreas daganaténál 3–11 hó, vesedaganat metastasisának eltávolítása után viszont átlag 28 hónapos, emlő esetében 37 hónapos túlélésre lehet számítani. A tumor az esetek 60%-ában műtét után kiújul, így hosszú távon csak minden harmadik páciens profitál a máj-resectióból (11).

Szólnak érvek a májtumороk szisztémás kemoterápiája mellett, így az okkult és még a vena portae rendszerből vérrel ellátott májdaganatok és távoli áttétek elérése, a generalizálódás gátlása, a cytostaticumok javuló és bővülő kínálata (2). Az eredmények azonban azt mutatják, hogy a metastasisos betegek túlélése 12–18 hó, ami alig, vagy nem különbözik a kezeletlen betegektől és a kemoterápia mellékhatásai, így a cardialis szövődmények, hajhullás, vérképzőrendszeri mellékhatások miatt a szisztémás kemoterápiát csak a generalizált formákban, illetve kiegészítő kezelésként alkalmazzák.

A kemoterápia lokális formája az ellátó arteriába katéteren át bejuttatott cytostaticum adása (hepatic arterial infusion, HAI) hatékonyabb és kisebb szövődménnyel, jobb életminőséggel jár mint a szisztémás kemoterápia (6, 8, 14). Az életminőséget javító hatása elismert. A lokális kemoterápiát ma már gyakorlatilag minden esetben a tumort ellátó artériás hálózat embolisatiójával együtt alkalmazzuk (22). Az arteriás chemoembolisatióval elérhető túlélési időt illetően a módszernek a szisztémás kezeléssel szembeni előnyét egyes szerzők kétségbe vonják (6, 17). Klinikánkon a transarterialis chemoembolisatiót már lokális tumorablatióra nem alkalmas betegeknél végezzük önálló kezelési formaként, illetve kiegészítő terápiaként RF-kezeléssel kombinálva (1).

A palliatív célú kemoterápia és a kevés betegen alkalmazható műtéti eljárások mellett az utóbbi években előtérbe kerültek a májtumороk roncsolására szolgáló kémiai és fizikai eljárások. A kémiai ágensek közül a 96%-os alkohol injektálása (percutan ethanol injection, PEI) a legelterjedtebb. Két formában alkalmazzák: 1. Járó betegeknél, lokális érzéstelenítéssel, kis tumorok roncsolására, kisebb mennyiségű alkohollal, 1 vagy több „ülésben”. 2. Nagy mennyiségű (30–40 ml) alkohol beadásával, altatásban.

A módszer hívei 85%-os teljes necrosisról, 13%-os recidíva-előfordulásról számolnak be, 391 Child A-csoportú beteg 3 éves túlélése 71%-ot ért el. A néhány centrumban elért kitűnő eredmények ellenére az általános tapasztalat az, hogy a tumor-sejtnecrosis nem teljes, és a lokális kezeléseket a magas recidívaarány miatt egyre ritkábban végzik PEI-vel, s a kémiai eljárások helyett a fizikai alapú módszerek terjednek el (7, 10).

A fizikai eljárások közül a hypothermiát okozó cryotherapia, a lokális hyperthermiával járó interstitialis lézercoagulatio (ILC) vagy lézer által indukált interstitialis termoterápia (laser induced interstitial thermotherapy, LITT) és a rádiófrekvenciás terápia (RF vagy RITA) terjedt el leginkább. A cryoablatio

nem új gondolat, 50–60 évvel ezelőtt már próbálkoztak a tumorok fagyasztásos elpusztításával. Az utóbbi években sokat fejlődött az eljárás technikája, így csökkent az egyébként nem jelentéktelen szövődmények aránya (18). A módszer legnagyobb hátrányát jelentő műtétes eljárás helyett laparoszkópos fagyasztást dolgoztak ki. Előnye, hogy ultrahanggal a kezelés jól irányítható, hatása jól követhető. A módszer hatékony, az elérhető túlélési eredmények a sebészi eredményekkel összevethetők, szövődményei az RF-kezelésénél gyakoribbak.

Lézerkezelés 5, vagy kevesebb daganat, s egyenként maximum 5 cm átmérőjű tumor roncsolására alkalmas. Lézerkezelésre percutan és per laparotomiam módszerrel egyaránt sor kerülhet. A kezelési idő egy góc esetén 10–25 perc. Mérettől függően 1–5 applikátor alkalmazása teszi lehetővé a tumor egészének kezelését. A frankfurti munkacsoport egy speciális és igen költséges applikátorral végzett ablatiók kitűnő eredményeiről számol be (23).

A szerzők a localis tumor ablatiót RF metódussal végzik. A módszer kiválasztása orvosi és gazdasági szempontok alapján történt. Előnyei: járóbetegeken alkalmazható, percutan végezhető, műtétet nem igénylő eljárás, ismételhető, a beteg számára kis megterhelést jelent, kevés a mellékhatása, ill. szövődménye, az eljárást viszonylag alacsony költség jellemzi. A kezelés célja a tumorban 60–90 °C-os hő létrehozni, amely a sejtekben coagulációs necrosist eredményez. A coagulációs átmérő egyszerű, egyes elektróda esetén $2,8 \pm 0,3$ cm, hármas elektródánál $5,3 \pm 1$ cm (20).

A rádiófrekvenciás ablatio indikációját a sebészileg nem megoldható, 4 cm-nél nem nagyobb, 4-nél nem több tumor képezi. Kontraindikációt jelent a véralvadás zavara. Vitatott kontraindikációt képez az extrahepaticus tumoros folyamat jelenléte, az 5 cm átmérőnél nagyobb tumor. 75 év felett csak kezdeti stádiumú tumorok kezelése indokolt. Az áramló vér hűtő effektusa miatt hátrányt jelent a tumor érközeleli elhelyezkedése. Epeút közelsége szövődmény fokozott veszélyével jár.

A módszert 1996-ban Rossi és munkatársai vezették be, később Solbiati és Livraghi gyűjtöttek vele nagy beteganyagon tapasztalatot (9, 16, 21). Az általunk alkalmazott készülék 500 kHz frekvenciájú elektromágneses rezgést állít elő, melyet maximum 200 watt energiával, monopolár technikával juttatunk a tumorba. Az elektróda 21–14 G (Gaugh) átmérőjű, méri a kezelt szövet hőmérsékletét és az ellenállás alakulását az elektróda és a szövet között. Ezen adatok alapján szabályozzuk a kezelést és törekszünk arra, hogy a tumor egészében és az azt körülvevő, fél cm vastag ún. biztonsági zónában érvényesüljön a necrotizáló hőhatás.

A módszer korlátja a hatás távolsága az elektródától. A nekroziszóna méretének növelése céljából vezették be a hűtött végű elektródát, amely megakadályozza a szövet carbonisációját az elektróda felületén, és ezáltal a szigetelő hatást, amely miatt a leadható energia csökken (5). Több elektróda összekapcsolásával, bipoláris elektróda használatával és az elektróda helyzetének változtatásával a nekroziszóna 5 cm átmérőre, vagy még tovább növelhető (4).

A nekroziszóna mérete a fizikai tényezők mellett a kezelt szövet tulajdonságaitól is függ. Tapasztalat szerint az emlőcarcinoma metastasisainak esetén nagyon jó eredmény érhető el, míg sarcoma, gyomor- és pancreas-adenocarcinoma áttéteinek kezelésével rossz helyi eredményeket lehet elérni. Az RFA több szerv (pajzsmirigy, emlő, tüdő, vese) primer tumorának ablatiójára alkalmas. Fokozza a necrotizáló hatást az ischaemia, amelyet előzetes embolisációval, ballonocclusióval, hypotensív anaesthesiával vagy érlektózással állítunk elő. Próbálkoztak az energia terjedését a szövetben folyadékinfiltrációval fokozni, ez azonban a folyadék irányíthatatlan elhelyezkedése miatt nem hozott egyértelműen jó eredményt (9).

Saját anyagunkban RFA-val 56%-ban értünk el teljes tumorrelhalást. Az RF-kezelés eredményei tapasztalatszerzéssel, a technika fejlődésével javulnak. Solbiati 97-ben 66%-os, 2000-ben 77%-os tumor-necrosist ért el.

A beteg sorsát a helyi tumorroncsoló hatáson túl számos tényező, így elsősorban a metastatizálás intenzitása, típusa befolyásolja. A szinkron metastasisok esetében a gyógyeredmények jobbak, mint metachron metastatizálásnál. Megfigyeltük, hogy a túlélést jelentősen befolyásolja a májtumorok mérete, száma, a beteg általános állapota, az egyéb kezelések hatásossága és további tényezők is. A kezelés helyi eredményein túl döntő a tumoros folyamat extrahepaticus alakulása. Negyven betegünk közül 10 esetében a kontrollidőszakban – részben az alkalmazott kemoterápia ellenére – a folyamat generalizálódott.

A rádiófrekvenciás kezelések hatásosságát értékelni, mérni, más módszerekével összehasonlítani nem egyszerű. A túlélési idő kezdetének tekinthetjük a diagnózis időpontját. A diagnózis és a kezelés között 4–9 hónap telik el. A túlélés számítható az első kezelés időpontjától is.

A lokális kezelés eredményeként az eddigi tapasztalatok szerint teljes tumorrelhalás 45–77%-ban érhető el. A sikertelenség okai: pontatlan elektródahelyezés, a necrotizáláshoz elégtelen energia bevitele, a biztonsági zóna hiánya, illetve a túl nagy tumor. Saját anyagunkban a necrosis peremén jelentkező recidíva 20%-ban fordult elő.

Tapasztalataink arra mutatnak, hogy 4 cm-nél nagyobb átmérőjű tumor esetében célszerű a nagyobb nekroziszónát eredményező clusterelektrodát használni, valamint a beavatkozás előtt chemoembolisációt végezni. Nagy gondot kell fordítani a pontos célzásra és a maximális energiabevitelre.

IRODALOM: 1. András Cs., Szűcs F. Zs., Csiki Z. és mtsai: Primer és szekunder májdaganatos betegek lipiodol kemoembolisációval végzett helyi kezelésnek klinikai értékelése. Orv. Hetil., 2000, 141, 1773–1777. – 2. Engloner, L.: Daganatos betegségek kezelése az intervenciós radiológia eszközeivel. IAM 2002, 12, 88–93. – 3. Fong, Y., Fortner, J., Sunn, R. L. és mtsai: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann. Surg., 1999, 230, 309–318. – 4. Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Dawson, S. L. és mtsai: Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. Acad. Radiol., 1995, 2, 670–674. – 5. Goldberg, S. N., Gazelle, G. S., Solbiati, L. és mtsai: Radiofrequency tissue ablation: increased lesion diameter with a perfusion electrode. Acad.

Radiol., 1996, 3, 636-644. – 6. Kanematsu, T., Matsumata, T., Shirabi, K. és mtsai: A comparative study of hepatic resection and transcatheter arterial embolization for the treatment of primary hepatocellular carcinoma. Cancer, 1993, 71, 2181-2186. – 7. Lencioni, R., Goletti, O., Armillotta, N. és mtsai: Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. Eur. Radiol., 1998, 8, 1205-1211. – 8. Link, K. H., Pillasch, J., Formentini, A. és mtsai: Downstaging by regional chemotherapy of non-resectable isolated colorectal liver metastases. Eur. J. Surg. Oncol., 1999, 25, 381-388. – 9. Livraghi, T., Goldberg, S. N., Monti, F. és mtsai: Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. Radiology, 1997, 202, 205-210. – 10. Livraghi, T.: Ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of hepatic tumors and metastases. Z. Gastroenterol., 1993, 31, 260-264. – 11. Lorenz, M., Waldeyer, M.: The resection of the liver metastases of primary colorectal tumors. The development of a scoring system to determine the individual prognosis based on an assessment of 1568 patients. Strahlenther. Onkol., 1977, 173, 118-119. – 12. Machi, J., Isomoto, H., Yamashita, Y. és mtsai: Intraoperative ultrasonography in screening for liver metastases from colorectal cancer: comparative accuracy with traditional procedures. Surgery, 1987, 101, 678-684. – 13. Nagorney, D. M., van-Heerden, J. A., Ilstrup, D. M. és mtsai: Primary hepatic malignancy: surgical management and determinants of survival. Surgery, 1989, 106, 740-748. – 14. Pelletier, G., Ducreux, M., Gay, F. és mtsai: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC. J. Hepatol., 1998, 29, 129-134. – 15. Povoski, S.

P., Fong, Y., Sgouros, S. C. és mtsai: Role of chest CT in patients with negative chest x-rays referred for hepatic colorectal metastases. Ann. Surg. Oncol., 1998, 5, 9-15. – 16. Rossi, S., Di-Stasi, M., Buscarini, E. és mtsai: Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. AJR. Am. J. Roentgenol., 1996, 167, 759-768. – 17. Sanz, Altamira P. M., Spence, L. D., Huberman, M. S. és mtsai: Selective chemoembolization in the management of hepatic metastases in refractory colorectal carcinoma: a phase II trial. Dis. Colon Rectum, 1997, 40, 770-775. – 18. Seifer, J. K., Junginger, T., Morris, D. L.: A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. J. R. Coll. Surg. Edinb., 1998, 43, 141-154. – 19. Sironi, S., Livraghi, T., Meloni, F. és mtsai: Small hepatocellular carcinoma treated with percutaneous RF ablation: MR imaging follow-up. AJR, 1999, 173, 1225-1229. – 20. Solbiati, L., Goldberg, S. N., Ierace, T. és mtsai: Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. Radiology, 1997, 205, 367-373. – 21. Solbiati, L., Ierace, T., Goldberg, S. N. és mtsai: Percutaneous US-guided radiofrequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients (see comments). Radiology, 1997, 202, 195-203. – 22. Tanaka, K., Nakamura, S., Numata, K. és mtsai: Hepatocellular carcinoma: treatment with percutaneous ethanol injection and transcatheter arterial embolization. Radiology, 1992, 185, 457-460. – 23. Vogl, T. J., Mack, M. G., Roggan, A. és mtsai: Internally cooled power laser for MR-guided interstitial laser-induced thermotherapy of liver lesions: initial clinical results. Radiology, 1998, 209, 381-385.

(Péter Mózes dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012)

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

Luis Pasteur



Vivát!

Opel. Jó ötletek – jobb autók.



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

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

Agila Viva 6,5/100km, CO2 156 g/km • Corsa Viva 5,6-6,3 l/100km, CO2 135-151 g/km • Astra Viva 6,2-7,2 l/100km, CO2 149-173 g/km

Opel Viva Család. Új autót mindenkinek!

Az Ön Opel-partnere:

Opel Danubia

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

**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 késői típusú túlérzékenység vizsgálata atópiás egyéneknél

Csoma Zsanett dr.¹, Kemény Lajos dr.¹, Boda Krisztina dr.² és Dobozy Attila dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szentgyörgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Dobozy Attila dr.)¹
Orvosi Informatikai Intézet (igazgató: Hantos Zoltán dr.)²

Bevezetés: Az elmúlt néhány évtized során az atópiás betegségek gyakorisága – főleg az iparilag fejlett országokban – emelkedő tendenciát mutat. Ennek oka pontosan nem ismert, de a fertőző betegségek előfordulásának csökkenése és a nemzeti védőoltási programok a Th1/Th2-lymphocytá-populációk arányának befolyásolása révén szerepet játszhatnak benne. **Célkitűzés:** Jelen felmérés a tuberculin okozta késői típusú túlérzékenységi reakció és az atópiás betegségek közötti összefüggést vizsgálja. **Módszerek:** A felmérés során 1012 általános és középiskolai tanulónál került sor Mantoux-próba elvégzésére. A tuberculin próba eredményét pozitívnak tekintették, amennyiben az induratio átmérője elérte a 9 mm-t. A vizsgált személyeknél és családjukban az atópiás betegségek (atópiás dermatitis, allergiás rhinitis, allergiás conjunctivitis, asthma, urticaria) előfordulásának felmérése kérdőíves módszerrel történt. **Eredmények:** 608 személynek (60,1%) pozitív, 404 személynek (39,9%) negatív lett a tuberculin próbája. Pozitív tuberculin próba esetén a vizsgált személyek 31,74%-ánál, negatív tuberculin próba esetén a tanulók 39,85%-ánál fordult elő atópiás anamnézis ($p < 0,009$, Fischer-teszt). Ehhez hasonlóan negatív tuberculin próba esetén szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő pozitív családi atópiás anamnézis ($p = 0,01$). **Következtetések:** A késői típusú túlérzékenység és az atópia között észlelt inverz korreláció alátámasztja azt a hipotézist, mely szerint az atópiás betegségek hátterében a Th1/Th2-lymphocytá-populációk arányának megváltozása áll. Feltehetően a tuberculin szenzitivitás csökkenése nem az atópia oka, hanem annak következménye.

Kulcsszavak: atópia, Th1/Th2-lymphocytá-populációk, Mantoux-próba

Investigation of the delayed type hypersensitivity reaction in atopic patients. *Introduction:* In the last decades the prevalence of atopic diseases has increased highly in developed countries. Although the reasons for this increase are not clear, it has been hypothesized that a reduction in infections and immunization programs may contribute to the increased prevalence of atopic diseases. *Aim:* In the present study the relationship between tuberculin response and atopic disease was investigated. *Methods:* A total of 1012 children vaccinated with BCG were included in the study. All the children were given five tuberculin units PPD, and PPD indurations were recorded after 72 h. The test result was considered to be positive if the induration size was greater than 9 mm. The atopic anamnesis (atopic dermatitis, rhinitis, conjunctivitis, asthma, urticaria) in the childrens and their families were investigated using a questionnaire. *Results:* 608 individual (60.1%) had positive and 404 (39.9%) had negative tuberculin test. Positive atopic personal anamnesis was found in 31.74% in children with positive tuberculin skin test, whereas 39.85% was found in children with negative tuberculin test ($p < 0.009$, Fischer-test). Similarly more positive family anamnesis for atopic diseases was found among children with negative tuberculin test. In children with negative tuberculin test the prevalence of allergic conjunctivitis and rhinitis was significantly higher as compared to the group with positive tuberculin test. *Conclusions:* The authors found an inverse correlation between tuberculin response and atopy status. The observed decreased tuberculin sensitivity in atopic individuals is, however, probably not the cause, but rather the consequence of the disturbed immune regulation in atopic diseases.

Key words: atopy, Th1/Th2 lymphocyte populations, tuberculin test

Az elmúlt 2–3 évtized során megfigyelhető, hogy az atópiás betegségek gyakorisága – főleg a fejlett, ipari országokban – növekszik. Az atópiás betegségekben – asthma, atópiás dermatitisben, allergiás rhinoconjunctivitisben, illetve gastrointestinalis allergiában – szenvedő lakosság aránya földrajzi környezettől függően a 20–40%-ot is elérheti (1, 2, 4, 17, 19). A prevalencia emelkedésének oka pontosan nem ismert, de környezeti tényezők szerepe is való-

színűsíthető: a fokozódó levegőszennyeződés, a dohányfüst hatása, a fokozódó allergénexpozíció (1, 2, 16). Az utóbbi években egyre inkább előtérbe kerül az a nézet, mely szerint a fertőző betegségek előfordulásának csökkenése is fontos tényezője lehet e jelenségnek (6, 8, 15–17).

Több szerző feltételezése szerint a korai gyermekkorban lezajló fertőzések védő hatásúak az atópia kialakulásával szemben (6, 8, 15–17). Sha-

heen és munkatársai eredményei szerint Bissau-Guineában a gyermekkorban morbilli fertőzésen átesett személyek körében szignifikánsan alacsonyabb volt az atópiás betegségek előfordulása, mint a fertőzésen át nem esett személyek körében. Ebből arra következtettek, hogy a korai életkorban lezajlott vírusfertőzés védő hatása a későbbi atópiás betegségek kialakulásával szemben (15). Ezzel összhangban *Matricardi és munkatársainak* Olaszországban, katonai főiskolások körében végzett felmérése azt mutatta, hogy az allergiás rhinitis és az asthma prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a hepatitis-A szeronegatív, mint a szeropozitív csoportban (8).

Atópiás egyénekben a Th2-sejtválasz túlsúlya figyelhető meg: atópiás dermatitisben, allergiás conjunctivitisben, allergiás asthmában a célszervekben Th2-sejtek akkumulálódnak, az eosinophilia, az emelkedett IgE-szint hátterében a Th2-válasz felerősödése áll (3, 7, 9, 11–14, 20). A fertőző ágensek egy része a Th1-típusú immunválaszt stimulálja, a képződött citokinek (IL-2, γ -IFN, TNF) gátolják a Th2-típusú immunválaszt, tehát ezen infektív megbetegedések hiánya, vagy csökkent előfordulása eredményezheti a Th2-válasz felerősödését (1, 5, 6, 16–18).

Shirakawa és munkatársai felmérést végeztek Japánban a Th1/Th2 egyensúly megváltozásának, ennek atópiás egyénekben megfigyelhető Th2-válasz irányába történő eltolódásának alátámasztására. A Th1-típusú reakció vizsgálatára a Mantoux-próbát használták, mivel jól ismert tény, hogy a *M. tuberculosis* származó PPD (purified protein derivate) előzetesen szenzitizált egyénekben hatékonyan aktiválja a Th1-választ. Eredményeik szerint negatív tuberculin próbájú egyénekben szignifikánsan gyakrabban fordult elő atópiás anamnézis, szignifikánsan magasabb volt a teljes, illetve az allergénspecifikus IgE-szint, valamint a Th2 eredetű citokinek szintje, vagyis a tuberculin válasz és az atópiás anamnézis között fordított arányosság áll fenn. Japánban a BCG-oltás bevezetésének köszönhetően az elmúlt 3–4 évtized során jelentősen csökkent a tbc-s megbetegedések száma, míg az atópiás betegségek prevalenciája emelkedő tendenciát mutat. A szerzők véleménye szerint bizonyos fertőző betegségek – jelen esetben a tuberculosis – előfordulásának csökkenése a Th1-típusú reakció kisebb mértékű aktiválása révén vezetne a Th2-válasz felerősödéséhez, és ezáltal az allergiás betegségek prevalenciájának növekedéséhez (16).

Yilmaz és munkatársai hasonló vizsgálatot végeztek Törökországban, ahol gyakori a TBC-infekció és szintén kötelező a BCG-oltás. A vizsgálat során nem találtak összefüggést a tuberculinválasz és az atópiás státus között (21).

Vizsgálatainkban arra kerestünk választ, hogy Magyarországon, általános és középiskolai tanulók körében milyen gyakorisággal fordul elő pozitív tuberculin válasz, és hogy pozitív, illetve negatív tuberculin próba esetén milyen gyakorisággal fordul elő pozitív egyéni és családi atópiás anamnézis.

Módszerek

A vizsgálatban részt vevő személyek

Felmérésünket Szegeden, 3 általános és 11 középiskolában végeztük 1998–1999-ben.

Vizsgálatunk során 1012 egyén hozta vissza a kitöltött kérdőívet, 177 általános iskolai (10–11 éves) és 835 középiskolai (16–17 éves) tanuló.

A késői típusú túlérzékenységi reakció vizsgálata

A késői típusú túlérzékenységi reakciót az Egészségügyi Minisztérium által kötelezően előírt Mantoux-próba segítségével vizsgáltuk. Az oltást a Minisztérium által előírt rend szerint a Szegedi Tüdőgondozó Intézet Calmette védőnői végezték. A Mantoux-próba 0,1 ml, 5 tuberculin egységet tartalmazó, detergenssel stabilizált tisztított fehérje származék intracutan injekciója a bal alkar hajlító felszínére (Humán RT, Gödöllő). A Mantoux-próba eredményének leolvasására a beadást követő 72 óra múlva került sor. A tuberculin próba eredményét pozitívnak tekintettük, ha az induratio átmérője 10 mm-es, vagy ennél nagyobb volt. A 9 mm-es induratiót is pozitívnak értékeltük, amennyiben a Palmer-séma szerint a III-as típusba tartozott. Negatív tuberculin próba esetén a gyermekek BCG-oltásban részesültek.

Az atópiás státus vizsgálata

A Mantoux-próba elvégzésekor kérdőívet osztottunk szét a diákok között. A kérdőív segítségével arra kerestünk választ, hogy a felsorolt atópiás betegségek – atópiás dermatitis, allergiás rhinitis, allergiás conjunctivitis, allergiás asthma, urticaria – előfordulnak-e a vizsgált személynél, illetve családjában. A diákok a Mantoux-próba eredményének leolvasása napján önkéntes alapon hozták vissza a kitöltött kérdőívet. Az íveken feljegyzésre került a Mantoux-próba eredménye – az induratio átmérője, a Palmer-séma szerinti beosztás – valamint a korábbi BCG-oltás hegeinek megléte, illetve hiánya.

Statisztikai számítások

A statisztikai számítások során a „Fisher Exact Test”-et használtuk. Az összehasonlított értékek közötti különbséget $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Vizsgálatunk során 1012 személy adatait dolgoztuk fel. 608 egyénnek (60,07%) lett a Mantoux-próbája pozitív, 404 főnek (39,93%) pedig negatív. Pozitív tuberculin próba esetén a vizsgált személyek 31,74%-ánál, negatív tuberculin próba esetén a tanulók 39,85%-ánál találtunk atópiás anamnézist. Hasonló tendenciát találtunk a családi atópiás anamnézist illetően is, pozitív Mantoux-próba esetén a családok 50,65%-ában, negatív Mantoux-próba esetén a családok 58,91%-ában fordult elő valamely atópiás betegség (1. táblázat). Eredményeink szerint

1. táblázat: Az atópiás betegségek előfordulásának gyakorisága a vizsgálatba bevont személyek, illetve családjuk körében pozitív és negatív Mantoux-próba esetén

Atópiás betegség	Mantoux pozitív % (608 fő)	Mantoux negatív % (404 fő)
A vizsgált személyben (p = 0,009)	31,74 (193 fő)	39,85 (161 fő)
A családban (p = 0,01)	50,65 (308 fő)	58,91 (238 fő)

tehát negatív tuberculin próba esetén szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő pozitív egyéni (p = 0,009) és pozitív családi (p = 0,01) atópiás anamnézis. A negatív tuberculin próbájú személyek szüleinél (p = 0,046) és testvéreinél (p = 0,031) szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő atópiás anamnézis, a nagyszülőknél ez a különbség nem volt szignifikáns (p = 0,277).

Az egyes atópiás betegségek megoszlását a vizsgált személyek és családjuk körében a 2. és 3. táblázat tartalmazza. Negatív tuberculin próba esetén a vizsgált személyeknél szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő allergiás rhinitis (p = 0,05) és allergiás conjunctivitis (p = 0,017), míg az atópiás dermatitis (p = 0,169), az asthma (p = 1,0) és az urticaria (p = 0,305) előfordulásában nem volt lényeges különbség. A vizsgálatban részt vevő személyek családtagjai között sem találtunk jelentős eltérést az egyes atópiás betegségek előfordulásának tekintetében.

Felmérésünk során megvizsgáltuk a korábbi BCG-oltások hegét, illetve annak hiányát. A vizsgálatot 682 tanulónál végeztük el. Összesen 24 főnél nem

2. táblázat: Az egyes atópiás betegségek előfordulásának gyakorisága a vizsgálatba bevont személyek körében

Atópiás betegség	Mantoux pozitív % (608 fő)	Mantoux negatív % (404 fő)
Ekzema (p = 0,169)	7,6 (46 fő)	10,1 (41 fő)
Allergiás rhinitis (p = 0,05)	8,2 (50 fő)	12,1 (49 fő)
Allergiás conjunctivitis (p = 0,017)	7,1 (43 fő)	11,6 (47 fő)
Asthma (p = 1,00)	3,9 (24 fő)	4 (16 fő)
Urticaria (p = 0,305)	19,7 (120 fő)	22,5 (91 fő)

3. táblázat: Az egyes atópiás betegségek előfordulásának gyakorisága a vizsgálatba bevont személyek családjában

Atópiás betegség	Mantoux pozitív személyek családjában %	Mantoux negatív személyek családjában %
Ekzema (p = 0,433)	20,4 (124 fő)	22,6 (91 fő)
Allergiás rhinitis (p = 0,549)	24 (146 fő)	25 (101 fő)
Allergiás conjunctivitis (p = 0,38)	15,1 (92 fő)	17,4 (70 fő)
Asthma (p = 0,354)	9,9 (60 fő)	12,1 (49 fő)
Urticaria (p = 0,402)	29,6 (180 fő)	33,2 (134 fő)

4. táblázat: A korábbi BCG-oltás hegének hiánya pozitív, illetve negatív Mantoux-próba esetén

	Mantoux pozitív személyek (442 fő)	Mantoux negatív személyek (240 fő)
Oltási heg hiánya (p = 0,027)	10 fő (2,26%)	14 fő (5,83%)

5. táblázat: Atópiás betegségek előfordulása hiányzó oltási heg esetén

	Mantoux pozitív személyek hiányzó oltási heggel (10 fő)	Mantoux negatív személyek hiányzó oltási heggel (14 fő)
Pozitív atópiás anamnézis (p = 0,0791)	1 fő (10%)	7 fő (50%)

találtunk korábbi oltási heget (4. táblázat), közülük 14 főnek negatív, 10 főnek pedig pozitív volt a tuberculin próbája (5. táblázat). A korábbi BCG-oltás hegének hiányát szignifikánsan gyakrabban tapasztaltuk negatív Mantoux-próba esetén (p = 0,027).

Megbeszélés

Az atópiás betegségek pathomechanizmusában szerepet játszik a Th1/Th2 sejtarány megváltozása, ennek eltolódása a Th2-irányba. A világ számos országában az allergiás betegségek prevalenciája emelkedő tendenciát mutat, amelynek egyik lehetséges oka a fertőző betegségek előfordulási gyakoriságának csökkenése a javuló higiénés, szociális körülményeknek, illetve nemzeti védőoltási programoknak köszönhetően. A Th1-sejtek kisebb mértékű stimulációja, a Th1/Th2 arány megváltozása révén létrejönne a Th2-válasz túlsúlya, amely az atópiás készséget fokozná. Más kutatások szerint arra hajlamos egyénekben a Th2-válasz túlsúlya a korai típusú túlérzékenységi reakció felerősödéséhez vezetne, emiatt jönne létre a Th1-sejtek által mediált késői típusú túlérzékenységi reakció deficienciája.

Jelen vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy a tuberculin próba pozitivitása, negativitása és a vizsgált személyek, illetve családjuk atópiás anamnézise között milyen összefüggés van. Eredményeink azt mutatták, hogy negatív Mantoux-próba esetén szignifikánsan nagyobb arányban fordul elő pozitív egyéni és családi atópiás anamnézis.

Shirakawa és munkatársai Japánban felmérést végeztek a késői típusú túlérzékenységi reakció és az atópiás anamnézis közötti összefüggés vizsgálatára 12–13 éves gyermekek körében (16). Késői típusú túlérzékenységi reakcióként a Mantoux-próbát használták. Japánban kötelező jelleggel végeznek Mantoux-próbát 3 hónapos, 6 és 12 éves korban, negatív tuberculin teszt esetén a gyermekek BCG-oltásban részesülnek. A gyermekek atópiás anamnéziséét kérdőíves módszerrel vizsgálták meg, valamint

meghatározták a szérumban IgE-t, illetve a Th1-Th2 citokinek szintjét. Eredményeik szerint a pozitív tuberculin válasz és az atópiás anamnézis között fordított arányosság áll fenn, vagyis a negatív tuberculin próbájú egyéneknél szignifikánsan gyakrabban fordult elő pozitív atópiás anamnézis, szignifikánsan magasabb volt a teljes, illetve az allergénspecifikus IgE-szint, valamint a Th2-citokinek (IL-4, IL-10, IL-13) szintje. A szerzők szerint bizonyos fertőző betegségek – jelen esetben a tuberculosishoz – előfordulási gyakoriságának csökkenése révén a Th1-válasz kisebb mértékben aktiválódna, emiatt jönne létre arra hajlamos egyénben a Th2-válasz túlsúlya, amely az atópiás készséget fokozná (16).

Yilmaz és munkatársai Törökországban ugyancsak összefüggést kerestek a tuberculinválasz és az atópiás anamnézis között, Japánhoz hasonlóan Törökországban is kötelező a BCG-oltás. Az atópiás betegségben szenvedő és atópiás betegségben nem szenvedő gyermekek tuberculin válasza között nem találtak lényeges különbséget: az átlagos PPD induratio átmérő nagyobb volt a nem atópiás csoportban, de ez a különbség nem volt szignifikáns (21).

Strannegard és munkatársai Svédországban azt vizsgálták, hogy a korai gyermekkorban lezajlott atípusos Mycobacterium-fertőzések, illetve a korábbi BCG-vakcináció és az atópiás betegségek kialakulása között van-e valamilyen összefüggés (17). Svédországban a TBC prevalenciája igen alacsony, 1975 óta nincs kötelező BCG-oltás, ezzel szemben az atípusos Mycobacterium-fertőzések viszonylag gyakoriak. BCG-oltást csak nagy tuberculosishoz való rizikó esetén alkalmaznak. A vizsgálatban részt vevő gyermekek atópiás anamnézisének kérdőíves módszerrel, a késői típusú túlérzékenységi reakciót PPD-tal, illetve atípusos Mycobacteriumokból származó sensitinnel vizsgálták. A reakciót 72 óra múlva olvasták le, amennyiben az induratio átmérője ≥ 3 mm volt, a reakciót pozitívnak, amennyiben ≥ 10 mm volt, erősen pozitívnak értékelték. A Svédországban született, a születés után BCG-oltásban részesült és BCG-oltásban nem részesült gyermekek között nem volt lényeges különbség az allergiás betegségek előfordulása szempontjából. A külföldön született gyermekek esetén a korábban BCG-oltásban részesültek körében alacsonyabb volt az atópiás betegségek prevalenciája, mint a BCG oltásban nem részesültek körében, de ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. Allergiás egyének körében gyakrabban fordult elő pozitív sensitin- és Mantoux-próba, míg a nem atópiás egyéneknél az erősen pozitív próbák aránya volt nagyobb. Véleményük szerint allergiás egyénben a Th2-válasz túlsúlya miatt a celluláris immunitás bizonyos fokú defektusa áll fenn, ezért az immunrendszer kevésbé képes elhárítani bizonyos fertőzéseket (például atípusos Mycobacteriumok); ez lehet az oka a pozitív sensitin- és Mantoux-próbák nagyobb arányú előfordulásának atópiás egyénben. A Th2-válasz felerősödése maga után vonja a Th1-sejtek által mediált késői típusú túlérzékenységi reakció csökkentését, ezzel lenne magyarázható, hogy az erősen pozitív reakciók aránya alacsonyabb volt allergiás betegségek fennállása esetén (17).

Alm és munkatársai Svédországban azt vizsgálták, hogy a születést követően kapott BCG-oltásnak van-e valamilyen védő hatása a későbbi atópia kialakulásával szemben, ha a vizsgálatban részt vevő gyermekek szülei valamilyen atópiás betegségben szenvednek. Eredményeik szerint a születést követően BCG-oltásban részesült és BCG-oltásban nem részesült gyermekek között nem volt lényeges különbség az allergiás betegségek előfordulása szempontjából (1).

Omenaas és munkatársai Norvégiában összefüggést kerestek a felnőttkori tuberculinreaktivitás mértéke és a szérumban teljes, illetve specifikus IgE-szint között. Norvégiában 1995-ig kötelező volt a BCG-oltás 14 éves korban. Vizsgálatukban 20–44 éves egyének vettek részt. A vizsgált személyek 64%-ánál találtak pozitív tuberculin választ. Eredményeik szerint az életkor előrehaladtával párhuzamosan növekedett a tuberculinre aktivitás mértéke, míg valamely specifikus IgE-antitest előfordulásának valószínűsége csökkent; nem találtak összefüggést a tuberculin reaktivitás mértéke és a szérumban specifikus IgE-szint között (10).

Ezen eltérő eredmények hátterében számos tényező állhat. Az egyes országok jelentősen különböznek egymástól a védőoltási programokban, a tbc-prevalenciájában (Japánban 10-szer gyakrabban fordul elő tbc-fertőzés, mint Svédországban). Minden bizonnyal jelentős különbség van a manifest, a szubklinikus fertőzések, illetve a védőoltások Th1-rendszert aktiváló hatása között is. Tovább nehezíti az egyes felmérések eredményeinek összehasonlítását, hogy országonként jelentős különbségek vannak a tuberculin teszt értékelésében.

Eredményeink szerint tehát negatív Mantoux-próba esetén szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő pozitív egyéni és családi atópiás anamnézis. Hasonló földrajzi és szociális környezet mellett a vizsgálatunkban részt vevő személyek valamennyien részesültek a születést követő 6 héten belül BCG oltásban – illetve később negatív Mantoux-próba esetén ismételt BCG-oltásban –, ugyancsak hasonlóan tekinthető az atípusos Mycobacteriumokkal való fertőzések lehetősége. A késői típusú túlérzékenység és az atópia között általunk észlelt inverz korreláció alátámasztja azt a hipotézist, mely szerint az atópiás betegségek hátterében a Th1/Th2-lymphocytá-populációk arányának megváltozása áll. Feltehetően a tuberculin szenzitivitás csökkenése nem az atópia oka, hanem annak következménye.

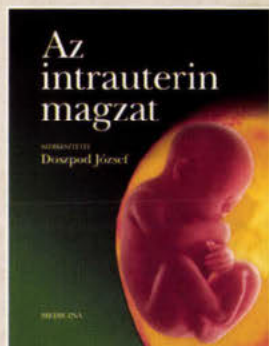
IRODALOM: 1. Alm, J. S., Lilja, G., Pershagen, G. és mtsai: Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet*, 1997, 350, 400-403. – 2. De Swert, L. F.: Risk factors for allergy. *Eur. J. Pediatr.*, 1999, 158, 89-94. – 3. Del Prete, G.: Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy*, 1992, 47, 450-455. – 4. Dobosy, A., Horváth, A., Hunyadi, J. és mtsai: Bőrgyógyászat. Eklektikon Kiadó, Budapest, 1998. – 5. Erb, K. J., Holloway, J. W., Sobek, A. és mtsai: Infection of mice with Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J. Exp. Med.*, 1998, 187, 561-569. – 6. Herz, U., Gerhold, K., Gruber, C. és mtsai: BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 102, 867-874. – 7. Maggi, E., Parronchi, P., Manetti, R. és mtsai: Reciprocal regulatory effects of IFN-gamma and IL-4 on the in vitro development of human Th1 and Th2 clones. *J. Immunol.*, 1992, 148, 2142-2147. – 8. Matricardi, P. M., Rosmini, F., Ferrigno, L.

és mtsai: Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ.*, 1997, 314, 999-1003. – 9. Mosmann, T. R., Sad, S.: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol. Today*, 1996, 17, 138-146. – 10. Omenaas, E., Jentoft, H. F., Vollmer, W. M. és mtsai: Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax*, 2000, 55, 454-458. – 11. Romagnani, S.: Induction of TH1 and TH2 responses: a key role for the 'natural' immune response? *Immunol. Today*, 1992, 13, 379-381. – 12. Romagnani, S.: Biology of human TH1 and TH2 cells. *J. Clin. Immunol.*, 1995, 15, 121-129. – 13. Romagnani, S.: Th1 and Th2 in human diseases. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1996, 80, 225-235. – 14. Romagnani, S., Parronchi, P., D'Elia, M. M. és mtsai: An update on human Th1 and Th2 cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1997, 113, 153-156. – 15. Shaheen, S. O., Aaby, P., Hall, A. J. és mtsai: Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet*, 1996, 347, 1792-1796. – 16. Shirakawa, T., Enomoto, T., Shimazu, S. és mtsai: The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*, 1997, 275, 77-

79. – 17. Strannegard, I. L., Larsson, L. O., Wennergren, G. és mtsai: Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy*, 1998, 53, 249-254. – 18. Surcel, H. M., Troye-Blomberg, M., Paulie, S. és mtsai: Th1/Th2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacterial antigens. *Immunology*, 1994, 81, 171-176. – 19. von Mutius, E., Martinez, F. D., Fritzsch, C. és mtsai: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 358-364. – 20. Wierenga, E. A., Snoek, M., de Groot, C. és mtsai: Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD2+ T lymphocytes in atopic patients. *J. Immunol.*, 1990, 144, 4651-4656. – 21. Yilmaz, M., Bingol, G., Altintas, D. és mtsai: Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy*, 2000, 55, 664-667.

(Csoma Zsanett dr., Szeged, Korányi fasor 6. 6720
e-mail: csomazs@derma.szote.u-szeged.hu)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Az intrauterin magzat Szerkesztette: Doszpod József

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

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

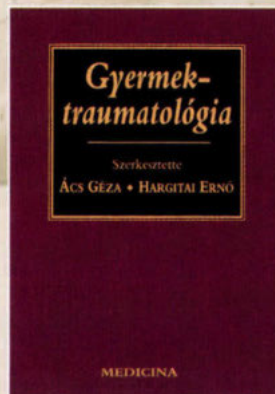
Gyermektraumatológia

Szerkesztette: Ács Géza • Hargitai Ernő

A hatvankét fejezetből álló könyvben a koponya, a gerinc, a mellkas, a has és a végtagok sérülései mellett a szerzők foglalkoznak a határterületekkel: kézsebészeti, szemészeti, fül-orr-gégészeti, radiológiai, oxiológiai, idegsebészeti, sőt rehabilitációs kérdésekkel is.

E sokszerzős munka jól használható a rezidens alapképzésben és a szakorvosi továbbképzésben egyaránt.

Formátum: 202 × 285 mm Terjedelem: 932 oldal Bolti ár: 12 400 Ft





amoxicillin + klavulánsav

1000 mg filmtabletta 14x

625 mg filmtabletta 14x

légúti fertőzésekben
empirikusan
2 x 1 tabl./die



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19–21.

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

További részletes információt az alkalmazási előírás tartalmaz.



Terhesgondozás harmadik trimeszterbeli alacsony kockázatú terhességekben – európai felmérés

Juhász A. Gábor dr., Aranyosi János dr., Zatik János dr. és Major Tamás dr.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Borsos Antal dr.)

Célkitűzés: A terhesgondozás célja a terhes nő egészségnek megőrzése mellett a magzati állapot ellenőrzése. Tevékenységünk két sarkalatos pontja az alacsony és magas kockázatú terhességek elkülönítése, valamint a harmadik trimeszterben, fenyegető intrauterin veszélyállapot esetén a terhesség terminálása. Számos ellenőrző módszerrel rendelkeznek, amelyek a tényeken alapuló orvoslás alapján is javítják magas kockázatú terhességekben a perinatalis morbiditási és mortalitási eredményeket. Ugyanakkor a problémamentes, alacsony kockázatú terhességek ellenőrzésére nincs egységes gyakorlat. Az egyes európai országokban alkalmazott ellenőrzési módszerek, alkalmazásuk gyakorisága lényeges eltéréseket mutat. **Betegek/módszer:** Az EuroGRIT tanulmányban részt vevő 10 ország 28 szülészeti intézményéhez eljuttatott kérdőív válaszai alapján adnak áttekintést az alacsony kockázatú, harmadik trimeszteri terhességben alkalmazott gyakorlatról. **Következtetések:** Az alkalmazott ellenőrző módszerek különbözősége miatt a jövőben kívánatos lenne a bizonyítékokon alapuló orvoslás keretein belül új eljárások bevezetése.

Kulcsszavak: terhesgondozás, alacsony kockázat, harmadik trimeszter, európai gyakorlat

Management of third trimester low-risk pregnancies.

Aim: Main objective of pregnancy care is to provide health both for the mother and baby. Two main points of this care are to preselect high and low risk pregnancies and to determine the timing of delivery in case of fetal jeopardy or maternal emergency situations in the third trimester. Although we have evidence based techniques that are effective in reducing perinatal mortality in selected high-risk groups, the content of routine pregnancy care in low-risk third trimester pregnancies is not well defined yet. Management of these patients differs from center to center and from country to country and is mainly determined by obstetrical traditions of different geographical areas. **Patients/methods:** Based on the data of questionnaires about recent practice of 28 European obstetrical departments in 10 countries participating in EuroGRIT trial the authors sketch out current management of third trimester low risk pregnancies. **Conclusions:** In spite of current discrepancy in applying functional tests it is absolutely required to introduce new methods in the future only within the framework of evidence based medicine.

Key words: pregnancy care, low risk, third trimester, European survey

A XIX. század közepéig az orvostudomány tehetetlenül állt a szülészeti szövődményekkel szemben, amelyek leküzdésére egyáltalán nem, vagy csak alig volt lehetőség. Az orvostudomány, de különösen az intrauterin diagnosztika, az aneszteziológia és a neonatológia fejlődése lehetővé tette nemcsak az anyai mortalitás és morbiditás drasztikus csökkenését, de a perinatalis mortalitás jelentős javulását is (8).

A javulás okai között találjuk a kedvezőbb életkörülményeket, az antibiotikumok alkalmazását, valamint a terhesgondozás, a profilaktikus szemléletű szülészeti ellátás, a prae- és subnatalis diagnosztika rohamos fejlődését.

Rövidítések: EuroGRIT = European Growth Restriction Intervention Trial; NST = nonstressz teszt; MCA = arteria cerebri media; NIC = neonatalis intenzív centrum; OTT = oxytocinterheléses teszt; CTG = kardiotokográfia; BP = biofizikai profil; SFT = symphysis-fundus távolság; MM = magzatmozgás; Vv = vaginalis vizsgálat; Biok = biokémiai vizsgálatok; AMN = amnioszkópia

A terhesgondozás alapvető célja az anya és a magzat egészségének biztosítása. Két legfontosabb pontjának az alacsony és fokozott kockázatú terhességek kiválasztását, valamint a harmadik trimeszterben az anyai vagy intrauterin magzati veszélyállapot esetén a terhesség terminálása időpontjának megválasztását tarthatjuk.

Az elmúlt évek technológiai fejlődése (kardiotokográfia, színes Doppler-vizsgálatok hozzáférhetősége stb.) látványos változást hoztak a magzati diagnosztikában, ugyanakkor távolról sincs egységes gyakorlat a rutin terhesgondozás terén. Az európai országokban mind a normális, mind a fokozott kockázatú terhességek gondozásában egyaránt lényeges különbségek vannak, az alkalmazott módszerek és az alkalmazás gyakorisága tekintetében.

Az EuroGRIT tanulmány (European Growth Restriction Intervention Trial) az intrauterin fejlődésben elmaradt magzatok ellátásában vizsgálja a ter-

hesség terminálásának, illetve lehetőség szerinti prolongálásának eredményeit. Ettől a nemzetközi multicentrikus prospektív randomizált tanulmánytól várunk választ súlyos magzati retardatio esetén a szülemegindítás optimális időpontjának megválasztására.

Módszerek

Jelen felmérésünkben az EuroGRIT nemzetközi tanulmányban egyébként részt vevő központok alacsony kockázatú terhességekben alkalmazott terhesgondozási gyakorlatát kívántuk összehasonlítani. Kérdőívet küldtünk 10 európai ország 28 szülészeti intézményéhez, mely segítségével az évi szülésszám mellett a harmadik trimeszterben alkalmazott ellenőrző vizsgálatok megkezdésének időpontjáról, módjáról, alkalmazásuk gyakoriságáról kértünk adatokat. Külön kérdéssel tájékoztunk a terminustúllépés, az idő előtti burokrepedés gyanúja, illetve a pozitív (magzati veszélyállapotot jelző) nonstressz teszt (NST) esetén követett gyakorlatról.

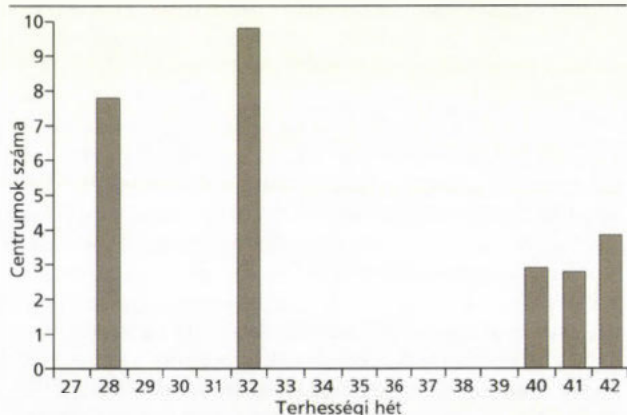
Választ kerestünk arra is, hogy az anyai betegségek kezelésében és a magzati monitorozás gyakorlatában bekövetkezett fejlődés, valamint az újszülöttellátás előnyei hogyan hatnak a perinatalis mortalitás csökkenésére.

Eredmények

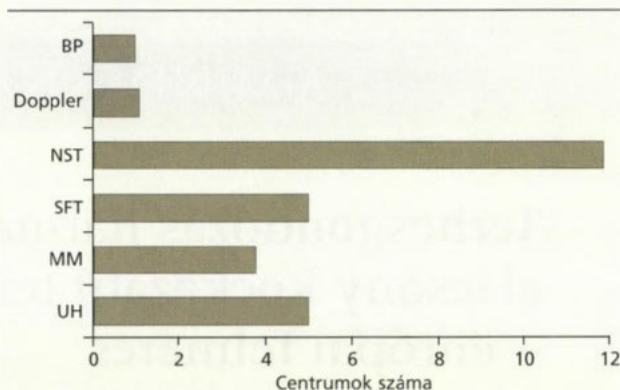
A felmérésben részt vevő 28 nemzetközi szülészeti intézmény éves szülésszáma 1000 és 6000 között változott, az összesített éves szülésszám 70 000 volt.

Alacsony kockázatú terhességben a funkcionális ellenőrzéseket az intézmények nagy része a 32. héten kezdi el, azonban egyes helyeken már a 28. héten (!) végeznek NST-vizsgálatot. A vizsgálatok megkezdésének részletes eloszlását az 1. ábrán tüntettük fel.

Az első ellenőrző vizsgálat módja az esetek döntő többségében NST (2. ábra). Műszer- és időigényes vizsgálóeljárást ritkán alkalmaznak, 1 helyen magzati keringésvizsgálattal, 1 helyen biofizikai profil végzésével ellenőrzik először a magzat intrauterin állapotát.

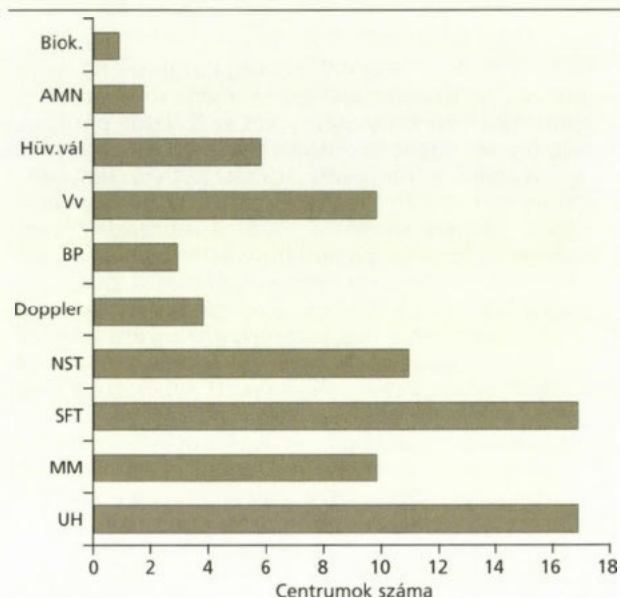


1. ábra: Rutin vizsgálóeljárások alkalmazásának kezdete



2. ábra: Elsőként alkalmazott szűrőeljárások

BP = biofizikai profil; NST = nonstressz teszt; SFT = symphysis-fundus távolság; MM = magzatmozgás; UH = ultrahangvizsgálat

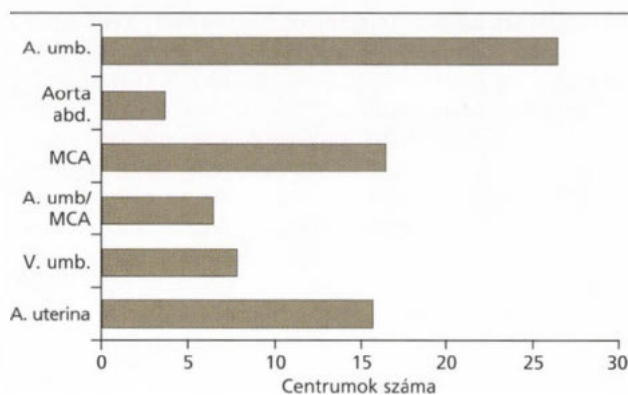


3. ábra: Rutinszerűen alkalmazott szűrővizsgálatok

Biok. = biokémiai vizsgálatok; AMN = amnioszkópia; Hüv. vál. = hüvelyváladék; Vv = vaginalis vizsgálat; BP = biofizikai profil; NST = nonstressz teszt; SFT = symphysis-fundus távolság; MM = magzatmozgás; UH = ultrahangvizsgálat

A harmadik trimeszterben rutinszerűen alkalmazott vizsgálóeljárásokat a 28 válaszadó intézmény adatai alapján a 3. ábrán tüntettük fel. Általánosan használt ellenőrző módszer a symphysis-fundus távolság mérése (17/28), valamint az ultrahangvizsgálat (17/28). A magzatmozgások számolását 10 helyen végzik rutinszerűen. A magzati vérkeringés vizsgálatára minden, a tanulmányban részt vevő szülészeti osztályon van lehetőség, közülük rutinszerűen csupán 4 használja alacsony kockázatú terhességekben is. Biokémiai vizsgálatokkal 1 helyen végeznek ellenőrzéseket. Amnioszkópiát mindössze 2 osztályon alkalmaznak, döntően terminuson túli rizikócsoporthoz. Az amnioszkópos ellenőrzéseket végző centrumok közül egyik klinikánk, míg a másik egy belga egyetemi kórház.

A rutinszerűen alkalmazott magzati keringésvizsgálatok során legtöbbször az arteria umbilicalis és az arteria cerebri media (MCA) keringési viszonyait ellenőrzik, érdekes módon a hazai gyakorlatban szin-



4. ábra: Leggyakrabban mért áramlási paraméterek
A. umb. = arteria umbilicalis; Aorta abd. = aorta abdominalis; MCA = arteria cerebri media; V. umb. = vena umbilicalis

te mindig mért magzati aorta áramlási viszonyokat csak 4 intézmény vizsgálja rutinszerűen. Gyakori ugyanakkor az anyai arteria uterina keringési vizsgálata (16/28). Egyéb erek keringési viszonyait jóval ritkábban ellenőrzik (4. ábra).

A 38. terhességi héten végzett nem negatív eredményű NST (beszűkülő oszcilláció, acceleratio hiánya) esetén ismételt vizsgálat során is nem negatív leletet követően magzati keringésvizsgálatot 14, szülésindukciót 7, ismételt NST nélküli szülésindukciót 4, ultrahangvizsgálatot pedig 3 helyen végeznek.

Ugyancsak a 38. terhességi héten végzett pozitív NST (spontán deceleratio) esetén viszont 25 helyen önmagában a fenti eltérés miatt terminálják a terhességet, közülük kilenc válaszadó intézményben császármetszés végzését tartják indokoltnak.

Korai ultrahangvizsgálattal igazolt biztos terminus esetén a betöltött 42. terhességi héten szülésindukciót végez az osztályok döntő többsége (25/28). Három helyen megengedhetőnek tartják a várakozást a magzati állapot további szoros ellenőrzése mellett.

Terminusban idő előtti burokrepedés gyanúja (feltárás során magzatvízszivárgásra utaló jel nincs, a méhszájstatus C3111, méhtevékenység nincs) esetén 2 válaszadó intézményben döntenek a szülés megindítása mellett, ha a cervixstatus megfelelő, a többiek megengedhetőnek tartják a várakozást. Profilaktikus antibiotikum-terápiát rutinszerűen 3 osztályon indítanak.

A válaszadó intézmények felében alacsony kockázatú terhességekben nincs szervezett program az intrauterin magzati retardatio szűrésére. A szűrést végző központoknak is csupán a felében végeznek ultrahangvizsgálatot a retardatio korai felismerésére. A többi esetben a symphysis-fundus távolság mérésével tájékozódnak a magzat növekedési üteméről.

jából, s még az is elképzelhető, hogy az ellenőrzésre használt protokollok a jövőben szintén hatékonynak fognak bizonyulni a perinatalis morbiditás csökkentésében, valamint a hosszú távú neurológiai következmények kivédése tekintetében – bár ezen feltevést meggyőzően alátámasztó adatok még nem állnak rendelkezésünkre (1, 3).

Mivel valamilyen praenatalis ellenőrzés csaknem mindenhol megvalósul, illetve veszélyállapot esetén a beavatkozással etikai szempontok miatt nem kísérkedhetünk, évtizedek óta nincs adatunk az ellenőrzés nélküli terhességek kimeneteléről. Emiatt az eredmények (például intrauterin elhalás aránya) nem viszonyíthatók megfelelő kontrollcsoporthoz, s így nehezebben értékelhetőek. Tovább nehezíti a megítélést, hogy az ellenőrző tesztek eredménye alapján végzett beavatkozás nem minden esetben megalapozott (teszt eredménye álopozítív), de ha indokolt is, nem feltétlenül javítja a perinatalis mortalitást és morbiditást. Súlyos intrauterin retardatio miatti koraszülés-indukció megelőzheti ugyan a méhen belüli elhalást, de számos későbbi (koraszülésből származó) szövődmény (például IRDS) forrása lehet.

Számos egyéb tényező mellett a fentiek is hozzájárulnak ahhoz, hogy a terhességi ellenőrzések sokszor egy ország, vagy terület hagyományain alapulnak. Az új módszerek hamarabb kerülnek széleskörű alkalmazásra, minthogy eredményességük tudományosan bizonyított lenne (11, 12).

A terhesség alatti magzati ellenőrző vizsgálatok célja az intrauterin elhalás, valamint az intrauterin asphyxiából származó neonatalis károsodások megelőzése. Az ideális ellenőrző módszer érzékenysége tehát olyan korán jelzi a fenyegető intrauterin asphyxiát, hogy a terhesség azonnali terminálása esetén semmilyen ebből származó újszülöttkori károsodást nem észlelhetünk. Teljesen nyilvánvaló, hogy ilyen módszer nem áll rendelkezésünkre. Fenyegető intrauterin asphyxia esetén a terhesség terminálása a 36. hét előtt ugyanakkor a koraszülésből származó veszélyek és komplikációk egész sorát okozhatja. Ez a tény is hozzájárul ahhoz, hogy mind hazánkban, mind a nemzetközi gyakorlatban igen eltérően alkalmazzák a terhesség alatti magzati ellenőrző módszereket. Az alkalmazás sokszor nem kellően átgondolt, nem tesz különbséget az alacsony és magas kockázatú terhességek között, és legtöbbször nem statisztikai számításokkal alátámasztott, a perinatalis mortalitást bizonyítottan csökkentő módszerek alkalmazását jelenti.

Bármilyen szülészeti statisztikai paramétert válasszunk is az intrauterin ellenőrző tesztek hatékonyságának megítélésére (Apgar-pontszám, császármetszés-frekvencia, felvétel NIC-be stb.), azokat mind lényegesen, vagy meghatározóan módosítja a szülés menete, a szülés alatti ellátás színvonala. Mivel célunk elsősorban az intrauterin asphyxia, s az abból adódó kedvezőtlen kimenetelű szülészeti események csökkentése, a szülés megindulásakor végzett magzati sav-bázis háztartás ellenőrzése tűnik a legideálisabb és legobjektívebb módszernek az intrauterin asphyxia kizárására vagy igazolására, tekintettel

Megbeszélés

A praenatalis gondozás minőségének és hatékonyságának megítélése rendkívül nehéz feladat. A szelektált csoportokban több technika is hatékonynak látszik a perinatalis mortalitás csökkentése szempont-

arra, hogy a base excess mértéke jól korrelál a krónikus hypoxia időtartamával. Természetesen, ez a módszer is lehet pontatlan, hisz befolyásolhatja a szülésvezetés módja, az alkalmazott fájdalomcsillapítás és a gestatiós kor is, ugyanakkor kevésbé jelzi az akut magzati veszélyállapotok jelenlétét. A cordocentesissal nyert artériás köldökzsinórvér pH-értéke megbízhatóbban jelzi a magzat érintettségét, mint a fejbőrvérből végzett pH-vizsgálat. Érthetően a cordocentesis a mindennapi klinikai gyakorlatban nem alkalmazható, ugyanakkor még ez a technikailag igen kifinomult módszer is adhat álpozitív eredményt, hisz a beavatkozás méhösszehúzódást provokálhat, ami csökkent uterinalis áramláshoz, a placentaris perfusio csökkenéshez vezethet. Jelen tudásunk birtokában tehát olyan ellenőrző módszer, mely az alkalmazás pillanatában pontosan jelzi a magzati asphyxiát, még nem áll rendelkezésünkre (3).

A magzati szív működés ellenőrzésére szolgáló módszerek (NST, OTT, CTG) a fokozott rizikójú terhességekben jó eredménnyel jelzik a magzat érintettségét, tünetmentes terhességekben szűrőmódszerként alkalmazva azonban nem csökkentik a perinatalis mortalitást (3).

A magzati légzőmozgások, mozgások, magzati tónus, a szív működés és a magzatvíz mennyiségét is értékelő biofizikai profil (BP) igen hasznos módszer a harmadik trimeszterbeli terhességek monitorozására ott, ahol erre megfelelő idő áll rendelkezésre. A modifikált BP számos helyen a magzati ellenőrző vizsgálatok első lépcsője, amennyiben az alkalmazott NST vizsgálat a magzati sav-bázis háztartás rövid távú indikátora, a magzatvízindex pedig a hosszú távú, placentaris funkciót jelző paraméter. Ez a megközelítés kevésbé fáradságos és időigényes, mint a komplett BP, s egyenlő értékűnek, sőt jobbnak tűnik egyéb, biofizikai alapokon nyugvó magzati ellenőrző módszereknel, melyek előre jelezhetik az intrauterin elhalás valószínűségét (3).

Egyszerűsége és randomizált tanulmányokban bizonyított prediktív értéke miatt ajánlható módszer a magzatmozgások számolása, bár nincs egységesen elfogadott protokoll a módszert illetően. Sem a mozgások ideális száma, sem a mozgások közötti ideális időintervallum nincs definiálva. Mindenfajta kvantitatív előírázatnál fontosabbnak tűnik azonban, ha az anya jelzi a mozgásokban bekövetkező relatív csökkenést. Az ily módon „előszűrt” terhességekben már jobb eredménnyel alkalmazhatjuk az egyéb vizsgálmódszereket.

A magzati keringésvizsgálatok elterjedésével elsősorban a krónikus lepenyi elégtelenség talaján kialakult asphyxia diagnosztikája változott meg. Az umbilicalis artériáról készülő Doppler-hullámforma indirekt módon jelzi a foetoplacentaris egység keringési változásait. Az emelkedő vascularis rezisztentia – mely a placentaris hypoperfuziót jelzi – csökkenő transplacentaris gázcserével jár, s ennél fogva emeli a krónikus acidosis és hypoxia rizikóját. Az umbilicalis Doppler-vizsgálat ezért ideális szűrőmódszernek tekinthető magas rizikójú magzatok vizsgálatára, klinikailag egészséges anyáknál (9). Mégis, sokan fenntartással fogadják a Doppler alkalmazását, mivel

a magas kockázatú magzatok nagy része nyilvánvaló klinikai jelek alapján kerül kiszűrésre (például retardatio, csökkenő magzatmozgások), s csak kis hányaduk marad felismeretlenül. Az umbilicalis Doppler ki fog szűrni olyan magzatokat is, melyek prognózisa letális, tekintettel strukturális vagy kromoszomális rendellenességre, vagy extrém mértékű retardatióra, s amelyek kimenetelét a praenatalis diagnosztika és terápia sem tudja érdemben megváltoztatni. Randomizált tanulmányok szerint az alacsony kockázatú terhességekben az umbilicalis Doppler-vizsgálatok nem jelentenek előnyt a perinatalis mortalitás csökkentése szempontjából (6). Ugyancsak további vizsgálatok szükségesek a szülés időzítésének, valamint a késői idegrendszeri károsodások megítélésére (5).

Nemzetközi prospektív randomizált tanulmányok eredményeinek ismeretében kezd egységessé válni a terminuson túli magzatok ellátása. Ma már nem fér kétség ahhoz, hogy a terhesség 40. héten túli prolongációja növeli a halvaszülés, a macrosomia, a meconiumaspiratio, az oligohydramnion és a dysmaturitas előfordulását (4). Nagyon fontos ennél a problémakörnél a pontos gestatiós kor kiszámítása. Számos adat alátámasztja a 40. terhességi hét után a szoros praenatalis ellenőrzés (cervixstatus, NST, OTT, ultrahangvizsgálat, BP, magzatvízindex), illetve a 42. héten történő szülésindukció előnyös hatását. Általában túlhordás esetén, ha a cervixstatus kedvező, inductio történik. Császármetszés a választandó megoldás túlhordás esetén, ha a magzat túl nagy, vagy a szülés során magzati distressz jelei mutatkoznak (2, 4, 10).

A terminusban bekövetkező idő előtti burokrepedés esetén meggyőző bizonyítékaink vannak arra vonatkozóan, hogy oxytocin intravénás alkalmazása csökkenti az anyai infekciók veszélyét (chorioamnionitis, endometritis), továbbá csökkenti a magzat fertőződésének esélyét is. Ugyancsak kedvezően befolyásolja a NIC-be kerülés arányát is. Nincsen meggyőző adat arra vonatkozóan, hogy az oxytocinos szülésindukció idő előtti burokrepedés után emelné a császármetszés-frekvenciát, bár gyakrabban alkalmazzzák együtt epiduralis anaesthésiával (7).

Alacsony kockázatú terhességekben az európai rutin terhesgondozás lényeges különbségeket mutat, amelyek elsősorban történelmi okokra, szülészeti hagyományokra vezethetők vissza. Ezen módszerek hatékonyságának összehasonlítására aligha készülhetnek igényes, tudományos jellegű vizsgálatok, ugyanakkor mindenképpen elvárható, hogy az újabban bevezetett módszerek használata a tényeken alapuló orvoslás kívánalmainak megfelelően történjen.

Jelen nemzetközi felmérés eredményeinek lényeges különbözősége miatt indokoltnak tartottuk a magyarországi gyakorlat áttekintését, erről következő közleményünkben számolunk be.

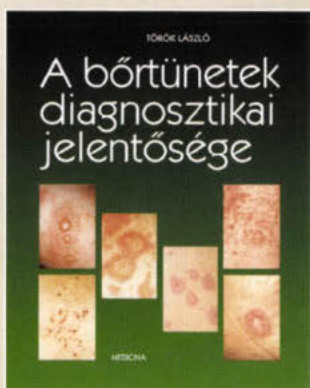
IRODALOM: 1. *Antepartum Fetal Surveillance*. ACOG Technical Bulletin, 1994. Jan., No.188. – 2. *Diagnosis and management of post-term pregnancy*. ACOG Technical Bulletin 1989. Jul., No.130. – 3. Ananth, C. V., Smulian, J. C., Vintzios, A. M.: Epidemiology of antepartum fetal testing. Curr. Opin. Obstet. Gynaecol., 1997, 9, 101-107. – 4. Bobby, P. D., Divon, M. Y.: Fetal testing in postdates. Curr.

Opin. Obstet. Gynaecol., 1997, 9, 79-82. – 5. Burrell, S. J., Kingdom, J. C. P.: The use of umbilical artery Doppler ultrasonography in modern obstetrics. Curr. Opin. Obstet. Gynaecol., 1997, 10, 370-374. – 6. Goffinet, F., Paris-Llado, J., Nisand, I. és mtsa: Umbilical artery Doppler velocimetry in unselected and low risk pregnancies: a review of randomised controlled trials. B. J. Obstet. Gynaecol., 1997, 104, 425-430. – 7. Hannah, M. E., Tan, B. P.: Oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term. The Cochrane Database, Syst. Rev., 1998, Issue 2. CD000157 – 8. Juhász G., Major T., Aranyosi J. és mtsa: Harmadik trimeszterbeli intrauterin magzati elhalások. Orv. Hetil., 1999, 140, 2399-2402. – 9.

Neilson JP, Allirevic Z.: Doppler ultrasound for fetal assessment in high-risk pregnancies. The Cochrane Database, Syst Rev. 2000, Issue 2. CD000073 – 10. Papp Z.: A szülészeti-nőgyógyászat tankönyve. Semmelweis Kiadó, 1999. – 11. Villar, J., Bergsjö, P.: Scientific basis for the content of routine antenatal care. Acta Obstet Gynecol Scand., 1997, Jan., 76, 15-25. – 12. Villar, J., Khan-Neelofur, D.: Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. The Cochrane Database, Syst. Rev., 1998, Issue 2. CD 000934

(Juhász Gábor dr., Debrecen, Pf. 37. 4012)

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Török László

A bőrtünetek diagnosztikai jelentősége

Második, átdolgozott és bővített kiadás

A szerző a könyv megírásánál felhasználta 30 éves klinikai, diagnosztikai, gyakorlati megfigyeléseit. A könyv a gyakorló orvos szempontjából kiindulva jól körülhatárolható bőrtünetminták segítségével mutatja be azokat a jelenségeket és összefüggéseket, amelyek még a mai modern diagnosztikus lehetőségek mellett is fontosak vagy mással nem pótolhatók.

Hangsúlyt kap az a szemlélet, hogy az a klinikus jár helyes úton, ill. szolgálja legjobban betegek érdekeit, aki ötvözni tudja a bőrtünetekben rejlő nem invazív diagnosztikus lehetőségeket a legújabb eszközös vizsgálatokkal.

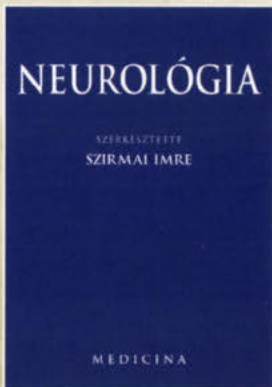
Formátum: 225 × 280 mm Terjedelem: 304 oldal Bolti ár: 6300 Ft

Andrew R. Houghton • David Gray Az EKG helyes értelmezése

Fordította: Prónai László

Az elektrokardiográfia egyike a leggyakoribb vizsgálatoknak. Helyes értékeléséhez megfelelő alapismeretekre van szükség, amely magától értetődő az EKG-t nap mint nap értékelő kardiológus számára. Ezzel szemben még az alapvető EKG-eltérések is igen nagy kihívást jelentenek az e téren képzetlen, vagy nem kellően gyakorlott, de a betegekkel mindennap közvetlen kapcsolatba kerülő orvosnak, medikusnak – nekik ajánljuk a könyvet.

Formátum: 126 × 197 mm Terjedelem: 270 oldal Bolti ár: 2700 Ft



Neurológia

Szerkesztette: Szirmai Imre

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

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





KYTRIL[®]

granisetron HCl

A Roche hányáscsillapítója a kemoterápia támogatására

Üdvözljük a Roche termékek között!

KYTRIL[®] 1 mg filmtabletta

Rövidített alkalmazási előírat:

Összetétel: 1,0 mg granisetronum (hidroklorid só formájában) filmtablettaként. **Javallatok:** cytostatikus kemoterápia és radioterápia okozta akut és késleltetett hányinger, hányás megelőzése, ill. kezelése. Postoperatív hányinger, hányás megelőzése, ill. kezelése. **Ellenjavallatok:** granisetronnal vagy rokon vegyületeivel szembeni túlérzékenység. **Adagolás (cytostatikus kemoterápia és radioterápia):** Szokásos adagja felnőtteknek napi 2-szer 1 tablettát maximum egy hétig a cytostatikus kezelést követően. Az első adagot a cytostatikus kezelés megkezdése előtt egy órában 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 tablettát gyermekkorban, 12 éves kor alatt történő biztonságos alkalmazásával kapcsolatban nincs megfelelő tapasztalat. **Mellékhatások:** Gyakrabban hasi fájdalom, székrekedés vagy hasmenés, fejfájás, szokatlan fáradtság, kevésbé gyakran láz, agitatio, szédülés, álmatlanság, ritkán: arhythmia, mellkasi fájdalom, túlérzékenységi reakciók, esetenként súlyos anaphylaxiás shock előfordulhat. Egyéb allergiás reakció (bőrkütiés, viszketés), átmeneti, enyhe SGOT-, SGPT-szint-emelkedés. **Gyógyszerkölcsonhatások:** Emetogén hatású cytostatikus kemoterápiás szerekkel nem tapasztaltak gyógyszerinterakciót. **Figyelmeztetés:** A granisetron csökkentheti a bélmotilitást, ezért a szubakut bélelzáródás jeleit mutató betegeket kezelést követően is folyamatosan ellenőrizni kell. **Eltartása:** szobahőmérsékleten, 30 °C alatt, nedvességtől védve. **OGYI-T:** 502. Részletesen ld. alkalmazási előírat!

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



Éhomi vagy terhelés utáni vércukorértékre alapozzuk a glukóztolerancia felismerését a metabolikus szindróma szűrésekor?

Jermendy György dr.¹, Hidvégi Tibor dr.², Hetyési Katalin dr.³ és Bíró Lajos dr.⁴

Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály

(osztályvezető főorvos: Jermendy György dr.)¹

Petz Aladár Kórház, IV. Belgyógyászati Osztály, Győr (osztályvezető főorvos: Hidvégi Tibor dr.)²

Központi Laboratórium (osztályvezető főorvos: Hetyési Katalin dr.)³

Országos Élelmezés- és Táplálkozástudomány Intézet (igazgató: Rodler Imre dr.)⁴

Bevezetés: A WHO új diagnosztikai kritériumrendszer (1999) módosította az éhomi vércukor korábbi (WHO 1985) normális-kóros határértékét, s bevezette az emelkedett éhomi vércukorérték (IFG) fogalmát. Az orális glukóztolerancia-teszt (OGTT) 120 perces határértékei, s a csökkent glukóztolerancia (IGT) fogalma nem változott. Vita tárgyát képezi, hogy a glukóztolerancia felismerésére az új kritériumrendszerben megadott éhomi, vagy terhelés utáni vércukorértéket használjuk. **Célkitűzés:** A szerzők metabolikus szindróma szűrése kapcsán az adatok elemzésekor megvizsgálták az éhomi vércukor új határértékeinek megbízhatóságát. **Betegek és módszerek:** A szűrővizsgálat során 20–65 év közötti egyének OGTT vizsgálatát végezték el 75 g glukózzal. A bevont egyének a beválasztási kritériumok [kóros BMI ($> 30,0 \text{ kg/m}^2$); nagyobb derék-csípő hányados (férfiak: $> 0,90$; nők: $> 0,85$); újonnan felismert (RR: $\geq 140/90 \text{ Hgmm}$) vagy korábban kezelt hypertonia] legalább egyikével rendelkeztek. Ismert cukorbeteg nem szerepelt a tanulmányban. A statisztikai analízis során csak azokat az egyéneket értékelték ($n = 944$; 545 nő, 399 férfi; életkor $46,1 \pm 7,3$ év; testtömeg-index $32,2 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$; derék-csípő hányados $0,90 \pm 0,09$; $x \pm \text{SD}$), akiknek valamennyi klinikai-laboratóriumi adata rendelkezésre állt. **Eredmények:** Az OGTT 2 órás értéke alapján 87 esetben (9,2%) újonnan felismert diabetes (DM), 136 esetben (14,4%) IGT volt megállapítható, míg 721 egyén (76,4%) normális glukóztoleranciájúnak bizonyult. Az éhomi vércukor alapján 79 esetben (8,4%) DM, 124 egyénnél (13,1%) IFG volt azonosítható, míg 741 egyén (78,5%) normális glukóztoleranciájú volt. Károsodott glukoreguláció (IGT + IFG) mutatkozott 223 egyénnél, de e csoporton belül IGT és IFG együtt csak 37 esetben (16,6%), csak IGT 99 esetben (44,4%), csak IFG pedig 87 esetben (39,0%) volt igazolható. Az éhomi vércukorérték alapján történő kategorizálás szenzitivitása a DM megállapításakor 63,2%, specificitása 97,1% volt, míg a glukóztolerancia (IFG és DM, illetve IGT és DM) összevont felismerésekor a szenzitivitás 52,9%-nak, a specificitás 88,2%-nak adódott. A terhelés után kóros (DM és IGT), de éhomi állapotban normális vércukorértékkel rendelkező egyének ($n = 105$) klinikai adatai nem kü-

Fasting or post-challenge blood glucose values should be used for classification of glucose intolerance in screening for metabolic syndrome? Introduction:

The normal-pathological threshold of fasting blood glucose values was modified by the new WHO diagnostic criteria (1999) and, in addition, impaired fasting glucose (IFG) was introduced as a new clinical entity. Nevertheless, the 2-h post-glucose challenge criteria and the concept of the impaired glucose tolerance (IGT) remained unchanged. There is no unequivocal agreement whether new fasting or unchanged post-challenge blood glucose criteria should be used for classification of glucose intolerance. **Aims:** To assess the clinical-laboratory characteristics of metabolic syndrome a screening procedure was performed in hypertensive or obese subjects registered within primary health care and the reliability of the new fasting blood glucose criteria was analysed. **Patients and methods:** For inclusion, subjects of both sexes aged from 20 to 65 years exhibited at least one of the following clinical characteristics: hypertension (ongoing antihypertensive treatment or raised ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$) actual blood pressure), abnormal ($> 30,0 \text{ kg/m}^2$) body mass index [BMI] or elevated waist-hip ratio ($> 0,85$ in women, $> 0,90$ in men). Subjects with known diabetes were not involved. An oral glucose tolerance test (OGTT) with 75 g glucose was performed in each subject. Subjects with complete clinical and laboratory findings were statistically analysed ($n = 944$; women/men: 545/399; age: $46,1 \pm 7,3$ years; BMI $32,2 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$; waist-hip ratio $0,90 \pm 0,09$; $x \pm \text{SD}$). **Results:** In the total cohort newly diagnosed diabetes mellitus (based on the 120 min post-challenge glucose values) was found in 87 subjects (9.2%), IGT was detected in 136 cases (14.4%) while normal glucose tolerance was documented in 721 subjects (76.4%). Using fasting blood glucose values for classification, diabetes mellitus was detected in 79 subjects (8.4%), IFG was found in 124 cases (13.1%) while 741 subjects (78.5%) had normal glucose tolerance. Impaired glucoregulation (IGT + IFG) was found in 223 subjects (IGT alone 99 cases [44.4%], IFG alone 87 cases [39.0%], IGT and IFG in combination 37 cases [16.6%]). The sensitivity and specificity of fasting blood glucose criteria for detecting diabetes were

lönböztek érdemben a kóros éhomi (DM és IFG), de terhelés után normális vércukorral rendelkező egyének ($n = 85$) adataitól (életkor: $46,7 \pm 6,9$ vs. $46,7 \pm 6,1$ év; BMI: $33,1 \pm 5,4$ vs. $32,3 \pm 4,5$ kg/m²; derék-csípő hányados: $0,91 \pm 0,09$ vs. $0,92 \pm 0,07$; $p > 0,05$). Következtetés: A metabolikus szindróma szűrésekor a glukozintolerancia felismerése céljából az OGTT elvégzése és a 2 órás érték alapján történő kategorizálás ajánlott.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, csökkent glukoztolerancia, orális glukoztolerancia teszt, szűrővizsgálat

63.2% and 97.1%, respectively, while those for detecting glucose intolerance (IFG and diabetes as well as IGT and diabetes) were 52.9% and 88.2%, respectively. Clinical characteristics of subjects with abnormal post-challenge but normal fasting blood glucose values ($n = 105$) did not differ significantly from those of subjects with normal post-challenge but abnormal fasting blood glucose values ($n = 85$) (age: 46.7 ± 6.9 years vs 46.7 ± 6.1 years; BMI: 33.1 ± 5.4 kg/m² vs 32.3 ± 4.5 kg/m²; waist-hip ratio: 0.91 ± 0.09 vs 0.92 ± 0.07 ; $p > 0.05$). **Conclusion:** OGTT and 2-h post-glucose challenge criteria should be used for the diagnosis of different categories of glucose intolerance in screening for metabolic syndrome.

Key words: diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, oral glucose tolerance test, screening

A glukozintolerancia diagnosztikai kritériumrendszere az elmúlt évek során megváltozott. A módosítás nem tekinthető önkényesnek, a változtatást a közben rendelkezésre álló klinikai-epidemiológiai vizsgálatok eredményei indokolták.

Éveken keresztül a WHO 1985-ben közzé tett ajánlását használtuk, amely szerint diabetes mellitus állapítható meg, ha az éhomi vércukor (vénás plazmában mérve, más időpontban elvégzett, ismételt meghatározással megerősítve) $\geq 7,8$ mmol/l, vagy a 75 g glukózzal végzett terhelést követően a 120. percben mért vércukorérték $\geq 11,1$ mmol/l. Ezen ajánlás szerint csökkent glukoztolerancia (IGT) állapítható meg, ha a terhelés utáni 120 perces vércukorérték $\geq 7,8$, de $< 11,1$ mmol/l (31).

Az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) 1997-ben az addigi diagnosztikai kritériumrendszer módosítását javasolta. Változtatási javaslatuk lényege az éhomi vércukor normális-kóros korábbi határértékének (7,8 mmol/l) leszállítása (7,0 mmol/l), az éhomi vércukor-meghatározás előtérbe helyezése volt. Új kategóriaként bevezetni javasolták az emelkedett éhomi vércukor (IFG; vércukor értéke 6,1–6,9 mmol/l) fogalmát. Bár nem vetették el teljesen a terheléses vércukorvizsgálat jelentőségét, azt inkább csak megengedő jelleggel említették (25).

Széles körű szakmai vita után a WHO 1999-ben kiadta a diabetes mellitus diagnózisának új kritériumrendszerét. Ezen ajánlás – feltehetően kompromisszum eredményeképpen – elfogadta az éhomi vércukor új küszöbértékét (7,0 mmol/l), átvette az ADA-ajánlásban szereplő IFG fogalmát és diagnosztikai határértékeit, de kellő súllyal említi a terheléses vércukorvizsgálat jelentőségét és a 120 perces vércukorérték alapján történő kategorizálást is (1. táblázat). Az ajánlás bevezette a károsodott glukoreguláció fogalmát, amely az IFG-t és az IGT-t együtt foglalja magában (4).

A WHO 1999-es ajánlásának közzététele után a korábbi vita csillapodni látszott, a diabetes mellitus diagnózisának új határértékét, az IFG fogalmát a

1. táblázat: A diabetes mellitus és a glukozintolerancia egyéb kategóriáinak kórismézését szolgáló határértékek (WHO, 1999)

Glukózkoncentráció (mmol/l) a vénás plazmában	
Diabetes mellitus éhomi érték	$\geq 7,0$
vagy terhelés utáni 2 órás érték	$\geq 11,1$
Csökkent glukoztolerancia (IGT) éhomi érték (ha méri)	$< 7,0$
és terhelés utáni 2 órás érték	$\geq 7,8$ de $< 11,1$
Emelkedett éhomi vércukor (IFG) éhomi érték	$\geq 6,1$ de $< 7,0$
és terhelés utáni 2 órás érték (ha méri)	$< 7,8$

Klinikai diagnózis felállításához a kóros érték egy másik napon történő ismételt megerősítése szükséges, kivéve, ha az egyértelműen hyperglykaemiás tartományú vércukorszintet akut metabolikus decompensatio, vagy a diabetes más, kétségtelen tünete kíséri

szakmai közvélemény elfogadta. Európában azonban a terheléses vizsgálat és a postprandialis vércukor-meghatározás jelentősége érdemben nem rendült meg. Miután a WHO 1999-es ajánlása lehetővé teszi az éhomi és a terhelés utáni vércukorérték alapján történő kategorizálást is, nincs teljesen egyetemes álláspont abban a vonatkozásban, hogy éhomi, vagy terhelés utáni vércukorérték alapján történjék-e a glukozintolerancia stádiumok megállapítása.

A közelmúltban metabolikus szindróma szűrési programját fejeztük be Győr városában és vonzáskörzetében, valamennyi vizsgált egyénnél 75 g glukózzal terheléses vércukorvizsgálatot végeztünk (10). Miután minden egyénnél rendelkezésre állt az éhomi és a terheléses vércukorvizsgálat eredménye, analizáltuk a glukozintolerancia régi és új kritériumok szerinti előfordulási gyakoriságát, s adatokat gyűjtöttünk az éhomi vércukor alapján történő kategorizálás megbízhatóságáról. Vizsgáltuk továbbá, hogy a terhelés után kóros (diabetes vagy IGT), de éhomi állapotban normális vércukorértékkel rendelkező egyének (izolált terhelés utáni hyperglykaemiával rendelkezők) klinikai adatai különböznek-e a kóros éhomi (diabetes vagy IFG), de terhelés utáni normális vércukorral rendelkező egyének (izolált éhomi hyperglykaemiával rendelkezők) adataitól.

Rövidítések: BMI = testtömegindex (body mass index); HOMA = homeostasis model assessment; IFG = emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose); IGT = csökkent glukoztolerancia (impaired glucose tolerance); OGTT = orális glukoztolerancia teszt; WHO = Egészségügyi Világszervezet

Betegek és módszerek

Az eredeti szűrővizsgálat módszertanának részletes leírása és a főbb eredmények a közelmúltban megjelent közleményünkben lelhetők fel (10). Röviden: A szűrővizsgálatot (n = 944) a háziorvosok bevonásával valósítottuk meg úgy, hogy vizsgálaton jelentek meg azok a 20–65 év közötti egyének, akik az alábbi három klinikai ismérv közül legalább eggyel rendelkeztek: kóros testtömegindex ($> 30,0 \text{ kg/m}^2$), nagyobb derék-csípő hányados (férfiak: $> 0,90$; nők: $> 0,85$), újonnan felismert (RR: $\geq 140/90$ Hgmm) vagy már kezelt hypertonia. Ismert cukorbeteg nem szerepelt a vizsgálatban. Minden egyénnél (n = 944; nő: 545, férfi: 399; életkor $46,1 \pm 7,3$ év; BMI $32,2 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$; derék-csípő hányados $0,90 \pm 0,09$) 75 g glukózzal OGTT-t végeztünk, az éhomi és a terhelés utáni 120 perces vérmintából meghatároztuk a vércukor és az inzulin értékét. A vércukrot plazmában, hexokináz módszerrel mértük, az inzulin értékét enzim-immunoassay-val határoztuk meg. Az éhomi adatok alapján kalkuláltuk az inzulinrezisztencia mértékét jelző HOMA-indexet (homeostasis model assessment): $[\text{éhomi inzulin } (\mu\text{U/ml}) \times \text{éhomi vércukor } (\text{mmol/l}) / 22,5]$ is. Az OGTT eredménye alapján a glukóztolerancia stádiumait (normális glukóztolerancia, IGT, diabetes mellitus) a WHO 1999-ben kiadott kritériumai (4) szerint, a 120 perces érték alapján állapítottuk meg (1. táblázat). Ugyanezen kritériumrendszert használva, de csak az éhomi vércukorértékek alapján szintén megállapítottuk a glukóztolerancia stádiumait (normális glukóztolerancia, IFG, diabetes mellitus). Értékeljük a károsodott glukoreguláció (IFG + IGT) előfordulását is.

Az éhomi vércukorérték alapján történő diagnózis megbízhatóságának megállapításakor magasabb szintű diagnosztikai eljárásnak a terheléses vizsgálat 120 perces vércukorértéke alapján történő kategorizálást tekintettük. A szenzitivitás megállapításakor a valódi pozitív esetek számát osztottuk a magasabb szintű diagnosztikai eljárással kimutatott kóros esetek számával. A specifikitás meghatározásakor a valódi negatív esetek számát osztottuk a magasabb szintű diagnosztikai eljárással kimutatott negatív esetek számával.

A terhelés után kóros (diabetes vagy IGT), de éhomi állapotban normális vércukorértékkel rendelkezőket olyan egyéneknek tekintettük, akiknek glukóztoleranciáját csak terheléssel lehetett felismerni („isolated post-challenge hyperglycaemia”). A kóros éhomi vércukorértékkel (diabetes vagy IFG), de terhelés utáni normális értékkel ren-

delkezőket olyan egyéneknek minősítettük, akiknek glukóztoleranciáját csak éhomi vércukorvizsgálattal lehetett felismerni („isolated fasting hyperglycaemia”).

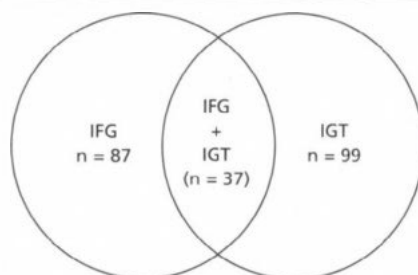
A statisztikai értékelés során ANOVA-val vizsgáltuk a csoportok közötti különbségeket. A táblázatokban szereplő adatok az átlag és szórás ($x \pm \text{SD}$) értékeit jelentik. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikáns különbségnek.

Eredmények

Az OGTT 2 órás értéke alapján 87 esetben (9,2%) diabetest, 136 esetben (14,4%) pedig IGT-t lehetett megállapítani, azaz a szűrővizsgálat során a glukóztolerancia valamely fokát 223 egyénnél (23,6%) lehetett azonosítani. Az éhomi vércukorérték alapján történő kategorizálás szerint 79 egyénnél (8,4%) diabetest, 124 egyénnél (13,1%) pedig IFG-t lehetett megállapítani, azaz éhomi vércukorérték alapján 203 egyénnél (21,5%) lehetett a glukóztolerancia valamely fokát azonosítani (2. táblázat).

Károsodott glukoreguláció (IGT, IFG) mutatkozott 223 egyénnél, de e csoporton belül IGT és IFG együtt csak 37 esetben (16,6%), csak IGT 99 esetben (44,4%), csak IFG pedig 87 esetben (39,0%) volt igazolható (1. ábra).

A glukóztolerancia romlása – az OGTT 2 órás értéke alapján megállapított kategóriákat tekintve –



1. ábra: A károsodott glukoreguláció (IFG, IGT) előfordulása a szűrt egyének (n = 944) között
IFG = emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose); IGT = csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance)

2. táblázat: A szűrésen részt vett egyének (n = 944) megoszlása az éhomi vércukor, illetve a terhelés utáni 120 perces vércukor alapján történő kategorizálás szerint [esetszám, (%)]

A 120 perces vércukor alapján történő kategorizálás szerinti csoportok (vércukor, mmol/l)				
		NGT ($< 7,8 \text{ mmol/l}$)	IGT ($7,8\text{--}11,0 \text{ mmol/l}$)	DM ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$)
Az éhomi vércukor alapján történő kategorizálás szerinti csoportok (vércukor, mmol/l)	NGT ($< 6,1 \text{ mmol/l}$)	636	89	16
	IFG ($6,1\text{--}6,9 \text{ mmol/l}$)	71	37	16
	DM ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$)	14	10	55
	Összesen	721 (76,4%)	136 (14,4%)	87 (9,2%)
				944 (100,0%)

NGT = normális glukóztolerancia; IFG = emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose); IGT = csökkent glukóztolerancia (impaired glucose tolerance); DM = diabetes mellitus

3. táblázat: A terhelés utáni vércukorérték alapján megállapított glukózintolerancia csoportok fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai (x ± SD)

	NGT (n = 721)	IGT (n = 136)	DM (n = 87)	ANOVA (p értéke)
Életkor (év)	45,6 ± 7,4	47,2 ± 6,7	48,7 ± 6,5	< 0,001
Testtömegindex (kg/m ²)	31,7 ± 5,3	33,7 ± 5,4	33,3 ± 5,2	< 0,01
Derék-csípő hányados	0,90 ± 0,09	0,91 ± 0,09	0,92 ± 0,08	< 0,01
Éhomi vércukor (mmol/l)	5,25 ± 0,71	5,77 ± 0,74	8,34 ± 2,81	< 0,001
Éhomi insulin (μU/ml)	13,1 ± 8,7	17,9 ± 12,1	17,8 ± 10,5	< 0,001
HOMA-index	3,12 ± 2,29	4,67 ± 3,44	6,20 ± 3,41	< 0,001
120 perces vércukor (mmol/l)	5,18 ± 1,22	9,00 ± 0,94	16,07 ± 9,81	< 0,001
12. perces inzulin (μU/ml)	41,5 ± 40,6	115,7 ± 84,1	104,4 ± 113,9	< 0,001

NGT = normális glukózintolerancia; IFG = emelkedett éhomi vércukor (impaired fasting glucose); IGT = csökkent glukózintolerancia (impaired glucose tolerance); DM = diabetes mellitus; HOMA = homeostasis model assessment

együtt járt a vizsgált egyének növekvő életkorával, nagyobb testtömeg-indexével és derék-csípő hányadosával. A laboratóriumi paraméterek között mind az éhomi, mind a terhelés utáni vércukor és inzulin értékének növekedése kísérte a glukózintolerancia romlását (3. táblázat).

A diabetes mellitus megállapításakor az éhomi vércukorérték alapján történő kategorizálás szenzitivitása 63,2% (55/87), specificitása pedig 97,1% (833/857) volt. A glukózintolerancia (IFG és diabetes, illetve IGT és diabetes) összevont felismerésekor az éhomi vércukorérték alapján történő kategorizálás szenzitivitása 52,9%-nak (118/223), specificitása pedig 88,2%-nak (636/721) adódott.

A terhelés utáni vércukor meghatározásával felismert diabeteses, de éhomi vércukor alapján nem-diabeteses egyének (n = 32) klinikai adatai nem különböztek érdemben az éhomi vércukor alapján diabeteses, de terhelés utáni vércukorérték alapján nem diabeteses egyének (n = 24) adataitól (életkor: 46,9 ± 6,8 vs. 47,2 ± 7,6 év; BMI: 33,9 ± 5,7 vs. 34,5 ± 6,6 kg/m²; derék-csípő hányados: 0,89 ± 0,09 vs. 0,91 ± 0,08; p > 0,05).

Az OGTT 120 perces vércukorértéke alapján kóros értékkel (diabetes és IGT), de éhomi vércukor alapján normális értékkel rendelkező egyének (n=105) klinikai adatai nem különböztek érdemben a kóros éhomi (diabetes és IFG), de normális terhelés utáni vércukorral rendelkező egyének (n = 85) adataitól (életkor: 46,7 ± 6,9 vs. 46,7 ± 6,1 év; BMI: 33,1 ± 5,4 vs. 32,3 ± 4,5 kg/m²; derék-csípő hányados: 0,91 ± 0,09 vs. 0,92 ± 0,07; p > 0,05).

Megbeszélés

A hypertóniában és/vagy elhízásban szenvedő egyének körében – az OGTT 120 perces értéke alapján – 9,2%-ban diabeteset, 14,4%-ban pedig IGT-t állapítottunk meg, azaz e csoport 23,6%-ában a glukózintolerancia valamely foka volt azonosítható. Az éhomi vércukorérték alapján a vizsgált kohorsz 8,4%-ában diabetes mellitust, 13,1%-ában pedig IFG-t lehetett megállapítani. Összesítve az adatokat károsodott glukoreguláció (IGT + IFG) mutatkozott 223 egyénnél (23,6%). Az éhomi vércukorérték alapján

történő kategorizálás megbízhatósága elmaradt a terhelés utáni vércukorértékre alapozott kóriszméréshez viszonyítva. A csak terheléssel felismert, a glukózintolerancia valamely fokával (diabetes, IGT) rendelkező egyének alapvető klinikai adatai (életkor, BMI, derék-csípő hányados) nem tértek el érdemben a csak éhomi vércukorérték alapján azonosított, a glukózintolerancia valamely fokával (diabetes, IFG) rendelkező egyének adataitól.

A WHO 1999-ben közzétett diagnosztikai kritériumrendszere széles körben, így hazánkban is elfogadottá vált (13, 30). A bevezetését követő hónapokban megtanultuk az új fogalmakat (IFG, károsodott glukoreguláció), memorizáltuk az éhomi vércukorértékek új határait. Több külföldi tanulmány, különböző népcsoportokban vizsgálta az új és régi kritériumrendszer alapján történő kategorizálás előnyhátányát (5, 6, 8, 14, 27, 29). Hazánkban a jelenlegi vizsgálatunk az első olyan tanulmány, amely szisztematikusan, összehasonlítva analizálta az éhomi és a terhelés utáni vércukorértékek megbízhatóságát egy szűrővizsgálat keretein belül.

A szűrővizsgálat beválasztási kritériumai alapján a kohorszban több nő szerepelt, mint férfi. Ez az adat megfelel annak a ténynek, hogy testsúlyfelesleggel rendelkezők diabetes-szűrésekor általában több nő felel meg a beválasztási kritériumnak (16).

A diabetes mellitus diagnózisát panaszmentes egyének szűrővizsgálatokor egy kóros érték alapján nem lehet kimondani, a korrekt kóriszméréshez egy más időpontban történő ismételt vizsgálat szintén kóros tartományban lévő vércukoreredménye szükséges (4). Tanulmányunk során a kóros érték megerősítő vizsgálatára nem került sor, ezt a tényt szem előtt kell tartani eredményeink értékelésekor. A szűrővizsgálatot azonban háziorvosok bevonásával végeztük, a leletekről minden érintett kolléga (s a szűrt egyén) értesítést kapott, így a kiemelt egyének további vizsgálatának, gondozásának keretei biztosítva voltak. Az irodalomban egyébként nem szokatlan, hogy nagyobb szűrővizsgálatok eredményét egy mérési eredmény alapján értékelik (16).

Tanulmányunkban az éhomi vércukorérték alapján történő kategorizálás szenzitivitása kifejezetten, specificitása kevésbé jelentősen maradt el az OGTT 120 perces értéke alapján történő minősítéshez viszonyítva. Adatunk megfelel annak az észlelésnek, amely szerint az éhomi vércukorérték alapján tör-

ténő kategorizálás az egyének minősítését általában a szénhidrátanyagcsere-zavar kedvezőbb kategóriái felé tolja el (16). Ma már elég egyöntetű a vélemény, hogy epidemiológiai célokra inkább az éhomi vércukorvizsgálat, a klinikai gyakorlatban főleg az OGTT elvégzése és a terhelés utáni vércukor alapján történő diagnózis az ajánlott. Az érvek kézenfekvőek. Nagy létszámú populáció szűrővizsgálata egyszerűbben, megbízhatóbban és olcsóbban megvalósítható, ha csak éhomi vércukorvizsgálatot végzünk. Az OGTT kivitelezése nehezekebb, időt igénylő, drágább és az eredmény reprodukálhatósága bizonytalanabb (17, 22). A metabolikus szindróma szűrését – a viszonylag nagy létszám ellenére – magunk nem epidemiológiai jellegűnek, hanem klinikai indítatásúnak tartottuk. Eredményünk arra utal, hogy a klinikai gyakorlatban OGTT-t, s a terhelés utáni 120 perces vércukorérték alapján történő kategorizálást célszerű végezni.

Noha mind az IGT, mind az IFG a glukóztolerancia romlásának „közbülső fokát” jelenti, az IGT klinikai jelentősége nem azonos az IFG jelentőségével. Az adott paraméter nem csak a definícióból eredően jelent mást, hanem – irodalmi vélemény alapján – nem is takar azonos klinikai entitást (1, 16). Erre utalhat az az adatunk, hogy a károsodott glukoreguláción belül az IFG és IGT közös esetek viszonylag csak kis arányban szerepelnek (1. ábra). Ez a megfigyelésünk megfelel mások hasonló adatának (28). Fontos körülmény, hogy mai tudásunk szerint az IGT a cardiovascularis morbiditás és mortalitás komoly kockázati tényezője, ugyanezt azonban az IFG-ről eddig egyértelműen nem igazolták (3, 9, 23, 26). Említésre méltó az is, hogy az IGT a 2-es típusú diabetes jól dokumentált prediktora, az IFG e vonatkozásban nem éri el az IGT prediktív erejét (24).

Egy adott populáción belül az IFG-esetek száma általában kevesebb, mint az IGT-é, azaz csak éhomi vércukor-meghatározással a glukóztolerancia enyhe, „közbülső” fokát az esetek egy részében nem lehet azonosítani (2). Tanulmányunkban is valamelyest kevesebb volt az IFG-, mint az IGT-esetek száma. A károsodott glukoreguláción belül a tanulmányunkban észlelt IFG, IGT, illetve IFG + IGT előfordulási arány egyébként megfelel más megfigyelések eredményének (28).

A 2-es típusú diabetes kórfejlődését ma a metabolikus szindróma koncepciója alapján értelmezzük, s a kórfejlődésben kiemelt jelentőséget tulajdonítunk az inzulinrezisztenciának (7, 11, 15, 20). Úgy látszik, hogy a normálisból a csökkent glukóztoleranciába való átmenetért (a kezdeti eltérésekért) az inzulinrezisztencia, az IGT-ből a manifest diabetesbe való fordulásért (az előrehaladottabb stádiumért) a társuló inzulinszekréciós zavar a felelős, bár a tanulmányok egy része nem támasztja alá ezt a nézetet (9). Egyes vélemények szerint az IFG inkább a máj és a béta-sejt kölcsönhatásával áll összefüggésben, s kialakulása kevésbé függ a perifériás inzulinrezisztenciától. Ezzel szemben az étkezés utáni vércukorértékek, s így az IGT főleg az izmok terén mutatózó inzulinrezisztenciával állhat összefüggésben (1). Ismeretes továbbá, hogy a 2-es típusú diabetes kór-

fejlődésekor a terhelés utáni kóros vércukorérték megjelenése általában megelőzi a kóros éhomi érték kialakulását. Ezek alapján joggal várható, hogy elhízott és/vagy hypertóniában szenvedő panaszmentes egyének szűrésékor a glukóztolerancia kezdeti stádiumait nagyobb arányban ismerhetjük fel, s a szűrésben a terhelés utáni vércukorértékre alapozott kategorizálás megbízhatósága felülmúlja az éhomi érték alapján történő minősítést. Tanulmányunk eredménye igazolja ezt az elméleti megfontolást.

A csak terheléssel felismert, a glukóztolerancia valamely fokával (diabetes, IGT) rendelkező egyének alapvető klinikai adatai nem tértek el érdemben a csak éhomi vércukorérték alapján azonosított, a glukóztolerancia valamely fokával (diabetes, IFG) rendelkező egyének adataitól. Ezt az analízist azért végeztük el, mert különböző, populációs szintű szűrővizsgálatok eredménye alapján kiderült, hogy az éhomi vércukorvizsgálattal inkább az elhízott egyének, a terhelés utáni vércukor alapján pedig főleg az idősebb korúak glukóztoleranciája ismerhető fel gyakrabban (2, 3). Adatunk ezt a megfigyelést nem erősíti meg. Az eltérésnek egyik oka lehet, hogy nem populációs szintű vizsgálatot, hanem kóros klinikai jellegzetességek alapján eleve már fokozott kockázattal rendelkező, szűkebb körű szűrészt végeztünk. Bár a szűrt egyének az átlagos életkor és testtömegindex alapján középkorúaknak és elhízottnak minősíthetők, az éhomi vércukorvizsgálat szenzitivitása és specifitása elmaradt a 120 perces vércukorérték alapján történő kategorizálás megbízhatósága mögött. Meg kell azonban azt is említeni, hogy az éhomi, a terhelés utáni 120 perces vércukorérték és az elhízás, illetve az életkor előbbieken említett összefüggése nem általános érvényű, miután különböző népcsoportok (Európa – DECODE tanulmány, Ázsia – DECODA tanulmány) e vonatkozásban eltérő jellegzetességgel rendelkeznek (2, 19).

A szűrővizsgálatot veszélyeztetett egyének körében végeztük el. Bár a 2-es típusú diabetes egyre gyakoribb megbetegedés, s az incidencia hazánkban is minden bizonnyal fokozatosan növekszik, elméleti és szervezési körülményeket figyelembe véve ma populációs szintű szűrővizsgálatot nem indokolt végezni (15). Az elhízottak és a hypertóniában szenvedők egyértelműen a 2-es típusú diabetes kialakulásának fokozott kockázatával rendelkeznek, így ezen egyének időszakos, rendszeres szűrését a háziorvosi praxisokban meg kell valósítani (12, 18). A kampányszerű szűrővizsgálat – a jelenlegi tanulmányhoz hasonlóan – ráirányíthatja a figyelmet e ténykedés fontosságára, s motiválhatja az érintett kollégákat a munka folytatására. Reményeink szerint eredményeink közzététele felhívhatja mások figyelmét is a szűrővizsgálat és ezen belül a terheléses vércukorvizsgálat jelentőségére.

Köszönetnyilvánítás: Az Egészségügyi Minisztérium által támogatott, kiemelt tárcaszintű kutatási téma keretén belül végzett tanulmány (témavezető: J. Gy., nyilvántartási szám: ETT 137/2001).

IRODALOM: 1. Davies, M. J., Raymond, N. T., Day, J. L. és mtsai: Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabetic Med.*, 2000, 17, 433-440. – 2. DECODE-study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia*, 1999, 42, 647-654. – 3. DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, 1999, 354, 617-621. – 4. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. – 5. Drzewoski, J., Czupryniak, L.: Concordance between fasting and 2-h post-glucose challenge criteria for the diagnosis of diabetes mellitus and glucose intolerance in high risk individuals. *Diabetic Med.*, 2001, 18, 29-31. – 6. Gabir, M. M., Hanson, R. L., Dabelea, D. és mtsai: The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, 1108-1112. – 7. Halmos T., Jermendy Gy.: Metabolikus x-szindróma az ezredfordulón. (Elméleti vonatkozások és gyakorlati teendők). *Orv. Hetil.*, 2000, 141, 2701-2709. – 8. Harris, M. I., Eastman, R. C., Cowie, C. C. és mtsai: Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1859-1862. – 9. Heine, R. J., Dekker, J. M.: Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia* 2002, 45, 461-475. – 10. Hidvégi T., Hetyési K., Bíró L. és mtsai: Metabolikus szindróma szűrésének tapasztalatai Győr városában és vonzáskörzetében. *Diabetologia Hungarica*, 2001, 9, 222-232. – 11. Hidvégi T., Jermendy Gy.: Az x-szindrómától a metabolikus szindrómáig. *Magyar Alapellátási Archívum*, 2002, 5, 17-32. – 12. Kerényi Zs., Stella P., Tamás Gy.: Diabetes mellitus és hypertonia. Tények, kérdések, gondolatok. *LAM* 2000, 10, 791-799. – 13. Kerényi Zs., Tamás Gy.: Az Amerikai Diabetes Társaság új javaslatai a diabetes mellitus klasszifikációjára és diagnosztikájára: Ellene és mellette szóló érvek. *Diabetologia Hungarica*, 1998, 6, 93-100. – 14. Larsson, H., Berglund, G., Lindgarde, F. és mtsai: Comparison of ADA and WHO criteria for diagnosis of diabetes and glucose tolerance. *Diabetologia*, 1998, 41, 1124-1125. – 15. Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja (Halmos T., Hidvégi T., Jermendy Gy., Káplár M., Korányi L., Pados Gy., Paragh Gy., Zajkás G.): A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrése. *Orv. Hetil.*, 2002, 143, 785-788. – 16. Mannucci, E., Bardini, G., Ognibene, A. és mtsai: Comparison of ADA and WHO screening methods for diabetes mellitus in obese patients. *Diabetic Med.* 1999, 16, 579-585. – 17.

Mooy, J. M., Gootenhuis, P. A., De Vries, H. és mtsai: Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in the general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 1996, 39, 298-305. – 18. Pados Gy.: A táplálkozással összefüggő legjelentősebb rizikófaktorok ischaemiás szívbetegségben: dyslipidaemia, obesitas, hypertonia és cukorintolerancia. *Orv. Hetil.*, 1999, 140, 1563-1572. – 19. Qiao, Q., Nakagami, T., Tuomilehto, J. és mtsai: Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia*, 2000, 43, 1470-1475. – 20. Reaven, G. M.: The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607. – 21. Riccardi, G., Vaccaro, O., Rivellese, A. és mtsai: Reproducibility of the new diagnostic criteria for IGT. *Am. J. Epidemiol.*, 1985, 121, 422-429. – 22. Richard, J. L., Sultan, A., Daures, J. P. és mtsai: Diagnosis of diabetes mellitus and intermediate glucose abnormalities in obese patients based on ADA (1997) and WHO (1985) criteria. *Diabetic Med.*, 2002, 19, 292-299. – 23. Haw, J. E., Hodge, A. M., Courten, M. de és mtsai: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia*, 1999, 42, 1050-1054. – 24. Shaw, J. E., Courten, M., de Hodge, A. M. és mtsai: IGT or IFG for predicting NIDDM. Who is right, WHO or ADA? *Diabetes*, 1998, 47 (Suppl 1), A150. – 25. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-1197. – 26. Tominaga, M., Eguchi, H., Manaka, H. és mtsai: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1999, 22, 920-924. – 27. Unwin, N., Alberti, K. G. M. M., Bhopal, R. és mtsai: Comparison of the current WHO and new ADA criteria for the diagnosis of diabetes mellitus in three ethnic groups in the UK. *Diabetic Med.*, 1998, 15, 554-557. – 28. Vaccaro, O., Ruffa, G., Imperatore, G. és mtsai: Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 1999, 22, 1490-1493. – 29. Wahl, P. W., Savage, P. J., Psaty, B. M. és mtsai: Diabetes in older adults: Comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet*, 1998, 352, 1012-1015. – 30. Winkler, G., Baranyi, É., Ferencz, A.: A diabetes mellitus szindróma felosztásának és diagnosztikájának új irányai: WHO- versus ADA-kritériumok. In Válogatott fejezetek a klinikai diabetológiából. Szerk.: Baranyi, É., Winkler, G. Medicina, Budapest, 2000. 11-16. old. – 31. World Health Organization: WHO Study Group on diabetes mellitus. Technical Report Series 727. WHO, Geneva, 1985.

(Jermendy György dr., Budapest, Maglódi út 89-91. 1106
e-mail: gyjermendy@mail.datanet.hu)

Tisztelt Előfizetőnk!

Köszönjük, hogy 2002-ben figyelemmel kísérte az Orvosi Hetilap hasábjain megjelent dolgozatokat, referátumokat. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink táborában tudhatjuk, ezért felhívjuk szíves figyelmét, hogy előfizetése hamarosan lejár. Megrendelését folyamatosnak tekintjük 2003-ra is, így külön „Megrendelő”-t nem kell küldenie, csak új megrendelés esetén és példányszámváltozásnál.

A csekket 2002. november 15-ig postázzuk. Kérjük, 2002. december 15-ig fizesse be, hogy a lap folyamatos küldését biztosíthassuk!

Megköszöni bizalmát

az Orvosi Hetilap kiadója,
a Medicina Könyvkiadó

Aneszteziológia

Az epiduralis anaesthesia és analgesia a nagy sebészeti beavatkozások kimenetelének tükrében: randomizált vizsgálat. Rigg, J. R. A., Jamrozik, K., Myles, és mtsai. *Lancet*, 2002. 359, 1276-1282. (Office of Safety and Quality, St. John of God Health Care, 175 Cambridge Street, Subiaco, WA 6008 Ausztrália); e-mail: john.rigg sjog.org.au)

Az epiduralis blokádnál széles körben alkalmazott eljárás a nagy hasi sebészeti beavatkozások anaesthesiájának kiegészítőjeként, ill. a posztoperatív fájdalomcsillapításban. Vita tárgya, hogy az epiduralis anaesthesia és analgesia valóban befolyásolja-e ezen műtétek kimenetelét csökkentve az intraoperatív szimpatikus inger okozta sebészeti traumát.

Az elmúlt harminc évben a témáról megjelent publikációk statisztikailag és klinikailag szignifikáns morbiditás- és mortalitásbeli csökkenésről számoltak be az epiduralis blokádnál alkalmazása kapcsán. Azonban ezek a vizsgálatok hol kisszámú, hol szelektálatlan beteganyaggal dolgoztak, vizsgált végpontként átmeneti posztoperatív abnormalitásokat vettek figyelembe, így nincs kellő bizonyító értékük. A Multicentre Australian Study of Epidural Anaesthesia (MASTER Anaesthesia Trial) multicentrikus randomizált vizsgálatban magas rizikójú beteganyagon mérte fel, milyen mértékben képes az epiduralis anaesthesia és analgesia befolyásolni a nagy sebészeti beavatkozások kedvezőtlen kimeneteleit.

Az adatok gyűjtése hat éven át folyt, hat ország összesen 25 kórházban. A vizsgálatba beválasztott betegek a legmagasabb rizikójú csoportokból kerültek ki, melyek az alábbiak: morbid obesitas, diabetes mellitus krónikus veseelégtelenség, légzési elégtelenség, májelégtelenség, AMI, myocardialis ischaemia ill. 75 év feletti életkor egy megadott komorbid tényezővel. A sebészeti beavatkozás minden esetben egy órát meghaladó, elektív, nem laparoszkoos mellkasi (kivéve a szív- és tüdősebészetet) vagy hasi műtét volt.

Összesen 915 beteget vontak be a vizsgálatba, randomizáltan az epidu-

ralis anaesthesiában (EDA) részesülő (447) vagy a kontrollcsoportba sorolva (441). Protokoll adott útmutatást a perioperatív betegellátás minden lépéséhez. Az epiduralis kanüllel ellátott csoport posztoperatív fájdalomcsillapítását minimum 72 órán át az epiduralis térbe folyamatosan adagolt bupivacain vagy ropivacain biztosította, kiegészítve pethidinnel vagy fentanylal. A kontrollcsoport fájdalomcsillapítása a beteg vagy ápolószemélyzet által kontrollált infúziós pumpával adagolt iv. opioid volt, szükség szerint per os vagy rectalis NSAID, per os opioid vagy paracetamol adásával kiegészítve. A vizsgált végpontok: a 30 napon belüli halálozás, légzési elégtelenség, cardiovascularis történet, vese-, májelégtelenség, a hematológiai rendszer és a GIT működésének insufficienciája ill. a gyulladás/sepsis. Az első három posztoperatív napon vizuális analóg fájdalomskála segítségével mérték fel az analgesia hatékonyságát.

Az EDA-csoportban 255 (57,1%), a kontrollcsoportban 268 (60,7%) beteg rendelkezett minimum egy morbid végponttal vagy halálozott el. A 30 napon belüli halálozás alacsony volt mindkét csoportban: EDA 23 (5,1%), kontrollcsoport 19 (4,3%). A vizsgált végpontok közül a légzési elégtelenségre vonatkozóan találtak szignifikáns különbséget a két betegcsoport között, a kontrollcsoportban 30%-os, az epiduralis kanüllel ellátottak között csak 23%-os gyakorisággal fordult elő ez a szövődmény. Az epiduralis blokk az intraoperatív monitorozás során szignifikánsan alacsonyabb pulzusszámot és systolés vérnyomásértékeket eredményezett. A posztoperatív epiduralis fájdalomcsillapítás alacsonyabb fájdalomscore-al társítható az első 3 posztoperatív nap követése alapján, mint az egyéb alternatív módszerek. Az epiduralis technikának tulajdonítható haszon 3,6%-ra tehető, mely statisztikailag nem bizonyító értékű, de tekintve a felmérés tárgyául választott beteganyagot, életet fenyegető szövődményeket semmiképpen nem elhanyagolható.

MASTER Anaesthesia Trial Study Group nem tudta kimutatni, hogy a magas rizikójú betegeken az általános anaesthesia kiegészítőjeként ill. a posztoperatív fájdalomcsillapításra használt epiduralis blokádnál szignifikáns csökke-

nést hoz a nagy hasi és mellkasi műtétek szövődményeinek összességében. Azonban a fájdalomcsillapítás minőségének és mértékének jelentős javulása, a légzőszervi szövődmények számának szignifikáns csökkenése azt mutatja, hogy még a magas rizikójú betegek is jelentős előnyhöz jutnak a posztoperatív fájdalomcsillapítás epiduralis úton való biztosításától.

Darvas Katalin dr., Földi Lilla dr.

Belgyógyászat

Krónikus lymphoid leukaemia: az erythropoétin terápia jelentősége. Barthel, R. (Praxis für Innere Medizin und Rheumatologie, Königstein, Németország); *Dtsch. Med. Wschr.*, 2002, 127, 982.

Előrehaladott stádiumú krónikus lymphoid leukaemia (CLL) egyik lényeges tünete az anaemia, aminek terápiajában az erythropoetin (EPO) az esetek 88%-ában hatékony. Az anaemia oka lehet autoimmun haemolysis vagy thrombocytopenia következtében keletkező vérzés, leginkább azonban multifaktoriális. és ahogy az randomizált, placebokontrollált vizsgálatokból kiderült, az esetek többségében EPO-hiány nincs. Ennek ellenére hatására az anaemia lényegesen mérséklődik és a betegek felében akár teljes remisszió jöhet létre. 33 betegen végzett vizsgálatból az derült ki, hogy a betegek az EPO-tükrőrtől függetlenül a kezelésre jól reagáltak. Az eredményt nem befolyásolta a csontvelő infiltrációjának mértéke, valamint az egyidejű kemoterápia. Javult a betegek életminősége, az esetek többségében RAI III. stádiumból RAI II-re változott, csökkent a transfúziós igény. Lényeges mellékhatásokat nem észleltek, valamennyi beteg állapota javult, viszont a terápia megszakítása után ismét romlott.

Az ajánlott dózis 150 E/kg sc. hetenként háromszor, vagy heti egy alkalommal 30 000–40 000 E. Az eredmények meggyőzőek, de az még kérdéses, hogy a betegek élettartama valóban megnyúlik-e.

Bán András dr.

Válasz az előző megállapításokhoz. Rallek, M., Schmitt, B., Emmerich, B. (Med. Klinik III, Klinikum der Universität, Großhadern, München, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 982-983.

A rövid közlemény megfelelő kritikával fogadja az előbbi szerző észrevételeit, állásfoglalását az alábbi pontokban ismerteti:

1. Amint az közismert, az anaemia CLL-ban multifaktoriális és az EPO-hiányt a betegek normális plazma-EPO-tükre egyértelműen kizárja.

2. Tény, hogy tumoros betegekben (CLL-ben is) összefüggés van a hemoglobinszint és az életminőség között.

4. Mindeddig nem derült ki, hogy CLL betegek anaemiájában az EPO hatásosabb-e, mint a standard terápia (Fludarabin, Chlorambucil). Ezt mindössze egy kontrollált vizsgálatban elemezték. A CLL-asszociált anaemia szinte mindig javul az alapbetegség kemoterápiája után.

5. Hasonlóképpen arra sincs egyértelmű válasz, hogy EPO kemoterápiával kombinálva valóban hatékonyabb-e mint az utóbbi egymagában?

6. Hasonlóképpen arra sincs biztos válasz, hogy EPO hatására emelkedik-e a betegek élettartama.

Mindezek alapján jogos a várakozás, egyértelmű bizonyíték még nincs. A CLL-asszociált anaemia standard terápiaja most még az adekvát kemoterápia. Az EPO effektusát randomizált vizsgálatokban kell igazolni, ezért rövid idő múlva a német CLL-csoport megfelelő terápiás protokollt dolgoz ki.

Bán András dr.

Dermatológia – venerológia

A nonoxynol-9 gél hatása húgyivarszervi gonorrhoea- és Chlamydia-fertőzésre. Roddy, R. E. és mtsai (Family Health International, PO Box 13950, Research Triangle Park, NC 27709, USA, e-mail:) JAMA, 2002, 287, 1117-1122.

A nemi úton átvitt fertőzések ellen a hüvelyben lokálisan alkalmazható lehetséges szerek között tartják számon a nonoxynol-9 nemionos detergenst. Régóta ismert és alkalmazott spermicid hatása mellett *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducrey*, *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, Herpes simplex vírus és a humán immundeficiencia vírus inaktiválására képes *in vitro*. Gél, szí-

vacs vagy film formájában alkalmazva *in vivo* mikrobaellenes hatásáról nagyon ellentmondó adatok állnak rendelkezésre. Emiatt vizsgálták a szerzők a nonoxynol-9-nek a hüvely hámrétegét legkevésbé károsító, ezért leggyakrabban használt kiserelésének, a 100 mg hatóanyagot tartalmazó, egyszerhasználatos tubusban 3,5 ml gélnek mikrobaellenes hatását. Magas rizikócsoportba tartozó (de nem prostituált) 1251 kameruni, 18 év feletti, szexuálisan aktív, többnyire egyedülálló, HIV-1 szeronegatív nőket vontak be a vizsgálatba, akik körében nemi úton bekövetkezett fertőzés már előfordult, sőt a bevonás időpontjában is az esetek 4–5%-ában gonorrhea- vagy Chlamydia-fertőzést diagnosztizáltak.

A résztvevőket 6 hónapon keresztül követtek nyomon a könnyebben elérhető gyógyszerárakon keresztül, amelyek a nonoxynol-9 gél kezelésükre bocsátották. A résztvevők fertőzés gyanúja esetén 10 kijelölt nemibeteg-gondozóban is jelentkezhetek fizikális és laboratóriumi vizsgálatra.

A vizsgálat sorozatban véletlenszerűen kiválasztott 625 résztvevő használt nonoxynol-9 gél, míg 626 személy védekezett kondommal. A nyomon követés idején bekövetkezett *N. gonorrhoeae*- vagy *C. trachomatis*-fertőzést a cervixváladékból két laboratóriumban egymástól függetlenül ligáz láncreakcióval (Abbott LCx Probe System, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) határozták meg, amely a gyakorlatban használt legérzékenyebb eljárás. A nonoxynol-9-nyomok nem befolyásolják a reakció lezajlását. A gél használók csoportjában 116 (43,6/100 fő/év), a kondomot használók között 100 (36,6/100 fő / év) gonorrhea vagy chlamydia-fertőzés fordult elő.

Ezenkívül, az előbbi csoportban 5, az utóbbiban 4 új HIV-fertőzést is diagnosztizáltak szerológiai módszerekkel. Mindkét csoportban 3 résztvevő lett terhes. Ezek alapján a szerzők megállapítják, hogy a nonoxynol-9 gél használata a szervezetet nem károsítja ugyan, de nem véd a gonorrhoea- és chlamydia-fertőzésekkel szemben.

Ongrádi József dr.

Diabetológia

A diabetes és a csökkent glukóztolerancia prevalenciájának emelkedése. The Australian Diabetes,

Obesity and Lifestyle Study. Dunsan, D. W. és mtsai (Internat. Diab. Instit., 250 Kooyong Road, Caulfield, Victoria, Ausztrália 3162): Diabetes Care, 2002, 25, 829-834.

A közlemény, melyet többek között Paul Z. Zimmet professzor neve is fémjelez, King H. és mtsai 1998-as közleményére hivatkozva (*Diabetes Care*, 1998, 21, 1414-1431.) kezdi mondanivalóját, mely szerint évtizedeinkben rendkívül felgyorsult a diabetes mellitus előfordulási gyakoriságának növekedése az egész világon. Az idézett közlemény szerint a jelenlegi 150 millióra becsült diabetes mellitusban szenvedők száma 25 év alatt a duplájára fog növekedni. Ehhez a becsült növekedéshez nyújtja az ausztráliai szerzők értékes adatokat. 20 évvel korábban Ausztrália nyugati részén egy falusi jellegű városkában, Busseltonban nézték meg a diabetes prevalenciáját 25 év-nél idősebb lakosok körében két óras glukóztolerancia segítségével. A prevalencia akkor 3,4%-nak bizonyult (2,5% már ismert eset és 1,9% újonnan felfedezett diabetes). 10 évvel később Ausztrália másik részén is megnézték a prevalenciát, az arányok hasonlóak voltak, de a csökkent glukóztolerancia teszt már 6%-os prevalenciát mutatott.

Az Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) tanulmány segítségével 1999-ben Ausztrália különböző helyén lévő 42 városi és nem városi területéről 11 247 önként jelentkező 25 évesnél idősebb egyént vontak be vizsgálatukba, körükben ugyancsak per os glukóztoleranciával vizsgálták meg a diabetes, továbbá a kóros glukóztolerancia, valamint a csökkent éhomi glukóz prevalenciáját. Mint a tanulmány címéből is kiderül (a jelen cikk közlésekor még nem jelent meg nyomtatásban), a szerzők gondot fordítottak a vizsgálat testsúlyának (elsősorban az elhízásra koncentrálna), valamint az életmódbeli változások regisztrálására is.

Az 1981-es Busseltonban végzett prevalenciavizsgálatok és a jelenlegi felmérések azt bizonyították, hogy 20 év alatt Ausztráliában igen nagy mértékben növekedett a diabetes és a csökkent glukóztolerancia prevalenciája (elsősorban az őslakosok között). Így férfiakra vonatkoztatva jelenleg a diabetesprevalencia Ausztráliában 8%, nőkben 6,8%, az IGT és/vagy a csökkent éhomi glukóztoleranciája férfiakra és nőkre vonatkoztatva 17,4%, illetve 15,4%. A 20 évvel korábbi felmérésektől eltérően feltűnő a fiatalabb korosztályban (25–34 évesek) észlelhető jelentős arányú (5,7%) csök-

kent glukóztolerancia. *Egész Ausztráliára vonatkoztatva a diabetes prevalenciája 7,4%, ez az 1981-es adatokhoz viszonyítva kétszeres növekedést jelent. A változások csak részben magyarázhatók az életkor növekedésével, jóval inkább a testsúly gyarapodásával (20 év alatt a 30 fölötti BMI-értékek közel megháromszorozódtak), valamint az életmód változásával (fizikai inaktivitás). A riasztó képre utal az a megállapítás is, hogy minden négy felnőtt ausztráliai közül egynek már csökkent glukóztoleranciája van.*

Iványi János dr.

A pioglitazon vagy rosiglitazon metabolikus hatásainak prospektív, randomizált összehasonlítása olyan 2-es típusú diabeteseseken, akiket előzetesen troglitazonnal kezelték. Khan, M. A., St. Peter, J. V., Xue, J. L. (St. Peter J. V. = Dept of Med., Div. of Endocrinol., Metab. and Nutr., Hennepin County Med. Center, 701 Park Ave., #865-B, Minneapolis, MN 55415-1829, USA): Diabetes Care, 2002, 25, 708-711.

A thiazolidinedion vegyületek közül a diabetes kezelésében elsőként a troglitazont alkalmazták, ez azonban hamarosan véglegesen lekerült a diabetes terápiás palettájáról hepatotoxikus hatása miatt. Utódjaként több olyan rokon készítmény került forgalomba, melyek szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásukat illetően lényegesen erősebbek, és májkárosító hatásukról szerencsére még csak szórványosan vannak közlések. E szerek közül a jelen közlemény szerzői a pioglitazonnal és a rosiglitazonnal folytatott vizsgálatokat úgy, hogy a 2-es típusú betegek korábban troglitazont szedtek, s ezzel is egyensúlyban volt szénhidrát-anyagcseréjük. Az említett esetleges hepatotoxikus hatás miatt a betegek (186, 2-es típusú diabeteses beteg) troglitazon kezelését abbahagyták, kétételes kimosásos periódus után a betegek egyik része rosiglitazont (kétszer 4 mg maximális napi adag), másik része pioglitazont szedett (maximális napi adag 45 mg) 4 hónapon át. A troglitazon terápia befejeztével, valamint a rosiglitazon és pioglitazon terápia kezdetétől számított 4 hónap múlva a betegek testsúlyát, HbA_{1c}-szintjét és az éhomi lipidszintet ellenőrizték, úgyszintén az időközben beiktatott egyéb gyógyszereket is.

Összesen 127 beteg sorsát tudták nyomon követni, 67-en tartoztak a pioglitazon és 60-an a rosiglitazon csoportba. Klinikai jellemzőikben kü-

lönbség nem volt köztük, úgyszintén az időközben beiktatott egyéb antidiabetogén szerek (metformin, inzulin, sulfonilurea) tekintetében.

4 hónappal a randomizált formában történt gyógykezelés után nem találtak eltérést a kiindulási HbA_{1c}-szintet tekintve, mindkét csoportban egyformán 2 kg körüli testsúlynövekedést észleltek. Ami a lipidszintet illeti, itt már jelentősebb különbségeket találtak, mert a pioglitazonnal kezelt csoportjában szignifikánsan jelentősebb csökkenés volt az összkoleszterin, az LDL-koleszterin- és a trigliceridszintben, ugyanilyen csökkenést a rosiglitazonnal kezelték között nem találtak.

A két szerrel kezelt csoportban az eseteknek több, mint felében került sor HMG-CoA-reduktáz-inhibitor használatára is, ez csak a pioglitazonnal kezelték között fokozta az összkoleszterin szintjének csökkentését, a rosiglitazonnal kezelték között csak diszkrétan.

A továbbiakban a szerzők szükségnek látják a vizsgálatok folytatását azért, hogy fény derüljön arra, miért van a pioglitazonnal kezelték között jelentősebb koleszterinszint-csökkenés, mint a rosiglitazonnal kezelték között, annak ellenére, hogy mindkét csoportban a testsúly egyformán növekedett.

Iványi János dr.

Endokrinológia

A centrális és perifériás izoszexuális korai pubertás. Lebrethon, M.-C., Bourguignon, J.-P. (Department of Pediatrics and Laboratory of Developmental Neuroendocrinology, C. H. U. Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgium): Curr. Opin. Endocrinol. Diab., 2001, 8, 17-22.

Centrális korai pubertásban a hypothalamo-hypophyseo-gonadalis rendszer korai aktiválódása következtében a fiúkban virilisatio, lányokban feminisatio következik be, a növekedés és csontérés gyorsulásával mindkét esetben. Izoszexuális perifériás pubertásban fiúkban a here, mellékvese működéséből vagy exogén okokból kifolyólag virilisatio következik be. Lányokban feminisatio következik be a petefészek-működés vagy exogén eredetű ösztrogének hatására.

Fiúkban szexuális koraérettségnek tekintjük a hímvessző és here 9 éves kor előtt bekövetkezett fejlődését, lányokban pedig a 8 éves kor előtti emlőfejlődést. Újabban ezt 17000 amerikai lány vizsgálata alapján módosították: az

emlőfejlődést fehérekben 7 és feketékben 6 évre. Az emlőfejlődés korábbi kezdete lehet, hogy a pubertás elhúzó-dásával társul, mert a menarche átlagos megjelenése változatlanul 12,7 év.

A konstitucionális pubertás praecox lányokban az idiopathiás alak. Belgiumban a bevándorolt lányok teszik ki a konstitucionális koraérettek 28%-át. A szervi okok között viszonylag gyakori a hypothalamus hamartómája, ami feltételezés szerint ectopiás GnRH-pulzus-generátor. A családi, gonadotropintól független pubertás praecox autoszomalis domináns öröklött rendellenesség. Ez csak fiúkban fordul elő, a pubertás jelei gyakrabban 1-4 éves korban kezdődnek.

Perifériás eredetű koraérettség a McCune-Albright-szindróma, elsősorban lányokban fordul elő, ismeretlen okból kifolyólag. A klasszikus triász: tejeskávé színű bőrfoltok, polyostoticus fibrosus dysplasia és GnRH-tól független koraérettség.

A kórisma alapjai: 1. a fokozott szexuálissteroid-aktivitás kimutatása, 2. a centrális vagy perifériás eredet megállapítása, 3. az etiológia azonosítása. Lényeges a petefészek vizsgálata ultrahanggal. A klasszikus ösztrogénvizsgálat a diagnózis megállapításában nem segít különösképpen. A tesztoszteron a Leydig-sejtek aktivitásának mutatója, a kora reggel vett vérből határozandó meg. A GnRH serkentésére adott megnövekedett csúcs LH-reakció a pubertás kezdetében a centrális eredetű szexuális koraérettség kimutatásának arany standardja. Az izolált korai thelarcheal szemben a korai pubertás magában foglalja az előrehaladott csontkort.

A konstitucionális korai pubertás optimális kezelése a hypophysis deszenzibilizálása GnRH-superagonistákkal. Némelyik betegben azonban még ez sem hatásos. A GnRH-agonista kezelése kezdete előtt gyakori a túlsúly (kövérség). Az izoszexuális pubertás praecox a rendellenességek spektrumát jelenti, beleértve a centrális vagy GnRH-tól függő és perifériás vagy GnRH-tól független formákat.

Jakobovits Antal dr.

Cushing-szindróma paraneoplasziás ACTH-szekrécióval 11 évvel a medullaris pajzsmirigy-carcinoma keletkezése után. Mach, M. A. és mtsai (Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik und Poliklinik Innere Medizin, II. Medizinische Klinik, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 2002, 127, 850-852.

A medullaris pajzsmirigy-carcinoma (MTC) a C-sejtekből kiinduló, calcitonintermelő daganat, ami leggyakrabban sporadikusan keletkezik, többi formája familiáris autoszomális domináns öröklődés-menettel és a familiáris multiplex endokrin neoplaszmák (MEN) II. típusához tartozik. Az irodalomban ismertetett ritka egyidejű paraneoplasziás ACTH-szekréciónal ellentétben a jelenlegi esetben 11 éven át elhúzódó paraneoplasziát észleltek.

A 44 éves férfit 16 kilós hirtelen súlygyarapodás miatt utalták a klinikára. Két éve kezelik artériás hipertóniával, 11 évvel korábban medullaris pajzsmirigy-carcinoma miatt megoperálták – strumectomia és parathyreoidectomia – de a pajzsmirigy elváltozásán kívül a mellékpajzsmirigyekben nem találtak elváltozást és több éves ellenőrzés alkalmával sem keletkezett recidíva. Postop. tetania miatt kalcium- és D-vitamin-pótlás történt. Családi anamnéziséből kiderült, hogy édesanyjának és anyai unokatestvérének is volt MTC-ja.

Klinikai-laboratóriumi leletei közül lényegesen emelkedett a bazális se. cortisol normális. ACTH mellett, ami dexamethason gátló tesztben nem volt szupprimálható. Emelkedett volt a vizeletben a szabad cortisol és magas volt a foszfáttűkör is, alacsony Anylcalcium mellett. Folyamatos hormonpótlás mellett a TSH ugyancsak szupprimálható volt normális szabad T3- és T4 alacsony parathormonszint mellett (< 5 g/ml). A vércukor kissé emelkedett volt. Phaeochromocytomára utaló laboratóriumi értékeket nem találtak. A clonidin tesztben az adrenalin és noradrenalin egyaránt szupprimálható volt.

További vizsgálatok során a májban több kerek árnyékot fedeztek fel, diffúz mellékvese-hyperplasiával együtt. A sinus petrosus szelektív vénás katéterezése nem stimulálható hypophyseer ACTH-kiáramlásra utalt, de a katéter visszahúzása után egyik szerv kiáramlási területén sem találtak izoláltan magas ACTH-t vagy calcitonint. A mellékvesék kiáramlási zónájában 20:1 arányú (centrális-perifériás) koncentrációemelkedés volt észlelhető. A kalcitonin és a carcinoembrionális antigén (CEA) jelentősen emelkedett volt. Genetikai vizsgálat alkalmával a ret-protoonkogen 611-es codonban és 10 exonban heterozygota mutáció derült ki.

Az eddigi adatok alapján MTC metastasisának gyanúja vetődött fel, amit a biopszia igazolt. ACTH-t sem az áttétekben, sem a pajzsmirigy-resectumban nem találtak. Kiegészítő vizsgálatok során a colonban két jóin-

dulatú polypus derült ki, I–II. fokú atípiával. Mivel a vénás vérben fokális ACTH-szekréciónal nem tudtak kimutatni, a két mellékvesét eltávolították, melyet követően az antihypertensív terápiát csökkenteni lehetett; a se. Ca-szint normalizálódott, a plethora és a striák halványodtak.

Az eddigi közlemények sporadikus MTC-ról vagy MTC-ról MEN II. szindrómában ectopiás ACTH-szekréciónal, kizárólag a két entitás egyidejű előfordulását ismertetik. A közölt esetben viszont Cushing-szindróma másodlagos előfordulásáról van szó paraneoplasziás ACTH szindróma következtében, 11 évvel MTC miatti műtét után.

Az esetnek az a tanulsága, hogy a Cushing-kór differenciáldiagnosztikájában paraneoplasziás ACTH-szekrécióna is kell gondolni, elsősorban akkor, ha rosszindulatú daganat derült ki az anamnézisből. Ahogy a közölt esetből kiderült, a tünetmentes intervallum éveken át elhúzódhat.

Bán András dr.

Szomjazással és polyuriával járó tanulságos kórkép. Moulik, P. K. és mtsai (Department of Medicine, Halton General Hospital, Runcorn, Cheshire, *Egyesült Királyság*): Postgrad. Med. J., 2002, 78, 248.

A 24 éves nőt 3 hete tartó fogyás, szomjúság, polyuria, izzadás és hányinger miatt vették fel a szerzők osztályukra. E panaszokhoz 3 napja hasi fájdalom és étkezést követő hányás is csatlakozott. 19 éves korában pituitaer macroadenomája és következményes acromegáliája miatt transzphenoidális resectión esett át. Műtét után nem diabetes insipidus alakult ki, hanem, elülső lebeny hypopituitarismus, mely miatt az alábbi kezelést kapta: napi 210 mg hydrocortison, 100 g thyroxin, valamint ethinyl-oestradiol és desogestrel, 3 héten át, minden hónapban.

Miután a műtét után is fennálló acromegáliáját napi 7,5 mg bromocriptinnel egyensúlyban tartották, radioterápiára nem került sor. Ekkor vérnyomása fekvő helyzetben 130/70, állva viszont csak 85/45 Hgmm volt, 94/min szaporaságú sinusrhythmus mellett. Szemészet: jobb szemén 6/25, a balon 6/5-ös visus, melyhez az előbbin temporalis hemianopia is társult. Fundoszkópia: kétoldali opticusatrophia, mely jobb oldalon kifejezettebb, macroadenomájának következményeként. Egyébként kóros eltérést máshol nem találtak, leszámítva enyhe köldök körüli érzékenységet. La-

boratóriumi leletei: vércukorszint: 3,2 mmol/l, szérumozmolaritás: 297 mmol/kg (a normálérték felső határa), 178 mmol/kg vizeletozmolaritás mellett. Szérumkalciumszint: 3,01 mmol/l (norm: 2,1–2,55). PTH-szint: < 0,08 pmol/l, bizonyítva, hogy hypercalcaemiája nem mellékpajzsmirigy eredetű. Inzulinszerű növekedési faktor-1 szintje normális. Kezelés: rehydrálás iv. isotoniás sóoldattal + a hydrocortison adagjának átmeneti emelése, azonban, a hypercalcaemia változatlan maradt. A szomjázatos teszt nem mutatott kóros eltérést: a szérumozmolaritás 287, a vizeleté pedig 1032 mmol/kg 8 órával a szomjázatos kezdete után. Pajzsmirigyfunkció: szabad thyroxinszint 111 pmol/l, < 0,03 mE/l-es TSH-szint mellett. Ezért a thyroxinpótlást leállították és ^{99m}Tc-thyreoidea uptake scant végeztek 7 nap múlva, mely TSH-receptor elleni autoantitesteket mutatott ki 75 E/l értékben (norm. szint: <10 E/l). MR: nagy, üres hypophysisárok, a perifériás vékony hypophysisszövet-szegéllyel.

Betegük szomjúságának és polyuriájának hátterében az előzetes agyalapi mirigy műtét és a hypercalcaemia állt. Ami az utóbbit illeti, ezért athyreotoxicosis és a glucocorticoiddeficit a felelős. Ugyanakkor e Graves-kór autoimmun hyperthyreosist jelent (ezt bizonyította a ^{99m}Tc thyreoid uptake scan vizsgálat eredménye is).

A Graves-kór nagyon ritkán társul acromegáliával; betegükben szerepet játszhatott a hypopituitarismust követően adott thyroxinpótlás. Végső kórisme: Graves-kór előidézte thyreotoxicosis, mely hypercalcaemiát okozott olyan betegben, akinek acromegalia miatti műtete után hypopituitarismus lépett fel.

Major László dr.

Fül-orr-gégészeti

Utóvérzési kockázat tonsillektomia után (Narkózisban és helyi érzéstelenítésben végzett tonsillektomiákat követő utóvérzések összehasonlítása.) Tisch, M. és mtsai (Abteilung, Kopf und Halschirurgie, Bundeswehrkrankenhaus, Ulm, Németország): HNO, 2002, 50, 230–232.

Míg az 50–60-as években Németországban minden mandulaműtétet helyi érzéstelenítésben végeztek, napjainkban a legtöbb osztályon a tonsillektomia narkózisban történik. A nar-

kózmódtól függetlenül ma is az utóvérzés a mandulaműtét leggyakoribb szövődménye.

A nyugati ipari országokban még ma is évente kb. 20 beteg hal meg mandulaműtét utáni vérzés miatt. Hogy a választott érzéstelenítési módszer befolyásolja-e az utóvérzés kockázatát, erre vonatkozóan a német nyelvű irodalomban nem található közlemény. A szerzők ezért azt vizsgálták, hogy a választott érzéstelenítési módszer befolyásolja-e a tonsillectomia utáni utóvérzés gyakoriságát. A vizsgálatban 1063 beteg (712 férfi és 351 nő) vett részt, akik 1995. január 01. és 1997. december 31. között az ulmi katonai kórház fül-orr-gége osztályán mandulaműtéten estek át. Nem vizsgálták azokat a betegeket, akiknél ismert véralvadási zavar, vagy tumoros megbetegedés volt. A betegek életkora 2–82 év között volt. 675 beteget (464 férfi és 311 nő) helyi érzéstelenítésben operáltak. 388 betegnél (140 nő és 248 férfi) a műtét altatásban történt. A műtétet kivétel nélkül olyan 2. és 3. képzési évüket töltő orvosok operálták, akik már több, mint 50 tonsillectomiát végeztek – szakorvosi felügyelet mellett. Műtét előtt minden betegnél elvégezték az előírt laboratóriumi vizsgálatokat. Műtét közben a vérzést elektrokauterrel csillapították. A narkózis előtt a betegek nyugtató tablettát kaptak, a helyi érzéstelenítésben végzett műtéteknél a praemedicatio nyugtató injekció és atropin injekció volt és a helyi érzéstelenítés 1%-os Lidocain oldattal adrenalinnal kiegészítve (1:100 000) történt. Az altatott betegeknél is a fenti oldatból 3–5 ml depot fecskendeztek mindkét oldalra. Mindkét csoportban a betegek a műtét után 6 napig kórházban tartózkodtak.

A statisztikai értékelést megfelelő program alapján végezték.

A narkózisban operált betegek körében összesen 16 utóvérzés volt, ebből 7 a műtét napján, 1 a posztoperatív 1. napon, 7 utóvérzés lépett fel a 6. nap után és 1 a 24. napon. A későbbi vérzések már a kórház elhagyása után jelentkeztek. A vérzést minden esetben lekötéssel vagy coagulációval csillapítani tudták.

A helyi érzéstelenítésben operált betegeknél 51 esetben (3-szor olyan gyakran, mint a narkózisban operáltaknál) volt utóvérzés. Ebből a műtét napjára 42 esett, az első posztoperatív napon 3 utóvérzés volt. További 6 a 4–5-6. posztoperatív napra esett. A kórházi elbocsátás után a helyi érzéstelenítésben operált betegek között utóvérzés nem volt.

Az irodalmi adatok szerint a tonsillectomia utáni vérzés előfordulási

gyakorisága jelentős ingadozást mutat 1 és 20% között. Az utóvérzések kb. 50%-a a műtét napján vagy az első posztoperatív napon lép fel. A másik 50% az első két héten belül szóródik.

A szerzők által végzett összehasonlító vizsgálatból kitűnik, hogy a helyi érzéstelenítésben műtött betegek 88,2%-a az első 24 óra alatt vérzett, míg az altatásban történt műtétek utáni vérzés 50%-a volt az első 24 óra alatt. Ez valószínűleg abból adódik, hogy a helyi érzéstelenítésben operált betegeknél a befecskendezett helyi érzéstelenítő szer vasoconstrictív adalékot is tartalmaz, aminek hatása elmúltával lép fel a vérzés. Utóvérzés viszont a 6. nap után helyi érzéstelenítésben végzett műtétnél nem volt. Ezzel szemben az altatásban operált betegeknél ez 37,5%-ban fordult elő. Ez valószínűleg azon alapszik, hogy a beteg fejhelyzete miatt a sebágy a nyelvgyök szövetei felé is kissé mélyebbre terjed, ami üllő helyzetben helyi érzéstelenítésnél nem következik be. A nyelvgyök területén koagulált erek fibrinlepedékének leválása után könnyebben lép fel utóvérzés.

A szerzők vizsgálatait azt is bizonyítják, hogy a német fül-orr-gége társaság által ajánlott kórházi tartózkodási idő az utóvérzés biztonságos ellátása miatt is indokolt.

Tolnay Sándor dr.

Gyógyszerkutatás

A celecoxib. Fux, R. és mtsai (Abt. Klin. Pharmakologie Universitätsklinikum Tübingen – Otfried-Müller-Str. 45, 72076 Tübingen, Németország): DMW, 2002, 127, 803-804.

A celecoxib (CelebrexR) az újabb szelektív ciklooxygenáz-2-inhibitorok közé tartozik. A szerzők ismertetik részben saját tapasztalataik, részben irodalmi adatok alapján a gyógyszer hatékonyságát és mellékhatásait. A referens szerekként használt NSAID-ok közül név szerint kiemelik az ibuprofent, a diclofenacot és a naproxent.

A celecoxib sem klinikai hatékonyságában, sem a mellékhatások vonatkozásában nem mutatott a vizsgált szerekekkel szemben számottevő előnyt. Átlagos adagja 200 mg, ezt azonban számos esetben csökkenteni, sőt felezni kell; idősebb betegeknél, 65 év felett, ha a beteg testsúlya nem éri el az 50 kg-ot, renalis vagy cardialis diszfunkció és beszűkült májfunctió esetén.

A cikk a következő információt is közli: „Az USA-ban a celecoxibot a familiáris, adenomatosus colorectalis polyposis kezelésére engedélyezték.” Sajnos erről a közlemény több adatot nem tartalmaz, még irodalmi hivatkozásokat sem ad meg.

Nagy Gábor dr.

Hematológia

Teljes transz-retinsav szenzitivitás akut promyelocytás blastokban in vitro: újszerű indikátor rossz prognózisú betegek jelzésére. Cassinat, B. és mtsai (Laboratoire de Biologie Cellulaire Hématopoïétique, Nuclear Medicine Department, the Department of Bio-Statistics, and the Hematology Department, Saint-Louis Hospital, Paris, and from the Hematology Department, Huriel Hospital, Lille, Franciaország): Blood, 2001, 98, 2682-2684.

A természetben előforduló A-vitamin-származék – teljes transzretinsav (ATRA) – az akut promyelocytás leukaemia blastsejtjeiben *in vitro* és *in vivo* differenciálódást képes kiváltani, és a betegek több mint 90%-ában komplett remissziót eredményez. Ezenkívül több multicentrikus vizsgálat is igazolta az ATRA + kemoterápia hatékonyságát, mely szerint két év alatt a betegeknél csak 10–20%-a esett vissza, 7%-os mortalitással.

A blastsejtek közül csak azok differenciálódnak, melyek α (PML-RAR) receptort expresszálnak. Az már korábban ismert volt, hogy az APL-blastok ATRA hatására bekövetkező differenciálódása komplett remisszióval korrelál. Ennek mértéke az ATRA intracelluláris koncentrációjával, a retinsavkötő II. fehérje emelkedett intracelluláris koncentrációjával és a citokineexpresszióval párhuzamos.

A multicentrikus klinikai vizsgálatok (APL93) eredményeit már előbb közreadták, és ebben a közleményben csak röviden térnek ki rá. Az újonnan diagnosztizált betegek közül azoknak a kórlefelvételét ismertetik, akik 65 évesnél fiatalabbak voltak és a fvs.-számuk nem haladta meg az 5109/l-t. Két csoportra osztva, az A-ba azok kerültek, melyben az ATRA-t daunorubicinnel és Ara-C kemoterápiával kombinálták. A B-csoportban, ahol a fvs.-szám az 5109/l-t meghaladta, a betegek ATRA-n kívül szintén kombinált kemoterápiában részesültek. Amennyiben komplett remisszió (CR) következett be, két éven át fenntartó

terápiára került sor, kis dózisu 6-merkaptopurinnal + methotrexattal ATRA-val intermittálva. A 77 folyamatosan kontrollált betegben a blastsejtek differenciálódását vizsgálták.

Részletesen ismertetik az APL-sejtek *in vitro* differenciálódását, ezek felismerését, többek között CD11b pozitivitás alapján. Összesen 77 APL, *in vitro* ATRA-szenzitivitásának vizsgálatára került sor a betegség felismerésekor. A leukaemiás populáció differenciálása a sejtenyésztés 3. és 6. napján történt 0,1 M ATRA-val, illetve ATRA nélkül. Hatnapos tenyésztés után az APL-blastok 75%-a ATRA-szenzitívnek bizonyult, ami azt jelenti, hogy a blastsejtek 50–100%-a differenciálódott, a fennmaradó 25%-ban viszont a szenzitivitás kisebb mértékű volt (a sejteknek csak 10–40%-a differenciálódott). A háromnapos sejtenyésztésben a differenciált sejtek aránya nem különbözött a 6 napostól. A PML-RAR izoformák ugyancsak a beteg prognózisához kapcsolódnak, de a fvs. számtól nem függetlenül. Az APL93-csoprot eredményeit két különböző végpontban, 1999. január 1-jén és 2000. január 1-jén elemezték. Mindkét időpontban, ha a sejt differenciálás meghaladta az 50%-ot, az eseménymentes élettartam jobbnak bizonyult rövidebb relapsussal. A teljes élettartamban viszont nem volt statisztikailag értékelhető szignifikáns különbség.

Ahogy a korábbi vizsgálatokból ismert, az APL-blastok differenciálódása heterogén. A betegek prognóza akkor a legjobb, ha ezek a sejtek differenciálódni tudnak ATRA hatására, amire az *in vitro* vizsgálatok egyértelmű választ adnak.

Bán András dr.

Iatrogén ártalmak

Cutan leukocytoclastic vasculitis omeprazol kezelés során.

Odeh, M. és mtsai (Department of Internal Medicine B, Bnai Zion Medical Center, Haifa, Izrael): Postgrad. Med. J., 2002, 78, 114.

Az omeprazol hathatósan gátolja a gyomorsav-elválasztást, ezért kifejezetten jó hatású pepticus fekélybetegség, refluxoesophagitis és Zollinger-Ellison-szindróma esetén. E készítmény általában jól tolerálható, mellékhatásainak zöme egyezik a H₂-receptor-antagonistákéval. Ezek többsége elviselhető, illetve, gyorsan megszűnik a gyógyszer adásának felfüggesztését követően. A bőrt érintő mel-

lékhatások ritkák (0,5%-os gyakoriságúak) kiütés, contact dermatitis, disseminált epidermalis necrolysis, lichen spinulosus, csalánkiütés és angioedema. A gyártó és a Medline adatai szerint e készítménnyel kapcsolatban az utóbbi 30 évben nem fordult elő cutan leukocytoclastic vasculitis (CVL), s a szerzők észlelése saját véleményük szerint is az első eset.

A 71 éves nőt 2 napja fennálló panaszok miatt vették fel intézetükbe: kezein, lábain és hasán tapintással is észlelhető volt a bőr kiütéses elváltozása, melyhez pruritus társult. Kórelőzményében nem szerepel láz, vírusfertőzés, arthritis, légzési vagy urológiai panasz. Az omeprazolt 4 hete szedte epigastriális fájdalmai miatt, melynek hátterében családorvosa szerint nyombélfekélye áll. Bár a beteg panasza e kezelésre szépen javult, ő a gyógyszert továbbra is szedte. Felvételekor normális testhőmérsékletet, 72/min szaporaágú, szabályos érverést észlelnek és – bőrteljesítve – más kórosat nem. Itteni elváltozásai: erythematosus, macularis-papularis, 1–10 mm átmérőjű kiütések láthatók mindkét kéz- és combtáján, valamint a has alsó részén, a fartáj érintettsége nélkül. A kiterjedt laboratóriumi és radiológiai vizsgálat egyetlen kóros elterjedést mutatott: az IgG-szint szignifikáns emelkedését (1560 g/l a normális < 240 helyett). Bőrbíopszia: kisérvasculitis, jellemzően neutrophil infiltrációval, a magokban fokális képletekkel s az érfalakban fokális fibrinoid depositumokkal; ez helyenként az ér teljes fibrinoid elhalásával járt. Ehhez a környező bőrben vörösvértest-extravasatumok is társultak. Ezután az omeprazol adását megszüntették, mely után pár nappal a bőr elváltozások meggyógyultak s később sem újultak ki. Etikai okok miatt omeprazolt ezután sem szedettek a beteggel.

A CLV lehet idiopathiás vagy sokféle kórokedetű. Ezek a következők: fertőzések, allergiás megbetegedések, autoimmun tünetcsoportok vagy rosszindulatú elváltozások, továbbá az alábbi gyógyszerek: penicillin, sulfonamidok, egyéb antibiotikumok, NSAID-készítmények, thiouracil, jodidok, levamisol, anticonvulsánsok és egyéb gyógyszerek. A szerzők biztosak abban, hogy betegük kóros bőrelváltozását az omeprazol idézte elő, annak ellenére, hogy e készítmény jól tolerálható s az 5% körüli mellékhatások főleg az alábbiak: fejfájás, szédülés, diarrhoea, hasi fájdalom és gyengeség, továbbá ritkán egyéb bőrelváltozások (nem CLV): kiütés, urticaria, angioedema, heveny disseminált epidermalis necrolysis, li-

chen spinulosus és contact dermatitis. Emellett hepaticus reakciókkal, interstitialis nephritisszel, agranulocytosissal, neuritis opticevel és anaphylaxiás megnyilvánulásokkal is találkozhatunk.

A protonpumpagátlók jelenleg világszerte legelterjedtebbek a fokozott gyomorsavtermeléssel járó megbetegedések kezelésében. Az ide tartozó omeprazol okozta vasculitis ritka, azonban tudni kell azt, hogy a szisztémás vasculitis a zsigeri szerveket is érintheti, s komoly, életet veszélyeztető megbetegedést is okozhat. Ezért az orvosnak tisztában kell lennie e mellékhatás lehetséges veszélyével, és a tünetek észlelésekor azonban meg kell szakítani e gyógyszer szedését.

Major László dr.

Fasciitis necroticans infliximab kezelés során. Chan, T. A. Y. és mtsai (Rheumatology Department, Sunderland Royal Hospital, Sunderland, Anglia): Postgrad. Med. J., 2002, 78, 47.

A tumornecrosis faktor- (TNF-) citoként fontos szerepet játszik a rheumatoid arthritis patogenezisében. Az infliximab, mely anti-TNF- hatású, láthatóan képes csökkenteni e betegség aktivitását és progresszióját az ízületi károsodások szempontjából. Ugyanakkor e készítmény mérsékelten növeli a fertőzések előfordulási kockázatát. A Committee on Safety Medicines e területen rámutat a tuberculosis reaktivációjának lehetőségére. A szerzők betegében e gyógyszer szedése során alakult ki fatális necrotizáló fasciitis.

Az 54 éves, ismert rheumatoid arthritises férfit 3 napja fennálló fájdalmas, a végtagokon és a törzsön észlelt összefolyó erythematosus pustulosus kiütés miatt vették fel intézetükbe. Emellett rossz közérzetről, levertségről és étvágytalanságról panaszkodott; ugyanakkor lázat vagy éjszakai izzadást nem említett. Szeropozitív rheumatoid arthritise 12 éve áll fenn, mely miatt sok gyógyszert szedett (sulphasalazin, azathioprin, ciclosporin, aranykészítmények, valamint methotrexat: heti 20 mg-os adagig). Súlyos bal csípőízületi elváltozása miatt protézis beültetésben részesült, mely protézist kétszer kellett cserélni. Aktív, terápiarezisztens folyamata miatt ekkor napi 3 mg/kg infliximab kezelést indítottak 2, 4, majd 8 hetes időszakokban, s ezt tovább is ismételték, kiegészítve 10 mg/hét im. methotrexattal. Csak így sikerült remisszióba hozniuk.

Intézeti felvételekor sem volt láza, 90/min szaporaságú érverés mellett normális vérnyomást észleltek, sem mellkasi, sem hasi eltérést nem találtak – lymphadenopathiára utaló jelet sem – azonban, bal alsó végtagján csökkent izomerőt és mozgásra jelentkező fájdalmat tudtak kimutatni. Bőrbíopszia: gyógyszer okozta heveny, pustulosus dermatitis.

Laboratóriumi vizsgálatok: Hb: 131 g/l, fehérvérsejtszám: $14,82 \times 10^9/l$ (melynek több, mint 90%-a neutrophil), vérlemezkeszám: $295 \times 10^9/l$, protrombinidő: 27 s, APTT: 38 s, plazma-glukóz: 6,1 mmol/l, fibrinogénszint: 9,39 g/l, urea- és elektrolytszintek: eltérés nélkül. Ezután 5 órával a beteg collabált, ekkor 120/70 Hgmm-es vérnyomásérték mellett érverése 140/min szaporaságúra emelkedett, metabolikus acidosis alakult ki (pH: 7,21, bikarbonátszint: 12,9 mmol/l). Ezután intenzív osztályra helyezték át, ahol acidosisa tovább romlott s hozzá hyperkalaemia (6,02 mmol/l), anaemia (Hb: 31 g/l), leukopenia (fehérvérsejtszám: $2,04 \times 10^9/l$), thrombocytopenia ($70 \times 10^9/l$), valamint megnyúlt protrombinidő (34 s), 50 s-os APTT, 5,87 g/l-es fibrinogénszint, valamint emelkedett, 11,4 mg/l-es D-dimer érték (= fibrindeggradációs termék) társult, DIC jelenlétére utalva.

Kezelés: intubatio, inotrop szerek adása, valamint műtét: a bal alsó comb elhalt adductor fülkéjének és fasciájának feltárása, majd a törmelék rész eltávolítása; bár ez utóbbi csak részben sikerült az ismétlődő szívmegállás miatt, s végül a beteg az ismételt resuscitatio ellenére meghalt.

A vérből és a bőrlaesiókból egyaránt kitenyészett A-csoportú *Streptococcus haemolyticus* utal az elhalásos fasciitis jelenlétére, mellyel találkozunk az irodalomban. Lényeges, hogy esetükben a láz és a fertőzés többi jelének hiánya mellett fejlődött ki a sepsis.

Úgy látszik, hogy a methotrexat és az infliximab együttes adása lényegesen fokozza a fertőzési kockázatot.

Major László dr.

Idegsebészet

A hypophysisadenomák sebészi kezelése 3093 betegsorozatban.

Jane, J. A. Jr., Laws, E. R. Jr. (Department of Neurosurgery, University of Virginia Health Sciences Center, Box 212, Charlottesville, Virginia 22908, USA): J. Am. Coll. Surg., 2001, 193, 651-659.

Sok hypophysisadenoma jellegzetes a hormonális hypersecretio folytán, de ezen jóindulatú daganatok méretük folytán is tüneteket okoznak. A hormonálisan túlműködő daganatok gyógyszerekkel fékezhetők, de ez nem jelent végleges gyógyulást. A sikeres transzphenoidális műtét csökkenti a nyomást a szemidegekre és gyorsan javít a hypersecretiót. Az 1970-es évek közepétől a hypophysisadenomák 95%-át transzphenoidális behatolásból operálták.

A hypophysisadenomák a központi idegrendszer harmadik leggyakoribb daganatai a gliomák és meningeomák után. Évente 100 ezer lakosra 14,7 beteget kórisméznek. Boncolás során a gyakoriság 25%. A funkcionális osztályozás megkülönböztet nem funkcionáló és ezért endokrin tüneteket – a hypopituitarismustól eltekintve – nem okozó, és hyperfunkciós daganatokat. Nem funkcionáló tumorok: glikoprotein adenoma, FSH-, LH-, nulla-sejtes adenoma és az oncocyoma. A leggyakoribb hyperfunkciós adenomák a növekedési hormont, prolactint és ACTH-t elválasztók. A 10 mm-es vagy kisebb átmérőjűek a micro- és a nagyobbak a macroadenomák. Óriásnak jelöljük a sella turcicán túl, a felette lévő térbe növekvő macroadenomát.

A hypophysisadenomák tünetei gyakran másodlagosan manifesztálódnak: hypersecretio, hypopituitarismus vagy térszűkítés hatásával. A növekedési hormont termelő acromegaliát, az ACTH-t elválasztók Cushing-kórt, a prolactint elválasztók pedig amenorrhoea-galactorrheát okoznak. Minden daganat, ami a hypophysis nyelét nyomja, a hypothalamus irányítását megszakítja, növekszik a szérumprolactinszint és amenorrhoeát-galactorrheát idéz elő. A nem prolactint szecernáló adenomák rendszeren csak mérsékelt prolactinszint-emelkedést okoznak. Általános szabály, hogy a 200 ng/ml feletti prolactinszint következetesen prolactinomával társul. Az alacsonyabb szint „nyélhatást”, vagy más sella vagy paracellaris folyamat következménye lehet.

A macroadenomák különböző fokú hypopituitarismust okozhatnak. A hypophysisdyszfunkció csökkent libidóval, fáradtsággal, gyengeséggel, hypothyreosisal manifesztálódik. A hypophysiselégtelenség a leggyakrabban lappangva kezdődik, de hevenyen is bekövetkezik hypophysisapoplexia a daganat bevérvése, vagy akut infarctus esetén. Az adenoma feszítheti a diaphragma sellaeduráját, és fejfájást okozhat.

A hypophysisdaganatok többsége gyógyszeres vagy sebészi vagy mind-

két fajta kezelésre szorul. Adjuváns kezelésként alkalmazható a sugárterápia. A legtöbb prolactint szecernáló hypophysisadenoma első vonalbeli kezelése a dopaminagonisták adagolása. A daganat azonban majdnem mindig recidívál a gyógyszeres kezelés abbahagyása után. A legtöbb hypophysisdaganat fő kezelési módja a műtét, amely gyors és végleges eredményt hoz. A besugárzás a posztoperatív maradvány vagy a recidíva megelőzésére alkalmas. A sugárkezelés hatása elhúzódik, ezért a legtöbb betegnek két vagy több évig szuppressziós kezelésre van szüksége. Előfordul az elhúzódó panhypopituitarismus.

A prolactinomák kivételével minden tüneteket okozó hypophysisadenoma elsődleges kezelési módja a műtét. Műtét javasolt tüneteket okozó hypophysisapoplexia esetén is, tekintet nélkül a daganattípusra. Az idegsebészek a sella turcicát transcranialisan vagy transzphenoidalisán közelítik meg. A transzphenoidális behatolás csak a mellső vagy hátsó koponyaárokra terjedő daganatok kezelésére nem alkalmas.

A nem funkcionáló hypophysisdaganatok gyakran macroadenomák, amelyek látótérkiesést és hypopituitarismust okoznak. Látótérkiesés esetén a műtét 87%-ban javít a látáson. Műtétek után a recidíva közel 16%-os, de ismételt műtét csak 6%-ban szükséges. Hosszú távon a betegek 83%-a él. Transzphenoidális microadenoma műtete után a betegek 88%-ában, macroadenoma esetén pedig 65%-ukban remisszió következik be.

A prolactinomás betegek a leggyakrabban a hatástalan gyógyszeres kezelés után kerülnek műtetre. A prolactinszint 87%-ban normalizálódik micro- és 56%-ban macroadenoma esetén. Tíz év alatt a szerzők transzphenoidális műtét utáni recidívagyakorisága 13%. A hypophysisdyszfunkció 3% kivételével helyreállt.

A transzphenoidális műtét halálózása 0,5%, de nem funkcionáló macroadenomák esetén magasabb. Súlyosabb megbetegedés: liquorcsorgás, meningitis, agyvérzés, látásvesztés az esetek 1–2%-ában fordult elő.

Jakobovits Antal dr.

Képalkotó eljárások

Az akut gangraenás epehólyaggyulladás CT-jellemzői. Bennet, L. G. és mtsai (Dept. of Abdominal Ra-

A gangraenás vagy necrotizáló epehólyag-gyulladás az akut cholecystitis legsúlyosabb, legmagasabb halálozási aránnyal járó szövődménye. Mivel sem a klinikai, sem a laboratóriumi jellemzői nem egyértelműek, éppen ezért a pontos preoperatív diagnózis is problémás. Bár eddig is több szerző foglalkozott kórfolyamat UH- és CT-jellegzetességeivel, ennek ellenére a CT-vizsgálat, mely az adott kérdésben a meghatározó vizsgálati forma, diagnosztikus pontosságát eddig nem értékelték. 75 beteg (23 akut gangraenás epehólyag-gyulladás, 25 akut cholecystitis, 27 negatív) CT-vizsgálatait hasonlították össze.

Az elemzés szempontjai az akut gangraenás epehólyag-gyulladás leggyakoribb képi megjelenési formái voltak; epehólyag-tágasság, falvastagság, az epehólyagfal kontúrjának szabálytalansága, intraluminalis membránképződés, epékövesség, pericholecystitis, folyadékcsáv az epehólyag körül, a környező májparenchyma állapota, tályogképződés, gázgyűlem az epehólyag falában, illetve a lumenen belül. Az akut epehólyag-gyulladás szempontjából a CT-vizsgálat szenzitivitása 91,7%, specificitása 99,1%, pontossága 94,3%-nak bizonyult. Az akut gangraenás eseteknél ugyanezek a szempontok 29,3%, 96%, 64,1% voltak. A fenti szempontok közül a legjellemzőbbek a következők voltak: falon vagy lumenen belüli gázképződés (100%), lumenen belüli membránok (99,5%), szabálytalan, vagy hiányzó fal (97,6%), tályogképződés (96,6%). Az említettekben kívül a pericholecysticus folyadékképződést is jellemzőnek vélelmezzük. Megemlítjük, hogy 3 gangraenás cholecystitis esetében fali halmozást nem észleltek. Valamennyi szempontot figyelembe véve a CT-vizsgálat diagnosztikus pontosságát 86,7%-nak találták.

Puskás Tamás dr.

A köldökzsinór szonográfiával mért átmérője és az emberi embrió növekedése az első trimeszterben. Ghezzi, F. és mtsai (Raio L.: Department of Obstetrics and Gynecology, Schanzenekstrasse 1, CH-3012 Bern, Svájc): *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001, 18, 348-351.

A szerzők 1998. október és 1999. június között 439 köldökzsinórt vizsgáltak ultrahanggal a terhesség 8. és 15. hete között. Szoros összefüggést találtak a köldökzsinór átmérője és a terhességi korok (a magzat ülőmagassága és biparietalis átmérője) között.

A terhesség korai időszakában a magzatvíz izotóniás a magzat és az anya vérével. A minimális Wharton-kocsonya megkönnyíti az embrió/magzat – magzatvíz víz- és elektrolitcseréjét. A növekvő magzati vese vizeletkiválasztásával a magzatvíz hypotóniás lesz a magzati és anyai vérhez viszonyítva. Az abnormális köldökzsinórméret koraterhelességen lehet, hogy a későbbi prae-eclampsia és méhen belüli elhalást jelzi.

Jakovovits Antal dr.

Onkológia

Az emlő elsődleges leiomyosarcomája: diagnózis, kezelés és prognózis. Beszámoló egy új esetről és az irodalom áttekintése. Hussien, M. és mtsai (Level 2, Belfast City Hospital, Lisburn Road, Belfast BT9 7AB, Anglia): *Breast*, 2001, 10, 530-534.

A 49 éves nő néhány éve a jobb emlőjében nem ciklusos fájdalmat érzett. Mammográfiával a jobb emlő alsó, medialis negyedében 2 cm-es lebenyezett, szabálytalan alakú, elmosódott szélű daganatot találtak. Vastagtű-biopsziával vett anyag szövettani vizsgálata alapján a kórisme leiomyosarcoma volt. Teljes mastectomiát végeztek, és a hónalji nyirokcsomókat eltávolították. A beteg a műtét óta eltelt 18 hónap alatt jól volt.

Az emlő leiomyosarcomája előfordulhat 24 és 83 éves kor között. Hajlamos a helyi recidívára, közel 25%-ban távoli áttéteket is ad, amelyek akár 15–20 év múlva is manifesztálódhatnak. A betegeket hosszú távon kell ellenőrizni.

[Ref.: Az emlő leiomyosarcomája bár ritka daganat, a közelmúltban mégis magyar szerzők (Hajnal és mtsai: *Magy. Radiol.*, 2000, 74, 81-83.) is beszámoltak egy esetről 73 éves betegben.]

Jakovovits Antal dr.

Az emlő primer Hodgkin-kórja. Karamanakos, P. és mtsai (1st Surgical Department, Medical School, 17, St. Thomas str., LAIKON Hospital, GR-115-27 Athen, Görögország): *Breast*, 2001, 10, 546-549.

A Hodgkin-kór az emlőben ritka betegség, a többség non-Hodgkin-lymphoma és kevés esetben inkább áttéti.

A szerzők betege 62 éves, akiben a bal emlő külső, felső negyedében tapintható képlet keletkezett. A fájdalommentes daganat tömött konzisztenciájú volt. Az azonos oldali hónalji nyirokcsomók tapinthatók voltak. Mammográfiával a tumor széle szabálytalan volt. Vékonytű-biopsziával daganatszövetet mutattak ki, amelyben lymphoid és elszórtan Reed-Sternberg-féle óriássejteket láttak. Más szervekben kóros eltérést nem tudtak kimutatni, így a végső kórisme elsődleges Hodgkin-kór IE stádium volt. A daganatot és a hónalji nyirokcsomókat kimetsztették és posztoperatív besugárzást adtak. A nyirokcsomókban áttéteket nem találtak.

Az emlő Hodgkin-kórja a lebenyeket körülvevő nyirokcsövekből indul ki, és heterogén sejtpopulációból álló lymphogranulomás szövet jellemzi. Jellegzetesek és diagnosztikus értékűek a Reed-Sternberg-típusú óriássejtek.

Jakovovits Antal dr.

Kérjük Szerzőinket, hogy a folyóiratreferátumokat, leveleket, beszámolókat, könyvismertetéseket elektronikus úton (floppy-lemezen vagy e-mailen) és nyomtatott formában juttassák el a Szerkesztőségbe. A híreket, pályázati hirdetményeket a gépelt változat mellett lehetőség szerint elektronikus úton is kérjük.

Szerkesztőség

GYÓGYSZERHÍRADÓ

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben 2002. július 1. és július 31. között törzkönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Forg. Eng. Tul.	Hatóanyag(ok)		Megjegyzés
		neve	tart.	
Tantum Verde Dental fogkrém	CSC	benzydamine	5 mg/1 g	Fogászati készítmény
Scintimun Granulozyt injekció	Cis bio Inter.	izotópdiagnosztikum, in vivo	–	Izotópkészítmény
Xenon 133 injekció patronban, 185 MBq	Mallinckrodt	izotópdiagnosztikum, in vivo	–	Izotópkészítmény
Xenon 133 injekció patronban, 463 MBq	Mallinckrodt	izotópdiagnosztikum, in vivo	–	Izotópkészítmény
Xenon 133 injekció patronban, 832 MBq	Mallinckrodt	izotópdiagnosztikum, in vivo	–	Izotópkészítmény
Xenon 133 injekció patronban, 1388 MBq	Mallinckrodt	izotópdiagnosztikum, in vivo	–	Izotópkészítmény
Diovan 80 mg filmtabletta	Novartis	valsartan	80 mg	Angiotenzin II antagonist
Diovan 160 mg filmtabletta	Novartis	valsartan	160 mg	Angiotenzin II antagonist
Diovan Novartis 80 mg filmtabletta	Novartis	valsartan	80 mg	Angiotenzin II antagonist
Diovan Novartis 160 mg filmtabletta	Novartis	valsartan	160 mg	Angiotenzin II antagonist
Cefanorm kapszula	Cefak KG.	extr. agni casti fruct.	4 mg	Nőgyógyászati készítmény
Cefanorm cseppek	Cefak KG.	extr. agni casti fruct.	0,2 g/1 g	Nőgyógyászati készítmény
Minicol 10 mg tablett	Biogal-Teva	lovastatin	10 mg	Koleszterinszint-csökkentő
Minicol 20 mg tablett	Biogal-Teva	lovastatin	20 mg	Koleszterinszint-csökkentő
Minicol 40 mg tablett	Biogal-Teva	lovastatin	40 mg	Koleszterinszint-csökkentő
Symbicort mite turbuhaler belégzőpor 60 adag	AstraZeneca	budesonide*	80 mcg/adag*	Légúti betegségre ható szer
Symbicort mite turbuhaler belégzőpor 120 adag	AstraZeneca	budesonide*	80 mcg/adag*	Légúti betegségre ható szer
Symbicort turbuhaler belégzőpor 60 adag	AstraZeneca	budesonide*	160 mcg/adag*	Légúti betegségre ható szer
Symbicort turbuhaler belégzőpor 120 adag	AstraZeneca	budesonide*	160 mcg/adag*	Légúti betegségre ható szer
Renagel 403 mg kapszula	Genzyme	sevelamer	403 mg	Antidotum
Renagel 400 mg filmtabletta	Genzyme	sevelamer	400 mg	Antidotum
Renagel 800 mg filmtabletta	Genzyme	sevelamer	800 mg	Antidotum
Miostat intraokuláris oldat	Alcon	carbachol	0,1 mg	Pupillaszűkítő
Midazolam Torrex 15 mg/3 ml injekció	Torrex	midazolam	15 mg/3ml	Altató, nyugtatószer
Midazolam Torrex 25 mg/5 ml injekció	Torrex	midazolam	25 mg/5ml	Altató, nyugtatószer
Flarex szemcsepp	Alcon	fluorometholone	1 mg/ml	Szemészeti gyulladásgátló szer
Puregon 300 NE/0,36 ml injekció patronban	Organon	gonadotropin, follitropin beta	300 NE	Ovulációt stimuláló szer
Puregon 600 NE/0,72 ml injekció patronban	Organon	gonadotropin, follitropin beta	600 NE	Ovulációt stimuláló szer
Mercformin 500 mg filmtabletta	Merck	metformin	500 mg	Orális antidiabetikum
Coldargan orrcsepp	Sigmapharm	silver proteinate*	25 mg*	Egyéb nasalis készítmény
Coldargan orrspray	Sigmapharm	silver proteinate*	25 mg*	Egyéb nasalis készítmény
Roferon-A 18 MIU/0,6 ml injekció patronban	Roche	interferon beta-1a	18 Mio/0,6ml	Immunmodulátor
Ciphin 250 mg filmtabletta	Slovakofarma	ciprofloxacín	250 mg	Antibiotikum
Ciphin 500 mg filmtabletta	Slovakofarma	ciprofloxacín	500 mg	Antibiotikum
Ciphin 750 mg filmtabletta	Slovakofarma	ciprofloxacín	750 mg	Antibiotikum
Ondansetron-Z 4 mg filmtabletta	GSK	ondansetron	4 mg	Hányáscsillapító szer
Ondansetron-Z 8 mg filmtabletta	GSK	ondansetron	8 mg	Hányáscsillapító szer
Xyzal 5 mg filmtabletta	UCB	levocetirizine	5 mg	Szisztémás antihisztamin
Mezym forte 20 000 filmtabletta	Berlin Chemie	pancreatin*	20 000 E	Digestivum
Augmentin extra retard filmtabletta	GSK	amoxicillin+	562,5 m*	Antibiotikum
Travatan szemcsepp 40 mcg/ml	Alcon	travoprost	40 mcg/ml	Glaucoma ellenes szer
Avelox 400 mg oldat infúzióhoz	Bayer	moxifloxacin	400 mg	Antibiotikum
Viatopin 4 mg por infúzióhoz	GSK	topotecan	4 mg	Citosztatikum

A + -tel jelölt készítményekben csak a fő hatóanyagot tüntettük fel.

Megjegyezzük, hogy a törzkönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Egészségügyi Közlönyben történt kihirdetés után kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáne – OGYI-Törzkönyvező Önálló Osztály (Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

HÍREK

Tisztelettel tájékoztatjuk a kollégákat, hogy a **Budapesti Szent Ferenc Kórház** által október 11-re hirdetett **Konferencia időpontja és helyszíne** megváltozott.

Új helyszín: Budapesti Szent Ferenc Kórház (1021 Budapest, Széher út 71-73.)

Új időpont: 2002. október 18. 14⁰⁰ óra

A konferencia címe:

„Az egészség évtizedének Johann Béla nemzeti programja, hazai és nemzetközi tapasztalatok.”

A konferencia programja:

Dr. Jávör András: Bevezető

Prof. Dr. Farsang Csaba: Az infarktusos halálozás megelőzése

Prof. Dr. Nagy Zoltán: Az agyérbetegségek miatti halálozás csökkentése

Prof. Dr. Robert G. Matthews: Mérföldkövek a szívbetegségek megelőzésében

Dr. Christopher J. Leet: Preventív kardiológia: A koszorúér-elmeszesedés reverzibilitása

Prof. Dr. Tringer László: A mentális egészség védelme

Dr. John T. O'Brien: A pozitív modellek szerepe a nemzet egészségének megőrzésében

Dr. Zajkás Gábor: Az egészséges táplálkozás támogatása

Dr. George Szele: Az egészségmegőrzés fontossága, különbségek a magyarok és az amerikaiak között

Dr. Tahy Ádám: A dohányzás visszaszorítása

Az akkreditált program 3 továbbképzési pont értékű.

Az előadásokat követő fogadásra a rendezők minden érdeklődőt szeretettel várnak!

Kérjük a kollégákat részvételi szándékukat e-mailen (tahy@axelero.hu), telefonon (3-928-218, 3-928-200) illetve faxon (3-928-246) jelezzék a kórház titkárságán.

A **DEOEC Tudományos Bizottsága** a DAB Orvosi és Biológiai Szakbizottsága és a DEOEC Urológiai Klinika közreműködésével 2002. szeptember 30-án, hétfőn (18 órakor) a DAB Székházban (Debrecen, Thomas Mann u. 49.) **tudományos ülést** rendez. Program:

Prof. Dr. Tóth Csaba: Bevezető áttekintés
Dr. Varga Attila: Benignus Prostata Hyperplasia: gyógyszeres kezelés vagy műtét?

Dr. Flaskó Tibor: Laparoscopus beavatkozások klinikánkon

Dr. Morshed Ali Salah: Extracorporalis vesekőzúzás klinikánkon

Dr. Orosz Livia: Magas rizikójú Benignus Prostata Hyperplasias betegek érzéketlenítése és műtési technikája

Dr. Lőrincz László: Urodinamikai vizsgálatok inkontinencia műtétek előtt

Dr. Szűcs Miklós: A gyermekvállalás esélyei heredaganat kezelését követően

Dr. Tóth György: Prostata carcinoma epidemiológiája

Dr. Tállai Béla: Percutan nephrolithotomia gyermekkorban

Dr. Berczi Csaba: Retroperitonealis Lymphadenectomy eredményei

Dr. Farkas Antal: Extrém nagy vesekövek kezelése

Dr. Csanádi Gábor: Hydrokele módosított műtete

Prof. Dr. Tóth Csaba: Zárszó

Az **Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI)** és a **Budai Irgalmasrendi Kórház (BIK)** közös programja a következő: 2002. október 7.

Dr. Sötönyi Péter, Dr. Jóna Ágnes:

Az orvosi felelősség

A tudományos üléseket továbbra is 14³⁰ órai kezdettel tartjuk a Lukács Klubban. Megjelenésére feltétlenül számítunk!

PÁLYÁZATI HIRDETMEÉNYEK

A **Fővárosi Önkormányzat Visegrádi Rehabilitációs Szakkórház** főigazgatója pályázatot hirdet **belgyógyászati (gasztroenterológiai és geriátriai profilú) rehabilitációs osztályaira**

1. szakorvosi állás betöltésére

Pályázati feltételek:

– belgyógyász szakorvosi vizsga,
– fenti szakirányok terén szerzett jártasság

2. általános orvosi állás betöltésére pályakezdő orvos, nyugdíjas részére is, határozott idejű szerződéssel.

Illetmény megegyezés szerint, szolgálati elhelyezés megbeszélés tárgyát képezi.

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 **Dr. Miklós György Alapítvány** a rosszindulatú daganatok korai felismerése és terápiájának fejlesztése

érdekében létrejött kuratóriuma pályázatot hirdet fiatal *pathologus-cytológus szakorvosoknak* az alábbi témában:

Klinikopathológiai tanulmány malignus lymphomák, különös tekintettel a központi idegrendszer érintettségére tárgykörben.

Pályázni lehet elkészített dolgozattal, vagy 2002. évben megjelent magyar vagy idegen nyelvű publikációval.

A kézirat beküldésének határideje: 2002. november 15.

A pályázatot kérjük az alábbi címre küldeni:

Prof. Dr. Kásler Miklós tanszékvezető egyetemi tanár, főigazgató főorvos, a Dr. Miklós György Alapítvány Kuratóriumának elnöke (Országos Onkológiai Intézet 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.)

Az ünnepélyes díjátadásra az Országos Onkológiai Intézetben 2002. november 30-án 8³⁰ órakor az osztályvezetői értekezlet keretében kerül sor.

A **Sümei Városi Kórház** (Sümei, 8330) orvos-igazgatója pszichiátriai osztályára **orvosi állásokat** hirdet.

Bérezés: kiemelt, megegyezés szerint Az állások azonnal betölthetők, az orvosok számára lakás biztosított.

Érdeklődni lehet a Városi Polgármesteri Hivatalban Rátosi Ferenc polgármesternél. (Tel.: 87/550-760)

A Svédországbeli **Sunderby Kórház** (Stockholmól repülővel kb. másfél óra) *patológust* keres, aki a histopatológiában és a cytológiában egyaránt jártas.

Nettó fizetés kb. 2800 (euro) kb. 12 ezer histológiai értékelés évente. Szakvizsga utáni minimum 7 év gyakorlat szükséges.

A jelentkezéseket a következő címre kérjük:

e-mail: antti.heikkila@nll.se

Dr. Antti Heikkilä

Sunderby sjukhus,

97180 Luleå, SWEDISH.

A DEOEC I. sz. Sebészeti Klinika vesetranszplantációs szakrendelés el-látására felvesz diplomás orvost. Belgyógyászati, nephrológiai vagy in-fektológiai szakvizsga előnyt jelent. Az állás egy műszakos munkakörben azonnal betölthető. Bérézés a közal-kalmazotti bértábla szerint.

A győri Petz Aladár Megyei Okta-tó Kórház főigazgató főorvosa állást hirdet a III. sz. Pszichiátriai és Men-tálhigiénés Osztályára *szakorvos* vagy szakvizsga előtt álló *rezidens* részére. (Érdeklődni lehet tel./fax: 96/418-244/1300 e-mail: vargag@petz.gyor.hu)

A győri Petz Aladár Megyei Okta-tó Kórház főigazgató főorvosa állást hirdet a TÁMASZ Krízis és Drogam-bulanciára, szakorvosi állás betölté-sére. (Érdeklődni lehet tel./fax: 96/418-244/1300 e-mail: vargag@petz.gyor.hu)

KONGRESSZUSI HÍREK

2002. OKTÓBER–NOVEMBER*

2002. október 1.: A Magyar Higiénikusok Társasága Kongresszusa, Kecskemét, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 1.: „A diabetes mellitus és az endokrin betegségek összefüggései” Tudományos Ülés, Budapest, Információ: Somogyi Anikó dr., Pusztai Péter dr., Sármán Beatrix dr., Ruzicska Éva dr., Herold Magdolna, Semmelweis Egyetem, Budapest, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Tel: 266-0926/5593

2002. október 2.: XVI. Nyugat Pannon Neurologiai Symposium, Győr, Információ: Csányi Attila dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 2–5.: A Magyar Fül- Orr- Gégeorvosok Egyesülete 37. Nemzeti Kongresszusa, Siófok, Információ: Pytel József dr., Hirschberg Andor dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 3.: Fiatal Traumatológusok Kongresszusa, Sopron, Információ: Dékány Sándor dr., Tel.: 06-96-418-244/1290

2002. október 3–5.: Az Osztrák és a Magyar Traumatológus Társaság Közös Kongresszusa, Sopron, Információ: Kiss Gyula dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 3–5.: A Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-Magyarországi Területi Szervezetének Tudományos Ülése, Eger, Információ: Gyetvai Gyula dr., <http://www.euuzlet.hu/egribelgyogyasz>, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 3–5.: Országos Alapellátási Kongresszus, Budapest, Információ: Riesz Tamás dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 4–5.: A Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekkardiológiai Szekciójának Tudományos Ülése, Balasagyarmat, Információ: Matuz Ilona dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 4–5.: Magyar Artroskopos Társaság V. Kongresszusa, Salgótarján, Információ: Palkonyai Gábor dr., Tel.: 06-32-522-080

2002. október 4–5.: Csontanyagcsere betegségek radiológiai diagnosztikája, Budapest, Információ: Mester Ádám dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 4–6.: II. Magyar Gyermeksebész Hétvége, Lakitelek, Információ: Schäfer József dr., <http://www.euuzlet.hu/gyermeksebész>, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 4–6.: Mukopoliszacharidózis Konferencia, Leányfalu, Információ: Sólyom Enikő dr., Román Tamásné, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 7–10.: A Magyar Mikrobiológiai Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, Információ: Minárovits János dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 10–12.: „Első gyermekvállalás” A Magyar Család- és Nővédelmi Tudományos Társaság Tudományos Kongresszusa és Éves Közgyűlése, Balatonaliga, Információ: Bódis József dr., Tel: 06-72-533-191, e-mail: bodisj@freemail.hu

2002. október 10–12.: Magyar Kardiovaszkularis Rehabilitációs Társaság Kongresszusa, Miskolc, Információ: Bíró Barna dr., Tel.: 06-46-368-622/336

2002. október 10–11.: Magyar Oxyológiai Társaság VIII. Őszi Szimpóziuma, Bükkfürdő, Információ: Puskás Tivadar dr., Tel.: 06-94-312-255

2002. október 10–12.: A Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság Debreceni Szimpóziuma és a Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság Haemostaseológiai Munkabizottság Fóruma, Debrecen, Információ: Hársfalvi Jolán dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 11.: A Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekdiabetes Szekciójának Tudományos Ülése, Szeged, Információ: Megyeri Pál dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 11–12.: Fiatal Angiológusok III. Országos Fóruma, Balatonkenese, Információ: Baranyai Árad dr., Nagyné Szalay Klára, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 11–12.: II. Szegedi Echocardiographiás Napok, Szeged, Információ: Forster Tamás dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 11–13.: A Magyar Gerontológiai Társaság Kongresszusa, Budapest, Információ: Császár Albert dr., Vértes László dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 11–13.: Vállalkozó Háziorvosok X. Országos Konferenciája, Ráckeve, Információ: Békássyné Kocsis Györgyi dr., Komáromi Zoltán dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 12.: A Magyar Dietetikusok Országos Szövetségének VI. Szakmai Konferenciája, Budapest, Információ: Kubányi Jolán, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 12.: Cardiovascularis Symposium IV., Budapest, Információ: Borbola József dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplusl@mail.datanet.hu

2002. október 12–13.: Magyar Sebész Társaság Nyugat-Dunántúli Csoportjának 49. Kongresszusa, Dunaújváros, Információ: Szendrényi Vilmos dr., Tel.: 06-25-550-260

2002. október 14–19.: A Nemzetközi Orvosi Hidrológiai és Klimatológiai Társaság 34. Kongresszusa, Budapest, Információ: Bender Tamás dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. október 15–18.: HUNGAROMED- 3. Nemzetközi egészségügyi és orvostechnikai szakkiallítás és konferencia, Budapest, Információ: Hungexpo Rt., Tel.: 263-6494

2002. október 16–19.: A Magyar Üzemegészségügyi Társaság XXII. Kongresszusa, Eger, Információ: Grónai Éva dr., Tel.: 476-1166

2002. október 17.: Magyar Katona Katasztrófaorvostani Társaság 2002. évi Tudományos Konferenciája, Budapest, Információ: Liptay László dr., Tel.: 320-1484

2002. október 17–18.: VI. Magyar Alzheimer Konferencia, Győr, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. október 17–18.: A Magyar Sebkezelő Társaság V. Kongresszusa, Budapest, Információ: Sugár István dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. október 17–19.: Országos Plasztikai Sebészeti Kongresszus, Budapest, Információ: É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. október 17–19.: VI. Nemzeti Orvosi Laser Kongresszus, Budapest, MTA, Információ: Gáspár Lajos dr., Tel.: 235-0024, e-mail: ectoderm@mail.matav.hu

2002. október 17–19.: A Magyar Addiktológiai Társaság IV. Országos Kongresszusa, Balatonfüred, Információ: Sinéger Eleonóra dr., Tel.: 200-2530, e-mail: sineger@matanet.hu

2002. október 18.: Magyar Onkológusok Társasága Észak-kelet-magyarországi Tagozatának XLV. Onkológiai Tudományos Továbbképzése, Debrecen, Információ: Juhász Lajos dr., Tel.: 06-42-417-974

2002. október 18.: 2. Magyar Háromdimenziós Ultrahang Kongresszus, Budapest, Információ: Kovács Attila dr., <http://www.euuzlet.hu/3dultrahang>, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. október 18.: Fiatal Orvosok Fóruma, Kecskemét, Információ: Abonyi Gézné dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. október 18–19.: A Magyar Sebész Társaság Nyugat-Dunántúli Csoportjának 49. Kongresszusa, Dunaújváros, Információ: Szendrényi Vilmos dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. október 18–19.: Magyar Nőorvos Társaság Dél-Magyarországi Szekciójának Ülése, Információ: Németh Gábor dr., Tel.: 06-62-545-499

2002. október 19–20.: A Magyarországi Fájdalom Társaság 2002. Évi Konferenciája, Siófok, Információ: Vécsey László dr., Tel.: 06-62-545-348, e-mail: vecsi@nepsy.szote.hu-szeged.hu

2002. október 24–26.: Dental World 2002, Nemzetközi Fogászati Konferencia és Szakkiallítás, Budapest, Információ: Gyenes Mónika dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 7–8.: IX. Szent-Györgyi Napok, Szeged, Információ: Szabó Gyula dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 7–9.: A Magyar Szívsebészeti Társaság IX. Kongresszusa, Zalaegerszeg, Információ: Szabolcs Zoltán dr., Tel.: 355-3611

2002. november 7–9.: A Magyar Arteriosclerosis Társaság XIV. Kongresszusa, Sopron, Információ: Szollár Lajos dr., Paragh György dr., Tel.: 311-6687

2002. november 7–9.: A Magyar Gyermekorvosok Társasága Gyermekpulmonológiai Szekciójának Tudományos Ülése, Törökbalint-Dobogókő, Információ: Márialigeti Tivadar dr., Tel.: 06-23-511-570, e-mail: tbt@matavnet.hu

2002. november 7–9.: Recent Advances in Osteoarthritis Research, Budapest, Információ: Mersich J. István, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 7–9.: A Magyar Táplálkozástudományi Társaság Vándorgyűlése, Eger, Információ: Balázné, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 7–10.: 2nd EFES Regional Czech-Hungarian-Polish-Romanian-Slovak Postgraduate Course in Endocrinology, Debrecen, Információ: Nagy Endre dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 8.: Fiatal Sebészek Fóruma, Nyíregyháza, Információ: Nábrádi Zoltán dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 8–9.: Lillafüredi Pszichiátriai Napok, Miskolc-Lillafüred, Információ: Füredi János dr., Geró Katalin, É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 8–10.: VIII. Országos Sürgősségi Konferencia, Nyíregyháza, Információ: Pikó Károly dr., Tel.: 06-42-465-666/1740

2002. november 14–16.: A Magyar Nephrológiai Társaság Nagygyűlése, Siófok, Információ: MOTESZ, Tel.: 311-66-87

2002. november 15–16.: Házi Gyermekorvosok Egyesülete Szakpolitikai Konferenciája, Budapest, Információ: Kádár Ferenc dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 15–16.: VIII. Szakpolitikai Konferencia, Budapest, Információ: Kádár Ferenc dr., Tel.: 3300-900

2002. november 15–16.: Gyermekdiabetes Szekció Tudományos Ülése, Dobogókő, Információ: Madácsy László dr., Tel.: 334-3186

2002. november 15–16.: „A gastroesophagealis reflux betegség (GERD) extra-gastrointestinalis manifesztációi” Interdiszplináris Consensus-Konferencia, Budapest, Információ: Lonovics János dr., Simon László dr., Tulassay Zsolt dr., Wittman Tibor dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 21–23.: A Magyar Belgyógyász Társaság 39. Nagygyűlése, Budapest, Információ: Nemesánszky Elemér dr., Tel.: 438-8400

2002. november 20–23.: A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság II. Kongresszusa, Budapest, Információ: Szántó János dr., Bodoky György dr., Tel.: 455-8107, e-mail: h9325bod@ella.hu

2002. november 22.: A MIOT és az MPT Igazságügyi Pszichiátriai és Pszichológiai Szekciójának Esetbemutató Tudományos Ülése, Budapest, Információ: Kuncz Elemér dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

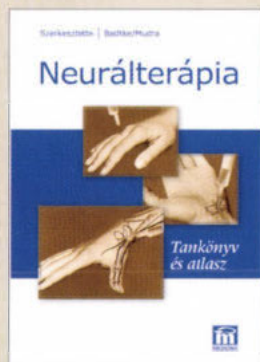
2002. november 28–30.: ESS 6. Kongresszusa és a Fiatal sebészek Angol Nyelvű Kazuisztikai Fóruma, Budapest, Információ: Kiss János dr., É+L Kongresszus és Kiállításszervező Kft, e-mail: eplust@mail.datanet.hu

2002. november 29–30.: A Magyar Onkológusok Társasága Konferenciája, Kecskemét, Információ: Balogh Ádám dr., Szűcs Miklós dr., Tel.: 06-62-545-461, e-mail: balogh@surg.szote.hu-szeged.hu

2002. november 29–30.: Életöröm és életmód 2002. Szimpózium, Bükkfürdő, Információ: Fehér János dr., Semmelweis Egyetem, Budapest, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Tel.: 266-0926/5593

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

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ajánlata



Neurálterápia Tankönyv és atlasz

Szerkesztette: G. Badtke, I. Mudra

Fordította: Hegyi Gabriella

Az orvosok neurálterápia iránti érdeklődése az utóbbi évtizedekben megnőtt, nem utolsósorban azért, mert a funkcionális szemlélet térhódítása, célszerű alkalmazása a medicinában bizonyos jelenségek új alapokon nyugvó magyarázatát tette lehetővé. A hagyományos kezelés mellett a reflexterápiás és természetes gyógymódokat maguk a betegek is egyre inkább ésszerű alternatívának tartják. Lehetőségei – mint minden más orvosi gyakorlatéi – csak akkor használhatók ki teljesen, ha a vele járó terápiás tevékenység elméletileg és gyakorlatilag egyaránt jól megalapozott.

A szerzők az orvostudomány különböző szakterületein évek óta aktív és sikeres neurálterapeuták. Könyvük biztosítja a módszert most megismerőknek a fájdalomterápia szempontjából nélkülözhetetlen ismereteket tevékenységük megkezdéséhez, egyszersmind lehetővé teszi a neurálterápiában már jártas kollégák ismereteinek elmélyítését. A szöveg megértését számos illusztráció segíti.

Az alternatív gyógymódok iránt érdeklődőknek, a módszert tanuló, illetve már alkalmazó orvosoknak egyaránt ajánljuk a könyvet.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 200 oldal Bolti ár: 3800 Ft

Lencz László **A hagyományos kínai orvoslás**

A nem konvencionális orvoslás izgalmas, átfogó rendszere a 4000 éves múltra visszatekintő hagyományos kínai orvoslás. Ez a hiánypótló munka összefoglaló, rendszerező módon dolgozza fel a kínai orvoslás teljes körét, amely – a legismertebb akupunktúra mellett – a dietetikát, a mozgásterápiát és a fitoterápiát is magába foglalja. A téma tudományos áttekintése mellett a könyv értékét növelik a lebilincselően megírt, idézetekkel gazdagított történeti áttekintés és a szerző személyes gondolatai.

Ajánlott a nem konvencionális orvoslásban jártas, vagy azt éppen most elsajátítani kívánó szakembereknek, a hagyományos kínai orvoslás vizsgára készülőknek, a téma iránt érdeklődő orvosoknak és orvostanhallgatóknak, valamint bátran ajándékozható – közérthető stílusa miatt – a laikus olvasónak is.

Formátum: 168 × 238 mm Terjedelem: 380 oldal Bolti ár: 4900 Ft



MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT.

1054 Budapest, Zoltán utca 8. Levélcím: 1245 Budapest, 5. Pf. 1012

E-mail: medkiad@axelero.hu Honlap: www/medicina-kiado.hu

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

hps

heart protection study

MEGJELEN

- **Hatékonyság**
- **Bizonyíték**
- **Tapasztalat**

A ZOCOR Heart Protection Study-ban tanulmányozott dózis 40 mg volt.



MSD KFT.*
1123 Budapest,
Alkotás u. 50.
Tel.: 224-8200
Fax: 224-8282

A ZOCOR felírása előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást.

A ZOCOR (simvastatin) a MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. bejegyzett védjegye
*A MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. leányvállalata
Copyright © 2002 MERCK & CO., Inc., Minden jog fenntartva.
07-2003-ZCR-02-H-12-JA

ZOCOR
(simvastatin, MSD)
ERŐ A HOSSZÚ TÁVÚ TÚLÉLÉSHEZ

Keresse fel honlapjainkat: <http://www.merck.com> és www.zocor.com